

Efecto en los niveles de colesterol total de la Sitagliptina en ratas con diabetes**Effect on total cholesterol levels of Sitagliptin in rats with induced diabetes**RODRIGUEZ VEGA, Juan Luis¹; SÁNCHEZ MORENO, Héctor Melvin²;
GARCÍA ISHIMINE, Richard³; ARELLANO SÁNCHEZ, César Wilson⁴^{1,4}Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo²Universidad de Chiclayo³Universidad Alas Peruanas**RESUMEN**

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome de alteraciones metabólicas con hiperglucemia, que produce una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Los efectos del tratamiento de la DM tipo II con Sitagliptina sobre el metabolismo lipídico en general o particularmente sobre la homeostasis del colesterol corporal han sido escasamente estudiados. Por esta razón resulta trascendental el control de las dislipidemias en los pacientes con DM tipo II, siendo el objetivo: determinar el efecto en los niveles de colesterol total de la sitagliptina, en *Rattus rattus var. Albinus* con diabetes inducida por estreptozotocina. Seguimos un estudio experimental, prospectivo de corte longitudinal, se seleccionaron 20 ratas albinas machos; elegidos al azar, agrupados en n=10: G-I (grupo Control), con diabetes inducida por vía intraperitoneal en una dosis de estreptozotocina (40 mg/Kg) y G-II (grupo experimental), con diabetes inducida con Estreptozotocina (40mg/kg) y tratada con Sitagliptina al 0,6%. Para las mediciones se utilizó el equipo Accutrend® Plus, que mide la intensidad del color producido en la capa reactiva de la tira reactiva, a través de fotometría de reflectancia. En el Grupo I, se apreció un ligero incremento en la concentración de colesterol sérico y el Grupo II, incrementó considerablemente de la concentración sérica de colesterol; de acuerdo al 1, 5, 15 y 20 días de exposición a 95% de confianza, siendo su $p < 0.05$ teniendo significancia estadística. Comparando los cambios de concentración sérica de colesterol total se evidenció un incremento en dichos niveles, como reacción adversa medicamentosa de la Sitagliptina.

Palabras clave: Concentración sérica de colesterol, hiperglucemia, Sitagliptina.


ABSTRACT


Diabetes Mellitus (DM) is a syndrome of metabolic disorders with hyperglycemia, which produces an absolute or relative insulin deficiency. The effects of treatment of type II DM with Sitagliptin on lipid metabolism in general or particularly on homeostasis of body cholesterol have been scarcely studied. For this reason, the control of dyslipidemias in patients with type II DM is transcendental, the objective being: to determine the effect on total cholesterol levels of sitagliptin, in *Rattus rattus var. Albinus* with streptozotocin induced diabetes. We followed an experimental, prospective longitudinal-sectional study, was selected 20 male albino rats; chosen at random, grouped into $n = 10$: G-I (Control group), with diabetes induced intraperitoneally in a dose of streptozotocin (40 mg / Kg) and G-II (experimental group), with diabetes induced with Streptozotocin (40mg / kg) and treated with 0.6% Sitagliptin. For measurements were used the Accutrend® Plus kit, which measures the intensity of the color produced in the reactive layer of the test strip, through reflectance photometry. In Group I, a slight increase in serum cholesterol concentration was observed and in Group II, there was a considerable increase in serum cholesterol concentration; according to 1, 5, 15 and 20 days of exposure at 95% confidence, with $p < 0.05$ having statistical significance. Comparing the changes in serum concentration of total cholesterol, an increase in these levels was shown, as an adverse drug reaction of Sitagliptin.


