

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**



EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA DE *Tilia americana*, *Borago officinalis*, *Chenopodium nuttalliae* y *Piper sanctum* EN RATAS WISTAR TRATADAS CON ALOXANO

POR

MC MARTHA PATRICIA RODRÍGUEZ MAGAÑA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS CON ACENTUACIÓN EN QUÍMICA DE PRODUCTOS NATURALES

MAYO, 2018

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA DE *Tilia americana*, *Borago officinalis*, *Chenopodium nuttalliae* y *Piper sanctum* EN RATAS WISTAR TRATADAS CON ALOXANO

Comité de Tesis

Dra. Catalina Leos Rivas
Presidente

Dra. Maria Adriana Nuñez Gonzalez
Secretario

Dra. Catalina Rivas Morales
Vocal

Dra María Eufemia Morales Rubio
Vocal

Dra María Julia verde Star
Vocal

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA DE *Tilia americana*, *Borago officinalis*, *Chenopodium nuttalliae* Y *Piper sanctum* EN RATAS WISTAR TRATADAS CON ALLOXANO

Dirección de Tesis

Dra. Catalina Leos Rivas
Directora

Dra. Paula Cordero Pérez
Directora Externa

DEDICATORIA

A José E. Rodríguez Pérez

Mi padre

José Octavio y Alejandro

Mis hijos

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que de una u otra manera contribuyeron para que yo llegara a esta meta, principalmente a mis asesores:

Dra. Azucena Oranday Cárdenas: por su confianza, sus palabras de aliento y sus enseñanzas, cumplí.

Dra. Catalina Leos Rivas: por tu paciencia y tu tiempo, lo teníamos que lograr.

Dra. Catalina Rivas Morales: solo había que darle tiempo al tiempo para que mi sueño se lograra, gracias por sus consejos y dedicación.

Dra. Julia Verde Star: gracias a usted es que tuve la oportunidad de saltar unos peldaños más, le estaré eternamente agradecida.

Dra. Eufemia Morales Rubio: coincidir contigo, así como todas tus muestras de cariño y apoyo nunca las voy a olvidar, Namaste.

Dra. Adriana Núñez González: por brindarme su apoyo y compañerismo, ayuda, colaboración y amistad.

Dra. Paula Cordero Pérez: por la oportunidad que me diste de conocerte y trabajar contigo, por tu contribución a la realización de este trabajo y por compartir con tanta generosidad tus conocimientos.

A todos mis compañeros de estudio, que con su juventud y alegría me hicieron más fácil el camino y contribuyeron a que no me rindiera.

Al maestro **Sergio García** por compartir conmigo tantos momentos, enseñarme lo que sabe y sobre todo por su amistad, lo quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología: No. De Becario 53430,
por la beca otorgada para la realización de este trabajo de investigación

**A la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de
Nuevo León.** Departamento de Química: Laboratorio de Química Orgánica
y Química Analítica.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
Unidad de Hígado

LA CIENCIA ES PACIENCIA

Paty Magaña

INDICE

Sección	Página
AGRADECIMIENTOS	I
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABLAS	vii
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1.- INTRODUCCIÓN	3
2.- ANTECEDENTES	5
2.1. Aspectos históricos y su etiología	5
2.2. Aspectos epidemiológicos	6
2.3. Clasificación de la Diabetes Mellitus	8
2.3.1. Diabetes mellitus Tipo 1	9
2.3.2. Diabetes mellitus Tipo 2	10
2.3.3. Diabetes gestacional	10
2.3.4. Otros tipos específicos de diabetes	11
2.4. Acciones de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos	11
2.5. Síntomas de la Diabetes mellitus	14
2.6. Tratamiento	14
2.6.1. Medicamentos	15
2.6.2. Causas del fracaso de los tratamientos	17
2.7. Diabetes mellitus experimentalmente inducida	18
2.7.1. Inducción química	18
2.7.2. Alozano	18
2.8. Estrés oxidativo en las enfermedades del hígado	20
2.9. Productos Naturales	21
2.9.1. Metabolismo de las plantas	21
2.10. Plantas que presentan propiedades hipoglucemiantes	24
2.11. Plantas en estudio	28
2.11.1. <i>Borago officinalis</i> L.	28
2.11.1.1. Clasificación botánica	28
2.11.1.2. Descripción botánica	28
2.11.1.3. Etnobotánica	29
2.11.2. <i>Piper sanctum</i>	31
2.11.2.1. Clasificación botánica	31
2.11.2.2. Descripción botánica	31
2.11.2.3. Etnobotánica	32
2.11.3. <i>Tilia americana</i> L. var. <i>mexicana</i> (Schtdl)	34
2.11.3.1. Clasificación botánica	34
2.11.3.2. Descripción botánica	34
2.11.3.3. Etnobotánica	35
2.11.4. <i>Chenopodium nuttalliae</i> (Saff.)	37
2.11.4.1. Clasificación botánica	37
2.11.4.2. Descripción botánica	37
2.11.4.3. Etnobotánica	38
2.12. Actividad antioxidante	39
2.12.1. Modelos de evaluación de la capacidad antioxidante	40
2.12.2. Método 1,1-difenil-picrilhidrazil (DPPH)	41

