

Etiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Hernando Rafael*

RESUMEN

Hasta la fecha, los investigadores clínicos consideran que la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 es desconocida. Sin embargo, hallazgos de autopsia y observaciones neuroquirúrgicas sugieren que esta enfermedad es un desorden del hipotálamo anterior y del páncreas endocrino, causado por isquemia progresiva. De esta manera, provocan tres defectos: primarios: obesidad, resistencia a la insulina y secreción inapropiada de insulina. Por consiguiente, en mi opinión, estas zonas isquémicas deben de ser revascularizadas por medio del epiplón: 1) transposición de epiplón sobre el páncreas y 2) trasplante de epiplón sobre el quiasma óptico y la bifurcación carotídea.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, isquemia hipotalámica, isquemia pancreática, revascularización, trasplante de epiplón.

ABSTRACT

Up to date, clinical researchers considers that the etiology of the type 2 diabetes mellitus is not known. However, autopsy findings and neurosurgical observations suggests that this disease is a disorder of the anterior hypothalamus and endocrine pancreas, caused by progressive ischemia. Thus, it provoke three primary defects: obesity, insulin resistance and inappropriate insulin secretion. Therefore, in my opinion, these ischemic zones should be revascularized by means of the omentum: 1) omental transposition on the pancreas and 2) omental transplantation on the optic chiasma and the carotid bifurcation.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, hypothalamic ischemia, pancreatic ischemia, revascularization, omental transplantation.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por niveles elevados de glucosa sanguínea, o sea, hiperglucemia. Hay 4 tipos de DM:^{1,2} a) DM tipo 1; b) DM tipo 2; c) DM gestacional y d) otros tipos de DM, tales como: defectos genéticos de las células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, lesiones pancreáticas, endocrinopatías, DM inducida por drogas o químicos y otros síndromes genéticos algunas veces asociadas con DM.

La DM no-insulino-dependiente DM tipo 2, representa el 90 a 95% de todos los pacientes con DM^{1,3-5} y hasta la fecha, los investigadores clínicos consideran que la etiología específica no es conocida.^{1,2,4,6} Sin embargo, hallazgos de autopsia y experiencias neuroquirúrgicas sugieren que zonas isquémicas en el páncreas,⁷ en la médula oblongada lateral derecha⁸ y en

el hipotálamo anterior^{9,10} pueden estar relacionados con la etiología de esta enfermedad.

Por esta razón, presento una revisión de estas observaciones con el afán de aclarar la etiología y fisiopatología de la DM tipo 2, la cual es un problema de salud pública mundial.

ISQUEMIA PANCREÁTICA

Normalmente, la sangre arterial al cuerpo y cola del páncreas está suplida por ramos colaterales de las arterias esplénica (ramo del tronco celíaco) y pancreática inferior (ramo de la arteria mesentérica superior),^{11,12} los cuales se anastomosan dentro del páncreas. En los islotes de Langerhans, la densidad vascular es muy alta, los capilares sinusoidales son fenestrados y las células están polarizadas hacia los capilares. A través de los contactos célula endocrina-vascular, los 4 tipos principales de células reciben oxígeno y nutrientes, requerimientos esenciales para la viabilidad y función de los islotes.¹³⁻¹⁵ Hallazgos histológicos indicativos de una alta dependencia de los islotes por el aporte sanguíneo y por tanto, muy vulnerables a los cambios isquémicos.^{7,16} Además, cada islote (tejido endocrino) está constituido por células

* Neurocirujano, Sociedad de Cirugía del Hospital Juárez, México, DF Academia Peruana de Cirugía.

alfa secretoras de glucagón, células beta secretoras de insulina, células delta secretoras de somatostatina y células F secretoras de péptidos pancreáticos.¹³ Las células beta son las predominantes y ocupan el centro del islote, constituyendo el 70% de su masa celular.