Keywords: Serum cholesterol concentration, hyperglycemia, Sitagliptin


© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista UCV HACER Campus Chiclayo. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

Recibido: 25 de mayo de 2020**Aceptado:** 18 de junio de 2020**Publicado:** 02 de julio de 2020

¹Doctor en ciencias, Docente de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, e-mail: galloide@hotmail.com,  <https://orcid.org/0000-0002-2639-7339>

²Químico Farmacéutico, Docente Universidad de Chiclayo, e-mail: hecmeldj@hotmail.com,  <https://orcid.org/0000-0003-0970-6301>

³Químico Farmacéutico, Docente Universidad Alas Peruanas, e-mail: rigarish@gmail.com,  <https://orcid.org/0000-0002-6675-9779>

⁴Maestro en ciencias, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, cwarellanos@gmail.com,  <https://orcid.org/0000-0003-3815-9677>

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un síndrome de alteraciones metabólicas con hiperglucemia inapropiada, que produce una deficiencia absoluta o relativa de insulina. También es posible que exista un defecto en la acción de la insulina como resistencia a la insulina. La diabetes se clasifica en cuatro grupos principales con base en los mecanismos patológicos o etiológicos conocidos: tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional. La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más prevalente de esta enfermedad, es un trastorno heterogéneo que con frecuencia se asocia con la resistencia a la insulina en presencia de una alteración relacionada de la secreción compensatoria de insulina (Gardner D., 2011).

La DM2, es el resultado de una deficiencia relativa de insulina, quizás representa un gran número de distintos daños genéticos y ambientales primarios que conducen a la relativa deficiencia de insulina; un desequilibrio entre la producción de insulina y los requerimientos de la misma. En términos clínicos, los pacientes con DM2 pueden variar desde aquellos con una grave resistencia a la insulina y mínimos defectos en la secreción de la misma, hasta aquellos con un defecto primario en la liberación de dicha hormona (Longo D., 2012).

La DM2 representa entre 80 y 90% de los casos de Diabetes en Estados Unidos. Por lo regular, estos pacientes son adultos con algún grado de obesidad, aunque las crecientes tasas de obesidad conducen a un inicio más temprano de la enfermedad en adolescentes y niños. La OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2015 y 2030 (OMS, 2016). En el Perú, la Diabetes, es una enfermedad que afecta a poco más de 2 millones de personas y es la décimo quinta causa de mortalidad en el Perú (MINSA, 2010).

La mayoría de los pacientes con DM2, independientemente de su peso, presentan cierto grado de insensibilidad hística a la insulina que se puede atribuir a diversos factores. (Haffner S., 1998). Estos incluyen factores genéticos positivos

(en su mayoría indefinidos hasta el momento) que se agravan con el tiempo por potenciadores adicionales de la resistencia a la insulina, como el envejecimiento, un estilo de vida sedentario y obesidad abdominal visceral. Sin embargo, no todos los pacientes con obesidad y resistencia a la insulina exhiben hiperglucemia (Verges, B., 2005).

El tejido adiposo puede afectar la sensibilidad insulínica de otros tejidos a través de la secreción de moléculas de señalización, adipocinas, que inhiben o potencian la señalización insulínica en el nivel local o en tejidos blanco distantes. Los niveles de almacenamiento de grasa en los adipocitos, junto con la señalización insulínica misma, regulan la producción y secreción de muchas de las adipocinas. La leptina regula la liberación de la mayor parte de las adipocinas (Elimam A, 2002); inhibe la producción de adiponectina, otro de los mensajeros que más atención ha recibido en la última década por su aparente papel protector contra los efectos nocivos de la obesidad, y estimula la producción de resistina, la cual induce resistencia a la insulina y a la misma leptina.

Es común que los pacientes con DM2 exhiban dislipidemia típica del síndrome de resistencia a la insulina. Sus características son concentraciones elevadas de triglicéridos séricos (300 – 400 mg/dL), colesterol HDL bajo (<30 mg/dL) y cambios cualitativos en las partículas de LDL, que producen un colesterol LDL más pequeño y más denso cuyas membranas contienen cantidades supranormales de colesterol libre. Debido a que el colesterol HDL *bajo* es una característica importante que predispone a las enfermedades microvasculares. Las medidas que se diseñaron para corregir la obesidad y la hiperglucemia, como ejercicio, dieta y terapia hipoglucémica, corrigen la dislipidemia de manera sustancial, pero la mayoría de los pacientes requieren de farmacoterapia. (David G. Gardner, 2012).