3. JUSTIFICACIÓN	42
4. HIPÓTESIS	43
5. OBJETIVOS	44
5.1. Objetivo general	44
5.2. Objetivos particulares	44
6. MATERIAL Y MÉTODOS	45
6.1. Material biológico	45
6.1.1. Material vegetal	45
6.1.2. Material para ensayo biológico	45
6.2. Colecta e identificación del material vegetal	45
6.3. Obtención de los extractos metanólicos	45
6.4. Pruebas de identificación parcial de compuestos químicos	46
6.5. Ensayo de letalidad sobre <i>Artemia salina</i>	50
6.6. Animales de experimentación y diseño experimental	50
6.7. Determinación de los niveles de glucosa sanguínea	51
6.7.1. Inducción de la diabetes experimentalmente	51
6.7.2. Administración de extractos y fármacos hipoglucemiante	51
6.7.3. Efecto hipoglucemiante de los extractos en ratas diabéticas	52
6.8. Análisis estadístico	53
6.9. Determinación de la actividad antioxidante	53
7. RESULTADOS	55
7.1. Colecta e identificación del material vegetal	55
7.2. Obtención de los extractos metanólicos	55
7.3. Pruebas de identificación parcial de compuestos químicos	56
7.4. Ensayo de toxicidad sobre <i>Artemia salina</i>	56
7.5. Efecto hipoglucemiante de los extractos en ratas diabéticas	57
7.6. Actividad antioxidante	59
8. DISCUSIÓN	60
9. CONCLUSIONES	64
10. PERSPECTIVAS	65
11. BIBLIOGRAFÍA	66
12. RESUMEN BIOGRÁFICO	78
13. ANEXOS	79

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Islotes pancreáticos de Langerhans sanos y dañados	5
2	Configuración hexamérica de la insulina	12
3	Mecanismo de liberación de insulina dependiente de glucosa en las células β del páncreas	13
4	Estructura del Aloxano	19
5	Elementos básicos del metabolismo primario y en relación con el metabolismo secundario de plantas	23
6	Formación de metabolitos secundarios a partir de metabolitos primarios	24
7	<i>Borago officinalis</i> L.	30
8	<i>Piper sanctum</i> (Miq) Schlechtendal	33
9	<i>Tilia americana</i> var <i>mexicana</i>	36
10	<i>Chenopodium nuttaliae</i>	38
11	Estructura del radical DPPH y su reducción por un antioxidante (AO-H)	54
12	Efecto antidiabético de los extractos metanólicos de las plantas en estudio	58

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Clasificación etiológica de la Diabetes mellitus	8
2	Clasificación de los medicamentos de insulina	16
3	Clasificación de los modelos de ensayo <i>in vitro</i> para la actividad antioxidante	40
4	Plantas utilizadas	45
5	Grupos de trabajo del diseño experimental de la Diabetes mellitus	52
6	Número de identificación de las plantas en estudio	55
7	Rendimiento porcentual de los extractos obtenidos	55
8	Pruebas químicas de identificación parcial	56
9	Toxicidad de los extractos metanólicos de las plantas en estudio sobre A. salina a 24 h.	57
10	Actividad antioxidante de las plantas en estudio	59

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es un serio desorden metabólico con múltiples complicaciones y es considerada la epidemia del siglo XXI. Numerosas plantas de la medicina tradicional han sido utilizadas para tratar pacientes con DM, un gran número de estas han sido confirmadas con efectos hipoglucémicos tanto en modelos animales como en pacientes diabéticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antidiabética de *Tilia americana*, *Borago officinalis*, *Chenopodium nuttalliae* y *Piper sanctum*, en ratas diabéticas.

Se obtuvieron los extractos metanólicos de las plantas en estudio, se evaluó la toxicidad de cada uno de ellos sobre *Artemia salina*, se determinó el potencial antioxidante mediante la técnica DPPH y se evaluó la capacidad antidiabética de los extractos a dosis de 250 y 500 mg/kg en un modelo de rata Wistar inducido por Aloxano (120 mg/kg). Los extractos de *B. officinalis* y *P. sanctum* no presentaron toxicidad frente a *A. salina*, mientras que *C. nuttalliae* fue altamente tóxico y el extracto de *T. americana* presentó una toxicidad moderada. El extracto de *T. americana var mexicana* fue el único que presentó actividad antioxidante. De los 4 extractos metanólicos solo los de *B. officinalis*, *T. americana var mexicana* y *P. sanctum* presentaron actividad antidiabética siendo *P. sanctum* el que mostró mayor reducción en los niveles de glucosa a una menor dosis.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a serious metabolic disorder with multiple complications and is considered the epidemic of the 21st century. Numerous plants of traditional medicine have been used to treat patients with DM, a large number of these have been confirmed with hypoglycemic effects in both animal models and diabetic patients. The objective of this work was to evaluate the antidiabetic activity of *Tilia americana*, *Borago officinalis*, *Chenopodium nuttalliae* and *Piper sanctum*, in diabetic rats.

The methanolic extracts of the plants under study were evaluated, the toxicity of each of them was evaluated on *Artemia salina*, the antioxidant potential was determined by means of the DPPH technique and the antidiabetic capacity of the extracts was evaluated at doses of 250 and 500 mg / kg in a Wistar rat model induced by Alloxan (120 mg / kg). The extracts of *B. officinalis* and *P. sanctum* showed no toxicity to *A. salina*, while *C. nuttalliae* was highly toxic and the extract of *T. americana* showed moderate toxicity. The extract of *T. americana* var *mexicana* was the only one that presented antioxidant activity. Of the 4 methanolic extracts only those of *B. officinalis*, *T. americana* var. *mexican* and *P. sanctum* showed antidiabetic activity being *P. sanctum* the one that showed the greatest reduction in glucose levels at a lower dose.

1. INTRODUCCIÓN

La salud de una nación es un fenómeno complejo y continuo relacionado con las condiciones de vida, con la dinámica demográfica de la población y con la organización social en la producción de bienes y servicios, así como con el acceso de los grupos poblacionales a estos últimos, incluidos los de salud. Desde la perspectiva de la transición epidemiológica, la modificación en el estado de salud está estrechamente vinculado al movimiento demográfico, económico y social de una población (ENSANUT, 2016). Debido a factores locales y globales, como la variación climática y los estilos de vida, las enfermedades se expanden, principalmente las de tipo infectocontagiosas y las derivadas de la desnutrición, que se transforman en una batalla contra enfermedades crónicas y degenerativas como la Diabetes mellitus (DM) causa principal de muerte de 80 mil pacientes por año en México (INEGI, 2017).

