

La Número 1 entre las revistas biomédicas en Venezuela



/REV.MEDICAS



@RevistasMedicas

AVFT

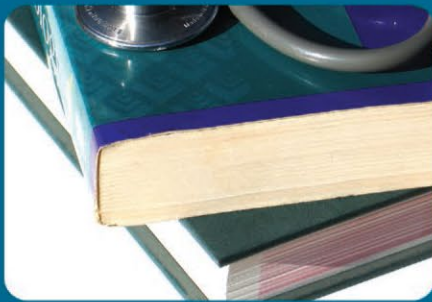


Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica

Sociedad Interamericana de Diabetes

Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico



Manuel Velasco, Editor
Volumen 35, Número 2, 2016
ISSN 0798-0264
Depósito Legal pp. 198202DF62

Registrada en los siguientes Índices y Bases de datos:
REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
ELSEVIER - Scopus de Excerpta Medica
SCIELO (Scientific Electronic Library Online)
BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)
LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
SABER - UCV
CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso)
EBSCO Publishing
PROQUEST

Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

En la primera posición dentro del área de Biomedicina

Gobierno Bolivariano de Venezuela

Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias



002 285

Caracas, 16 JUN. 2010

Ciudadano

Manuel Velasco

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica
Edificio Ciencias Básicas
Calle Pirineo, Ofic. 328
San José, Caracas.-

Nos dirigimos a usted en virtud de comunicarle los resultados de la Evaluación Integral a la que fue sometida su publicación, en el proceso que anualmente convoca el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT).

En este sentido, la publicación **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, correspondiente al **REG-1997000108**, obtuvo una calificación promedio total de **82,52 puntos**, quedando ubicada en la posición **1º** dentro del área de Biomedicina. Estos resultados podrán ser consultados en la página web del FONACIT (<http://www.fonacit.gob.ve/convocatorias.asp?id=68>).

Asimismo, hemos considerado importante hacer de su conocimiento las opiniones que emitieron los árbitros externos que participaron en dicha evaluación, con la finalidad de que atendiendo a estas observaciones pueda mejorar la calidad y gestión de la revista que conduce. A continuación se anexan las transcripciones textuales de las observaciones emitidas por los evaluadores.

A la espera de sus consideraciones, le saluda cordialmente,


Ricardo Molina Peñañoza
Presidente
Decreto N° 7.226 de fecha 08-02-10
Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 5.961 de fecha 11-02-10

HG/LMR/lmr.-
052-239
24/05/2010

Torre Ministerial, esquina El Chorro, Av.



COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

Armando Aranda Anzaldo
UAEM, México
Nicholas Cop
Nicholas Cop Consulting, USA
Arturo Cherbowski Lask
Universidad México
Lourdes Feria Basurto
UCM, México
Elena Fernández Sánchez
CSIC, España
Sueli Mara Suárez Pinto Ferreira
USP, Brasil
Gustavo E. Fischman
ASU, USA
Said Gil Infante
Colpos, México
Jesús Lau Noriega
UV, México
Wilson López López
PUJ, Colombia
Carlos de Mattos Ponti
PUC, Chile
Félix Moya Anegón
Scimago Research Group, España
Ana Luz Quintanilla Montoya
UAEM, México
Dominique Sauvay de Babini
CLACSO, Argentina
Eduardo Aguado López
Redalyc-UAEM
Rosario Rogel Salazar
Redalyc-UAEM

El Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina,
el Caribe, España y Portugal

Hace constar que la revista

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Ha cubierto satisfactoriamente los criterios de calidad editorial considerados en el metodología Redalyc, por lo que su indización ha sido ratificada por los integrantes del Comité Científico Redalyc.

Se extiende la presente constancia de indización en el mes de septiembre del año 2010 con una validez de tres años a partir de su fecha de expedición.

8 años haciendo visible la ciencia Iberoamericana



Contenido

Aplicación de lógica difusa y algoritmos genéticos para clasificación de tratamientos contra enfermedades neoplásicas malignas

Application of fuzzy logic and genetic algorithms for classification of malignant neoplastic diseases treatments

Miguel León, Belkys L. de Lamedá, Carlos Lamedá, José Gerardo Chacón, María Sofía Martínez, Joselyn Rojas, Julio Contreras -Velásquez, Modesto Graterol -Rivas, Sandra Wilches Durán, Miguel Aguirre, Miguel Vera, Marcos Cerda, Carlos Garicano, Juan Diego Hernández, Víctor Arias, Ing^a, Rosemily Graterol, Maricarmen Chacín, Valmore Bermúdez.

36

Effects of transdermal nitroglycerin patches on inflammation and vascular lesion biomarkers in preeclamptic patients

Efectos de los parches de nitroglicerina sobre bio-marcadores de inflamación y lesión vascular en preeclámpticas

Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Ismael Suárez-Torres, Sandra Wilches-Durán, Juan Diego Hernández, Modesto Graterol-Rivas, Julio Contreras-Velásquez, Marco Cerda, Carlos Garicano.

42

Impacto de la polimedicación en la calidad de vida de adultos mayores institucionalizados en un centro geriátrico del estado Zulia

Polipharmacy impact on quality of life of elderly living in a geriatric center of Zulia State

Mendoza Laura, Reyna Nadia, Bermúdez Valmore, Nuñez José, Linares Sergia, Nucette Liliana, González Zuli, Wilches Durán Sandra, Graterol-Rivas Modesto, Garicano Carlos, Contreras -Velásquez Julio, Cerda Marcos

47

**A tale about perfect partners:
New horizons in glimepiride and metformin Mechanisms of action**

Una historia sobre socios perfectos: Nuevos horizontes en el mecanismo de acción de la Metformina y la Glimepirida

Joselyn Rojas, Roberto Añez, María Sofía Martínez, Maricarmen Chacín, Juan Salazar, María José Calvo, Edward Rojas, Sandra Wilches-Durán, Marco Cerda, Carlos Garicano, Modesto Graterol-Rivas, Julio Contreras-Velasquez, Juan Hernández-Lalinde, Valmore Bermúdez.

53



Volumen 35, Número 2, 2016
ISSN 0798-0264

Depósito Legal pp.
198202DF62

www.revistaavft.com.ve

http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev_avft/issue/archive
e-mail: revista.avft@gmail.com

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica
Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas, Cátedra de Farmacología, piso 3, Esquina Pirineos, San José. Caracas - Venezuela.

Telfs.: (0212)5619871 - (0414)1361811
(0414) 3805405 Fax: (0212)3214385

www.revistaavft.com.ve

http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev_aavft/issue/archivo

e-mail: revista.avft@gmail.com

Historia de la revista: AVFT nació en 1982 como una necesidad de tener en Venezuela y Latinoamérica de una revista científica que publique la investigación farmacológica básica y clínica de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología. Simultáneamente con su creación, también se fundó la Sociedad Interamericana de Farmacología Clínica y Terapéutica y la Sociedad Venezolana de Farmacología y Terapéutica, inmediatamente AVFT se convirtió en el Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Se solicitó la indización en el Index Médico Latinoamericano y luego AVFT fue seleccionada en los Índices Extrad de la Organización Mundial de la Salud y en el Latinoamericano de Revistas Científicas de la Universidad Autónoma de México. Desde hace una década el FONACIT y el CDCH la apoyan económicamente y la han seleccionada en el Núcleo de Revistas del FONACIT. El FONACIT considera a AVFT como una de las revistas científicas venezolanas arbitradas con contenido más original y de mayor interés. Algunos investigadores connotados como Marcelo Alfonzo, Itala Lippo de Becemberg, Alicia Ponte Sucre, Anita Israel, Luigi Cubeddu, etc. han escogido a AVFT para publicar sus hallazgos básicos y clínicos por su arbitraje, difusión e indización. Actualmente se ha remozado el Comité Editorial y los formatos adecuándolos a las exigencias de índices internacionales como el SCI, Excerpta Medica y Current Contents. A partir de 2002 AVFT se publicará cuatrimestralmente dado la mayor demanda científica. AVFT tradicionalmente ha publicado las reuniones anuales de Farmacología, ASOVAC, Facultad de Farmacia, del Instituto de Medicina Experimental y de Congresos de Farmacología organizados en nuestro país.

Periodicidad

Trimestral

Título abreviado:

AVFT

Índices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud: REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal) ELSEVIER - Scopus de Excerpta Medica SCIELO (Scientific Electronic Library Online) BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud) LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal) Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México) LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud) LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología) SABER - UCV EBSCO Publishing PROQUEST CLACALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso)

Copyright

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.

Patrocinadores

Esta revista se financia gracias a los aportes que ofrecen el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), y Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV (CDCH).

Editor en Jefe

Dr. Manuel Velasco

Editor Ejecutivo

Dr. César Contreras

Editores Asociados

Dr. Alfonzo Marcelo

Dr. Bermúdez Valmore

Dr. Cano Clímaco

Dr. Contreras Freddy

Dr. Cubeddu Luigi

Dr. Magaldi Luis

Dra. Mathison Yaira

Lic. Ortiz Holger

Dra. Salazar Mariselis

Dra. Sosa Amparo

Dra. Stern de Israel, Anita

Comité Editorial

Abadi Isaac (Venezuela)

Acquatella Harry (Venezuela)

Alcocer Luis (Méjico)

Alfieri Anita (Venezuela)

Álvarez De Mont Soto Melchor (España)

Arciniegas Enrique (Venezuela)
Bianco Nicolás (Venezuela)
Bravo Laura (Cuba)
Bonilla Jairo (Colombia)
Cabezas Gloria A. (Venezuela)
Carmona Oswaldo (Venezuela)
Carvajal Ana (Venezuela)
Correa Maria Fernanda (Venezuela)
Crippa Giuseppe (Italia)
De Santis Juan (Venezuela)
Di Prisco María C. (Venezuela)
Dujovne Carlos A. (Estados Unidos)
Fouilloux Christian (Venezuela)
Fuenmayor Luis (Venezuela)
Gómez Héctor J. (Estados Unidos)
Gómez Juanita (Venezuela)
Hernández Pieretti Otto (Venezuela)
Israilli Zafar (Estados Unidos)
Lares Mary (Venezuela)
Lechin Fuad (Venezuela)
Levenson Jaime (Francia)
Lynch Neil (Australia)
Manfredi Roberto (Italia)
Malka Samuel (Venezuela)
Martínez Antonio Dalessandro (Venezuela)
Mc Lean A.E.M. (Inglaterra)
McNay John L. (Estados Unidos)
Mederos Lilian (Cuba)
Mejías Enrique J. (Venezuela)
Meza Carolina (Venezuela)
Moncada Salvador (Reino Unido)
Moreno Alejandra (México)
Naranjo Claudio A. (Canadá)
Ponte-Sucre Alicia (Venezuela)
Prichard B.N.C. (Inglaterra)
Ram Venkata (Estados Unidos)
Ramos Alexis (Venezuela)
Rivera María (Venezuela)
Rodríguez R. Miguel A. (Venezuela)
Salazar Margarita (Venezuela)
Souki Aida (Venezuela)
Urbina Adalberto (Venezuela)

Publicidad

Felipe Alberto Espino A.

Telf. 0212.881.1907 / 0416. 8116195

felipeespino7@gmail.com

Copias de los artículos: Todo pedido de separatas deberá ser gestionado directamente con el editor en jefe, quien gestionará dicha solicitud ante la editorial encargada de la publicación.

Normas

Esta revista cumple con los estándares de "Requerimientos uniformes para Manuscritos Publicados en Revistas Biomédicas" o normas de Vancouver. NEJM 2006; 336 (4):309-315

Correo electrónico

Editor en Jefe: Dr. Manuel Velasco

E-Mail: veloscom@cantv.net

www.scielo.org.ve

www.revistaavft.com

Diseño de portada y diagramación

Mayra Gabriela Espino Blanco

Teléfono: 0412-922.25.68

E-mail: mayraespino@gmail.com

Instrucciones a los Autores

Alcance y política editorial

La revista AVFT es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición semestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en todas las áreas de Ciencias de la Salud y Educación en Salud; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en un Editor-Director, Editores asociados principales y Comisión Editorial y Redactora. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano (con resumen en idioma inglés y castellano) y deben ser remitidos a la Redacción de la Revista. Los manuscritos deben ser trabajos inéditos. Su aceptación por el comité de redacción implica que no ha sido publicado ni está en proceso de publicación en otra revista, en forma parcial o total. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo. En caso de ser aceptado, el Comité de Redacción no se hace responsable con el contenido expresado en el trabajo publicado. Aquellos que no se acojan a las condiciones indicadas, que sean rechazados por lo menos por dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y contenido, y que no cumplan con las instrucciones a los autores señalados en otro aparte, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores.

Forma de preparación de los manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la revista AVFT, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Annals of Internal Medicine 2006;126(1):36-47). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel Bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
 - a. Página del título.
 - b. Resumen y palabras claves.Se recomienda a los autores de los artículos al colocar las palabras clave utilicen el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) que puede ser consultado en la siguiente dirección: <http://decs.bvs.br>
 - c. Texto.
 - d. Agradecimientos.
 - e. Referencias.
 - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
 - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
 - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
 - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
 - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
 - c. El nombre del departamento(s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
 - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
 - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
 - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
 4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones.

Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identi-

car como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.

5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y método, resultados y discusión.
6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.
7. Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Annals of Internal Medicine 2006; 126(1): 36-47. www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.
8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.
9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(es) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.
10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en CD o a través del e-mail: revista.avft@gmail.com, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso. Acuerdo a asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.
11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.
12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.
13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.
14. La revista AVFT, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.
15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.
16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

Aplicación de lógica difusa

y algoritmos genéticos para clasificación de tratamientos contra enfermedades neoplásicas malignas

Application of fuzzy logic and genetic algorithms for classification of malignant neoplastic diseases treatments

Miguel León, MgSc¹, Belkys L. de Lameda^{1*}, Carlos Lameda, MgSc², José Gerardo Chacon, MgSc, PhD³, María Sofía Martínez, MD⁵, Joselyn Rojas, MD, MgSc^{3,5}, Julio Contreras -Velásquez, MgSc⁴, Modesto Graterol -Rivas, MgSc, PhD³, Sandra Wilches Durán, MgSc⁴, Miguel Aguirre, MD, MgSc⁶, Miguel Vera, MgSc, PhD⁴, Marcos Cerda, MgSc⁴, Carlos Garicano, MD⁴, Juan Diego Hernández MD, MgSc⁴, Víctor Arias, Ing⁴, Rosemily Graterol, MgSc⁴, Maricarmen Chacín, MD, MgSc⁶, Valmore Bermúdez, MD, MPH, MgSc, PhD⁶

¹Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), Barquisimeto, Venezuela

²Universidad Nacional Experimental Politécnica "Antonio José de Sucre", Barquisimeto, Venezuela

³Pulmonary and Critical Care Medicine Department. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Boston, MA. USA 02115.

⁴Grupo de investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF), Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, Colombia

⁵Centro de investigación de Enfermedades Endocrino-Metabólicas. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

⁶Centro de Estudios de la Empresa. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

*Autor para correspondencia: Belkys L. de Lameda. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). E-mail: belkislopez@cantv.net

Resumen

Un clasificador difuso es un sistema que asigna una etiqueta de clase a un objeto basado en la descripción del mismo y hace uso de conjuntos difusos como parte de su operación. Su funcionamiento puede ser optimizado mediante algoritmos genéticos, garantizando soluciones viables. El artículo propone un clasificador difuso optimizado utilizando un algoritmo genético hibridado con una técnica de agrupamiento difuso. Se implementa un prototipo y se evalúa con conjuntos de datos referenciales sintéticos como posibles problemas de clasificación de tratamientos contra enfermedades neoplásicas malignas. Se compara los resultados con otros clasificadores encontrados en la literatura sobre los mismos datos de prueba. La conclusión es que el método propuesto obtuvo resultados similares a los comparados con funciones de pertenencia más fáciles de interpretar.

Palabras Clave: lógica difusa, algoritmos genéticos, clasificador difuso, algoritmo genético híbrido, enfermedades neoplásicas malignas.

Abstract

A fuzzy classifier is a system that assigns a class label to object based on a description of it and makes use of fuzzy sets as part of its operation. Its functioning can be optimized using genetic algorithms, ensuring viable solutions. The paper proposes a fuzzy classifier optimized using a genetic algorithm hybridized with a fuzzy clustering technique. A prototype is implemented and evaluated with synthetic reference data sets as possible classification problems treatments for malignant neoplastic diseases. The results are compared with other classifiers found in the literature on the same test data. The conclusion is that the proposed method obtained similar results with functions easier to interpret.

Keywords: fuzzy logic, genetic algorithms, fuzzy classifier, hybrid genetic algorithm, malignant neoplastic diseases

En la actualidad los sistemas de clasificación son usados en aplicaciones de diversas áreas, desde clasificación automática de correo electrónico (spam), sugerencias de productos en tiendas virtuales, hasta en módulos de identificación de objetos en el creciente número de desarrollos de visión artificial¹. Para ampliar su uso se deben mejorar cualidades como interpretabilidad y exactitud. La interpretabilidad de un sistema de clasificación es la capacidad de utilizar y producir elementos necesarios para el proceso de clasificación que sean fáciles de comprender y tengan sentido para un usuario humano. En un sistema difuso, estos elementos pueden ser: la base de reglas, los atributos y variables lingüísticas utilizados para representar un objeto. Por otra parte, la exactitud de un clasificador puede entenderse como la proporción de objetos clasificados correctamente.

Un clasificador difuso es un sistema de clasificación que incluye el uso de conjuntos difusos o lógica difusa como parte de su operación o entrenamiento². El clasificador predice la etiqueta de clase, mientras la descripción del objeto se presenta en forma de un vector que contiene los valores de las características (atributos) considerados relevantes para la tarea de clasificación. Por lo general, el clasificador aprende a predecir las etiquetas de clase usando un algoritmo de entrenamiento y un conjunto de datos de entrenamiento.

Cuando un conjunto de datos de entrenamiento no está disponible, un clasificador puede ser diseñado a partir de conocimientos previos y experiencia. Una vez entrenado, el clasificador está preparado para funcionar en los objetos no conocidos^{2,3}. Por esta razón, podría considerarse que un clasificador entrenado, se desempeña de manera autónoma sobre nuevos conjuntos de datos, sin que haya sido explícitamente programado para tratar con cada caso específico. Se espera que los clasificadores difusos puedan separar correctamente un máximo número de patrones, mientras que el número de características y el número de reglas difusas puede mantenerse bajo para incrementar la generalidad del sistema y mejorar su interpretabilidad.

Para un clasificador sencillo, se puede obtener un sistema de clasificación basado en información proporcionada por expertos humanos; sin embargo, es difícil construir un sistema de clasificación difusa para un sistema complejo, donde la experiencia del experto es incompleta⁴. Uno de los tipos de clasificador difuso, quizás el más común, es el basado en reglas si-entonces, donde cada una de las características del objeto es asociada a una variable lingüística a la cual pertenece con cierto grado. Este grado de pertenencia es representado dentro del sistema con una función que se denomina función de pertenencia.

Los clasificadores difusos incluyen una variedad de parámetros configurables, usualmente dependientes de la apreciación del diseñador o de la experiencia aportada por personas que se desempeñan en el área determinada. La identifica-

ción de los parámetros en un sistema difuso se compara a un problema de optimización, donde se busca determinar valores para los parámetros que optimicen el clasificador basándose en un criterio de evaluación dado. Por lo tanto, pueden también aplicarse técnicas de optimización y búsqueda para la identificación de parámetros⁵. Una técnica de optimización y búsqueda ampliamente estudiada, son los algoritmos genéticos, destacados por un buen balance entre exploración y explotación del espacio de búsqueda⁶.

El aprendizaje efectivo de los datos para el correcto funcionamiento del clasificador difuso depende de parámetros asociados a los elementos del mismo. La selección puede ser realizada de manera manual con la ayuda del experto, sin embargo, a menudo resulta conveniente y más efectivo que estos sean generados automáticamente mediante la utilización de una técnica de optimización y búsqueda. Los algoritmos genéticos, son una técnica de optimización y búsqueda que imita el proceso de evolución natural y en teoría presentan un óptimo balance entre la exploración (búsqueda global) y explotación (búsqueda local) del espacio de búsqueda⁷. Pueden ser usados para la identificación de parámetros en el sistema de clasificación difuso.

Estos algoritmos usan principios inspirados por la genética de la población natural, y proveen una búsqueda robusta en espacios complejos; de este modo ofrecen un enfoque válido a problemas que requieren búsquedas eficientes y eficaces⁶. También pueden ser hibridados con otras técnicas de optimización y búsqueda con el fin de aumentar sus capacidades. Por ejemplo, incorporar métodos de búsqueda local dentro de la operación de un algoritmo genético puede ayudar a superar la mayoría de los obstáculos que surgen como resultado de tener tamaños de población finitos⁷. Además, un sistema híbrido puede acelerar la velocidad de convergencia mientras se preserva la capacidad del algoritmo genético de evitar quedar atrapado fácilmente en mínimos locales.

Tomando como base lo expuesto, la investigación propone diseñar un clasificador difuso optimizado mediante un algoritmo genético híbrido.

Metodología

La investigación es proyectiva⁸, se inicia con una revisión documental de alternativas de optimización de los clasificadores difusos, el uso de las técnicas de agrupamiento para la generación inicial de la base de reglas, maneras de optimizar los parámetros de las funciones de pertenencia, cómo aplicar algoritmos genéticos para la identificación automática de dichos parámetros, cómo utilizar una función de objetivo múltiple para la maximización de la exactitud del clasificador, al igual que la minimización del conjunto de reglas para la conservación de la interpretabilidad de las variables lingüísticas en el clasificador difuso.