Las dislipidemias presentes en estos pacientes se asocian a alteraciones en la estructura, composición y funcionalidad de las lipoproteínas plasmáticas, presentándose un perfil lipídico

potencialmente proaterogénico (Verges, B., 2005).

Diversos factores han sido reconocidos como reguladores de la expresión de los receptores lipoproteicos. Entre ellos, varios estudios han sugerido que los niveles de expresión proteica de SR – BI y también del LDLR pueden ser regulados por hormonas como la insulina, el glucagón y los glucocorticoides, las cuales son esenciales en el metabolismo de glúcidos, proteínas y lípidos (Rudling M, 2003) (Droppelmann FC, 2007). Además de estos factores hormonales, las incretinas también modulan la homeostasis glucídica. Las incretinas son péptidos intestinales entre los que destaca el GLP – 1 (glucagón like peptide – 1), el cual se secreta en el estado postprandial y estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón en forma dependiente del nivel de la glicemia. De esta forma, GLP – 1 se ha perfilado como un novedoso blanco terapéutico en pacientes con DM2 evitando los episodios hipoglucémicos asociados a algunos tratamientos habituales de esta patología (Drucker, 2006).

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con DM2 que consiguen reproducir o potenciar el efecto de la hormona incretina intestinal. La incretina es una hormona intestinal que tras la ingestión de una comida participa en la homeostasia de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa. El aislamiento y la identificación de las moléculas implicadas en este efecto permitió conocer la existencia de 2 hormonas peptídicas denominadas GIP (polipéptido insulínico gástrico) y GLP – 1 (péptido similar al glucagón – 1), que son sintetizadas y secretadas por el intestino tras la ingesta. Las concentraciones plasmáticas de ambas incretinas aumentan en un plazo de 5 – 15 min tras la ingestión de la comida, con una vida media muy corta. Tras su liberación, ambas hormonas circulan por sangre y llegan a las células diana donde activan los receptores que se expresan en diferentes tejidos (Ahrén B., 2006).

Así, se han diseñado nuevos fármacos, como la

sitagliptina, que son capaces de aumentar la concentración plasmática de GLP – 1 al inhibir la enzima DPP – IV (dipeptidyl peptidase – IV), el principal regulador fisiológico de GLP – 1, mediante el control de su degradación e inactivación metabólica (Kim D, 2005) (Kieffer T, 1995) (Gallwitz B., 2007) . De hecho, la sitagliptina, fármaco usado para el tratamiento de DM2 (Wani JH, 2008) (Mu J, 2006), produce un aumento en la concentración plasmática de GLP – 1, reduce la hiperglicemia y disminuye los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Gallwitz B., 2007) (Charbonnel B, 2006).

Sin embargo, los efectos del tratamiento con sitagliptina sobre el metabolismo lipídico en general o particularmente sobre la homeostasis del colesterol total han sido escasamente estudiados. Por esta razón y considerando lo trascendental que resulta el control de las dislipidemias en los pacientes con DM2, resulta importante estudiar el posible efecto de este fármaco sobre el metabolismo del colesterol. Este estudio tuvo como objetivo, determinar el efecto en los niveles de colesterol total de la Sitagliptina en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.

Ante lo expuesto, la presente investigación tuvo como problema científico al siguiente: ¿Cuál es el efecto de la sitagliptina, sobre niveles séricos de colesterol total, en *Rattus rattus var albinus* con diabetes inducida por estreptozotocina?; La hipótesis planteada es la siguiente: La sitagliptina incrementa los niveles séricos de colesterol total en *Rattus rattus var. albinus* con diabetes inducida por estreptozotocina.