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que a nivel mundial, de 1995 a la fecha casi se ha triplicado el número de personas que viven con diabetes, con cifra actual estimada en más de 347 millones de personas diabéticas (OMS, 2017). La diabetes es una enfermedad crónica de causas múltiples, cuya participación en la morbilidad y la mortalidad en nuestro país es creciente; según investigaciones realizadas, su incremento puede deberse a una mayor exposición a los factores de riesgo relacionados con las formas de vida, como el sedentarismo, la modificación acelerada en los patrones de dieta y los cambios en los estilos de vida, junto con una probable susceptibilidad genética propia de la población con origen amerindio, según estas investigaciones, han impactado de forma importante en el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población mexicana (ALAD, 2006; Santana, 2011).

Esta enfermedad es uno de los problemas más graves de salud pública que enfrenta nuestro país, ya que cerca del 10% de la población padece DM y

se estima que la cifra podría ser del doble por aquellas personas que aún no han sido diagnosticadas. Nuestro país ocupa el 6to lugar a nivel mundial en número de personas con DM, el 1er lugar en mortalidad en América Latina y el 3er lugar en el mundo

El factor más preocupante de la DM, no solo es su diagnóstico, sino la falta de control de la misma, lo que incide de manera directa y altamente preocupante en complicaciones mortales e incapacitantes, el mayor costo de la DM deriva de sus complicaciones. Un alto nivel de glucosa en la sangre, eventualmente ocasiona daños en los riñones, retinas, nervios, problemas microvasculares, disfunción eréctil, pie diabético, salud bucal, lo que puede llegar a generar discapacidad o muerte prematura (Neira *et al*, 2014; Federación Mexicana de Diabetes, 2016).

La investigación orientada a hacer frente a esta enfermedad se realiza desde diversas vías, una alternativa para el tratamiento de dicha enfermedad son las plantas. Los productos naturales, específicamente los de origen vegetal, constituyen potenciales fuentes de descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes efectivos contra enfermedades como la DM (Ocegueda *et al*, 2005; Palacios, *et al.*, 2011; Zia-ur-rehman *et al*, 2014) ya que los medicamentos utilizados actualmente presentan efectos secundarios como los son: náuseas, vómito, diarrea, gases, apetito disminuido, dolor de cabeza y muscular, etc.

México es un país donde su población tiene una relación estrecha en el uso de la medicina tradicional, se han estimado aproximadamente 500 especies de plantas medicinales de uso tradicional para tratar la DM, dentro de las cuales se encuentran *Piper sanctum*, *Borago officinalis*, *Tilia americana var. mexicana* y *Chenopodium nuttalliae* (Romo de Vivar, 1985; Becerra-Jiménez, 2011), para lo cual este estudio contribuirá a fortalecer la investigación científica de plantas que son utilizadas de manera tradicional para el control de dicha enfermedad (Aguilar y Xolalapa, 2002)

2. ANTECEDENTES

2.1 Aspectos históricos y su etiología

La palabra Diabetes proviene del latín *diabetes*, y éste del griego διαβήτης, (diabetes, “correr a través” con δια o “dia-“, “a través”, y βήτης o “betes”, “correr”, de διαβαίνειν (diabaínein, “atravesar”). La primera referencia a ella se encuentra en el Papiro de Ebers (1500 a.C.). Como término para referirse a la enfermedad caracterizada por la eliminación de grandes cantidades de orina (poliuria), empieza a usarse en el siglo I en el sentido etimológico de «paso», aludiendo al «paso de orina» de la poliuria, fue acuñado por el filósofo griego Areteo de Capadocia. La palabra “mellitus” (griego *mel*, “miel”) se agregó en 1675 por Thomas Willis cuando notó que la orina de un paciente diabético tenía sabor dulce.

La diabetes mellitus es un conjunto de trastornos metabólicos, que afectan a diferentes órganos y tejidos; y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: *hiperglucemia*.

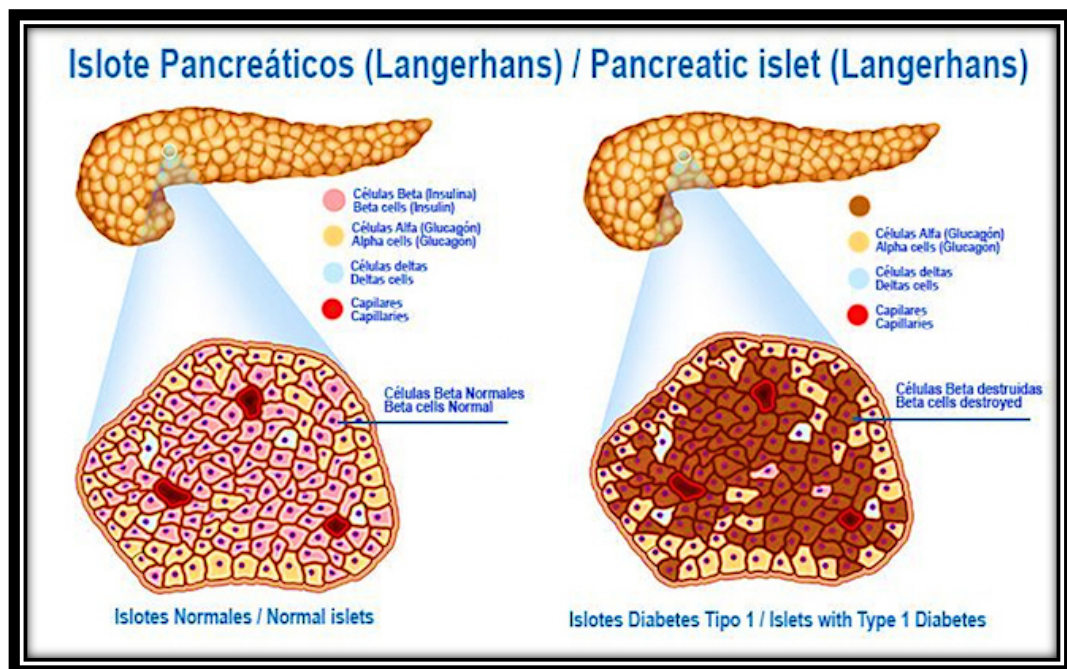


Fig. 1 Islotes pancreáticos de Langerhans sanos y dañados

La causan varios trastornos, siendo el principal la baja producción de la hormona insulina, secretada por las células β de los Islotes de Langerhans del páncreas endócrino (Fig. 1), o por su inadecuado uso por parte del cuerpo, que repercutirá en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