La siguiente fase es diseñar la arquitectura de construcción y las partes que lo conforman, incluyendo el sistema difuso

de clasificación y el algoritmo genético híbrido a dos fases para el entrenamiento, que optimiza los objetivos expuestos previamente. Luego, se implementa y evalúa el prototipo. Se evalúa teniendo en cuenta atributos como la exactitud del clasificador en relación al conjunto de datos de entrenamiento, es decir, la capacidad de aprender el patrón de datos de entrenamiento. La exactitud se mide con la capacidad de generalización, es decir, la capacidad de predecir correctamente la etiqueta de clase de objetos no vistos anteriormente por el clasificador.

También se tiene en cuenta la forma de las funciones de pertenencia, la cantidad de variables lingüísticas utilizadas, el tamaño del conjunto de reglas y la cantidad de variables utilizadas en las reglas, para realizar un análisis sobre la interpretabilidad del sistema de clasificación y la capacidad de ser asimilado por un usuario humano para describir la tarea de clasificación. Finalmente, se compararan los resultados obtenidos sobre rendimiento e interpretabilidad con otros trabajos y clasificadores reportados en la literatura sobre los mismos datos de prueba, para concluir sobre la efectividad del clasificador diseñado.

El desarrollo del trabajo se realiza siguiendo una metodología de desarrollo iterativo e incremental. Se implementa un sistema de clasificación basado en reglas difusas de la forma si-entonces, que utiliza un algoritmo genético para optimizar la selección de los parámetros de las funciones de pertenencia y la base de reglas durante el proceso de entrenamiento del clasificador (Figura 1).

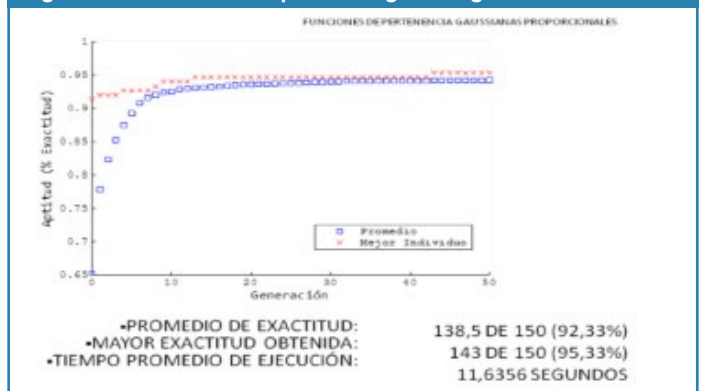
Figura 1. Algoritmo genético implementado



El algoritmo genético está a su vez hibridado con la técnica de búsqueda Fuzzy C-Means Clustering, para mejorar su efectividad. El híbrido es un algoritmo a dos fases, que ejecuta la técnica de agrupamiento clustering para construir una base de reglas inicial, con el fin de aumentar la calidad de las soluciones y producir un sistema final considerablemente interpretable. Posteriormente, se aplica un algoritmo genético modificado, que optimiza simultáneamente la base de reglas

y los parámetros de las funciones de pertenencia, utilizando el sistema inicial como punto de partida para acelerar la velocidad de convergencia en las regiones más prometedoras, sin dejar atrás su capacidad de exploración del espacio de búsqueda, los resultados de aplicar este algoritmo se muestran en la Figura 2.

Figura 2. Resultados de aplicar el algoritmo genético



La función de evaluación utilizada en el algoritmo genético está orientada a optimizar un objetivo múltiple: la maximización de la exactitud del clasificador y aunado a la minimización del número de reglas. Para la función multiobjetivo, el algoritmo genético incorpora una población con cadenas de implementación doble de codificación real para las funciones pertenencia y codificación binaria para el conjunto de reglas. Se utiliza, para cada uno de los atributos que describen el objeto a clasificar, un número de variables lingüísticas pequeño «tres», para contribuir en la mejora de la interpretabilidad.

Resultados

En la evaluación del sistema, se comprueba con conjuntos de datos referenciales «benchmark»; el primer caso puede constituir un problema de clasificación de datos sintéticos que pueden representar un tipo de enfermedad «E1», cuyo estudio es común entre investigaciones de sistemas de clasificación; y el segundo caso representa una variación en los datos que pueden representar una segunda enfermedad «E2». Con los resultados obtenidos se realizan comparaciones de desempeño con otras investigaciones y sistemas desarrollados.

El problema de clasificación de la data sintética 1 «DA1», es un problema referencial (benchmark) en estudios de clasificación y reconocimiento de patrones. Contiene 150 medidas que representan dos tratamientos para la enfermedad 1, con cuatro características; dos características para el tratamiento 1 y dos características para el tratamiento 2; en 50 muestras para cada una de tres tipos de pacientes clasificados por edad: pacientes menores de 20 años, pacientes entre 20 a 40 años, y pacientes mayores de 40 años.

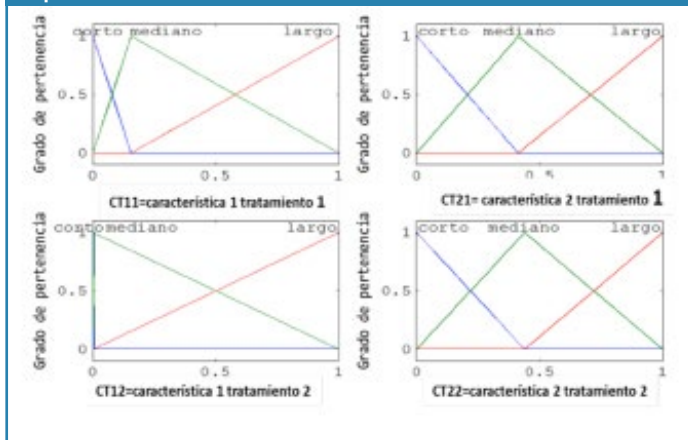
El sistema propuesto, consta de tres funciones de pertenencia representativas de tres variables lingüísticas: «corto»,

«mediano» y «largo»; para cada una de las cuatro variables de entrada del clasificador, correspondientes a las características en el conjunto de datos. En la elaboración del sistema de clasificación, se utiliza dentro del ambiente MATLAB, la herramienta Fuzzy Logic Toolbox, que provee funciones y aplicaciones para el análisis, diseño y simulación de sistemas basados en lógica difusa.

En una primera iteración se utilizaron funciones de pertenencia triangulares para representar los valores de las variables lingüísticas. La base de reglas, presenta cuatro reglas previamente definidas por⁹, luego se establecen restricciones a las posibles variaciones en la distribución de funciones de pertenencia para simplificar el sistema de inferencia e incrementar la interpretabilidad del sistema por un experto humano. Se construye el algoritmo genético básico que tendría el objetivo de mejorar el porcentaje de exactitud en la clasificación de los datos de entrenamiento, únicamente optimizando los parámetros de las funciones de pertenencia de las variables de entrada.

Luego de la ejecución de este sistema inicial, se observa un techo en el mejoramiento de la exactitud del clasificador en el problema de la Flor de Iris, que permite establecer criterios para la generación de sistemas de clasificación difusos fácilmente interpretables y explicables por parte de humanos (Figura 3). En la segunda iteración, se disminuye las restricciones establecidas en la primera iteración, con lo cual el espacio de búsqueda para la evolución de funciones de pertenencia resulta demasiado grande como para atender a condiciones de interpretabilidad. La cantidad de posibles soluciones no compensó la carga computacional agregada para el problema de E1.

Figura 3. Funciones de pertenencia optimizadas mediante la primera iteración



Varios autores^{10,11}, sugieren el uso de funciones de pertenencia Gaussianas, exponen que estas sirven para no dejar partes del espacio de entrada sin cubrir como sucede con las funciones de pertenencia triangulares², al mismo tiempo que los modelos resultantes presentan mayor exactitud¹². En la tercera iteración se utilizan funciones de pertenencia Gaussianas para representar los valores de las variables lingüísticas, obteniendo un mejor desempeño. Se diseñan dos

versiones: una que permita la evolución independiente de los parámetros de las funciones; la otra tiene una restricción que mantiene una concordancia entre las funciones de pertenencia. El uso de funciones de pertenencia Gaussianas, en particular, las funciones de pertenencia independientes, muestran un incremento en techo de exactitud, aunque se obtiene una menor interpretabilidad.

En la cuarta iteración, se propone evolucionar la base de reglas del clasificador, junto con los parámetros de las funciones de pertenencia, con el fin de aumentar el proceso de optimización y crear un clasificador más complejo. Para evolucionar la base de reglas simultáneamente con los parámetros de las funciones de pertenencia, se modifica el algoritmo genético y la codificación de los cromosomas. Una parte de los cromosomas se codifican de forma mixta, conservando la codificación original para guardar los valores para los parámetros de las funciones de pertenencia. La otra porción de los cromosomas se codifican con una representación binaria, siendo más conveniente para representar la base de reglas.

El uso de codificaciones de población mixtas resulta ser práctico para la optimización simultánea de elementos de diferente naturaleza, al mismo tiempo que los operadores modificados del algoritmo genético siguen manteniendo sus propiedades. El algoritmo genético funciona con buena efectividad sobre la optimización de objetivos múltiples, comprobando que se puede generar un clasificador con un alto desempeño y mínimo número de reglas, aunque se utilicen pocas funciones de pertenencia.

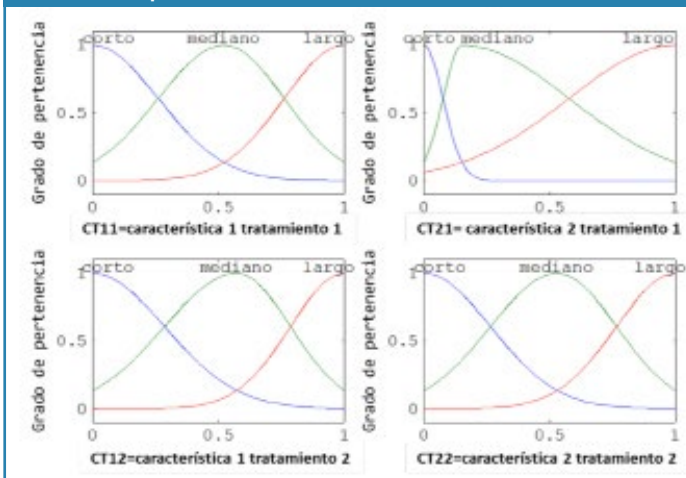
Para la quinta iteración se desea mejorar la velocidad de convergencia del algoritmo genético y aumentar su capacidad para conseguir mejores soluciones en la configuración del clasificador. Para ello se modifica el proceso de optimización, combinando el algoritmo genético con otra técnica de optimización y búsqueda, en sus estudios^{12,13,14} proponen la inicialización del espacio de búsqueda, utilizando métodos iterativos como algoritmos de agrupamiento para descubrir reglas difusas a partir de los datos de entrenamiento. El propósito de los algoritmos de agrupamiento es identificar agrupaciones naturales en la información de conjuntos de datos amplios para producir una representación concisa del comportamiento de un sistema¹⁵. Fuzzy Logic Toolbox provee funciones para el análisis de datos a través de algoritmos de Clustering, entre ellos el algoritmo Fuzzy C-Means Clustering (FCM), el cual es una técnica de agrupamiento de datos, en el que cada punto de dato pertenece en cierto grado a cada grupo (cluster).

El FCM produce principalmente dos resultados, el conjunto difuso que indica el valor de pertenencia de cada punto para cada grupo, y las coordenadas n-dimensionales de los centroides o baricentros de los grupos. En otras investigaciones^{16,12}, se utiliza Fuzzy Clustering para producir un número de grupos igual o mayor al número de clases posibles. Luego se formula una regla para cada grupo, de forma que cada variable de entrada corresponda a una sola función de pertenencia.

Se propone utilizar un nuevo método heurístico para la formulación de reglas utilizando FCM como paso previo, en combinación a la optimización interpretada por el algoritmo genético, para lograr una hibridación en forma de algoritmo a dos fases. El método fija inicialmente la cantidad de funciones de pertenencia (variables lingüísticas) para determinar, a partir de los grupos, los parámetros de estas funciones en anticipación a la formulación de las reglas.

El nuevo método propuesto para generar sistemas iniciales, evidencia ser más efectivo; utilizar un procedimiento heurístico para derivar las funciones de pertenencia manteniendo las restricciones resulta ser práctico y de bajo costo computacional. Además, la inicialización del espacio de búsqueda genera mejores soluciones con respecto a la exactitud del clasificador, aunque el número de reglas no se pueda llevar al mínimo, las reglas pertenecientes a una misma clase resultan muy similares, permitiendo ser combinadas intuitivamente por un humano o algún algoritmo objeto de otro trabajo. La proposición del uso de tres variables lingüísticas facilita la formulación de las reglas en lenguaje humano aumentando aún más las interpretabilidad del sistema. La Figura 4 muestra las Funciones de Pertenencia Optimizadas mediante la quinta iteración.

Figura 4. Funciones de pertenencia optimizadas mediante la quinta iteración.



Los problemas utilizados para la comprobación del presente trabajo, son problemas referenciales (benchmark) en estudios de clasificación y reconocimiento de patrones. Esto permite la comparación de los resultados con otros trabajos en la literatura. La Tabla 1 muestra los resultados de diferentes trabajos sobre el problema de clasificación con los mismos datos empleados en el caso de para tratamiento 1. Los trabajos que obtienen mayor porcentaje de exactitud en la clasificación fueron los de^{12,17} sin embargo éstos usan un modelo de clasificador que emite como salida un único valor numérico, el cual es extrapolado para obtener la etiqueta de clase.

Tabla 1: Desempeño de sistemas de clasificación de diferentes trabajos, con los mismos datos representados por E1

Estudios	Cantidad características	Funciones pertenencia	Número de reglas	Clasificaciones correctas (%)
Svensson (2011)	4	3	4	95,3
Setnes y Roubos (2000)	4	2	2	99,3
Zong-Yi et al. (2006)	6	3	3	98,0
Ganesh y Devaraj (2010)	4	3	3	98,6
Elragal (2010)	4	2	2	100,0
Propuesto	4	3	5	99,3

Trabajar con un número de reglas menor al número de dos clases, que se interpolan para generar salidas de tres clases distintas, descarta la posibilidad de interpretación del sistema por parte de humanos. En contraste, el sistema utilizado en este trabajo emite una salida para cada clase y determina la etiqueta de clase mediante el principio de “el ganador se lo lleva todo” (winner-take-all). En cualquier caso, las funciones de pertenencia y las variables lingüísticas de este trabajo, podrían considerarse como las que poseen mayor sentido semántico. Por otra parte, la Tabla 2 muestra los resultados de diferentes trabajos sobre el problema representados por E2.

Tabla 2: Desempeño de sistemas de clasificación de diferentes estudios, problema Wine.

Estudios	Números de características	Funciones pertenencia	Número de reglas	Clasificaciones correctas (%)
Setnes y Roubos (2000)	9	3	3	98,3
Zong-Yi et al. (2006)	5	2	4	98,3
Ganesh y Devaraj (2010)	13	3	30	95,5
Elragal (2010)	13	3	3	95,6
Propuesto	13	3	4	98,88

Los estudios de^{12,13}, incorporan un método de selección de características para reducir la cantidad de variables de entradas; sin embargo, no superan el porcentaje de exactitud de este estudio, que resulta ser el mayor de entre los trabajos comparados, con una cantidad viable de reglas. La minimización de características podría ser un punto interesante de incorporar como objetivo adicional al método de optimización.

Conclusiones

El principal hallazgo es que el procedimiento heurístico para derivar las funciones de pertenencia manteniendo las restricciones, de la quinta iteración resulta ser más efectivo y de bajo costo computacional. El clasificador propuesto genera resultados con exactitud, así como funciones de pertenencia con mayor sentido semántico, comparados con resultados de otros estudios contrastados.

Los resultados de esta investigación sugieren la posibilidad de implementar clasificadores difusos semejantes al diseñado en entornos donde se requiera la verificación o entendimiento de los procesos automáticos por parte del humano, reemplazando procesos de caja negra.

Referencias

1. Tan P, Steinbach M, Kumar V. Introduction to Data Mining. Boston:Pearson;2005.
2. Kuncheva L. Studies in Fuzziness and Soft Computing, Fuzzy Classifier Design. UK:Physica-Verlag;2000.
3. Toosi AN, Kahani, M. A new approach to intrusion detection based on an evolutionary soft computing model using neuro-fuzzy classifiers. Computer communications. 2007;30(10):2201-12.
4. Zong-yi X, Yuan-long H, Zhong-zhi T, Li-min J. Construction of Fuzzy Classification System Based on Multi-objective Genetic Algorithm. Sixth International Conference on Intelligent Systems Design and Applications, ISDA'06 IEEE Computer Society. 2006;2: 1029–34.
5. Yen J, Langari R. Fuzzy logic: intelligence, control, and information. USA:Prentice-Hall Inc;1999.
6. Cordón O, Herrera F, Hoffmann F, Magdalena L. Genetic fuzzy systems. Singapore: World Scientific Publishing Company;2001.
7. El-Mihoub T, Hopgood A, Nolle L, Battersby A. Hybrid Genetic Algorithms: A Review. Engineering Letters. 2007;13(2):124-37.
8. Hurtado de Barrera J. Metodología de la Investigación Holística. Venezuela: Fundación SYPAL; 2012.
9. Ishibuchi H, Nozaki K, Yamamoto N, Tanaka H. Selecting fuzzy if-then rules for classification problems using genetic algorithms. IEEE Transactions on Fuzzy Systems. 1995;3(3):260-70.
10. Abe S. Pattern Classification: Neuro-fuzzy methods and their comparison. UK:Springer Verlag;2001.
11. Chiu, S. Extracting fuzzy rules from data for function approximation and pattern classification. Fuzzy Information Engineering: A Guided Tour of Applications. New Jersey:John Wiley & Sons;1997.
12. Setnes M, Roubos H. GA-fuzzy modeling and classification: complexity and performance. IEEE Transactions on Fuzzy Systems. 2000;8(5):509-22.
13. Zong-Yi X, Yuan-Long H, Yong Z, Li-Min J. A Multi-objective GA based Fuzzy Modeling Approach for Constructing Pareto-optimal Fuzzy systems. International Journal of Computer Science and Network Security. 2007;6(5):213-19.
14. Pulkkinen P. Multiobjective identification of fuzzy models with hybrid methods. International Journal of Approximate Reasoning. 2008;48(2):526-43.
15. D'Urso P, Massari R. Fuzzy clustering of human activity patterns. Fuzzy Sets and Systems. 2013;215:29-54.
16. Abonyi J, Szeifert F. Supervised fuzzy clustering for the identification of fuzzy classifiers. Pattern Recognition Letters. 2003;24(14):2195-207.
17. Elragal H. Using Swarm Intelligence for Improving Accuracy of Fuzzy Classifiers. International Journal of Electrical and Computer Engineering. 2010;5(2):105-12.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)


SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



 cdch-ucv.net

 publicaciones@cdch-ucv.net

Effects of transdermal

nitroglicerín patches on inflammation and vascular lesion biomarkers in preeclamptic patients

Efectos de los parches de nitroglicerina sobre bio-marcadores de inflamación y lesión vascular en preeclámpticas

Eduardo Reyna-Villasmil, MD, PhD¹, Jorly Mejía-Montilla, MgSc, PhD¹, Nadia Reyna-Villasmil, MgSc, PhD², Duly Torres-Cepeda, MD, PhD¹, Joel Santos-Bolívar, MD, PhD¹, Ismael Suárez-Torres, MD, PhD¹, Sandra Wilches-Durán, BSc³, Juan Diego Hernández, MgSc^{2,3}, Modesto Graterol-Rivas, MgSc, PhD³, Julio Contreras-Velásquez, MgSc³, Marco Cerda, MgSc³, Carlos Garicano, MD³

¹Department of Obstetrics and Gynecology – Maternity “Dr. Nerio Belloso”. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo, Zulia state. Venezuela

²Endocrine and Metabolic Research Center. School of Medicine. Universidad del Zulia, Venezuela.

³Altos Estudios de Frontera (ALEF) Research Group. Universidad Simón Bolívar, Cúcuta-Colombia.

Short title: nitroglycerine patches in preeclamptic patients

Correspondence to: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central “Dr. Urquinaona” 2nd Avenue. Maracaibo, Zulia State. Venezuela. Phone number: +58 416 2605233

e-mail: sippenbauch@gmail.com

Resumen

El objetivo de la investigación fue establecer los efectos de tratamiento con parches de nitroglicerina sobre las concentraciones de los bio-marcadores de inflamación y lesión vascular en preeclámpticas. La muestra fue de preeclámpticas nulíparas con embarazos de más de 25 semanas que acudieron a la emergencia obstétrica del Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Se midieron las concentraciones de interleucinas 6 y 10, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, proteína C reactiva, selectinas (P, E y L) y dimetilarginina asimétrica. El tratamiento fue con parches transdérmicos de nitroglicerina de 5 mg, aplicado en la región torácica anterior o lumbar de las pacientes por un período de 12 horas, por un tiempo total de 48 horas. La edad materna promedio fue de $21,77 \pm 3,07$ años y la edad gestacional fue de $34,23 \pm 1,85$ semanas. Se observó una disminución significativa en la presión arterial sistólica y diastólica al comparar los valores antes y después del tratamiento ($p < 0,05$). Sin embargo, no se encontraron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de interleucina 6, interleucina 10, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, proteína C reactiva, selectinas y dimetilarginina asimétrica luego del uso de los parches de nitroglicerina al compararlo con los valores iniciales ($p = ns$). Se concluye que el tratamiento con parches de nitroglicerina no produce modificaciones en las concentraciones séricas de bio-marcadores de inflamación y lesión vascular en pre-eclámpticas.