METODOLOGÍA

Se realizó este estudio experimental, prospectivo de corte longitudinal. La población estuvo constituida por ratas albinas y la muestra 20 ratas machos; elegidos al azar, los cuales fueron distribuidos en 2 grupos: Grupo 1 (Grupo Control): ratas con diabetes inducida por vía intraperitoneal en una dosis de 40 mg de estreptozotocina por Kg de peso corporal, durante

20 días (días 0, 1, 7, 14, 21, 28 y 35) y Grupo II (Grupo Experimental): Ratas con diabetes inducida con 40mg/kg de peso corporal de Estreptozotocina y tratada con Sitagliptina será alimentado con la misma dieta del grupo control suplementada con 0,6% peso de sitagliptina (Januvia®, Merck Sharpe & Dohme)/ peso de dieta.

Las ratas albinas han sido mantenidas en condiciones de luz/ oscuridad (12/12h) respectivamente, temperatura, humedad controlada y con libre acceso al agua y a la dieta estándar para roedores de laboratorio en el bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo. Ellas fueron sometidas a condiciones de aclimatación y acondicionamiento por 14 días, con la finalidad de que se adapten a su entorno ambiental; además durante este periodo estuvieron bajo observación permanente.

Inducción experimental de la Diabetes Mellitus, la estreptozotocina es un antibiótico de amplio espectro que presenta propiedad diabetogénica (Ganda O, 1976). Esta última se caracteriza por llevar a cabo la destrucción de las células beta del páncreas (Flores C, 2006). Es ampliamente usada como un método de inducción de diabetes experimental en animales. (Like A, 1976) (Hugues B, 2002) (Tiskow, G., 2006) (Lecca N. & Rojas J., 2011). La inducción de hiperglucemia se hizo efectiva posterior al ayuno de 12 horas, a los animales se les tomó una muestra de sangre de la vena caudal, la misma que fue recogida en capilares heparinizados de 75 µL de volumen, procesados bajo el método de Glucosa oxidasa.

Con la primera muestra de sangre se determinó el valor de glucemia basal de los animales, luego se les inoculó una solución de Estreptozotocina a 0.01M disuelto en Buffer Citrato a un pH 4.5 a una dosis de 40 mg/kg/pc, para inducirles diabetes experimental. La administración de Estreptozotocina se realizó por la mañana a una hora establecida, a dosis de una vez por semana durante 35 días y hasta obtener los niveles de hiperglucemia. Se tomó como valor mínimo 200

mg/dl (Lecca N. & Rojas J., 2011) (Omina M., 2014).

Tratamientos, las ratas fueron alimentadas con dieta estándar, el grupo I (control) consumió agua, el período de evaluación se realizó la inducción a diabetes los días 0, 1, 7, 14, 21 y 28 y 35 días; el grupo II fue alimentado con la misma dieta del grupo I administrado con 0,6% peso de sitagliptina (Januvia®, Merck Sharpe & Dohme) / peso de dieta, la evaluación se realizó los días 1, 5, 15 y 20. El tratamiento se realizará inicialmente por un período de tres semanas, y posteriormente, en un nuevo set experimental, este período se extenderá por ocho semanas (Gallwitz B., 2007).

Para determinar los niveles de colesterol, fueron valorados con el aparato de medición Accutrend® Plus by Roche, que mide la intensidad del color producido en la capa de la tira reactiva, a través de fotometría de reflectancia, y calculados la concentración de cada parámetro en la muestra a través de un algoritmo específico de lote, por un espacio de 1, 5, 15 y 20 días. Para el análisis y procesamiento de datos se les aplicó una prueba descriptiva que consistía en la comparación gráfica del comportamiento de las curvas de colesterol según tratamiento efectuado, comparándose los promedios de las mediciones obtenidas por la metodología líneas arriba descritas.