Esta enfermedad es altamente incapacitante ya que a largo plazo daña diferentes órganos especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Es una enfermedad relevante desde el punto de vista individual, familiar y comunitario, ya que produce cambios en la dinámica social del individuo, motivados por las incomodidades de un tratamiento y control de por vida. Desde el punto de vista epidemiológico su frecuencia, prevalencia y mortalidad señalan con claridad que se trata de un problema de salud pública de primera magnitud en la República Mexicana (Ramos, 1994; Santana G. et al, 2011).

2.2 Aspectos epidemiológicos

Las proyecciones hechas por la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes indican que:

- * El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, y para el 2040 habrá aumentado hasta alcanzar los 642 millones.
- * El 5% no tiene diagnóstico.
- * La prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014.
- * El 77% de las personas con diabetes viven en los países de ingresos medianos y bajos.
- * Cada 6 segundos una persona muere a causa de la DM
- * La diabetes es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores.

- * Se estima que en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1.6 millones de muertes. Otros 2.2 millones de muertes fueron atribuidos a la hiperglicemia en 2012 y 4.9 millones en 2014.
- * Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglicemia tienen lugar antes de los 70 años de edad. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.
- * La diabetes tipo 2 representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. (OMS, 2017).

En los últimos años los resultados de diversas encuestas han permitido caracterizar la magnitud del problema de la DM en nuestro país. México ocupa el 2do lugar en obesidad a nivel mundial y como consecuencia también ha aumentado el número de pacientes con Diabetes. Esto ha llevado a nuestro país a:

- * Ocupar el 6to lugar mundial en número de personas con esta enfermedad.
- * La DM se encuentre entre las primeras causas de muerte.
- * La prevalencia de DM en el país pasó de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016, esto en base a un diagnóstico previo de la enfermedad.
- * Las mujeres reportan mayor incidencia de DM (10.3%) que los hombres (8.4%). Esta tendencia se observa tanto en localidades urbanas (10.5% en mujeres y 8.2% en hombres) como en rurales (9.5% en mujeres y 8.9% en hombres).
- * La mayor prevalencia de DM en la población se presenta de 60 a 69 años, en hombres (27.7%), y mujeres (32.7%) y de 70 a 79 años (29.8%).
- * El 87.7% de los adultos con esta enfermedad reciben tratamiento para controlarla.
- * El uso de insulina como tratamiento aumentó de 6.5% en 2012 a 11.1% en 2016, así como el uso conjunto de insulina y fármacos (6.6% en 2012 a 8.8% en 2016).

- * Las complicaciones reportadas por los adultos diabéticos fueron: visión disminuida (54.5%), daño en la retina (11.2%), pérdida de la vista (9.9%) y úlceras (9.1%) en una de cada 10 personas diagnosticadas amputaciones (5.5%).
- * Los estados con mayor incidencia son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí (ENSANUT 2016).

2.3 Clasificación de la Diabetes mellitus

Actualmente existen dos clasificaciones principales. La primera, correspondiente a la OMS, en la que solo reconoce tres tipos de diabetes (tipo 1, tipo 2 y gestacional) y la segunda propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (Tabla 1) en 1977. Según el comité de expertos de la ADA, los diferentes tipos de DM se clasifican en cuatro grupos.

Tabla 1. Clasificación etiológica de la Diabetes mellitus

Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus (ADA)	
Nombre	Características
Diabetes Tipo 1	Déficit absoluto de insulina
	Diabetes tipo 1 autoinmune: destrucción autoinmune de células beta.
	Diabetes tipo 1: destrucción de células beta por razones desconocidas.
Diabetes tipo 2	Déficit de insulina con resistencia a la misma
Diabetes Gestacional	Resistencia temporal a la insulina durante el embarazo
Otros tipos de Diabetes	Diabetes MODY
	Defectos genéticos de la insulina (leprecaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica.

	Enfermedades del páncreas: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística.
	Endocrinopatías: Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma y otros tumores endocrinos.
	Inducida por fármacos, incluyendo vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, tiazidas, fenitoína, etc.
	Infecciones: rubeola, citomegalovirus, coxsackievirus

2.3.1 Diabetes mellitus Tipo 1

También llamada insulino-dependiente, juvenil o de inicio de infancia. Se presenta en jóvenes y adultos con menos frecuencia, no se observa producción de insulina debido a la destrucción autoinmune de las células β de los Islotes de Langerhans del páncreas, esto regulado por células T. Se ha observado una mayor prevalencia de esta forma clínica en sujetos que presentan ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen) que se encuentran en el cromosoma 6 y que controla la respuesta inmune. La relación de la DM tipo 1 con antígenos HLA, DR3, DR4, Arg 50 y DBQ No Asp57, presentan mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, esto se ve favorecido por factores ambientales como virus, tóxicos u otros inmunogénicos. Esto explica porque solo el 50% de los gemelos idénticos son concordantes en la aparición de este tipo de diabetes. El efecto de la DM no controlada es la hiperglicemia (incremento de azúcar en sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y vasos sanguíneos. El diagnóstico es alrededor de los 25 años de edad, y afecta a cerca de 542 000 niños en México.

