

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**  
**MAESTRIA EN BIOQUIMICA CLINICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN**  
**LABORATORIO (1era Versión)**



**EVALUACION DE LA INOCUIDAD DE UN PRODUCTO NATURAL  
NUTRACÉUTICO A BASE DE AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA  
(*Chenopodium quinoa*) Y TARWI (*Lupinus mutabilis*), SOBRE LOS NIVELES DE  
SODIO, POTASIO Y ÁCIDO URICO SERICO COMO INDICADORES PARA  
ALCANZAR LA HOMEOSTASIA EN DIABETICOS Y/O SOBREPESO.**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUIMICA CLINICA Y  
GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO**

Presentado por:

**Lic. ELIA SOLEDAD MENDOZA OCAMPO**

LA PAZ – BOLIVIA  
2022



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**  
**MAESTRIA EN BIOQUIMICA CLINICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN**  
**LABORATORIO (1era Versión)**



**EVALUACION DE LA INOCUIDAD DE UN PRODUCTO NATURAL  
NUTRACÉUTICO A BASE DE AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA  
(*Chenopodium quinoa*) Y TARWI (*Lupinus mutabilis*), SOBRE LOS NIVELES DE  
SODIO, POTASIO Y ÁCIDO URICO SERICO COMO INDICADORES PARA  
ALCANZAR LA HOMEOSTASIA EN DIABETICOS Y/O SOBREPESO.**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUIMICA CLINICA Y  
GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO**

Presentado por:

Lic. ELIA SOLEDAD MENDOZA OCAMPO

Tutores:

EDUARDO LUCIO GONZALES DÁVALOS, PHD  
RICARDO ENRIQUE GRADOS TORREZ, PHD.

LA PAZ – BOLIVIA  
2022



**MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN  
 LABORATORIO**  
**ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS**  
**EQUIVALENTE AL 80%**

**Fecha:** La Paz, ..... de ..... de 2022  
**Programa:** Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio  
**Título del Tema:** "EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE UN PRODUCTO NATURAL NUTRACÉUTICO A BASE DE AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA (*Chenopodium quinoa*) Y TARIHI (*Laportea nutans*), SOBRE LOS NIVELES DE SODIO, POTASIO Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO COMO INDICADORES PARA ALCANZAR LA HOMEOSTASIA EN DIABÉTICOS Y CON SOBREPESO"  
**Postulante:** Lic. Elia Soledad Mendoza Ocampo  
**Tutor:** Eduardo Lucio Gonzales Dávalos Ph.D.  
 Ricardo Enrique Grados Torrez Ph.D.  
**Tribunal:** Dra. Sara Pérez

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li> <li>• Rigor científico</li> <li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li> </ul>	30%	30%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	19%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	20%
4	Bibliografía	20%	17%
5	Claridad del documento presentado	10%	10%
<b>TOTAL</b>		<b>100%</b>	<b>95%</b>

**Comentarios:**  
*Uso de terminos y abreviaciones  
 Revisar el sentido de palabras y  
 palabras.*

**NOTA.-** La calificación mínima de aprobación es de 71%



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN  
LABORATORIO  
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS  
EQUIVALENTE AL 60%

Fecha: La Paz, ..... de ..... de 2022  
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio  
Título del Tema: "EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE UN PRODUCTO NATURAL NUTRACÉUTICO A BASE DE AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA (*Chenopodium quinoa*) Y FARWI (*Lycopersicon esculentum*), SOBRE LOS NIVELES DE SODIO, POTASIO Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO COMO INDICADORES PARA ALCANZAR LA HOMEOSTASIA EN DIABÉTICOS Y CON SOBREPESO"  
Postulante: Lic. Elia Soledad Mendoza Ocampo  
Tutor: Eduardo Lucio Gonzales Divasos Ph.D.  
Ricardo Enrique Grados Torres Ph.D.  
Tribunal: M.Sc. Pablo Irujoa Schmeisser

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li> <li>• Rigor científico</li> <li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li> </ul>	30%	25
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	15
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	15
4	Bibliografía	20%	17
5	Claridad del documento presentado	10%	8
TOTAL		100%	80

Comentarios:

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

FIRMA REVISOR



**MAESTRÍA EN TECNOLOGÍA BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO**  
**ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS**  
**EQUIVALENTE AL 80%**

**Fecha:** La Paz, 25 de Julio de 2022  
**Programa:** Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio  
**Título del Tema:** "EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE UN PRODUCTO NATURAL NUTRACÉUTICO A BASE DE AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA (*Chenopodium quinoa*) Y TAIMI (*Euphorbia umbellata*), SOBRE LOS NIVELES DE SODIO, POTASIO Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO COMO INDICADORES PARA ALCANZAR LA HOMEOSTASIA EN DIABÉTICOS Y CON SOBREPESO"  
**Postulante:** Lic. Elia Soledad Mendoza Ocampo  
**Tutor:** Eduardo Lacio Gonzales Dávalos Ph.D.  
 Ricardo Enrique Grados Torres Ph.D.  
**Tribunal:** Dr. Bernardo Torrico Arzady

N°	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li> <li>• Rigor científico</li> <li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li> </ul>	30%	20%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	15%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	15%
4	Bibliografía	20%	20%
5	Claridad del documento presentado	10%	6%
<b>TOTAL</b>		<b>100%</b>	<b>76%</b>

**Comentarios:** TESIS APROBADA  
 - Cumplir con todas las correcciones y observaciones realizadas.

**NOTA.-** La calificación mínima de aprobación es de 70%

**FIRMA REVISOR**

Dr. Bernardo Torrico Arzady MSc  
 DOCENTE TITULAR EMÉRITO  
 UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

## **DEDICATORA**

*Dedicado a mi padre Elio Mendoza Vila,  
por protegerme, creer en mí hasta el último  
momento y sobre todo por su amor  
incondicional*

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por poner en mi camino a personas correctas que me ayudaron a crecer como persona y profesionalmente.

A mi padre Elio Mendoza, por el apoyo incondicional, la paciencia y el amor que me dio durante sus años de vida.

Al equipo de Investigación del Instituto de Investigación Fármaco – Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas- UMSA, por abrir sus puertas para realizar el presente trabajo.

A mí amada familia que me apoyo, aun sin comprender mi ideología. A

mis tutores por su paciencia y su confianza.

Sobre todo a ti, que me ayudaste en los malos momentos, que me enseñó que la vida puede ser hermosa a pesar de las adversidades, y por creer en mí.



## Tabla de contenido

1. INTRODUCCION.....	10
II. MARCO TEORICO .....	12
2.1. Fisiopatología del sobrepeso, Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial ....	12
2.1.1. Obesidad .....	12
2.1.2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).....	14
2.1.2.1. Biosíntesis de la insulina .....	18
2.1.3. Hipertensión Arterial .....	21
2.2. EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDAD, DM2 E HIPERTESION ARTERIAL .....	24
2.2.1. Epidemiología de obesidad en Latinoamérica.....	24
2.2.2. Epidemiología de sobrepeso y obesidad en Bolivia .....	25
2.2.3. Epidemiología de DM2 en Latinoamérica.....	26
2.2.4. Epidemiología de DM2 en Bolivia.....	28
2.3. Relación de sodio y potasio en la DM2 .....	29
2.3.1. Niveles de sodio sérico en la DM2 .....	29
2.3.2. Relación del potasio sérico con la resistencia a la insulina .....	30
2.4. Relación de sodio y potasio con hipertensión arterial (HTA).....	32
2.4.1. Alteraciones en la Hipertensión Arterial (HTA).....	37
2.5. Relación del ácido úrico sérico con la obesidad y DM2 .....	38
2.5.1. Excreción de ácido úrico .....	39
2.6. Definición de Nutracéuticos .....	40
2.6.1. Nutracéuticos en Bolivia .....	41
2.6.1.1. Quinoa ( <i>Chenopodium quinoa</i> ).....	42
A. Posible efecto molecular antihipertensivo de la proteína de Quinoa ( <i>Chenopodium quinoa</i> ) como inhibidor de la ECA (Enzima Convertidor de Angiotensina).....	43
_Toc1110309282.6.1.2.Amaranto ( <i>Amaranthus caudatus</i> ).....	48
A. Posible acoplamiento molecular de los péptidos del Amaranto ( <i>Amaranthus caudatus</i> ), como antihipertensivo. ....	49

2.6.1.3. Tarwi ( <i>Lupinus mutabilis</i> ).....	55
3. ANTECEDENTES.....	57
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	59
5. JUSTIFICACION.....	62
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	63
7. OBJETIVOS.....	64
7.1. Objetivo General.....	64
7.2. Objetivos Específicos.....	64
8. DISEÑO METODOLOGICO .....	65
8.1. Tipo de estudio.....	65
8.2. Sitio de estudio.....	65
8.3. Población y muestra .....	65
8.4. Técnicas y procedimientos .....	67
A. TOMA DE MUESTRA SANGUINEA (Método al Vacío).....	67
2. Procedimiento .....	67
3. Materiales para la cuantificación sérica de sodio, potasio y ácido úrico .....	69
1. Cuantificación Sérica de Sodio.....	69
2. Cuantificación Sérica de Potasio.....	70
3. Cuantificación Sérica de Ácido Úrico .....	70
4. Control de calidad .....	71
8.5. Análisis estadístico.....	71
9. ASPECTOS BIOETICOS .....	72
10. RESULTADOS .....	73
11. DISCUSION .....	97
12. CONCLUSIONES .....	108
13. BIBLIOGRAFIA .....	109
ANEXOS .....	134

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Vías de señalización implicadas en la secreción de insulina por las células $\beta$ en condiciones fisiológicas y patológicas .....	16
Figura 2	Efectos de la estimulación de la insulina en el tejido adiposo sano e hipertrófico.....	18
Figura 3	Los principales sistemas neuroendocrinos implicados en la regulación de la presión arterial.....	22
Figura 4	Mecanismos por los que la obesidad conduce a hipertensión, diabetes y dislipemia.....	23
Figura 5	Tasas de sobrepeso y obesidad en América Latina .....	25
Figura 6	Número de casos de DM2, en Bolivia por departamento.....	28
Figura 7	Bomba de sodio y potasio.....	32
Figura 8	Las mejores conformaciones de FHPFPR, NWFPLPR y NIFHPF contra ACE.....	46
Figura 9	Estructuras de la enzima convertidora de angiotensina.....	54
Figura 10	Toma de muestra sanguínea por el método al vacío.....	68
Figura 11	Centrifuga con rotor de ángulo fijo.....	68

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	AVAL ETICO.....	134
Anexo 2	CONSENTIMIENTO INFORMADO APROBADO POR COMITÉ CIENTÍFICO INTERNO.....	135
Anexo 3	HISTORIA CLINICA.....	136

## ABREVIATURAS

<b>ACE</b>	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>ACV</b>	Accidente Cerebrovascular
<b>AKT</b>	Proteína Quinasa
<b>ALAD</b>	Asociación Latinoamericana de Diabetes
<b>Ang I,II</b>	Angiotensina I, II
<b>AQT</b>	Amaranto ( <i>Amaranthus caudatus</i> ), Quinoa ( <i>Chenopodium quinoa</i> ) y Tarwi ( <i>Lupinus mutabilis</i> )
<b>ARB</b>	Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II
<b>ASDI</b>	Agencia Sueca de Cooperación Internacional para el Desarrollo
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
<b>CONICET</b>	Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
<b>CVD</b>	Enfermedades Cardiovasculares
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus 2
<b>EDSA</b>	Encuesta de Demografía y Salud
<b>ECA</b>	Enzima Convertidor de Angiotensina
<b>ENT-1</b>	Endotelina-1
<b>ER</b>	Retículo Endoplasmático
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>FADH2</b>	Forma reducida de la flavina adenina dinucleótido.
<b>FAO</b>	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

<b>FFA</b>	Ácido Graso Libre
<b>FG</b>	Filtración Glomerular
<b>GTU2</b>	Transportador de glucosa 2
<b>GLUT4</b>	Transportadora de glucosa 4
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>IAAP</b>	Polipéptidos Amiloides de los Islotes
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IP2</b>	Inositol 1,3-bisfosfato;
<b>[K<sup>+</sup>]</b>	Concentración sérico de potasio
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>IP3</b>	Inositol 1,4,5-trifosfato
<b>IR adiposo</b>	Respuesta a la estimulación de la insulina por parte del tejido adiposo
<b>IRC</b>	Insuficiencia Renal Crónica
<b>IRS 1</b>	Sustratos Receptores de Insulina 1
<b>IRS 2</b>	Sustratos Receptores de Insulina 2
<b>[Na<sup>+</sup>]</b>	Concentración sérico de sodio
<b>NADH</b>	Forma reducida de la Nicotinamida Adenina Dinucleótida
<b>NHANES</b>	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
<b>NO</b>	Óxido Nítrico

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PA</b>	Presión Arterial
<b>PI3K</b>	Fosfatidil Inositol 3 cinasa
<b>P2X</b>	Receptor purinérgico X
<b>P2Y</b>	Receptor purinérgico Y;
<b>SNIS</b>	Sistema Nacional de Información en Salud
<b>SRAA</b>	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
<b>ROMK</b>	Canal Medular Renal Externo, siglas en inglés de renal outer medullary K <sup>+</sup> channel
<b>ROS</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>RPM</b>	Revoluciones Por Minuto
<b>RYR</b>	Canal Receptor de Rianodina
<b>SERCA</b>	Ca <sup>2+</sup> -ATPasa del Retículo Sarcoendoplasmático
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>TFG</b>	Tasa de Filtrado Glomerular
<b>UA/AU</b>	Ácido Úrico Sérico
<b>UPR</b>	Respuesta de proteína desplegada.

**EVALUACION DE LA INOCUIDAD DE UN PRODUCTO NATURAL NUTRACÉUTICO A BASE DE AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA (*Chenopodium quinoa*) Y TARWI (*Lupinus mutabilis*), SOBRE LOS NIVELES DE SODIO, POTASIO Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO COMO INDICADORES PARA ALCANZAR LA HOMEOSTASIA EN DIABÉTICOS Y OBESOS.**

RESUMEN

El Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS) estima que en el país, la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), es de 6.6 % lo que quiere decir que aproximadamente 362.00 personas presentarían la enfermedad, lo cual repercutiría en las complicaciones de esta patología, como ser las retinopatías, la nefropatía diabética, la neuropatías entre otras. Pero no solo se registran casos de DM2, si no también Hipertensión Arterial y obesidad que en conjunto agravan la calidad de vida de la personas.

El instituto de Investigación Fármaco Bioquímicas - IIFB (Área de Farmacología) de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la UMSA, en base a investigaciones realizadas pre el programa Diabetes, a través de fondos de la cooperación ASDI – Suecia, ha desarrollado un producto Nutracéutico en estudio basado en AMARANTO (*Amaranthus caudatus*), QUINUA (*Chenopodium quinoa*) y TARWI (*Lupinus mutabilis*) AQT. Con el objetivo de coadyuvar en el tratamiento de las patologías No Transmisibles como ser DM2, Hipertensión Arterial y sobrepeso. El propósito de este trabajo es realizar un estudio de la inocuidad del producto Nutracéutico, en relación a los electrolitos Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> sérico y del ácido úrico sérico. Si bien la alteración de dichos metabolitos pueden traer alteraciones y complicaciones en el tratamiento de dichas patologías. Se ha observado que después de tres meses de consumo del producto natural AQT no hubo una alteración significativa en relación a los electrolitos Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> y de ácido úrico sérico, posiblemente debido a la inhibición de la Enzima Convertidor de la Angiotensina, así mismo a la aldosterona que es una hormona que participa en la regulación de la homeostasis de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> séricos.

Palabras claves: Sodio, Potasio, Ácido Úrico, Nutracéutico.



**SAFETY EVALUATION OF A NATURAL NUTRACEUTICAL PRODUCT BASED ON AMARANTH (*Amaranthus caudatus*), QUINOA (*Chenopodium quinoa*) AND TARWI (*Lupinus mutabilis*), ON THE LEVELS OF SODIUM, POTASSIUM AND SERUM URIC ACID AS INDICATORS TO ACHIEVE HOMEOSTASIS IN DIABETICS AND OBESE.**

ABSTRACT

The National Health Information System (SNIS) estimates that in the country, the prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), is 6.6%, which means that approximately 362,000 people would present the disease, which would affect the complications of this pathology, such as retinopathies, diabetic nephropathy, neuropathies among others. But not only cases of DM2 are recorded, but also arterial hypertension and obesity that together aggravate people's quality of life.

The Biochemical Pharmaceutical Institute (Pharmacology Area) of the Faculty of Pharmaceutical and Biochemical Sciences of the UMSA, based on research carried out before the Diabetes program, through funds from the ASDI – Sweden cooperation, has developed a Nutraceutical product in a study based on in AMARANTH (*Amaranthus caudatus*), QUINOA (*Chenopodium quinoa*) AND TARWI (*Lupinus mutabilis*) AQT. With the aim of contributing to the treatment of non-communicable pathologies such as DM2, obesity and hypertension. The purpose of this work was to carry out a study of the safety of the Nutraceutical product, in relation to serum Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> electrolytes, as well as serum uric acid. Although the alteration of said metabolites can bring alterations in the pathologies, complicating the treatment of said pathologies. It has been observed that after three months of consumption of the natural product AQT there was no significant alteration in relation to the electrolytes Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> and serum uric acid, possibly due to the inhibition of the Angiotensin Converting Enzyme, likewise to aldosterone, which is a hormone that participates in the regulation of serum Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> homeostasis.

Keywords: Sodium, Potassium, Uric Acid, Nutraceutical.

## 1. INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los trastornos metabólicos más comunes en todo el mundo y su desarrollo se debe principalmente a una combinación de dos factores principales: secreción defectuosa de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder a la misma. (Roden M, 2019). La liberación y la acción de la insulina debe satisfacer con precisión la demanda metabólica; por tanto, los mecanismos moleculares implicados en la síntesis y liberación de insulina, así como la respuesta de los tejidos a la insulina, deben estar estrictamente regulados. Por tanto, defectos en cualquiera de los mecanismos implicados pueden dar lugar a un desequilibrio metabólico que conduzca a la patogenia de la DM2. (García U ,2020).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las Enfermedades No Transmisibles (ENT) fueron la causa de la mortalidad de 41 millones de personas por año, equivalente al 71 % de las muertes a nivel mundial (OMS, 2018). La obesidad y el sobrepeso hace referencia a dos ámbitos: el de la salud pública y la prevención asociado con la nutrición y la alimentación saludable. Se conoce que la alimentación no saludable incrementa el riesgo de sobrepeso y obesidad, al mismo tiempo puede desencadenar DM2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, e insuficiencia renal.

El Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia, informo que en los últimos cinco años, el registro de DM2 se incrementó en un 30 %, de 64.136 en 2010 a 89.916 en 2015. Se estima que para el 2020 la cifra de pacientes con esta enfermedad llegue a 180 mil. (OMS, 2016). En la actualidad se han desarrollado productos para la prevención y el tratamiento de patologías no transmisibles, uno de ellos son los alimentos Nutracéuticos, que tienen un alto valor nutricional y medicinal, que es utilizado como un producto de tratamiento y prevención de desórdenes metabólicos, sobre todo, evita los efectos secundarios del tratamiento farmacológico conocido. (Bodi et al., 2007).

Los cereales producidos en la región Altiplánica de Bolivia como el Amaranto (*Amaranthus caudatus*), Quinoa (*Chenopodium quinoa*) y Tarwi (*Lupinus mutabilis*), además de contener macronutrientes (proteínas, carbohidratos, ácidos grasos y fibra), minerales y vitaminas con un alto valor nutricional para la dieta (FAO/WHO, 2013; Valcarcel et al., 2012), previene el sobrepeso y por tanto las enfermedades cardiovasculares, al mismo tiempo contribuye al tratamiento farmacológico de la Diabetes tipo 2 e hipertensión.

Por lo expuesto en el presente trabajo, se pretende evidenciar si el producto Nutracéutico basado en Amaranto (*Amaranthus caudatus*), Quinoa (*Chenopodium quinoa*) y Tarwi (*Lupinus mutabilis*), coadyuva al tratamiento de la DM2, sobrepeso e Hipertensión, mejorando el estado de salud de los pacientes, regulando y manteniendo los niveles normales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , tras el consumo del producto, al mismo tiempo se evalúa los niveles del ácido úrico sérico.

## II. MARCO TEORICO

### 2.1. Fisiopatología del sobrepeso, Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial

#### 2.1.1. Obesidad

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Una forma simple de medir la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que es calculado con el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Una persona con un IMC igual o superior a 30 es considerada obesa y con un IMC igual o superior a 25 es considerada con sobrepeso (Tabla 1). El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, dislipidemia, Hipertensión y la aterosclerosis, en gran parte debido a su secreción de adipocinas excesivas.(OMS,2018).

Tabla 1. Clasificación del IMC, según OMS

Classification	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
<b>Underweight</b>	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
<b>Normal range</b>	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
<b>Overweight</b>	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
<b>Obese</b>	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Fuentes: Adapte from WHO, 1995; WHO, 2000 and WHO, 2004

Según la primera ley de la termodinámica, la obesidad es la consecuencia del desequilibrio entre el consumo y el aporte de energía. (Flier JS, 1998). Para que el organismo pueda realizar los procesos vitales, requiere energía, que proviene de tres fuentes: carbohidratos, proteínas y ácidos grasos. Estas fuentes son almacenadas por el organismo como glucógeno

y proteínas, pero es limitado su almacenaje. Solamente los depósitos de grasa se pueden expandir por el organismo para poder tener reservas superiores a las necesidades, que posteriormente da origen a la obesidad.

Las grasas consumidas, son utilizadas como fuentes de almacenaje de triglicéridos en los adipocitos, y para la producción de hormonas y los componentes celulares. Esta reserva es utilizada por el organismo, tras el agotamiento de energía. (Klötting N, 2014).

Asimismo, el cuerpo humano obedece las leyes físicas, representadas por el principio de la termodinámica, que indica que la energía no crea ni se destruye, solo se transforma. A medida que se acumulan lípidos en los adipocitos, este se hipertrofia hasta alcanzar su tamaño máximo, y se forman nuevos adipocitos a partir de los per adipocitos también denominados células adiposas precursoras y se establece la hiperplasia.

En pacientes adultos, predomina la hipertrofia sobre la hiperplasia, por lo tanto su tratamiento se complica en función al tiempo y de la medicación. Además la distribución de los adipocitos y su capacidad de diferenciación esta genéticamente condicionada (Hotamisligil GS, 1993). Es decir mientras mayor sea la condición genética para la obesidad, mayor será la probabilidad de que este proceso se desarrolle con el menor esfuerzo y mayor rapidez.

Actualmente la obesidad es un proceso estrictamente regulado por diversos factores, como la exposición a una dieta alta en grasas, que hace que las células precursoras comienzan a proliferar a nivel visceral sin la señal de los adipocitos hipertrofiados (Jonge L et al., 1997).

Cuando un adipocito alcanza su tamaño máximo, se presenta disfunciones en su actividad, que se caracteriza por una disminución a la sensibilidad a la insulina, hipoxia, incremento de los parámetros de estrés intracelular, incremento de la autofagia y la apoptosis, así como también inflamación de tejidos. (Laycock JF, 1996)

### 2.1.2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

El páncreas endocrino cumple funciones esenciales en la regulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La función endocrina del páncreas se encuentra en los Islotes de Langerhans, que son un conjunto de células muy complejas que aproximadamente consta de 3,500 células, que se encuentran suspendidas en el tejido del páncreas exocrino. (Lipsett M et al., 2006).

Los Islotes de Langerhans, están compuestos de cuatro tipos fundamentales de células: células  $\beta$ , productoras de insulina; células  $\alpha$ , productoras de glucagón; las células  $\delta$ , productoras de somastostatina y la células PP, productoras del polipeptido pancreático. También se observa el mecanismo paracrino donde la insulina inhibe la secreción de glucagón, el glucagón estimula la secreción de insulina y la somastostatina inhibe la secreción de ambas hormonas.

Las células  $\beta$ , son capaces de detectar cambios en los niveles de nutrientes, neurotransmisores y hormonas en su entorno, pero es el principal regulador fisiológico de la secreción de insulina es la glucemia. Al mismo tiempo las células  $\beta$  segregan insulina, que tiene la función de disminuir la glucosa en sangre. Por tanto la pérdida y la disfunción de estas células, tiene como consecuencia la diabetes mellitus tipo 2. (Ueno H et al., 2005)

La hiperglucemia que se evidencia en la DM2 es consecuencia de una disminución en la secreción de insulina y la disminución de la capacidad de la hormona para ejercer su función como hipoglucemiante.

#### **Descripción de las células $\beta$**

La plasticidad que presentan las células  $\beta$ , les permite adaptarse a cambios que se producen en la homeostasis fisiológica metabólica. Las células  $\beta$  se regula mediante cuatro mecanismos:

- Apoptosis o muerte celular programada
- Modificaciones en el tamaño celular (hiper o hipoplasia)
- División mitótica de células  $\beta$
- Neo génesis, es decir desarrollo de células  $\beta$  a partir de células precursoras

En neonatos, se evidencia un incremento en la replicación de las células  $\beta$  y también un incremento en la neo génesis, con tasa muy bajas de apoptosis. Durante la infancia y la adolescencia, los procesos de replicación, neo génesis y apoptosis se equilibran para conseguir un balance que garantice un tejido adecuado de células  $\beta$  en la edad adulta. En adultos, el tejido de células  $\beta$  se reduce, por que predomina la apoptosis sobre los demás procesos.

En la figura 1 se observa las vías de señalización implicadas en la secreción de insulina por células  $\beta$  en condiciones fisiológicas ( A ) y los mecanismos que conducen a la disfunción ( B ). (A) La liberación de insulina es desencadena como respuesta a elevadas concentraciones de glucosa en sangre. La glucosa ingresa a la célula a través del transportador GLUT2, posteriormente inicia el catabolismo de la glucosa que incrementa la relación ATP/ADP, los canales de potasio dependientes de ATP se cierran, lo que conduce a la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje permitiendo la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  que desencadena la exocitosis de insulina. Los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  adicionales como P2X, P2Y, SERCA y RYR ayudan a la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  y la secreción de insulina. (B) La hiperglucemia y la hiperlipidemia originan el estrés oxidativo que conduce a la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) que inhibe la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  y activa las señales proapoptóticas. Además, un exceso de (FFA) ácidos grasos no esterificados y la hiperglucemia conduce a la activación de las vías de respuesta de (UPR) proteínas desplegadas apoptóticas y la generación de estrés en el retículo endoplasmático (ER). Los niveles elevados sostenidos de glucosa incrementan la biosíntesis de proinsulina y los (IAAP) polipéptidos amiloides de los islotes, que (ROS) generan especies reactivas de oxígeno.

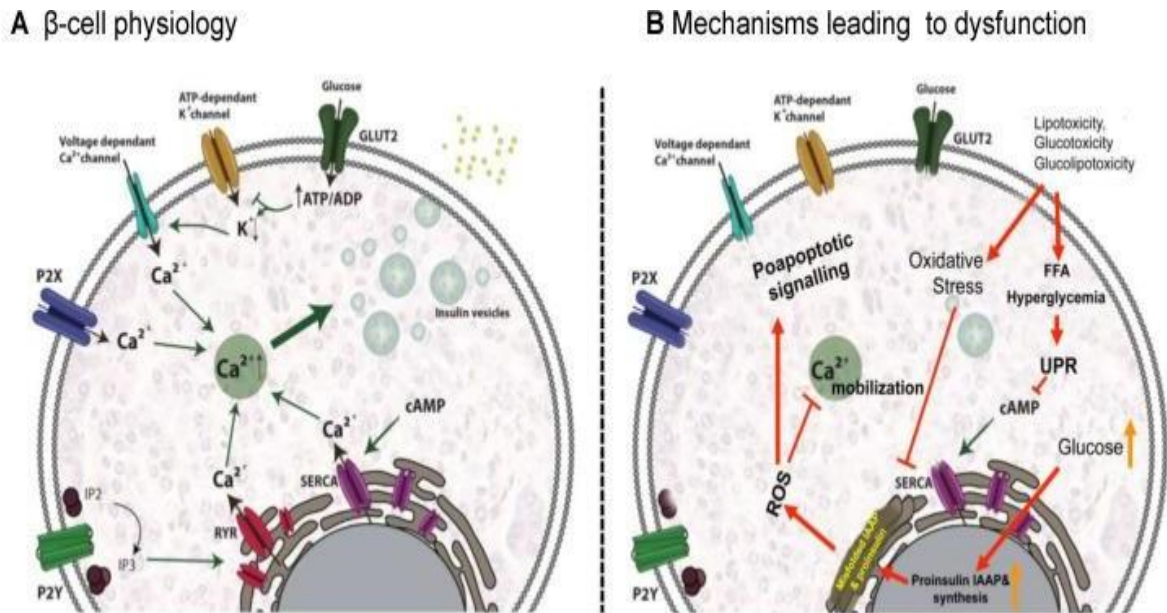


Figura 1. Vías de señalización implicadas en la secreción de insulina por las células  $\beta$  en condiciones fisiológicas y patológicas. GLUT2: transportador de glucosa 2, P2X: receptor purinérgico X; P2Y: receptor purinérgico Y; IP2: inositol 1,3-bisfosfato; IP3: inositol 1,4,5-trifosfato; RYR: canal receptor de rianodina SERCA: Ca<sup>2+</sup>-ATPasa del retículo sarcoendoplasmático; FFA: ácido graso libre, ROS: especies reactivas de oxígeno; UPR: respuesta de proteína desplegada. (Extraído de U. Galicia et al. 2020)

Se ha publicado que en ciertas patologías se altera el equilibrio de la replicación, neogenesis y la apoptosis de las células  $\beta$ , como es el caso en la obesidad y la resistencia a la insulina, donde se produce un incremento del tejido de las células  $\beta$  y por tanto se incrementa la replicación, la neogenesis y como consecuencia el tamaño. Pero, la progresión desde un estadio de insulinoresistencia a la DM2, está asociado a una reducción del tejido de células  $\beta$ , como consecuencia la tasa de apoptosis supera la suma de replicación y neogenesis (Hoang Do O et al., 2015).

Se ha evidenciado que, personas con obesidad pero sin DM2, se acompaña de un incremento de un 50 % en el volumen relativo de las células, pero en personas con DM2



existe una reducción de un 40 % y un 63 % respectivamente, en comparación con los personas normales.

Como respuesta a la estimulación de la insulina por parte del tejido adiposo se conoce como IR adiposo (Adiposo-IR). Adiposo-IR conduce a una supresión alterada de la lipólisis, una absorción defectuosa de glucosa y un incremento en la liberación de FFA en el plasma incluso en presencia de niveles elevados de insulina (Chatterjee S., 2017). Entre los elementos de señalización afectados por el IR adiposo, encontramos que la activación defectuosa de la proteína quinasa (AKT) dificulta la translocación de GLUT4 a la membrana y origina la activación de enzimas lipolíticas que agravan la hiperglucemia (Chatterjee S.,2017). Adiposo-IR, está asociado con la intolerancia a la glucosa y la liberación elevada de FFA en el plasma que se acumula en otros tejidos como el músculo o el hígado. En el caso del hígado, la acumulación de FFA da como resultado una alteración de la señalización de la insulina que promueve la gluconeogénesis hepática y altera la respuesta de la insulina estimulada por la glucosa, lo que induce el desarrollo de DM2.

El incremento de moléculas proinflamatorias circulantes, y un incremento en la liberación local de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) e Interleucina IL-1 $\beta$  e IL-6, facilita la aparición de un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado, también conocido como inflamación metabólica (Roden M, 2019). Este estado inflamatorio crónico se considera una parte clave en la patogenia de la RI y la DM2 (Maki K.C.et al, 2011). Los efectos de la estimulación de la insulina sobre el tejido adiposo sano e hipertrófico se muestran en la Figura 2.

TEJIDO ADIPOSO SALUDABLE

TEJIDO ADIPOSO CON HIPERTROFIA

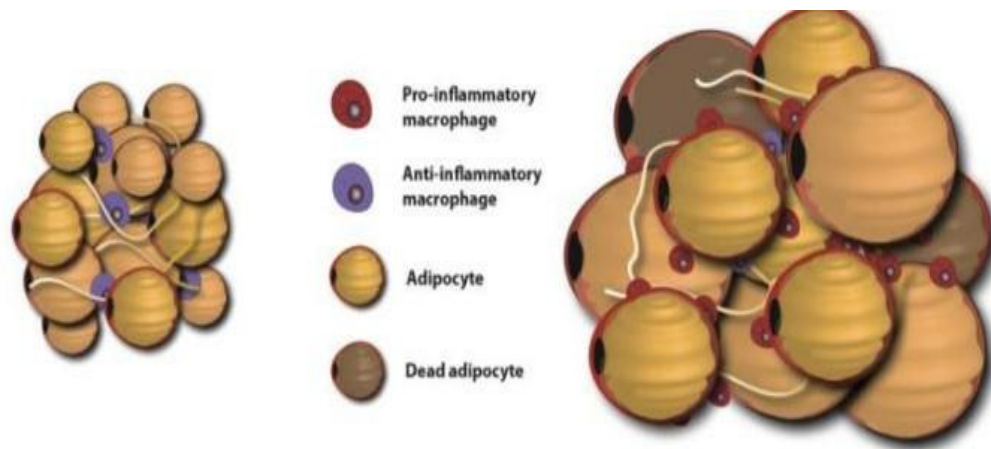


Figura 2. Efectos de la estimulación de la insulina en el tejido adiposo sano e hipertrofico. AGL: ácido graso libre. (Extraído de U. Galicia et al. 2020)

#### 2.1.2.1. Biosíntesis de la insulina

Para que la secreción de la insulina sea adecuada, existen mecanismos que regulan rápidamente la síntesis de la hormona y que permitan su ajuste a las demandas secretoras fluctuantes.

La insulina, precia de un receptor celular, que al unirse empieza a ejercer sus acciones biológicas. Dicho receptor se encuentra en la superficie celular de todas las células que cumplen la función diana de dicha hormona.

