

Nuevo tratamiento para colesterol HDL con Trichosanthin A y metformina en prediabetes: ensayo clínico controlado

Aportación original
Vol. 62
Núm. 2

New treatment for HDL cholesterol with Trichosanthin A and metformin in prediabetes: controlled clinical trial

José Alberto Rojas-Jiménez^{1a}, Vanessa Mota-Sanhua^{1b}, Diana Martínez-Castañeda^{1c}, Nancy Moreno-Vázquez^{1d}, Sandra López-Ríos^{1e}, Alejandro Covarrubias-Cortés^{1f}, José Antonio Jácome-Mondragón^{1g}, Blanca Velázquez-Hernández^{1h}

Resumen

Introducción: en adultos con prediabetes se estima que el 51.2% tiene dislipidemia aterogénica con colesterol HDL bajo y no siempre es diagnosticada, ni tratada. En este estudio se evalúa una nueva intervención agregando un inhibidor de deacetilasa de histonas clase I-II (Trichosanthin A) al manejo estándar de metformina para tratar prediabetes y aumentar el colesterol HDL.

Objetivo: evaluar la eficacia del Trichosanthin A y la metformina de liberación prolongada sobre el incremento del colesterol HDL en mujeres con prediabetes.

Material y métodos: ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado, con estilo de vida intensivo. El grupo 1 con inhibidor de acetilasa de histonas I-II (Trichosanthin A) y metformina de liberación prolongada; el grupo 2 con metformina de liberación prolongada, y el grupo 3 con placebo. La variable de desenlace colesterol HDL se evaluó al inicio y después de 12 semanas. Se incluyeron mujeres de entre 20 y 65 años, con índice de masa corporal 25.0-34.9 y prediabetes.

Resultados: se estudiaron 104 pacientes de sexo femenino, con edad promedio de 46 años (DE + 8.6) e índice de masa corporal promedio de 30.9 (DE + 4.14). En el grupo de Trichosanthin A y metformina de liberación prolongada se observó un incremento del colesterol HDL (2.92 mg/dL; $p = 0.027$).

Conclusiones: el inhibidor de la deacetilasa de histonas I-II (Trichosanthin A) en adición al tratamiento estándar de estilo de vida intensivo y metformina de liberación prolongada incrementa significativamente el colesterol HDL.

Abstract

Background: In adults with prediabetes, it is estimated that 51.2% have atherogenic dyslipidemia with low HDL cholesterol, not always diagnosed or treated. The present study evaluates a new intervention adding a class I-II histone deacetylase inhibitor (Trichosanthin A) to the standard management of metformin to treat prediabetes and increase HDL cholesterol.

Objective: To evaluate the efficacy of Trichosanthin A and prolonged release metformin on the increase in HDL cholesterol in women with prediabetes.

Material and methods: Double-blind randomized controlled trial with lifestyle management. Group 1 with histone I-II deacetylase inhibitor (Trichosanthin A) and extended-release metformin; group 2 with extended-release metformin and group 3 with placebo. The outcome variable HDL cholesterol evaluated at baseline and after 12 weeks. The study included women between 20-65 y.o., body mass index 25.0-34.9 with prediabetes.

Results: The study sample was made up of 104 female patients, average age of 46 years (SD+8.6), average body mass index of 30.9 (SD + 4.14). In the Trichosanthin A and extended-release metformin group, an increase on HDL cholesterol was observed (2.92 mg/dL; $p = 0.027$).

Conclusions: The histone I-II deacetylase inhibitor (Trichosanthin A) in addition to standard intensive lifestyle treatment and extended-release metformin significantly increases HDL cholesterol.