Palabras Clave: Pre-eclampsia; Nitroglicerina; Inflamación; Disfunción endotelial; Bio-marcadores, TNF- α .

Abstract

Introduction and Objective: Pre-eclampsia is a multisystem disorder that complicates 3%–8% of pregnancies in Western countries and constitutes a major source of morbidity and mortality worldwide. The aim of this study was to examine the effects of transdermal nitroglycerin patches on biomarkers of inflammation and vascular lesion in pre-eclamptic patients.

Materials and methods: a prospective study was done in 40 nulliparous preeclamptic patients over 25 weeks of gestation who attended the Obstetric Emergency at Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Interleukin 6 and 10, tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, C-reactive protein, selectins (p, E and L) and asymmetric dimethylarginine concentrations were measured before and after nitroglycerin transdermal patches treatment (5 mg/twice a day) for 48 hours. **Results:** The mean maternal and gestational age was 21.77 ± 3.07 years and 34.23 ± 1.85 weeks respectively. A significant reduction was observed in systolic and diastolic blood pressure after treatment ($p < 0.05$). However, no modifications were observed in Interleukin 6, Interleukin 10, tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, C-reactive protein, selectins and asymmetric dimethylarginine concentrations. We concluded that treatment with nitroglycerin patches did not produce modifications in serum concentrations of inflammation and vascular lesion biomarkers in preeclamptic patients.

Keywords: Pre-eclampsia; Nitroglycerin; Inflammation; Endothelial dysfunction; TNF- α .

Introduction

Preeclampsia is a multisystem disorder that involves liver, kidneys, brain and placenta. It affects 2 to 8 percent of pregnancies¹ and is associated with a substantial increase maternal and fetal morbidity and mortality². Maternal complications may include eclampsia, cerebrovascular disease, renal or hepatic failure and alterations on the coagulation. Severe preeclampsia is associated with different degrees of fetal injury, especially, undernutrition as a result of uteroplacental vascular insufficiencies, which leads to intrauterine growth restriction or even causes fetal death. Long-term follow-up studies have demonstrated that babies who suffered intrauterine growth retardation are more likely to develop hypertension, coronary artery disease, and diabetes in adult life².

The etiology of preeclampsia still unknown, but there is strong scientific evidence supporting that the reduction of the blood flow with placental hypoxia and/or ischemia, excessive oxidative stress, in association with endothelial dysfunction. The release of soluble factors from the ischemic placenta into maternal plasma plays a central role in the ensuing endothelial dysfunction that is the most prominent feature of this disease³. Endothelial dysfunction causes generalized vasoconstriction, platelet activation, thrombosis and decrease in plasma volume with later multi-organic blood flow reduction⁴. The main pathophysiologic finding of the preeclampsia is the alteration of the vasodilation of maternal vessels, due to different compounds produced in the endothelium⁵.

Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator and inhibitor of platelet aggregation produced by endothelial cells from L-arginine by the catalytic action of constitutive nitric oxide synthase (cNOS)⁶. Once synthesized, NO immediately diffuses through adjacent smooth cells increasing the intracellular concentration of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), yielding vascular smooth muscle relaxation. A placental reduction in both, L-arginine concentration and nitric oxide synthase activity have been found in women with preeclampsia⁷. Data derived from experimental models show that chronic inhibition of cNOS results in high blood pressure, intrauterine growth retardation, and thrombocytopenia⁸; thus, NO deficiency may be an important factor in preeclampsia development².

Some data indicate that the administration of nitroglycerin, a nitric oxide donor, conduces to vasodilation in the maternal circulation but not in the fetal vasculature⁹. Drugs that can be converted in NO (known as NO donors) are widely available and have been used for years as therapeutic agents in CVD such as angor pectoralis and hypertension¹⁰. NO donors have been previously studied in several obstetric complications, including premature labor, prevention of pre-eclampsia, intrauterine growth restriction, and hypertensive crisis. In this context, the decrease in morbidity and mortality is the main reason for the use of NO donors in obstetrics^{9,11}.

It has been shown that transdermal nitroglycerin (TDN) exposure modifies the vasomotor response to a number of en-

dothelium-dependent stimuli in both, healthy subjects^{12,13} and coronary artery disease carriers¹⁴. The mechanism of this vasomotor endothelial function modification induced by nitrates is unknown, but there is evidence, at least in part- related to an increased superoxide anion concentration in relation to an inadequate NO synthesis, suggesting abnormalities in eNOS function as part of this pathophysiologic conundrum¹⁵. In this regards, it has been hypothesized that TDN administration attenuates the vascular injury and inflammation more than functional or biochemical changes in endothelial cells. Also, the effects of TDN on inflammation and vascular lesion markers are unknown in pregnant women with preeclampsia. Because of the latter, the aim of this study was to assess TDN patches treatment on inflammation and vascular lesion biomarkers in pre-eclamptic women.

Materials and methods

Study design and sample features

The present prospective study was performed in a sample of 40 nulliparous women with more than 25 weeks of pregnancy and confirmed a diagnosis of preeclampsia, who attended the Obstetric Emergency department at Central Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. The research was approved by the Committee on Ethics and Research of the hospital and a written consent was obtained from all participants.

Exclusion criteria

The following conditions were considered exclusion cause to participate in this study: Polyhydramnios pregnant women, third trimester bleedings (abruptio placentae, placenta praevia), suspected intrauterine fetal growth restriction (top of the pubic symphysis-fundal height measurements, abdominal circumference and femur length under 10 percent of reference values with postnatal confirmation), HELLP syndrome, disorders of fetal heart rate, multiple gestation pregnancy, active maternal or intrauterine infection, chronic hypertensive disease (before 20 weeks of pregnancy), antihypertensive drugs treatment, cardiac, liver, and renal diseases or chronic systemic, pre or gestational diabetes mellitus and smoking habit. The patients who refused to participate in the research were also excluded.

Operative definitions, treatment protocol and patients' evaluation

Preeclampsia was defined as systolic blood pressure of 140 mmHg or more, or diastolic blood pressure of 90 mmHg or more, confirmed by 6 h or more of difference, while proteinuria was defined as 300 mg or more in a 24-hour sample or 1-2 proteinuria crosses in a qualitative test after 20 weeks of gestation⁴. The blood pressure was measured in seated position after 15 minutes of rest before the determination. During the procedure, the arm was at the same level of the heart, being the systolic pressure the first sound that is heard (phase 1) and diastolic pressure the point where the sound fades (phase 5).

Treatment protocol consisted in 5 mg nitroglycerin transdermal patches applied in the anterior or lumbar thoracic region of the patients for 12 hours for a total period of 48 hours (a total of 4 patches). The patch was placed on the skin, on the lateral side of the thorax⁹.

Blood samples from the antecubital vein were collected before and after 48 hours of the treatment and were let clot at room temperature. All the samples were centrifuged at 6.500 R.P.M for 10 minutes and then stored at -70°C until their processing. For determining interleukin-6, interleukin-10, TNF- α , and interferon- γ , an enzyme-linked immunosorbent assay was used and all samples were tested in duplicate, using the arithmetic mean of the 2 measures as the final value. The ELISA assays sensitivity were 10 pg/ml for interleukin-6, 1 pg/ml for interleukin-10, 3 pg/ml for interferon- γ and 3.5 pg/ml for TNF- α . The Inter and Intra variation coefficient were less of 7%.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) plasma concentration was measured using the enzyme-linked immunosorbent assay. Inter and intra-assay variation coefficient did not exceed 10% and 5%, respectively. C-reactive protein was assessed by a chemiluminescence essay with inter and intra-assay coefficient of variation of 8.7% and 7%, respectively. The sensitivity detection was 0.01 mg/dl. The soluble selectins concentrations were measured using ELISA test. The lower limit of detecting P-selectin quantification was 1.30 ng/ml, 0.25 ng/ml for L-selectin and 0.33 ng/ml for E-selectin detection. Intra and inter-assay coefficients of variation were lower than 5%.

The values obtained were presented as arithmetic means \pm standard deviation. The t Student test for related samples was used for analyzing the values of high blood pressure and marker concentrations studied before and after the treatment. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The characteristics of the selected patients are shown in table 1. The average age of mothers was 21.77 ± 3.07 years and the gestational age was 34.23 ± 1.85 weeks.

TABLE 1. General characteristics of women with preeclampsia treated and untreated with nitroglycerin patches

(n = 40)	
Age of the mother, years	21.77 ± 3.07
Gestational age, weeks	34.23 ± 1.85
Systolic blood pressure, mm of Hg	147.06 ± 11.49
Diastolic blood pressure, mm de Hg	110.10 ± 7.00
Proteinuria, g/24 hours	3.1 ± 1.9

The treatment effects with nitroglycerin patches on the mean blood pressure value are shown in table 2. A significant reduction in the systolic and diastolic blood pressure was observed when comparing the values before and after the treatment ($p < 0.05$).

TABLE 2. Systolic and diastolic blood pressure on women with preeclampsia before and after using nitroglycerin patches

(n = 40)	
Systolic blood pressure, mm of Hg	
Initial	147.06 ± 11.49
48 hours	142.61 ± 15.71 \yen
Diastolic blood pressure, mm of Hg	
Initial	110.10 ± 7.00
48 hours	105.13 ± 8.65 \yen

\yen $p < 0.05$ compared to the initial value.

Regarding interleukin-6, interleukin-10, TNF- α , interferon- α , C-reactive protein, P-, E- and L- selectins and ADMA concentration no changes in plasma concentrations were found after using nitroglycerin patches compared to the initial values ($p = ns$; table 3).

Table 3. Biomarker concentrations in women with preeclampsia before and after the application of nitroglycerin patches

(n = 40)	Before the treatment	After the treatment	p
Interleukin 10, pg/ml	15.9 ± 3.1	17.5 ± 6.2	ns
Tumor necrosis factor alpha, pg/ml	9.7 ± 4.6	9.0 ± 5.1	ns
Interferon gamma, pg/ml)	75.5 ± 27.7	74.2 ± 29.6	ns
Interleukin 6, pg/ml	31.4 ± 2.5	29.5 ± 6.4	ns
C-reactive protein, mg/L	6.1 ± 2.2	6.3 ± 2.8	ns
P-Selectin, ng/ml	104.8 ± 9.4	102.6 ± 13.5	ns
E-Selectin, ng/ml	59.3 ± 9.9	58.1 ± 10.2	ns
L-Selectin, ng/ml	550.0 ± 74.2	561.4 ± 81.5	ns
Asymmetric dimethylarginine, pmol/L	0.547 ± 0.034	0.552 ± 0.027	ns

Discussion

Several studies in the last two decades have documented that treatment with nitroglycerin has deleterious effects on endothelial function, especially, when intermediate to long-term therapy is indicated, in which a significant reduction in smooth muscle responses have been observed in both, healthy individuals or CAD carriers treated with TDN with a similar protocol proposed in this trial^{15,16}. These changes would be attributed to eNOS decoupling in the context of increased oxygen free radicals (OFR) production induced by nitroglycerin or ischemia-reperfusion process.

The secondary increase in vascular oxidative stress lead by nitroglycerin exposure is well documented from a variety of possible metabolic sources, including xanthine oxidase, NADH oxidase, mitochondrial electron chain, P450-cytochrome oxidase as well as NOS¹⁷⁻¹⁹. These free radicals increase has implications beyond nitrates resistance development, thus OFR oxidizes the carbohydrates, lipids, proteins and DNA and also altering the biochemical homeostasis inducing biological damage²⁰. The evidence of vasomotor and endothelial dysfunction drive by nitroglycerin has been associated with aldehydes production and isoprostanes cytotoxicity, both products of lipid peroxidation²¹, as well as defective endothelial progenitor cells, function¹⁴. Because of the latter, the objective of this study was to investigate whether the treatment with TDN would be associated with an increase in vascular inflammation and endothelial lesion markers concentrations in women with preeclampsia. The results of this investigation show no changes in these bio-markers, an effect derived from an interplay between reactive oxygen species toxicity and the protective effect of NO released by nitroglycerin. In a research carried out by Berrazueta and col.²², nitroglycerin treatment decreased C-reactive protein and E-selectin concentration, with no changes in other inflammation markers of vascular lesions in patients with the severe peripheral vascular disease. The explanation for this inconsistency is not clear, but it is possible that the protector effects of NO may prevail in patients with cardiovascular diseases, or in the case of our work, the absence of these effects may be due to the short lapse administration.

The particular relationship between the nitrate therapy and ADMA has been proposed via an increase in OFR bioavailability with subsequent functional alteration of ADMA hydrolase, the enzyme responsible for the metabolism of ADMA²³⁻²⁶. It should be noted in this context two observation from In vitro studies²⁵: 1) endothelial cells exposed to nitroglycerin exhibit a decrease in ADMA hydrolase activity, which produces an increase in ADMA concentration. 2) Endothelial cells treatment with ADMA also cause aldehyde dehydrogenase-2 activity reduction, one of the key enzymes involved in the bio-transformation of nitroglycerin. These studies concluded that the exposure to the nitroglycerin reduces the dimethylarginine aminohydrolase, ADMA increase and decreases in the activity of aldehyde dehydrogenase^{25,27}.

Even though crucial pharmacology and therapeutic facts about nitrates have been elucidated in the last years^{13,28}, there are still a lot of questions to be solved, especially in the practice of obstetric. One of these problems is the impact of nitrates on the prognosis in pregnant women¹⁵. Based on our results, it is concluded that the treatment with TDN does not produce changes in the serum concentrations of inflammation and vascular lesion biomarkers in women with preeclampsia.

References

1. Leeman L., Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 78:93. 2008.
2. Shaamash A., Elsonosy E., Zakhari M., et al. Placental nitric oxide synthase (NOS) activity and nitric oxide (NO) production in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 72:127. 2001.
3. Crossen J., Morris R., ter Riet G., et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 178:701. 2008.
4. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 19:103. 2007.
5. Contreras F., Martínez J., Fouillieux C., et al. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas)*. 25:121. 2002.
6. Virarkar M., Alappat L., Bradford P., et al. L-arginine and nitric oxide in CNS function and neurodegenerative diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 53:1157. 2013.
7. Sankaralingam S., Xu H., Davidge S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. *Cardiovasc Res*. 85:194. 2010.
8. Silver R., Kupfermink M., Russell T., et al. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 175:1013. 1996.
9. Reyna E., Guerra M., Mejía J., et al. Modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina. *Clin Invest Gin Obstet* 38:89. 2011.
10. Luzi G., Caserta G., Iammarino G., et al. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 14:101. 1999.
11. Tan T., Devendra K., Tan L., et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J*. 47:361. 2006.
12. Gori T., Mak S., Kelly S., et al. Evidence supporting abnormalities in nitric oxide synthase function induced by nitroglycerin in humans. *J Am Coll Cardiol*. 38:1096. 2001.
13. Gori T., Daiber A. Non-hemodynamic effects of organic nitrates and the distinctive characteristics of pentaerithrityl tetranitrate. *Am J Cardiovasc Drugs*. 9:7. 2009.
14. DiFabio J., Thomas G., Zucco L., et al. Nitroglycerin attenuates human endothelial progenitor cell differentiation, function, and survival. *J Pharmacol Exp Ther*. 318:117. 2006.

15. Gori T., Dragoni S., Di Stolfo G., et al. Tolerance to nitroglycerin-induced preconditioning of the endothelium: a human in vivo study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 298:H340. 2010.
16. Azevedo E., Schofield A., Kelly S., et al. Nitroglycerin withdrawal increases endothelium-dependent vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol.* 37:505. 2001.
17. Chen Z, Stamler JS. Bioactivation of nitroglycerin by the mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Trends Cardiovasc Med.* 16:259. 2006.
18. Klemenska E., Beresewicz A. Bioactivation of organic nitrates and the mechanism of nitrate tolerance. *Cardiol J.* 16:11. 2009.
19. Fung H. Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: is this old mystery solved? *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 44:67. 2004.
20. Quijano C., Romero N., Radi R. Tyrosine nitration by superoxide and nitric oxide fluxes in biological systems: modeling the impact of superoxide dismutase and nitric oxide diffusion. *Free Radic Biol Med.* 39:728. 2005.
21. Mollnau H., Wenzel P., Oelze M., et al. Mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance--comparison of nitroglycerin and pentaerithryl tetranitrate in Mn-SOD± mice. *BMC Cardiovasc Disord.* 6:44. 2006.
22. de Berrazueta J., Sampedro I., Garcia-Unzueta M., et al. Effect of transdermal nitroglycerin on inflammatory mediators in patients with peripheral atherosclerotic vascular disease. *Am Heart J.* 146:E14. 2003.
23. Böger R., Diemert A., Schwedhelm E., et al. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 69:1. 2010.
24. Böger R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med.* 10 Suppl 1:S19. 2005.
25. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen Xp, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 116:219. 2009.
26. Siervo M., Corander M., Stranges S., et al. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21:1. 2011.
27. Lisi M., Oelze M., Dragoni S., et al. Chronic protection against ischemia and reperfusion-induced endothelial dysfunction during therapy with different organic nitrates. *Clin Res Cardiol.* 101:453. 2012.
28. Gori T., Daiber A., Di Stolfo G., et al. Nitroglycerine causes mitochondrial reactive oxygen species production: in vitro mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 23:990. 2007.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



Impacto de la polimedición

en la calidad de vida de adultos mayores institucionalizados en un centro geriátrico del estado Zulia

Polipharmacy impact on quality of life of elderly living in a geriatric center of Zulia State

Mendoza Laura¹, Reyna Nadia², Bermúdez Valmore^{1,2}, Nuñez José³, Linares Sergia², Nucette Liliana¹, González Zulí¹, Wilches Durán Sandra⁴, Graterol-Rivas Modesto⁴, Garicano Carlos⁴, Contreras -Velásquez Julio⁴, Cerda Marcos⁴

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

²Centro de investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Félix Gómez". La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

³Departamento de Medicina Interna. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

⁴Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF). Universidad Simón Bolívar. Cúcuta-Colombia

Dirección de correspondencia. Laura Mendoza, MD, PhD. Cátedra de Fisiología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Edificio Multidisciplinario, Maracaibo, Zulia.

e-mail: lema706@hotmail.com

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la calidad de vida (CdV) relacionada con la salud en adultos mayores polimedificados residenciados en un centro geriátrico del estado Zulia, Venezuela. La muestra consistió en 39 ancianos institucionalizados a quienes se les aplicó el instrumento SF-36, y una ficha diseñada para recoger datos sociodemográficos y aspectos relacionados con su salud. La edad media fue de $76,18 \pm 7,80$ años, 51,3% hombres, y 48,7% mujeres. La dimensión más afectada fue funcionamiento físico (31,41), seguida de salud general (51,66). Los mejores promedios se obtuvieron en funcionamiento social (79,16) y rol emocional (76,06). La escala sumaria salud mental (ESSM) reveló mejor puntaje que la escala sumaria salud física (ESSF), con una media de (67,53) y (58,71) respectivamente. Se comprobó correlación positiva entre las puntuaciones de la ESSF y ESSM. Los pacientes polimedificados presentaron puntuaciones menores en todas las dimensiones y escalas sumarias, siendo estadísticamente significativas para funcionamiento físico, salud general, funcionamiento social, rol emocional, ESSF y ESSM ($p < 0,05$). Los pacientes polimedificados autoperceben peor CdV respecto a los no polimedificados. Se recomienda revisar y simplificar en la medida posible, los esquemas farmacoterapéuticos, en términos de mejorar la CdV en ancianos institucionalizados.

Palabras claves: calidad de vida, adultos mayores institucionalizados, centro geriátrico, polimedición

Abstract

The aim of this trial was To evaluate the quality of life (QoL) in older people with polypharmacy residing in a geriatric center of Zulia State, Venezuela. 39 institutionalized ancients answered through a face-to-face interview the SF-36 instrument and a personal file designed to collect sociodemographic data and health-related aspects. The mean age was $76,18 \pm 7,80$ years, 51,3% men and 48,7% women. Physical functioning obtained the lowest score (31,41), followed by general health (51,66). Social functioning (79,16) and role emotional (76,06) showed the best average. Mental component summary (MCS) attained better score than physical component summary (PCS), with a mean of (67,53) and (58,71), respectively. Positive correlation was found between MCS and PCS scores. Elderlies with polypharmacy had lower scores in all dimensions and summary scales of SF-36, being statistically significant on physical functioning, general health, social functioning, role emotional, MCS and PCS ($p < 0,05$). Patients with polypharmacy have worse perception of their QoL than those without polypharmacy. Among health politics, should be taken as a priority to design and perform programs in order to guarantee a whole bio-psycho-social wellbeing in elderlies, simplifying number of medications in order to improve their QoL.

Key words: quality of life, institutionalized older people, geriatric center, polypharmacy

Introducción

El envejecimiento humano ha cobrado en las últimas décadas un gran interés debido al progresivo aumento de la edad media de las poblaciones tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo^{1,2}. Así, en un esfuerzo por brindar una atención especial al anciano a través de un plan de acción con repercusión internacional, la Primera Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento celebrada en Viena en 1982, consideró pertinente definir como adulto mayor a una persona de 60 años o más³, ya que es a partir de esta etapa de la vida, donde comúnmente suceden o se acentúan de manera gradual e irreversible, una serie de modificaciones morfológicas, fisiológicas, psicológicas y sociales^{2,4-6}, siendo el deterioro del sistema nervioso, endocrino, e inmune, los que principalmente alteran de manera global los procesos corporales³.