2.3.2 Diabetes mellitus Tipo 2

También llamada no insulino dependiente, o de inicio en la edad adulta, corresponde a la mayoría de los casos de DM. Es un grupo heterogéneo de pacientes, la mayoría obesos y/o con distribución de grasa predominantemente abdominal, con fuerte predisposición genética no bien definida (multigenética). Muchas personas con este tipo de diabetes no saben que padecen esta enfermedad. Es un mecanismo fisiológico complejo, el primer evento en la secuencia que conduce a esta diabetes es una resistencia insulínica que lleva a un incremento de la síntesis y secreción insulínica, e hiperinsulinismo compensatorio, capaz de mantener la homeostasia metabólica por años. Una vez que se rompe el equilibrio entre resistencia insulínica y secreción, se inicia la expresión bioquímica (Intolerancia a la glucosa) y posteriormente la diabetes clínica. Los individuos con intolerancia a la glucosa y los diabéticos de corta evolución son hiperinsulinémicos y esta enfermedad es un componente frecuente en el llamado Síndrome Metabólico. Para que se inicie la enfermedad que tiene un carácter irreversible en la mayoría de los casos, debe asociarse a la insulina-resistencia, un defecto en las células beta de los islotes de Langerhans. Sin tendencia a la acidosis, responde a dieta e hipoglucemiantes orales, aunque muchos con el tiempo requieren de insulina para su control, pero ella no es indispensable para preservar la vida (insulinorequirientes) (OMS, 2012; Medline, 2011).

2.3.3. Diabetes gestacional.

Se caracteriza por hiperglicemia, que aparece en el curso del embarazo, generando un mayor riesgo en el embarazo y parto, e incrementa la posibilidad de presentar diabetes clínica (60%) después de 15 años (Bardenheier *et al*, 2013; Barnes *et al*, 2013; Faingold, 2015). La diabetes gestacional puede desaparecer al término del embarazo o persistir como intolerancia a la glucosa o diabetes clínica. Se calcula que la prevalencia de diabetes gestacional es de 9.2%. Se desconocen las causas de la

diabetes gestacional, pero se tienen algunas hipótesis. La placenta sostiene al bebé mientras crece. Las hormonas de la placenta contribuyen a su desarrollo. Pero estas hormonas también bloquean la acción de la insulina en el organismo de la madre. Este problema se denomina resistencia a la insulina, la cual dificulta que el cuerpo de la madre utilice la insulina. Es posible que el requerimiento de insulina sea tres veces más alta (American Diabetes Association, 2015).

2.3.4. Otros tipos específicos de diabetes

Incluye pacientes con defectos genéticos en la función de la célula beta como las formas llamadas MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young); con defectos genéticos de la acción de la insulina; con patologías pancreáticas (pancreatectomía, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, neoplasia del páncreas, hemocromatosis); endocrinopatías (Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma). También algunos fármacos o tóxicos pueden producir diabetes secundaria (corticoides, ácido nicotínico, L-asparagina, interferón alfa, pentamidina); agentes infecciosos (rubeola congénita, coxsackie B, citomegalovirus, parotiditis) y por último algunas enfermedades como los síndromes de Down, Klinefelter, Turner, enfermedad de Stiffman y Lipoatrofias (Conget, 2002).

2.4. Acciones de la Insulina sobre el Metabolismo de Carbohidratos

La insulina es una hormona “anabólica” por excelencia: permite disponer a las células del aporte necesarios de glucosa para los procesos de síntesis con consumo de energía. La insulina normal que es biológicamente activa es monomérica, un polipéptido constituido por una cadena A, con 21 aminoácidos y una cadena B con 30 aminoácidos. Dos puentes de disulfuro (residuos A7 a B7, y A20 a B19) covalentemente conectan los encadenamientos (Fig. 2).



Fig. 2 Configuración hexamérica de la insulina

La insulina es liberada por las células beta del páncreas endocrino por diversos estímulos, de los cuales el más importante desde el punto de vista fisiológico es la glucosa. Los aminoácidos y los fármacos del grupo de la sulfonilurea también estimulan la secreción de insulina. Se requiere calcio para liberar insulina de la célula beta. La insulina es transportada en el plasma con las globulinas alfa y beta. La liberación de la insulina se produce en tres fases:

- 1) La secreción basal determina el nivel de insulina en el suero durante el ayuno.
- 2) La secreción inicial rápida después de la comida se debe a la liberación de insulina por las células beta, se produce dentro de los 10 minutos siguientes a la digestión.
- 3) La liberación moderada después de la comida, la cual se debe a la estimulación de la síntesis de insulina como respuesta a la glucosa.

La acción de la insulina sobre células diana se ejerce, en primer lugar, mediante la unión de la insulina a su receptor, lo que hace que el número y la función de éstos sea importante para la regulación de la acción de la hormona. El receptor de la insulina está formado por dos unidades glucoproteicas, alfa y beta, de las que la subunidad beta posee actividad de tirosina cinasa situada en el citosol celular. La unión entre insulina y el

receptor desencadenan una cascada de respuestas intracelulares, como son la activación del DNA y de la síntesis de proteínas, la activación de las vías metabólicas anabólicas y la inhibición de las vías catabólicas (Fig. 3).

Uno de los primeros efectos importantes de la insulina en los tejidos efectores consiste en la translocación de las proteínas (o unidades) de transporte de glucosa (GLUT) del aparato de Golgi a la membrana plasmática, lo que facilita la captación celular de la glucosa. Existen distintas formas de GLUT que difieren según su distribución en los tejidos, su afinidad por la glucosa y su sensibilidad a la estimulación por insulina. La GLUT-4, presente en el músculo estriado y en el tejido adiposo, es el principal transportador regulado por la insulina. Por otra parte la GLUT-2 existente en los hepatocitos y las células beta del páncreas dependen de la insulina y actúa facilitando el rápido equilibrio de la glucosa entre los compartimientos intracelular y extracelular. Por lo tanto, mientras que los tejidos periféricos utilizan GLUT-4 para extraer glucosa de la sangre, la GLUT-2 actúa fundamentalmente como un conducto para la función pancreática y hepática en el asa de retroalimentación entre glucosa e insulina.