¹Centro Médico ABC, Clínicas Comunitarias. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2267-9339^a, 0000-0002-9502-2397^b, 0000-0001-8674-5115^c, 0009-0007-9075-4285^d, 0000-0003-0034-5001^e, 0000-0001-9492-0083^f, 0000-0002-5638-933X^g, 0000-0002-4266-1531^h

Palabras clave
HDL-Colesterol
Dislipidemias
Estado Prediabético
Obesidad
Metformina



Keywords
Cholesterol, HDL
Dyslipidemias
Prediabetic State
Obesity
Metformin

Fecha de recibido: 09/08/2023

Fecha de aceptado: 14/12/2023

Comunicación con:

Vanessa Mota Sanhua

 vmotas@abchospital.com
 55 5230 8000, extensión 8803

Cómo citar este artículo: Rojas-Jiménez JA, Mota-Sanhua V, Martínez-Castañeda D *et al.* Nuevo tratamiento para colesterol HDL con Trichosanthin A y metformina en prediabetes: ensayo clínico controlado. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(2):e5585. doi: 10.5281/zenodo.10712022

Introducción

El número absoluto de las personas con prediabetes ha crecido sustancialmente durante los últimos 25 años.¹ Se estima que para el 2030 habrá 427 millones de adultos con prediabetes. Las personas con prediabetes presentan mayor riesgo de enfermar o morir debido a complicaciones micro y macrovasculares.²

Es común que el estado prediabético se presente con dislipidemia aterogénica. Se estima que el 51.2% de los pacientes con prediabetes tienen dislipidemia aterogénica.¹ El fenotipo de dislipidemia aterogénica está caracterizado por triglicéridos (TG) elevados, baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y aumento de las partículas pequeñas y densas de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).³

Las dislipidemias más comunes en la población adulta mexicana en el 2021 fueron TG (47.2%), C-HDL bajo (30.8%) y colesterol total alto (24.7%). En las mujeres su prevalencia es más frecuente a partir de los 40 años de edad.⁴

El C-HDL conserva la homeostasis de los lípidos en sangre. Sin embargo, en el paciente con prediabetes, procesos de glicación, oxidación y nitración, afectan los lípidos y el C-HDL pierde sus propiedades antiinflamatorias.^{5,6}

Los medicamentos efectivos para la dislipidemia aterogénica que involucren elevación de C-HDL son escasos.⁷ Se ha identificado que medicamentos como la metformina y el Trichosanthin A, además de su efecto sobre resistencia a la insulina, aumentan el C-HDL por medio de la inhibición de la glicosilación y mitigando los efectos aterogénicos. La explicación de este beneficio se produciría a través de la activación de la cinasa activada por monofosfato de adenina (conocida por sus siglas en inglés como AMPK), inhibiendo la alfa dicarbonil, un residuo de la apolipoproteína, y de esta manera mejora la disfunción del C-HDL. Ésta última, mejora el transporte y disminuye el riesgo cardiovascular.⁸

Por otra parte, en estudios clínicos de plantas medicinales como el Trichosanthin A con efectos hipoglucemiantes al actuar sobre la inhibición de la deacetilasa de histona clase I-II (HDAC, por sus siglas en inglés para *histone deacetylases*) suprime factores proinflamatorios, como la interleucina 1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa,⁹ lo cual atenúa la enfermedad vascular.¹⁰

El tratamiento con Trichosanthin A, inhibidor de la HDAC, aumenta la acetilación de histonas. En un estudio de investigación con Trichosanthin A se encontró que existe reducción del colesterol total y aumento de los canales de potasio

sensibles al adenosín trifosfato (ATP). Estos canales son conocidos por su papel en el estrés metabólico y el daño al miocardio.¹¹

En relación con los indicadores para evaluar prediabetes, el Quantose-RI identifica resistencia a la insulina con analitos intracelulares.¹² Previamente se ha demostrado una correlación positiva entre Quantose-RI y la masa corporal, lo cual respalda el manejo del paciente.^{13,14}

En el presente ensayo clínico en pacientes con prediabetes, sobrepeso u obesidad, se evaluó la mejoría del C-HDL al adicionar al manejo estándar de metformina de liberación prolongada un inhibidor de HDAC (Trichosanthin A). Adicionalmente, se evaluaron los cambios en C-LDL, triglicéridos, colesterol total, Quantose-RI y masa corporal.