En este contexto fisiopatológico, nace la importancia de redefinir los procesos de salud-enfermedad en la etapa senil, ya que por lo procesos propios del envejecimiento comienzan a surgir una serie de enfermedades degenerativas de curso crónico tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, neoplasias, enfermedades infecciosas, afecciones osteoarticulares, que de una manera u otra pueden repercutir en la calidad de vida (CdV) del anciano¹. Se puede definir CdV como la percepción global de satisfacción en un determinado número de dimensiones, principalmente en el estado de salud físico y mental y la función social⁷. Particularmente en el anciano, la CdV está determinada por la valoración que ellos hacen del grado de bienestar físico, psíquico y social, que les permita llevar con normalidad la vida cotidiana^{8,9}. En tal sentido, diversos estudios revelan que en las personas de edad avanzada, el nivel de salud y bienestar parece estar estrechamente ligado a la exposición con múltiples factores de riesgos físicos, biológicos y sociales^{10,11}.

Entre esos factores que influyen negativamente en la CdV de la población geriátrica esta la polimedicación, entendiéndose como aquella condición en la que una persona recibe 5 o más medicamentos diarios, de forma simultánea, continua, aunque se establece un período mínimo de 6 meses¹²⁻¹⁵. Se ha determinado que la población geriátrica consume del 25 al 50 % de los fármacos prescritos^{13,16}, y entre los más frecuentemente indicados y consumidos figuran los antiplaquetarios, hipoglucemiantes, diuréticos, broncodilatadores, psicótropos, antiinflamatorios no esteroideos y demás drogas empleadas para el tratamiento de enfermedades en la esfera cardiovascular¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, la polimedicación pudiera representar un riesgo para la salud, puesto que con el envejecimiento suceden una serie de modificaciones, que condicionaría profundas modificaciones en la farmacodinamia y farmacocinética en este grupo etario^{11,17,20}. De tal manera que, a pesar de que la intención de la atención farmacológica es mejorar las condiciones patológicas, el efecto sumativo de las reacciones adversas de los medicamentos podrían generar graves

consecuencias en la salud del adulto mayor y entorpecer la calidad de vida de los ancianos²¹⁻²³. Debido a que el envejecimiento es una etapa más del ciclo fisiológico de la vida, y debido a la carencia de estudios que permitan evaluar la autopercepción de la salud en personas de edad avanzada, surgió la iniciativa de este trabajo, cuyo objetivo es evaluar la CdV relacionada con la salud en pacientes mayores que residen en un centro geriátrico de la localidad, a través del cuestionario SF-36. Así mismo, se persigue comparar la CdV entre pacientes polimedificados y no polimedificados.

Métodos

Se trata de un estudio descriptivo, no experimental, de tipo transversal, en el "Hogar Santa Cruz", Centro Geriátrico ubicado en el Sector la Rinconada, Municipio Jesús Enrique Lossada, Estado Zulia, Venezuela. La muestra fue seleccionada mediante muestreo probabilístico del tipo aleatorio simple de una población representada por adultos de 60 años o más, de ambos sexos. De inicio se excluyeron los pacientes con hipoacusia severa, disartria severa, cuadros confusionales, demencia o enfermedades psiquiátricas graves que imposibilitaran la administración de la encuesta. Se solicitó el consentimiento escrito tanto de la Directora de la institución como de los ancianos. Seguidamente, mediante una entrevista personal, se recolectaron en una ficha personal datos sociodemográficos y referentes a su salud. Así, se obtuvieron 2 grupos: no polimedificados y polimedificados. Se consideró pacientes polimedificados, a aquellos que estaban bajo tratamiento médico con 5 o más fármacos de modo simultáneo por un lapso de 15 días o más, para el momento de la entrevista. No se incluyó como fármacos productos herbolarios, vitaminas, minerales y medicamentos tópicos. Simultáneamente, se procedió a aplicar el instrumento SF-36.

Instrumento SF-36

Es un instrumento para evaluar el nivel de CdV relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud: física y mental, originalmente elaborado por Ware Jhon y Sherbourne C.D. Se trata de un cuestionario auto-administrado, aunque también puede ser aplicado por el investigador. Consta de 36 ítems, que exploran 8 dimensiones del estado de salud, así como también dos medidas sumariales: El Funcionamiento Físico (FF), El Rol Físico (RF), Dolor Corporal (DC), Salud General (SG), Vitalidad (V), Funcionamiento Social (FS), El Rol Emocional (RE), y Salud Mental (SM), y las 2 medidas sumarias: La Escala Sumarial Salud Física (ESSF) y La Escala Sumarial Salud Mental (ESSM)^{24,25}.

Todas las puntuaciones que se obtienen de los ítems de una misma dimensión se transforman a una escala del 0 al 100 según el enfoque Rand, para crear los puntajes de las 8 dimensiones de la CdV, donde el valor 0 es el peor estado de salud autopercebido, y 100 es considerado como percepción excelente. En esta forma de asignación del puntaje no existen puntos de corte; cuanto mayor sea el resultado, mejor

estado de salud refleja, y por lo tanto mejor calidad de vida. Existen números estudios que garantizan una alta confiabilidad y validez del instrumento SF-36 en la valoración de la calidad de vida de los ancianos, incluso en adultos mayores institucionalizados, especialmente si se administra bajo una entrevista personal^{24,26}.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 12. Los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentuales y como media \pm desviación estándar ($M \pm DE$). Para comparar la media de las dimensiones y escalas sumariales, al clasificar la muestra en no polimedicaos y polimedicaos, se utilizó la "t" de Student. Así mismo, para analizar la posible asociación de variables, se empleó el Coeficiente de Correlación de Pearson. En todos los casos se consideró, como estadísticamente significativo cuando la $p < 0,05$.

Resultados

Para el momento en que se efectuó este trabajo, estaban oficialmente residenciados en el centro geriátrico 147 ancianos, aplicándose el instrumento a 40 de ellos, siendo necesaria la exclusión de una encuesta por estar incompleta. Por lo tanto, la muestra final estuvo constituida por 39 adultos mayores institucionalizados, representando el 26,5% de la población estudiada. En la tabla 1, se presenta un resumen de las características más resaltantes, en la que se evidencia, que la edad media de la muestra estudiada fue de $76,18 \pm 7,80$ años, de los cuales 51,3% eran hombres ($n=20$), y 48,7% mujeres ($n=19$). Por otra parte, una muy elevada proporción de ancianos informaron padecer alguna enfermedad crónica diagnosticada (89,7%), mientras que aproximadamente la mitad de ellos reportaron consumir 5 o más fármacos (53,8%).

Tabla 1. Características sociodemográficas y aspectos relacionados con la salud de los ancianos institucionalizados

Características	N	Media \pm DE	(%)	Características	N	(%)
Edad (años):	39	$76,18 \pm 7,80$		Enfermedad crónica		
				Una o más	35	89,7
				Ninguna	4	10,3
Sexo:		--		Consumo de fármacos		
				5 o más	21	53,8
				Menos de 5	18	46,2
Masculino	20	--	51,3			
Femenino	19	--	48,7			

En cuanto a los resultados obtenidos al aplicar el cuestionario SF-36 para evaluar CdV, en la tabla 2 se presentan la media, desviación estándar, valor mínimo y máximo alcanzados en cada una de las dimensiones y las dos escalas sumariales. Examinando los datos, y considerando el recorrido del puntaje del instrumento que oscila de 0 a 100 se

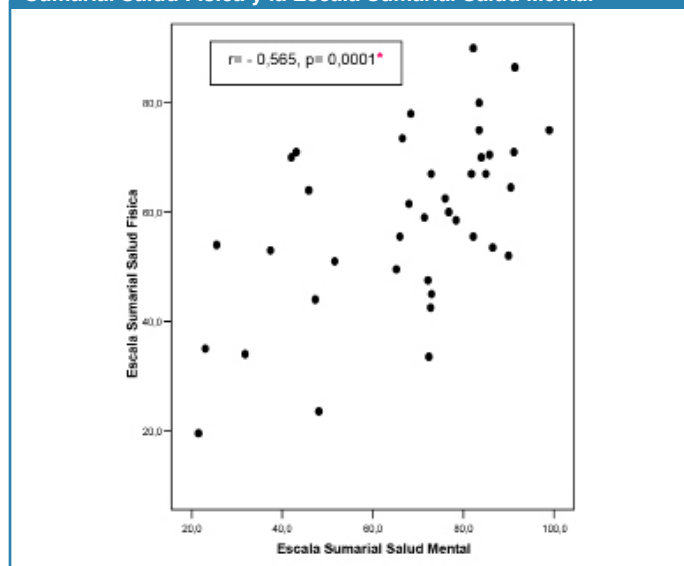
evidencia que la dimensión FF obtuvo el valor más bajo de todas las dimensiones (31,41), SG obtuvo un puntaje intermedio (51,66), mientras que Vitalidad ((61,92), DC (72,05) y RF (75,64) arrojaron puntuaciones moderadamente altas.

Tabla 2. Puntuaciones de las Dimensiones y Escalas Sumarias del Cuestionario SF-36 en ancianos institucionalizados

Dimensiones y Escalas Sumarias	$M \pm DE$	Mínimo	Máximo
Funcionamiento Físico (FF)	$31,41 \pm 27,04$	0	100
Dolor Corporal (DC)	$72,05 \pm 26,72$	25	100
Salud General (SG)	$51,66 \pm 16,71$	25	95
Vitalidad (V)	$61,92 \pm 26,34$	5	100
Rol Físico (RF)	$75,64 \pm 34,16$	0	100
Funcionamiento Social (FS)	$79,16 \pm 23,00$	12,5	100
Rol Emocional (RE)	$76,06 \pm 41,14$	0	100
Salud Mental (SM)	$68,82 \pm 23,98$	20	100
Escala Sumaria Salud Física (ESSF)	$58,71 \pm 21,03$	19,5	90
Escala Sumaria Salud Mental (ESSM)	$67,53 \pm 21,03$	21,5	99

Al evaluar las dimensiones psicosociales, se revela que, en general, éstas obtuvieron promedios más elevados, particularmente FS (79,16), seguidas de RE (76,06) y SM (68,82). Así mismo, considerando el modelo bidimensional para evaluar el nivel de CdV propuesto por el cuestionario SF-36, se examinaron las dos escalas sumariales, y se evidenció que la ESSM presentó una puntuación más elevada (67,53), al compararse con la ESSF (58,71). Seguidamente, al correlacionarse los puntajes de las dos escalas sumariales del SF-36 que valoran globalmente salud física y salud mental, se evidencia un resultado interesante de este estudio, plasmado en el gráfico 1, como lo es la fuerte correlación positiva entre las puntuaciones de la ESSF y ESSM, siendo estadísticamente significativo ($r=0,565$, $p=0,0001$).

Gráfico 1. Correlación entre los puntajes obtenidos en la Escala Sumarial Salud Física y la Escala Sumarial Salud Mental



* Correlación significativa si el nivel de $p < 0,05$

Al comparar la media de las puntuaciones de los ancianos no polimedificados con los polimedificados, estos últimos presentaron valores más bajos en la media de todas las dimensiones y las dos escalas sumariales que los pacientes no polimedificados, siendo estadísticamente significativo en los roles FF ($p=0,009$), SG ($p=0,04$), FS ($p=0,012$), RE ($p=0,001$), ESSF ($p=0,018$) y la ESSM ($p=0,003$), tal como se puede evidenciar en la tabla 3.

Tabla 3. Comparación de las medias de las puntuaciones de las Dimensiones y Escalas Sumarias del Cuestionario SF-36, entre adultos mayores no polimedificados y polimedificados

Dimensiones y Escalas Sumarias	Pacientes No Polimedificados M±DE	Pacientes Polimedificados M±DE
Funcionamiento Físico (FF)	41,66±30,30	19,44±16,52**
Dolor Corporal (DC)	73,09±24,26	70,83±30,01
Salud General (SG)	56,66±17,34	45,83±14,27*
Vitalidad (V)	67,85±23,58	55,00±28,33
Rol Físico (RF)	82,14±31,81	68,05±42,70
Funcionamiento Social (FS)	87,50±13,69	69,44±27,85*
Rol Emocional (RE)	95,23±21,82	53,70±47,33**
Salud Mental (SM)	74,47±18,69	62,22±28,09
Escala Sumaria Salud Física (ESSF)	64,28±13,53	52,22±16,99*
Escala Sumaria Salud Mental (ESSM)	76,35±14,08	57,24±23,38**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Discusión

Con este trabajo se ha pretendido aportar alguna información relevante sobre la calidad de vida en ancianos residenciados en un centro geriátrico de la localidad, aplicando el instrumento SF-36, una herramienta útil por su bajo costo, fácil aplicación, con demostración suficiente de su validez y confiabilidad. Es importante señalar que, al revisar la literatura, los resultados de estudios que valoran CdV en personas de edad avanzada suelen ser muy heterogéneos, por la diversidad de instrumentos empleados, y puesto que utilizan como muestra, sujetos tanto institucionalizados en centros geriátricos, como no institucionalizados.

En primer lugar, al compararse estos hallazgos con los reportados en otros estudios en ancianos no institucionalizados, concuerdan con el presente, en el sentido de que las dimensiones psico-sociales como funcionamiento social y rol emocional, obtuvieron los mejores promedios^{27,28}. Otro estudio en el que se utilizó el SF-36, al comparar los valores obtenidos entre ancianos institucionalizados y no-institucionalizados, se obtuvo que, los primeros mostraron promedios significativamente más altos en RE, FS, seguidas de RF y DC²⁶.

Se ha dicho previamente, que en la población estudiada, la dimensión FF, obtuvo el puntaje más bajo de todos los roles, lo que traduce limitación acentuada para llevar a cabo activi-

dades físicas de esfuerzo moderado a intenso, además del autocuidado como bañarse o vestirse. Se ha encontrado que los ancianos que viven en un asilo presentan peor FF que aquellos que viven en su domicilio²⁵. Esto podría tener una etiología multifactorial, ya que con el proceso del envejecimiento se van sumando diversas enfermedades que ocasionan un gran deterioro de las capacidades físicas^{25,29}.

En relación al rol SG, tuvo una puntuación intermedia, lo que quiere decir, que la población estudiada autopercebe su salud como regular y creen que probablemente empeorarán. Esto concuerda con un trabajo realizado en ancianos institucionalizados, utilizando otro instrumento, en donde la percepción global de su salud fue regular²⁵. Ahora, al analizar la dimensión Vitalidad, con un puntaje moderadamente alto, revela que los ancianos institucionalizados perciben poco grado de cansancio y agotamiento la mayor parte del tiempo. La autopercepción del nivel de energía en estas personas podría deberse a que la mayoría de las actividades que realizan cotidianamente son del tipo sedentaria.

Por otra parte DC, obtuvo un puntaje moderadamente alto, lo que constata poca interferencia del dolor como factor limitante para la realización de sus actividades cotidianas. Estos resultados son favorables para esta población, y a su vez, contrastan con otros estudios puesto que se conoce que el dolor crónico es un problema común en personas de edad avanzada, y está asociado a depresión y peor CdV^{30,31}. En cuanto a la dimensión RF mostró una puntuación moderadamente alta, lo que significa que los problemas de salud física de estas personas, influyen poco en el rendimiento y tiempo necesario para realizar sus actividades. Esto en parte podría explicarse, a que las actividades cotidianas que realizan exigen poca o ninguna dificultad para llevarlas a cabo, sin ser el tiempo un factor limitante para ello.

Al considerar la dimensión FS, se observa que es el rol que obtuvo el puntaje más elevado del cuestionario aplicado, lo que revela que las personas encuestadas pueden llevar a cabo sus actividades sociales habituales, con muy poca interferencia de los problemas físicos o emocionales que padezcan. Esto es sumamente beneficioso para ellos, puesto que el bienestar social aumenta la capacidad en el anciano, para afrontar problemas de salud y limitación funcional³².

Las dimensiones SM y RE arrojaron una puntuación moderadamente alta, revelando que la mayor parte del tiempo, los ancianos entrevistados experimentan sensación de tranquilidad. Estos resultados concuerdan con los de otros estudios, que han reportado un incremento en los sentimientos de bienestar entre los adultos mayores, quienes informan poca ansiedad, con un manejo más equilibrado entre sentimientos positivos y negativos^{33,34}. Pero al mismo tiempo contrasta con otras investigaciones, que han referido que la ansiedad e irritación se hacen más presentes tras estar institucionalizados⁹.

En la población estudiada la ESSM presentó puntajes más altos que la ESSF. Este fenómeno indica que al valorar la CdV,

los ancianos institucionalizados autoperciben mejor su estado emocional que su estado físico. A conclusiones similares llegaron investigadores japoneses al aplicar el instrumento SF-36 en ancianos institucionalizados³⁵. Esta interdependencia salud física y salud mental en la población estudiada, se puede ver también reflejada en la fuerte correlación positiva encontrada entre las puntuaciones de la ESSM y ESSF, lo que significa que a mejor salud mental autopercebida, mejor salud física. De manera muy particular, se ha reportado que los adultos mayores tienden a adoptar una actitud más optimista, por lo que tienden a percibir su salud y CdV más positivamente, a pesar de que pueden tener múltiples problemas de salud³³⁻³⁵.

Al clasificarse la muestra de estudio en pacientes no polimedcados y polimedcados, se encontró que aproximadamente la mitad recibe como tratamiento habitual para sus problemas de salud, entre 5 o más fármacos por un período mínimo de 6 meses. Este hallazgo concuerda con el arrojado en un trabajo español quienes encontraron que el 49,5% de la polimedcación en la comunidad estudiada se registraba en adultos mayores de 65 años³⁶. Otras investigaciones han documentado que cerca de un 40% de adultos entre 75 y 84 años consumen hasta más de 10 fármacos¹³. La literatura reporta que gran parte de esta polimedcación resulta de la automedicación, y de actos médicos aislados condicionando al desarrollo de iatrogenia^{16,18,23,37,38}. Entre los grupos de medicamentos que más usan los ancianos se destaca en primer lugar antihipertensivos, seguido por otro grupo terapéutico para el tratamiento de dislipidemias, diabetes mellitus, enfermedad obstructiva crónica, osteoporosis, artrosis, entre otras¹³.

En general, en la presente investigación los resultados obtenidos apuntan a una baja percepción de la calidad de vida en los ancianos polimedcados, evidenciado por la obtención de bajas puntuaciones en todas las dimensiones y escalas sumariales medidas en el SF-36. Estos resultados concuerdan con varios estudios, y ratifican la vinculación estrecha entre número de fármacos consumidos y autopercepción de salud^{7,12,39}, reportando que a mayor número de medicamentos, peor es la percepción global de la CdV⁵. Particularmente, se compara con un estudio llevado a cabo en ancianos no institucionalizados donde la CdV se midió a través de Nottingham Health Profile quienes reportaron un deterioro global y subjetivo de su estado de salud, de manera importante en las dimensiones energía, grado de movilidad, sueño, dolor y aislamiento social. El grado de deterioro global en la CdV se asoció de manera significativa al número de fármacos prescritos a los pacientes⁴⁰.

Es de hacer notar que entre las dimensiones de la CdV más afectadas de manera significativa en los ancianos institucionalizados incluidos es este estudio están el FF, RE y SG. Respecto a esto es importante acotar que diversos estudios han reportado que la polimedcación está asociada a la aparición de Trastornos depresivos, delirium, síndromes de caídas e inmovilidad³⁹, y de otras situaciones clínicas que imitan

otros síndromes geriátricos, que pudieran ser mal interpretado como una nueva patología, y al no ser reconocido generaría una cascada adicional de prescripciones^{15,21,41,42}. Por lo que se infiere, que la polifarmacia tiene una influencia negativa en la CdV en la población incluida en el presente estudio. Particularmente estos ancianos, pudieran estar presentando reacciones farmacológicas adversas similares a las descritas que podría estar afectando de manera significativa tanto el estado de salud física como mental, tal como lo pareciera explicar, el hecho de que las dos escalas sumariales del instrumento SF-36 (ESSF y ESSM) arrojaron puntuaciones significativamente más bajas en los pacientes polimedcados. Por lo tanto, la indicación de múltiples fármacos representa un riesgo potencial puesto que el efecto sumativo de las interacciones medicamentosas incrementa sustancialmente las reacciones adversas de los mismos^{11, 12}, por lo que podrían generar un profundo deterioro de la salud del adulto mayor.

De los resultados derivados del presente estudio, se propone: Incentivar a los profesionales de las diferentes disciplinas del área de la salud, evaluar la CdV en adultos mayores, de manera que se convierta en una herramienta de uso habitual en la práctica médica, creando conciencia a su vez, respecto a la necesidad de atender de manera integral y con un equipo multidisciplinario al adulto mayor institucionalizado. Por último, sensibilizar al personal de salud en revisar los esquemas farmacológicos en la población geriátrica, recomendando evitar la polimedcación, realizar ajustes de dosis, mantenerlos sólo por el tiempo adecuado y luego suspender, recordar las posibles interacciones farmacológicas, efectos adversos y contraindicaciones. De esta manera, se garantizará mantener un tratamiento farmacológico lo más simplificado posible, pero eficaz.