Esta hormona, a través de mediadores como los sustratos receptores de insulina (IRS 1 y 2), y el fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), estimula la expresión del gen de la insulina, en una retroalimentación positiva, para permitir que los gránulos secretores siempre estén llenos de hormona dispuestas para ser secretadas (Maechler P, 2001).

El RNAm se traduce en la molécula de preproinsulina en el ribosoma, del retículo endoplasmico, que desempeña un papel esencial en este proceso. Luego se traslada al

aparato de Golgi, donde la molécula pierde el péptido N terminal señal. La proinsulina es empaquetada en gránulos inmaduros junto con una dotación de enzimas proteolíticas (endopeptidasas, prohormona convertasa, carboxipeptidasas) que en el interior del granulo van a transformar la proinsulina en insulina y péptido C. dentro del granulo, la insulina adopta su conformación característica con las dos cadenas peptídicas unidas por dos puentes disulfuro y otro puente intercatenario en la cadena  $\alpha$ . Luego en el granulo maduro, la insulina se agrupa con Zn formando hexámeros.

Cuando el granulo de secreción vacía su contenido al exterior celular, el péptido C es cosecretado en cantidades equimolares con la insulina, por lo que se utiliza como marcador. La importancia del mecanismo de secreción de la insulina, radica en la verificación de que se puede mantener una regulación normal de glucemia aun con una reducción del 50 % en la masa de células  $\beta$ . Por ello las alteraciones en la maquinaria secretora de las células  $\beta$  desempeñan un papel muy importante en la patogenia de la DM2.

La rapidez con que la glucemia debe ser regulada, exige un estrecho acoplamiento entre los cambios en los niveles extracelulares de glucosa y los mecanismos de secreción de insulina. Esto se consiguió mediante un sistema sensor extremadamente preciso que opera en la célula  $\beta$  (Maechler P, 2001). Este sensor tiene los siguientes componentes:

- Un sistema de transporte por difusión de la glucosa (GLUT 2), que permite que las concentraciones de glucosa se equilibren rápidamente a ambos lados de la membrana.
- La enzima glucosinasa que fosforila rápidamente la glucosa a glucosa 6 fosfato y así puede iniciar su metabolismo.

Una elevada capacidad metabólica de la glucosa tanto en la glucolisis como en el metabolismo oxidativo todos estos procesos son independientes a la insulina (Machler P, 2001; Kelley K, 2001).

Las mitocondrias desempeñan un papel esencial en el acoplamiento entre el estímulo de glucosa y la secreción de insulina. El metabolismo de la glucosa mediante la glucólisis genera piruvato, que penetra en la mitocondria y proporciona átomos de carbono para el ciclo tricarboxílico. En estos procesos metabólicos se generan las formas reducidas de los nucleótidos NADH y FADH<sub>2</sub>, los cuales ceden sus electrones a la cadena respiratoria, que los añade al oxígeno para formar agua.

Las células  $\beta$  son células excitables eléctricamente y cuando se estimulan con glucosa, muestran amplias oscilaciones en su potencial de membrana. El potencial de reposo (-70 mV) se mantiene fundamentalmente por los canales de potasio sensibles a ATP, que facilita la expulsión del potasio al exterior celular. Cuando la proporción de ATP/ADP aumenta en el citoplasma el exceso de ATP se une a estos canales de potasio que se cierran. El aumento de potasio intracelular resultante ocasiona una despolarización de la membrana plasmática. La despolarización de la membrana activa los canales de calcio dependientes de voltaje que se abren y permiten que el citoplasma se inunde de calcio. Este aumento de calcio citoplasmático pone en marcha la maquinaria secretora granular (Koster JC, 2005).

Tras la ingestión de alimentos, la secreción de insulina se incrementa con el fin de regular la glucemia. El exceso de glucosa, es convertido en glucógeno y almacenado en el hígado y músculo, como triglicéridos en los tejidos adiposos, para su utilización posteriormente, cuando exista una disminución de energía y una demanda de glucosa. Las concentraciones de insulina varían con la adiposidad, y la cantidad de grasa visceral se correlaciona negativamente con la sensibilidad a la insulina. (Maffei C, 2008). Frente a este escenario, estudios han evidenciado que la concentración de insulina en ayunas y posprandial (que ocurre en el cuerpo después de haber ingerido un alimento) es mayor en personas obesas (IMC > 25Kg/m<sup>2</sup>) en comparación a personas normales (IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>). (Bjorntorp P, 1987).

La insulina regula toda la biología de los adipocitos, promoviendo la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, estimulando el transporte de la glucosa y la síntesis de triglicéridos (lipogenesis), así también la inhibición de la lipolisis.

### 2.1.3. Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial sistémica (en lo sucesivo, hipertensión) se caracteriza por una presión arterial (PA) persistentemente alta en las arterias sistémicas. La PA se expresa comúnmente como la relación entre la PA sistólica (es decir, la presión que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales cuando el corazón se contrae) y la PA diastólica (la presión cuando el corazón se relaja).

La hipertensión es el factor de riesgo prevenible más común de enfermedades cardiovasculares (CVD), que incluye enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación auricular y arteriopatía periférica), enfermedad renal crónica (ERC) y deterioro cognitivo, y es el principal contribuyente a todas las causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. (Forouzanfar MH et al., 2016)

La PA está determinada por varios parámetros del sistema cardiovascular, incluidos el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco (la cantidad de sangre bombeada por el corazón por minuto), así como el equilibrio del tono arterial que se ve afectado tanto por el volumen intravascular como por los sistemas neurohumorales (discutido en las siguientes secciones). El mantenimiento de los niveles fisiológicos de PA involucra una interacción compleja de varios elementos de un sistema neurohumoral integrado que incluye el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el papel de los péptidos natriuréticos y el endotelio, el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema inmunitario, (Figura 3).

El mal funcionamiento o la interrupción de los factores involucrados en el control de la PA en cualquiera de estos sistemas puede conducir directa o indirectamente a aumentos en la PA media, la variabilidad de la PA o ambos, lo que con el tiempo da como resultado daños en los órganos diana (por ejemplo, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad renal crónica).( Hall ME,2018)

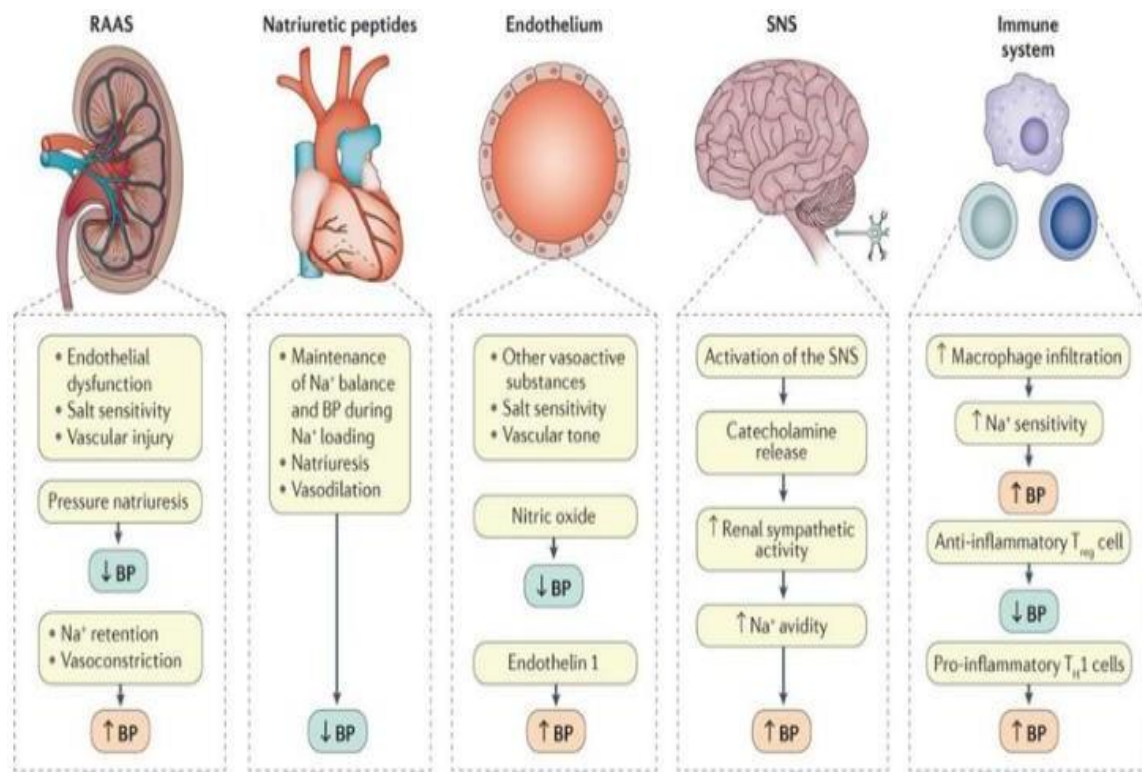


Figura 3. Los principales sistemas neuroendocrinos implicados en la regulación de la presión arterial (Extraído de Suzanne Oparil et al., 2019)

La obesidad ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA). Es común en todas las sociedades desarrolladas y ha sido observada con una alta frecuencia entre niños. Es sabido, que el aumento de la grasa abdominal, se asocia con peores consecuencias metabólicas y se ha relacionado con la

dislipemia, la diabetes mellitus (DM2) y con la HTA. El mecanismo por el cual la obesidad y la distribución de la grasa a nivel abdominal provocan un mayor riesgo de HTA no es conocido. Se ha observado que la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de las cifras de PA. (C. Bellido et al, 2006)

La insulina favorece la retención renal de sodio ( $\text{Na}^+$ ) con el consecuente aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del Sistema Nervioso Simpático aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, favorece la proliferación de las células musculares lisas, facilitando la aterogénesis y parece provocar, una alteración en el transporte transmembrana, incrementando la concentración de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) intracelular y aumentando la resistencia vascular.

Por el contrario, en los individuos con DM2, la mayoría de los cuales son obesos, la hipertensión es más frecuente que en pacientes obesos no diabéticos (Figura 4). Cuando la DM2 se acompaña de HTA las complicaciones tales como el ACV, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y eventos coronarios aumentan, en relación a los pacientes no diabéticos. La DM2 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. (C. Bellido et al, 2006).

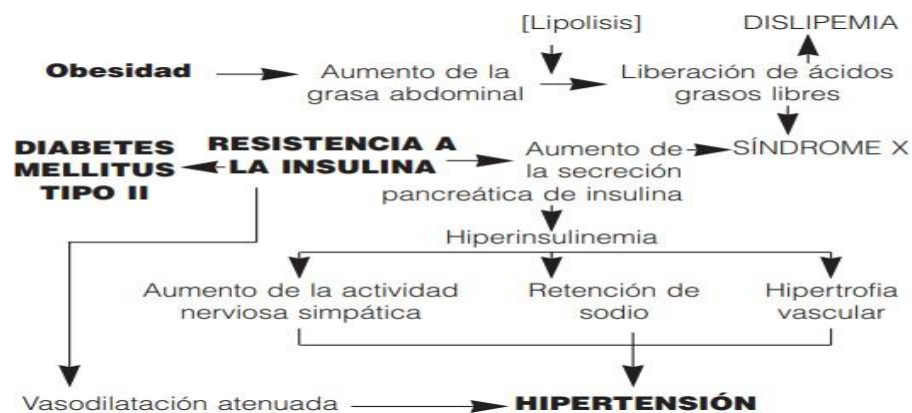


Figura 4. Mecanismos por los que la obesidad conduce a hipertensión, diabetes y dislipemia. (Extraído de C. Bellido et al, 2006)

No todos los individuos que presentan resistencia a la insulina son hipertensos y la mayoría de los hipertensos no obesos no presentan resistencia a ella. Sin embargo, ambas alteraciones se presentan juntas con una frecuencia mucho mayor de lo que se esperaría por azar. (C. Bellido et al, 2006)

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDAD, DM2 E HIPERTESION ARTERIAL

### 2.2.1. Epidemiología de obesidad en Latinoamérica

Hace cuatro décadas, en el mundo se enfrentaba a la desnutrición y con ello el peso bajo, en la actualidad este evento se ha invertido, el porcentaje de personas obesas se ha incrementado considerablemente (NCD Risk Factor Collaboration 2014). Al continuar con el mismo escenario, se espera que para el 2030, más del 40 % de la población del mundo tendrá sobrepeso y más del 50 % será obesa (OMS, 2014). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), desde 1980 la obesidad se ha incrementado al punto de duplicarse en todo el mundo, en el 2014 se evidenció que más de 1,900 millones de personas mayores de 18 años tenían sobrepeso, y más de 600 millones tenían obesidad, esto indica que la prevalencia de sobrepeso es de 39 % y de obesidad es de 13 % (Serrano M, 2014).

De acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) (FAO, 2016). En las Américas más de 360 millones de personas tienen sobrepeso y obesidad, teniendo las tasas más elevadas en las Bahamas con un 69%, México con 64 % y Chile con 63 % (Figura 2). Siendo las tasa más elevadas en América (Serrano M, 2014). Cabe resaltar que en América Latina y el Caribe, se ha evidenciado que la obesidad es un problema que afecta más a mujeres que a hombres (FAO, 2016), situando a la obesidad como un factor de riesgo para desencadenar enfermedades no transmisibles, como ser, la DM2, las cardiopatías y el accidente cerebrovascular. Entre las alteraciones se encuentran, la resistencia a la insulina, incremento en los niveles de del perfil lipídico (Ezzati M, 2013).



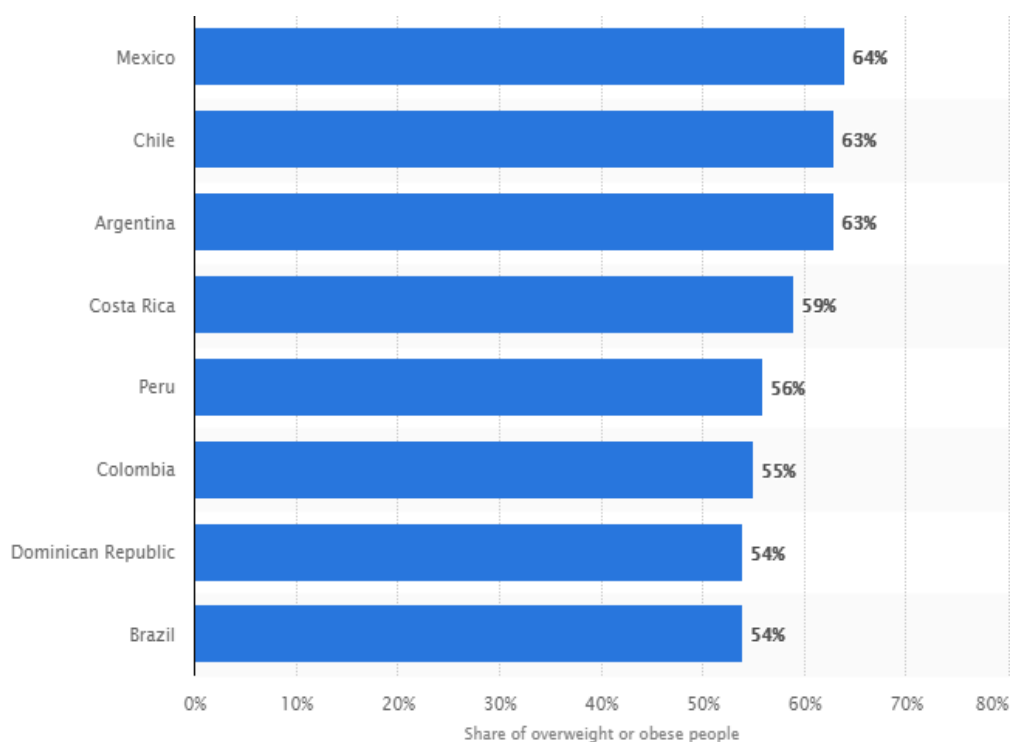


Figura 5. Tasas de sobrepeso y obesidad en América Latina a partir de junio de 2018, por países seleccionados. Fuente. Statista, America Central del Sur, encuesta junio 2018.

### 2.2.2. Epidemiología de sobrepeso y obesidad en Bolivia

El ministerio de Salud, en una encuesta nacional de nutrición publicada el 2007, indica que el 32,2 % de la población Boliviana mayor de 18 años, presenta sobrepeso, y el 13,55 % presenta obesidad, resaltando que entre los 20 a 29 años, es la edad donde inicia esta problemática, esto por la exposición a dietas ricas en carbohidratos y sedentarismo. Sabiendo que la obesidad es un factor de riesgo para desencadenar hipertensión arterial, DM2 y enfermedades cardiovasculares. (OPS, 2017)

En 2017, el Instituto Nacional de Estadística, indico que el departamento que presenta los niveles más altos de sobrepeso en mujeres entre los 15 y 49 años, es el departamento de Beni, con un 63,5 % , seguido de Santa Cruz con un 63 ,0% (INE,2017).

### 2.2.3. Epidemiología de DM2 en Latinoamérica

Latinoamérica tiene una población de aproximadamente 500 millones de habitantes, el cual se espera que incremente un 14 % en los próximos 10 años. La DM2 es considerada una pandemia, por que alrededor de 15 millones de personas fueron diagnosticadas con DM2, y se cree que aumente a 20 millones en 10 años, que es mucho más de lo que se espera por el incremento poblacional. Estudios demostraron que existe una alta propensión al desarrollo de DM2 y otros problemas relacionados con la resistencia a la insulina.

La prevalencia de DM2 en zonas urbanas, se encuentra en un 7 y 8 %, pero en zonas rurales se evidencia 1 al 2 %. En la tabla 2, se observa cifras que revelan la prevalencia de DM2 en diferentes lugares de Latinoamérica, publicadas en la revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).

En la tabla 2, podemos observar que el país con mayor prevalencia de DM2 es México con un 12,7 %, si recordamos México también presenta una de las prevalencias más altas de obesidad. Le sigue Bolivia, con un 10,7 %, cabe resaltar que el departamento de Santa Cruz también presenta una de las más altas prevalencia de sobrepeso en Bolivia.

La diabetes se ha convertido en una de principales causas de muerte y discapacidad en la región de las Américas y, si la tendencia actual continúa, la carga de esta enfermedad crecerá sustancialmente en las próximas dos décadas, señalaron expertos de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). En el Día Mundial de la Diabetes, que se conmemora el 14 de noviembre, la OPS/OMS llama la atención sobre el impacto de la diabetes y alienta a mejorar la prevención y el cuidado de esta enfermedad.

Tabla 2. Prevalencia de DM2, con base poblacional en Latinoamérica

País	Rango edad (años)	% prevalencia cruda (IC95%)	% prevalencia ajustada por edad para 30-64 años (IC95%)	
			Hombres	Mujeres
Argentina (Córdoba) <sup>1</sup>	30-70	8.2 (2.7-5.5)		
Bolivia (Santa Cruz) <sup>1</sup>	≥ 30	10.7 (8.4-13)		
Bolivia (La Paz) <sup>1</sup>	≥ 30	5.7 (3.9-7.6)		
Bolivia (El Alto) <sup>5</sup>	30	2.7 (1.4-4)		
Brasil (Sao Paulo) <sup>1</sup>	30-69	7.3 (6.1-8.4)	7 (5.2-8.9)	8.9 (7.1-10.7)
Chile (Mapuches) <sup>4</sup>	≥ 20	4.1 (2.2-6.9)		
Chile (Aymaras) <sup>4</sup>	≥ 20	1.5 (0.3-4.5)		
Colombia (Bogotá) <sup>1</sup>	≥ 30	7.5 (5.1-9.8)	7.3 (3.7-10.9)	8.7 (5.2-12.3)
Colombia (Choachi) <sup>3</sup>	≥ 30	1.4 (0-2.8)		
México (C. de M.) <sup>1</sup>	35-64	12.7 (10.1-15.3)		
México (SL Potosi) <sup>1</sup>	≥ 15	10.1 (8.3-11.8)		
Paraguay (Asunción) <sup>1</sup>	20-74	8.9 (7.5-10.3)		
Perú (Lima) <sup>1</sup>	≥ 18	7.6 (3.5-11.7)		
Perú (Tarapoto) <sup>2</sup>	≥ 18	4.4 (0.2-8.6)		
Perú (Huaraz) <sup>5</sup>	≥ 18	1.3 (0-3.8)		

Fuente: OMS, 2015, Zona Urbana, Indígena a > 3000msnm

La diabetes se ha convertido en una de principales causas de muerte y discapacidad en la región de las Américas y, si la tendencia actual continúa, la carga de esta enfermedad crecerá sustancialmente en las próximas dos décadas, señalaron expertos de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). En el Día Mundial de la Diabetes, que se conmemora el 14 de noviembre, la OPS/OMS llama la atención sobre el impacto de la diabetes y alienta a mejorar la prevención y el cuidado de esta enfermedad.

"La DM2 ha alcanzado proporciones de epidemia en las Américas", dijo James Hospedales, OPS/OMS, Asesor Principal en enfermedades no transmisibles. "América Latina y especialmente el Caribe, ha alcanzado los porcentajes más altos de diabetes en el mundo. Si no se llevan a cabo acciones inmediatas al respecto especialmente para reducir el notable incremento de obesidad, el problema únicamente seguirá incrementando" (OMS, 2017).

#### 2.2.4. Epidemiología de DM2 en Bolivia

Los casos de Diabetes Mellitus en el país de Bolivia, se incrementaron de 98.100 en 2015 a 138.124 en 2016. Asimismo, el Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS) estima que en Bolivia la prevalencia de diabetes es de 6.6 % lo que quiere decir que 362.000 personas vivirían con la enfermedad, lo que significaría que cada año mueren cerca de 5.260 personas entre 20 y 79 años por causa de la DM2.

En los últimos diez años, la prevalencia de la diabetes aumentó rápidamente en los países de bajos ingresos. Según proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes será la séptima causa de muerte en 2030

En conmemoración al Día Mundial de la Diabetes, el Instituto Nacional de Estadística (INE) informó que a nivel nacional, en el período 2016 se presentaron 138.124 casos de personas con esta enfermedad, respecto al período 2015, cuando se observaron 98.100 casos y registros disponibles hasta agosto de 2017 señalan 73.517 casos, la más común es la DM2.(INE, 2017)

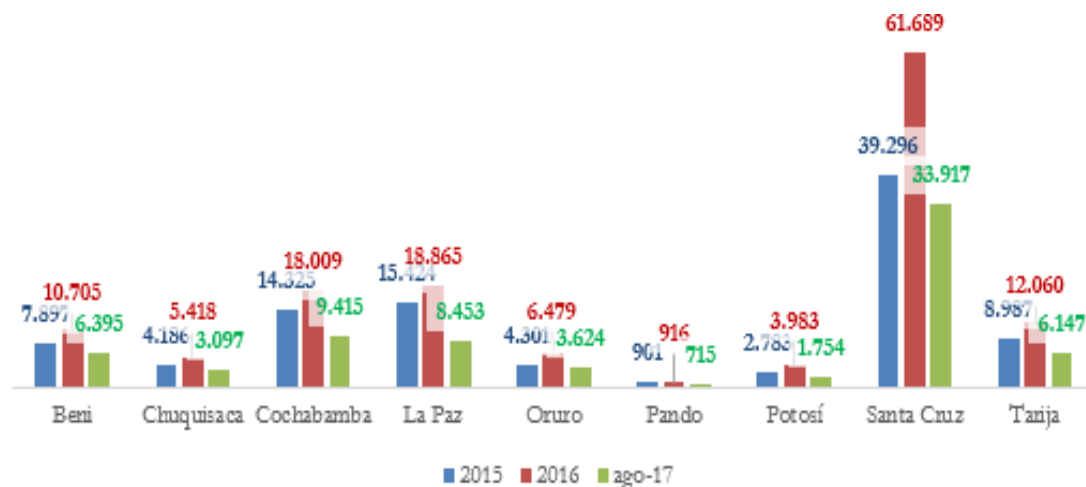


Figura 6. Número de casos de DM2, en Bolivia por departamento. 2017 .Fuente: Instituto Nacional de Estadística –Ministerio de Salud, 2017

Las principales causas de la diabetes en Bolivia son el sobrepeso, obesidad, sedentarismo y malos hábitos de alimentación. Esta enfermedad ocasiona trastornos metabólicos debido al aumento de nivel de glucosa en la sangre.

Santa Cruz es el departamento con mayor cantidad de casos de diabetes, registrándose 39.296 casos en 2015, 61.689 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 33.917 casos.

Santa Cruz es el departamento con mayor cantidad de casos de diabetes, registrándose 39.296 casos en 2015, 61.689 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 33.917 casos.

### 2.3. Relación de sodio y potasio en la DM2

#### 2.3.1. Niveles de sodio sérico en la DM2

La DM 2 es una causa de disnatremias a través de varios mecanismos subyacentes ( Liamis G, et al, 2013; Liamis G, Tsimihodimos V. 2008 ). Como sabemos la glucosa es una sustancia osmóticamente activa. La hiperglucemia aumenta la osmolalidad sérica, lo que provoca el movimiento de agua fuera de las células y, posteriormente, una reducción de los niveles séricos de sodio ( $[Na^+]$ ) por dilución. Por lo tanto, en pacientes hiperglucémicos, se debe tener en cuenta la  $[Na^+]$  corregida, que se calcula sumando a la  $[Na^+]$  medida 1,6 mmol/L por cada incremento de 100 mg/dL (5,55 mmol/L) de glucosa sérica por encima de lo normal; se utiliza un factor de corrección de 2,4 mmol/L cuando las concentraciones de glucosa sérica son superiores a 400 mg/dL (22,2 mmol/L) (Hillier TA, 1999; Liamis G, Milionis HJ,2011). Cabe recalcar que la  $[Na^+]$  corregida luego del ajuste por el efecto dilucional de la hiperglucemia debe ser considerada como una herramienta útil para el seguimiento del tratamiento en estados hiperglucémicos (Liamis G, Gianoutsos C,2000). La DM2 no controlada también puede inducir hiponatremia hipovolémica por diuresis osmótica. Además, en la cetoacidosis diabética, los cuerpos cetónicos (b-hidroxibutirato y acetoacetato) obligan a las pérdidas urinarias de electrolitos y agravan la pérdida renal de sodio (Chiasson JL,et al 2003). Sin embargo, que las pérdidas renales hipotónicas (pérdida de agua en exceso de sodio y potasio) debidas a la diuresis osmótica pueden conducir a

hipernatremia si esta pérdida de agua no se repone lo suficiente. En un estudio en 113 pacientes hipernatremicos hospitalizados en una clínica de medicina interna, la DM 2 mal controlada estuvo implicada en el desarrollo de hipernatremia en un tercio de los casos (34,5%) (Liamis G, Tsimihodimos V, 2008). En consecuencia, en pacientes con DM 2 no controlada, la concentración sérica de  $[Na^+]$  es variable, lo que refleja el equilibrio entre el movimiento de agua fuera de las células inducido por la hiperglucemia que reduce la  $[Na^+]$  y la diuresis osmótica inducida por la glucosuria, que tiende a aumentar.  $[Na^+]$ .

### 2.3.2. Relación del potasio sérico con la resistencia a la insulina

La insulina tiene una multitud de acciones en una amplia gama de procesos celulares. En términos de metabolismo calórico y de glucosa, la insulina suprime la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la liberación de ácidos grasos y el catabolismo de proteínas, y es la hormona principal que estimula la absorción de glucosa en el músculo esquelético y, en cierta medida, en los adipocitos (Fukagawa NK, 1985). En los sujetos con síndrome metabólico o DM 2, la absorción de glucosa estimulada por insulina está alterada (Fukagawa NK, 1985)., una condición frecuentemente denominada "resistencia a la insulina" en lenguaje clínico común, aunque no todas las acciones de insulina están necesariamente afectadas.

La concentración sérica de potasio ( $[K^+]$ ) refleja las reservas totales de potasio en el estado estacionario, aunque esta relación puede verse alterada en los trastornos de la distribución del potasio (Rosa RM,1992). En el plasma la concentración sérica de potasio  $[K^+]$  es un determinante principal del potencial de reposo de todas las células (DeFronzo RA,1998.). La hipercalemia y la hipocalemia son alteraciones silenciosas pero fatales debido a sus potenciales arritmogénicos (De Fronzo RA,1998). Se demostró que la insulina es un regulador importante de la homeostasis del potasio (Briggs AP,1994). La insulina basal mantiene dentro del rango normal la concentración de potasio  $[K^+]$  en el plasma en situaciones de ayuno (DeFronzo RA,1998). Cuando se suprimen los niveles de insulina, la

concentración de potasio plasmático [ $K^+$ ] se eleva y desarrolla una pronunciada hipercalemia. ( DeFronzo RA,1998 ). El potasio es un secretagogo de insulina bien conocido en el organismo saludable y en el páncreas (De Fronzo RA,1998 ). La insulina es un defensor clave contra la carga de potasio exógeno, mediante la amortiguación intracelular para minimizar la hipercalemia antes de la excreción renal ( DeFronzo RA,1998 ).

La unión del receptor de insulina inicia una cascada complicada que se produce en la translocación del transportador de glucosa facilitador GLUT4 a la membrana plasmática para afectar la captación de glucosa (Ewart HS,1995). La insulina estimula la captación celular de potasio mediante la elevación y el aumento de la sensibilidad al sodio intracelular, la translocación y activación de  $Na^+ / K^+ -ATPasa$ , y la inhibición del flujo de salida de potasio ( Zierler KL ,2004). Se desconoce el mecanismo de la absorción de fosfato estimulada por insulina. Está claro que la activación del receptor de insulina conduce a vías reguladoras divergentes de glucosa y potasio, lo que les permite ser regulados independientemente a un nivel posterior al receptor. El defecto del receptor posterior descrito en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2 afecta el tratamiento, lo que lleva a la captación de glucosa pero no a la captación de potasio. Una visión alternativa y bastante diferente es que la reducción de la captación de glucosa es un mecanismo fisiológico adaptativo en el que las células se protegen contra la sobrecarga calórica y regulan de manera apropiada y específica la vía de captación de glucosa (Unger RH, 2010). En este modelo, no habrá razón para restringir la entrada de otros solutos que no contengan calorías. Finalmente, la resistencia a la insulina puede afectar la glucosa y la concentración de potasio [ $K^+$ ], que puede ejercer un efecto sobre la absorción de potasio inducida por insulina ( Unger RH,2010 ), y cualquier alteración en la concentración de potasio sérico [ $K^+$ ] puede corregir el defecto.

#### 2.4. Relación de sodio y potasio con hipertensión arterial (HTA)

La relación de sodio y potasio está relacionada con las bombas de sodio y potasio (Figura 7), donde su función principal es mantener activamente el equilibrio del agua entre los líquidos intracelular y extracelular. Cerca de 2/3 del agua corporal es intracelular, y un 1/3 es extracelular (plasma sanguíneo y líquido intersticial). En comparación de la concentración de los electrolitos sodio y potasio, el potasio es el electrolito que se encuentra en mayor concentración en el líquido intracelular, mientras que el sodio se encuentra en mayor concentración en el líquido extracelular. (Castellanos L, 2016)

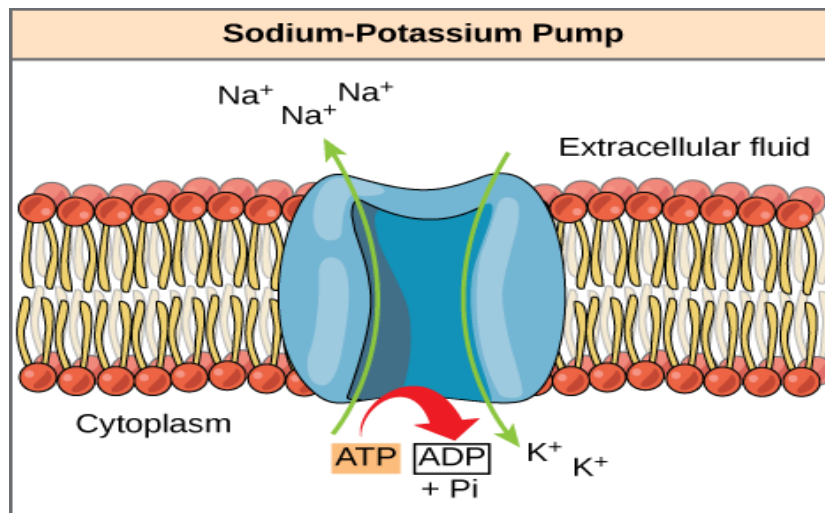


Figura 7. Bomba de sodio y potasio

Como se mencionó anteriormente, el sodio es el principal catión presente en el líquido extracelular, al mismo tiempo es considerado como el electrolito causante de la aparición y mantenimiento de la HTA. (Castellanos L, 2016)

La hipertensión arterial, es un factor de riesgo primordial, para enfermedades cardiovascular y accidente cerebro vascular (Castellanos L, 2016).

Al mismo tiempo la HTA es considerada como la principal causa del incremento de la mortalidad en el mundo (OMS). El 40 % de la población mayor de 15 años es diagnosticada con HTA, es decir aproximadamente un billón de personas, podrían desencadenar esta patología, hasta el año 2025, se ha observado que su prevalencia se ha incrementado con una proporción lineal que se va incrementado con la edad. La HTA es



considerada como responsable del 62% de los accidentes cerebrovasculares y un 48% de los infartos de miocardio. (Zárate L. 2012)

Lamentablemente, la detección, tratamiento y el control de la HTA, en la actualidad continúan siendo deficientes, por lo que aún es considerado como un problema de salud pública. (Zárate L. 2012)

Se ha evidenciado que la aparición de HTA, se relaciona con los factores genéticos, y los estilos de vida inadecuados, como ser el sedentarismo, tabaquismo, ingesta excesiva de sal, deficiente consumo de frutas y verduras, que tiene como consecuencia el sobrepeso y la obesidad. (Zárate L. 2012)

La sal ( $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ ), el catión sodio [ $\text{Na}^+$ ] participa en la contracción muscular esquelético, liso (vasos sanguíneos) y cardíaca, donde su agotamiento afectaría a dichos músculos, pero disminuye la presión arterial. Los iones de [ $\text{Na}^+$ ] también retiene agua y se incrementa el líquido extracelular. La homeostasis de sodio en el cuerpo se debe a la ingesta de agua que es controlada por el hipotálamo, a la excreción urinaria y la sudoración. Al existir una eliminación excesiva de sodio, se desencadenara una hiponatremia. (Zárate L. 2012)

La hiponatremia es diagnosticada, cuando los niveles de sodio se encuentran menores a 135 mmol/l. entre las causas se encuentran (Castellanos L, 2016).