Material y métodos

El presente trabajo es un ensayo clínico controlado con grupo placebo, doble ciego y aleatorizado para evaluar la efectividad sobre el impacto en el C-HDL en tres grupos con manejo intensivo en el estilo de vida. El grupo 1 recibió Trichosanthin A y metformina de liberación prolongada; el grupo 2 recibió metformina de liberación prolongada, y el grupo 3 recibió placebo. El estudio forma parte de un ensayo clínico cuyo objetivo fue medir la resistencia a la insulina. Los resultados aquí presentados son resultado de hallazgos secundarios, por lo que no se hizo un cálculo de muestra para datos secundarios.

El estudio se llevó a cabo entre 2018 y 2020 en la Clínica Comunitaria del Centro Médico ABC. Cada 4 semanas se programaron consultas de seguimiento de medicina y nutrición. Al finalizar las 12 semanas se realizaron mensualmente tres consultas médicas y tres de nutrición con recomendaciones de actividad física.

La población de estudio fue seleccionada de acuerdo con los criterios de inclusión que fueron: pacientes de entre 20 y 65 años de edad, sexo femenino, índice de masa corporal (IMC) de 25.0-34.9 y diagnóstico de prediabetes con los criterios para prediabetes de la Asociación Americana de Diabetes¹⁵ (en inglés, *American Diabetes Association* [ADA]): hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5.7 y 6.4%, glucosa alterada de ayuno con valores de glucosa entre 100 y 125 mg/dL o intolerancia a la glucosa con valores de glucosa entre 140 y 199 mg/dL; con o sin hipertensión arterial con manejo médico de acuerdo con las guías nacionales (NOM 030 SSA2 -2009. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento de hipertensión arterial) y con período de lavado de tres meses sin metformina ni estatinas. Se excluyeron los pacientes con comorbilidades

sin control, como enfermedades cardiovasculares (infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca descompensada), renal crónica (grados III al V), hepática, tiroidea y/o de las glándulas suprarrenales, mujeres embarazadas, en período de lactancia, con método anticonceptivo hormonal o con terapia de reemplazo.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Centro Médico ABC, con el número de aprobación: ABC-17-13. Las pacientes fueron invitadas a participar durante la consulta de rutina llevada por su médico familiar. A las pacientes que aceptaron participar en el estudio se les explicó el procedimiento y se les pidió que leyeran y firmaran una carta de consentimiento informado. También se les habló de su derecho a dejar el estudio en cualquier momento, que su participación sería voluntaria y que toda su información está protegida conforme al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud.¹⁶

El desenlace primario fue el C-HDL y las variables secundarias fueron: colesterol total, C-LDL, TG, Quantose-RI e IMC, que se evaluaron antes y después de 12 semanas de intervención. Las muestras de sangre se tomaron en posición supina y después de 10 horas de ayuno. El ayuno se confirmó de manera verbal por parte del paciente antes de tomar la muestra. Las tomas de muestra de sangre se llevaron a cabo con técnicos del Laboratorio Central del Centro Médico ABC, el cual cuenta con las acreditaciones del Colegio Americano de Patólogos. Las variables séricas se analizaron cuantitativa y cualitativamente. En el análisis cualitativo de variables séricas se establecieron las siguientes categorías: El C-HDL alterado se definió como < 50 mg/dL. Las variables secundarias se definieron como: colesterol total alterado: ≥ 190 mg/dL, C-LDL alterado ≥ 100 mg/dL y TG > 150 mg/dL. Se utilizaron los criterios de la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés *American Heart Association* [AHA]) y del Colegio Estadounidense de Cardiología (en inglés *American College of Cardiology* [ACC]).¹⁷ Las determinaciones de lípidos se hicieron mediante el método enzimático con la plataforma analítica modular Cobas® 8000.¹⁸

El análisis de Quantose-RI se basa en un panel de biomarcadores de tres metabolitos: ácido hidroxibutírico (α -HB), linoleil-glicerofosfolina (L-GPC), ácido oleico y la insulina. Los niveles de insulina son medidos por inmunoluminiscencia y los tres metabolitos son detectados por espectrometría de masas/cromatografía líquida. Las concentraciones de los cuatro biomarcadores se combinan y analizan en un algoritmo que genera la puntuación de Quantose-RI (escala 1-120). El punto de corte de Quantose-RI alterado se define > 63 .¹²

El IMC se obtuvo a partir del peso (kg) y la estatura (m). Se estimó al dividir peso en kilogramos entre estatura en metros al cuadrado. La estatura y el peso se midieron con precisión de 0.5 cm y 0.1 kg usando la báscula del analizador de BE Inbody 230 y estadímetro de pared SECA 206. Las nutriólogas, previamente estandarizadas, fueron las evaluadoras.¹⁹ Las mediciones se realizaron en ayuno de 4 horas y en bata desechable.