Desde la vida fetal, tan pronto como la sangre comienza a fluir por las arterias definitivas (aorta y sus ramos), se inicia un proceso patológico en la pared arterial de comienzo insidioso y progresivo denominado aterosclerosis.^{17,18} El flujo sanguíneo desde el principio tiene que cumplir con las leyes de la hemodinámica (factor primario) y después, con la edad y el medio ambiente, se agregan los factores de riesgo (factores secundarios).^{17,19,20} Así, la aterosclerosis (una enfermedad inflamatoria crónica) se inicia en el arco aórtico y luego progresa centrífugamente por el resto de la aorta y sus principales ramos. En la aorta torácica y abdominal, los ateromas se acumulan progresivamente en su pared dorsal,^{19,21} y con el progreso de la edad se van depositando en la pared lateral y anterior, provocando de este modo estenosis u oclusión en las bocas de las arterias intercostales, renales, tronco celíaco y en las arterias mesentéricas superior e inferior. Más distalmente, sucede lo mismo en las arterias ilíacas primitivas, femorales, tronco braquiocéfálico, subclavias, carótidas y vertebrales.

En pacientes delgados y obesos con DM tipo 2, la vascularización del cuerpo y cola del páncreas,⁷ así como la masa celular beta,¹⁴ está disminuida. Hallazgos histopatológicos sugieren isquemia progresiva en el páncreas, causada por la presencia de placas ateromatosas localizadas en las bocas de las arterias colaterales, originadas desde la aorta abdominal^{19,22-24} y asociadas al origen anormal (anomalías o variantes anatómicas) del tronco celíaco y/o arteria mesentérica superior.^{11,12} Esta es una hipótesis ya señalada previamente por nosotros,^{16,25,26} en base a los hallazgos de autopsia en la aorta abdominal y sus ramos, de pacientes con DM tipo 2.

Por tanto, creo que la degeneración progresiva de los islotes de Langerhans es el factor causante de secreción cada vez decreciente de insulina y, por contraste, del incremento progresivo en la administración de secretagogos de insulina.⁵ Es de esperar que en casos terminales de esta enfermedad la acción de los antidiabéticos orales es escasa o nula y bajo estas condiciones, un porcentaje alto de pacientes necesitarán de tratamiento con insulina parenteral,⁵ como sucedió en dos pacientes reportados previamente.^{9,25}

Finalmente, a diferencia de la degeneración progresiva en los islotes, causante de la deficiencia cróni-

ca en la producción de insulina, la insuficiencia pancreática exocrina ocurre solamente cuando el 85% o más del páncreas es dañado.²⁷ Por ello, una forma de mejorar este deterioro vascular sería mediante una transposición de epiplón (injerto omental pediculado) sobre el cuerpo y cola del páncreas. Una técnica quirúrgica similar a la utilizada para otros órganos intraabdominales.^{28,29} Así, revascularizaríamos al páncreas y a través de los neovasos omentales, los islotes recibirían oxígeno, factores neurotróficos, adipocitoquinas y células madre omentales.^{14,15,26}

ISQUEMIA EN LA MÉDULA OBLONGADA LATERAL DERECHA

Desde 1953 sabemos que la estimulación del hipotálamo anterior provoca hipersecreción de ácido clorhídrico en el estómago dentro de los primeros 30 minutos y su retorno a la normalidad a las 3 horas; por el contrario, este resultado es eliminado por sección bilateral de los nervios vagos.³⁰ En el hombre, los núcleos motores dorsales del vago están localizados en la médula oblongada.³¹ El núcleo derecho está constituido por 10,812 neuronas y el izquierdo por 11,083. Las fibras preganglionares parasimpáticas derechas cursan a través del nervio vago (neumogástrico), para terminar, entre otras regiones, en el nodo sinusal, estómago, cuerpo y cola del páncreas; mientras que las fibras izquierdas se distribuyen por el nodo atrioventricular, estómago, vesícula biliar y cabeza del páncreas.³¹ Es decir, el nervio vago derecho está relacionado con secreción de insulina desde el páncreas.