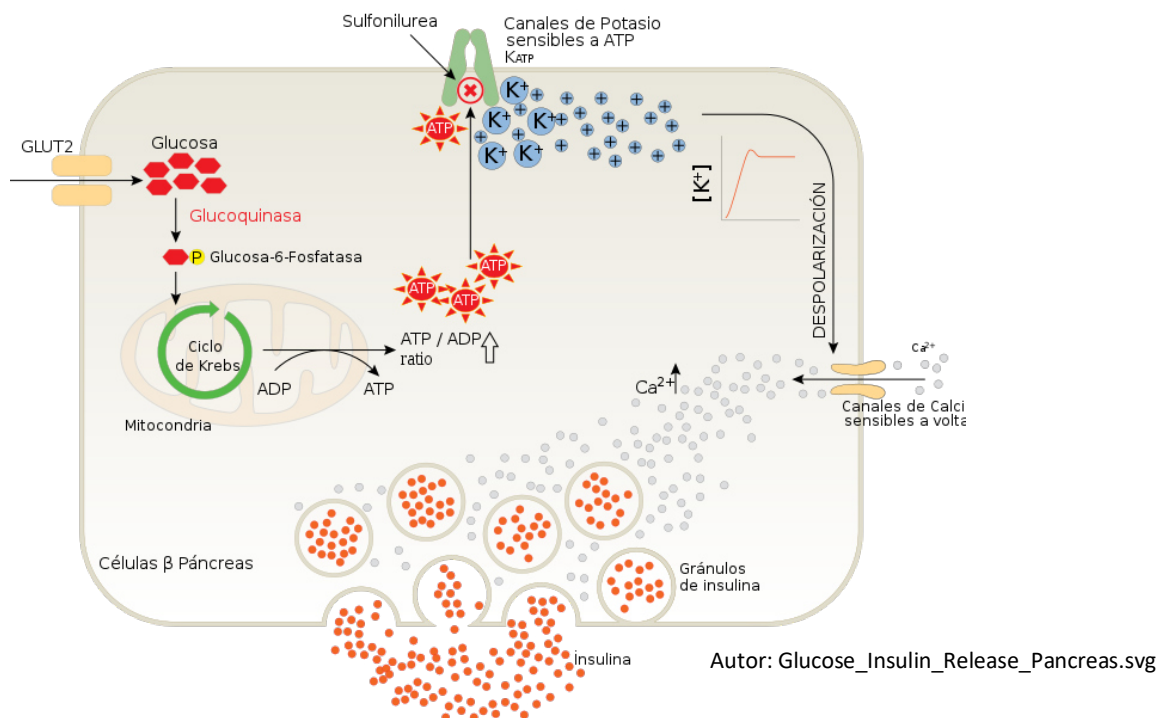


Fig. 3 Mecanismo de liberación de insulina dependiente de glucosa en las células β del páncreas

2.5. Síntomas de la Diabetes mellitus

A menudo no se diagnostica la DM porque muchos de sus síntomas parecen inofensivos. Estudios recientes indican que la detección temprana y el tratamiento de los síntomas de la diabetes pueden disminuir la posibilidad de tener complicaciones. En caso de que todavía no se haya diagnosticado la DM ni iniciado su tratamiento, o que no esté bien tratada, se pueden encontrar los siguientes síntomas (derivados de un exceso de glucosa en sangre, ya sea de forma puntual o continua):

- * Poliuria, polidipsia y polifagia.
- * Pérdida de peso a pesar de la polifagia. Se debe a que la glucosa no puede almacenarse en los tejidos debido a que estos no reciben la señal de la insulina.
- * Fatiga o cansancio.
- * Cambios en la agudeza visual.
- * Irritabilidad extrema.
- * Infecciones frecuentes.
- * Cortes/moretones que tardan en sanar.
- * Hormigueo o entumecimiento en las manos o los pies.
- * Infecciones recurrentes de la piel, encías o vejiga.

2.6. Tratamiento

No existe cura para la diabetes. Tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 y la gestacional, el objetivo del tratamiento es restaurar los niveles glucémicos normales, entre 70 y 105 mg/dL. En la diabetes tipo 1 y en la gestacional se aplica un tratamiento sustitutivo de insulina o análogos de la insulina. En la diabetes tipo 2 puede aplicarse un tratamiento sustitutivo de insulina o análogos, o bien, un tratamiento con antidiabéticos orales. Hay varios tipos de medicamentos disponibles, cada uno funciona de manera diferente. Muchas personas toman dos o tres tipos de estos, pues se ha descubierto que, en ciertos casos, la combinación de varios fármacos da mejores resultados, pero eso depende del paciente. Algunas personas

toman un medicamento que combina dos tipos de fármacos en una tableta, en otros casos es necesario complementar con insulina.

2.6.1. Medicamentos

- * **Biguanidas** (Metformina y la Buformina). Actúan fundamentalmente a dos niveles: en el músculo, aumentando la entrada de glucosa a las células, y en el hígado, disminuyendo la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis, la glucogenolisis o ambas.
- * **Sulfonilureas** (Tolbutamida, Clorpropamida, Glibenclamida, Glisentida). Su mecanismo de acción primario es estimular la secreción de insulina por la célula beta pancreática, a través de su unión a un canal potásico-dependiente de ATP
- * **Meglitinidas** (Repaglinida y Nataglinida). Su indicación aprobada es en el tratamiento de la DM tipo 2 (no insulino dependiente-DMNID) en pacientes cuya hiperglicemia no se controla con dieta, ejercicio y reducción de peso o los tratados con metformina como tratamiento coadyuvante cuando no ha resultado eficaz el tratamiento sólo con metformina.
- * **Inhibidores de la alfa-glucosidasa** (Acarbosa y Miglitol). Actúan inhibiendo las enzimas del borde en cepillo del enterocito que hidrolizan los oligosacáridos a disacáridos y monosacáridos que posteriormente son absorbidos. Estos fármacos disminuyen la glucemia postprandial, siempre y cuando la dieta sea rica en hidratos de carbono complejos.
- * **Tiazolidinedionas o glitazonas** (Pioglitazona y Rosiglitazona). Son los únicos agentes que han demostrado hacer más lenta la progresión de la DM. Ejercen su acción sensibilizando las células del cuerpo a la insulina sin estimular la secreción de insulina, pero uno de los inconvenientes con ellos es que pueden tardar hasta cuatro meses para ejercer su máximo efecto.