Se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la UNESCO y la OMS, basadas en los principios éticos y las tres “R” de Russel. Dentro de los aspectos más importantes a manejar en la presente investigación que involucra la utilización de animales de experimentación, se tuvo en cuenta de modo permanente que el estado sanitario de los animales está íntimamente ligado a su capacidad de respuesta, por lo tanto, el Certificado de Salud y la valoración de perpetuidad del mismo estará garantizada durante el periodo experimental. Además, las condiciones de alojamiento fueron importantes, es decir, la carga animal por caja será la pertinente para reducir el estrés.

RESULTADOS

En base a la recolección de datos se consideraron las ratas agrupándolas en bloques experimentales de 10 sujetos por cada bloque. Teóricamente al usar un modelo animal se evalúa una condición de exposición a una situación de hiperglucemia inducida por Estreptozotocina. La prueba de colesterol total, ha permitido evaluar que la rata fisiológicamente se adapta al estrés generado por el fármaco provocando un efecto inmediato.

En este trabajo, se reportan los efectos de la Sitagliptina sobre el metabolismo del colesterol total en ratones silvestres alimentados con una dieta suplementada con esta droga. El uso de Sitagliptina por 5 días modificó los niveles de colesterol plasmático total, un tratamiento por 20 días determinó un aumento del colesterol plasmático total, como se evidencia en la tabla 1 y figura 1.

Tabla 1

Comparativo de promedios de la concentración de colesterol sérico según tiempo (días) de los grupos de las ratas tratadas con el inductor Estreptozotocina.

Dosis y tratamiento	Días de evaluación			
	1 día mg/dl	5 día mg/dl	15 día mg/dl	20 día mg/dl
Grupo I	90,2	91,3	88,4	89,2
Grupo II	89,4	112,7	200,4	289,8

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el bioterio.

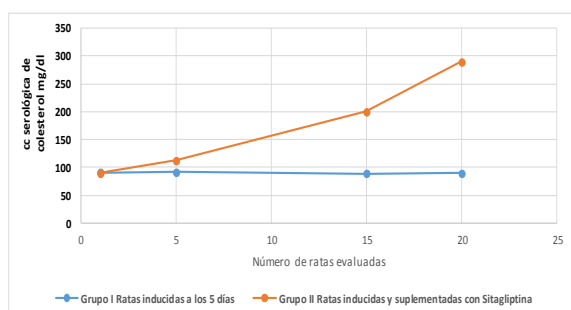


Figura 1. Comparativo de promedios de la concentración de colesterol sérico según tiempo (días) de los grupos de las ratas tratadas con el inductor Estreptozotocina: inducción a los 5 días frente a las inducidas y suplementadas con sitagliptina.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el bioterio.

DISCUSIÓN

Los cambios de concentración sérica de colesterol en Hiperglucemia inducida por Estreptozotocina en ratas se presentaron de manera concomitante donde la concentración del Grupo I de ratas inducidas a los 5 días, apareció una concentración constante de colesterol sérico y en el Grupo II de ratas inducidas y suplementadas con Sitagliptina incrementó la concentración sérica de colesterol.

En el caso de modelos animales, no existen estudios dirigidos a evaluar el efecto directo de la Sitagliptina sobre el metabolismo lipídico ni específicamente a nivel de la homeostasis del colesterol. Sin embargo, trabajos en ratas deficientes de DPP – IV demuestran que la inactivación de esta enzima protege contra el desarrollo de Diabetes mellitus tipo II, pero favorece la aparición de dislipidemias (Freeman JS., 2007).

La síntesis de colesterol se regula cerca del principio de la vía, en el paso de la HMG – CoA reductasa. La síntesis reducida de colesterol en animales en inanición se acompaña de un decremento de la actividad de la enzima. Sin embargo, el colesterol de la dieta sólo inhibe la síntesis hepática. La HMG – CoA reductasa en el hígado es inhibida por el mevalonato, el producto intermedio de la reacción, y por el colesterol, el principal producto de la vía. El colesterol y los metabolitos reprimen la transcripción de la HMG – CoA reductasa mediante activación de un factor de transcripción proteína de unión a elemento regulador esterol (Robert K. Murray, 2014).