Desde hace algunos años, estudios experimentales han mostrado que la estimulación del núcleo motor dorsal del vago derecho³² o del nervio neumogástrico,³³ provoca hiperinsulinemia. Después, otros autores⁸ reportaron en un estudio retrospectivo de 15 pacientes (edad promedio de 60.9 años) con diagnóstico primario de neuralgia trigeminal, espasmo hemifacial, vértigo y tinnitus, asociados con DM tipo 2; hubo mejoría en sus glucemias después de realizar descompresión microvascular de la médula oblongada lateral derecha. Durante la cirugía, los autores encontraron compresión de esta región bulbar (adyacente al origen aparente del vago derecho) por las arterias vertebrales (segmentos V4), arterias cerebelosas posteroinferiores o por ambas. Concluyeron que la compresión arterial bulbar derecha era la causante de la hiperinsulinemia. Es decir, la compresión arterial a este nivel provocó isquemia y, por el contrario, su descompresión causó recanalización de las arte-

rias perforantes que vascularizan al parénquima o nervios, de esta región homolateral.

En mi opinión, creo que estos resultados fueron debidos a estimulación por isquemia, al núcleo y raíz vagal, el cual incrementó la excitación de la vía parasimpática descendente procedente desde el hipotálamo.^{10,30,31,34} Por tanto, la compresión bulbar derecha provocó, sólo en este grupo de pacientes, un incremento relativo de la fase cefálica para la secreción de jugo gástrico y pancreático, así como hipersecreción de insulina.

ISQUEMIA DEL HIPOTÁLAMO ANTERIOR

La parte anterior (constituida por núcleos supraquiasmáticos, supraópticos, preópticos, anteriores, perifornicales y paraventriculares) y media (núcleo arcuato, ventromedial, dorsomedial y lateral) del hipotálamo, están vascularizados por las arterias perforantes anteriores (rango de 0.10 a 0.40 mm de diámetro) originadas desde las carótidas supraclinoideas (segmentos C4), los segmentos A1 de las arterias cerebrales anteriores, la arteria comunicante anterior y desde la porción anterior de las arterias comunicantes posteriores.³⁴⁻³⁷ Los núcleos están altamente vascularizados y la pared de los capilares fusionados a las membranas del pericarion neuronal y sus dendritas. Tales contactos neurovasculares son característicos en los núcleos supraópticos y paraventriculares.^{38,39} Los extremos distales de estas arterias perforantes anteriores no son terminales, sino por el contrario, se anastomosan con otras arterias perforantes anteriores, posteriores y con ramos de las arterias lenticuloestriadas mediales. Es decir, en niños y adolescentes la función de los núcleos hipotalámicos está en relación directa con el número de capilares.

En condiciones patológicas dentro de la cisterna quiasmática, las arterias perforantes anteriores pueden ser dañadas y causar deterioro vascular. Por ejemplo, algunos pacientes pueden experimentar diabetes insípida, aumento de sed, secreción inapropiada de la hormona antidiurética y trastornos electrolíticos, después de clipar aneurismas localizadas en la parte anterior del polígono de Willis.⁴⁰ Complicación postoperatoria sugerente de espasmo vascular en las arterias perforantes anteriores e isquemia en algunos núcleos hipotalámicos anteriores.

Entre los 25 a 30 años de edad, ocurre deterioro del flujo sanguíneo cerebral⁴¹ y desórdenes neuroendocrinológicos^{9,42} causados por la acumulación de placas ateromatosas localizadas en las carótidas su-

praclinoideas y en el extremo distal de la arteria basilar.⁴³⁻⁴⁵ Los núcleos hipotalámicos (núcleo arcuato, porción más inferior de los núcleos ventromediales y *tuber cinerium*) productores del factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRH),^{26,42} son los primeros en ser afectados y desencadenan el proceso de envejecimiento, de manera tal que prácticamente en todas las personas mayores de 30 años de edad hay una correlación directa entre los niveles decrecientes de hormona de crecimiento en sangre y los efectos del envejecimiento.^{42,46}