- * **Agonistas de amilina (Pramlintida).** Retardan el vaciamiento gástrico, inhibe la producción de glucagón de una manera dependiente de la glucosa.
- * **Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (Exenatida).** El GLP-1 es un péptido de origen natural producido por las células L del intestino delgado, potencia la secreción de insulina estimulada por la glucosa.
- * **Inhibidores de la Di-Peptidil-Peptidasa-IV (Sitagliptina).** Estos fármacos intensifican los efectos de GLP-1.
- * **Insulina.** Es el medicamento más efectivo para reducir la glucemia aunque presenta hipoglucemia como complicación frecuente. La insulina debe emplearse siempre en el tratamiento de la DM tipo 1, y en número importante de diabéticos tipo 2. Existen diferentes preparados comerciales que se diferencian en las sustancias añadidas con el objeto de modificar sus características farmacocinéticas (Alfaro *et al*, 2000):

Tabla 2. Clasificación de los medicamentos de insulina

Tipo de acción	Tipo de insulina	Nombre comercial
Insulina acción ultracorta	Insulina lispro	Humalog
Insulinas rápidas	Insulina soluble humana	Actrapid, Humulina regular
Insulina de acción intermedia	Isofánica	Insulatard, Humulina NPH
	Rápida + isofánica	Mixtard, Humulina
	Insulinas zinc	Monotard, Humulina lenta
Insulinas de acción prolongada	Insulinas zinc	Ultratard, Humulina ultralenta

2.6.2. Causas del fracaso de los tratamientos.

La DM es un trastorno metabólico crónico caracterizado por concentraciones persistentemente elevadas de glucosa en la sangre, como consecuencia de una alteración en la secreción, acción (o ambas) de la insulina y que no tiene cura. Sin embargo, es posible mejorar la calidad de vida del paciente, disminuyendo y controlando los factores de riesgo que acompañan y agravan esta enfermedad.

El paciente diabético, por las características de su enfermedad, es intervenido desde el punto de vista farmacológico y dietético; sin embargo, los logros obtenidos en los controles no son los esperados, por ello, uno de los mayores desafíos en el manejo de esta enfermedad es saber que existen factores como:

- * El apego al tratamiento.
- * La ausencia motivacional de estos individuos.
- * El grado de conocimiento acerca de su enfermedad.
- * Otros.

Que pueden impedir que el paciente diabético alcance las metas propuestas.

La falta de apego a los tratamientos es un problema altamente relevante en enfermedades crónicas como la diabetes, pues conlleva altos costos para el paciente y la sociedad, ya que a las secuelas físicas (enfermedades micro y macrovasculares) se deben sumar costos por rehabilitación, pensiones de invalidez y pérdida de productividad. Además, el apego al tratamiento determina su eficiencia y mejora la calidad de vida de las personas diabéticas.

Hoy en día se hace indispensable que el equipo profesional conozca el entorno familiar y comunitario de estos pacientes, las interacciones entre los miembros de la familia, evaluando el contexto familiar para que de alguna manera determine los riesgos de fracaso orientando mejor las intervenciones para alcanzar las metas propuestas y pueda mejorarse la calidad de vida del paciente (Pech *et al*, 2010).

2.7. Diabetes mellitus experimentalmente inducida.

La inducción de DM se ha logrado por medio de diversas técnicas experimentales, desde la remoción quirúrgica del páncreas, el uso de hormonas (epinefrina, glucagón, somatotropina y los glucocorticoides), las lesiones hipotalámicas y agentes químicos.

2.7.1. Inducción química.

El uso de agentes químicos para producir diabetes, permite realizar estudios detallados de los eventos bioquímicos y morfológicos que ocurren durante y después de la inducción de un estado diabético. Existen varias clases de agentes químicos (Ramos y Méndez, 1994).

Entre las sustancias químicas utilizadas para la inducción se encuentran aquellas con citotoxicidad específica que destruyen a las células β del páncreas y causan un estado de deficiencia primaria de insulina; también están los agentes que actúan sobre las células β pero no las destruyen y así como aquellas que incrementan los requerimientos endógenos de insulina, debilitan al páncreas y como consecuencia se produce la DM (incluye a las hormonas antagonistas de la insulina, anticuerpos anti-insulina y algunos agentes quelantes, en particular el Zn).

2.7.2. Alozano

Desde hace muchos años se conoce la actividad diabetogénica del alozano[®], es el fármaco más utilizado para inducir DM tipo 1 experimental. Es un compuesto químico, estructuralmente similar a la urea, posee acción necrosante específica y selectiva sobre las células β de los islotes de Langerhans (Fig. 4)

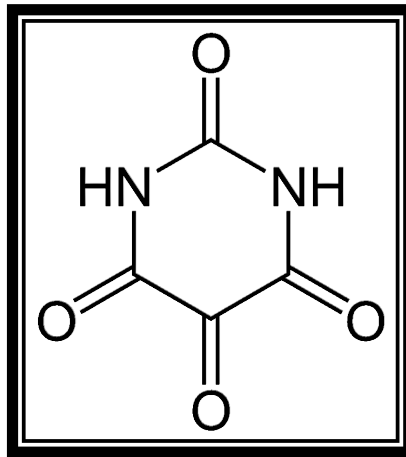


Fig. 4 Estructura del aloxano

En relación con la acción de este compuesto a nivel pancreático, se postulan dos teorías, una describe la interacción de los metabolitos del aloxano[®] con el zinc pancreático, responsables de la destrucción de las células β , mientras que otras observaciones sustentan la teoría de la formación de radicales de oxígeno que desempeñan una función significativa de la acción diabetogénica de esta sustancia.