Referencias

1. Castellón Alberto, Romero Victorina, 2004, "Autopercepción de la calidad de vida", *Rev Mult Gerontol*, 14(3):131-137.
2. Salech Felipe, Jara Rafael, Michea Luis, 2012, "Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento", *REV. MED. CLIN CONDES*, 23(1):19-29
3. Villanueva Alberto Luis, 2000, "Sobre el envejecimiento: una perspectiva integral", *Rev Hosp. Gral Dr. Gea González*, 3(3):107-114.
4. Salgado Nelly, González Tonatiuh, Jáuregui Berenice, Bonilla Pastor, 2005, "No hacen viejos los años, sino los daños: envejecimiento y salud en varones rurales", *Salud Pública de México*, 47(4):294-302.
5. Estela Melguizo Herrera Estela, Ana Acosta López Ana, Brunilda Castellano Pérez Brunilda, 2012, "Factores asociados a la calidad de vida de adultos mayores". *Cartagena (Colombia). Uninorte*, 28 (2): 251-263. www.scielo.org.co/pdf/sun/v28n2/v28n2a08.pdf
6. Ruiz Torres A, 2001, "Envejecimiento: causa, mecanismo y regulación", *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 36: 13-19.
7. Azpiazu Mercedes, Cruz Alfonso, Villagrasa José, Abanades Juan, García Natividad, Alvear Fernando, 2002, "Factores asociados a mal estado de salud percibido o mala calidad de vida em personas mayores de 65 años", *Revista Española de Salud Pública*, 76: 683-699.
8. Nieto M. Joaquín, Abad María, Torres Ana, 2004, "Dimensiones psicosociales mediadores de la conducta de enfermedad y la calidad de vida en población geriátrica", *Anales de psicología*, 14(001):75-85.
9. Rojas O. María, Toronjo Gómez A, Ponce Rodríguez C, Rodríguez Rodríguez J.B., "Autonomía y estado de salud percibidos en ancianos institucionalizados", *Gerokomos*, 17(1):6-23.

10. Organización Panamericana de la Salud, División de Promoción y Protección de la salud, 2000, "Envejecimiento y Salud: un cambio de paradigma", *Revista Panamericana de Salud Pública*, 7(1):60-67.
11. Nobili A, Garattini S, Manucci M, 2011. "Multiple diseases and polypharmacy in the elderly. Challenges for the internist of the third millennium". *Journal of Comorbidity*, 1:28-44.
12. Olsson IN, Runnano R, Engfeldt P, 2012. "Drug treatment in the elderly: An intervention in primary care to enhance prescription quality and quality of life", *Scandinavian Journal of Primary Care*, 30:3-9.
13. Pizarro Méndez Diana, 2016, "La polimedición y prescripción inadecuada en adultos mayores", *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII* (619):389-394.
14. Medeiros P, Luiz do Santos L, Tieso L, Gomes M, 2007, "Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly", *Rev Saúde Pública*, 41(6):1049-53.
15. Regina Silvia, 2010, "Polypharmacy: Interaction and adverse reactions in the use of drugs by elderly people", *Revista brasileira de enfermagem*, 63(1):136-140.
16. Pérez Fuentes M^a F, Castillo Castillo R, Rodríguez Toquero J, Martos López E, Morales Mañero A. 2002. "Adecuación del tratamiento farmacológico en población anciana polimedcada", *Medicina de familia*, 3(1):23-28.
17. Ocampo JM, Chacón JA, Gómez JF, Curcio CL, Tamayo FJ, 2008, "Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias", *Colombia Médica*, 39(2):135-146.
18. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez A, 2005, "El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario", *Información terapéutica del sistema de salud*, 29(6):152-162.
19. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M, 2001, "Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department", *Ann Emerg Med*, 38:666-671
20. Alvarado Malinali, Mendoza Victor, 2006, "Prevalencia y factores de riesgo para polifarmacia en adultos mayores del valle de Mezquital, Hidalgo", *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 37(4):12-20.
21. Alcalde Martín, Molina MC, Espinosa GE, Yela GG, 2008, "La farmacoterapia en el paciente anciano", *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, 9(3):1-8.
22. Veehof LG, Stewart RA, Meyboom-de Jong, Haaijer-Ruskamp FM, 1999, "Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice", *Eur J Clin Pharmacol*, 55:533-536.
23. Bahat G, Tufan F, Akin S, Tufan A, Nilgun E, Karan MA, "Rational drug use in the elderly", *Journal of Gerontology and Geriatric Research*, 1 (1):1-8.
24. Haywood KL, Garratt AM, Fitzpatrick R, 2005, "Quality of life in older people: a structured review of generic self-assessed health instruments", *Qual Life Res*, 14(7):1651-1668.
25. Ferreira Jolene C, 2005, "Insomnia, depressive signs and symptoms and quality of life in institutionalized elderly subject", *Arq Neuropsiquiatr*, 64(3-B):889-890.
26. Brito S, Fukuhara S, 1998, "Validation of interviewer administration of the short form 36 health survey and comparisons of health-related quality of life between community-dwelling and institutionalized elderly people", *Nippon Renen Igak-kai Zasshi*, 35(6):458-463.
27. López Esther, Banegas José, Graciano Auxiliadora, Pérez Juan, Gutiérrez Lius, Alonzo Jordi, Rodríguez Fernando, 2003, "Valores de referencia de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36 en población adulta de más de 60 años", *Med Clin*, 120:568-573.
28. Meléndez m, Montero R, Jiménez C, Blanco LE, 2001, "Autopercepción de salud en ancianos no institucionalizados", *Atención primaria*, 28:91-96.
29. Wong Rebeca, Peláez Martha, Polloni Alberto, 2005, "Autoinforme de salud general en adultos mayores de América Latina y el Caribe", *Revista Panamericana de salud Pública*, 17(5/6):323-332.
30. Asghani Ali, Ghadari Nilofar, Ashory Azam, 2006, "The prevalence of pain among residents of nursing homes and the impact of pain on their mood and quality of life", *Arch Iranian Med*, 9(4):368-373.
31. Meyer Thorsten, Cooper James, Raspe Heiner, 2007, "Disabling low back pain and depressive symptoms in the community-dwelling elderly: a prospective study", *Spine*, 32(21):2380-2386.
32. Aguado Juan A, Burgos Georgina, Gastón José L, 1994, "Valoración de necesidad en el anciano", *Rev San Hig Pub*, 68(3):347-354.
33. Dello Bueno Marirrosa, Urcioli Ormella, De Leo Diego, 1998, "Quality of life and longevity: a study of centenarians", *Age and aging*, 27(2):207-216.
34. Inga A Julio, Vara H Aristides, 2006, "Factores asociados a la satisfacción de vida de adultos mayores de 60 años en Lima-Perú", *Rev Univ Psychol Bogota*, 5(3):475-485.
35. Kanegae Sumiko, Yamashiro Seiji, Hayashi Chizuru, Konuma Mariko, Jufukuin Saturo, 2001, "Health-related quality of life and preferences for medical services of institutionalized elderly people", *Japanese journal of primary care*, 24(2):118-125.
36. Proupín Vázquez N, Aparicio Ruiz M, Gareta Sarandeses M, Segade Buceta X, Arceo Túniz A, López Rodríguez L, 2008, "Polimedición en pacientes adultos con dolencias crónicas en un centro de salud", *Cadernos de atención primaria*, 15(4):275-279.
37. Gavilán Enrique Moral, María Morales Suárez-Varela, José Antonio Hoyos Esteban, Ana María Pérez Suanes, 2006, "Polimedición y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad", *Atención primaria*, 38(9):476-482.
38. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acurcio FA, 2008, "Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil", *Brazil. Rev Panam Salud Pública*. 2008; 23(1):34-43.
39. Oscanoa T, Gerardo Lira, 2005, "Calidad de prescripción de medicamentos en pacientes geriátricos", *An Fac Med Lima*, 66(3):195-202.
40. Orueta Sánchez R, Rodríguez de Cossío A, De la Morena J, Moreno A, Antonio García López A, Pintor Córdoba C, 2008, "Anciano Frágil y Calidad de Vida", *Rev Clin Med Fam*, 2(3):101-105.
41. Gurwitz JH, 2004, "A New Paradigm for Quality Drug Therapy in the Elderly?", *Arch Intern Med*, 164:1957-1959.
42. Frazier SC, 2005, "Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review", *J Gerontol Nurs.*, 31(9):4-11.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



A tale about perfect partners:

New horizons in glimepiride and metformin Mechanisms of action

Una historia sobre socios perfectos: Nuevos horizontes en el mecanismo de acción de la Metformina y la Glimepirida

Joselyn Rojas, MD, MSc^{1,2}, Roberto Añez, MD¹, María Sofía Martínez, MD¹, Maricarmen Chacín, MD¹, Juan Salazar, MD¹, María José Calvo, BSc¹, Edward Rojas, MD, MgSc^{1,4}, Sandra Wilches-Duran, MgSc⁵, Marco Cerda, MgSc⁵, Carlos Garicano, MD¹, Modesto Graterol-Rivas, MgSc, PhD⁴, Julio Contreras-Velasquez, MgSc⁵, Juan Hernández-Lalinde, MgSc⁵, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD¹

¹Endocrine and Metabolic Diseases Research Center. University of Zulia, Maracaibo, Venezuela, 4004.

²Brigham and Women's Hospital. The Lung Center. Harvard Institute of Medicine. Boston, USA ³Rutgers, The State University of New Jersey. New Jersey Medical School. Newark, NJ, USA.

⁴Economic Sciences School. University of Zulia. Maracaibo, Venezuela.

⁵Altos Estudios de Frontera (ALEF) Research Group, Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, Colombia

*Corresponding Author: Valmore J. Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD. Address for correspondence: The University of Zulia, Endocrine and Metabolic Diseases Research Center, 20th Avenue, Maracaibo 4004, Venezuela. Telephone/Fax Number: 58-261-7597279. E-mail: valmore@gmail.com

Abstract

The sustainability of the effects, the improvement of directly damaged and associated organ dysfunction, acceptable oral tolerability and lower side effects are probably the desired outcomes of any pharmacological therapy, especially for one that is used for long periods of time, such as T2DM pharmacotherapy. Biguanides and Sulfonylureas have a common development history, both associated with the economic difficulties associated with both World Wars and the impact caused by the discovery and application of Insulin for diabetes management. Glimepiride, the third generation sulfonylurea, is a K_{ATP} channel modulator, which also happens to influence plasma membrane dynamics, pro-inflammatory cytokine secretion and PPAR- π activation. The biological effects of metformin are widening every day, and they are not only related with the activation of AMP-dependent Kinase, but also with mitochondrial bioenergetics, glycogen and monocarbon metabolisms, epigenetic silencing and cell death pathways. The individual effects of glimepiride added to metformin's could very much improve the patient's metabolic and cardiovascular profiles, especially when such benefits are obtained with lower dosages than the standard. Such properties not only could guarantee adherence to the oral medication but could enhance the prognosis of T2DM patients. The purpose of the following review is to describe the effects of glimepiride and metformin from a biological standpoint, including their recently pleiotropic effects.

Key words: metformin, glimepiride, lipid rafts, AMP-dependent Kinase, K_{ATP} channel, mitochondrial bioenergetics, glucose transporters.

Resumen

La sostenibilidad de los efectos, la mejora de la disfunción de orgánica, una tolerabilidad oral aceptable y pocos efectos secundarios son probablemente los resultados deseados de cualquier terapia farmacológica, especialmente, para una que se utiliza durante largos períodos de tiempo como los es la farmacoterapia con DM2. Las biguanidas y las sulfonilureas tienen una historia de desarrollo común, ambas asociadas con las dificultades económicas asociadas con ambas guerras mundiales y el impacto causado por el descubrimiento y la aplicación de insulina para el manejo de la diabetes. La glimepirida, la una sulfonilurea de tercera generación, es un bloqueador del canal K_{ATP} que también influye en la dinámica de las membranas plasmáticas, la secreción de citocinas pro-inflamatorias y la activación de receptores PPAR-gamma. Los efectos biológicos de la metformina se están ampliando cada día, y no sólo están relacionados con la activación de la quinasa dependiente de AMP, sino también con bioenergética mitocondrial, el metabolismo de glucógeno, silenciamiento epigenético y vías de muerte celular. Los efectos individuales de la glimepirida añadida a la metformina podrían mejorar mucho el perfil metabólico y cardiovascular del paciente, especialmente cuando estos beneficios se obtienen con dosis menores que las estándar. Tales propiedades no sólo podrían garantizar la adhesión al tratamiento, sino que podrían mejorar el pronóstico de los pacientes con DM2. El propósito de la siguiente revisión es describir los efectos de la glimepirida y la metformina desde un punto de vista biológico, incluyendo sus efectos pleiotrópicos recientemente descubiertos.

Palabras clave: metformina, glimepirida, balsas lipídicas, quinasa dependiente de AMP, canal KATP, bioenergética mitocondrial, transportadores de glucosa.

Mechanism of action of sulfonylurea ~ not as simple as it seems

The primary effect of sulfonylureas is to stimulate pancreatic insulin secretion¹ and this property varies according to the generation of this drug class. The first developed sulphonylureas – called First Generation – were tolbutamide, acetohexamide, chlorpromide and tolazamide². Second Generation class were gliclazide, glibenclamide (gliburide), glipizide, and Third Generation is currently glimepiride³. The drugs from the second and third generation are 20-50 more potent in their effects, with a prolonged half-life time when compared with chlorpromide⁴. These new sulfonylureas are associated with less side effects, included hyponatremia and disulfiram effect due to inhibition of hepatic alcohol dehydrogenase⁵.

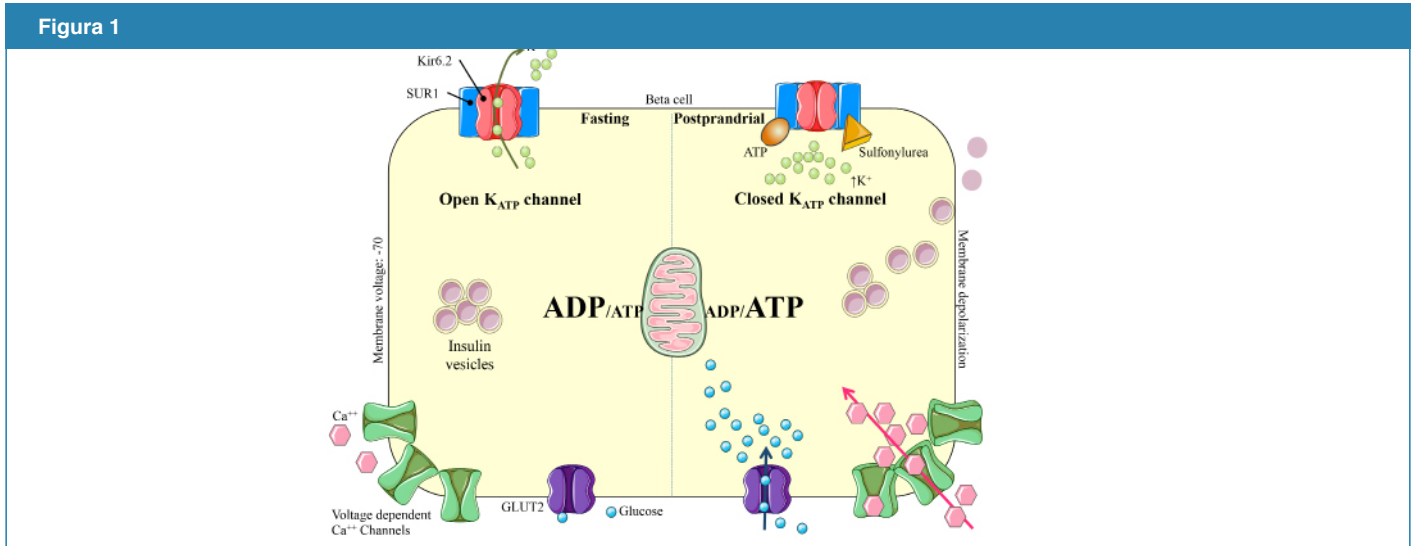
As previously mentioned, insulin stimulation effect varies according to sulfonylurea, and it's due to structural changes which would modify binding affinity to its receptor localized in the plasma membrane. The Sulfonylurea Receptor (SUR) belongs to the ATP-Binding Cassette family, described in Aguilar-Bryan et al.⁶ as a 140-170 kDa membrane protein. The SUR is structurally related to another protein called Inwardly Rectifying Potassium Channel and together they constitute the K_{ATP} channel, one of the major metabolic sensors in pancreatic beta cells⁷. This ion channel is an octamer of 4 SUR subunits and 4 Kir6.2 subunits, where the latter units are the porous aspect of the channel and the former are the regulatory elements⁸. The basic layout for sulfonylurea-mediated insulin secretion is briefly as follows (**Figure 1**). The SUR subunit acts via switch mechanism, so when a sulfonylurea is bound to SUR the ion channel closes, and when the sulfonylurea dislodges from the receptor, the channel opens again. The net result is increased concentrations of intracellular potassium, which progressively depolarizes the cell and induces insulin release^{9,10}. Depolarization induces Voltage-dependent calcium channels, increasing calcium influx to-

wards the beta cells, activating cytoskeletal changes that end in the exocytosis of insulin vesicles¹⁰.

Sulfonylureas depend on genetically-determined receptors, where binding time and intensity of the effect varies with each drug generation. The SUR receptor family can be divided in 3 types¹¹: a) SUR1, located mainly in the beta cell plasma membrane; b) UR2A and SUR2B derived from alternative splicing, are expressed in cardiac and skeletal muscle. SUR1-related polymorphisms have been associated with hyperinsulinemic hypoglycemia¹² and neonatal diabetes mellitus¹³. In regards to receptor binding affinity, each drug class has peculiar properties. glibenclamide has 2.5-3 times more binding affinity than glimepiride¹⁴, which results in higher insulin secretion in humans and in dogs¹⁵. This higher affinity enhances the risk of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and beta cell apoptosis, proven in dogs and humans¹⁶⁻¹⁸. Prolonged use of sulfonylureas (especially those with higher affinity to SUR) has been associated with less beta cell survival rate, suggesting that insulin replacement therapy is actually a better choice regarding preservation of pancreatic islet¹⁹.

Nevertheless, evidence has suggested that glimepiride may participate in the preservation of insulin secretion capacity during hyperglycemic states²⁰. In fact, when glimepiride is combined with sitagliptine, islet diameter and proliferation markers seem to improve when compared with monotherapy²¹. Moreover, a clinical study conducted by our laboratory concluded that low dosages of glimepiride (0.5 mg/day) combined with metformin enhanced beta cell function, without an enhanced insulin secretion or downregulation of insulin receptors²². These findings show that glimepiride at low doses could exert non-pancreatic effects which influence beta cell function and improved 100% its performance. Therefore, we proposed that the extrapancreatic effects of sulfonylureas

Figura 1



The Sulfonylurea receptor in the pancreatic beta cell. The drawing is divided into two periods: fasting and postprandial; added to the latter the use of sulfonylurea. During fasting, there is low glucose influx via GLUT2 due to low plasma glucose; ergo there are higher levels of ADP inside the cells, allowing the K_{ATP} channel to be open. Once feeding has occurred, there is an increased intracellular glucose level via GLUT2 and steady production of ATP, which closes the K_{ATP} ion channel, increasing intracellular potassium concentration, leading to cellular depolarization, opening of voltage-dependent Calcium Channels and exocytosis of insulin. Sulfonylureas can induce insulin secretion due to closing of the K_{ATP} channel, imitating the glucose-induced insulin secretion pathway.

like glimepiride deserve further investigation, especially when combined with a pleiotropic drug such as metformin.

Non-Pancreatic effects of Glimepiride

The hypoglycemic effect of sulfonylureas has been mainly attributed to acute insulin secretion¹⁰, albeit, some extra-pancreatic effects have surfaced over the years, especially with glimepiride, which suggest novel pathways in the control of hyperglycemia in diabetic patients. First off, in vitro studies have confirmed that glimepiride intervenes in glycogen metabolism. Experiments in Hep-G2 cells have confirmed that the drug enhances glycogen production by 30-40% when used with insulin, apparently induced by increased insulin receptor recycling and Protein Kinase-C (PKC) pathway activation²³. Moreover, a similar effect has been observed in myotubes mediated by Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), an effect that is not shared with glibenclamide²⁴. Evidence has suggested that PKC might be related to this phenomenon²³, especially with PKC ϵ ²⁵ which is associated with insulin resistance in liver. In fact, PCK ϵ is considered the culprit of lipid-induced insulin resistance via downregulation of insulin receptor expression²⁶.

Other related miscellaneous effects have been described over cytokine production, such as the one reported by Mori et al.²⁷, where glimepiride improved glucose tolerance and blunted expression of TNF- α in retroperitoneal adipose tissue, suggesting that glimepiride participates in the control of low grade inflammation and adiposopathy. Müller et al.²⁸ published that glimepiride induced the expression of mRNA for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ implying that this sulfonylurea is truly capable of modifying the expression on insulin-sensitizing factors such as adiponectin, subsequently enhancing insulin signaling in its dependent tissues²⁸; these aspect will be further discussed in the next section. These two cytokines are important in the adiposopathy-related microenvironment, since they actively partake in the shaping of such inflamed tissue. TNF- α is known to phosphorylate and inhibit IRS-1/PI3K/Akt pathways which is immediately activated after insulin binds its receptor²⁹. Meanwhile, adiponectin exerts the opposite effect, by activation

of AMP-dependent Kinase (AMPK) which phosphorylates serine and threonine residues in IRS-1, improving insulin's intracellular signaling³⁰.