Por otro lado, observaciones experimentales⁴⁷ y neuroquirúrgicas^{9,26,48} sugieren que el incremento del apetito, la obesidad,⁴⁶ el deseo irresistible por dormir durante el día^{49,50} y la hiperglucemia en pacientes con DM tipo 2 están relacionados con isquemia progresiva en los núcleos hipotalámicos productores del GHRH, en núcleos ventromediales, los núcleos perifornicales,^{49,51} las áreas preópticas y en los núcleos supraópticos y paraventriculares. En contraste, un trasplante de epiplón (injerto omental libre con microanastomosis vascular) sobre el quiasma óptico y la bifurcación carotídea^{9,10,26,42,50} produce rejuvenecimiento, pérdida de peso corporal, regula el sueño-vigilia y disminuye o normaliza la hiperglucemia.^{9,10,34} El epiplón u omento revasculariza a esta región hipotalámica y proporciona neurotransmisores, adipocitoquinas, factores neurotróficos y células madre.^{9,42,46}

Por tanto, la reducción progresiva (o abrupta) del flujo sanguíneo hacia el hipotálamo anterior y medial puede desencadenar una serie de sucesos bioquímicos y fisiológicos *in situ* (incremento del hambre, de la sed, y secreción inadecuada de vasopresina), así como a través de dos vías descendentes:^{10,31,34,46,48} 1) una vía parasimpática originada en las áreas preópticas-núcleos vagales-estómago, vías biliares y páncreas, y 2) una vía neuroendocrina (conocida como eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, HPA) que incrementa la secreción de cortisol. De este modo, la hiperexcitación de estas dos vías provoca hipersecreción del jugo gástrico, bilis y jugo pancreático, los cuales favorecen la digestión de las proteínas, lípidos y carbohidratos, provocando así hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, sobrepeso y obesidad.

Por ello, la acumulación de tejido adiposo (en especial, grasa abdominal) es el resultado de un incremento en la ingesta calórica y de niveles circulantes de cortisol, y por contraste, de una disminución en la actividad física y en los niveles circulantes de hormona de crecimiento.^{42,46} El tejido adiposo, considerado como un órgano endocrino, es productor de numero-

sas hormonas,^{6,46,52,53} de las cuales el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) (secretado por adipocitos y mastocitos) y la resistina (secretado por adipocitos) son las hormonas responsables de la resistencia a la insulina, por interferir con la insulina circulante a nivel de su receptor (una proteína denominada glucosa permeasa) localizado en las membranas celulares. Por tanto, la hiperinsulinemia e hiperglucemia encontradas en pacientes con DM tipo 2 (en especial en adolescentes) son esencialmente secundarias a resistencia de la insulina y no tanto a la hiperexcitación de la vía parasimpática descendente, a nivel del origen aparente del vago.

En base a experiencias neuroquirúrgicas previas,^{9,20,26,42,50,54} creo que un trasplante de epiplón sobre el quiasma óptico y horquilla carotídea puede mejorar o revertir el deterioro vascular hipotalámico, así como de estructuras vecinas, tales como los lóbulos orbitofrontales y temporales mediales, relacionados con el estrés.^{20,42,54,55}

CONCLUSIONES

Los datos señalados indican que la causa primaria de la DM tipo 2 es de origen isquémico, ocurrido en los núcleos hipotalámicos anteriores, provocando hiperexcitación de las vías parasimpáticas descendentes y del eje HPA, y así, incrementando los niveles sanguíneos de glucosa, lípidos y acumulación de tejido adiposo, siendo este último el principal responsable de la resistencia a la insulina y de hiperinsulinemia. Por el contrario, un trasplante de epiplón puede revascularizar esta zona isquémica, así como las áreas circundantes.

Por otro lado, los hallazgos histopatológicos encontrados en el páncreas de pacientes con DM tipo 2 sugieren, también, que son causados por isquemia, la cual provoca una deficiencia crónica y progresiva en la secreción de insulina. Una transposición de epiplón sobre el páncreas sería lo más indicado para revascularizar a los islotes y proporcionarle células madre omentales.