- Disminución en el aporte de  $\text{Na}^+$ .
- Pérdida de  $\text{Na}^+$  por trastornos gastrointestinales como vómitos o diarreas.
- Pérdida a nivel renal.
- Quemaduras severas.
- Sudoración excesiva.
- Alteraciones endócrinas (Enfermedad de Adisson).

Cuando existe un incremento de sodio plasmático se denomina hipernatremia, con niveles superiores a 150 mEq/l. al existir una hipernatremia también se evidencia una hiperosmolaridad.

Entre las causas de la hipernatremia se encuentran:

- Incremento en el aporte o ingesta de sal, bicarbonato de [  $\text{Na}^+$  ].
- Pérdida excesiva de agua por sudoración o trastornos gastrointestinales como la diarrea.
- Disminución en la eliminación renal debido a enfermedades sistémicas como diabetes.
- Excesiva medicación con fármacos que tengan en sus componentes  $\text{Na}^+$ , como es el caso de la penicilina sódica.
- Alteraciones endócrinas (enfermedad de Cushing).
- Quemaduras.
- Infecciones respiratorias.( Ericsson R, 1984)

El catión potasio, participa de diversas funciones celulares, por lo que su equilibrio entre el espacio intracelular y extracelular es de vital importancia para la homeostasis del organismo. La distribución del potasio entre los líquidos intracelulares y extracelulares está ampliamente determinada por la bomba de la membrana celular ATPasa ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) (adenosín trifosfatasa activada por sodio y potasio), la cual activamente introduce potasio en la célula y lo intercambia por sodio (Sterns, 1987). Las funciones que cumple el potasio, en la célula no pueden ser remplazadas por otros electrolitos, por tanto este electrolito es imprescindible para el organismo, el potasio participa en la contracción muscular esquelética, musculo liso, musculo cardiaco, en la secreción de aldosterona, función renal, en el metabolismo de hidratos de carbono y la síntesis proteica.

Una concentración celular elevada de potasio, es primordial para el mantenimiento del crecimiento celular, la síntesis de proteínas y del ADN, también participa en el control del volumen celular y el equilibrio acido- base (Giebisch, 1996).

La hipopotasemia se define como la disminución del potasio plasmático por debajo de 3.5 mmol/l. Puede ser el reflejo de una pérdida absoluta de  $\text{K}^+$  o de la redistribución de éste por su paso al interior de las células. (Giebisch, 1996).

La hiperpotasemia se define como la concentración de potasio sérico  $> 5,5$  mmol/l. Existen muchos factores que están implicados en la patogénesis de la hiperpotasemia, la que

comúnmente resulta de la disminución de la excreción de potasio o el aumento de su liberación celular. Las causas de la hiperpotasemia son las siguientes:

- Redistribución de potasio (intracelular del líquido extracelular)
- Ejercicio
- Necrosis de tejido o de lisis (rabdmiolisis, síndrome de lisis tumoral, quemaduras graves)
- Deficiencia de insulina
- Acidosis metabólica (especialmente con los ácidos minerales)
- Hiperosmolaridad (hiperglucemia, la infusión de manitol) Drogas (por ejemplo, la succinilcolina, bloqueantes  $\beta$ , Toxicidad de la digoxina)
- Parálisis hiperpotasémica periódico
- Reducción de la excreción de potasio
- insuficiencia renal (IFG < 20 ml/min)

El riñón es el principal responsable de mantener los niveles corporales de potasio [ $K^+$ ], mediante la excreción y la absorción del mismo. Los ajustes en la excreción renal de potasio [ $K^+$ ] ocurren durante varias horas; por lo tanto, los cambios en la concentración extracelular de potasio [ $K^+$ ] se amortiguan inicialmente por el movimiento de potasio [ $K^+$ ] dentro o fuera del músculo esquelético. La regulación de la distribución de potasio [ $K^+$ ] entre el espacio intracelular y extracelular se denomina equilibrio interno de potasio [ $K^+$ ]. Los factores más importantes que regulan este movimiento en condiciones normales son la insulina y las catecolaminas (Palmer BF, 2010).

Después de una comida, la liberación postprandial de insulina funciona no solo para regular la concentración de glucosa en suero sino también para cambiar el potasio de la dieta a las células hasta que el riñón excreta la carga de potasio restableciendo la homeostasis del potasio. Estos efectos están mediados por la unión de la insulina a los receptores de la superficie celular, que estimula la absorción de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina

mediante la inserción de la proteína transportadora de glucosa GLUT4 (Foley K, 2010; Ho K, 2011). En pacientes con síndrome metabólico, la captación de glucosa mediada por insulina está alterada, pero la captación de potasio celular sigue siendo normal (Nguyen TQ, 2011; Alvestrand A, 1984), lo que demuestra la regulación diferencial de la captación de glucosa y potasio mediada por insulina.

El potasio se filtra libremente en el glomérulo y el 90% es reabsorbido por el túbulo proximal y la parte gruesa del asa ascendente de Henle. El 70% se reabsorbe en el túbulo proximal, principalmente de forma pasiva y de forma proporcional al sodio y al agua, y el 20%, en la porción ascendente del asa de Henle a través del transportador  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ . El túbulo distal se encarga de la eliminación urinaria de potasio, que varía en función de las necesidades y que permite la regulación por determinados factores

Los factores principales en la regulación de la secreción de potasio son los siguientes:

- Aldosterona. La aldosterona junto con el aporte de sodio y agua distal son los principales determinantes de la secreción de potasio. La aldosterona actúa en la nefrona distal, lo que aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio e hidrogeniones. A su vez, la concentración de potasio plasmático contribuye a regular la secreción de aldosterona. Primero, la aldosterona aumenta la concentración de potasio intracelular al estimular la  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPasa}$  en la membrana basolateral de la nefrona distal. Segundo, la aldosterona estimula la reabsorción de  $\text{Na}^+$  a través de la membrana luminal. Finalmente, la aldosterona tiene un efecto directo sobre la membrana luminal al incrementar la permeabilidad al potasio (Clausen T et al., 2007).

- Flujo tubular distal y aporte distal de sodio. El segundo determinante principal de la secreción de potasio es el aporte distal de sodio y agua. Un aumento de sodio en el túbulo distal estimula su absorción, que incrementa la electronegatividad luminal y esto, a su vez, la secreción de potasio. El incremento del flujo tubular distal también incrementa la secreción de potasio. Cuando el potasio es secretado en el túbulo colector, aumenta la

concentración intraluminal de potasio, lo cual disminuye el gradiente de concentración. Sin embargo, si aumenta el flujo tubular distal, la misma cantidad de potasio secretado será diluido por el incremento de volumen de tal forma que el aumento de concentración de potasio luminal será menor. Esto se debe al hecho de que la concentración luminal de potasio regula su secreción. Por tanto, incrementos de la carga distal de sodio y agua estimulan la secreción de potasio por el descenso de la concentración luminal de potasio y por la mayor electronegatividad luminal. Se han identificado 2 poblaciones de canales de  $K^+$  en las células del túbulo colector cortical. El canal ROMK (canal medular renal externo, siglas en inglés de renal outer medullary  $K^+$  channel) es el principal implicado en la secreción de potasio en condiciones fisiológicas. El canal maxi- $K^+$  (también conocido como el canal de gran conductancia o largeconductance  $K^+$  [BK] channel) se activa en condiciones de flujo incrementado (Palmer LG, 2007).

#### 2.4.1. Alteraciones en la Hipertensión Arterial (HTA)

Los cambios en la concentración de potasio, prolongado que ocurren en respuesta a la ingesta de  $K^+$  en la dieta afectan el manejo renal de  $Na^+$  de una manera que puede ser importante en la relación observada entre la ingesta de  $K^+$  en la dieta y la hipertensión. Los estudios epidemiológicos establecieron que la ingesta de  $K^+$  está inversamente relacionada con la prevalencia de hipertensión (Appel LJ, 2006). Además, los suplementos de  $K^+$  y la evitación de la hipocalcemia disminuyen la presión arterial en sujetos hipertensos. Por el contrario, la PA aumenta en sujetos hipertensos sometidos a una dieta baja en  $K^+$ . Este aumento de la PA se asocia con un aumento de la reabsorción renal de  $Na^+$  (Krishna GG, 1991).

La conservación renal de  $K^+$  y  $Na^+$  en condiciones de deficiencia de  $K^+$  puede considerarse una adaptación evolutiva, porque la deficiencia de  $K^+$  y  $Na^+$  en la dieta probablemente ocurrió conjuntamente en los primeros humanos (Eaton SB, 2006). Sin embargo, tal efecto es potencialmente perjudicial en nuestro entorno actual, porque la evolución ha visto un gran aumento en la proporción de la ingesta dietética de

Na<sup>+</sup> versus K<sup>+</sup>. Los efectos de una mayor proporción en el riñón en condiciones de la dieta moderna alta en Na<sup>+</sup> / baja en K<sup>+</sup> podrían ser centrales para la patogénesis de la hipertensión sensible a la sal ( Huang CL,2007 ).

#### 2.5. Relación del ácido úrico sérico con la obesidad y DM2

El ácido úrico sérico elevado (UA/AU) se asocia con una alta incidencia de eventos cardiovasculares, (Alderman MH, 1999) y la hiperuricemia se observa con frecuencia en sujetos obesos y pacientes hipertensos. ( Champion EW, 1998). Se ha demostrado que la prevalencia de gota es mayor en pacientes hipertensos en comparación con sujetos normotensos. (Champion EW, 1998). El mecanismo fisiopatológico del aumento de la concentración sérica de UA en la hipertensión esencial se sugiere debido a una alteración en el manejo de la UA renal ( Tykarski A, 1991). La excreción renal alterada de AU contribuye principalmente a la hiperuricemia, aunque la sobreproducción de UA también está involucrada en sujetos obesos. ( Yamashita S, 1998)

Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que los sujetos obesos con frecuencia tienen trastornos metabólicos y circulatorios, como intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia, hiperuricemia e hipertensión, (Matsuura F, 1998) que están vinculados entre sí y se denominan síndrome de factor de riesgo múltiple.( Hwang IS, 1987). La prevalencia de resistencia a la insulina se presenta en un 62.8% en sujetos con hiperuricemia y 95.2% en sujetos combinados con intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia, hiperuricemia e hipertensión. (Bonora E, 1998) Se ha propuesto que la hiperinsulinemia compensatoria concomitante causada por la resistencia a la insulina puede contribuir a la patogénesis de la hiperuricemia a través de su efecto renal.

Sin embargo, la asociación entre la concentración sérica de UA y la resistencia a la insulina aún no está completamente definida. Aunque se ha demostrado que la reducción del índice de masa corporal mejora la hiperuricemia en sujetos obesos, (Yamashita S, 1998) hubo

pocos estudios que investiguen como mejorar la resistencia a la insulina sin reducir el índice de masa corporal, y metabolismo de la AU. (Kumar S, 1996).

#### 2.5.1. Excreción de ácido úrico

En el riñón, el ácido úrico y el urato se filtran. Aunque la mayor parte (90%) generalmente se reabsorbe y vuelve a la sangre (Alvarez-Lario B, 2010).

Los factores que pueden intervenir en la absorción de urato por el riñón son: concentraciones plasmáticas de AU, volemia y moduladores del flujo plasmático renal. En este punto, la excreción renal de urato sigue los mismos factores limitantes extrarrenales que los de la filtración glomerular. La participación renal se asocia con filtración glomerular (filtrado del 90%), reabsorción proximal (mediante un proceso activo) y resorción possecretora en el túbulo distal, asa ascendente y conducto colector. En esta fase, la excreción renal de urato sigue los factores limitantes que acompañan a las enfermedades renales (glomerular y medular).

La reabsorción tubular proximal del ácido úrico es competitiva con los ácidos orgánicos monocarboxílicos, y puede ser inhibida por el ácido oxálico, el ácido láctico y los cuerpos cetónicos (ácidos acetoacético y beta-hidroxibutírico). Las situaciones metabólicas con mayor producción y circulación de dichos ácidos se acompañan de la hipoexcreción de ácido úrico en la orina (Monte DB, 2015). El ácido láctico es un producto de la glucólisis anaeróbica (dependiente de NADH) en alcohólicos, como resultado del metabolismo del etanol (debido a una mayor producción de NADH) y de inflamación / infección (debido a la inhibición de la PDH por las citocinas proinflamatorias) (Monte DB, 2015).

Los cuerpos cetónicos se producen en el hígado por oxidación parcial de la acetil coenzima A debido a una lipólisis periférica excesiva. La cetonuria ocurre en individuos diabéticos descompensados y en ayunas agudas (pérdida de peso por dietas restringidas en carbohidratos). Factores que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico: expansión del

volumen extracelular e inhibición de la resorción tubular (Monte DB, 2015). La insuficiencia renal aguda también puede aumentar la UA al disminuir la excreción renal (Ejaz AA et al., 2007).

## 2.6. Definición de Nutraceuticos

Los términos Nutraceutico, alimento funcional y complementos alimenticios están muy relacionados entre sí. A pesar de las enormes perspectivas de crecimiento del mercado de estos productos, existen escasos, ninguno o erróneos conocimientos en la población respecto a estos términos. Encuestas realizadas en diferentes países como EUA, Japón, Alemania, Reino Unido, Francia, Italia y Polonia resumieron la situación en cuanto al conocimiento sobre Nutraceuticos en un rango entre 0 y 20 %, dependiendo del país. En cambio, los alimentos funcionales son más conocidos, entre 20 y 60 %. Esto demuestra el desconocimiento y la confusión que han traído los nuevos conceptos en nutrición debido, en gran medida, a la falta de orientación, divulgación y comunicación de estos productos hacia la población que manifiesta siempre interés por los temas de alimentación y salud. (Pérez.H, 2006)

Durante los últimos años la población en general, ha reconocido la importancia de mantener la salud. En el año 1989 surgió el término Nutraceutico por el Dr. Stephen de Felice, Director de la Fundación de Medicina Innovativa. Planteó que sería cualquier sustancia que pueda ser considerada como alimento o como parte de éste y que proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención o el tratamiento de una enfermedad. Este concepto ha continuado evolucionando hasta llegar a una definición más completa. (Pérez.H, 2006). Los Nutraceuticos son sustancias químicas o biológicas activas que pueden encontrarse como componentes naturales de los alimentos o adicionarse a los mismos. Se presenta en una matriz no alimenticia (píldoras, cápsulas, polvo, etc.), y que administrada en dosis superior a la existente en esos alimentos, presume un efecto favorable sobre la salud, mayor al que posee el alimento normal. Por ende, los productos



Nutracéuticos tienen la capacidad de fortalecer las condiciones saludables, sirviendo como auxiliar en el cuidado y mantenimiento de la salud, así como en la prevención de enfermedades y en la mejora de las funciones fisiológicas del organismo (Sloan, E.2000). Los Nutracéuticos se diferencian de los medicamentos en que éstos últimos no tienen un origen biológico natural, difieren de los extractos e infusiones de hierbas y similares en la concentración de sus componentes y no tienen por qué tener una acción terapéutica. Los alimentos Nutracéuticos previenen las enfermedades crónico degenerativas que son los infartos, embolias, hipertensión, diabetes, cánceres hormonodependientes (glándulas mamarias, próstata, tiroides, etc). ( Pérez.H, 2006)

En esencia, los Nutracéuticos son micronutrientes que mejoran productos ya existentes y que permiten diversificar el mercado. Abarcan una amplia gama de productos que deben cumplir los siguientes criterios:

- Productos de origen natural.
- Aislados y purificados por métodos no desnaturalizantes.
- Aportar efectos beneficiosos para la salud: Mejora de una o más funciones fisiológicas, mejora de la calidad de vida y acción preventiva y/o curativa.
- Aportar estabilidad temporal.
- Estudios reproducibles de sus propiedades bioactivas en animales de experimentación y en humanos. (Pérez.H, 2006).

#### 2.6.1. Nutracéuticos en Bolivia

Los datos epidemiológicos en Bolivia nos indican que la prevalencia de DM2, obesidad e hipertensión arterial está en incremento, el tratamiento farmacológico para estas patologías en muchos casos no es factible para una población de bajos recursos, por tanto dichas patologías se convierten en crónicas llevando a la muerte. Es por ello que se está

incursionando a nuevos tratamientos a base de recursos naturales y de bajo presupuesto para la población Boliviana.

Bolivia cuenta con diversos alimentos tradicionales que son consumidos frecuentemente en la dieta, los cuales también son empleados por la medicina tradicional, para algunas enfermedades como la diabetes (potencialmente Nutraceuticos), sin embargo, su empleo se encuentra limitado por falta de estudios científicos que avalen estas propiedades medicinales, como es el caso de falta de ensayos clínicos que prueben estas potenciales

El Amaranto es un pseudocereal de amplia distribución en valles bolivianos que tiene propiedades hipoglucémicas en modelos animales (Girija et al., 2010). La Quinoa presenta una composición inusual de equilibrio entre el aceite, proteína y grasa (Vega, et al 2010) que inhibe la  $\alpha$ -glucosidasa (Ranilla et al., 2009). El Tarwi es una legumbre que tiene un potencial nutricional similar al reportado para la soya (Schoeneberger et al., 1982) y en ensayos clínicos de fase 2 disminuyó la glucemia (Fornasini et al., 2012).

#### 2.6.1.1. Quinoa (*Chenopodium quinoa*)

El contenido de grasa de las semillas de quinoa varía entre el 2 y el 9,5%, superior al del maíz y otros cereales pero inferior al de la soja. El aceite de quinoa es rico en ácidos grasos esenciales como el oleico [C18:1] (19,7 %–29,5 %), el linoleico [C18:2] (49,0 %–56,4 %) y el linolénico [C18:3] (8,7 %–11,7 %). La porción de ácidos grasos (poli) insaturados representa entre el 87 % y el 88 % del total de ácidos grasos de la semilla (Ando H, 2002, Filho AMM, 2017). Estos compuestos han ganado importancia ya que promueven beneficios para la salud como efectos positivos sobre el sistema inmunológico, enfermedades cardiovasculares, función de la membrana celular y aumento de la sensibilidad a la insulina (Präger A, 2018 ; Filho AMM,2017 ). La quinoa también puede considerarse una semilla oleaginosa alternativa. El aceite contiene una alta concentración de antioxidantes como  $\alpha$ - y  $\gamma$ -tocoferol, lo que asegura al aceite de quinoa una larga vida

útil debido a su potencial antioxidante natural a nivel de la membrana celular, protegiendo los ácidos grasos contra el daño de los radicales libres (Filho AMM,2017).

Distribuidos a través de los macrocomponentes de las semillas de quinua, hay microcomponentes como minerales y compuestos bioactivos que están presentes en escalas menores. Dichos microconstituyentes contribuyen no solo a la composición nutricional de la quinua, sino que también pueden utilizarse debido a su funcionalidad. Además, el excepcional perfil de nutrientes de la quinua puede proporcionar valiosas propiedades terapéuticas, como mejorar la función inmunológica, ayudar en la reparación celular, la absorción y el transporte de calcio, participar en el metabolismo de los ácidos grasos para la salud humana e incluso prevenir la metástasis del cáncer.( Rao N,2012; Filho AMM,2017)

La quinua también es una fuente de vitaminas, a saber, riboflavina y ácido fólico, que ofrece valores similares de tiamina, pero es una fuente menor de niacina. Se ha observado que la eliminación de las saponinas (para reducir el sabor amargo) no parece afectar el contenido de vitaminas (FAO, 2014; Koziol MJ,1992 ).

Como lo ejemplifica el ejemplo boliviano, la cadena productiva de la quinua tiene tres secciones principales: la producción agrícola del grano, su procesamiento y la producción de productos de valor agregado. Además, las saponinas son un obstáculo para el consumo de quinua pero un importante recurso de valor agregado, no se estaban recuperando del procesamiento del grano. (Koziol MJ, 1992)

#### A. Posible efecto molecular antihipertensivo de la proteína de Quinua (*Chenopodium quinoa*) como inhibidor de la ECA (Enzima Convertidor de Angiotensina)

La quinua ( *Chenopodium quinoa* Willd.), un antiguo cultivo originario de América del Sur, se ha vuelto cada vez más popular en América del Norte, Europa, Asia Pacífico, Oriente Medio y África. Es un recurso de proteína vegetal de alta calidad porque presenta

un alto contenido de proteínas con una composición de aminoácidos bien equilibrada y carece de gluten. (Föste M, 2015). Se publicó que la proteína de quinua ejerce algunos efectos beneficiosos, como los efectos antioxidante (Nongonierma AB, 2015) y antidiabético, la inhibición de la peroxidación lipídica, (Vilcacundo R, 2017) y un efecto inhibidor de la viabilidad de las células del cáncer de colon. (Vilcacundo R, 2018) Aluko y Monu también evaluaron in vitro Efecto inhibidor de la ECA de la proteína de quinua hidrolizada por Alcalasa, y demostró que los péptidos de bajo peso molecular (<5 kDa) obtenidos por ultrafiltración poseen una mejor actividad inhibidora de la ECA que los péptidos de alto peso molecular (> 5 kDa). (Aluko RE and Monu E, 2003) Según Ravisankar et al .Los péptidos de quinua pueden atravesar la barrera celular Caco-2 e inhibir la actividad de la ECA hasta cierto punto. (Ravisankar S, 2015) Recientemente, Obaroakpo et al. Identificaron algunos péptidos con actividades de inhibición de la ECA de la bebida de yogur de quinua. (Obaroakpo JU, 2019) Aunque estos estudios demostraron el papel de las proteínas de la quinua como fuentes de péptidos inhibidores de la ECA, hay poca información disponible sobre sus propiedades in vivo.

Acoplamiento molecular del péptido purificado en el sitio de unión de ECA. La estructura cristalina del complejo ACE-lisinopril humano (1O8A.pdb) se derivó del RCSB Protein Data Bank ( <https://www.rcsb.org/> ). Antes del análisis de acoplamiento, las moléculas de agua y el inhibidor lisinopril se eliminaron usando PyMOL, mientras que los átomos de zinc y cloruro se retuvieron en el sitio activo de la estructura cristalina de ACE. La estructura de los péptidos predichos se construyó usando UCSF Chimera (Versión 1.11.2). Las simulaciones de ataque se realizaron utilizando Autodock Tools (Versión 1.5.6) de acuerdo con un método previamente publicado. (Lin K, 2017) Las mejores poses de acoplamiento de los péptidos en el bolsillo activo de la ECA se obtuvieron de acuerdo con el valor de la energía de unión. Se utilizó PyMOL para ver los diagramas de la interacción ACE-péptido.

Los investigadores realizaron con tres péptidos, FHPFPR, NWFPLPR y NIFRPF, se sintetizaron químicamente y se sometieron al ensayo de inhibición de la ECA. Todos los péptidos seleccionados exhibieron un efecto inhibitor sobre la actividad de la ECA. NWFPLPR mostró el mayor efecto de inhibición de la ECA con IC 50 de 16,77  $\mu\text{M}$ , que fue aproximadamente la mitad del valor de los péptidos FHPFPR y NIFRPF (34,92 y 32,40  $\mu\text{M}$ , respectivamente). (Huimin Guo, 2020)

El acoplamiento molecular se considera una valiosa ayuda computacional para explorar las relaciones estructura-actividad entre ligando y receptor. El análisis de acoplamiento de los péptidos identificados con ACE se llevó a cabo utilizando el programa AutoDock 4.2 con el paquete MGL Tools 1.5.6.

Descripción general y local de las mejores posiciones de la unión de FHPFPR a, NMFPLPR by NIFRPF c con ACE. La interacción (línea de puntos negra) entre los péptidos (barras azules) y los residuos de ACE (barras grises) se muestra en la descripción general local.

La presencia de enlaces de hidrógeno entre los péptidos y la ECA contribuye en gran medida a la estabilidad del complejo enzima-péptido, que estaba íntimamente ligado a la potencia inhibitora de la actividad de la ECA. Como se muestra en la Fig.8, se analizó el enlace de hidrógeno entre los péptidos acoplados y las enzimas usando PyMOL. El NWFPLPR peptídico formado el mayor número de enlaces de hidrógeno con el máximo número de residuos de la ECA, que es consistente con su nivel más bajo IC 50 valor

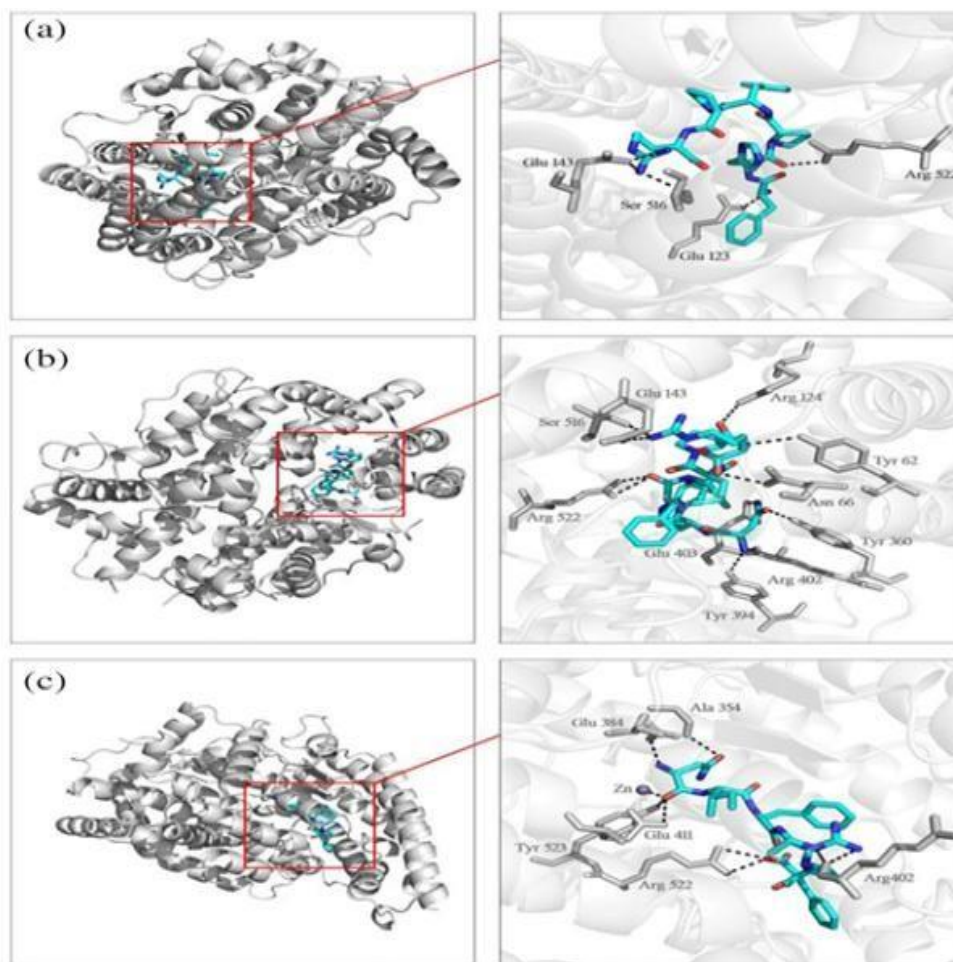


Figura 8. Las mejores conformaciones de FHPFPR, NWFPLPR y NIFHPF contra ACE se obtuvieron con energía de enlace de -8,86, -7,03 y -7,84 kcal / mol. (Extraído de Huimin Guo, 2020)

Según el informe de Murray *et al.* Los residuos en las tres posiciones cercanas a los terminales C de los péptidos tienen un fuerte impacto en su actividad inhibitora. La enzima convertidora de angiotensina prefiere sustratos o inhibidores que contienen residuos de aminoácidos hidrófobos (Tyr, Phe, Trp, Pro o Lys) en los terminales C, y el residuo Arg en los terminales C juega un papel clave en los inhibidores de péptidos altamente activos. (Murray BA and Fitzgerald RJ, 2007) Se demostró que NIFRPF contenía residuos

de aminoácidos hidrófobos Pro y Phe en el C-terminal, y la presencia del residuo Arg en los C-terminales de FHPFPR y NWFPLPR podría contribuir a su efecto inhibitorio sobre la ECA.

Además de los residuos C-terminales de los péptidos, los péptidos NWFPLPR y NIFRPF interactuaron eficazmente con ACE por Asn en el N-terminal a través de enlaces de hidrógeno. De manera similar, el péptido NAPHMR de pepino de mar también podría formar enlaces de hidrógeno por el Asn N-terminal con ACE en la simulación de acoplamiento molecular. (Zhong C, 2017) Cuando se trata de la determinación de la estructura de la proteína, el grupo amida de la cadena lateral Asn es bastante importante si el residuo está involucrado en las redes de enlaces H. De la misma manera, el grupo amida de Asn podría actuar como donante de enlaces de hidrógeno aceptor de enlaces de hidrógeno (vía NH<sub>2</sub>) en la interacción entre ACE y péptidos. ((Zhong C, 2017; Dudev T and Doudeva L, 2017) En consecuencia, el residuo Asn mostró una fuerte propensión a establecer enlaces de hidrógeno en la interacción entre la ECA y los inhibidores.

Según lo informado por Andújar-Sánchez *et al.* Los principales residuos de interacción en el sitio activo de la ECA se dividen en tres bolsillos: S1 (Ala 354, Glu 384 y Tyr 523), S'1 (Glu 162) y S2 (Gln 281, His 353, Lys 511, His 513 y Tyr 520). Además, también se informó que el ión zinc (II), coordinado con los residuos His 383, His 387 y Glu 411, era responsable de la actividad ACE. El estudio de acoplamiento molecular reveló que NIFRPF formó enlaces de hidrógeno con el bolsillo S1 (Ala 354, Glu 384 y Tyr 523) y estableció una interacción directa con Zn (II), lo que podría explicar su efecto inhibitorio contra la actividad de la ECA. Sin embargo, investigaciones anteriores mostraron que algunos péptidos inhibidores de la ECA, como QAGLSPVR y GMKCAF, basados en un mecanismo de inhibición no competitivo, no podían interactuar con el sitio activo de la ECA. (Lan XD, 2018; Yuan L, 2018) Por lo tanto, podría ser razonable que los péptidos FHPFPR y NWFPLPR no interactuaran con los principales sitios activos de la ECA en el estudio realizado.

#### 2.6.1.2. Amaranto (*Amaranthus caudatus*)

El amaranto es un pseudocereal que formaba parte de la dieta de las culturas precolombinas. La dieta de los aztecas, mayas e incas se basaba principalmente en alimentos vegetales, bajos en grasas, con contenido moderado de proteínas y ricos en carbohidratos complejos. Los mayas fueron la primera cultura en domesticar el amaranto hace unos 5000 a 7000 años y en utilizarlo como cultivo de alto rendimiento consumido por todas las clases sociales ( Bressani, 2003 ; Montúfar, 2016 )

Los granos de amaranto contienen más proteínas, lípidos y minerales que muchos otros cereales. El componente más abundante en la base seca (db) es el almidón (60 a 72%), seguido de las proteínas (15 a 19%), lípidos (7 a 8%), fibra dietética (8 a 16%) y minerales (3-5%). La fracción de almidón presenta un alto contenido de amilopectina, la fracción de proteína tiene alta digestibilidad (90%) y valor biológico (86%), la fracción de lípidos contiene ácidos grasos insaturados (25:75 saturados: insaturados) y una fracción rica en tocoferoles insaponificables y escualeno, la fracción de fibra es rica en xiloglucanos y polisacáridos pécticos. El amaranto también presenta un alto porcentaje de fibra insoluble (78%) y minerales como cobre, manganeso, hierro, zinc, magnesio, calcio, fósforo y potasio. El contenido de estos minerales es superior al que se encuentra en el arroz y el maíz (Stone y Lorenz, 1984 ; Bressani, 1994 ; Alvarez-Jubete et al., 2010 ; Rastogi y Shukla, 2013 ; Lamothe et al., 2015 ; D'Amico y Schoenlechner, 2017 ; Velarde-Salcedo et al., 2018 ). También es importante la fracción polifenólica que contiene cantidades considerables de rutina, isoquercetina y nicotiflorina ( Venskutonis y Kraujalis, 2013 ; D'Amico y Schoenlechner, 2017 ). Esta composición es única y atractiva no solo desde el punto de vista nutricional sino también como fuente de componentes con buenas propiedades tecno-funcionales y enorme potencial como compuestos bioactivos.

Recientemente se ha demostrado que las proteínas de almacenamiento del amaranto, al igual que otras proteínas de origen vegetal y animal, tienen secuencias de aminoácidos



cifradas que presentan diferentes actividades fisiológicas: antihipertensivo, antioxidante, antiproliferativo / antitumoral, antitrombótico, antihemolítico, antimicrobiano, hipocolesterolémico, hipoglucémico e inmunomodulador. Estas secuencias pueden ser liberadas por tratamiento enzimático, a través de procesos fermentativos o durante la digestión gastrointestinal ( Barrio y Añón, 2010 ; Lado et al., 2015 ; Sabbione et al., 2016a ; Sabbione et al., 2016b ; Moronta et al., 2016a ; Moronta et al., 2016b ; Orsini Delgado et al., 2016; García Fillería y Tironi, 2017 ; Quiroga et al., 2017 ; Orona-Tamayo et al., 2019 ; Martinez-Lopez et al., 2020 ; Nardo et al., 2020 ; Suárez et al., 2020).

- A. Posible acoplamiento molecular de los péptidos del Amarantho (*Amaranthus caudatus*), como antihipertensivo.