Comparando los cambios de concentración sérica de colesterol se pudo evidenciar un efecto de hipercolesterolemia como reacción adversa medicamentosa de la sitagliptina en condiciones de hiperglucemia inducida por estreptozotocina en ratas se pudo encontrar que existe una reacción adversa medicamentosa en el perfil lipídico de la rata.

Las incretinas son péptidos intestinales entre los que destaca el GLP-1 (glucagon like peptide – 1), el cual se secreta en el estado postprandial y

estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón en forma dependiente del nivel de la glicemia (Flores C, 2006). Así, se han diseñado nuevos fármacos, como la sitagliptina (Like A, 1976), que son capaces de aumentar la concentración plasmática de GLP – 1 al inhibir la enzima DPP – IV (dipeptidyl peptidase – IV), el principal regulador fisiológico de GLP – 1, mediante el control de su degradación e inactivación metabólica (Hugues B, 2002) (Tiskow, G., 2006). De hecho, la sitagliptina, fármaco utilizado para el tratamiento de DM2 (Like A, 1976) (INS, 2006), produce un aumento en la concentración plasmática de GLP – 1, reduce la hiperglicemia y disminuye los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Whitaker RC, 1997). Sin embargo, los efectos del tratamiento con sitagliptina sobre el metabolismo lipídico en general o particularmente sobre la homeostasis del colesterol corporal han sido escasamente estudiados (Gardner D., 2011) (Ahrén B., 2006).

Para explicar el incremento de los niveles séricos de colesterol total, se postula el siguiente mecanismo biomolecular: La sitagliptina inhibe la acción de la enzima DPP – IV, principal regulador fisiológico de GLP – 1 (incretina), mediante el control de su degradación e inactivación metabólica. Al no ser degradado el GLP – 1, la síntesis y secreción de insulina se incrementa, y a su vez disminuyen los niveles de glucagón (ambos dependientes del nivel de la glicemia). Estos niveles de insulina activarían a las proteínas fosfatasa quienes a su vez activan a la enzima HMG – CoA reductasa, quien es la responsable principal de la síntesis de colesterol.

Cabe mencionar también que el glucagón participa en la inactivación de las proteínas fosfatasa. De esta manera la sitagliptina altera la homeostasis en la síntesis y secreción, tanto de insulina como de glucagón, alterando los niveles de glucosa y colesterol séricos.

CONCLUSIONES

Los cambios de concentración sérica de colesterol en Hiperglucemia inducida por Estreptozotocina

en *Rattus rattus var. albinus* se presentaron de manera concomitante donde la concentración del Grupo I de ratas inducidas a los 5 días, apareció una concentración constante de colesterol sérico y en el Grupo II de ratas inducidas y suplementadas con sitagliptina incrementó la concentración sérica de colesterol.

Comparando los cambios de concentración sérica de colesterol se pudo evidenciar un efecto de hipercolesterolemia como reacción adversa medicamentosa de la sitagliptina en condiciones de hiperglucemia inducida por estreptozotocina en *Rattus rattus var albinus* se pudo encontrar que existe una reacción adversa medicamentosa en el perfil lipídico de la rata.