Intervenciones

Los pacientes fueron asignados mediante muestreo aleatorio simple por la jefa de farmacia intrahospitalaria del Centro Médico ABC a uno de los tres grupos con manejo intensivo en el estilo de vida. El grupo 1 recibió Trichosanthin A (inhibidor de acetilasa de histonas): Trichosanthin A con complejo de manitol molibdato 2 mg/1.6 mg, una tableta dos veces al día y metformina de liberación prolongada en dosis de 500 mg, dos veces al día. El grupo 2 recibió metformina de liberación prolongada en dosis de 500 mg, dos veces al día y placebo, dos cápsulas dos veces al día. El grupo 3 recibió dos cápsulas dos veces al día como placebo. El placebo se preparó en la farmacia intrahospitalaria en presentación de cápsula con fibra en dosis de 1 gramo. La dispensación de medicamentos se realizó por medio de la química farmacéutica de la clínica comunitaria. Mensualmente, los pacientes recibieron su *kit* de medicamento con paquetes de las dosis diarias para un mes a lo largo de 3 meses. Las asignaciones a los tres grupos se realizaron de manera doble ciego. Tanto el paciente como el médico desconocían la asignación a los grupos de tratamiento. La forma de presentación de los tratamientos en los grupos fue diferente, se trató de doble cegamiento de doble simulación.²⁰

Los tres grupos recibieron manejo intensivo del estilo de vida con dieta hipocalórica basada en las guías de nutrición de la Asociación Americana de Diabetes 2018^{21,22} y dieta tipo DASH-2018.^{23,24}

La dieta se diseñó de manera individualizada estimando el gasto energético basal por fórmula de Mifflin.²⁵ La distribución de macronutrientes fue de: 50% hidratos de carbono, 30% grasas y 20% de proteína. El contenido de fibra en el plan de alimentación fue de 30 gramos al día.²⁶

La guía de actividad física consistió en ejercicios de resistencia cardiorrespiratoria por 150 minutos semanales (al menos 30 minutos por día), así como en una rutina anaeróbica de ejercicios de fuerza (2 a 3 sesiones/semana en días no consecutivos). Se siguieron las recomendaciones de la ADA.^{21,27}

Todos los pacientes recibieron asesoría personalizada

por un entrenador físico certificado para pacientes con sobrepeso u obesidad.²⁸ En las consultas mensuales de medicina, nutrición y entrenamiento físico se midieron la adherencia terapéutica y el apego a la dieta y la actividad física. La adherencia terapéutica se definió por los pacientes que no suspendieron el tratamiento por cinco días o más y se evaluó con las devoluciones del medicamento al área de farmacia.²⁹ El apego, a través del registro de alimentos y actividad física en al menos una comida/día y al menos un tipo de actividad física.³⁰ En cada consulta se indagó de manera intencionada la presencia o ausencia de efectos colaterales.

En el análisis estadístico se compararon los promedios de las variables de los tres grupos al inicio y al final del tratamiento mediante la prueba de ANOVA. La comparación de antes y después de los promedios de C-HDL, colesterol total, C-LDL y TG para cada grupo se realizó con la prueba de *t* pareada para muestras dependientes. Posteriormente, se evaluó si existía relación del C-HDL, colesterol total, C-LDL y TG categorizadas de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido; asimismo, se utilizó la prueba de Chi cuadrada. El valor de significancia estadística fue de 0.05.