Las proteínas de la semilla se clasifican en albúminas, globulinas, glutelinas y prolaminas y determinan las características estructurales y fisicoquímicas de los concentrados y aislados. Las proteínas de amaranto se han estudiado ampliamente. Las globulinas, que es la fracción más importante, contienen globulinas 11S y 7S (11S-glob y 7S-glob), como se encuentran en otros granos ( Barba de la Rosa et al., 1996 ; Martínez et al., 1997 ; Marcone y Kakuda , 1999 ; Osuna-Castro et al., 2000 ; Gorinstein et al., 2001 ; Quiroga et al., 2010 ; Quiroga et al., 2012 ; Tandang-Silvas et al., 2012 ). Martínez y Añón (1996) han propuesto una tercera fracción, globulina P (P-glob), que se solubiliza en agua después de la extracción del 11S-glob y 7S-glob en solución salina. La fracción P-glob había sido previamente identificada por Konishi et al. (1991) quien lo había llamado albúmina-2. P-glob está compuesto por moléculas unitarias de peso molecular y composición polipeptídica similar a las de 11S-glob y agregados mayores de 500 kDa. También contiene un polipéptido distintivo de 56 kDa (una subunidad no procesada), que participa en la estabilización del polímero ( Martínez y Añón, 1996 ; Martínez et al., 1997 ; Molina et al., 2008). Estas características hacen de P-glob un sello distintivo del amaranto. Además, P-glob tiene una estructura menos compacta y más hidrófoba que la de 11S-glob; es

termoestable y presenta un alto grado de polimerización ( Castellani et al., 1999 ; Castellani et al., 2000 ).

Según Quiroga et al. (2007 , 2009) ; 11S-glob y P-glob serían dos isoformas de 11S-glob formadas por polipéptidos codificados por dos subfamilias de genes de leguminosas diferentes. Velarde-Salcedo et al. (2018) han sugerido recientemente que las glutelinas de amaranto podrían ser globulinas polimerizadas.

Diferentes estudios han demostrado que las proteínas del amaranto, como proteínas aisladas o fracciones aisladas, tienen buenas capacidades gelificantes, espumantes y emulsionantes y presentan buena solubilidad a pH ácido y alcalino ( Cordero-de-los-Santos et al., 2005 ; Avanza et al. , 2006 ; Bejarano-Luján et al., 2010 ; Ventureira et al., 2012 ; Bolontrade et al., 2013 ; Tapia-Blácido et al., 2013 ; Condés et al., 2013 ; Shevkani et al., 2014a ; Shevkani et al., 2014b ; Bolontrade et al., 2016 ; López et al., 2018 ; Suarez y Añón, 2018). Por otro lado, recientemente se ha demostrado que las proteínas de almacenamiento del amaranto, al igual que otras proteínas de origen vegetal y animal, tienen secuencias de aminoácidos cifradas que presentan diferentes actividades fisiológicas: antihipertensivo, antioxidante, antiproliferativo / antitumoral, antitrombótico, antihemolítico, antimicrobiano, hipocolesterolémico, hipoglucémico e inmunomodulador. Estas secuencias pueden ser liberadas por tratamiento enzimático, a través de procesos fermentativos o durante la digestión gastrointestinal ( Barrio y Añón, 2010 ; Lado et al., 2015 ; Sabbione et al., 2016a ; Sabbione et al., 2016b ; Moronta et al., 2016a ; Moronta et al., 2016b ; Orsini Delgado et al., 2016; García Fillería y Tironi, 2017 ; Quiroga et al., 2017 ; Orona-Tamayo et al., 2019 ; Martinez-Lopez et al., 2020 ; Nardo et al., 2020 ; Suárez et al., 2020 ).

La industria farmacéutica ha desarrollado diferentes medicamentos para controlar la hipertensión; algunos de ellos actúan sobre componentes del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Entre estos fármacos se encuentran la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los inhibidores de renina, bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (receptor AT1), bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa y beta, diuréticos

y vasodilatadores. Una terapia alternativa interesante es controlar la presión arterial (PA) mediante dietas, incluyendo el consumo de alimentos funcionales, reduciendo así el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles, como las cardiovasculares. Aunque existen diferentes componentes presentes en los alimentos con demostrada actividad funcional o fisiológica, los péptidos bioactivos han cobrado relevancia en los últimos años.

En particular, se han encontrado y caracterizado péptidos antihipertensivos en proteínas animales y vegetales de diferentes fuentes alimentarias (leche, pescado, carne, huevos y diferentes verduras, entre otras). La mayoría de ellos son inhibidores de la ECA aunque se han descrito inhibidores de renina y activadores de producción de óxido nítrico (NO) (Hernández-Ledesma et al., 2011 ; Martínez-Maqueda et al., 2012 ; Hernández-Ledesma et al., 2013 ; He et al., 2014 ; Aluko, 2015a ; Saleh et al., 2016 ; Borghi y Cicero, 2017 ; Cicero y Colletti, 2017 ). Entre las diferentes fuentes alimentarias de péptidos antihipertensivos, las proteínas lácteas son las más estudiadas, incluidos los ensayos en humanos (Cadée y col., 2007 ; Martínez-Maqueda et al., 2012 ). Además, se han desarrollado productos antihipertensivos comerciales como Péptido C12 que contiene un péptido derivado de la caseína con secuencia FFVAPFPGVFGK, este péptido reduce la PA en personas prehipertensas ( Cadée et al., 2007 ).

Los primeros estudios relacionados con la existencia de péptidos bioactivos encriptados en las proteínas de almacenamiento del amaranto datan de hace una década. Desde entonces se han realizado diferentes tipos de ensayos in vitro, in vivo, ex vivo e in silico, que han permitido obtener información adicional y construir una pintura aún incompleta.

#### ACE - Péptidos inhibidores

La ECA es una de las principales dianas en la búsqueda de péptidos con actividad antihipertensiva, ya sea como sustituto o como complemento de los fármacos estándar. La ECA es una dicarboxipeptidasa unida a la membrana que requiere  $Zn^{++}$  y  $Cl^-$  como cofactores. Esta enzima existe en dos isoformas: la enzima somática ( ACE ) y la enzima testicular ( ACEt ). Se pueden identificar dos formas de la enzima somática, el tejido y las

formas solubles. ACE es el principal productor de Ang II y se expresa en la mayoría de los tejidos humanos, incluidas las células endoteliales vasculares. Es una proteína altamente glicosilada con dos dominios de metaloproteinasas, N- y C-, cada uno de los cuales contiene un sitio catalítico con el Zn canónico.<sup>2+</sup> motivo de unión HEXXH ( Watermeyer et al., 2009 ; Bernstein et al., 2013 ).

La ECA cataliza la conversión del decapeptido de Ang I (DRVYIHPFHL) en un potente vasoconstrictor, Ang II, mediante la eliminación de los dos aminoácidos C-terminales. Aunque Ang I tiene la misma afinidad por ambos sitios catalíticos, la generación de Ang II se logra principalmente mediante el dominio C. La eficiencia catalítica del dominio C es tres veces mayor que la del dominio N ( Van Esch et al., 2005 ; Fuchs et al., 2008 ; Masuyer et al., 2012 ).

La ECA también es parte del sistema quinina-callicreína que degrada el potente vasodilatador bradisinina para producir fragmentos inactivos. La última reacción es catalizada con la misma eficacia tanto por el dominio C como por el dominio N ( Corvol et al., 2004 ). Estas evidencias indican claramente que cada dominio presenta especificidad de sustrato. Por lo tanto, para lograr la inhibición de la ECA, se requieren péptidos capaces de interactuar específicamente con el dominio C-.

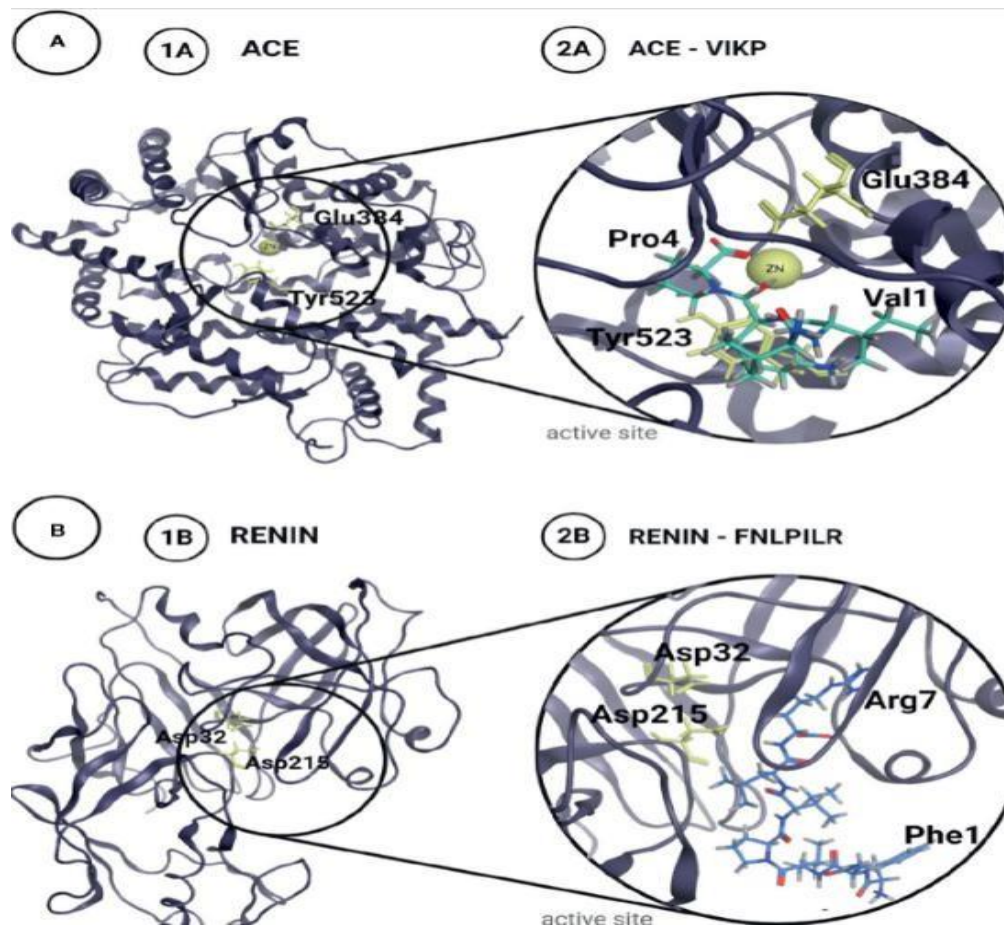
Estos resultados indican claramente que la actividad hidrolítica de cada dominio tiene especificidad de sustrato. Por lo tanto, si se desea inhibir la ECA, se deben buscar péptidos capaces de interactuar específicamente con el dominio C de la enzima y / causar la unión de cambios conformacionales en el sitio activo que conducen a una falta o disminución del reconocimiento del sustrato natural. ( Corvol et al., 2004 ).

En el caso particular del amaranto, se han realizado numerosos estudios que se discutirán en función del tipo de análisis realizado

Utilizando herramientas bioinformáticas, Vecchi y Añón (2009) identificaron dos tetrapéptidos en la secuencia del globo 11S, a saber, VIKP y ALEP. Estos tetrapéptidos mostraron capacidad inhibitoria sobre la ECA. El análisis constó de diferentes etapas. Inicialmente, los autores realizaron un modelado molecular de la globulina 11S y luego examinaron la accesibilidad potencial al agua (área de superficie accesible, ASA) de cada residuo de aminoácido e identificaron los péptidos antihipertensivos encriptados de acuerdo con la información de la base de datos BIOPEP-UWM. Considerando que la funcionalidad de los péptidos bioactivos depende de su liberación a partir de la secuencia madre, Vecchi y Añón (2009) identificaron dos tripéptidos, IKP y LEP con alta capacidad antihipertensiva. Estos péptidos se ubicaron en la superficie de la molécula de proteína. A partir de KP y EP, se construyeron dos bibliotecas mediante extensión N-terminal utilizando la secuencia primaria 11S-glob, empleando un ensayo de acoplamiento ligando-proteína para simular la capacidad de cada miembro de la biblioteca para unirse al sitio activo de ACE. Se encontró que la mayoría de los péptidos evaluados eran ligandos adecuados, que mostraban valores de energía de interacción que eran comparables a los de los péptidos inhibidores de control (KP, IKP, EP, LEP y captopril).

En todos los casos, los péptidos interactuaron a través de enlaces iónicos establecidos con los sitios de coordinación libres del  $Zn^{++}$  del sitio activo. VIKP y ALEP fueron los péptidos con mayor actividad antihipertensiva potencial, siendo su energía libre de interacción teórica de una magnitud comparable a la del péptido parental. Ambos péptidos también se pueden encontrar en *Glycine max* glycinin y en *Chenopodium quinoa* 11S-glob. Vecchi y Añón (2009) confirmaron los resultados previstos obtenidos in silico sintetizando los dos tetrapéptidos y verificando su actividad inhibidora de la ECA in vitro. Tanto ALEP y VIKP presentan capacidad inhibitoria, con IC 50 valores de 6,32 mM y 175 M, respectivamente.

La diferencia en las IC<sub>50</sub> valores podría atribuirse, al menos parcialmente, a la forma en que estos péptidos se unen al sitio activo: interactúa VIKP con el Zn<sup>++</sup> ion a través de su resto carboxilo C-terminal, mientras que ALEP hace por medios de su grupo R de ácido glutámico. El trabajo realizado por los investigadores del CONICET, fue el primero en utilizar un enfoque de acoplamiento de péptidos para buscar péptidos con actividad antihipertensiva y evaluar su capacidad de inhibición de la ECA. ( Corvol et al., 2004 ).



**Figura 9.** Estructuras de la enzima convertidora de angiotensina, ACE (A) y renina (B) con sus residuos catalíticos marcados en amarillo (9 A, B). Complejo propuesto para los péptidos inhibidores más potentes identificados en las proteínas de amaranto para cada enzima (9 A, B). (Extraído de Agustina E. Nardo, 2020)

Quiroga et al. (2012) analizaron la bioactividad potencial de la globulina 7S. Estos autores realizaron una búsqueda teórica comparando las secuencias trípticas de las subunidades 7S-glob de 66, 52, 38, 35 y 16 kDa previamente identificadas con las secuencias del inhibidor de la ECA en la base de datos BIOPEP-UWM. En todas las subunidades encontraron numerosos di y tripéptidos con potencial actividad antihipertensiva.

El uso de herramientas bioinformáticas ha permitido demostrar que las proteínas de almacenamiento del amaranto y sus fracciones constituyentes, son fuentes potenciales de péptidos antihipertensivos e identificar dos tetrapéptidos encriptados en el 11S-glob como inhibidores de la ECA competitivos. ( Agustina E. Nardo, 2020)

#### 2.6.1.3. Tarwi (*Lupinus mutabilis*)

El tarwi (*Lupinus mutabilis*), conocido como chocho en Ecuador y norte del Perú, tarwi al sur del Perú y Bolivia, altramuz o lupino en España; es una leguminosa de origen andino, perteneciente a la familia Leguminosae (Fabaceae), género *Lupinus*, cuyo nombre científico es *Lupinus mutabilis* Sweet. Fue domesticada hace más de 1500 años (Jacobsen S.E, 2006, Ruskin F.R,1989) y, en la época del imperio incaico, era un alimento significativo en la dieta de los pobladores alto andinos (Ruskin F.R,1989). Los granos de tarwi son excepcionalmente nutritivos; su proteína es rica en lisina, un aminoácido esencial presente en cantidades limitadas en muchas otras fuentes vegetales. Tiene un alto contenido de grasas que en la mayor parte de su composición posee ácidos grasos beneficiosos para la salud. Con todo ello, el tarwi es una planta cuyas propiedades nutricionales, en algunos casos, supera a la soya, considerada esta última como la fuente proteínica y oleaginosa más importante a nivel mundial (Carrasco R, 1992).

Es conocido que el tarwi es rico en proteínas y grasas, motivo por el cual se debería promover un mayor consumo de esta leguminosa (Tapia M.E, 1997). Su contenido proteico es incluso superior al de la soya, ya que supera en algunos casos el 50%; mientras que su

contenido graso es muy similar a esta (Schoeneberger. H, 1982; Carrasco R, 1992; Fundación para la Ciencia y la Tecnología, 2001; Santos.CN; 1997).

Por otro lado, parece ser que los granos de tarwi no contienen factores termolábiles antinutritivos a un nivel fisiológicamente importante. Este hallazgo no es sorprendente, debido a las bajas concentraciones de inhibidores de tripsina y hemaglutininas (Schoeneberger H, 1982). Adicionalmente, los estudios toxicológicos que Schoeneberger et al. (Schoeneberger H.1983) llevaron a cabo demostraron que *Lupinus mutabilis* es seguro después de la remoción de los alcaloides.



### 3. ANTECEDENTES

Vidula y col en el 2010 evidenciaron que los pacientes que tenían una concentración elevada de ácido úrico sérico (AUS) tienen un mayor riesgo de padecer DM2 y asociaron transversalmente la hiperuricemia con el síndrome metabólico. Walid y col (2016) indicaron que en los pacientes con DM2 el nivel de AUS tiene un efecto desfavorable sobre el control glucémico y recomendaron realizar más estudios con el fin de evaluar el efecto de la disminución del AUS para el control glucémico de pacientes con DM2. Li Xu y col (2016) indican que el AUS está asociado con el progreso de la DM2, que la resistencia de la insulina aumentó la concentración basal de AUS, y que actualmente existen tratamientos disponibles para disminuir los niveles de AUS en pacientes con DM2. Por otro lado, Van der Schalt y col en el (2017) indican que el AUS se asocia independientemente y positivamente con pacientes con prediabetes, al mismo tiempo indican que el AUS podría estar relacionada en la fase temprana de DM2 en lugar de los mecanismos de la fase tardía.

Con respecto al desequilibrio de sodio y potasio, Liamis y col (2014) indican que existen anomalías electrolíticas en pacientes con DM2 y pueden asociarse a la morbilidad y la mortalidad, estas alteraciones son comunes en la DM2 mal controlada y en presencia de insuficiencia renal crónica. Van der Schalt y col en el (2017) evidenciaron que la hiperglucemia, tanto en pacientes prediabéticos como en pacientes con DM2 mal controlado, altera el equilibrio de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  sérico.

Rebolledo y col (1996) indican que la insulina estimula el sistema nervioso simpático, produciendo retención renal de  $\text{Na}^+$  y modificando en forma directa mecanismos vasculares (contrayentes y relajantes); estos efectos pueden justificar que la insulina aumente o disminuya la presión arterial.

Con respecto al producto natural Nutracéutico AQT, Gómez Cardona y col indican que el amaranto ha sido reivindicado como una fuente de compuestos bioactivos que evidencia mejoras en la salud de individuos con DM2 y sobrepeso.

Rebolledo y col (1996) revelan que los minerales dietéticos son elementos químicos esenciales que regulan el equilibrio electrolítico, homeostasis de la glucosa, la transmisión de impulsos nerviosos y son cofactores enzimáticos que actúan en el cuerpo humano, por tanto se sabe que la quinua está compuesta por  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  y el  $\text{K}^{+}$  que se encuentran en cantidades suficientes y biodisponibles para mantener una dieta equilibrada.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la gestión 2017, en Bolivia se registraron 372.166 casos positivos de DM2, de los cuales el mayor porcentaje se registra en Santa Cruz, seguidos de La Paz y Cochabamba. Hasta agosto del 2018 se presentaron 232.826 casos. (OMS, 2017)

A pesar de la facilidad de diagnóstico, en la actualidad una de cada dos personas que padecen DM2 no ha sido diagnosticada. El diagnóstico y el tratamiento oportuno son clave para prevenir las complicaciones de la enfermedad y un mejor el estilo de vida. Un condicionante muy importante para el desarrollo de DM2 es la obesidad. Datos recientes del Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia afirman que, debido al elevado consumo de comida chatarra y a un mayor sedentarismo, la tasa de sobrepeso y obesidad a nivel nacional se ha incrementado de 21,1 % en 1997 a 42,7% en 2017 (Nogales, 2019). Según estos datos, cuatro de cada diez bolivianos tienen sobrepeso y obesidad. Por otro lado el programa de Enfermedades No Transmisibles del Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia, estima que la hipertensión arterial es la principal causa de las cardiopatías que generan al menos 4 mil decesos al año en nuestro país. En la actualidad se ha evidenciado personas con 2 o más enfermedades no transmisibles crónicas, que disminuye la esperanza de vida y sobre todo la calidad de vida.

La DM2 incluye patologías con alteraciones electrolíticas especialmente alteración de la función renal, síndromes de malabsorción, trastornos ácido-base y regímenes multimedicamentosos que suelen estar presentes con mayor frecuencia como consecuencia del mal manejo de la enfermedad (Elisaf MS, 1996). Se conoce que la alteración de los niveles de sodio en pacientes con DM2 descompensados se debe al elevado nivel de glucemia que va alterando la osmolaridad sérica lo que provoca la reducción de los niveles de sodio por dilución. Por otro lado el potasio también juega un papel primordial en el riesgo de la DM2, se conoce que tanto los niveles séricos como, en menor medida, los niveles de ingesta dietética, se ha asociado con la diabetes incidente. En algunos estudios,

se ha encontrado que niveles más bajos de potasio están asociados con un mayor riesgo de diabetes.

En tratamiento farmacológico puede conducir a una alteración en los electrolitos, como por ejemplo la insulina exógena puede inducir una hipopotasemia leve porque promueve la entrada de potasio en los músculos esqueléticos y las células hepáticas al aumentar la actividad de la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$  (Minaker KL, 1982). El aumento de la secreción de epinefrina debido a la hipoglucemia inducida por insulina también puede contribuir (Petersen KG, 1982). El entorno principal en el que la administración de insulina provoca hipopotasemia durante el tratamiento de hiperglucemia grave.

Por otro lado el sodio sérico es un regulador crucial del volumen sanguíneo: una concentración sérica alta de sodio sérico promueve la retención de líquidos (agua), lo que aumenta el volumen sanguíneo y la presión arterial. Cuando el sodio dietético aumenta en individuos, se producen cambios hemodinámicos compensatorios para mantener la presión arterial constante. Estos cambios incluyen la reducción de la resistencia vascular renal y periférica y el aumento de la producción de óxido nítrico (un vasodilatador) del endotelio. La disfunción endotelial es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión arterial.

En la actualidad se conoce que la hiperuricemia también está asociada con un mayor riesgo cardiovascular, incluido el riesgo de desarrollar hipertensión. Los hallazgos epidemiológicos sugieren que el vínculo con la hipertensión es más fuerte en niños y adolescentes. El ácido úrico actúa como un fuerte compuesto antioxidante en el entorno extracelular, pero tiene efectos proinflamatorios dentro del entorno intracelular. Se sabe que ocurre una fase crónica de lesión microvascular después de períodos prolongados de hiperuricemia. Se propone que esto contribuya a la arteriopatía aferente y la elevación de la presión arterial que pueden dejar de responder a las terapias para reducir el ácido úrico con el tiempo.

Por lo expuesto, el presente estudio evidencia los niveles  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  Ácido Úrico Sérico tras el consumo del producto Nutracéutico AQT en individuos con Sobrepeso, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensos de las ciudades de La Paz y El Alto.

## 5. JUSTIFICACION

En Latinoamérica se describe una elevada prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), en especial en la población mayor de 20 años. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) evidencia que en Bolivia hasta la fecha alrededor de 6,6 % de la población tiene DM2; siendo esta la principal causa de complicaciones como ser retinopatías, insuficiencia renal crónica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular y las amputaciones de miembros inferiores (pie diabético), su oportuno diagnóstico y tratamiento es indispensable para disminuir las complicaciones de esta patología.

En Bolivia la obesidad es un factor de riesgo que incrementa la probabilidad de que la población desarrolle DM2, según datos del EDSA (Ministerio de Salud 2019) el departamento de Santa Cruz se encuentra en primer lugar con un 63 % de mujeres con sobrepeso y obesidad, y en cuarto lugar se encuentra el departamento de La Paz con 56,4%, también se evidencia que una nutrición normal en el país disminuye a medida que aumenta la edad. Según datos proporcionados por el Programa Nacional del Ministerio de Salud, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad y la DM2 son los principales factores que desencadenan insuficiencia renal crónica (IRC). Actualmente en Bolivia las patologías renales se incrementaron en un 68 % hasta el 2015; es decir que cada año se registran más de 3.000 casos en todo el país. Del total de pacientes con IRC, el 29,05 % se encuentran en el departamento de Cochabamba, el 28,74 % en Santa Cruz, en tercer lugar, se encuentra el departamento de La Paz con un 28,59 % y el 13,67 % se encuentra en los demás departamentos, por lo tanto la detección temprana de la IRC es crucial para prevenir su progresión y mejorar su pronóstico.

El ácido úrico sérico (AUS) es el producto final del metabolismo de las purinas, aproximadamente el 70 % del AUS se elimina por el riñón. Estudios han evidenciado que la concentración elevada de este metabolito está asociada al desarrollo de la DM2, HTA, enfermedades cardiovasculares y es un factor de riesgo del síndrome metabólico. También se demostró que niveles altos de AUS aceleran la disfunción renal en pacientes con DM2,

como consecuencia se produce una alteración en el sodio y el potasio. Al existir una hiperglucemia la osmolaridad sérica aumenta provocando el movimiento de agua fuera de las células reduciendo los niveles séricos de sodio ( $\text{Na}^+$ ). En la DM2 sin tratamiento se observa hiponatremia debido a pérdidas de grandes cantidades de agua, sodio y potasio. Por el contrario, el incremento de los niveles de  $\text{Na}^+$  (hipernatremia) generada por la insulina tiene como consecuencia el aumento de la volemia sanguínea causando HTA.

La hipokalemia en la DM2 puede deber a diversas causas como ser: (1) por la administración de insulina; (2) pérdida gastrointestinal de potasio ( $\text{K}^+$ ) debido a los síndromes de malabsorción y (3) por pérdida renal de  $\text{K}^+$  (debido a hipomagnesemia coexistente).

Por tanto los niveles de AUS,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  se ven alterados en pacientes con DM2, este trabajo proporciona seguridad a los individuos con DM2 y Sobrepeso con referente al consumo del producto natural Nutraceutico AQT que contiene Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd*), Amaranto (*Amaranthus caudatus Linnaeus*) y Tarwi (*Lupinus mutabilis Sweet*), para que dichos pacientes mejoren su calidad de vida disminuyendo la progresión de las complicaciones que conlleva la DM2 y el Sobrepeso.

## 6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existen cambios en los niveles  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  Ácido Úrico Sérico tras el consumo del producto Nutracéutico AQT en individuos con Sobrepeso, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial?

## 7. OBJETIVOS

### 7.1. Objetivo General

Evaluar el efecto del consumo del producto Natural Nutracéutico AQT sobre los niveles séricos de sodio, potasio y Ácido Úrico como indicadores para alcanzar la homeostasia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, Sobrepeso e Hipertensión Arterial.

### 7.2. Objetivos Específicos

1. Comparar los niveles séricos de sodio, en pacientes Diabéticos y no Diabéticos, Hipertensos y no Hipertensos, con y sin alteración relación a la función renal (filtración glomerular), después del consumo producto natural Nutracéutico AQT.
2. Comparar los niveles séricos de potasio, en pacientes Diabéticos y no Diabéticos, Hipertensos y no Hipertensos, con y sin alteración relación a la función renal (filtración glomerular) y con y sin resistencia de Insulina después del consumo producto natural Nutracéutico AQT.
3. Comparar los niveles séricos de Ácido Úrico, en pacientes Diabéticos y no Diabéticos, Hipertensos y no Hipertensos, con y sin alteración relación a la función renal (filtración glomerular), con y sin resistencia de Insulina y con y sin obesidad después del consumo producto natural Nutracéutico AQT



## 8. DISEÑO METODOLOGICO

### 8.1. Tipo de estudio

El presente trabajo es un ensayo Clínico preliminar, controlado, cuantitativo, aleatorio prospectivo en paralelo al proyecto de investigación -Propiedad medicinales productos Nutracéuticos naturales como tratamiento en Diabetes y/u Sobrepeso de la ciudad de La Paz y El Alto fase 2 en la gestión 2019| realizado en el área de Farmacología del Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés.

### 8.2. Sitio de estudio

Este estudio se realizó en el área de Farmacología del Instituto de Investigación Fármaco-Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés en cooperación con la Agencia Sueca de Cooperación Internacional para el desarrollo (ASDI).

### 8.3. Población y muestra

#### Población

El estudio fue realizado con la participación de 120 voluntarios, de ambos sexos, entre 20 a 80 años de edad, ambulatorios que acudieron al Instituto de Investigación Fármaco – Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas – UMSA.

Los voluntarios fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de exclusión:

- Mujeres en gestación.
- Alergia a los productos de estudio
- Participación de otros ensayos.

- Consumo habitual de los productos de estudio.
- No aceptación para participar del ensayo.
- Consumo excesivo de alcohol
- Desórdenes alimenticios.
- Consumo de suplementos alimenticios.
- Complicaciones avanzadas graves.
- Edad < 20 años

Posterior a la selección, serán clasificados en los siguientes grupos de estudio:

Grupo 1: individuos con Diabetes Mellitus tipo 2

Grupo 2: individuos con Sobrepeso (IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>)

Grupo 3: individuos con Hipertensión Arterial (> 120/80)

Grupo 4: Control

El grupo control cumplió los siguientes criterios:

- Sin consumo del producto AQT
- Sin Diabetes Mellitus tipo 2
- Sin Hipertensión Arterial
- Sin sobrepeso (IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>)

Tamaño de muestra

Se utilizó un tipo de muestreo por conveniencia no probabilístico y no aleatorio, donde se seleccionó a los individuos que cumplieron los criterios de exclusión para el presente trabajo, teniendo un total de 120 participantes que firmaron el consentimiento informado.

#### 8.4. Técnicas y procedimientos

##### A. TOMA DE MUESTRA SANGUINEA (Método al Vacío)

###### 1. Materiales

- Tubos de colección con activador de la coagulación y gel separador
- Ligadura
- Algodones
- Alcohol antiséptico (75 %)
- Aguja (21G)
- Adaptador para tubos al vacío
- Gradilla

###### 2. Procedimiento

- Desinfectar el lugar de punción con alcohol de 75 %. Una vez desinfectada la zona de punción no se debe palpar nuevamente la vena.
- Aplicar el compresor venoso mientras canalizamos la vena. Retirarlo en el momento que la sangre comienza a fluir en el primer tubo en caso de extracción al vacío, pues se debe evitar la estasis venosa.
- Durante la punción, el porta tubos (Vacío) debe estar colocado en un ángulo aproximado de 15° con respecto al brazo.
- Asegurarse de que el sistema de vacío ha recogido el volumen de sangre adecuado. Una exacta proporción de sangre y anticoagulante es fundamental en el proceso

analítico

- Homogeneizar los tubos varias veces por inversión. Esencial para asegurar una perfecta mezcla de la sangre con activador de la coagulación
- Mientras se retira la aguja se aplicará una gasa, haciendo presión, sobre la zona de punción.



Figura 10. Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que permite disminuir los errores en la fase pre analítica.

- Las muestras sanguíneas serán codificadas y centrifugadas a 2500 RPM durante 15 minutos para obtener suero.



Figura 11. Centrifuga con rotor de ángulo fijo.

### **3. Materiales para la cuantificación sérica de sodio, potasio y ácido úrico**

- Gradilla
- Tubos eppendorf
- Tubos de lectura
- Micro pipetas (p 1000, p 1000 y p 10 )
- Tips para el volumen requerido
- Reactivo para la cuantificación de sodio (Stanbio Proced No 0140), potasio (Stanbio Proced No 0160) y Ácido Úrico (Stanbio Proced No 1045)
- Statfax (Espectrofotómetro)
- Vortex
- Centrifuga (rotor fijo)

## **B. PROCEDIMIENTO CLINICO**

### **1. Cuantificación Sérica de Sodio**

- El método es lineal a 0 – 160 mmol/L
- Los niveles de sodio no varían manteniendo la muestra a 15 – 25 °C hasta 14 días.

#### **1.1. Procedimiento de la obtención del sobrenadante.**

- En un tubo de hemolisis, transferir 0,5 ml de suero
- Adicionar 0,5 ml de reactivo precipitante poco a poco al tubo.
- Deje reposar 5 minutos a temperatura ambiente, centrifugar a 3500 rpm durante 10 min.

#### **1.2. Procedimiento para la cuantificación de sodio sérico**

- Transferir 0,5 mL de agua destilada, reactivo estándar y el sobrenadante obtenido a los tubos correspondientes e identificados.
- Anadir 2,5 ml de reactivo color a los tubos correspondientes

- Homogeneizar en vortex.
- Incubar durante 10 min a temperatura ambiente
- Mezclar todos los tubos y centrifugar a 350 rpm por 5 min
- Transferir el sobrenadante a tubos de lectura
- Leer en Statfax a 420 nm de longitud de onda antes de 30 minutos
- Realizar los cálculos de acuerdo a la formula.

## **2. Cuantificación Sérica de Potasio**

- El método es lineal a 0 – 10 mmol/L
- Los niveles de sodio no varían manteniendo la muestra a 15 °C hasta 14 días.

### **2.1. Procedimiento de la obtención del sobrenadante**

- En un tubo de hemolisis, transferir 0,05 ml de suero
- Adicionar 0,5 ml de reactivo precipitante poco a poco al tubo.
- Deje reposar durante 5 minutos a temperatura ambiente
- Centrifugar a 3500 rpm durante 10 min.