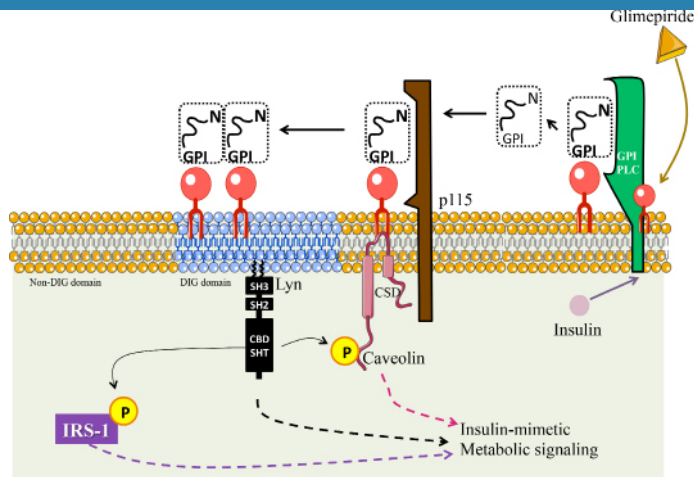
Glimepiride's Insulin-like activity

The insulin-like effects of glimepiride have been investigated for the past 2 decades in adipose, skeletal muscle and liver cells. This sulfonylurea stimulates glucose influx in rat adipocyte, being associated with enhanced translocation of GLUT1 and GLUT towards the plasma membrane¹⁶. Interestingly, this effect is also observed in insulin resistant adipocytes and cardiomyocytes³¹, partially explaining its benefits in T2DM patients³¹ and in ischemic cardiopathy³². Moreover, Müller et al.³³ published that glimepiride also modulates the activity of several enzymes associated with glucose metabolism like cAMP-specific phosphodiesterase 3B and Protein Kinase A. Likewise, the drug is known to modify lipid metabolism by inhibiting lipolysis, as shown by the in vitro studies²⁸. Finally, Takada³⁴ reported that glimepiride induces PI3K and Akt activity, and these results were higher when compared with glibenclamide and tolbutamide. Enhancement of insulin downstream pathway seems vital in the pleiotropic effects of this sulfonylurea.

Glimepiride and plasma membrane dynamics

During the search for glimepiride's long lost receptor, several in vitro studies were conducted using [³H]Glimepiride^{33,35}, and during the analysis of several possible targets, plasma membrane proteins were marked with the tracer. Glycosylphosphatidylinositol 1/2 (GPI-1/2) were found to be covalently bound to glimepiride and preferably located in lipid raft domains³⁶. These lipid raft domains contain GPI-anchored proteins in the outer side of the membrane, as well as Src kinases and prenylated small G Proteins³⁶; **Figure 2**. GPI-anchored proteins are main components of the lipid rafts, and such structure can be disassembled via GPI-specific Phospholipase C (GPI-PLC)³⁷. Interestingly, GPI-PLC is activated by glimepiride and to a lesser extent by insulin, interrupting such signaling cascades³⁸⁻⁴⁰ and enhancing glucose transporter translocation⁸⁶. In fact, these effects are also observed during exercise, resulting in lower insulin secretion and decreased levels of C peptide⁴¹.

Figura 2



Insulin mimetic properties of Glimepiride. As proposed by Müller [70], glimepiride seems to modify plasma membrane dynamic, by stimulating GPI-associated PLC, reorganizing lipid raft composition, activating non-receptor tyrosin kinases like Lyn and activating downstream cascades that mimic insulin's metabolic effects. CSD: caveolin scaffolding domain; DIG: Detergent-Insoluble glycolipid enriched raft domains.

The exact mechanisms for lipid rafting membrane control are still not completely understood, especially the regulation of outer membrane GPI-proteins and dually acylated signaling proteins (also known as NRTK) in the inner membrane locations²⁸. It seems that it all depends on the electrochemical interactions between the fatty acid long chains of GPI-proteins and the dually acylated proteins which involves caveolin domains as scaffolds^{42,43}. The caveolin scaffolding domain (CSD) conveys the presence of caveolin-1 fragments associated with cholesterol rich membranes, which are essential in receptor platforms where homo-oligomerization is key⁴⁴.

If this theory is correct, then insulin/insulin receptor signaling must have a complex lipid raft like this, which would aid in the homo-phosphorylation of more insulin receptors (amplification) and coordinates the hetero-phosphorylation of IRS-1/2 as second messengers. Müller et al.⁴⁵ published that insulin signaling required a dynamic lipid raft composed of NRTKs, Lyn and Fak, in raft microdomains called hydrophobic detergent-insoluble Glycolipid-enriched raft microdomain (DIG)⁴⁶. It seems that when insulin binds its receptor, caveolin is phosphorylated while Lyn gets dissociated from the raft, and this phenomenon is also imitated by glimepiride. The NRTK are Non-receptor Tyrosine Kinases that act as switch mechanisms controls for several signaling platforms, commonly called cytoplasmatic enzymes⁴⁷; the family comprises 32 NRTK in human genome, including Lyn and Fak. The former, is part of the Src family of cytoplasmatic enzymes, intimately associated with PI3K and Phospholipase C γ 2⁴⁸. The latter, Fak (Focal Adhesion-binding domain Kinase), is associated with plasma membrane shaping, focal adhesions and cytoskeleton remodeling⁴⁹.

Further research has demonstrated that glimepiride and caveolin are also associated in insulin secretion stimulation, where depletion of caveolin-1 in beta cells blunts sulfonylurea-induced insulin secretion, suggesting that caveolin-rich microdomains might also be associated with SUR/Kir6.2 assembly⁵⁰. Sun and Hu⁵¹ reported that the cardiac K_{ATP} channel required caveolin-3 scaffolding domains to properly assemble with SUR2A. Likewise, Davies et al.⁵² K_{ATP} Kir6.1/SUR2B activity in vascular smooth muscle cells depends on caveolin-1 rich microdomains. This information suggests that KATP control is a two-way street, relying not only on the peptidic structure of its ensemble, but also on the lipid-based structure which is embedded in the plasma membrane, further enhancing the role of lipid raft in metabolic control⁵³.

Novel anti-diabetic effects of glimepiride – beyond the plasma membrane and onwards to the nucleus

The PPAR's belong to a subfamily of nuclear receptors, with 3 different isoforms coded by 3 separate genes: PPAR α (PPARA), PPAR β/δ (PPARD) and PPAR γ (PPARG)^{54,55}. PPAR receptors control gene expression for several gene clusters involved in processes such as adipogenesis^{56,57}, lipid metabolism⁵⁸, inflammation^{58,59} and bone turnover⁶⁰. These receptors

are activated by lipophilic ligands like fatty acids and derived metabolites, heaving as an intracellular lipid content sensor, and ergo capable of redirecting intermediary metabolism⁶¹.

Receptor activation is similar for all 3 PPAR proteins. After the ligand has bound to the receptor it heterodimerizes with another nuclear receptor, the X-Retinoid receptor, forming the PPAR-RXR complex. This dimeric complex colocalizes to the promoter site of target genes, activating assembly and progression by recruitment of several transcription coactivators^{62,63}; nevertheless, all PPAR isoforms have specific tissue distribution and different roles in energy metabolism. For example, PPAR α are expressed in skeletal muscle, liver, heart muscle and kidneys, whose principal function is lipid and lipoprotein metabolism control⁶⁴. Likewise, the PPAR β/δ are expressed ubiquitously albeit with lower levels in liver, and has been associated with energy balance in adipose tissue and skeletal muscle⁶⁵. Finally, the PPAR γ has two alternate splicing products, PPAR γ 1 and PPAR γ 2. The former is expressed in adipose tissue, small intestine and hematopoietic cells, while the latter is expressed in white and brown adipose tissue⁶⁶⁻⁷⁰. Endogen ligands for PPARs include fatty acids and prostanoids such as 15-deoxy-12,14-prostaglandin-J2, 9- and 13-cis-hydroxy-octadecaenoic acids, and lysophosphatidic acid, acting as weak agonists when compared with thiazolidinediones (TZD), certain NSAIDs and the Angiotensin II receptor blocker Telmisartan⁷¹⁻⁷⁸. A possibility is open concerning the existence of an endogenous ligand with higher affinity than those previously mentioned, and perhaps this type of ligand performs in a "promiscuous" manner in order to detect small changes in intracellular lipid concentrations^{79,80}.

In humans, these receptors are incredibly important in order to regulate glucose and lipid homeostasis in liver, muscle and adipose tissue, the differentiation process of adipocytes, especially from pre-adipocytes to mature adipocytes, and achieving adipocyte functional differentiation maturity by controlling the expression of major cytokines such as ADPN, leptin, resistin, TNF- α , and insulin signaling platform-related proteins such as GLUT4 and CAP⁸¹⁻⁸⁹. Interestingly, PPAR γ participates in the immune system, particularly in antigen presenting cells such as macrophages and dendritic cells, controlling lipid partition, inflammation and cell proliferation. In fact, such anti-atherosclerotic properties have also been observed in animal models using TZDs, demonstrating expression pattern changes in TNF- α , IL-1 β and IL-6, suppression of inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and reduction of free radical production⁹⁰⁻⁹².

As mentioned in previous sections, several sulfonylureas have been proven to generate extra-pancreatic effects, especially with glimepiride⁹³. Most cited articles show sensitizing effects with increased glucose uptake in skeletal muscle and adipose tissue via higher density of GLUT4 in plasma membrane^{94,95}. Even though these studies proved the association, they did not show how these effects came to be until the XXI Century, when reports of glimepiride, gliben-

clamide and telmisartan agonist activity of PPAR γ surfaced. Fukuen et al.⁹⁶ published a classic manuscript describing how glimepiride was capable of inducing PPAR γ activity (25% potency of Pioglitazone) in HEK293 cells, with parallel increase in DRIP205 co-activator participation and dissociation of co-repressors NCoR/SMRT. Likewise, this study also revealed that glimepiride assembles complexes with these receptors, competing with Rosiglitazone for its binding site. Moreover, this glimepiride-PPAR γ complex modified mRNA levels of PPAR γ -gene targets in 3T3-L1 adipocytes, including ADPN⁹⁶. Such findings were confirmed by Tsunekawa et al.⁹⁷ which reported that ADPN expression is enhanced in T2DM patients when treated with glimepiride.

An important aspect concerning sulfonylureas, it's the proapoptotic effects reported with glibenclamide, glimepiride and repaglinide treatment in in vitro studies with pancreatic beta cells⁹⁸⁻¹⁰⁰. In fact, the UKPDS (United Kingdom Prevalence Diabetes Study) published that glibenclamide and chlorpropamide were associated with better glycemic control and lower incidence of microangiopathic complications. However, even though improved HOMA- β cell indexes are observed, further down the line there is a progressive decline of beta cell function with literal fatigue of this cell, observed in almost all sulfonylureas¹⁰. In vitro and animal studies have suggested that beta cell decline is associated with activation of Akt, NADPH oxidase and increased oxidative stress, and these outcomes seem to be dose-dependent^{102,103}. Del Guerra et al.¹⁰⁴ analyzed that glucose stimulated insulin secretion, insulin content, islet apoptosis and GLUT1 expression in human Langerhans islets exposed to glimepiride (10 μ M), glibenclamide (10 μ M) and chlorpropamide (600 μ M). Insulin content diminished after the exposure with the three drugs, albeit glucose stimulated insulin secretion was steady on the cells exposed to glimepiride, not with the other 2 sulfonylureas¹⁰⁴.

In fact, Remedi and Nichols¹⁰⁵ evaluated prolonged pancreatic hyperexcitability with implants that were able to measure depolarization impulses in beta cells when exposed to glibenclamide. They reported a progressive decline in production of and insulin secretion, effects that were reverse after glibenclamide treatment was removed. Moreover, immunostaining of pancreatic islet cells demonstrated normal-sized α and β cells when further evaluating them using TUNEL technique (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling)¹⁰⁶. These findings are similar to those found on our laboratory using low doses of glimepiride in combination with metformin^{22,106}. Taking all this information into account, it's conceivable that glimepiride's biological profile is more favorable than other sulfonylureas, especially due to its insulin-mimetic effects, anti-inflammation properties and recently published anti-apoptotic effects via Bcl/Bcl $_{XL}$ and protein 14-3-3 ϵ ^{103,107-109}.

Metformin – the oldest new kid on this block

As previously mentioned, metformin's IUPAC name is N,N-Dimethylimidodicarbonimidic diamide (**Figure 1**), is positively charged at physiological pH, with a pKa of 2.8 and 11.51¹¹⁰. Its molecule has five nitrogen groups, making it electronically possible to form square planar complexes with transition metals like copper and nickel by acting as a bidentate ligand coordinator in a 1:2 ratio manner¹¹¹. Such structural conformations require the two imino groups, serving as primary, secondary and tertiary amino groups as electron donors during the conformation of the π bond¹¹¹. Since copper bears functional importance due to mitochondrial bioenergetics¹¹², coordinated complexes with copper have extensively analyzed. Zhu et al.¹¹³ published that deprotonated metformin forms a stable complex with deprotonated copper, described as $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_5)_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, with a resulting copper atoms between a twofold rotation axis held together by van der Waals forces¹¹⁴.

Absorption and distribution and metformin is quite complex and requires the intervention of small intestine, the liver and kidneys. The drug has an oral bioavailability of 40-60% and is completely absorbed during the first 6 hours after ingestion¹¹⁵, with plasma levels between 54 – 4133 ng/mL¹¹⁶. The varying plasma levels are associated with a variety of plasma membrane transporters belonging to 3 transporter families, whose affinity guarantee metformin's level of absorption (**Table 1**). Once inside the target cell, metformin will influence several aspects of its functionality, including mitochondrial energetics and DNA metabolism. Sun et al.¹¹⁷ published a signaling pathway network analyzing which genes/proteins were relevant in metformin's network. They found that the drug targets 65 upstream genes and some 355 downstream genes, and includes 7 fundamental genetic targets that are partially responsible for its antidiabetic and anticancer effects: CDKN1A, ESR1, MAX, MYC, PPARGC1A, SP1 and STK11¹¹⁷. The signaling cascades that are needed to activate these target proteins can be academically divided in two major groups: AMP-Dependent Kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent; which will be explained shortly.

Table 1. Plasma membrane transporters associated with metformin's absorption.

Name	Class/Type	Locus	Structure	Associated SNPs
Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT)	PMAT: SLC29A4 [OMIM 609149].	7p22.1	PMAT: 11 transmembrane domains, 530 amino acids. Molecular mass of 58 kDa.	
Organic Cation Transporters (OCT)	OCT1: SLC22A1 [OMIM 602607].	6q25.3	OCT1: 12 transmembrane domains, 554 amino acids. Molecular mass ~47 kDa.	<ul style="list-style-type: none"> □ OCT1 420del: reduced metformin transport [191]. □ OCT1 R61C: reduced plasma membrane distribution [191].
	OCT2: SLC22A2 [OMIM 602608].		OCT2: 12 transmembrane domains, 555 amino acids. Molecular mass ~47 kDa.	<ul style="list-style-type: none"> □ OCT2 T199I, -T201M, -A270S: decreased metformin transport [192].
	OCT3: SLC22A3 [OMIM 604842].		OCT3: 12 transmembrane domains, 556 amino acids. Molecular mass ~47 kDa.	<ul style="list-style-type: none"> □ OCT3 T44M: metformin transport increases >50% [193]. □ OCT3 T400I, -V423F: significant reduction of metformin transport [P]. The SNPs is related to structural differences in the pore itself or membrane spanning helices [193].
Multidrug And Toxicity Extrusion Protein (MATE)	MATE1: SLC47A1 [OMIM 609832].	17p11.2	MATE1: 12 transmembrane domains, 570 amino acids. Molecular mass 62 kDa.	<ul style="list-style-type: none"> □ MATE1 rs2252281: better glucose tolerance responses [194]. □ MATE1 loss-of-function variants are associated with higher liver concentrations and lactic acidosis [195]. □ MATE1 rs2289669: associated with reduction of HbA1c levels [196].
	MATE2: SLC47A2 [OMIM 609833].		MATE2: 12 transmembrane domains, 602 amino acids. Molecular mass 62 kDa.	<ul style="list-style-type: none"> □ MATE2 rs12943590: higher renal clearance and lower glucose tolerance responses [194]. □ MATE2 P103R: higher cargo transportation due to higher concentration on plasma membrane [197]. □ MATE2 Y273C: lower plasma membrane localization with lower metformin transport [197].

AMP-Dependent Kinase (AMPK)-dependent mechanism of action of Metformin

The Adenosin Mono-Phosphate-dependent Kinase (AMPK) is perhaps the most important piece in metformin's intracellular signaling pathways. This $\alpha\beta\gamma$ heterotrimeric complex is constituted by 3 subunits: alpha-subunit which is the catalytic fraction beta-subunit¹¹⁸ which functions as a scaffold protein¹¹⁹; and the gamma-subunit which is the AMP/ATP sensor¹²⁰. When metformin enters the target cell, it activates AMPK and its subsequent downstream signaling which includes the following net effects: lower Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) activity, lower expression of lipogenic enzymes and induction of fatty acid oxidation¹²¹. The activation of AMPK relies basically in two pathways: Mitochondrial-dependent and -independent mechanisms. Even though the mechanisms will be explain separately, they are indeed intertwined and will be discussed further.

The Mitochondrial dependent pathway requires the uncoupling of respiratory chain from oxidative phosphorylation, modifying overall cellular energetics¹²². Metformin inhibits Complex I due to interaction with deprotonated copper using molecule chelating mechanisms^{113,114}, and such property has been proposed as a viable anticancer therapy due to cancer cell's upregulation of OCT1 and weaker intracellular redox status^{122,123}. Moreover, inhibition of this Complex was associated with enhanced superoxide production by 260%, increasing oxidative cellular damage and apoptosis induction, key

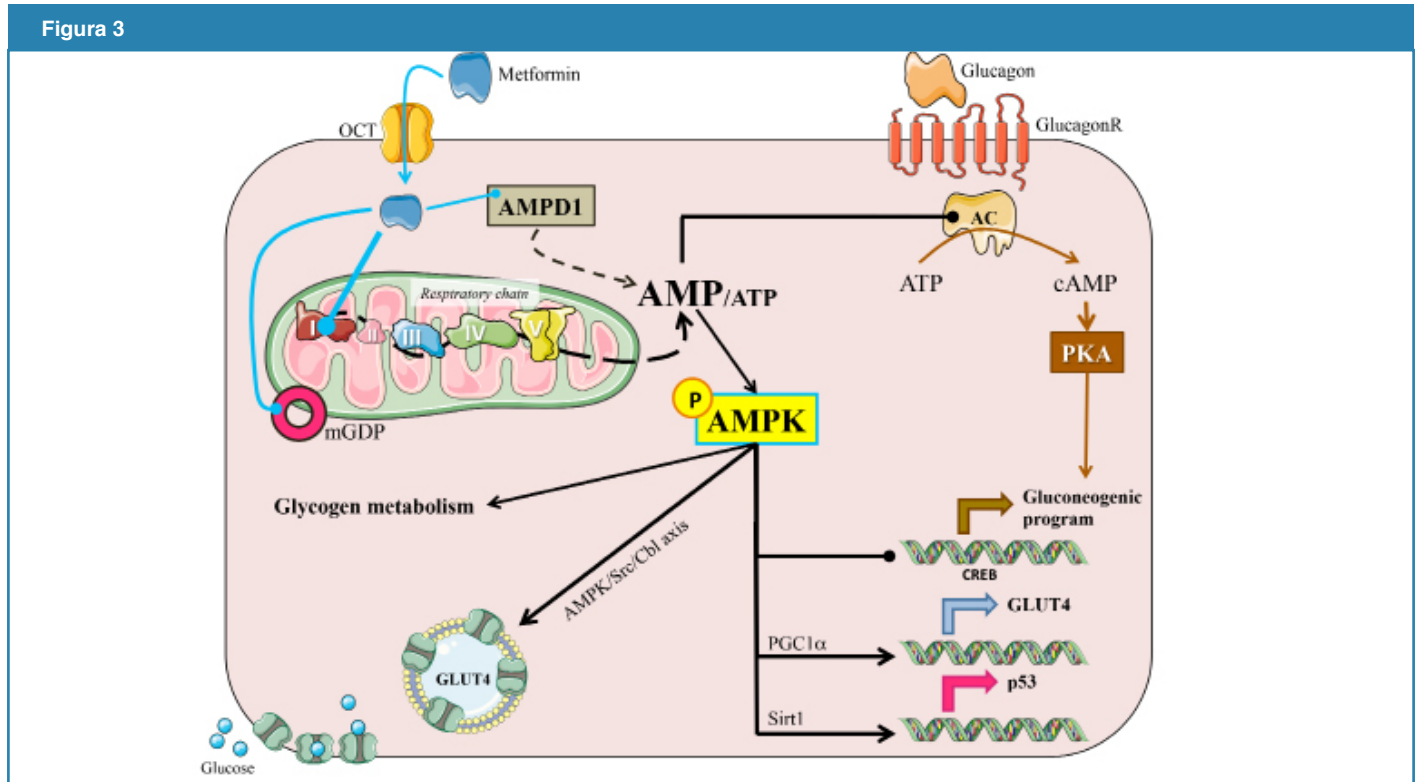
processes in cancer control¹²⁴. Uncoupling between the respiratory chain and Complex V shifts cellular bioenergetics, increasing glycolysis and lactate production¹²², with a resulting overall decrease of ATP levels and progressive elevation of intracellular AMP. Once the ATP/AMP ratio shifts, the gamma-subunit from AMPK changes the cargo in its adenosine-binding sites, switching from ATP to AMP (considered a primed inactive state)¹²², which loses the beta-subunit myristoylated tail from the alpha-subunit, making it susceptible to phosphorylation from upstream AMPK kinases like LKB1 and CaMKK (activated state)^{122,125,126}; **Figure 4**. In accordance to this line of thought, AMPK non-catalytic subunits are more important than previously considered, suggesting that actually beta-subunit is the gatekeeper during metabolic stress sensing and AMPK activation¹²⁷.