Resultados

En total se identificaron 166 pacientes elegibles, 31 fueron excluidas por no cumplir con los criterios del estudio. Se aleatorizaron 135 pacientes entre tres grupos. Durante la intervención se perdieron 31 pacientes. De ellas, 22 pacientes presentaron falta de adherencia terapéutica por motivos laborales (18 pacientes) y por problemas gastrointestinales (4 pacientes). Se perdieron 9 pacientes por no contar con datos completos para el estudio. Para el análisis quedaron 104 pacientes con tratamiento completo: en el grupo 1, 38 pacientes; en el grupo 2, 32 pacientes, y en el grupo 3, 34 pacientes (figura 1).

En la medición del apego de dieta y actividad física se realizó el 70% de registros, en al menos una comida/día y al menos un tipo de actividad física.

La muestra de estudio estuvo conformada por 104 pacientes del sexo femenino, con edad promedio de 46 años (DE \pm 8.6). El promedio de la variable principal C-HDL fue 49.68 (DE \pm 11.84). Los promedios de las variables secundarias fueron para colesterol total, C-LDL y TG fueron: 188.55 (DE \pm 35.20), 104.13 (DE \pm 35.53) y 155.17 (DE \pm 75.29), respectivamente. Todos indican presencia de dislipidemia. El de IMC fue de 30.9 (DE \pm 4.14), que indica obesidad, y el de Quantose-RI de 69.2 (DE \pm 12.31), que refiere resistencia a la insulina. Previo a la intervención, no hubo diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables en las mediciones basales (cuadro I).

En el cuadro II se comparan los tres grupos antes y después de las 12 semanas de intervención. En los tres grupos se observaron mejoras estadísticamente significativas en el IMC. En el grupo de Trichosanthin A-metformina de liberación prolongada, el C-HDL aumentó de manera estadísticamente significativa con casi tres puntos. En el grupo placebo, el colesterol total disminuyó 9 mg de manera estadísticamente significativa.

En el cuadro III se comparan las variables de estudio en categorías que definen diagnóstico de alteración posterior al tratamiento en los tres grupos. El C-HDL elevado se relacionó de manera significativa con el tipo de tratamiento farmacológico ($p = 0.049$).

Discusión

Los pacientes con prediabetes presentan riesgo de dislipidemia aterogénica. Esta condición es subdiagnosticada y muchas veces no se considera en el abordaje terapéutico. Uno de los criterios diagnósticos de la dislipidemia aterogénica es la presencia de C-HDL disminuido, el cual debe manejarse para reducir el proceso inflamatorio y el riesgo cardiovascular.³

En el interés de reducir el riesgo micro y macro vascular del paciente con prediabetes, en este estudio se evaluó la efectividad de un inhibidor de HDAC clase I-II, como es el Trichosanthin A, junto al manejo estándar con metformina de liberación prolongada y cambios en el estilo de vida.

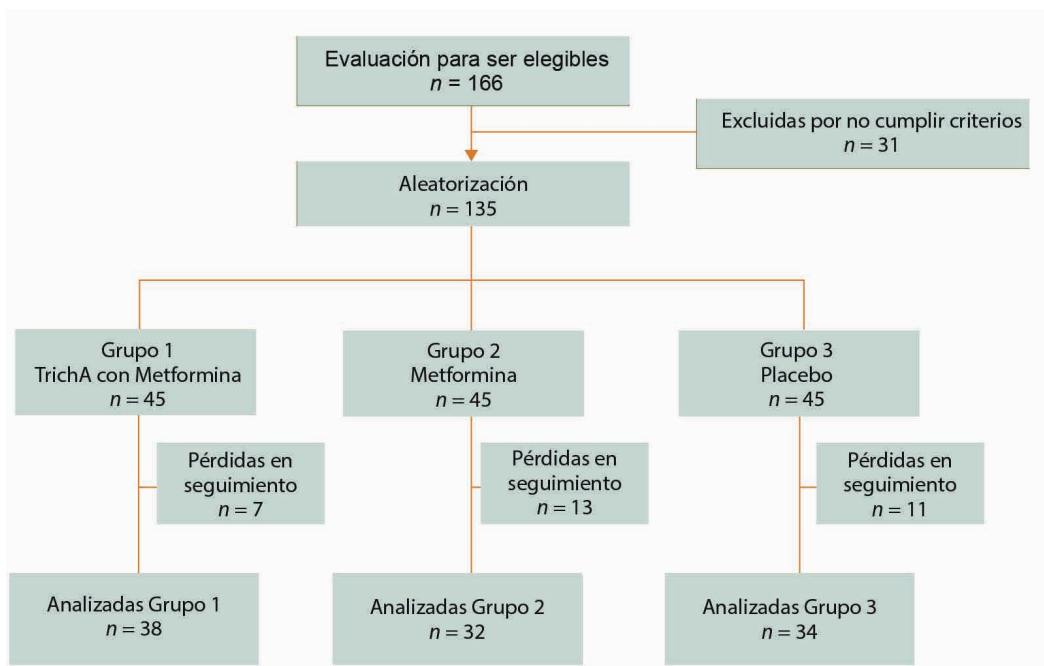
En los resultados obtenidos se demuestra la efectividad de la terapia combinada de Trichosanthin A más metformina de liberación prolongada para incrementar los valores del C-HDL. No se conocen estudios previos que evalúen esta asociación para optimizar el resultado en el perfil de lípidos. El valor del presente estudio es que se realizó en pacientes en un ambiente clínico del primer nivel de atención.