### **2.2. Procedimiento para la cuantificación de potasio sérico**

- Transferir 1 mL de Reactivo a tres tubos de lectura. Marcar los tubos como blanco, estándar y muestra.
- Anadir 0,1ml del estándar y de la muestra (suero) a los tubos correspondientes (De acuerdo a la Tabla).
- Homogeneizar en vortex.
- Incubar durante 5 min a temperatura ambiente
- La lectura deberá realizarse antes de los 60 min.
- Leer en Statfax a 580 nm de longitud de onda.
- Realizar los cálculos de acuerdo a la formula

## **3. Cuantificación Sérica de Ácido Úrico**

- El método es lineal a 0 – 20 mg/Dl
- El ácido úrico del suero se reporta estable por 2 a 3 días
- Temperatura ambiente y de 6 a 12 meses cuando se congela

### 3.1. Cuantificación de la concentración de Ácido Úrico Sérico

- Transferir 1 mL de Reactivo a tres tubos de lectura. Marcar los tubos como blanco, estándar y muestra.
- Anadir 20 uL del estándar (8 mg/dL) y de la muestra (suero) a los tubos correspondientes (De acuerdo a la Tabla).
- Homogeneizar en vortex.
- Incubar durante 10 min a 37 °C.
- Dejar a temperatura ambiente durante 15 min. La lectura deberá realizarse antes de los 30 min.
- Leer en Statfax (espectrofotometro) a 504 nm de longitud de onda.
- Realizar los cálculos de acuerdo a la formula

## 4. Control de calidad

Se realizó un control de calidad con un pool de sueros (no hemolizados, no lipemicos y no ictericos), se procesara en 20 días consecutivos, posteriormente se calculó la desviación estándar ( $\pm 2 DS$ ) y coeficiente de variación ( $< 10\%$ ) y se realizó la Grafica Levey-Jennings (Véase ANEXO)

### 8.5. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico de las variables, se utilizó el software GraphPad Prisma versión 6. Se empleó la media aritmética como medida de tendencia central y el error estándar como medida de dispersión, esto para la estadística descriptiva. El análisis de varianza ANOVA se usó para identificar diferencias entre medias de los grupos.

## 9. ASPECTOS BIOETICOS

La presente investigación cuenta con la aprobación del Comité Ético de la Investigación CEI - UMSA. (Véase ANEXO 1)

Todas las muestras fueron codificadas y se continuo con el código en el transcurso del procesamiento de la muestra (fase pre- Analítica, Analítica y Post- Analítica) y en ningún momento se revelo la identidad del paciente

Todos los participantes firmaran el consentimiento informado. (Véase ANEXO 2)



## 10. RESULTADOS

### **Cuantificación de sodio, potasio y ácido úrico en pacientes diabéticos y obesos, tras el consumo del producto AQT**

En pacientes con DM2, los niveles de ácido úrico presentaron un incremento significativo con respecto al grupo control, de 3,6 a 5,5 mg/dl; \*  $p < 0,05$ . Sin embargo, los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con sobrepeso, evidenciaron un ligero incremento con respecto al control, de 3,6 a 3,9mg/dl (Figura 1A). Los niveles de potasio, en pacientes con DM2 reflejaron un incremento en relación al grupo control, de 4,3 a 5,3 mmol/l. Por otro lado, en pacientes con sobrepeso no se evidencio diferencia alguna (Figura 2A). Los niveles séricos de sodio, en ambos grupos en estudio, presentaron una ligera disminución en comparación al grupo control (Figura 1B). Si bien, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/L), potasio (3,6 – 5,5 mmol/L) y ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL), se encontraron dentro de los valores normales en los tres grupos en estudio.

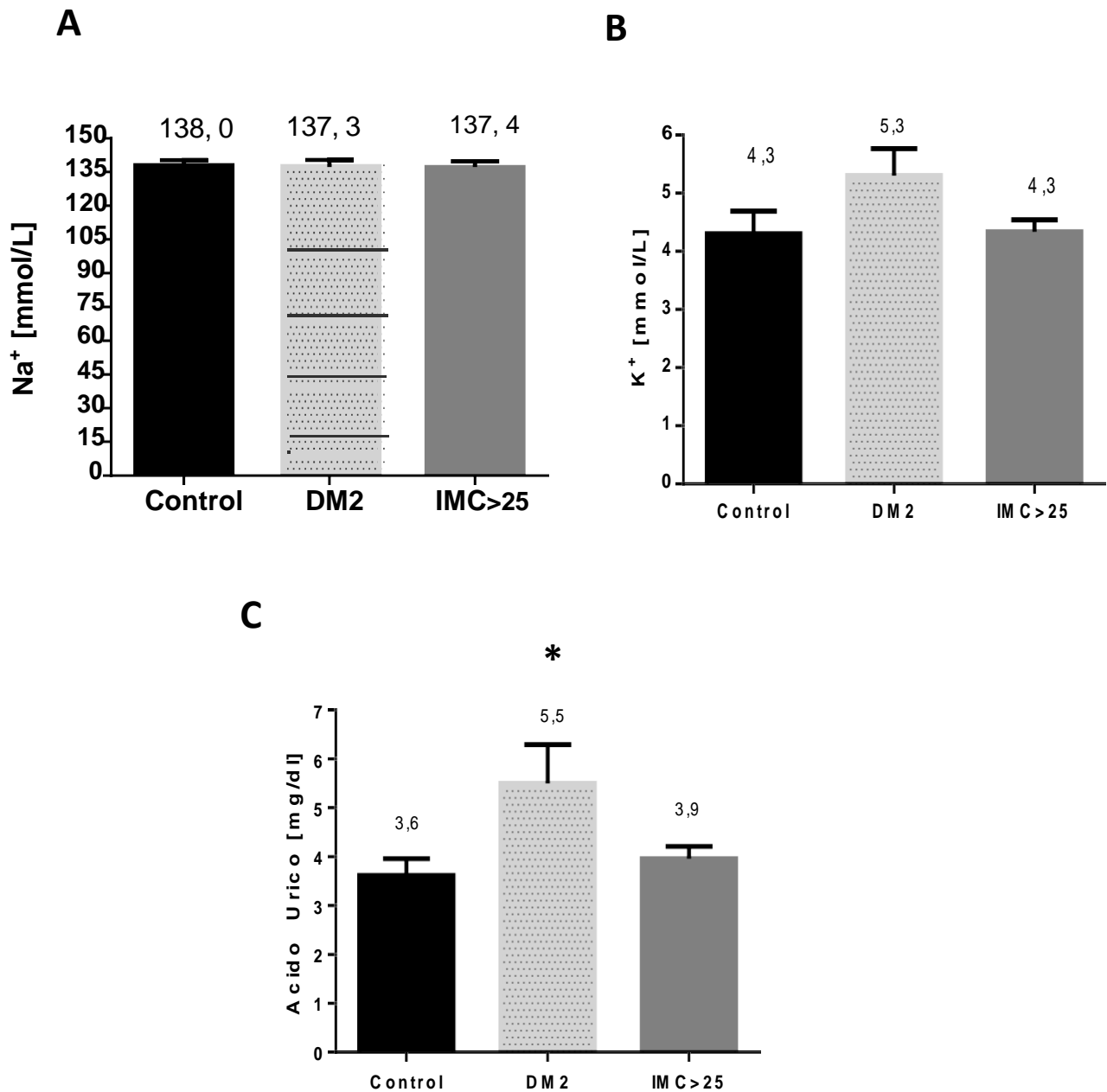


Figura 1. Niveles de sodio (A), potasio (B) y ácido úrico (C). La concentración sérica de ácido úrico, en pacientes diabéticos, evidencio una diferencia significativa en comparación al grupo control; \*  $p < 0,05$ . Si bien las diferencias en los demás grupos no fueron estadísticamente significativas.

Tras tres meses de consumo del producto AQT, los niveles séricos de sodio y ácido úrico en pacientes con sobrepeso, evidenciaron un incremento, en comparación al grupo control y al grupo sin consumo, de 138,0 a 146,1 mmol/l, para sodio y de 3,6 a 5,0 mg/dl para ácido úrico (Figura 2 A; C). Sin embargo, la concentración sérica de ácido úrico, en pacientes diabéticos, evidencio una diferencia significativa en comparación al grupo control; \*  $p < 0,05$ . Pero después del consumo del producto AQT, hubo un incremento en relación al control, de 3,6 a 4,6 mg/dl. Si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, los niveles séricos de potasio y ácido úrico en pacientes con DM2, reflejaron una disminución en relación al grupo sin consumo. Pero un ligero aumento en comparación al grupo control, de 4,6 a 5,3 y de 4,3 a 4,6 mmol/l, para potasio y 4,6 a 5,5 y 3,6 a 4,6 mg/dl para ácido úrico (Figura 2 B; C). No obstante, los niveles séricos de sodio, en pacientes con DM2 y los niveles de potasio en obesos, revelaron una ligera disminución en comparación al grupo control, de 138,0 a 136,7 mmol/l y al grupo sin consumo, de 137,3 a 136,7 mmol/l, para sodio (Figura 2 A; B). Si bien, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/L), potasio (3,6 – 5,5 mmol/L) y ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL), se encontraron dentro de los valores normales en los tres grupos en estudio.

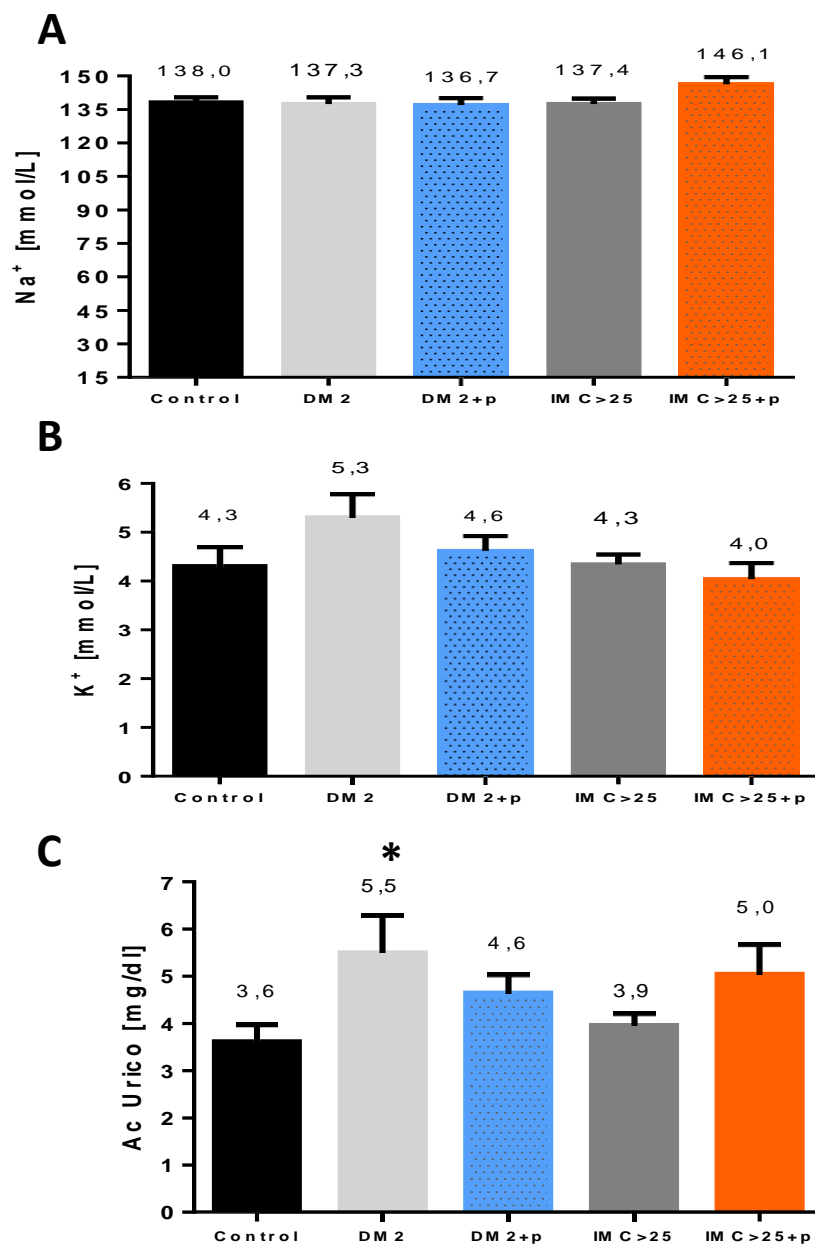
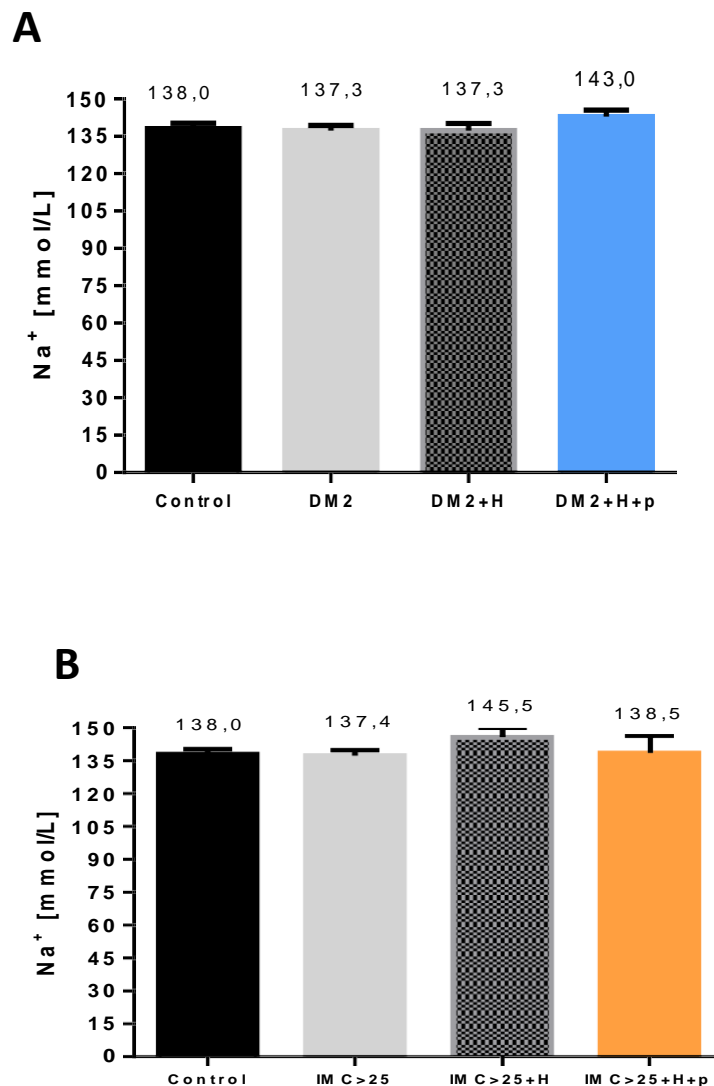


Figura 2. Tras tres meses de consumo del producto AQT. La concentración sérica de ácido úrico, en pacientes diabéticos, se incrementó significativamente, en comparación al grupo control; \*  $p < 0,05$ . Pero después del consumo del producto AQT, también hubo un incremento en relación al control. Si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa; +p (consumo del producto).

### **Cuantificación de sodio con y sin consumo del producto AQT en pacientes diabéticos y obesos con hipertensión.**

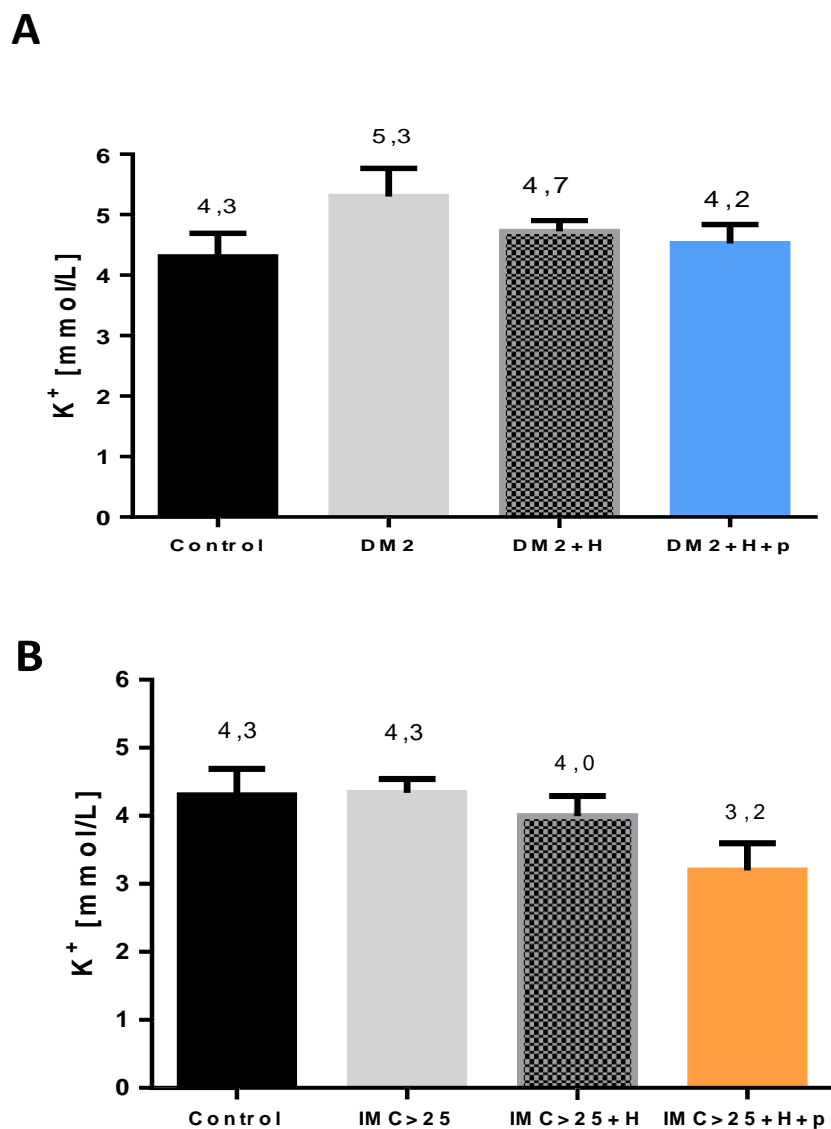
Tras tres meses de consumo del producto AQT, los niveles de sodio en pacientes con DM2, evidenciaron un incremento en comparación a los tres grupos en estudio (control, DM2 y DM2 e hipertensos sin consumo), de 138; 137,3 a 143,0 mmol/l, (Figura 3A). Por otro lado, la concentración sérica de sodio tubo un ligero incremento, con respecto a los dos grupos (control y IMC >25) de 138,0;137 ,4 a 138,5 mmol/l. Sin embargo, los pacientes obesos e hipertensos sin consumo presentaron niveles elevados, de 138,5 a 145,4 mmol/l (Figura 3B). Si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.). Si bien, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/L), se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.



*Figura 3. Concentración sérica de sodio tras tres meses de consumo del producto AQT. Pacientes con obesidad, evidenciaron incremento en los niveles séricos de sodio, en comparación al grupo de obesos e hipertensos sin consumo; +p (consumo del producto).*

### **Cuantificación de niveles séricos de potasio en pacientes diabéticos y obesos con hipertensión, tras el consumo del producto AQT**

Después de tres meses de consumo del producto AQT, el nivel sérico de potasio, en pacientes diabéticos fue similar al grupo control. Pero, hubo una disminución en comparación a los dos grupos en estudio (DM2 y DM2 e hipertensos sin consumo), de 5,3;4,7 a 4,2 mmol/l (Figura 4A). Por otro lado, los niveles séricos de potasio en pacientes obesos e hipertensos, evidenciaron una disminución en comparación a los tres grupos sin consumo (Control, IMC > 25 y IMC >25 e hipertensos), de 4,3;4,0 a 3,2 mmol/l (Figura 4A). Siendo estas diferencias no estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de potasio (3,6 – 5,5 mmol/l), se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.



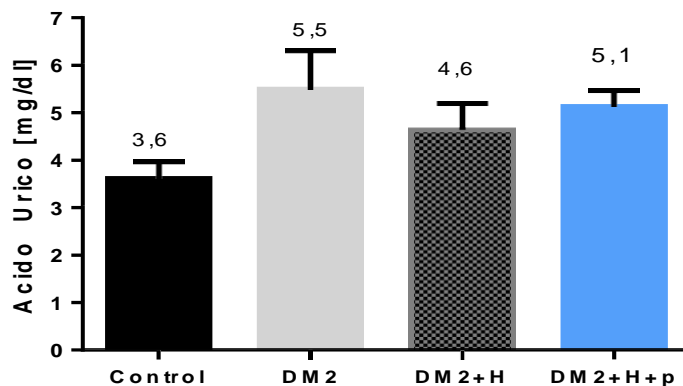
*Figura 4. Concentración sérica de sodio, después de tres meses de consumo del producto AQT. Los niveles séricos de potasio, en pacientes diabéticos y obesos con hipertensión, se incrementaron en comparación a los grupos sin consumo; +p (consumo del producto).*



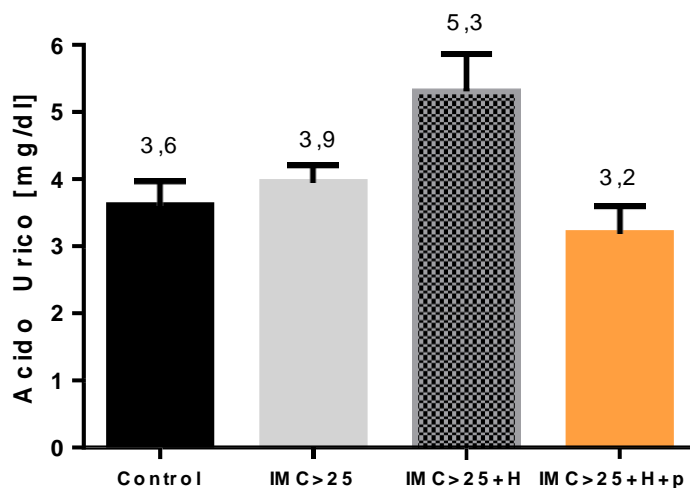
### **Cuantificación de niveles séricos de ácido úrico en pacientes diabéticos y obesos con hipertensión, tras el consumo del producto AQT**

Los niveles séricos de ácido úrico, en pacientes con DM2, presentaron un incremento en relación a los dos grupos en estudio sin consumo (Control y diabéticos e hipertensos), de 3,6;4,6 a 5,1 mg/dl. Pero, en pacientes con DM2 sin hipertensión se observó un ligero incremento, de 5,1 a 5,5 mg/dl (Figura 5A). Sin embargo, en pacientes con obesidad, evidenciaron una disminución en comparación a los grupos sin consumo (Control, obesos sin y con hipertensión), de 3,6;3,9 y 5,3 a 3,2 mg/dl (Figura 5B). Siendo estas diferencias no estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL) se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.

**A**



**B**



*Figura 5. Concentración sérica de ácido úrico, después de tres meses de consumo del producto AQT. En pacientes con obesidad e hipertensos, se observó una disminución en los niveles séricos de ácido úrico, en comparación a los demás grupos sin consumo; +p (consumo del producto).*

### **Cuantificación de sodio, potasio y ácido úrico en pacientes diabéticos y obesos con y sin resistencia a la insulina, tras el consumo del producto AQT**

Tras tres meses de consumo del producto AQT, los niveles séricos de sodio, en pacientes con DM2 y obesidad, evidenciaron un incremento en relación a los grupos sin consumo (control, DM2 < 10, DM2 > 10, IMC < 10 y IMC > 10) de 138,0; 139,0; 135,6 a 141,1 mmol/l (Figura 6A) y de 138,0; 140,2; 132,9 a 141,5 mmol/l (Figura 6B). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/l), se encontraron dentro de los valores normales en los tres grupos en estudio.

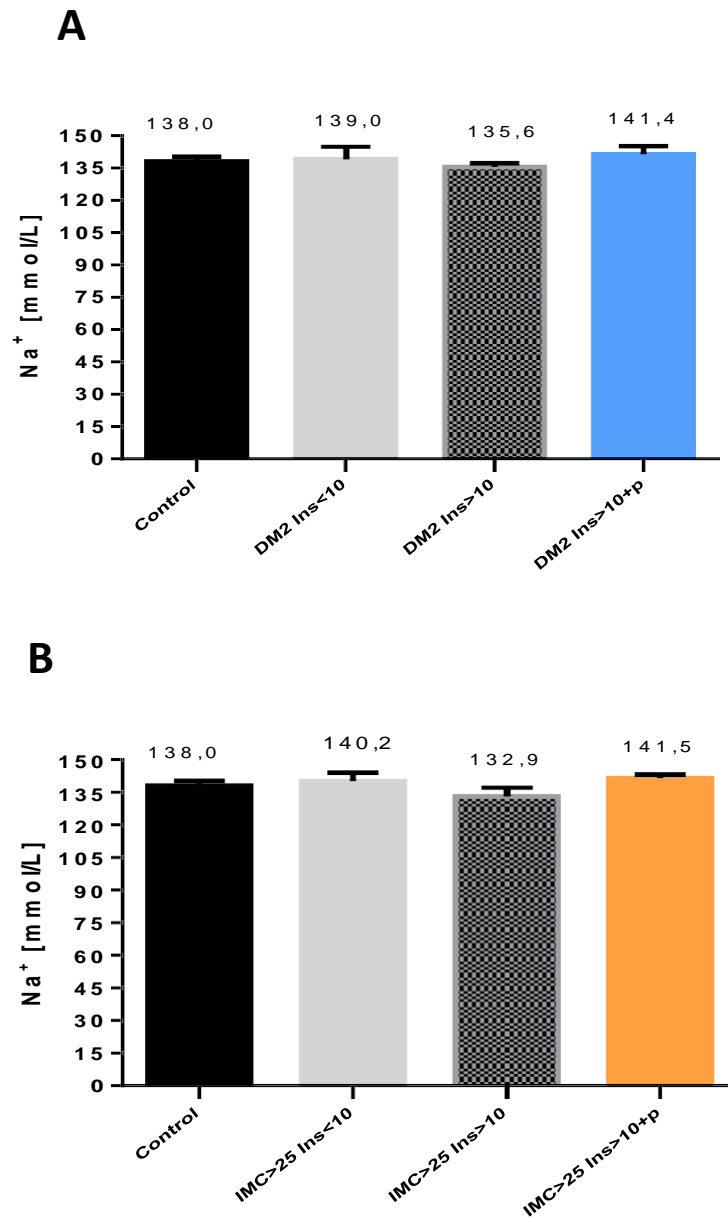
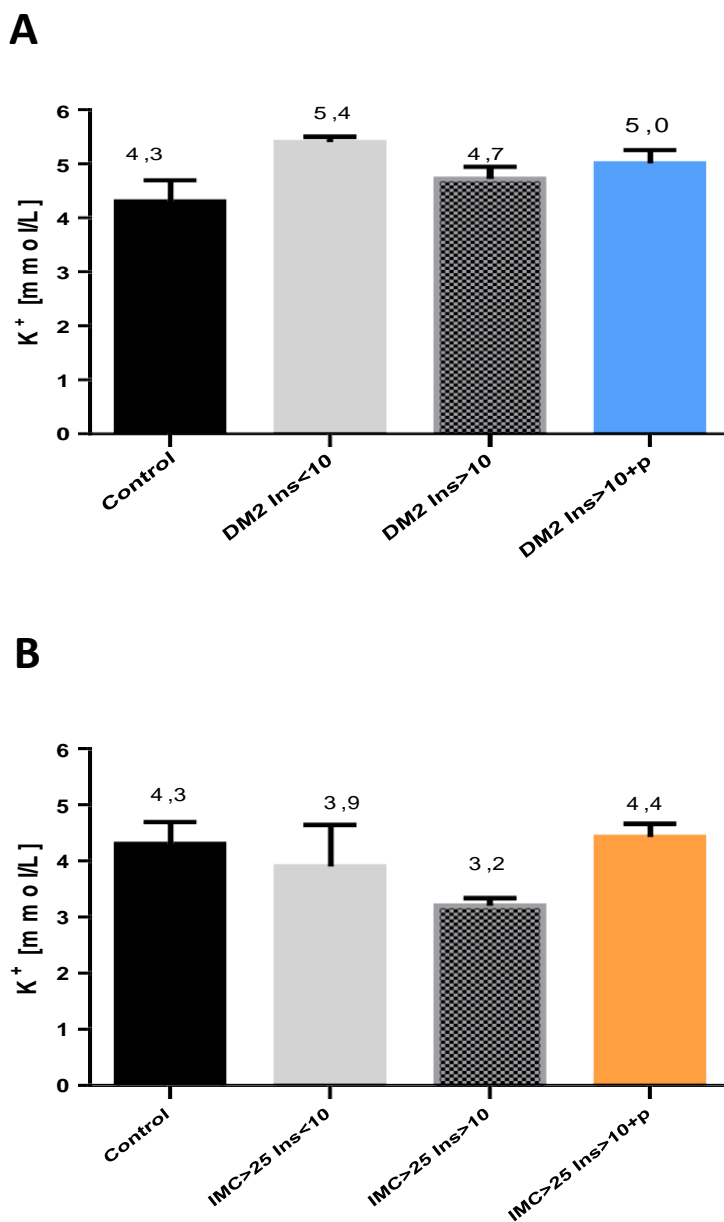


Figura 6. Niveles séricos de sodio, después de tres meses de consumo del producto AQT. En los pacientes con DM2 y obesidad se evidencio un incremento en comparación a los grupos sin consumo; +p (consumo del producto).

Después del consumo del producto AQT, los niveles séricos de potasio, en pacientes diabéticos con resistencia a la insulina, evidenciaron un incremento en relación a dos grupos (control y DM2 con resistencia a la insulina, sin consumo), de 4,3;4,7 a 5,0 mmol/l. Pero en pacientes diabéticos sin resistencia a la insulina, que no consumieron en producto se observó un ligero incremento en comparación al grupo diabético con resistencia y consumo, de 5,0 a 5,4 mmol/l (Figura 7A). Sin embargo, los niveles séricos de potasio, en obesos, presentaron un incremento con respecto a los grupos sin consumo (Control, obesos sin resistencia y obesos con resistencia), de 4,3;3,9 y 3,2 a 4,4 mmol/l (Figura 7B). Si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de potasio (3,6 – 5,5 mmol/L), se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.



*Figura 7. Niveles séricos de potasio, después de tres meses de consumo del producto AQT. En los pacientes con DM2 y obesidad se evidencio un incremento en comparación a los grupos sin consumo; +p (consumo del producto).*

En pacientes con obesidad y resistencia a la insulina, tras tres meses de consumo del producto AQT, se evidenció un incremento en comparación a los grupos sin consumo (Control, obesos sin resistencia y con resistencia), de 3,6;3,2 a 4,7 mg/dl (Figura 8B). Pero en pacientes con DM2 y resistencia a la insulina, después del consumo del producto, se observó una disminución en relación al grupo de diabéticos sin resistencia, de 4,4 a 5,3 mg/dl y un incremento en comparación a los grupos restantes, sin consumo (control y DM2 > 10), de 3,6;3,4 a 4,4 mg/dl (Figura 8A). Siendo estas diferencias no estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL) se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.

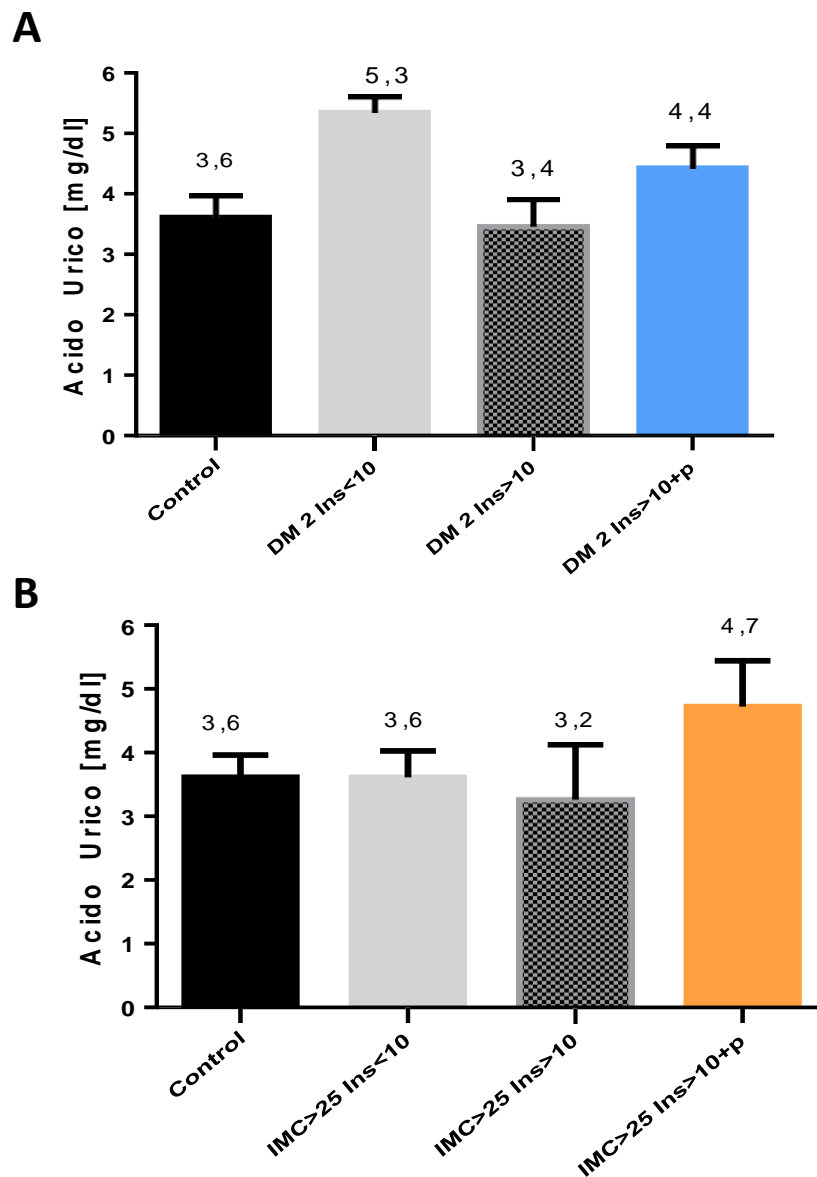


Figura 8. Niveles séricos de ácido úrico, tras tres meses de consumo del producto AQT. En los pacientes con DM2 y obesidad se evidencio un incremento en comparación a los grupos sin consumo; +p (consumo del producto).