Among the Mitochondrial-independent proposed mechanisms for AMPK activation, Ouyang et al.¹²⁸ published that metformin inhibited the enzyme ADP Deaminase, responsible for the conversion of AMP to inosine monophosphate (IMP), increasing the availability of AMP. These findings were corroborated by Vytla and Ochs¹²⁹ that this biguanide increases free AMP and ADP availability, enhanced fatty acid oxidation and gluconeogenesis inhibition, placing the AMPD1 enzyme in a novel role as insulin sensitizer and probable pharmacological target¹³⁰. In fact, modulation of the one-carbon metabolism and interference with folate availability, suggests that metformin actually mimics antifolate drugs by accumulating

5-formimino-THF^{131,132}. The sudden increase in AMP levels has been also associated with inhibition of the Adenilate cyclase (AC) family of enzymes (EC 4.6.1.1). Miller et al.¹³³ published that the inhibition of AC by AMP¹³⁴ results in a blunted Protein Kinase A signal and therefore abrogates glucagon hyperglycemic signals and favors metabolic homeostasis in insulin resistant and diabetic patients¹³⁴, especially those with hyperglucagonemia¹³⁵.

AMPK downstream signaling

Once this “secondary messenger” has been activated, the end results can be classified into 2 groups: a) nuclear effects, which include the modulation of genetic expression of specific set of genes, induction of sirtuins and autophagia, and final modification of metabolic memory programming, and b) cytosolic effects, encompassing glucose transporter-4 (GLUT4) mobilization towards the plasma membrane; **Figure 3**.



Metformin: AMPK-dependent and -independent effects. Metformin has mainly two mechanisms of action. The first, is via its “second messenger” AMPK, which exerts nuclear effects over gluconeogenic genetic program, glucose transporters and housekeeping genes such as p53. Likewise, AMPK is capable of other cytosolic effects such as mobilization of GLUT4 vesicles towards the plasma membrane and interaction with glycogen-related enzymes in order to modify glycogen deposits. The second mechanism is using an AMPK-independent pathway, which included the uncoupling of the respiratory chain and oxidative phosphorylation, inhibition of mitochondrial glycerol phosphate shuttle and the enzyme AMP Deaminase. Interestingly, these mechanisms induce AMP elevation, which is known to allosterically inhibit Adenilate Cyclase (AC), blunting cAMP production and later activation of Protein Kinase A (PKA), literally shutting down Glucagon’s signaling pathway.

Overall Nuclear Effects

The Cyclic-AMP (cAMP) responsive element (CRE)-binding protein depends on the phosphorylation of Ser¹³³ (active state) in the KID domain of the protein via PKA¹³⁶. The CRTCs (cAMP-regulated transitional Co-activators) are cytosolic proteins which mobilize towards the nucleus after cAMP induces dephosphorylation via inhibition of SIK¹³⁷. These co-activators have multiple phosphorylation sites, including one for AMPK, the Ser¹⁷¹ which serves as a negative modulator¹³⁶. The CREB and its DNA binding site CRE are responsible for the expression control of gluconeogenic genes such as Pyruvate Carboxylase, Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1 and Glucose-6-phosphatase¹³⁶⁻¹⁴⁰. AMPK is a major genetic modulator, having major participation in several protein expression machineries, including transporting families, cytoskeleton-related proteins, enzymes, and housekeeping genes.

Indeed, several have made the assumption that AMPK and sirtuins may work hand in hand in managing metabolic

stress, starvation and proper response¹⁴¹. In fact, AMPK and Sirtuin-1 share some common functions, such as inducing GLUT4 translocation¹⁴² and fatty acid oxidation induction¹⁴³, both scenarios being associated with the activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Coactivator 1-alpha. It’s been demonstrated that metformin itself induces SIRT1 activity by incrementing intracellular NAD⁺ levels, resulting in increased SIRT1 activity, including three especial targets: PGC1α, Forkhead Box O1 and Forkhead Box O3¹⁴⁴. The biguanide’s actions rely on AMPK’s ability to increase the expression of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, the key enzyme during NAD⁺ salvage pathways¹⁴⁵, favoring sirtuin activity. Finally, a novel pathway between AMPK and SIRT1 has been described, and it relates to the decreased availability of p53 via metformin-mediated inhibition of MDM2 (murin double minute 2), the ubiquitin-ligase responsible for p53 ubiquitination and destruction¹⁴⁶. Metformin induces AMPK activity in high and low glucose concentrations, yet SIRT1 is only induced by the drug during high-glucose condi-

tions¹⁴⁶. Such effect on p53 could impact in the activation of senescence, DNA repair and aging mechanisms associated with hyperglycemic states. As a side note, another sirtuins seems to participate.

In regards to glucose uptake via insulin-dependent tissues, the Facilitated Glucose Transporter member 4, otherwise known as GLUT4, is perhaps the most important glucose transporter during the postprandial phase, since it correlates with insulin sensitivity and glucose deposition¹⁴⁷. Grisouard et al.¹⁴⁸ have proven that metformin increases the expression of GLUT4 mRNA but not GLUT1 mRNA via AMPK, favoring glucose uptake in insulin-dependent tissues such as adipose and skeletal muscle tissues. Almost 20 years ago, Lenzen et al.¹⁴⁹ demonstrated that metformin could modify the expression of glucose transporters in the small intestine, with increased expression of GLUT5 and SGLT1. By 2005 Walker et al.¹⁵⁰ reported that AMPK induced GLUT2 translocation towards the brush-border membrane (BBM), suggesting that metformin might be involved in other glucose transporter systems. Five years later, Sakar et al.¹⁵¹ confirmed that metformin via-AMPK does redistribute glucose transporters GLUT2 towards the BBM, whereas reducing SGLT1's concentration in this cellular region.

Overall Cytosolic Effects

The translocation of GLUT4 to the plasma membrane has been reviewed elsewhere¹⁵², but certain aspects will be detailed in order to describe the effects of metformin in this process. Insulin downstream pathways depict the phosphorylation and activation of Phosphoinositide-3-kinase, key enzyme in insulin metabolic effects. Once Phosphoinositide-3,4,5 is generated, this serves as an anchor and allosteric activator for the serine/threonine kinase 3-Phosphoinositide-dependent Protein Kinase and PDK2. Both PDK enzymes have Akt/Protein Kinase B as target, but they phosphorylate different targets^{153,154}: PDK2 associates with mTOR/Rictor in order to phosphorylate Ser⁴⁷³, and afterwards, PDK1 phosphorylates Thr³⁰⁸. Once Akt is activated, phosphorylates AS160, a GTPase protein which is known to block VAMP2-vesicles towards the plasma membrane by favoring the generation of Rab-GDP¹⁵⁵. Lee et al.¹⁵⁶ reported that metformin increases phosphorylation of AS160 and enhances the activity of Rab4-GTPase activating protein and even increases phosphorylation of Protein Kinase C-zeta (PKC ζ), modulating insulin-dependent GLUT mobilization towards the plasma membrane and overall improvement of glucose uptake, notions that were previously reported by Thong et al. in 2007¹⁵⁷. The PKC ζ is known to be involved in the dynamics of vesicle traffic via actin remodeling¹⁵⁸, suggesting that metformin also influences cytoskeleton networking. Moreover, Lee et al.¹⁵⁹ also published that metformin stimulates an alternate vesicle-traffic inducing pathways, the AMPK/Src/Cbl axis. The Cbl-CAP-CrkII-C3G-TC10 pathway is an alternate pathway for GLUT4-vesicle mobilization towards the plasma membrane¹⁶⁰.

As a final note, there are other miscellaneous effects attributed to metformin, including modulation of mitochondrial shuttles, like the Glycerol phosphate shuttle. This mechanism of reducing equivalent mobilization is important during keep the respiratory chain active using Complex II as the catapult¹⁶¹. Madiraju et al.¹⁶² confirmed that metformin inhibits the Glycerophosphate Dehydrogenase, which modifies hepatic redox states, decreasing the rate of gluconeogenesis: albeit increasing the chance for lactoacidosis since the conversion of lactate to glucose is seriously blunted in a dose-dependent manner. Similarly, this shuttle seems to be prone to electron leak and could be considered an important site for ROS production using intermediaries such as flavin or semiquinone¹⁶³. Moreover, in 2003 Otto et al.¹⁶⁴ reported that hepatocytes incubated with metformin had impaired gluconeogenesis and interrupted glycogen synthesis as well. AMPK's activity seems to be modulated by carbohydrate-binding via its beta-subunit, and this chemical property seems to be important in glycogen metabolism. During metabolic stress, acute exposure to AMPK is bound to block glycogen synthesis in favor of glucose oxidation and ATP production by phosphorylating Glycogen Synthase at Ser⁸¹⁶⁵. However, chronic activation of AMPK has been known to increase glycogen synthesis due to increased availability of glucose-6-phosphate¹⁶⁶. In fact, AMPK is also known to esoterically associate with Glycogen-phosphorylase¹⁶⁴ and Glycogen debranching enzyme¹⁶⁷ and such interactions seem to depend on the beta-subunit and autophosphorylation of β Thr148 residue¹⁶⁸.

Together is better

The use of glimepiride and metformin in this day and age of new anti-diabetic drugs such as SGLT2 inhibitors¹⁶⁹, can still be justified by the numerous synergistic effects of these "old school" drugs, especially considering their respective pleiotropic effects, albeit considerable lesser side effect. Using an animal model of streptozotocin + high fat diet to induce diabetes in rats, Saad et al.¹⁷⁰ reported that metformin increased ADPN levels, while glimepiride was more powerful when concerning lowering nonesterified fatty acids, suggesting that both drugs exerted cardiovascular protection functions. In fact, metformin/glimepiride combination showed lower crude incidence rated of cardiovascular mortality (20.7 [19.7-21.7]) and lower rates of cardiovascular death (9.6 [8.9-10.3]) when compared with metformin/glibenclamide and metformin/glipizide¹⁷¹. When comparing effect over HbA1c between metformin/glimepiride fixed doses vs. metformin titrating doses, the combination was significantly superior in lowering basal levels¹⁷², even when metformin was up to 2550 mg/day¹⁷³. In fact, there's a plateau effect of metformin at 1500 mg, after which no additional response has been observed^{174,175}.

The combination of low dose of glimepiride and up to 1500mg of metformin has been proven to be effective in managing not only insulin resistance in T2DM, but to properly wield pleiotropic effects that enhance glycemic control. Our laboratory published in 2007²² that 0.5 mg/day of glimepiride with 1500

mg/day of metformin daily is associated with powerful reduction of fasting, postprandial levels, associated with improved HOMA-IR and HOMA- β cell indexes. These findings have been observed in further clinical studies such as the one from Keiko et al.¹⁷⁶, reporting significant and sustained glycemic control when using these drug quantities, even when compared with triple-medication therapy (sitagliptine, metformin and sulfonylurea). Likewise, González-Ortiz et al.¹⁷⁷ reported that 1 mg of glimepiride in combination with metformin (500 mg/day) was more efficacious than glibenclamide (5 mg/day) with metformin in achieving glycemic control and sustained management of uncontrolled T2DM.

Concluding remarks

The sustainability of the effects, the improvement of directly damaged and associated organ dysfunction, acceptable oral tolerability and lower side effects are probably the desired outcomes of any pharmacological therapy, especially for one that is used for long periods of time, such as T2DM pharmacotherapy. Several anti-diabetic drugs have been approved¹⁷⁸, new ones are recently¹⁶⁹ and certainly more will be devised. The pharmacological goal is to standardize which is a better monotherapy and how to choose add-on medication onwards, reflected in the latest management guide sponsored by the American and European diabetes agencies¹⁷⁹. The individual effects of glimepiride over metformin could very much improve the patient's metabolic and cardiovascular profiles, especially when such benefits are obtained with lower dosages than the standard¹⁷⁰⁻¹⁷⁷. Such properties not only could guarantee adherence to the oral medication but could enhance the prognosis of T2DM patients, especially in the younger patients.

Acknowledgments

This work was supported by Research Grant no.

Disclosure

There are no financial or other contractual agreements that might cause conflict of interests.

References

- Loubatieres A. The hypoglycemic sulfonamides: history and development of the problem from 1942 to 1955. *Ann N Y Acad Sci.* 1957;71:4-11
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:737-54.
- Melander A, Bitzen PO, Faber O, Groop L. Sulphonylurea antidiabetic drugs, an update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs.* 1989;37:58-72.
- Ylitalo P, Oksala H, Pitkajarvi T. Comparison of acute and prolonged effects of glibenclamide and chlorpropamide in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Arzneimittelforschung.* 1985;35:1596-9.
- Matz R. Hyponatremia and sulfonylureas. *Diabetes Care.* 1984;7:201-2.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP, IV Boyd AE, III Gonzalez G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson DA. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science.* 1995;268:423-6.
- Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature.* 2006;440:470-6.
- Shi NQ, Ye B, Makielski JC. Function and distribution of the SUR isoforms and splice variants. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39:51-60.
- Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51(suppl 3):S368-S376.
- Bryan J, Aguilar Bryan L. Sulfonylurea receptors: ABC transporters that regulate ATP-sensitive K⁺ channels. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1461:285-303.
- Löffler-Walz C, Hambrock A, Quast U. Interaction of K(ATP) Control channel modulators with sulfonylurea receptor SUR2B: implication for tetramer formation and allosteric coupling of subunits. *Mol Pharmacol.* 2002;61:407-14.
- Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, Aguilar-Bryan L, Gagel RF, Bryan J. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995;268:426-9.
- Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M, Rutter GA. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K⁺ channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes.* 2008;57:1595-604.
- Geisen K. Special pharmacology of the new sulfonylurea glimepiride. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38:1120-30.
- Nguyen C, Pan J, Charles MA. Preclinical studies of glimepiride. *Drugs Today (Barc).* 1998; 34(5):391-400.
- Efanova IB, Zaitsev SV, Zhivotovsky B, Kohler M, Efenic S, Orrenius S, Berggren PO: Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells: a process dependent on intracellular Ca²⁺ concentration. *J Biol Chem.* 1998; 273: 33501-7.
- Iwakura T, Fujimoto S, Kagimoto S, Inada A, Kubota A, Someya Y, Ihara Y, Yamada Y, Seino Y: Sustained enhancement of Ca(2+) influx by glibenclamide induces apoptosis in RINm5F cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;271:422-8.
- Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY: Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:501-6.
- Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Boggi U, Mosca F, Benzi L, Del Prato S, Marchetti P: Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *J Diabetes Complications.* 2005;19:60-4
- Lupi R, Del Prato S. β -cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes Metab.* 2008;34:S56-64.
- Mohamed NA, Zaitone SA, Moustafa YM. Effect of sitagliptin in combination with glimepiride on glycemic control and islet cell diameter/proliferation in a model of type 2 diabetic rats. *IOSR Journal Of Pharmacy* 2013;3:72-80.
- Bermúdez-Pirela VJ1, Cano C, Medina MT, Souki A, Lemus MA, Leal EM, Seyfi HA, Cano R, Ciscek A, Bermúdez-Arias F, Contreras F, Israili ZH, Hernández-Hernández R, Valasco M. Metformin plus low-dose glimepiride significantly improves Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA(IR)) and beta-cell function (HOMA(beta-cell)) without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther* 2007;14:194-202.
- Hribal ML, D'Alfonso R, Giovannone B, Lauro D, Liu YY, Borboni P, Federici M, Lauro R, Sesti G. The sulfonylurea glimepiride regulates intracellular routing of the insulin-receptor complexes through their interaction with specific protein kinase C isoforms. *Mol Pharmacol.* 2001;59:322-30.
- Haupt A, Kausch C, Dahl D, Bachmann O, Stumvoll M, Häring HU, Matthaei S. Effect of glimepiride on insulin-stimulated glycogen syn-

- thesis in cultured human skeletal muscle cells: a comparison to glibenclamide. *Diabetes Care*. 2002;25:2129-32.
25. Samuel VT, Liu ZX, Wang A, Beddow SA, Geisler JG, Kahn M, Zhang XM, Monia BP, Bhanot S, Shulman GI. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2007;117:739-45.
 26. Dasgupta S, Bhattacharya S, Maitra S, Pal D, Majumdar SS, Datta A, Bhattacharya S. Mechanism of lipid induced insulin resistance: activated PKCε is a key regulator. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:495-506.
 27. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, Tajima N. Comparison of the effects of glimepiride and glibenclamide on adipose tissue tumour necrosis factor-α mRNA expression and cellularity. *Diabetes Obes Metabol*. 2004;6:28.
 28. Müller G. The mode of action of the antidiabetic drug glimepiride beyond insulin secretion. *Curr Med Chem Immun Endoc Metab Agents*. 2005;5:499-518.
 29. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:S23.
 30. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*. 2003;52:1355.
 31. Bähr A, von Holtey M, Müller G, Eckel J. Direct stimulation of myocardial glucose transport and glucose transporter-1 (GLUT1) and GLUT4 protein expression by the sulfonylurea glimepiride. *Endocrinol*. 1995;136:2547.
 32. Hausenloy DJ, Wynne AM, Mocanu MM, Yellon DM. Glimepiride treatment facilitates ischemic preconditioning in the diabetic heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:263-9.
 33. Müller, G.; Geisen, K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. *Horm Metab Res*. 1996;28:469.
 34. Takada Y, Takata Y, Iwanishi M, Imamura T, Sawa T, Morioka H, Ishihara H, Ishiki M, Usui I, Temaru R, Urakaze M, Satoh Y, Inami T, Tsuda S, Kobayashi M. Effect of glimepiride (HOE 490) on insulin receptors of skeletal muscles from genetically diabetic KK-Ay mouse. *Eur J Pharmacol*. 1996;308:205.
 35. Kramer W, Müller G, Girbig F, Gutjahr U, Kowalewski S, Hartz D, Summ HD. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β-cell sulfonylurea receptor II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [³H]glimepiride. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1191:278-90.
 36. Anderson RGW, Jacobsen K. A role for lipid shells in targeting proteins to caveolae, rafts, and other lipid domains. *Science* 2002;296:1821.
 37. Müller G, Dearey EA, Pünter J. The sulphonylurea drug, glimepiride, stimulates release of glycosylphosphatidylinositol-anchored plasma-membrane proteins from 3T3 adipocytes. *J Biochem J*. 1993;289:509-21.
 38. Movahedi S, Hooper N. Insulin stimulates the release of the glycosyl phosphatidylinositol-anchored membrane dipeptidase from 3T3-L1 adipocytes through the action of a phospholipase C. *Biochem J*. 1997;326:531.
 39. Müller G, Dearey EA, Korndörfer A, Bandlow W. Stimulation of a glycosyl-phosphatidylinositol-specific phospholipase by insulin and the sulfonylurea, glimepiride, in rat adipocytes depends on increased glucose transport. *J Cell Biol* 1994;126:1267.
 40. Müller G, Welte S. Concepts and options for current insulin research and future anti-diabetic therapy. *Recent Res Develop Endocrinol*. 2002;3:401.
 41. Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm Metab Res*. 1996;28:451.
 42. Gabriellsson BG, Karlsson AC, Lönn M, Olofsson LE, Johansson JM, Torgerson JS, Sjöström L, Carlsson B, Eden S, Carlsson LM. Molecular characterization of a local sulfonylurea system in human adipose tissue. *Mol Cell Biochem*. 2004;258:65.
 43. Müller G, Hanekop N, Kramer W, Bandlow W, Frick W. Interaction of phosphoinositolyglycan(-peptides) with plasma membrane lipid rafts of rat adipocytes. *Arch Biochem Biophys* 2002;408:17.
 44. Hoop CL, Sivanandam VN, Kodali R, Srnc MN, van der Wel PC. Structural characterization of the caveolin scaffolding domain in association with cholesterol-rich membranes. *Biochemistry*. 2012;51:90-9.
 45. Müller G, Jung C, Wied S, Welte S, Frick W. Insulin-mimetic signaling by the sulfonylurea glimepiride and phosphoinositolyglycans involves distinct mechanisms for redistribution of lipid raft components. *Biochemistry*. 2001;40:14603-20.
 46. Harder T1, Scheiffele P, Verkade P, Simons K. Lipid domain structure of the plasma membrane revealed by patching of membrane components. *J Cell Biol*. 1998;141:929-42.
 47. The ENZYME entry: EC 2.7.10.2. Available at <http://enzyme.expasy.org/EC/2.7.10.2>. Last accessed june 2015.
 48. Rickles RJ, Botfield MC, Weng Z, Taylor JA, Green OM, Brugge JS, Zoller MJ. Identification of Src, Fyn, Lyn, PI3K and Abl SH3 domain ligands using phage display libraries. *EMBO J*. 1994;13:5598-604.
 49. Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:56-68.
 50. Puddu A, Salani B, Cordera R, Viviani GL, Maggi D. Caveolin-1 is essential for glimepiride-induced insulin secretion in the pancreatic betaTC-6 cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;375:235-7.
 51. Sun W, Hu K. Role for SUR2A in coupling cardiac K(ATP) channels to caveolin-3. *Cell Physiol Biochem*. 2010;25:409-18.
 52. Davies LM, Purves GI, Barrett-Jolley R, Dart C. Interaction with caveolin-1 modulates vascular ATP-sensitive potassium (KATP) channel activity. *J Physiol*. 2010;588: 3255-66.
 53. Dart C. Indirect Channel Regulation by Cholesterol: The Role of Caveolae and Caveolins in Regulating KATP Channel Function, in Cholesterol Regulation of Ion Channels and Receptors (eds I. Levitan and F. J. Barrantes), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2012.
 54. Laudet V, Hänni C, Coll J, Catzeflis F, Stéhelin D.. Evolution of the nuclear receptor gene superfamily. *EMBO J*. 1992;11:1003-13.
 55. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990;347:645-50.
 56. Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, Curtis RK, Jimenez-Linan M, Blount M, Yeo GS, Lopez M, Seppänen-Laakso T, Ashcroft FM, Oresic M, Vidal-Puig A. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet* 2007;3:e64.
 57. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:3-11.
 58. Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:351-63.
 59. Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1007-22.
 60. Lecka-Czernik B. PPARγ, an essential regulator of bone mass: Metabolic and molecular cues. *IBMS BoneKey*. 2010;7:171-81.
 61. Chih-Hao Lee, Peter Olson, and Ronald M. Evans. Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Endocrinology*. 2003;144:2201-7.
 62. Gearing KL, Gottlicher M, Teboul M, Widmark E, Gustafsson JA. In-