Queremos destacar que nuestros resultados demuestran la mejoría del perfil de riesgo cardiovascular entre los pacientes con prediabetes con el incremento del C-HDL de manera estadísticamente significativa.

El tratamiento dual (Trichosanthin A y metformina de liberación prolongada) es una opción para los pacientes con prediabetes y dislipidemia, a través del uso de nuevas alternativas terapéuticas con fitofármacos para obtener resultados positivos sobre elementos nucleares de la célula, mejorando el perfil de lípidos y disminuyendo el proceso inflamatorio.¹⁰

Es fundamental que las terapias epigenéticas cardiovasculares exitosas subrayen un blanco genómico adecuado

Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes



Cuadro I Descripción de variables en el estado basal de la muestra total y los grupos de intervención

	Total de la muestra n = 104		TrichA con metformina n = 38 Grupo 1		Metformina n = 32 Grupo 2		Placebo n = 34 Grupo 3		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE	
Edad	45.990	8.588	45.894	10.344	47.156	7.578	45.000	7.344	0.597
Colesterol HDL	49.682	11.842	49.605	14.074	50.906	11.436	48.617	9.493	0.738
Colesterol total	188.558	35.200	189.526	34.600	183.094	35.849	192.618	35.647	0.539
Colesterol LDL	103.264	35.311	100.810	38.639	101.562	28.663	107.666	37.817	0.686
Triglicéridos	155.173	75.293	153.789	78.564	149.031	69.320	162.500	78.520	0.764
Quantose-RI	68.700	13.752	70.552	11.797	65.843	13.443	69.317	15.882	0.347
IMC	30.921	4.144	30.384	3.729	31.023	4.973	31.426	3.762	0.564

TrichA: Trichosanthin A

Estadístico: Prueba ANOVA para comparar tres muestras independientes

Cuadro II Comparación de los tres grupos antes y después de las 12 semanas de intervención

	TrichA con metformina n = 38					Metformina n = 32					Control n = 34				
	Pre		Post		p	Pre		Post		p	Pre		Post		p
	Promedio	DE	Promedio	DE		Promedio	DE	Promedio	DE		Promedio	DE	Promedio	DE	
Colesterol HDL	49.61	14.07	52.53	11.09	0.027	50.91	11.44	52.81	9.36	0.235	48.62	9.49	47.38	10.03	0.495
Colesterol total	189.53	34.60	191.08	29.84	0.657	183.09	35.85	179.66	40.10	0.639	192.62	35.65	183.26	38.53	0.046
Colesterol LDL	102.07	38.90	105.63	29.58	0.510	101.56	28.64	99.91	36.47	0.817	108.87	37.94	102.68	33.78	0.442
Triglicéridos	153.79	78.57	154.47	93.24	0.947	149.03	69.32	133.78	58.58	0.130	162.50	78.52	150.65	69.18	0.456
Quantore-RI	70.55	11.80	69.21	12.27	0.479	65.84	13.44	66.50	11.31	0.789	70.85	11.47	69.69	13.39	0.625
IMC	30.48	3.37	29.86	3.45	0.001	31.07	4.82	30.14	4.49	0.000	31.29	4.32	30.68	4.04	0.001