### **Niveles séricos de sodio, potasio y ácido úrico en pacientes con alteración en la filtración glomerular después del consumo del producto AQT.**

La concentración sérica de sodio, en pacientes con DM2 y una filtración glomerular alterada, evidenciaron una ligera disminución en comparación al grupo control, de 138,0 a 137,2 mmol/l (Figura 9A). Sin embargo, en pacientes con obesidad, los niveles séricos de sodio y potasio, tuvieron una similitud en comparación al grupo control (Figura 9 A; B). Por otro lado, los niveles séricos de potasio, en pacientes diabéticos, reflejaron un ligero incremento, de 4,3 a 4,9 mmol/l (Figura 9B). Pero en pacientes con DM2 y obesidad, los niveles séricos de ácido úrico, evidenciaron un incremento en relación al grupo control, siendo estadísticamente significativo en pacientes con DM2, de 3,6 a 5,5mg/dl;  $p < 0,05$  (Figura 9C). No obstante, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/l), potasio (3,6 – 5,5 mmol/l) y ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL), se encontraron dentro de los valores normales en los tres grupos en estudio

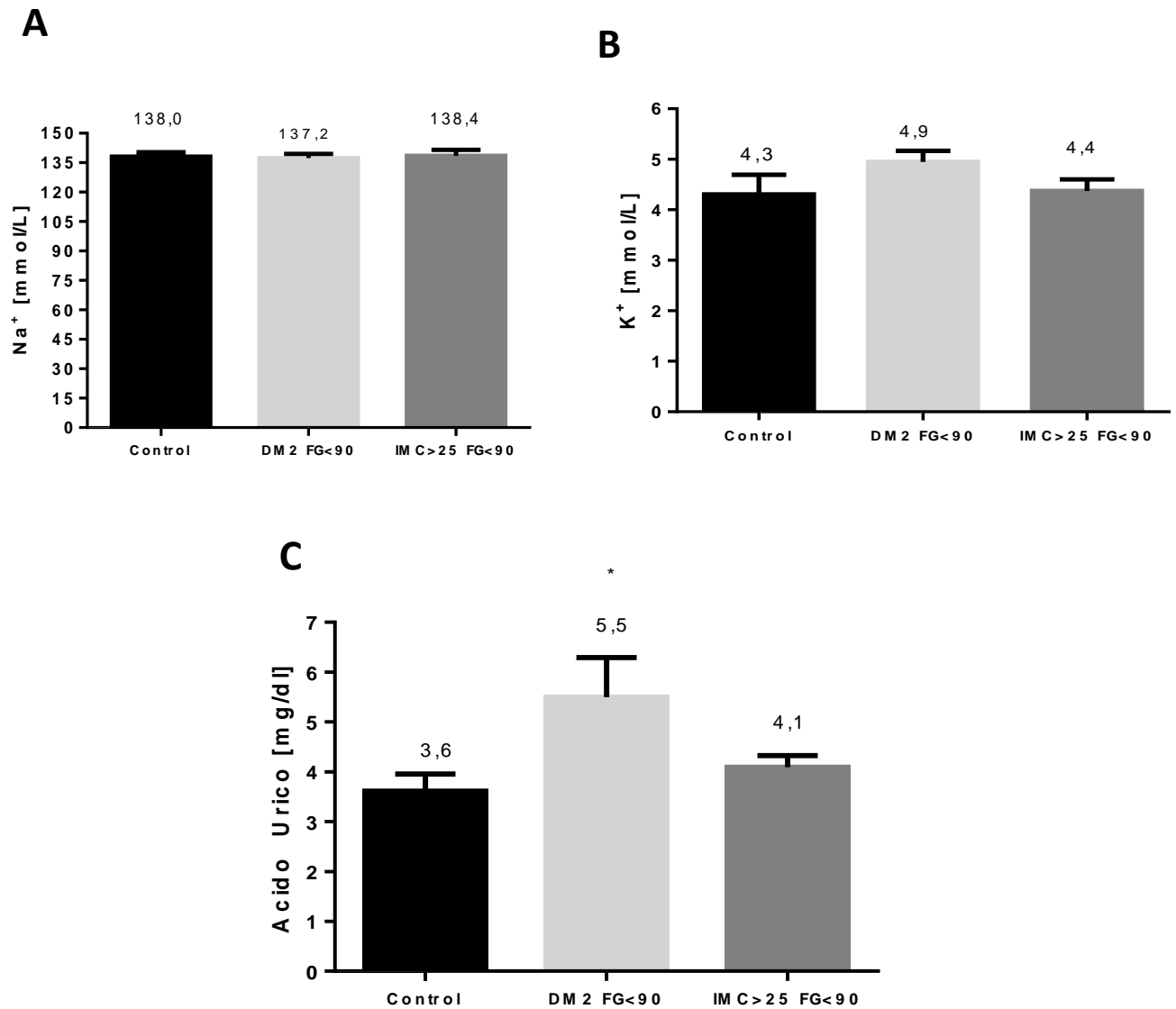
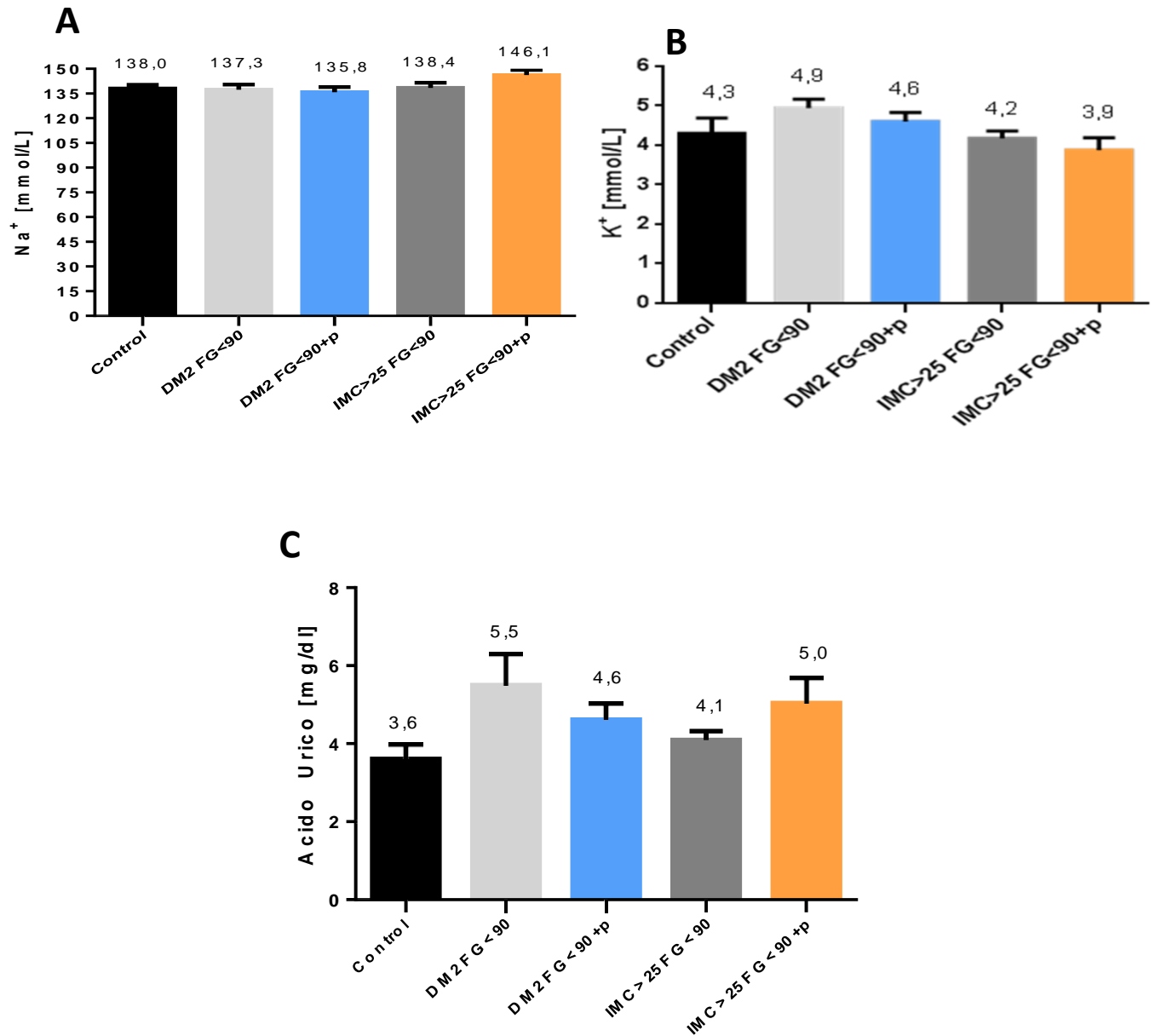


Figura 9. Cuantificación de sodio (A), potasio (B) y ácido úrico (C). La concentración sérica de ácido úrico, en pacientes con DM2 y alteración en la filtración glomerular, evidenciaron un incremento significativo en comparación al grupo control.

Tras el consumo del producto AQT, los niveles séricos de sodio en pacientes con DM2 y filtración glomerular alterada, evidenciaron una similitud en comparación a los dos grupos sin consumo. Sin embargo, en pacientes con obesidad y una filtración glomerular  $<90$ , evidenciaron un incremento en relación a los grupos sin consumo, de 138,0 a 146,1 mmol/l (Figura 10A). No obstante, los niveles séricos de potasio, tanto en pacientes diabéticos como obesos, se observó una disminución en comparación al grupo sin consumo, de 4,9 a 4,6 mmol/l en diabéticos y de 4,2 a 3,9 en obesos (Figura 10B). Pero, en pacientes con DM2 se evidencio una disminución en comparación al grupo sin consumo, en cambio en pacientes obesos se observó un incremento, de 5,5 a 4,6 mg/dl en diabéticos y de 4,1 a 5,0 mg/dl en obesos (Figura 10C). No obstante, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/l), potasio (3,6 – 5,5 mmol/l) y ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL), se encontraron dentro de los valores normales en los tres grupos en estudio. los niveles de potasio y ácido úrico se encontraron dentro de los valores de referencia en los cuatro grupos en estudio.

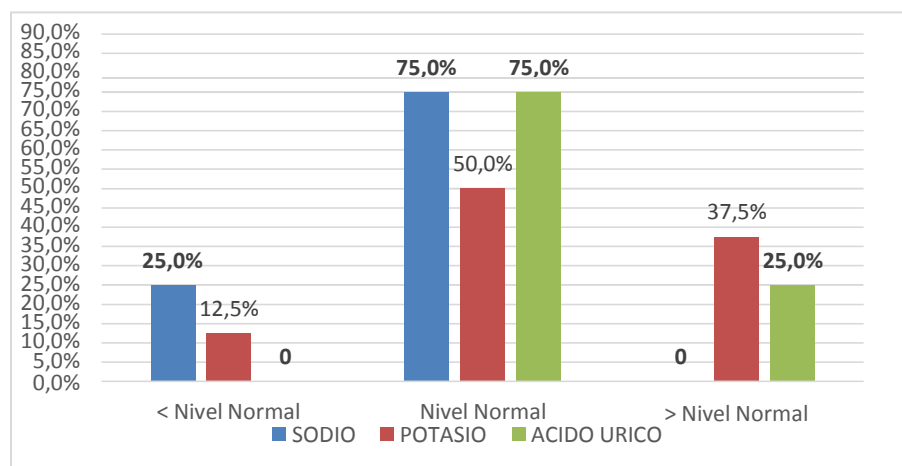


*Figura 10. Niveles séricos de potasio, después de tres meses de consumo del producto AQT. Después de tres meses de consumo del producto AQT, los niveles séricos de ácido úrico, en pacientes con obesidad y alteración en la filtración glomerular presentaron un incremento en comparación a los dos grupos sin consumo; +p (consumo del producto)*

**Porcentaje de pacientes diabéticos y obesos, tras el consumo del producto AQT, con relación a los niveles séricos de sodio, potasio y ácido úrico.**

El 25,0% de pacientes con DM2 y obesidad, evidenciaron niveles séricos de sodio inferiores al valor normal y niveles séricos de ácido úrico superiores al nivel normal. Pero, el 75,0% de pacientes, reflejaron niveles séricos normales de sodio y ácido úrico. El 12,5 % de pacientes diabéticos y obesos, tuvieron concentraciones séricas de potasio, inferiores al nivel normal. Por otro lado, el 50,0%, se encontraron en niveles normales de potasio. En un 37,50%, se observó valores superiores al nivel normal de potasio. (Figura 11A). Tras tres meses de consumo del producto, un 18,2% de pacientes, evidenciaron niveles séricos de sodio inferiores a los niveles normales y un 81,8 % tuvieron niveles normales de sodio y ácido úrico sérico. Con respecto a los niveles séricos de potasio, se observó que un 9,1%, presento niveles inferiores y un 18,2% niveles superiores al nivel normal. Por otro lado, se observó que un 54,5% presento niveles normales. Con relación a los niveles séricos de ácido úrico, un 18,2 % evidenciaron niveles superiores al nivel normal (Figura 11B).

A



B

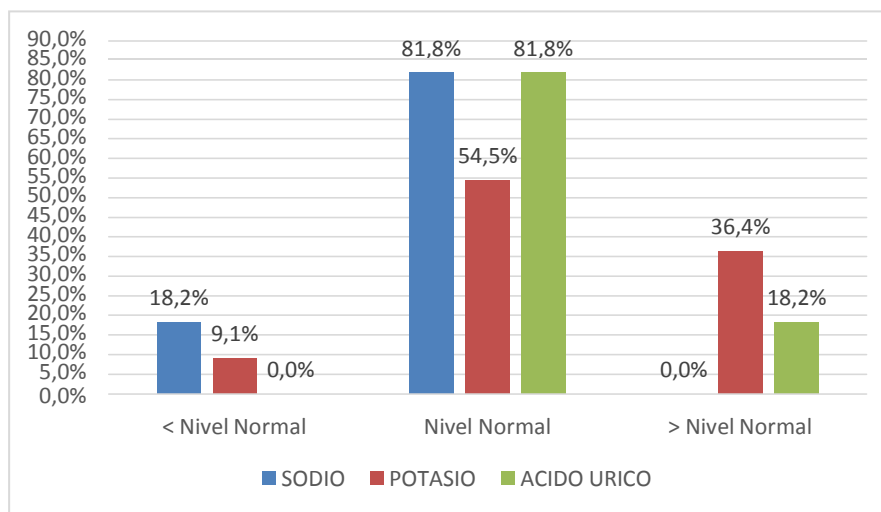
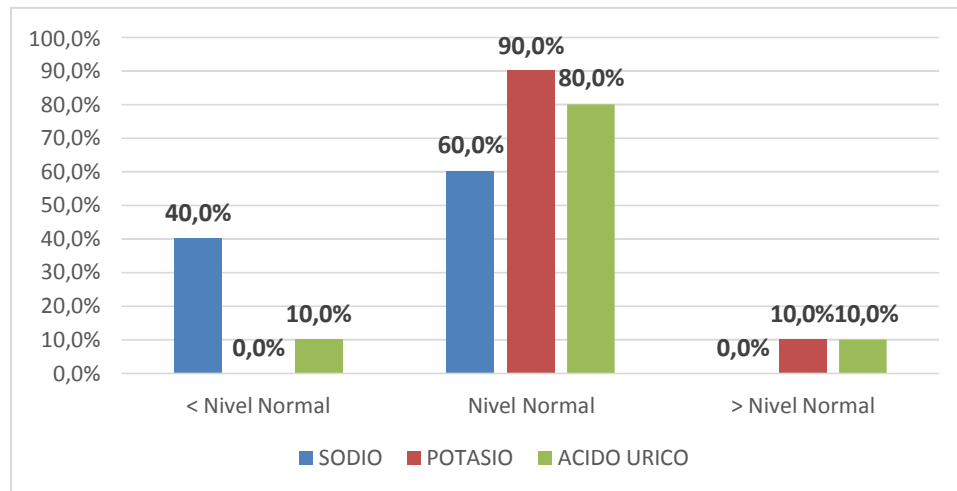


Figura 11. Porcentaje de pacientes con DM2 y obesidad. El mayor porcentaje de pacientes diabéticos y obesos que presentaron niveles séricos normales de sodio, potasio y ácido úrico, son pacientes que consumieron más de tres meses el producto.

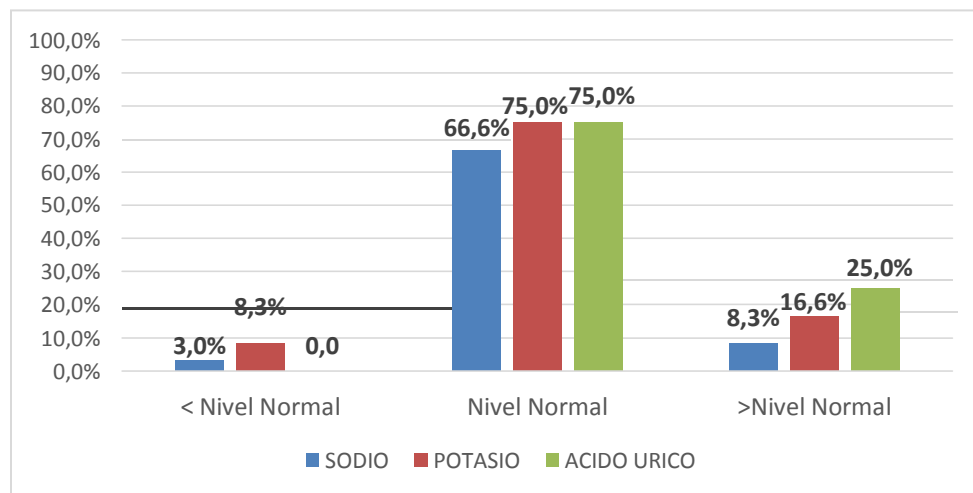
**Porcentaje de pacientes diabéticos y obesos con hipertensión, tras el consumo del producto AQT, con relación a los niveles séricos de sodio, potasio y ácido úrico.**

El 40 % de pacientes con DM2, obesidad e hipertensión evidenciaron niveles séricos de sodio inferiores al nivel normal. Pero tras el consumo del producto, disminuyó a un 3,0%. Tras el consumo del producto, el porcentaje de pacientes con niveles normales séricos de sodio incrementaron de un 60,0% a un 66,6 %. Por otro lado, se evidenció un incremento en el porcentaje de pacientes que presentaban un nivel elevado de sodio, de 0,0% a 8,3 %. Se observó un incremento en el porcentaje de pacientes que consumieron el producto, con niveles séricos de potasio disminuidos con respecto al nivel normal, de 0,0% a 8,3 %. Mientras que, se observó una disminución del porcentaje de pacientes con niveles séricos normales de potasio, de un 90,0% a 75,0% y elevados, de 10,0% a 16,6%. Se evidenció, una disminución en el porcentaje de pacientes que consumieron el producto y que presentaron niveles séricos normales, de 80,0% a 75,55, e inferiores al nivel normal de ácido úrico, de 10,0% a 0,0%. Pero se observó un incremento del porcentaje de pacientes que presentaban valores elevados en relación al nivel normal de ácido úrico. (Figura 12 A;B)

**A**



**B**



**Figura 12. Porcentaje de pacientes con DM2 y obesidad con hipertensión.** El mayor porcentaje de pacientes diabéticos y obesos con hipertensión, presentan niveles séricos de sodio, potasio y ácido úrico normales.



## 11. DISCUSION

### **Cuantificación de sodio sérico, tras el consumo del producto AQT en pacientes diabéticos, obesos e hipertensos con/sin resistencia a la insulina y con alteración en la filtración glomerular.**

Los electrolitos, son compuestos químicos presentes en los fluidos corporales, que determinan el gradiente eléctrico químico, la conducción nerviosa, la coagulación de la sangre, la contracción muscular y el equilibrio ácido-base. Las actividades enzimáticas y el metabolismo intermediario están siendo regulados por los principales macrominerales como el sodio, el potasio, el cloruro y el calcio. El desequilibrio de electrolitos se produce como resultado de complicaciones de la DM2 y, por lo tanto, requiere un tratamiento inmediato (Datchinamoorthi S., 2016).

La DM2 es una causa de disnatremias a través de varios mecanismos subyacentes (Liamis G., 2013, Liamis G, Tsimihodimos V., 2008). Como es el caso de la glucosa que es un analito osmóticamente activo. La hiperglucemia aumenta la osmolalidad sérica, lo que provoca el movimiento de agua fuera de las células y, por consiguiente, una reducción de los niveles séricos de sodio  $[Na^+]$  por dilución. Sin embargo la DM2 mal o no controlada también puede conducir a una hiponatremia hipovolémica por diuresis osmótica. Además, en la cetoacidosis diabética, los cuerpos cetónicos (b-hidroxibutirato y acetoacetato) obligan a las pérdidas urinarias de electrolitos y agravan la pérdida renal de sodio sérico (Liamis G, Milionis HJ., 2011 , Chiasson JL., 2003). Sin embargo, las pérdidas renales hipotónicas (pérdida de agua en exceso de sodio y potasio) debidas a la diuresis osmótica pueden conducir a hipernatremia si esta pérdida de agua no se repone lo suficiente. En consecuencia, en pacientes con DM2 no controlada, la concentración sérica de  $[Na^+]$  es variable, lo que refleja el equilibrio entre el movimiento de agua fuera de las células inducido por hiperglucemia que reduce  $[Na^+]$  y la diuresis osmótica inducida por glucosuria, que tiende a aumentar  $[Na^+]$ .

El presente estudio reveló que los niveles séricos de sodio, en los grupos en estudio, presentaron una ligera diferencia en comparación al grupo control, no significativo. Si bien, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/L). Sin embargo tras tres meses de consumo del producto AQT, se observó una ligera disminución de sodio sérico en pacientes con DM2 y sobrepeso, en comparación con los pacientes que no consumieron dicho producto y el grupo control.

Los cereales en la región Andina de Bolivia como el amaranto (*Amaranthus caudatus*), quinua (*Chenopodium quinoa*) y tarwi (*Lupinus mutabilis*), contienen nutrientes como proteínas, carbohidratos, ácidos grasos y fibra, minerales y vitaminas (FAO/WHO, 2013; Valcarcel et al., 2012), como también compuestos bioactivos que no alteran los niveles séricos de sodio, al contrario, mantiene los niveles dentro de los rangos de referencia normales, aunque exista una resistencia a la insulina los niveles de sodio se restablecen a los valores normales de referencia, se ha evidenciado que el producto AQT restablece los valores de sodio sérico, cuando los pacientes con resistencia a la insulina no consumieron el producto los valores disminuyeron provocando una ligera hiponatremia pero tras tres meses de consumo del producto se restablecieron dichos valores.

Las estadísticas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la base de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) muestran que la incidencia de DM2 se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Las personas con DM2 a menudo muestran una constelación de trastornos metabólicos denominado síndrome metabólico (Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020). Este síndrome comprende un grupo de factores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular que incluyen DM2, hipertensión, dislipidemia, obesidad central y enfermedad renal crónica. La coexistencia de hipertensión y diabetes en estos individuos aumenta considerablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), accidente cerebrovascular (ACV), retinopatía y nefropatía (Oparril S, 2003). Si bien el control glucémico continúa siendo primordial en la prevención de

complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), los trastornos cardiometabólicos concurrentes, como la hipertensión y la dislipidemia, desempeñan un papel fundamental en el inicio y la progresión de la enfermedad macrovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad periférica), enfermedad vascular ( The Diabetes Control and Complications Trial Research Group., 1993).

La fisiopatología de la hipertensión en la DM2 puede atribuirse a cambios e interacciones complejas entre el sistema nervioso autónomo y una mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), así como factores ambientales adversos. (Oparil S, 2003; Sowers JR, 2001 ). Por tanto se evidencia que tras tres meses de consumo del producto AQT, los pacientes con DM2 e hipertensos, presentaron un ligero incremento en los niveles séricos de sodio en comparación al control, el incremento no fue significativo, el valor de sodio aún se encontró dentro de los niveles de referencia.

La vía RAAS juega un papel central en el mantenimiento de la Presión Arterial normal. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y actúa directamente para aumentar el tono del músculo liso vascular. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona, que promueve la retención de sodio y agua, lo que lleva a una presión arterial elevada a través de la expansión del volumen. La obesidad se asocia con niveles elevados de aldosterona en plasma, incluso en ausencia de elevación de los niveles de angiotensina. Se cree que esta elevación está relacionada, en parte, con la secreción de factores liberadores de aldosterona del tejido adiposo expandido ( Hill M, 2021). Comprender la fisiología del RAAS es esencial, ya que es el objetivo principal de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARB) y, cada vez más, de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, que son las piedras angulares del control de la PA en personas con diabetes (Victor RG, 2012). La obesidad y la resistencia a la insulina están asociadas con una activación inadecuada del RAAS y del sistema nervioso simpático. El aumento de la adiposidad se ha relacionado con niveles

elevados de aldosterona en plasma, lo que sugiere que el RAAS puede ser hiperactivo de forma crónica en la obesidad (Hill M, 2021).

Por consiguiente se considera que la ECA es el objetivo fisiológico para los fármacos antihipertensivos como benazepril, captopril y enalapril. En la actualidad los péptidos derivados de proteínas alimentarias con actividad inhibidora de la ECA son el punto clave para el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones.

El producto AQT contiene quinua ( *Chenopodium quinoa* ), un antiguo cultivo originario de América del Sur, se ha vuelto cada vez más popular en América del Norte, Europa, Asia Pacífico, Oriente Medio y África. Es un recurso de proteína vegetal de alta calidad porque presenta un alto contenido de proteínas con una composición de aminoácidos bien equilibrada y carece de gluten. (Föste M, 2015). Se ha comprobado que la proteína de quinua ejerce algunos efectos beneficiosos, como los efectos antioxidante (Nongonierna AB, 2015) y antidiabético (Vilcacundo R, 2017) , la inhibición de la peroxidación lipídica, (Vilcacundo R, 2017) y un efecto inhibidor de la viabilidad de las células del cáncer de colon. (Vilcacundo R, Miralles B, 2018) Aluko y Monu evaluaron in vitro el efecto inhibidor de la ECA de la proteína de quinua hidrolizada por Alcalasa, y demostró que los péptidos de bajo peso molecular (<5 kDa) obtenidos por ultrafiltración poseen una mejor actividad inhibidora de la ECA que los péptidos de alto peso molecular (> 5 kDa). (Aluko RE and Monu E, 2003) Según Ravisankar et al 2015. Los péptidos de quinua pueden atravesar la barrera celular Caco-2 e inhibir la actividad de la ECA hasta cierto punto. (Ravisankar et al 2015) Recientemente, Obaroakpo et al .identificaron algunos péptidos con actividades de inhibición de la ECA de la bebida de yogur de quinua. (Obaroakpo et al, 2019) Aunque estos estudios demostraron el papel de las proteínas de la quinua como fuentes de péptidos inhibidores de la ECA.

El estudio evidencio que, los pacientes obesos e hipertensos sin consumo presentaron un incremento no significativo, de 138,5 a 145,4 mmol/l .Si bien, los niveles de sodio (135,0 – 155,0 mmol/L). Pero tras tres meses del consumo del producto AQT los niveles de sodio en

pacientes obesos e hipertensos es igual al resultado obtenido del grupo control, es decir que se presume la quinua (*Chenopodium quinoa*) y el amaranto (*Amaranthus caudatus*), son potentes inhibidores de la ECA que es una enzima primordial para la secreción de aldosterona que promueve la retención de sodio y por tanto agua, en consecuencia se eleva la presión arterial.

La Ang II, que es convertida por la ECA, actúa sobre el endotelio, cuya actividad está regulada por el estado redox celular ( Oskarsson y Heistad, 1997 ; Jiang et al., 2008 ). Los altos niveles de Ang II conducen a estrés oxidativo y una disminución de óxido nítrico a través de la activación de la NADPH / NADH oxidasa. Esto conduce a la inflamación y al crecimiento celular. La Ang II también estimula la liberación de endotelina-1 (ENT-1), que es un potente vasoconstrictor ( Pérez et al., 2003 ).

Estudios más recientes que evalúan el RAAS local han identificado nuevos componentes y mecanismos, algunos de los cuales contribuyen a los efectos natriuréticos / vasodilatadores del sistema al oponerse a los efectos de Ang II ( Carey y Siragy, 2003 ; Zhuo et al., 2013 ). Diferentes peptidasas transforman Ang II en péptidos menos potentes o inactivos, Ang III y en Ang IV ( Padia et al., 2006 ). La Ang IV se une al receptor AT<sub>4</sub>, que se expresa en diferentes tejidos y ejerce diferentes acciones como aumentar el flujo sanguíneo cortical renal, la reabsorción tubular de Na<sup>+</sup> y la natriuresis ( Handa et al., 1998 ; Albiston et al., 2001 ).

La mejoría de la capacidad predictiva del FG real, especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y su mayor capacidad pronóstica de mortalidad global, cardiovascular y de riesgo de presentar ERC terminal<sup>15</sup> obligan a considerar la nueva ecuación CKD-EPI como la ecuación de elección en el futuro.

Como es bien sabido, la mayoría de las sociedades científicas, incluidas la S.E.N. y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (Gracia S et al, 2006), aconsejan actualmente el uso del FGe mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. Dichas ecuaciones han supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz y la clasificación en estadios de la ERC,

lo que implica importantes ventajas, al permitir instaurar distintas terapias dirigidas a conseguir detener o enlentecer la progresión de la enfermedad renal y tratar precozmente sus complicaciones (anemia, hiperparatiroidismo secundario, etc.) (Finkelstein FO, 2009; Bover J et al, 2008).

Es importante la determinación del FG, es el criterio adoptado para la valoración de la función renal y evita las ERC ocultas que ocurren con la sola utilización de creatinina. En la práctica clínica, esta valoración se hace mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica. La fórmula más utilizada hasta la fecha es la MDRD-4 o la MDRD-IDMS, (Levey AS et al, 2006). Sin embargo, hay que tener siempre presente que todas estas fórmulas son estimaciones y que siempre deben interpretarse en el contexto clínico de cada paciente. Se utilizó la misma que nuestro laboratorio de MDRD-4. Las principales guías y documentos de consenso nacionales e internacionales para el tratamiento de la DM2 (Chadban SJ et al, 2003) recomiendan la utilización de metformina como una primera opción farmacológica, sin que exista un criterio uniforme sobre su empleo en pacientes con distintos estadios de insuficiencia renal. Sin embargo, no existe la misma unanimidad en considerar a partir de qué nivel de daño renal su uso estaría contraindicado en base al potencial riesgo de desarrollar acidosis láctica, una rara pero grave complicación que puede acompañarla (Delanaye P, 2010).

En general, se establece el empleo de metformina en pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) entre 45 y 60 ml/min, realizando controles semestrales de función renal, y en pacientes con TFG entre 30 y 45 ml/min, reduciendo la dosis a la mitad y controlando la función renal cada 3 meses, manteniéndose la contraindicación absoluta para filtrados inferiores a 30/ml/min (Levey AS, Stevens LA, 2009). Por tanto según los datos obtenidos, el producto AQT no tiene contraindicación en su uso, porque se evidenció que no altera los niveles de sodio sérico, se evaluó pacientes con DM2 y obesidad con una filtración glomerular menor a 90, donde no se encontró diferencia significativa respecto a los niveles de sodio en relación al grupo control.

### **Cuantificación de potasio sérico, tras el consumo del producto AQT en pacientes diabéticos, obesos e hipertensos con/sin resistencia a la insulina y con alteración en la filtración glomerular**

La redistribución de potasio sérico, desde el espacio intercelular al espacio extracelular en pacientes con DM2, conduce a un aumento en la tonicidad del plasma que causa hiperpotasemia (Handa et al., 1998 ; Albiston et al., 2001 )

La deficiencia de insulina, la rabdomiolisis, la hipertonicidad y la acidosis son ejemplos de hiperpotasemia inducida por cambios en los DM2. La enfermedad renal crónica que causa una disminución de la filtración glomerular en los niveles de potasio, así como muchos medicamentos como los inhibidores de la renina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los betabloqueantes, los diuréticos ahorradores de potasio que interfieren con la excreción de potasio están asociados con hiperpotasemia.

No obstante, los niveles séricos de potasio, obtenidos en pacientes diabéticos como obesos con un valor de filtración glomerular  $< 90$ , se observó una disminución en comparación al grupo sin consumo del producto AQT, de 4,9 a 4,6 mmol/l en diabéticos y de 4,2 a 3,9 en obesos. Sin embargo en todos los grupos en estudio, los niveles séricos de potasio están dentro de los valores de referencia.

El síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico conduce a una disminución secreción tubular de potasio, que es una de las causas comunes de hiperpotasemia crónica. Existe un alto riesgo de hiperpotasemia en personas diabéticas de edad avanzada que toman medicamentos que se sabe que interfieren con la homeostasis del potasio). (Handa et al., 1998 ; Albiston et al., 2001 )

En el estudio realizado se evidencio que los niveles de potasio, en pacientes con DM2 reflejaron un incremento en relación al grupo control, de 4,3 a 5,3 mmol/l. Por otro lado, en pacientes obesos no se evidencio diferencia alguna. Lo valores de referencia utilizados fueron de potasio (3,6 – 5,5 mmol/L).

Los inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos se suman para reducir la PA y se pueden combinar como terapias de combinación doble o triple. Por el contrario, la combinación de inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II agrega poca reducción de la PA y aumenta el riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en la sangre, que pueden provocar arritmias cardíacas). (Handa et al., 1998 ; Albiston et al., 2001 )

Se pudo observar que después de tres meses de consumo del producto AQT, el nivel sérico de potasio, en pacientes diabéticos fue similar al grupo control. Por otro lado, los niveles séricos de potasio en pacientes obesos e hipertensos, evidenciaron una disminución en comparación a los tres grupos sin consumo siendo estas diferencias no estadísticamente significativas. Es decir que el producto AQT al tener como componentes la quinua (*Chenopodium quinoa* ) y el amaranto que son inhibidores de la ECA, no producen hiperpotasemia tras su consumo al contrario se evidencio que el potasio sérico en pacientes con DM2 e hipertensos sus valores de potasio son iguales al grupo control y los pacientes obesos con hipertensión sus niveles de potasio disminuyeron en comparación al grupo control.