- teraction of the peroxisome-proliferator-activated receptor and retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1440-4.
63. Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771:936-51.
 64. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Liñan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, Flier JS. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997;99:2416-22.
 65. Fredenrich A, Grimaldi PA. PPAR delta: an incompletely known nuclear receptor. *Diabetes Metab*. 2005;31:23-7.
 66. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*. 1996;137:354-66.
 67. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman B; mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev*. 1994;8:1224-34.
 68. Vidal-Puig A, Jimenez-Liñan M, Lowell BB, et al. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest*. 1996;97:2553-61.
 69. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994;79:1147-56.
 70. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol*. 1996;16:3410-19.
 71. Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*. 1995;83:813-9.
 72. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell*. 1995;83:803-12.
 73. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:4312-17.
 74. Dussault I, Forman BM. Prostaglandins and fatty acids regulate transcriptional signaling via the peroxisome proliferator activated receptor nuclear receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2000;62:1-13.
 75. McIntyre TM, Pontsler AV, Silva AR, St Hilaire A, Xu Y, Hinshaw JC, Zimmerman GA, Hama K, Aoki J, Arai H, Prestwich GD. Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPARgamma agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2003;100:131-6.
 76. Rocchi S, Picard F, Vamecq J, Gelman L, Potier N, Zeyer D, Dubuquoy L, Bac P, Champy MF, Plunket KD, Leesnitzer LM, Blanchard SG, Desreumaux P, Moras D, Renaud JP, Auwerx J. A unique PPAR-gamma ligand with potent insulin-sensitizing yet weak adipogenic activity. *Mol Cell*. 2001;8:737-47.
 77. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*. 1997;272:3406-10.
 78. Goyal SN, Bharti S, Bhatia J, Nag TC, Ray R, Arya DS. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-gamma agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:533-4.
 79. Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, Blazevic T, Schwaiger S, Rollinger JM, Heiss EH, Schuster D, Kopp B, Bauer R3, Stuppner H, Dirsch VM, Atanasov AG. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ): a review. *Biochem Pharmacol*. 2014;92:73-89.
 80. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:239-63.
 81. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*. 1998;93:229-40.
 82. Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 1996;12:335-63.
 83. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20:649-88.
 84. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-6.
 85. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*. 1992;68:879-87.
 86. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*. 2004;10:355-61.
 87. Feige JN, Auwerx J. Transcriptional coregulators in the control of energy homeostasis. *Trends Cell Biol*. 2007;17:292-301.
 88. Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;205:1-8.
 89. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, Devchand P, Wahli W, Willson TM, Lenhard JM, Lehmann JM. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:4318-23.
 90. Cuaranta-Monroy I, Kiss M, Simandi Z, Nagy L. Genome-wide effects of PPAR gamma in macrophages and dendritic cells – revealing complexity through systems biology. *Eur J Clin Invest*. 2015 DOI: 10.1111/eci.12491.
 91. Schneider C, Nobs SP, Kurrer M, Rehrauer H, Thiele C, Kopf M. Induction of the nuclear receptor PPAR-γ by the cytokine GM-CSF is critical for the differentiation of fetal monocytes into alveolar macrophages. *Nat Immunol*. 2014;15:1026-37.
 92. Chawla A. Control of Macrophage Activation and Function by PPARs. *Circulation Res*. 2010;106:1559-69.
 93. Müller G, Satoh Y, Geisen K. Extraprostatic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:S115-S137.
 94. Müller G, Wied S. The sulfonylurea drug, glimepiride, stimulates glucose transport, glucose transporter translocation, and dephosphorylation in insulin-resistant rat adipocytes in vitro. *Diabetes*. 1993;42:12:1852-67.
 95. Overkamp D, Volk A, Maerker E, Heide PE, Wahl HG, Rett K, Häring HU. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2065-73.
 96. Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor γ agonistic activity. *J Biol Chem*. 2005;280:23653-9.
 97. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, Nomura N, Miyazaki A, Iguchi A. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26:285-9.
 98. Takahashi A, Nagashima K, Hamasaki A, Kuwamura N, Kawasaki Y, Ikeda H, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y. Sulfonylurea and glinide reduce insulin content, functional expression of K(ATP) channels, and accelerate apoptotic beta-cell death in the chronic phase. *Diabetes*

99. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:501-6.
100. Efanova IB, Zaitsev SV, Zhivotovsky B, Köhler M, Efendić S, Orrenius S, Berggren PO. Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells. A process dependent on intracellular Ca²⁺ concentration. J Biol Chem. 1998;273:33501-7.
101. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
102. Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sasaki S, Fujii M, Maeda Y, Morinaga H, Nomura M, Kobayashi K, Takayanagi R. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic β-cell line, MIN6. Metabolism. 2008;57:1038-45.
103. Ueba H, Kuroki M, Hashimoto S, Umemoto T, Yasu T, Ishikawa SE, Saito M, Kawakami M. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. Atherosclerosis. 2005;183:35-9.
104. Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Boggi U, Mosca F, Benzi L, Del Prato S, Marchetti P. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. J Diabetes Complications 2005;19:60-4.
105. Remedi MS, Nichols CG. Chronic antidiabetic sulfonylureas in vivo: reversible effects on mouse pancreatic β-cells. PLoS Med. 2008;5:e206.
106. Bermúdez V, Cano R, Cano C, Bermúdez F, Leal E, Acosta K, Mengual E, Arraiz N, Briceño C, Gómez J, Bustamante M, Aparicio D, Cabrera M, Valdelamar L, Rodríguez M, Manuel V, Hernández R. Homeostasis model assessment (HOMA) as surrogate insulinization criteria in patients with type 2 diabetes. Am J Ther. 2008;15:409-16.
107. Chen K. Athero-protective actions of two oral antidiabetic drugs: Suppression of inflammation and oxidative stress. J Cardiovasc Dis Res. 2012;3:3-4.
108. Wu JS, Lin TN, Wu KK. Rosiglitazone and PPAR-gamma overexpression protect mitochondrial membrane potential and prevent apoptosis by upregulating anti-apoptotic Bcl-2 family proteins. J Cell Physiol. 2009;220:58-71.
109. Fong WH, Tsai HD, Chen YC, Wu JS, Lin TN. Anti-apoptotic actions of PPAR-gamma against ischemic stroke. Mol Neurobiol. 2010;41:180-6.
110. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 1996; 30: 359-371.
111. Rao NK, Annapurna MM. Copper and nickel complexes of metformin: synthesis, characterization and pharmacodynamic evaluation. JASA 2007;3:43-6.
112. Horn D, Barrientos A. Mitochondrial copper metabolism and delivery to cytochrome c oxidase. IUBMB Life. 2008;60:421-9.
113. Zhu M, Lu L, Yang P, Jin X. Bis(1,1-di-methyl-biguanido)copper(II) octahydrate. Acta Cryst. 2002;E58:m217-m219.
114. Rozas I, Sánchez-Sanz G, Alkorta I, Elguero J. Solvent effects on guanidinium-anion interactions and the problem of guanidinium Y-aromaticity. J Physical Organic Chem. 2013;26:378-85.
115. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 1996;30:359-71.
116. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H, Brosen K. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. Pharmacogenet Genomics. 2011;21:837-50.
117. Sun J, Zhao M, Jia P, Wang L, Wu Y, Iverson C, Zhou Y, Bowton E, Roden DM, Denny JC, Aldrich MC, Xu H, Zhao Z. Deciphering Signaling Pathway Networks to Understand the Molecular Mechanisms of Metformin Action. PLoS Comput Biol. 2015;11:e1004202.
118. Crute BE, Seefeld K, Gamble J, Kemp BE, Witters LA. Functional domains of the alpha1 catalytic subunit of the AMP-activated protein kinase. J Biol Chem. 1998;273:35347-54.
119. Iseli TJ, Walter M, van Denderen BJ, Katsis F, Witters LA, Kemp BE, Michell BJ, Stapleton D. AMP-activated protein kinase beta subunit tethers alpha and gamma subunits via its C-terminal sequence (186-270). J Biol Chem. 2005;280:13395-400.
120. Scott JW, Hawley SA, Green KA, Anis M, Stewart G, Scullion GA, Norman DG, Hardie DG. CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations. J Clin Invest. 2004;113:274-84.
121. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest. 2001;108:1167-74.
122. Andrzejewski S, Gravel SP, Pollak M, St-Pierre J. Metformin directly acts on mitochondria to alter cellular bioenergetics. Cancer Metab. 2014;2:12.
123. Luengo A, Sullivan LB, Heiden MG. Understanding the complex-ity of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy. BMC Biol. 2014;12:82.
124. Matsuzaki S, Humphries KM. Selective inhibition of deactivated mitochondrial complex I by biguanides. Biochemistry. 2015;54:2011-21.
125. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. Diabetes. 2002;51:2420-5.
126. Meng S, Cao J, He Q, Xiong L, Chang E, Radovick S, Wondisford FE, He L. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the αβγ heterotrimeric complex. J Biol Chem. 2015;290:3793-802.
127. Oakhill JS, Chen ZP, Scott JW, Steel R, Castelli LA, Ling N, Macaulay SL, Kemp BE. β-Subunit myristoylation is the gatekeeper for initiating metabolic stress sensing by AMP-activated protein kinase (AMPK). Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:19237-41.
128. Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. J Biol Chem. 2011;286:1-11.
129. Vytla VS, Ochs RS. Metformin increases mitochondrial energy formation in L6 muscle cell cultures. J Biol Chem. 2013;288:20369-77.
130. Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Sugimoto N, Shintani T, Tandellin A, Hirase T, Holmes EW, Morisaki T. AMPD1: a novel therapeutic target for reversing insulin resistance. BMC Endocr Disord. 2014;14:96.
131. Corominas-Faja B, Quirantes-Pinó R, Oliveras-Ferreros C, Vazquez-Martin A, Cufí S, Martin-Castillo B, Micol V, Joven J, Segura-Carretero A, Menendez JA. Metabolomic fingerprint reveals that metformin impairs one-carbon metabolism in a manner similar to the antifolate class of chemotherapy drugs. Aging (Albany NY). 2012;4:480-98.
132. Menendez JA, Joven J. One-carbon metabolism: an aging-cancer crossroad for the gerosuppressant metformin. Aging (Albany NY). 2012;4:894-8.
133. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. Nature. 2013;494:256-60.
134. Johnson RA. Adenyl Cyclases. In Encyclopedia of Molecular Pharmacology, Editors Dr Stefan Offermanns and Dr. Walter Rosenthal. 2008, pp 28-37. DOI • 10.1007/978-3-540-38918-7_3
135. Cao J, Meng S, Chang E, Beckwith-Fickas K, Xiong L, Cole RN, Radovick S, Wondisford FE, He L. Low concentrations of metformin suppress glucose production in hepatocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK). J Biol Chem. 2014;289:20435-46.
136. Altarejos JY, Montminy M. CREB and the CRTC co-activators: sen-

- sors for hormonal and metabolic signals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12:141-51.
137. Bittinger MA, McWhinnie E, Meltzer J, Iourgenko V, Latario B, Liu X, Chen CH, Song C, Garza D, Labow M. Activation of cAMP response element-mediated gene expression by regulated nuclear transport of TORC proteins. *Curr Biol.* 2004;14:2156-61.
 138. Leahy P, Crawford DR, Grossman G, Gronostajski RM, Hanson RW. CREB binding protein coordinates the function of multiple transcription factors including nuclear factor I to regulate phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription. *J Biol Chem.* 1999;274:8813-22.
 139. Thonpho A, Sereeruk C, Rojvirat P, Jitrapakdee S. Identification of the cyclic AMP responsive element (CRE) that mediates transcriptional regulation of the pyruvate carboxylase gene in HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393:714-9.
 140. Kodama S, Moore R, Yamamoto Y, Negishi M. Human nuclear pregnane X receptor cross-talk with CREB to repress cAMP activation of the glucose-6-phosphatase gene. *Biochem J.* 2007;407:373-81.
 141. Fulco M, Sartorelli V. Comparing and Contrasting the Roles of AMPK and SIRT1 in Metabolic Tissues. *Cell Cycle.* 2008;7:3669-79.
 142. Breen DM, Sanli T, Giacca A, Tsiani E. Stimulation of muscle cell glucose uptake by resveratrol through sirtuins and AMPK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374:117-22.
 143. Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim SH, Mostoslavsky R, Alt FW, Wu Z, Puigserver P. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J.* 2007;26:1913-23.
 144. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature.* 2009;458:1056-60.
 145. Caton PW, Nayuni NK, Kieswich J, Khan NQ, Yaqoob MM, Corder R. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5. *J Endocrinol.* 2010;205:97-106.
 146. Nelson LE, Valentine RJ, Cacicedo JM, Gauthier MS, Ido Y, Ruderman NB. A novel inverse relationship between metformin-triggered AMPK-SIRT1 signaling and p53 protein abundance in high glucose-exposed HepG2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;303:C4-C13.
 147. Gibbs EM, Stock JL, McCoid SC, Stukenbrok HA, Pessin JE, Stevenson RW, Milici AJ, McNeish JD. Glycemic improvement in diabetic db/db mice by overexpression of the human insulin-regulatable glucose transporter (GLUT4). *J Clin Invest.* 1995;95:1512-8.
 148. Grisouard J, Timper K, Radimerski TM, Frey DM, Peterli R, Kola B, Korbonits M, Herrmann P, Krähenbühl S, Zulewski H, Keller U, Müller B, Christ-Crain M. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:1736-45.
 149. Lenzen S, Lortz S, Tiedge M. Effect of metformin on SGLT1, GLUT2, and GLUT5 hexose transporter gene expression in small intestine from rats. *Biochem Pharmacol.* 1996;51:893-6.
 150. Walker J, Jijon HB, Diaz H, Salehi P, Churchill T, Madsen KL. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICAR) enhances GLUT2-dependent jejunal glucose transport: a possible role for AMPK. *Biochem J.* 2005;385:485-91.
 151. Sakar Y, Meddah B, Faouzi MA, Cherrah Y, Bado A, Ducroc R. Metformin-induced regulation of the intestinal D-glucose transporters. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61:301-7.
 152. Klip A, Sun Y, Chiu TT, Foley KP. Signal transduction meets vesicle traffic: the software and hardware of GLUT4 translocation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;306:C879-86.
 153. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science.* 2005;307:1098-101.
 154. Tsuchiya A, Kanno T, Nishizaki T. PI3 kinase directly phosphorylates Akt1/2 at Ser473/474 in the insulin signal transduction pathway. *J Endocrinol.* 2013;220:49-59.
 155. Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E29-37.
 156. Lee JO, Lee SK, Jung JH, Kim JH, You GY, Kim SJ, Park SH, Uhm KO, Kim HS. Metformin induces Rab4 through AMPK and modulates GLUT4 translocation in skeletal muscle cells. *J Cell Physiol.* 2011;226:974-81.
 157. Thong FS, Bilan PJ, Klip A. The Rab GTPase-activating protein AS160 integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulating GLUT4 traffic. *Diabetes.* 2007;56:414-23.
 158. Luiken JJ, Ouwens DM, Habets DD, van der Zon GC, Coumans WA, Schwenk RW, Bonen A, Glatz JF. Permissive action of protein kinase C-zeta in insulin-induced CD36- and GLUT4 translocation in cardiac myocytes. *J Endocrinol.* 2009;201:199-209.
 159. Lee JO, Lee SK, Kim JH, Kim N, You GY, Moon JW, Kim SJ, Park SH, Kim HS. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. *J Biol Chem.* 2012;287:44121-9.
 160. Liu J, DeYoung SM, Hwang JB, O'Leary EE, Saltiel AR. The roles of Cbl-b and c-Cbl in insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem.* 2003;278:36754-62.
 161. Brisson D, Vohl MC, St-Pierre J, Hudson TJ, Gaudet D. Glycerol: a neglected variable in metabolic processes? *Bioessays.* 2001;23:534-42.
 162. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, Jurczak MJ, Camporez JP, Lee HY, Cline GW, Samuel VT, Kibbey RG, Shulman GI. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510:542-6.
 163. Mráček T, Drahotka Z, Houštěk J. The function and the role of the mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase in mammalian tissues. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1827:401-10.
 164. Otto M, Breinholt J, Westergaard N. Metformin inhibits glycogen synthesis and gluconeogenesis in cultured rat hepatocytes. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5:189-94.
 165. Carling D, Hardie DG. The substrate and sequence specificity of the AMP-activated protein kinase. Phosphorylation of glycogen synthase and phosphorylase kinase. *Biochim Biophys Acta.* 1989;1012:81-6.
 166. Hunter RW, Treebak JT, Wojtaszewski JF, Sakamoto K. Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. *Diabetes.* 2011;60:766-74.
 167. Sakoda H, Fujishiro M, Fujio J, Shojima N, Ogihara T, Kushiyama A, Fukushima Y, Anai M, Ono H, Kikuchi M, Horike N, Viana AY, Uchiyama Y, Kurihara H, Asano T. Glycogen debranching enzyme association with beta-subunit regulates AMP-activated protein kinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289:E474-81.
 168. Oligschlaeger Y, Miglianico M, Chanda D, Scholz R, Thali RF, Tuerk R, Stapleton DI, Gooley PR, Neumann D. The recruitment of AMP-activated protein kinase to glycogen is regulated by autophosphorylation. *J Biol Chem.* 2015;290:11715-28.
 169. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e143.
 170. Saad MI, Kamel MA, Hanafi MY. Modulation of Adipocytokines Production and Serum NEFA Level by Metformin, Glimepiride, and Sitagliptin in HFD/STZ Diabetic Rats. *Biochem Res Int.* 2015;2015:138134.
 171. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, Torp-Pedersen C6 Gislason G7 Køber L. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes

and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality--a retrospective nationwide study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107:104-12.

172. Kim HS, Kim DM, Cha BS, Park TS, Kim KA, Kim DL, Chung CH, Park JH, Jang HC, Choi DS. Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *J Diabetes Investig.* 2014;5:701-8.
173. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2001;18:828-34.
174. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103:491-7.
175. Fujioka K, Brazg RL, Raz I, Bruce S, Joyal S, Swanink R, Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:28-39.
176. Arai K, Maeda H, Shirabe S, Yamamoto R, Kumakura A, Yamauchi M, Hirao T, Hirao S, Hirao K. Both glimepiride and high-dose metformin are important for sustained glucose lowering in Japanese type 2 diabetes patients on glimepiride-sitagliptin-metformin therapy: sub-analysis of a single-center, open-label, randomized study. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:442-6.
177. González-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martínez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, Islas-Andrade S, Arechavaleta-Granell R, González-Canudas J, Rodríguez-Morán M, Zavala-Suárez E, Ramos-Zavala MG, Metha R, Revilla-Monsalve C, Beltrán-Jaramillo TJ. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23:376-9.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

En la primera posición dentro del área de Biomedicina



Gobierno Bolivariano de Venezuela

Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias



002 285

Caracas, 16 JUN. 2010

Ciudadano

Manuel Velasco

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica
Edificio Ciencias Básicas
Calle Pirineo, Ofic. 328
San José, Caracas.-

Nos dirigimos a usted en virtud de comunicarle los resultados de la Evaluación Integral a la que fue sometida su publicación, en el proceso que anualmente convoca el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT).

En este sentido, la publicación **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, correspondiente al REG-1997000108, obtuvo una calificación promedio total de **82,52 puntos**, quedando ubicada en la posición **1ª** dentro del área de Biomedicina. Estos resultados podrán ser consultados en la página web del FONACIT (<http://www.fonacit.gob.ve/convocatorias.asp?id=68>).

Asimismo, hemos considerado importante hacer de su conocimiento las opiniones que emitieron los árbitros externos que participaron en dicha evaluación, con la finalidad de que atendiendo a estas observaciones pueda mejorar la calidad y gestión de la revista que conduce. A continuación se anexan las transcripciones textuales de las observaciones emitidas por los evaluadores.

A la espera de sus consideraciones, le saluda cordialmente,


Ricardo Molina Peñañoza
Presidente
Decreto N° 7.226 de fecha 08-02-10.
Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 5.961 de fecha 11-02-10

FG/LMR/lmr.-
052-239
24/05/2010

Torre Ministerial, esquina El Chorro, Av.



COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

Armando Aranda Anzaldo
UAEM, México
Nicholas Cop
Nicholas Cop Consulting, USA
Arturo Cherbowski Lask
Universidad México
Lourdes Perla Basurto
UCol, México
Elena Fernández Sánchez
CSIC, España
Sueli Mara Suárez Pinto Ferreira
USP, Brasil
Gustavo E. Fischman
ASU, USA
Said Gil Infante
Colpos, México
Jesús Lau Noriega
UV, México
Wilson López López
PUJ, Colombia
Carlos de Mattos Ponti
PUC, Chile
Félix Moya Anegon
Scimago Research Group, España
Ana Luz Quintanilla Montoya
UABC, México
Dominique Saugy de Babini
CLACSO, Argentina
Eduardo Aguado López
Redalyc-UAEM
Rosario Rogel Salazar
Redalyc-UAEM



El Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina,
el Caribe, España y Portugal

Hace constar que la revista

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Ha cubierto satisfactoriamente los criterios de calidad editorial considerados en el metodología Redalyc, por lo que su indización ha sido ratificada por los integrantes del Comité Científico Redalyc.

Se extiende la presente constancia de indización en el mes de septiembre del año 2010 con una validez de tres años a partir de su fecha de expedición.

8 años haciendo visible la ciencia iberoamericana

www.revistaavft.com.ve



/REV.MEDICAS



@RevistasMedicas