REFERENCIAS

- Ahrén B. (2006). Incretins and islet function. *Curr. Opin. Endocrinol.Diabetes*, 13, 154-161.
- Charbonnel B, K. A. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase – 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes care*, 2638-2643.
- David G. Gardner, D. S. (2012). *Endocrinología Básica y Clínica* (9na ed.). México: Ed. Mac Graw – Hill Lange.
- Droppelmann FC, B. C. (2007). Efecto de la administración de triyodotironina y glucagón sobre la expresión hepática del receptor de lipoproteínas de alta densidad y el metabolismo del colesterol en el ratón. *Rev. Chil. Cardiol.*, 6.
- Drucker, D. (2006). The biology of incretin hormones. *Cell. Metab*, 153-165.
- Elimam A, K. A. (2002). In vitro effects of leptin on human adipocyte metabolism. *Horm Res*, 58(2), 88-93.
- Flores C, M. Y.–O. (2006). Caracterización de la Diabetes Mellitus experimental inducida con streptozotocina en ratones NMRI. *Gaceta Cs. Vet*, 12(1), 13-18.
- Freeman JS. (2007). The pathophysiologic role of incretins. *J. Am. Osteopath Assoc.*, 6-9.

- Gallwitz B. (2007). Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.*, 3, 203-210.
- Ganda O, R. A. (1976). Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes*, 7, 595-603.
- Gardner D., S. D. (2011). *Endocrinología básica y clínica* (9na ed.). México: Mac Graw Hill Lange.
- Haffner S., L. S. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.*, 229 – 234.
- Hugues B, R. J. (2002). Animales de experimentación como modelos de Diabetes Mellitus Tipo 2. 2002; 3(2): 160 – 168. *Rev. Cub. Endocrinol.*, 3(2), 160-168.
- INS. (2006). *Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales Relacionados con las Enfermedades Crónicas degenerativas*. Lima.: Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición.
- Kieffer T, M. C. (1995). Degradation of glucose – dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon – like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Rev. Clin. Endocrinology*, 3585-3596.
- Kim D, W. L. (2005). (2R) – 4 – oxo – 4 – [3 – (trifluoromethyl) – 5, 6 – dihydro [1, 2, 4] triazolo [4, 3 – a] pyrazin - 7 (8H) – yl] – 1 – (2, 4, 5 – trifluorophenyl) butan – 2 – amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2. *Med. Chem.*, 48, 141-151.
- Lecca N., & Rojas J. (2011). *Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso liofilizado de abutas rufescens A. en ratas con diabetes mellitus tipo 2, inducidas con estreptozotocina*. Obtenido de Repositorio UNAP: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/3653>
- Like A, R. A. (1976). Streptozotocin – Induced pancreatic insulinitis: New model of diabetes mellitus. *Science*, 193(4251), 415-417.
- Longo D., F. A. (2012). *Principios de Medicina Interna*. México : Ed. Mac Graw Hill.
- MINSA. (2010). *Promoción de hábitos saludables y Prevención de la Diabetes Mellitus*.
- Mu J, W. J. (2006). Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase – 4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta – cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 1695-1704.
- Omina M. (2014). Molecular and Biochemical Effect of Neem Extract On Experimental Diabetes STZ. *Rev. Española*, 7(2), 24-28.
- OMS. (2016). *Morbi-Mortalidad y Prevalencia de la Diabetes Mellitus en los Estados Unidos de América*.
- Robert K. Murray, D. A. (2014). *Harper Bioquímica Ilustrada* (29 ed.). México: Ed. Mc Graw Hill Lange.
- Rudling M, A. B. (2003). Stimulation of rat hepatic low density lipoprotein receptors by glucagon. Evidence of a novel regulatory mechanism in vivo. *J. Clin. Invest.*, 2796 – 2805.
- Tiskow, G. (2006). Evaluación del estrés oxidativo en ratas con Diabetes Mellitus tipo I inducida por estreptozotocina: Efecto protector de la hormona melatonina. *Gaceta Cs. Vet.*, 12(1), 19-26.
- Verges, B. (2005). New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. USA 2005. *Diabetes Metab*, 31(2), 429 – 439.
- Wani JH, J.-K. J. (2008). Dipeptidyl peptidase – 4 as a new target of action or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Cardiol. Clin.*, 639-648.
- Whitaker RC, W. J. (1997). Predicting obesity in young adulthood from Childhood and parental obesity. *N. Engl. J. Med.*, 337 (13), 869-873.