Se cree que la hiperosmolalidad y la deficiencia de insulina son las principales responsables del aumento relativo de la concentración sérica de potasio en este contexto. Como se mencionó, la hiperglucemia aumenta la osmolalidad sérica, lo que provoca el movimiento de agua fuera de las células. La pérdida de agua intracelular conduce a un aumento de la concentración intracelular de  $K^+$  , favoreciendo un gradiente para que el  $K^+$  salga de las células. Simultáneamente, las fuerzas de fricción entre el solvente (agua) y el soluto pueden resultar en que el  $K^+$  sea transportado junto con el agua a través de los poros de agua en la membrana celular (Adrogué HJ et al , 1983).

La hipopotasemia se asocia con alteración de la secreción de insulina y disminución de la utilización de glucosa periférica, lo que da como resultado intolerancia a los carbohidratos e



hiperglucemia (Wilcox CS, 1999). Esto es particularmente problemático en pacientes diabéticos que causan un círculo vicioso en el que los niveles bajos de K<sup>+</sup> en suero conducen a una DM mal controlada y viceversa.

Después del consumo del producto AQT, los niveles séricos de potasio, en pacientes diabéticos con resistencia a la insulina, evidenciaron un incremento en relación a dos grupos (control y DM2 con resistencia a la insulina, sin consumo), de 4,3;4,7 a 5,0 mmol/l. Pero en pacientes diabéticos sin resistencia a la insulina, que no consumieron en producto se observó un ligero incremento en comparación al grupo diabético con resistencia y consumo, de 5,0 a 5,4 mmol/l (Figura 7A). Sin embargo, los niveles séricos de potasio, en obesos, presentaron un incremento con respecto a los grupos sin consumo (Control, obesos sin resistencia y obesos con resistencia), de 4,3;3,9 y 3,2 a 4,4 mmol/l (Figura 7B). Si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de potasio (3,6 – 5,5 mmol/L), se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.

#### **Cuantificación de ácido úrico sérico, tras el consumo del producto AQT en pacientes diabéticos, obesos e hipertensos con/sin resistencia a la insulina y con alteración en la filtración glomerular.**

La DM2 es también un factor de riesgo de nefrolitiasis y se ha asociado con cálculos de Ácido Úrico (AU) (Cameron MA .2006 ) . Se ha recomendado que los pacientes con cálculos AU, especialmente si tienen sobrepeso, deben someterse a pruebas de detección de DM2 o síndrome metabólico (Cameron MA .2006). La asociación entre los niveles altos de ácido úrico y la resistencia a la insulina aún no está muy claro (Cameron MA., 2006). Pero la hiperuricemia en la DM2 suele ser el resultado de una excreción insuficiente de urato. Worlicek H, et al. Atribuyeron la presencia de hiperuricemia en el síndrome metabólico a una respuesta secundaria a la hiperinsulinemia. La asociación se ha atribuido a los efectos de la insulina sobre el transporte de urato tubular proximal del riñón (Worlicek H,1981). La insulina también puede mejorar la reabsorción de sodio en los túbulos renales

(Kramer CK, 2009.), lo que a su vez puede reducir la excreción renal de AU. La hiperinsulinemia podría provocar hiperuricemia al aumentar la tasa de síntesis de xantina oxidasa, una enzima involucrada en la producción de AU (Cameron MA., 2006). Debido a que la deficiencia de óxido nítrico sintasa endotelial resulta en características de resistencia a la insulina y síndrome metabólico (Kramer CK, 2009), y debido a que se ha demostrado que el AU reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico, en consecuencia, la hiperuricemia puede tener un papel clave en la patogénesis de la resistencia a la insulina y por lo tanto de DM2. Además, muchos estudios han demostrado la implicación del AU y sus metabolitos en el desarrollo y la progresión de complicaciones diabéticas como la neuropatía periférica (Scott FW, 1981), la retinopatía la nefropatía y las enfermedades cardiovasculares. (Scott FW, 1981)

En el presente estudio de casos y controles, los niveles de AU fueron significativamente más altos en pacientes diabéticos que en los controles sanos normales, de 3,6 a 5,5 mg/dl; \*  $p < 0,05$ . Este hallazgo está en línea con los datos publicados en estudios previos en los que un alto nivel de AU se ha asociado con DM2 (Kramer CK, 2009.), Sin embargo, los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con obesidad, evidenciaron un ligero incremento con respecto al control, de 3,6 a 3,9mg/dl.

En pacientes con obesidad y resistencia a la insulina, tras tres meses de consumo del producto AQT, se evidencio un incremento en comparación a los grupos sin consumo (Control, obesos sin resistencia y con resistencia), de 3,6;3,2 a 4,7 mg/dl (Figura 8B). Pero en pacientes con DM2 y resistencia a la insulina, después del consumo del producto, se observó una disminución en relación al grupo de diabéticos sin resistencia, de 4,4 a 5,3 mg/dl y un incremento en comparación a los grupos restantes, sin consumo (control y DM2 > 10), de 3,6; 3,4 a 4,4 mg/dl (Figura 8A). Siendo estas diferencias no estadísticamente significativas. No obstante, los niveles de ácido úrico (2,4 – 7,0 mg/dL) se encontraron dentro de los valores normales en los cuatro grupos en estudio.

La hiperuricemia es una condición que se asocia significativamente con marcadores de síndrome metabólico como dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y obesidad central, los cuales son aceptados como factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. La hiperuricemia probablemente esté asociada con la intolerancia a la glucosa debido a varios mecanismos; sin embargo, la más importante es la asociación entre la insulina y la resistencia renal a la absorción de uratos. (Dessein PH, 2001)

Existen diversos productos Nutracéuticos que son útiles para el tratamiento del síndrome metabólico, como la que afecta al gran porcentaje de personas en el mundo como es la DM2 y la hipertensión arterial, seguidas de las complicaciones que tienen estas patologías si no son tratadas oportunamente. Por tanto se observó que tras tres meses de consumo del producto AQT, los niveles de ácido úrico en sangre no se incrementaron significativamente en relación al grupo control, se conoce que la hiperuricemia tiene una estrecha relación con la hipertensión, es decir que a niveles elevados de ácido úrico existe mayor probabilidad que el paciente desarrolle hipertensión. (Forman JP, 2009). Los mecanismos potenciales detrás del vínculo entre la hiperuricemia y el desarrollo de hipertensión han incluido las vías del óxido nítrico y RAAS. La AU podría conducir a la disfunción de las células endoteliales a través de la óxido nítrico sintetasa y estimular la proliferación de células del músculo liso vascular.10Además, el ácido úrico también puede estimular directamente el RAAS. (Mazzali M,2002).

Pero, en pacientes con DM2 se evidencio una disminución en comparación al grupo sin consumo, en cambio en pacientes obesos se observó un incremento, de 5,5 a 4,6 mg/dl en diabéticos y de 4,1 a 5,0 mg/dl en obesos

## 12. CONCLUSIONES

- El consumo de producto AQT no tiene efectos adyacentes en relación a los niveles de sodio sérico, es decir que su nivel sérico no se incrementa ni disminuye, en pacientes con DM2, Hipertensos y con resistencia a la insulina, se presume que el producto AQT pueda inhibir la Enzima Convertidora de Angiotensina, así mismo no produciendo ninguna alteración en el electrolito de sodio.
- Los niveles de potasio sérico no se ven alterados después del consumo del producto AQT, revalidando su inocuidad. Por tanto concluimos que el consumo del mismo es beneficioso para el tratamiento de la DM2, hipertensión y la sobrepeso.
- Los niveles séricos de Ácido Úrico, disminuyen en pacientes Diabéticos y no Diabéticos, Hipertensos y no Hipertensos, tras el consumo producto natural Nutracéutico AQT. Concluyendo que es favorable el consumo de mismo.

### 13. BIBLIOGRAFIA

Estrategia mundial de la OMS sobre régimen alimentario, actividad física y salud y el Plan de acción mundial sobre actividad física 2018-2030: más personas activas por un mundo más saludable.

Flier JS, Foster DW. Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia. En: William's textbook of Endocrinology. 9 ed. Philadelphia: Saunders company;1998:1061-83

Nora Klöting et al. Rev Endocr Metab Trastorno . 2014 diciembre. . 2014 diciembre; 15 (4): 277-87.

GS Hotamisligil et al. Ciencia 1993. Expresión adiposa del factor de necrosis tumoral alfa: papel directo en la resistencia a la insulina ligada a la obesidad. 1 de enero de 1993; 259 (5091): 87-91.doi: 10.1126/ciencia.7678183

L de Jonge et al. Obes Res . 1997 noviembre. El efecto térmico de los alimentos y la obesidad: una revisión crítica 1997 noviembre; 5 (6): 622-31.doi: 10.1002/j.1550-8528.1997.tb00584.x

G Ponce · 2010 · Mencionado por 11 — Laycock JF y P Wise 1996 Trastornos del metabolismo de los lípidos y obesidad. En: Laycock JF . Endocrinología esencial.3 ed. Nueva

Ueno H, Yamada Y, Watanabe R, Mukai E, Hosokawa M, Takahashi A, et al. Nestin-positive cells in adult pancreas express amylase and endocrine precursor cells. *Pancreas*. 2005; 31: 126-31.

Lipsett M, Aikin R, Castellarin M, Hanley S, Jamal A, Laganriere S, et al. Islet neogenesis: A potential therapeutic tool in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38: 715-20.

Unai Galicia-García , 1, 2 Asier Benito-Vicente , 2, 3 Shifa Jebari , 2, 3 Asier Larrea-Sebal , 1, 2 Haziq Siddiqi , 4 Kepa B. Uribe , 5 Helena Ostolaza , 2, 3 y César Martín 2 , 3 2020 Sep; 21 (17): 6275. Publicado en línea el 30 de agosto de 2020. doi: 10.3390 / ijms21176275.

Hoang Do O., Thorn P. Insulin secretion from beta cells within intact islets: Location matters. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2015;42:406–414. doi: 10.1111/1440-1681.12368.

Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389:2239–2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.

Roden M., Shulman G.I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019;576:51–60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.

Maki K.C., Kelley K.M., Lawless A.L., Hubacher R.L., Schild A.L., Dicklin M.R., Rains T.M. Validation of insulin sensitivity and secretion indices derived from the liquid meal tolerance test. *Diabetes Technol. Ther.* 2011;13:661–666. doi: 10.1089/dia.2010.0240

P Maechler , CB Wollheim2001. Función mitocondrial en células beta normales y diabéticas.13 de diciembre de 2001; 414 (6865): 807-12.doi: 10.1038/414807a.

Joseph C Koster 1 , M Alan Permutt , Colin G Nichols  
afiliaciones ExpandirAfilación1 Departamento de Biología Celular y Fisiología, Diabetes y secreción de insulina: la conexión del canal de K<sup>+</sup> sensible a ATP (K ATP) Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, MO 63110, EE. UU. jkoster@cellbio.wustl.edu PMID: 16249427

Maffeis, C., Banzato, C. y Talamini, G. (2008) Relación cintura-altura, un índice útil para identificar el alto riesgo metabólico en niños con sobrepeso. *El Diario de Pediatría*, 152,207-213. Las asociaciones entre la obesidad, la distribución del tejido adiposo y la enfermedad  
POR BJÖRNTORPPublicado por primera vez:Enero/Diciembre 1987

Forouzanfar MH et al. Evaluación comparativa de riesgos a nivel mundial, regional y nacional de 79 riesgos conductuales, ambientales, ocupacionales y metabólicos o grupos de riesgos, 1990–2015: un análisis sistemático para el Estudio de carga global de morbilidad 2015. *Lancet* 388 , 1659–1724 (2016)

Hall ME & Hall JE Patogénesis de la hipertensión. *Hipertensión: un compañero de la enfermedad cardíaca de Braunwald* 33–51 (2018). doi:10.1016/b978-0-323-42973-3.00005-6

Oparil S & Schmieder RE New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circ. Res* 116, 1074–1095 (2015).

Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández, J. Alcalá López, P. Hernández Simón y L. Rodríguez Padial. Servicio ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA HTA ESENCIAL C. de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Monocardio N.º 3 • 2003 • Vol. V • 141-160

Trends in obesity and diabetes across Africa from 1980 to 2014: an analysis of pooled population-based studies .NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) – Africa Working Group Author Notes. International Journal of Epidemiology, Volume 46, Issue 5, October 2017, Pages 1421–1432, <https://doi.org/10.1093/ije/dyx078>

Estrategia Mundial OMS sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud", adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2004.

Miguel Malo-Serrano 1, Nancy Castillo M. 2, Daniel Pajita D. 31 Médico-Cirujano, Asesor en Enfermedades No Transmisibles de OPS/OMS – Perú. An. Fac. med. vol.78 no.2 Lima abr./jun. 2017

Formato Análisis Fuent FAO Al corriente 18 de octubre de 2016 Publicado originalmente El estado mundial de la agricultura y la alimentación 2016: Cambio climático, agricultura y seguridad alimentaria, 17 de octubre de 2016.

Ezzati, M. and Riboli, E. (2013) Factores de riesgo dietéticos y conductuales para enfermedades no transmisibles. Revista de Medicina de Nueva Inglaterra, 369, 954-964. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra120352>

Health in the Americas+, 2017 Edition. Summary: Regional Outlook and Country Profiles. ISBN: 978-92-75-11966-2 Salud en las Américas+, edición del 2017. Resumen: panorama regional y perfiles de país ISBN: 978-92-75-31966-6 © Organización Panamericana de la Salud, 2017

INE, 26 dic 2018 — Página oficial del Instituto Nacional de Estadísticas INE, información estadística, geográfica y económica a nivel nacional. <https://www.ine.gob.bo> › Portafolio

Washington, D.C., 7 de agosto de 2015 (OPS/OMS)

Encuesta de Demografía y Salud (EDSA) 2016, llevada a cabo por el Instituto Nacional de Estadística (INE) y el Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia. ©INE, septiembre de 2017 [www.ine.gov.bo](http://www.ine.gov.bo) [ceninf@ine.gov.bo](mailto:ceninf@ine.gov.bo) Facebook: /ineboliviaoficial Twitter: /INEOficialBO.

Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Tratamiento farmacológico para la presión arterial y trastornos electrolíticos. *Práctica Int J Clin.* 2008; 62 :1572–1580. [ PubMed ] [ Google Académico ]

Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M. Características clínicas y de laboratorio de la hipernatremia en una clínica de medicina interna. *Trasplante de Nephrol Dial.* 2008; 23 :136–143.

Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Trastornos electrolíticos en sujetos comunitarios: prevalencia y factores de riesgo. *Soy J Med.* 2013; 126 :256–263.

Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hiponatremia: evaluación del factor de corrección de la hiperglucemia. *Soy J Med.* 1999; 106 :399–403.

Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Una revisión de la hipocalcemia inducida por fármacos. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27 :635–642.

Liamis G, Gianoutsos C, Elisaf MS. Síndrome hiperosmolar no cetósico con hipernatremia: ¿cómo podemos monitorizar el tratamiento? *Diabetes Metab.* 2000; 26 :403–405

Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico. *CMAJ.* 2003; 168 :859–866

NK Fukagawa et al. *J Clin Invest* . 1985 diciembre .Artículo gratuito de PMC. Reducción mediada por insulina de la descomposición de proteínas de todo el cuerpo. Efectos dosis-respuesta sobre el metabolismo de la leucina en hombres posabsortivos 1985 diciembre; 76 (6): 2306-11.doi: 10.1172/JCII12240.AutoresNK Fukagawa , KL Minaker , JW Rowe , MN Goodman , DE Matthews , DM Bier , VR Young.

Rosa RM, Williams ME, Epstein FH. En: Seldin DW, Giebisch G ed. *The Kidney*. New York: Raven Press; 1992. p. 2165.



DeFronzo R. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications of identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5:177–269.

Regulación hormonal de la Na(+)-K(+)-ATPasa: mecanismos subyacentes a cambios rápidos y sostenidos en la actividad de la bombaHSEwart et al. *Soy J Physiol* . 1995 agosto .Mostrar detallesopciones de pantallaSoy J Physiol. 1995 agosto; 269 (2 Pt 1): C295-311.doi: 10.1152/ajpcell.1995.269.2.C295

Zierler KL. Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle. *Am J Physiol*. 2004; 197: 515-523

Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:16009---12.

Revisión HiponatremiaHyponatremia reviewLaura Castellanos<sup>1,a,b</sup>, Luisa Cárdenas<sup>1,a,b</sup>, Maria Lourdes Carrillo<sup>1,a,b</sup> *Horiz. Med.* vol.16 no.4 Lima oct./dic. 2016

Luis Hernán Zárate Méndez, Alex Valenzuela Montero Equilibrio sodio-potasio en la regulación de la hipertensión arterial Sodium-potassium balance in the regulation of high blood pressure *edwave* 2012 Feb;12(2):e5301 doi: 10.5867/medwave.2012.02.5301

Castellanos1, Luisa Cárdenas1,, Maria Lourdes Carrillo, ARTÍCULO DE REVISIÓN Revisión HiponatremiaHyponatremia reviewLaura vol.16 no.4 Lima oct./dic. 2016

Ericsson R. Potassium in skeletal muscle in untreated primary hypertension and in chronic renal failure, studied by X-Ray fluorescence technique. *Acta Med Scand*. 1984;215(3):225-30

Giebisch G, Malnic G, Berliner RW. En: Brenner BM ed. *The Kidney*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 371-407

Palmer BF: un enfoque basado en la fisiología para la evaluación de un paciente con hiperpotasemia . *Am J Kidney Dis* 56 : 387–393, 2010

Nguyen TQ, Maalouf NM, Sakhaee K, Moe OW: Comparación de la acción de la insulina sobre la captación de glucosa versus potasio en humanos . *Clin J Am Soc Nephrol* 6 : 1533–1539, 2011 [

Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA: La captación de potasio mediada por insulina es normal en sujetos urémicos y sanos . *Am J Physiol* 246 : E174–E180, 1984

Foley K, Boguslavsky S, Klip A: Endocitosis, reciclaje y exocitosis regulada del transportador de glucosa 4 . *Bioquímica* 50 : 3048–3061, 2011

Ho K: una respuesta críticamente rápida: transporte de potasio y glucosa estimulado por insulina en el músculo esquelético . *Clin J Am Soc Nephrol* 6 : 1513–1516, 2011

Clausen T, Nielsen OB: Bombas de potasio, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y fatiga en el músculo de rata . *J Physiol* 584 : 295–304, 2007

Stokes JB: efecto mineralocorticoide sobre la permeabilidad al K<sup>+</sup> del túbulo colector cortical de conejo . *Kidney Int* 28 : 640–645, 1985

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association: enfoques dietéticos para prevenir y tratar la hipertensión: una declaración científica de la American Heart Association . *Hipertensión* 47 : 296–308, 2006

Krishna GG, Kapoor SC: El agotamiento de potasio exagera la hipertensión esencial . *Ann Intern Med* 115 : 77–83, 1991

Eaton SB: La dieta humana ancestral: ¿Qué era y debería ser un paradigma para la nutrición contemporánea? *Proc Nutr Soc* 65 : 1–6, 2006

Huang CL, Kuo E: Mecanismos de la enfermedad: WNK-ing en el mecanismo de la hipertensión sensible a la sal . *Nat Clin Pract Nephrol* 3 : 623–630, 2007

Alderman, MH, Cohen, H., Madhavan, S. y Kivlighn, S. (1999) Ácido úrico sérico y eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos tratados con éxito. *Hipertensión*, 34, 144-150.

Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Hiperuricemia asintomática. Riesgos y consecuencias en el estudio del envejecimiento normativo . *Soy J Med* . 1987; 82 ( 3 ): 421. doi:10.1016/0002-9343(87)90441-4

Tykarski A. Tykarski A. Pol Arco Med Wewn. Ácido úrico e hipertensión arterial. II. Evaluación del transporte de ácido úrico en las nefronas en la hipertensión arterial primaria. 1991 septiembre; 86 (3): 167-76. Pol Arco Med Wewn. 1991. PMID: 1808601 Polaco

Matsuura F., Yamashita S., Nakamura T., Nishida M., Nozaki S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Efecto de la acumulación de grasa visceral en el metabolismo del ácido úrico en sujetos obesos masculinos: la obesidad de la grasa visceral está más estrechamente relacionada a la sobreproducción de ácido úrico que la obesidad grasa subcutánea. *Metabolismo*. 1998; 47 :929–933. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90346-8

Matsuura F., Yamashita S., Nakamura T., Nishida M., Nozaki S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Efecto de la acumulación de grasa visceral en el metabolismo del ácido úrico en sujetos obesos masculinos: la obesidad de la grasa visceral está más estrechamente relacionada a la sobreproducción de ácido úrico que la obesidad grasa subcutánea. *Metabolismo*. 1998; 47 :929–933. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90346-8.

Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Resistencia a la insulina inducida por la fructosa e hipertensión en ratas. *Hipertensión*. 1987; 10 ( 5 ): 512–516. doi:10.1161/01.HYP.10.5.512

Itoh H, Doi K, Tanaka T, Fukunaga Y, Hosoda K, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Yamori Y, Nakao K: Hypertension and insulin resistance: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:558–560

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M: Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643–1649

Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, Spinas GA, Donoghue S, Lettis S, Stewart-Long P: Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Troglitazone Study Group. *Diabetologia* 1996;39:701–709

Ácido úrico y evolución Bonifacio Álvarez-Lario et al. *Reumatología (Oxford)*. 2010 noviembre. Mostrar detalles opciones de pantalla *Reumatología (Oxford)*. 2010 noviembre; 49 (11):

2010-5.doi: 10.1093/reumatología/keq204. Epub 2010 13 de julio. Autores Bonifacio Álvarez-Lario 1, Jesús Macarrón-Vicente

Monte DB. La fisiología molecular de la homeostasis del ácido úrico. *Anu Rev Physiol*. 2015; 77 :323–345. doi:10.1146/annurev-physiol-021113-170343

Ejaz AA, Mu W, Kang DH, et al. ¿Podría el ácido úrico tener un papel en la insuficiencia renal aguda? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2 :16–21. doi:10.2215/CJN.00350106

Pérez Leonard, Heidy Nutracéuticos: componente emergente para el beneficio de la salud ICIDCA. Sobre los Derivados de la Caña de Azúcar, vol. XL, núm. 3, septiembre-diciembre, 2006, pp. 20-28 Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar Ciudad de La Habana, Cuba

Sloan AE. The top 10 functional food trends. *Food Technol* 2000; 54(4):33-62.

Girija K, Lakshman K, Mohan S. Actividad antihiper glucémica e hipolipidémica de extracto metanólico de *amaranthus caudatus* l. Hojas en diabetes experimental. *Revista internacional de investigación biológica y farmacéutica*, 1(1), 2010, 43-49

Vega, A.; Miranda, M.; Vergara, J.; Uribe A.; Puente, Luis.; Martínez, A., (2010) –Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.), an ancient Andean grain en *J Sci Food Agric*, 90, pp. 2541–2547

Ranilla, L.; Apostolidis, E.; Genovese, M.; Lajolo, F.; Shetty, K., (2009) –Evaluation of Indigenous Grains from the Peruvian Andean Region for Antidiabetes and Antihypertension Potential Using In Vitro Methods en *J Med Food*, 12, 4, pp. 704–713

Schoeneberger, H.; Gross, R.; Cremer, H.; Elmadfa, I., (1982) –Composition and protein quality of *Lupinus mutabilis* en *Journsl of Nutrition*, 112, pp. 70-76.

Fornasini, M.; Castro, J.; Villacrés, E.; Narváez, L.; Villamar, MP.; Baldeón, M., (2012) –Hypoglycemic effect of *Lupinus mutabilis* in healthy volunteers and subjects with dysglycemia en *Nutr Hosp*, 27, 2, pp. 425-433

Ando H., Chen YC, Tang H., Shimizu M., Watanabe K., Mitsunaga T. Componentes alimentarios en fracciones de semilla de quinua. *ciencia de la comida Tecnología Res.* 2002; 8 :80–84. doi: 10.3136/fstr.8.80

Filho AMM, Pirozi MR, Borges JTDS, Pinheiro Sant'Ana HM, Chaves JBP, Coimbra JSJR. Quinoa: aspectos nutricionales, funcionales y antinutricionales. *crítico Rev. ciencia de los alimentos. Nutrición* 2017; 57 :1618–1630. doi: 10.1080/10408398.2014.1001811.

Präger A., Munz S., Nkebiwe PM, Mast B., Graeff-Hönninger S. Características de rendimiento y calidad de diferentes cultivares de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.) cultivados en condiciones de campo en el suroeste de Alemania. *Agron. J.* 2018; 8 :197. doi: 10.3390/agronomy8100197.

Rao N., Shahid M. Quinoa: un nuevo cultivo prometedor para la península arábiga. *Soy. Euroasiático J. Agric. Reinar. ciencia* 2012; 12 :1350–1355. doi: 10.5829/idosi.ajeaes.2012.12.1.

Evaluación de la calidad de las proteínas alimentarias de la FAO en el informe de nutrición humana de una consulta de expertos de la FAO. [(consultado el 24 de septiembre de 2019)]; 2011 Disponible en línea: <http://www.fao.org/3/a-i3124e.pdf>.

Koziol MJ Composición química y evaluación nutricional de la quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.) *J. Food Compos. Anal.* 1992; 5 :35–68. doi: 10.1016/0889-1575(92)90006-6

Föste M, Elgeti D, Brunner AK, Jekle M and Becker T, Isolation of quinoa protein by milling fractionation and solvent extraction. *Food Bioprod Process* 96: 20– 26 (2015)

Nongonierma AB, Maux SL, Dubrulle C, Barre C and FitzGerald RJ, Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein hydrolyzates with *in vitro* dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory and antioxidant properties. *J Cereal Sci* 65: 112– 118 (2015)

Vilcacundo R, Barrio D, Carpio C, García-Ruiz A, Rúaless J, Hernández-Ledesma B *et al.*, Digestibility of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein concentrate and its potential to inhibit lipid peroxidation in the zebrafish larvae model. *Plant Food Hum Nutr* 72: 294– 300 (2017).

Aluko RE and Monu E, Functional and bioactive properties of quinoa seed protein hydrolyzates. *J Food Sci* 68: 1254– 1258 (2003)

Ravisankar S, Gutierrez DC, Chirinos R and Quinoa NG, (*Chenopodium quinoa*) peptides protect human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) against risk markers for cardiovascular disease (CVD). *FASEB J* 29: 923– 933 (2015)

Huimin Guo , Yuqiong Hao , Aurore Richel , Nadia Everaert , Yinhuan Chen , Mengjie Liu , Xiushi Yang, Guixing Efecto antihipertensivo de la proteína de quinua bajo digestión gastrointestinal simulada y caracterización de péptidos RenPublicado por primera vez: 01 julio 2020<https://doi.org/10.1002/jsfa.10609>

Murray BA and Fitzgerald RJ, Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: biochemistry, bioactivity and production. *Curr Pharm Des* 13: 773– 791 (2007). Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar

Zhong C, Sun LC, Yan LJ, Lin YC, Liu GM and Cao MJ, Production, optimisation and characterisation of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from sea cucumber (*Stichopus japonicus*) gonad. *Food Funct* 9: 594– 603 (2017). Crossref Web of Science@Google Scholar

Dudev T and Doudeva L, How the extra methylene group affects the ligation properties of Glu vs. asp and Gln vs. Asn amino acids: a DFT/PCM study. *J Mol Model* 23:45 (2017).

Andújar-Sánchez M, Cámara-Artigas A and Jara-Pérez V, A calorimetric study of the binding of lisinopril, enalaprilat and captopril to angiotensin-converting enzyme. *Biophys Chem* 111: 183– 189 (2004).

Bressani, R. (2003). -Amaranth, in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Ed. Caballero, B. (Rockville, MD, USA: Academic Press), 166–173. doi: 10.1016/b0-12-227055-x/00036-5

Montúfar, A. (2016). Ofrendas de amaranto para los dioses de la lluvia: tradición mesoamericana. *Arqueol. Mex.* 23, 54–58.

Stone, L. A., Lorenz, K. (1984). The Starch of Amaranthus — Physico-chemical Properties and Functional Characteristics. *Starch - Stärke* 36, 232–237. doi: 10.1002/star.19840360704

Álvarez-Jubete, L., Arendt, EK, Gallagher, E. (2010). Valor nutritivo de los pseudocereales y su creciente uso como ingredientes funcionales sin gluten. *Trends Food Sci. Technol.* 21, 106-113. doi: 10.1016 / j.tifs.2009.10.014

Rastogi, A., Shukla, S. (2013). Amaranth: A New Millennium Crop of Nutraceutical Values. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 53, 109–125. doi: 10.1080/10408398.2010.517876

Lamothe, L. M., Srichuwong, S., Reuhs, B. L., Hamaker, B. R. (2015). Quinoa (*Chenopodium quinoa* W.) and amaranth (*Amaranthus caudatus* L.) provide dietary fibres high in pectic substances and xyloglucans. *Food Chem.* 167, 490–496. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.07.02

D'Amico, S., Schoenlechner, R. (2017). *Amaranth: Its Unique Nutritional and Health-Promoting Attributes* (Sawston, Cambridge: Elsevier Ltd). doi: 10.1016/B978-0-08-100866-9.00006-6

Velarde-Salcedo, A. J., Regalado-Rentería, E., Velarde-Salcedo, R., Juárez-Flores, B., II, Barrera-Pacheco, A., González De Mejía, E., et al. (2018). Consumption of Amaranth Induces the Accumulation of the Antioxidant Protein Paraoxonase/Arylesterase 1 and Modulates Dipeptidyl Peptidase IV Activity in Plasma of Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Rats. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* 10, 181–193

Venskutonis, P. R., Kraujalis, P. (2013). Nutritional Components of Amaranth Seeds and Vegetables: A Review on Composition, Properties, and Uses. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 12, 381–412. doi: 10.1111/1541-4337.12021

Barrio DA, Añón MC (2010). Potenciales propiedades antitumorales de un aislado de proteína obtenido de las semillas de *Amaranthus mantegazzianus*. *EUR. J. Nutr.* 49, 73–82. 10.1007/s00394-009-0051-9

Lado MB, Burini J., Rinaldi G., Añón MC, Tironi VA (2015). Efectos de la adición dietética de aislado de proteína de amaranto (*Amaranthus mantegazzianus*) sobre el estado antioxidante, los perfiles de lípidos y la presión arterial de las ratas. *Alimentos vegetales Hum. Nutrición* 70, 371–379. 10.1007/s11130-015-0516-

Sabbione AC, Nardo AE, Añón MC, Scilingo A. (2016. a). Péptidos de amaranto con actividad antitrombótica liberados por digestión gastrointestinal simulada . *Función J. Alimentos* 20 , 204–214. 10.1016/j.jff.2015.10.015

Moronta J., Smaldini PL, Docena GH, Añón MC (2016. a). Los péptidos de amaranto se identificaron como secuencias que contenían propiedades antiinflamatorias potenciales . *Función J. Alimentos* 21 , 463–473. 10.1016/j.jff.2015.12.022

Orsini Delgado MC, Nardo A., Pavlovic M., Rogniaux H., Añón MC, Tironi VA (2016). Identificación y caracterización de péptidos antioxidantes obtenidos por digestión gastrointestinal de proteínas de amaranto . *Química alimentaria* 197 , 1160–1167. 10.1016/j.foodchem.2015.11.092

García Fillería SF, Tironi VA (2017). Prevención de la oxidación in vitro de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por péptidos de amaranto liberados por la digestión gastrointestinal . *Función J. Alimentos* 34 , 197–206. 10.1016/j.jff.2017.04.032

Quiroga AV, Aphalo P., Nardo AE, Añón MC (2017). Modulación in vitro de enzimas del sistema renina-angiotensina por péptidos derivados de proteínas de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*): mecanismos alternativos diferentes a la inhibición de la ECA . *J. Agric. Química alimentaria* 65 , 7415–7423. 10.1021/acs.jafc.7b02240

Orona-Tamayo D., Valverde ME, Paredes-López O. (2019). Péptidos bioactivos de cultivos alimentarios latinoamericanos seleccionados: un enfoque nutracéutico y molecular . *crítico Rev. ciencia de los alimentos. Nutrición* 59 , 1949–1975. 10.1080/10408398.2018.1434480

Martinez-Lopez A., Millan-Linares MC, Rodriguez-Martin NM, Millan F., Montserrat-de la Paz S. (2020). Valor nutracéutico de la kiwicha (*Amaranthus caudatus* L.) . *Función J. Foods* 65 , 103735. 10.1016/j.jff.2019.103735

Nardo AE, Añón MC, Quiroga AV (2020). Identificación de péptidos inhibidores de renina a partir de proteínas de amaranto mediante protocolos de acoplamiento . *Función J. Foods* 64 , 103683. 10.1016/j.jff.2019.103683



Suárez S., Aphalo P., Rinaldi G., Cristina M., Quiroga A. (2020). Efecto de las proteínas de amaranto en el sistema RAS. Ensayos in vitro, in vivo y ex vivo . *Química alimentaria* 308 , 125601. 10.1016/j.foodchem.2019.125601

Barba de la Rosa AP, Herrera-Estrella A., Utsumi S., Paredes-López O. (1996). Caracterización molecular, clonación y análisis estructural de un ADNc que codifica una globulina de amaranto . *J. Planta Physiol* . 149 , 527–532. 10.1016/S0176-1617(96)80329-4

Martínez EN, Castellani OF, Añón MC (1997). Características moleculares comunes entre las proteínas de almacenamiento de amaranto . *J. Agric. Química alimentaria* 45 , 3832–3839. 10.1021/jf9700384