En resumen, hay 3 factores claves involucrados en la patogénesis de la DM tipo 2: 1) obesidad; 2) resistencia a la insulina y 3) producción decreciente de insulina por el páncreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(suppl 1): S62-S69.
2. Zhang H, Zhang J, Pope ChF, Crawford LA, Vasavada RC, Jagasia SM et al. Gestacional diabetes mellitus resulting from

- impaired beta-cell compensation in the absence of Fox M1, a novel downstream effector of placental lactogen. *Diabetes* 2010; 59: 143-152.
3. Davidson JK, DiGirolano M. Non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Davidson JK (ed). *Clinical diabetes mellitus: A problem oriented approach*. Second edition. New York; *Time Medical Publ Inc* 1991: 11-34.
4. Olefsky JM. Prospects for research in diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 285: 628-632.
5. Kuri P, Álvarez C, Lavalle F, González A, Ríos J, González D y cols. Uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Rev Mex Cardiol* 2007; 18: 57-86.
6. Jermendy A, Körner A, Kovac M, Kaszas E, Balazsovic J, Szöcs A et al. Association between toll-like receptor polymorphisms and serum levels of tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor in obese children. *Med Sci Monit* 2010; 16: 180-185.
7. Lecra KI, Pauli H, Antti P. *Post mortem* pancreatic angiography in 45 subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and 51 controls. *Pancreas* 1998; 16: 60-65.
8. Jannetta PJ, Hollihan L. Type 2 diabetes mellitus, etiology and possible treatment: preliminary report. *Surg Neurol* 2004; 61: 422-428.
9. Rafael H, Mego R, Moromizato P, García W, Rodríguez J. Omental transplantation for type 2 diabetes mellitus: A report of two cases. *Case Rep Clin Pract Rev* 2004; 5: 481-486.
10. Rafael H. Isquemia hipotalámica y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Mex Cardiol* 2007; 18: 185-187.
11. Testud L, Latarjet A. *Anatomía humana*. Tomo IV. Barcelona, Salvat editores 1978: 184-710.
12. Vandamme JPJ, Bonte J. The branches of the celiac trunk. *Acta Anat* 1985; 122: 110-114.
13. Fawcett DW. *A textbook of histology*. Chapter 28. New York, Chapman & Hall 1994: 680-703.
14. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-110.
15. Brissova M, Powers AC. Revascularization of transplanted islets: Can it be improved? *Diabetes* 2008; 57: 2269-2271.
16. Rafael H, Durán MA, Oviedo I. Isquemia pancreática por aterosclerosis y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Climaterio* 2002; 5: 184-187.
17. Rafael H, Ayulo V, Lucar A. Patogenia de la aterosclerosis: Base hemodinámica y factores de riesgo. *Rev Climaterio* 2003; 6: 125-128.
18. Plutzky J, Libby P. Pathophysiology of atherosclerotic heart disease. In: Tonkin AM (ed). *Atherosclerosis and heart disease*. London, Martin Dunitz 2003: 1-12.
19. Texon M. The hemodynamic concept of atherosclerosis. *Bull N Y Acad Med* 1960; 36: 263-274.
20. Rafael H. Cerebral atherosclerosis causes neurogenic hypertension. *Stroke* 2002; 33: 1180-1181.
21. Texon M. A hemodynamic concept of atherosclerosis with particular reference to coronary occlusion. *Arch Inter Med* 1957; 99: 418-427.
22. Derrik JR, Pollard HS, Moore RM. The pattern of an atherosclerotic narrowing of the celiac and superior mesenteric arteries. *Ann Surg* 1959; 149: 684-689.
23. Van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN. Chronic splanchnic ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 99-119.
24. Sakorafas G, Tsiotas G, Bower T, Sarr M. Ischemic necrotizing pancreatitis: Two cases reports and review of the literature. *Internal J Gastroint Cancer* 1998; 24: 117-121.
25. Rafael H. Low-back pain. *J Neurosurg: Spine* 2007; 7: 114-115.