TrichA: Trichosanthin A

Estadístico: Prueba t pareada para muestras dependientes

Cuadro III Comparación de las variables de estudio después de la intervención en los tres grupos

	TrichA con metformina n = 38		Metformina n = 32		Control n = 34		p
	No	Porcentaje	No	Porcentaje	No	Porcentaje	
HDL < 50 mg/dL							
Alterado	16	42.10%	13	40.60%	22	64.70%	0.049
Normal	22	57.90%	19	59.40%	12	35.30%	
LDL ≥ 100 mg/dL							
Alterado	21	55.3%	15	46.9%	16	47.1%	0.718
Normal	17	44.7%	17	53.1%	18	52.9%	
Colesterol total ≥ 190 mg/dL							
Alterado	19	50.0	10	31.2	13	38.2	0.584
Normal	19	50.0	22	68.8	21	61.8	
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL							
Alterado	14	36.8	14	43.8	14	41.2	0.836
Normal	24	63.2	18	56.3	20	58.8	

TrichA: Trichosanthin A
Estadístico: Chi cuadrada

para la intervención. Estos hallazgos justifican la aplicación de estrategias clínicamente viables para el control de la expresión de genes críticos. En el futuro se confirmará si la epigenética puede tener un papel importante en la clínica cardiovascular.³¹

La resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica se han descrito como factores de riesgo independientes para eventos cardiovasculares. Hoy en día se sabe que el gasto en salud para las personas con prediabetes es elevado y más cuando se progresa a diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares. Por esta razón consideramos que es una prioridad dar atención oportuna a la dislipidemia aterogénica del paciente con prediabetes.

En pacientes con prediabetes, el beneficio para utilizar Trichosanthin y disminuir C-HDL, tuvo un doble objetivo ya que también potencia el efecto de la metformina para disminuir la resistencia a la insulina. Dado que en el grupo con metformina de manera no significativa aumentó el C-HDL y disminuyó el C-LDL, se sugiere realizar seguimientos a largo plazo para dar un justo peso a este efecto.

Una de las limitaciones del presente estudio fue que debido a la pandemia por SARS-CoV-2, se modificó el flujo de pacientes al estudio. En cuanto a los efectos adversos, se identificaron en el 8.9% de los pacientes (4 pacientes) del grupo con Trichosanthin A y metformina, y tuvieron relación directa con lo referido por el uso de metformina en trastornos gastrointestinales.

Conclusiones

De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, en los pacientes con prediabetes un hallazgo constante es encontrar el C-HDL por debajo de los rangos deseados. En nuestro estudio, la intervención farmacológica con un inhibidor de la deacetilasa de histonas clase I-II (Trichosanthin A) en adición al tratamiento estándar de metformina de liberación prolongada y estilo de vida intensivo, incrementa significativamente el C-HDL. Esta situación clínica sugiere una disminución del perfil de riesgo aterogénico en los pacientes con prediabetes.