Marcone MF, Kakuda Y. (1999). Un estudio comparativo de las propiedades funcionales de los aislados de amaranto y globulina de soja . *Nahrung - Comida* . 43 , 368–373. 10.1002/(SICI)1521-3803(19991201)43:6<368::AID-FOOD368>3.0.CO;2-R

Osuna-Castro JA, Rascón-Cruz Q., Napier J., Fido RJ, Shewry PR, Paredes-López O. (2000). Sobreexpresión, purificación y replegamiento in vitro de la globulina 11S de semilla de amaranto en *Escherichia coli* . *J. Agric. Química alimentaria* 48 , 5249–5255. 10.1021/jf000795t

Gorinstein S., Delgado-Licon E., Pawelzik E., Permad HH, Weisz M., Trakhtenberg S. (2001). Caracterización de proteínas solubles de amaranto y soya con base en mediciones de fluorescencia, hidrofobicidad, electroforesis, análisis de aminoácidos, dicroísmo circular y calorimetría diferencial de barrido . *J. Agric. Química alimentaria* 49 , 5595–5601. 10.1021/jf010627g

Quiroga A., Martínez EN, Rogniaux H., Geairon A., Añón MC (2010). Amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) Estructura de la Subunidad Vicilina . *J. Agric. Química alimentaria* 58 , 12957-12963. 10.1021/jf103296n

Quiroga AV, Aphalo P., Ventureira JL, Martínez EN, Añón MC (2012). Propiedades fisicoquímicas, funcionales e inhibitoras de la enzima convertidora de angiotensina de la globulina 7S de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) . *J. Ciencia. Alimentación Agrícola*. 92 , 397–403. 10.1002/jsfa.4590

Tandang-Silvas MR, Cabanos CS, Carrasco Peña LD, De La Rosa APB, Osuna-Castro JA, Utsumi S., et al. (2012). Estructura cristalina de una importante proteína de almacenamiento de semillas, la proglubulina 11S, de *Amaranthus hypochondriacus*: información sobre sus propiedades fisicoquímicas. *Química alimentaria* 135, 819–826. 10.1016/j.foodchem.2012.04.135

Martínez EN, Añón MC (1996). Composición y Caracterización Estructural de Aislados de Proteína de Amaranto. Un estudio electroforético y calorimétrico. *J. Agric. Química alimentaria* 44, 2523–2530. 10.1021/jf960169p

Konishi Y., Horikawa K., Oku Y., Azumaya J., Nakatani N. (1991). Extracción de dos fracciones de albúmina de granos de amaranto: Comparación de algunas propiedades fisicoquímicas y la localización putativa en los granos. *agricola Biol. química* 55, 2745–2750. 10.1080/00021369.1991.10857150

Molina M., II, Circosta A., Añón MC, Petruccelli S. (2008). Las semillas maduras de *Amaranthus hypochondriacus* contienen precursores 11S no procesados. *Fitoquímica* 69, 58–65. 10.1016/j.phytochem.2007.07.008

Castellani OF, Martínez EN, Añón MC (1999). Papel de los enlaces disulfuro en la estabilidad estructural de una globulina de amaranto. *J. Agric. Química alimentaria* 47, 3001–3008. 10.1021/jf981252a

Castellani OF, Martínez EN, Añón MC (2000). Modificaciones estructurales de la globulina de amaranto inducidas por proteólisis enzimática. *J. Agric. Química alimentaria* 48, 5624–5629. 10.1021/jf000624o

Quiroga AV, Martínez EN, Añón MC (2007). Heterogeneidad del polipéptido de la globulina de amaranto. *Proteína J.* 26, 327–333. 10.1007/s10930-007-9075-2

Velarde-Salcedo AJ, Regalado-Rentería E., Velarde-Salcedo R., Juárez-Flores B., II, Barrera-Pacheco A., González De Mejía E., et al. (2018). El consumo de amaranto induce la acumulación de la proteína antioxidante paraoxonasa/arilesterasa 1 y modula la actividad de la dipeptidil peptidasa IV en plasma de ratas hiperglucémicas inducidas por estreptozotocina. *J. Nutrigenet. Nutrigenómica*. 10, 181–193. 10.1159/000486482

Cordero-de-los-Santos MY, Osuna-Castro JA, Borodanenko A., Paredes-López O. (2005). Caracterización fisicoquímica y funcional de aislados proteicos de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) obtenidos por precipitación isoeléctrica y micelización . *ciencia de la comida Tecnología En t.* 11 , 269–280. 10.1177/1082013205056491

Avanza MV, Puppo MC, Añón MC (2006). Caracterización estructural de geles proteicos de amaranto . *J. ciencia de los alimentos.* 70 , E223–E229. 10.1111/j.1365-2621.2005.tb07139.x

Bejarano-Luján DL, Lopes da Cunha R., Netto FM (2010). Propiedades estructurales y reológicas de geles concentrados de proteína de amaranto obtenidos por diferentes procesos . *Hidrocól alimentario.* 24 , 602–610. 10.1016/j.foodhyd.2010.02.007

Ventureira JL, Bolontrade AJ, Speroni F., David-Briand E., Scilingo AA, Ropers MH, et al. (2012). Propiedades interfaciales y emulsionantes de aislados proteicos de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) bajo diferentes condiciones de pH . *LWT - Ciencia de los alimentos. tecnología* \_ 45 , 1–7. 10.1016/j.lwt.2011.07.024

Bolontrade AJ, Scilingo AA, Añón MC (2013). Propiedades espumantes de las proteínas de amaranto: cinética de adsorción y formación de espuma-Parte 1 . *Surf de coloides. B Biointerf.* 105 , 319–327. 10.1016/j.colsurfb.2012.12.039

Tapia-Blácido DR, Sobral PJA, Menegalli FC (2013). Efecto de las condiciones de secado y tipo de plastificante sobre algunas propiedades físicas y mecánicas de las películas de harina de amaranto . *LWT - Ciencia de los alimentos. Tecnología* 50 , 392–400. 10.1016/j.lwt.2012.09.008

ondés MC, Añón MC, Mauri AN (2013). Películas de proteína de amaranto a partir de proteínas tratadas térmicamente . *J. Ing. de Alimentos.* 119 , 573–579. 10.1016/j.jfoodeng.2013.06.006

Shevkani K., Singh N., Kaur A., Rana JC (2014. a). Propiedades fisicoquímicas, de pegajosidad y funcionales de las harinas de semillas de amaranto: efectos de la eliminación de lípidos . *J. ciencia de los alimentos.* 79 , C1271-C1277. 10.1111/1750-3841.12493

Shevkani K., Singh N., Rana JC, Kaur A. (2014. b). Relación entre las propiedades fisicoquímicas y funcionales de los aislados proteicos de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) . *En t. J. ciencia de los alimentos. Tecnología* 49 , 541–550. 10.1111/ijfs.12335

Bolontrade AJ, Scilingo AA, Añón MC (2016). Propiedades espumantes de las proteínas de amaranto: Reología de la película y estabilidad de la espuma - Parte 2 . *Surf de coloides. B Biointerf.* 141 , 643–650. 10.1016/j.colsurfb.2014.10.061

López DN, Galante M., Robson M., Boeris V., Spelzini D. (2018). Aislados proteicos de amaranto, quinua y chíca: propiedades fisicoquímicas y estructurales . *En t. J. Biol. macromol.* 109 , 152–159. 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.080

Suárez SE, Añón MC (2018). Comportamiento comparativo de soluciones y dispersiones de proteínas de amaranto sobre sus propiedades emulsionantes . *Hidrocoll alimentario.* 74 , 115–123. 10.1016/j.foodhyd.2017.07.042

Barrio DA, Añón MC (2010). Potenciales propiedades antitumorales de un aislado de proteína obtenido de las semillas de *Amaranthus mantegazzianus* . *EUR. J. Nutr.* 49 , 73–82. 10.1007/s00394-009-0051-9

Lado MB, Burini J., Rinaldi G., Añón MC, Tironi VA (2015). Efectos de la adición dietética de aislado de proteína de amaranto (*Amaranthus mantegazzianus*) sobre el estado antioxidante, los perfiles de lípidos y la presión arterial de las ratas . *Alimentos vegetales Hum. Nutrición* 70 , 371–379. 10.1007/s11130-015-0516-3

Sabbione AC, Nardo AE, Añón MC, Scilingo A. (2016. a). Péptidos de amaranto con actividad antitrombótica liberados por digestión gastrointestinal simulada . *Función J. Alimentos* 20 , 204–214. 10.1016/j.jff.2015.10.015

Sabbione AC, Rinaldi G., Añón MC, Scilingo AA (2016. b). Efectos antitrombóticos de las proteínas de *Amaranthus hypochondriacus* en ratas . *Alimentos vegetales Hum. Nutrición* 71 , 19–27. 10.1007/s11130-015-0517-2

Moronta J., Smaldini PL, Docena GH, Añón MC (2016. a). Los péptidos de amaranto se identificaron como secuencias que contenían propiedades antiinflamatorias potenciales . *Función J. Alimentos* 21 , 463–473. 10.1016/j.jff.2015.12.022

Moronta J., Smaldini PL, Fossati CA, Añón MC, Docena GH (2016. b). El péptido antiinflamatorio SSEDIKE de las semillas de Amaranth modula la alergia alimentaria mediada por IgE . *Función J. Alimentos* 25 , 579–587. 10.1016/j.jff.2016.06.031

Orsini Delgado MC, Nardo A., Pavlovic M., Rogniaux H., Añón MC, Tironi VA (2016). Identificación y caracterización de péptidos antioxidantes obtenidos por digestión gastrointestinal de proteínas de amaranto . *Química alimentaria* 197 , 1160–1167. 10.1016/j.foodchem.2015.11.092

García Fillería SF, Tironi VA (2017). Prevención de la oxidación in vitro de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por péptidos de amaranto liberados por la digestión gastrointestinal . *Función J. Alimentos* 34 , 197–206. 10.1016/j.jff.2017.04.032

Quiroga AV, Aphalo P., Nardo AE, Añón MC (2017). Modulación in vitro de enzimas del sistema renina-angiotensina por péptidos derivados de proteínas de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*): mecanismos alternativos diferentes a la inhibición de la ECA . *J. Agric. Química alimentaria* 65 , 7415–7423. 10.1021/acs.jafc.7b02240

Orona-Tamayo D., Valverde ME, Paredes-López O. (2019). Péptidos bioactivos de cultivos alimentarios latinoamericanos seleccionados: un enfoque nutracéutico y molecular . *crítico Rev. ciencia de los alimentos. Nutrición* 59 , 1949–1975. 10.1080/10408398.2018.1434480

Martinez-Lopez A., Millan-Linares MC, Rodriguez-Martin NM, Millan F., Montserrat-de la Paz S. (2020). Valor nutracéutico de la kiwicha (*Amaranthus caudatus* L.) . *Función J. Foods* 65 , 103735. 10.1016/j.jff.2019.103735

Nardo AE, Añón MC, Quiroga AV (2020). Identificación de péptidos inhibidores de renina a partir de proteínas de amaranto mediante protocolos de acoplamiento . *Función J. Foods* 64 , 103683. 10.1016/j.jff.2019.103683

uárez S., Aphalo P., Rinaldi G., Cristina M., Quiroga A. (2020). Efecto de las proteínas de amaranto en el sistema RAS. Ensayos in vitro, in vivo y ex vivo . *Química alimentaria* 308 , 125601. 10.1016/j.foodchem.2019.125601

Hernández-Ledesma B., Ramos M., Gómez-Ruiz JA (2011). Componentes bioactivos del suero de queso ovino y caprino . *Pequeño Rumín. Res.* 101 , 196–204. 10.1016/j.smallrumres.2011.09.040

Martínez-Maqueda D., Miralles B., Recio I., Hernández-Ledesma B. (2012). Péptidos antihipertensivos de proteínas alimentarias: una revisión . *Función de alimentos.* 3 , 350–361. 10.1039/c2fo10192k

Hernández-Ledesma B., Lumen BO, De, Hsieh C., Clemente A., Marín-manzano C., Arques C., et al. (2013). *Péptidos alimentarios bioactivos en la salud y la enfermedad* . Eds. Hernández-Ledesma B., Hsieh Rijeka C. (Croacia: InTech; )

Él R., Aluko RE, Ju XR (2014). Evaluación del mecanismo molecular de las interacciones de los péptidos hipotensores con la enzima convertidora de renina y angiotensina . *PloS One* 9 , 1–11. 10.1371/journal.pone.0091051

Aluko RE (2015. a). Péptidos antihipertensivos a partir de proteínas alimentarias . *año Rev. ciencia de los alimentos. Tecnología* 6 , 235–262. 10.1146/annurev-food-022814-015520

Saleh ASM, Zhang Q., Shen Q. (2016). Investigaciones recientes sobre la actividad antihipertensiva de hidrolizados y péptidos derivados de proteínas alimentarias . *crítico Rev. ciencia de los alimentos. Nutrición* 56 , 760–787. 10.1080/10408398.2012.724478

Borghi C., Cicero AFG (2017). Nutracéuticos con un efecto reductor de la presión arterial clínicamente detectable: una revisión de los ensayos clínicos aleatorios disponibles y sus metanálisis . *Hermano J. Clin. Farmacol.* 83 , 163–171. 10.1111/bcp.12902

Cicero AFG, Colletti A. (2017). Bioactivos de alimentos y plantas para reducir la enfermedad cardiometabólica: ¿Cómo se compara la evidencia ? *Tendencias Ciencias de la alimentación. Tecnología* 69 , 192–202. 10.1016/j.tifs.2017.04.001

Cadée JA, Chang CY, Chen CW, Huang CN, Chen SL, Wang CK (2007). El hidrolizado de caseína bovina (péptido C12) reduce la presión arterial en sujetos prehipertensos . *Soy. J. Hipertensos.* 20 , 1–5. 10.1016/j.amjhyper.2006.06.005

Martínez-Maqueda D., Miralles B., Recio I., Hernández-Ledesma B. (2012). Péptidos antihipertensivos de proteínas alimentarias: una revisión . *Función de alimentos*. 3 , 350–361. 10.1039/c2fo10192k

Watermeyer J., Kroger W., Sturrock E., Ehlers M. (2009). Enzima convertidora de angiotensina: nuevos conocimientos sobre la estructura, la importancia biológica y las perspectivas de los inhibidores selectivos de dominio . *actual enzima inhibir* 5 , 134–147. 10.2174/157340809789071155

Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WLB, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, et al. (2013). Una comprensión moderna de las funciones biológicas tradicionales y no tradicionales de la enzima convertidora de angiotensina . *Farmacol. Rev.* 65 , 1–46. 10.1124/pr.112.006809

Van Esch JHM, Tom B., Dive V., Batenburg WW, Georgiadis D., Yiotakis A., et al. (2005). La inhibición selectiva del dominio C de la enzima convertidora de angiotensina es suficiente para prevenir la vasoconstricción inducida por la angiotensina I. *Hipertensión* 45 , 120–125. 10.1161/01.HYP.0000151323.93372.f5

Fuchs S., Xiao HD, Hubert C., Michaud A., Campbell DJ, Adams JW, et al. (2008). El dominio catalítico C-terminal de la enzima convertidora de angiotensina es el sitio principal de escisión de la angiotensina I in vivo . *Hipertensión* 51 , 267–274. 10.1161/HIPERTENSIONAHA.107.097865

Masuyer G., Schwager SLU, Sturrock ED, Isaac RE, Acharya KR (2012). Reconocimiento molecular y regulación de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina-I humana (ECA) por péptidos inhibidores naturales . *ciencia Rep.* 2 , 1–10. 10.1038/srep00717

Corvol P., Eyries M., Soubrier F. (2004). — Enzima convertidora de peptidil-dipeptidasa A/angiotensina II, en *Handbook of Proteolytic Enzymes* . Eds. Barrett AJ, Rawlings ND, Woessner JF (Ámsterdam: Elsevier Academic Press; ), 332–346.

Vecchi B., Añón MC (2009). Tetrapéptidos inhibidores de la ECA de la globulina 11S de *Amaranthus hypochondriacus* . *Fitoquímica* 70 , 864–870. 10.1016/j.phytochem.2009.04.006

Jacobsen S.E., Sherwood S. Cultivo de granos andinos en Ecuador. Informe sobre los rubros quinua, chocho y amaranto. FAO - CIP - CRS. Quito, Ecuador. 89 p

Ruskin F.R., BOSTID Editor. Lost crops of the Incas: Little-known plants of the Andes with promise for worldwide cultivation. Washington, DC: Board of Science and Technology for International Development, National Research Council (US); 1989. 441 p

Repo-Carrasco R. Cultivos andinos y la alimentación infantil. Lima: CCTA, Comisión de Coordinación de Tecnología Andina. 1992

Tapia M.E. Cultivos andinos subexplotados y su aporte a la alimentación. 2da ed. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, FAO; 1997

Schoeneberger H., Gross R., Cremer H.D., Elmadfa I. Composition and protein quality of *Lupinus mutabilis*. Journal of Nutrition. 1982; 112: 70 - 76.

Santos CN, Ferreira RB, Teixeira AR. Seed proteins of *Lupinus mutabilis*. J Agric. Food Chem. 1997; 45: 3821 -3825

Schoeneberger H., Gross R., Cremer H.D., Elmadfa I. Composition and protein quality of *Lupinus mutabilis*. Journal of Nutrition. 1982; 112: 70 - 76. 6.

Schoeneberger H., Gross R., Cremer H.D., Elmadfa I. The protein quality of lupins (*Lupinus mutabilis*) alone and in combination with other protein sources. Qual Plant Plant Foods Hum Nutr. 1983; 32: 133 – 43

Vidula Bhole, M. M., Choi, J. W., Kim, S. W., & Mary de Vera, M. (2010). Los niveles séricos de ácido úrico y el riesgo de diabetes tipo 2: un estudio prospectivo. *Elsevier Inc*, volumen 123, número 10, páginas 957–961

WaldinG Babikr, A. E. (2016). The Correlation of Uric Acid Levels with Glycemic Control in Type II Diabetic Patients. *Bimedical and Pharmacology Journal*, 9 (3), 1005-1008.

Yi-LiXuaKuan-FengXubJian-LingBaicYunLiudRong-BinYucChun-LanLiueChongSheneXiao-HongWu. (2016). Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes. *Chinese Roots*, 81-91.

George Liamis, E. L. (2014). Diabetes mellitus y trastornos electrolíticos. *Casos del mundo J Clin*, 2 (10):488-496.



Van der Schaft N, B. A. (2017). La asociación entre el ácido úrico sérico y la incidencia de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2: el estudio de Rotterdam. PLoS ONE 12 (6):

Alejandro rebolledo, veronica milesi, gustavo rinaldi, angela grassi insulina, REACTIVIDAD VASCULAR E HIPERTENSION ARTERIAL MEDICINA - Volumen 56 - N° 5/1, 1996MEDICINA (Buenos Aires) 1996

Leticia Linn, , Donna Eberwine-Villagran, , Gestión del Conocimiento y Comunicaciones, OPS/OMS — www.paho.org

Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Alteraciones ácido-base y electrolíticas en pacientes con cetoacidosis diabética. Diabetes Res Clin Práctica. 1996; 34 :23–27.

Minaker KL, Rowe JW. Homeostasis del potasio durante la hiperinsulinemia: efecto del nivel de insulina, bloqueo beta y edad. *Soy J Physiol.* mil novecientos ochenta y dos; 242 :E373–E377

Petersen KG, Schlüter KJ, Kerp L. Regulación del potasio sérico durante la hipoglucemia inducida por insulina. Diabetes. mil novecientos ochenta y dos; 31 :615–617

Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M. Características clínicas y de laboratorio de la hipernatremia en una clínica de medicina interna. *Trasplante de Nephrol Dial.* 2008; 23 :136–143

Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Trastornos electrolíticos en sujetos comunitarios: prevalencia y factores de riesgo. *Soy J Med.* 2013; 126 :256–263.

Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Hiponatremia en pacientes con enfermedades infecciosas. *J Infectar.* 2011; 63 :327–335.

Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M. Características clínicas y de laboratorio de la hipernatremia en una clínica de medicina interna. *Trasplante de Nephrol Dial.* 2008; 23 :136–143

Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico. *CMAJ.* 2003; 168 :859–866.

Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 202

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139(9):761–776.

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86

Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001;37(4):1053–9.

Hill M, Yanag Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Sowers J, Parrish A. Insulin resistance, cardiovascular stiffening, cardiovascular disease. *Metabolism Clinical Experimental.* 2021;119:154766. [PubMed]

Victor RG. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular Medicine. 9th Edition. Philadelphia PA:Elsevier, Saunders. 2012 Chapter 45.

Föste M, Elgeti D, Brunner AK, Jekle M and Becker T, Isolation of quinoa protein by milling fractionation and solvent extraction. *Food Bioprod Process* 96: 20– 26 (2015)

Nongonierma AB, Maux SL, Dubrulle C, Barre C and FitzGerald RJ, Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein hydrolyzates with in vitro dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory and antioxidant properties. *J Cereal Sci* 65: 112– 118 (2015).

Vilcacundo R, Martínez-Villaluenga C and Hernández-Ledesma B, Release of dipeptidyl peptidase IV,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory peptides from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) during *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. *J Funct Foods* 35: 531– 539 (2017).

Vilcacundo R, Barrio D, Carpio C, García-Ruiz A, Rúaless J, Hernández-Ledesma B et al., Digestibility of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein concentrate and its potential to inhibit lipid peroxidation in the zebrafish larvae model. *Plant Food Hum Nutr* 72: 294– 300 (2017).

Vilcacundo R, Miralles B, Carrillo W and Hernández-Ledesma B, In vitro chemopreventive properties of peptides released from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein under simulated gastrointestinal digestion. *Food Res Int* 105: 403–411 (2018).

Aluko RE and Monu E, Functional and bioactive properties of quinoa seed protein hydrolyzates. *J Food Sci* 68: 1254–1258 (2003).

Ravisankar S, Gutierrez DC, Chirinos R and Quinoa NG, (*Chenopodium quinoa*) peptides protect human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) against risk markers for cardiovascular disease (CVD). *FASEB J* 29: 923–933 (2015)

Obaroakpo JU, Liu L, Zhang SW, Lu J, Pang XY and Lv JP,  $\alpha$ -Glucosidase and ACE dual inhibitory protein hydrolyzates and peptide fractions of sprouted quinoa yoghurt beverages inoculated with *Lactobacillus casei*. *Food Chem* 299:124985 (2019)

Oskarsson, H. J., Heistad, D. D. (1997). Oxidative stress produced by angiotensin too: Implications for hypertension and vascular injury. *Circulation* 95, 557–559. doi: 10.1161/01.CIR.95.3.557

Jiang, L., Wang, M., Zhang, J., Monticone, R. E., Telljohann, R., Spinetti, G., et al. (2008). Increased aortic calpain-1 activity mediates age-associated angiotensin II signaling of vascular smooth muscle cells. *PloS One* 3, e2231 (1-12). doi: 10.1371/journal.pone.0002231

Pérez, N. G., Villa-Abrille, M. C., Aiello, E. A., Dulce, R. A., Cingolani, H. E., Camilión De Hurtado, M. C. (2003). A low dose of angiotensin II increases inotropism through activation of reverse  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange by endothelin release. *Cardiovasc. Res.* 60, 589–597. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.09.004

Carey, R. M., Siragy, H. M. (2003). Newly recognized components of the renin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr. Rev.* 24, 261–271. doi: 10.1210/er.2003-0001

Zhuo, J. L., Ferrao, F. M., Zheng, Y., Li, X. C. (2013). New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: A critical review of classical and new paradigms. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 4, 166. doi: 10.3389/fendo.2013.0016

Padia, S. H., Howell, N. L., Siragy, H. M., Carey, R. M. (2006). Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor-blocked rat. *Hypertension* 47, 537–544. doi: 10.1161/01.HYP.0000196950.48596.21

Handa, R. K., Krebs, L. T., Harding, J. W., Handa, S. E. (1998). Angiotensin IV AT4-receptor system in the rat kidney. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 274, F290–F299. doi: 10.1152/ajprenal.1998.274.2.f290

Albiston, AL, McDowall, SG, Matsacos, D., Sim, P., Clune, E., Mustafa, T., et al. (2001). Evidencia de que el receptor de angiotensina IV (AT4) es la enzima aminopeptidasa regulada por insulina. *J. Biol. Chem.* 276, 48623–48626. doi: 10.1074 / jbc.C100512200

Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658-65

Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):33-8.

Bover J, Canal C, Marco H, Fernández-Llama P, Bosch RJ, Ballarín J. Diagnostic procedures and rationale for specific therapies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Contrib Nephrol* 2008;161:222-33.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54.

Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S131-8

Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol* 2010;11:8.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12

Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinantes de los niveles de potasio en plasma en la cetoacidosis diabética. *Medicina (Baltimore)* 1986; 65 :163–172.

Wilcox CS. Efectos metabólicos y adversos de los diuréticos. *Semin Nephrol.* 1999; 19 :557–568

Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(1):105–118. doi:10.1007/BF00861588

Worlicek H, Grabner W, Riemann JF. Efectos del ácido úrico sobre las células B en el páncreas de rata perfundido aislado. *Investigación en Medicina Experimental* . 1981; 178 (2): 165–175

Kramer CK, Von Mühlen D, Jassal SK, Barrett-Connor E. Los niveles séricos de ácido úrico mejoran la predicción de la incidencia de diabetes tipo 2 en personas con alteración de la glucosa en ayunas: el Estudio Rancho Bernardo. *Cuidado de la Diabetes* . 2009; 32 (7):1272–1273.

Scott FW, Trick KD, Stavric B. Disminución inducida por ácido úrico en la secreción de insulina en ratas. *Actas de la Sociedad de Biología y Medicina Experimental* . 1981; 166 (1): 123–128

Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ: El ácido úrico elevado aumenta la presión arterial en la rata mediante un nuevo mecanismo independiente de los cristales. *Hipertensión* 38 : 1101–1106, 2000

Forman JP, Choi H, Curhan GC: Sensibilidad al ácido úrico y a la insulina y riesgo de hipertensión incidente. *Arch Intern Med* 169 : 155–162, 2009

ANEXOS

ANEXO 1. AVAL ETICO



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UMSA**  
**CEI - UMSA**  
*Resolución Honorable Consejo Universitario No. 125/10*

**CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO**  
Código de Registro: CEI-UMSA0715

A quien corresponda,  
El Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Mayor de San Andrés (CEI-UMSA), en el marco la VI Convocatoria para Proyectos financiados con recursos del IDH 2015-2016 (Res. HCU No. 393/2014), ha recibido para su evaluación y aval ético el Proyecto:

**Título del Proyecto:** 'Investigación de las propiedades medicinales de productos nutracéuticos a base de tarwi y amaranto producidos por Laboratorios Agronat: Estudio clínico fase I y fase II'  
**Coordinador:** Eduardo Gonzáles Dávalos  
**Co-coordinador:** Walter Magariños Loredo  
**Institución proponente:** Inst. de Investigaciones Fármaco-Químicas, Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas

El proyecto fue evaluado bajo la normativa internacional en ética de la investigación (Pautas CIOMS/OMS; Helsinki/AMM, Ezekiel Emanuel), en la que se incluyen los principios y criterios éticos que se deben tomar en cuenta para investigaciones que involucran seres vivos:

- Validez social** (la pertinencia, atinencia y relevancia del proyecto)
- Validez científica** (que el proyecto cumple con todo el rigor de la metodología científica)
- Selección equitativa del sujeto** (tamaño de la muestra, criterios de inclusión / exclusión, participación de grupos vulnerables, etc.)
- Relación favorable del riesgo/beneficio** (que el riesgo sea mínimo y el beneficio mayor para los sujetos del estudio)
- Hoja de información y Consentimiento informado** (documentos redactados de manera clara y comprensible que reflejen respeto a la autonomía de los participantes en una investigación)
- Respeto a los sujetos participantes** (respeto a su privacidad y confidencialidad, derecho a conocer los resultados de la investigación y saber que puede retirarse cuando así lo decida sin ningún tipo de sanción o represalia)

Una vez evaluado el Proyecto, así como las correcciones/complementaciones realizadas por el equipo investigador, el CEI-UMSA certifica que el proyecto corregido como 'Investigación clínica piloto de productos a base de tarwi y amaranto producidos por Laboratorios Agronat como tratamiento coadyuvante de la diabetes' cumple con los requisitos éticos arriba mencionados, por lo que le otorga el presente **CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO**, con la recomendación que deben revisar el Convenio UMSA-Empresa, aclararse el derecho propietario de la investigación, la propiedad intelectual y beneficios económico-financieros derivados de la investigación y/o comercialización del producto.

La emisión de este AVAL es válida solo para este proyecto y **obliga al equipo de investigadores**, al fiel cumplimiento y compromiso de desarrollo de actividades, en el marco de lo propuesto, corregido y recomendado; lo contrario, podría dar lugar a la **revocación** de este AVAL.

  
Dra. Katty Terrazas Aranda, M.Sc., Ph.D.  
Coordinador Comité de Ética de la Investigación  
UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

  
Dr. Alberto Quevedo Iriarte, Ph.D.  
VICERRECTOR  
Presidente Comité de Ética de la Investigación  
UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS



La Paz, Abril de 2016  
Cc/ Coordinación del Proyecto, DIPGIS, CEI-UMSA

Av. Villazón Nº 195, Monoblock, Piso 1 Telf. (591-2) 2440493  
e-mail: cei@umsa.bo - La Paz - Bolivia

**ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO APROBADO POR COMITÉ CIENTÍFICO INTERNO.**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

INSTITUTO RESPONSABLE:  INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FÁRMACO BIOQUÍMICAS	SERVICIO EN EL QUE SE REALIZA EL PROCEDIMIENTO:  - IIFB-UMSA - BOLIVEN - Cátedras: FCFB y FM
FECHA: DÍA:    xx    MES:    xx    AÑO: 2017	
<b>INVESTIGACIÓN PROPIEDADES MEDICINALES PRODUCTOS NUTRACÉUTICO NATURALES                  COMO TRATAMIENTO EN DIABÉTICOS Y/U OBESOS, LA PAZ.                  FASE 2                  COORDINADO POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FÁRMACO BIOQUÍMICAS-UMSA                  Dr. Eduardo Gonzales (Investigador Principal)</b>	
Yo _____ mayor de edad, con carnet de identidad N° _____ y como voluntario del ensayo clínico piloto para evaluar productos potencialmente Nutracéuticos.	
Manifiesto que he leído la Hoja de información y todas mis dudas acerca del <b>PROYECTO IDH: INVESTIGACIÓN PROPIEDADES MEDICINALES PRODUCTOS NUTRACÉUTICO NATURALES COMO TRATAMIENTO EN DIABÉTICOS Y/U OBESOS, LA PAZ. FASE 2</b> , han sido aclaradas por el equipo de profesionales del Estudio, así mismo se me ha explicado los detalles, riesgos y beneficios que conlleva el consumo de productos naturales potencialmente nutracéuticos, el cual fue acondicionado en los laboratorios del IIFB-FAR de la FCFB-UMSA. Por lo que comprendo y estoy satisfecho(a) con la información recibida, contestándome a todas las preguntas que he considerado conveniente que me fueran aclaradas.	
Expreso mi libre conformidad de participar en el presente estudio como voluntario, sin que se me pague por ello, en consecuencia, doy mi consentimiento para:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Que se me realice exámenes físicos y preguntas con las cuales se elaborará mi historia clínica para el estudio.</li> <li>• Se me tomen aproximadamente cuatro muestras de sangre en ayunas, según cronograma entregado por el personal encargado.</li> <li>• Que el día asignado en mi cronograma comenzaré a consumir diariamente el producto en estudio que me entregaron durante 3 meses entre las 8:00 y 10:00 de la mañana.</li> <li>• Cumplir con el cronograma de toma de producto, toma de muestra sanguínea y controles médicos periódicos.</li> </ul>	
Por ello, autorizo al personal médico, al personal bioquímico y al equipo para llevar a cabo los análisis convenientes.	
FIRMA DEL VOLUNTARIO: _____	
NOMBRE DEL PACIENTE: _____	
C.I.: _____ Celular/Teléfono: _____	
FIRMA DEL MÉDICO O PROFESIONAL DE LA SALUD: _____	
NOMBRE DEL PROFESIONAL: _____	
C.I.: _____ MP: _____	
FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: _____	
NOMBRE: _____	
C.I.: _____	

ANEXO 3. HISTORIA CLINICA

HISTORIA CLÍNICA

APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		PRIMER NOMBRE		SEGUNDO NOMBRE		C.I.			
INSTITUCION DE PROCEDENCIA		BOLIVEN		OTRA INSTITUCION							
FECHA DE NACIMIENTO		EDAD		GENE R O		ESTADO CIVIL		INSTRUCCIÓN		OCUPACIÓN	
				F M		S C D V		SIN BAS BACH SUP ESP			
Dirección Actual / Telf / E-Mail Paciente											
Dirección Actual / Telf / E-Mail Persona de contacto											

A. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES Marcar con X y describir abajo anotando el número correspondiente						
1.DM	2.HTA	3.Obesidad	4.TB	5.Enf. cardiovasculares	6. Cáncer	7.Otros (especificar)

B. ANTECEDENTES PERSONALES										
NOPATOLOGICOS: 1) Marcar con x la elección y 2) Anotar de acuerdo a la entrevista con el paciente										
1) Hábitos Personales	Deporte		Fuma		Bebe		2) Fisiológicos	Diuresis:	Catarasis:	Sueño:
	SI	NO	SI	NO	SI	NO		/día	/día	Horas/día
PATOLOGICOS: Marcar con X la elección correspondiente y describir										

	SI	NO	Tiempo de la enfermedad	Tratamiento actual	Observaciones
Diabetes					
Complicaciones por diabetes					
Hipertensión					
Tuberculosis					
Obesidad/Sobrepeso					
Quirúrgicos					
Traumatológicas					
Alérgicos					
Enfermedades del riñón					
Enfermedades de la vista					
Otros (especificar):					