26. Rafael H. Rejuvenation after omental transplantation on the optic chiasma and carotid bifurcation. *Case Rep Clin Pract Rev* 2006; 7: 48-51.
27. Brobeck JR, Best y Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. Décima edición. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana 1981: 251-262.
28. Liebermann-Meffert D, White H. The greater omentum: *Anatomy, physiology, pathology, surgery, with an historical survey*. New York, Springer-Verlag 1983: 1-369.
29. Ye Q-F, Niu Y, She X-G, Ming Y-Z, Cheng K, Ma Y et al. Pedicled greater omentum flap for preventing bile leak in liver transplantation patients with poor biliary tract conditions. *Hepatobil Pancreat Dis Inter* 2007; 6: 470-477.
30. French JD, Longmire RL, Porter RW, Movius HJ. Extravagal influences on gastric hydrochloric acid secretion induced by stress stimuli. *Surgery* 1953; 34: 621-632.
31. Rafael H. *Nervios craneanos*. Tercera edición. México, DF, Editorial Prado 2009: 219-245.
32. Ionescu E, Rohner-Jeanrenaud F, Berhoud HR. Increase in plasma insulin levels in response to electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Endocrinology* 1983; 112: 904-910.
33. Li Y, Jiang YC, Owyang C. Central CGRP inhibits pancreatic enzyme secretion by modulation of vagal parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998; 275: 957-963.
34. Rafael H. Isquemia hipotalámica por aterosclerosis y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Climaterio* 2004; 7: 192-197.
35. Dawson BH. The blood vessels of the human optic chiasma and their relation to those of the hypophysis and hypothalamus. *Brain* 1958; 81: 207-217.
36. Daniel PM. The blood supply of the hypothalamus and pituitary gland. *Br Med Bull* 1966; 22: 202-208.
37. Serizawa T, Saeki N, Yamaura A. Microsurgical anatomy and clinical significance of the anterior communicating artery and its perforating branches. *Neurosurgery* 1997; 40: 1211-1218.
38. Finley KH. The capillary bed of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis* 1938; 18: 94-109.
39. Felten DL, Crutcher KA. Neuronal-vascular relationships in the raphe nuclei, locus coeruleus and substantia nigra in primates. *Am J Anat* 1979; 155: 467-472.
40. Landolt AM, Yasargil G, Kraysenbühl H. Disturbances of the serum electrolytes after surgery of intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1972; 37: 210-218.
41. Kety SS. Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *J Chronic Dis* 1956; 3: 470-486.
42. Rafael H. Therapeutic methods against aging. *Turk J Geriatri* 2010; 13: 138-144.
43. Stein BM, McCormick WF, Rodriguez JN, Taveras JM. *Post-mortem* angiography of cerebral vascular system. *Arch Neurol* 1962; 7: 545-559.
44. Fields WS, North RR, Hass WK, Galbraith JG, Wylie EJ, Ratinov G et al. Joint study of extracranial arterial occlusion as a cause of stroke. *JAMA* 1968; 203: 955-960.
45. Bullitt E, Zerg D, Mortamet B, Ghosh A, Aylward SK, Lin W et al. The effects of healthy aging on intracranial blood vessels visualized by magnetic resonance angiography. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 290-300.
46. Rafael H. Pathogenesis of overweight and obesity. *Rev Climaterio* 2005; 8: 233-237.
47. Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nature Med* 2003; 9: 756-761.
48. Rafael H, Fernandez E, Ayulo V, Davila L. Weight loss following omental transplantation on the anterior perforated space. *Case Rep Clin Pract Rev* 2003; 4: 160-162.
49. Blouin AM, Thannickal TC, Worley PF, Baraban JM, Reti IM, Siegel JM. Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons: Loss in narcolepsy. *Neurology* 2005; 65: 1189-1192.
50. Rafael H, Mego R, Moromizato P, Espinoza M, Valadez MT. Trasplante de epiplón para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Climaterio* 2000; 3: 83-89.
51. Nishino S, Ripley B, Overeen S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
52. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: Adipokines and adipokine-Targeted pharmacology. *Curr Pharm Design* 2003; 9: 1023-1031.
53. Bettowski J, Apelin and visfatin: Unique «beneficial» adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
54. Rafael H, Ayulo V, Mego R. Trasplante de epiplón sobre la bifurcación carotídea en contra de la hipertensión arterial esencial. *Rev Mex Cardiol* 2010; 21: 19-24.
55. Rosmond R. Stress induced disturbances of the HPA axis: A pathway to type 2 diabetes? *Med Sci Monit* 2003; 9: 35-39.

Dirección para correspondencia:

Hernando Rafael.

Bélgica 411-BIS, Colonia Portales, 03300

México, DF México.

Teléfono ; 5255-5532 9101

Fax 5255-5539 5083

E-mail: hrtumi@yahoo.com