Agradecimientos

A los colaboradores que participaron activamente en el estudio: Araceli Monroy por el apoyo técnico en la entrega de los medicamentos y Georgina Flores García por la selección de pacientes. A los laboratorios Pharmaroth Latinoamérica y Silanes, que donaron los medicamentos para este estudio de investigación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Ali M, McKeever K, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of Prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (5): 392-403. Disponible en: doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5
2. Salimi Y, Fotouhi A, Mohammad K, et al. Causal Effects of Intensive Lifestyle and Metformin Interventions on Cardiovascular Disease Risk Factors in Pre-Diabetic People: An Application of G-Estimation. *Arch Iran Med.* 2017; 20(1):55-9.
3. Ascaso J, Millán J, Hernández A, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(3):120-5. doi: 10.1016/j.arteri.2019.11.004
4. Shamah T, Romero M, Barrientos T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Publica; 2022.
5. American College of Cardiology. Atherosclerotic cardiovascular disease Risk Estimator Plus. USA: American College of Cardiology; 2018. Disponible en: <https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/>
6. Carbajal C. Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis. Primera Edición. Costa Rica: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS); 2019.
7. III Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia. Dislipidemia aterogénica: diabetes tipo 2 y prediabetes. *Avances Cardiol.* 2014;34(2):S91-S100.
8. Perel C, Grosebacher L. Metformina y sus efectos cardiovasculares. *Insuf Card.* 2021;16(2): 60-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004&lng=es.
9. Willcox ML, Elugbaju C, Al-Anbaki M, et al. Effectiveness of Medicinal Plants for Glycaemic Control in Type 2 Diabetes: An Overview of Meta-Analyses of Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:777561. doi: 10.3389/fphar.2021.777561.
10. Kan Hui Y, Chatarjee T, Weintraub N. Histone Deacetylases and Cardiometabolic Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):1914-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305046>
11. Geiger R, Fatima N, Schooley J, et al. Novel cholesterol-dependent regulation of cardiac KATP subunit expression revealed using histone deacetylase inhibitors. *Physiol Rep.* 2021;8(24): e14675. doi: 10.14814/phy2.14675.
12. Cobb J, Gall W, Adam K, et al. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2013; 7(1):100-110. doi: 10.1177/193229681300700112
13. Mota V, Rojas J, Martínez D, et al. Prediabetic patients evaluated with Quantose™ IR and their relationship with anthropometric measurements through bioelectrical impedance analysis. *Proceedings of Scientific Research Universidad Anáhuac Multidisciplinary Journal of Healthcare.* 2022;2(3):5-10. Disponible en: doi.org/10.36105/psrua.2022v2n3.01
14. Miao Z, Alvarez M, Ko A, et al. The causal effect of obesity on prediabetes and insulin resistance reveals the important role of adipose tissue in insulin resistance. *PLoS Genet.* 2020;16(9): e1009018. doi: 10.1371/journal.pgen.1009018
15. ElSayed N, Aleppo G, Aroda V, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46 (Supplement 1): S19-S40. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
16. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 2014. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
17. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
18. Velásquez Y, Rodríguez N, Mujica X, et al. Evaluación de un método enzimático para la determinación de triglicéridos. *Revista de la Facultad de Farmacia.* 2006;48(2):3-7. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/23887/articulo1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría. Normas Internacionales para la valoración antropométrica de ISAK. Primera Ed. República de Sudáfrica: Librería Nacional de Australia; 2001.
20. Hospital del Mar Research Institute. Términos de ensayos clínicos. España; 2023. Disponible en: <https://www.imim.cat/media/upload/arxius/terminologia.pdf>
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2018;36(1):14-37. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>
22. Evert A, Dennison M, Gardner C, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019;42(5):731-54. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
23. Toi P, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, et al. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. *Nutrients.* 2020;12(9):2722. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12092722>
24. Harvard T.H. Chan School of Public Health. Diet Review DASH. Boston, Mass. USA: Harvard T.H. Chan School of Public Health; 2022. Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-weight/diet-reviews/dash-diet/>
25. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;1(2):241-247.
26. National Heart, Lung, and Blood Pressure. DASH eating plan. USA: National Heart, Lung, and Blood Pressure; 2019. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/tips-keep-track>
27. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(S1): S38-S50. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>
28. Powers M, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1636-1649. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dci20-0023>
29. Tang Y, Weiss T, Liu J, et al. Metformin adherence and discontinuation among patients with type 2 diabetes: A retrospective

- tive cohort study. *J Clin Transl Endocrinol.* 2020;20:100225. Disponible en: [10.1016/j.jcte.2020.100225](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100225)
30. Ingels JS, Misra R, Stewart J, et al. The Effect of Adherence to Dietary Tracking on Weight Loss: Using HLM to Model Weight Loss over Time. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1-8. doi: [10.1155/2017/6951495](https://doi.org/10.1155/2017/6951495)
31. Tang H, Zeng Z, Shang C, et al. Epigenetic Regulation in Pathology of Atherosclerosis: A Novel Perspective. *Front Genet.* 2021;12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.810689>