La respuesta clínica a una dosis diabetogénica de aloxano tiene tres respuestas. La primera se presenta a dos o tres horas después y se caracteriza por un estado hiperglucémico asociado con la glucogenolisis inducida por adrenalina. La segunda, después de seis a doce horas, se distingue por hipoglucemia por liberación de insulina preformada en las células β . Por último, después de 18 a 24 horas, la pérdida total de las células beta conlleva a una hiperglucemia permanente.

En ocasiones no se produce DM con la administración de aloxano en animales que normalmente desarrollan esta respuesta, aun cuando se utilicen dosis recomendables, debido al uso de preparaciones caduca o a contaminantes que resultan de su oxidación (Ramos y Méndez, 1994; Cubillos *et al*, 2008).

2.8. Estrés oxidativo en las enfermedades del hígado.

El estrés oxidativo ocurre en un gran espectro de circunstancias fisiopatológicas. Pero normalmente es antagonizado por nuestras defensas naturales: catalasa, superóxido dismutasa, glutatión reducido y vitamina E y C.

En el estrés oxidativo participan diferentes sustancias ricas en oxígeno, muy reactivas que en primera estancia afectan la membrana celular por peroxidación de los lípidos y se producen tóxicos que en un nivel más interno se unen a proteínas y ADN formando aductos los que alteran la estructura, significado fisiológico y metabólico de estas biomoléculas. Si los agentes generadores de radicales libres actúan de manera intensa y crónica además de activar las células estelares producen muerte celular. Por lo tanto en este cuadro multifisiopatológico, el hígado se convierte en el órgano clave que requiere mucha atención para prevenirlo de agentes tóxicos que alteren su metabolismo. Existe una incidencia incrementada de cirrosis en pacientes diabéticos, inversamente, al menos 80% de pacientes con cirrosis tienen intolerancia a la glucosa: la prevalencia reportada de la cirrosis varía ampliamente. La diabetes aumenta el riesgo a esteatohepatitis la que puede progresar a cirrosis. La esteatohepatitis ocurre porque las grasas se acumulan como triglicéridos lo que puede ser una manifestación de un transporte aumentado de lípidos al hígado, con aumento de la síntesis de lípidos y disminución de la β -oxidación. En este sentido, se ha demostrado experimentalmente en ratas que la inhibición de la carnitina-palmitoil-transferasa conduce a una acumulación intramiocelular de lípidos al interrumpir el transporte de ácidos grasos al interior de la mitocondria para la β -oxidación; situación que pudiera ocurrir al menos parcialmente en el hígado graso (esteatohepatosis).

Esta situación multifisiopatológica ha sido estudiada sin que a la fecha se cuente con tratamientos satisfactorios y efectivos utilizados por la medicina convencional. Ante este problema, actualmente se ha puesto mucha atención en el uso de otras opciones de la medicina alternativa complementaria, utilizando como principal recurso a las plantas

medicinales de uso tradicional, principalmente aquellas que sean ricas en compuestos polihidroxifenólicos, flavonoides y terpenoides los que con sus grupos hidroxifenólicos reaccionan con los radicales libres formando aductos que no resultan tóxicos. Las plantas que contienen esta clase de compuestos se caracterizan por su potente efecto hepatoprotector (Miranda *et al*, 2005).

2.9. Productos Naturales

2.9.1. Metabolismo de las plantas.

Para poder vivir, crecer y reproducirse los organismos necesitan transformar una gran variedad de compuestos orgánicos. Estas transformaciones requieren energía que la obtienen en forma de ATP y la presencia de sistemas enzimáticos. El conjunto de reacciones específicas mediante el cual un organismo fabrica sus propias sustancias y mantiene la vida se conoce como metabolismo (Gutiérrez y Estévez, 2009; Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

Las moléculas más importantes para la vida son las proteínas, los hidratos de carbono, las grasas y los ácidos nucleicos. A pesar de las características extremadamente diferentes de los distintos seres vivos, las rutas generales para modificar y sintetizar estas sustancias son esencialmente las mismas para todos con muy pequeñas modificaciones. Estos procesos se conocen como Metabolismo Primario y los compuestos implicados en las diferentes rutas se conocen como metabolitos primarios (Gutiérrez y Estévez, 2009; Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

Pero a diferencia de otros organismos, las plantas destinan una cantidad significativa del carbono asimilado y de la energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos, y que se denominan metabolitos secundarios (también denominados productos

secundarios, productos naturales) (Gutiérrez y Estévez, 2009; Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

Un producto natural es un compuesto químico o sustancia producida por un organismo vivo, encontrado en la naturaleza que tiene, generalmente, una actividad farmacológica o biológica para su uso en el descubrimiento de fármacos y drogas de diseño. Los productos naturales pueden ser extraídos de los tejidos de las plantas terrestres, organismos marinos o caldos de fermentación de microorganismos entre otros (Marris, 2006; Baker *et al*, 2007).

Se denomina metabolismo secundario al conjunto de procesos en el que participan compuestos con una distribución mucho más limitada y específica según el ser vivo. Los metabolitos secundarios además de no presentar una función definida en los procesos mencionados, difieren también de los metabolitos primarios en que ciertos grupos presentan una distribución restringida en el reino vegetal, es decir, no todos los metabolitos secundarios se encuentran en todos los grupos de plantas (Gutiérrez y Estévez, 2009; Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

Los metabolitos secundarios se distribuyen diferencialmente entre grupos taxonómicos, presentan propiedades biológicas, muchos desempeñan funciones ecológicas y se caracterizan por sus diferentes usos y aplicaciones como medicamentos, insecticidas, herbicidas, perfumes o colorantes, entre otros.

La formación de los metabolitos secundarios en la naturaleza tiene lugar a partir de los metabolitos primarios. La síntesis de los productos naturales comienza con la fotosíntesis que tiene lugar en plantas superiores, algas y algunas bacterias. (Fig. 5)

Es un proceso endotérmico que requiere de la luz solar. Aquellos organismos incapaces de absorber la luz obtienen su energía de la degradación de carbohidratos (Gutiérrez y Estévez, 2009; Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

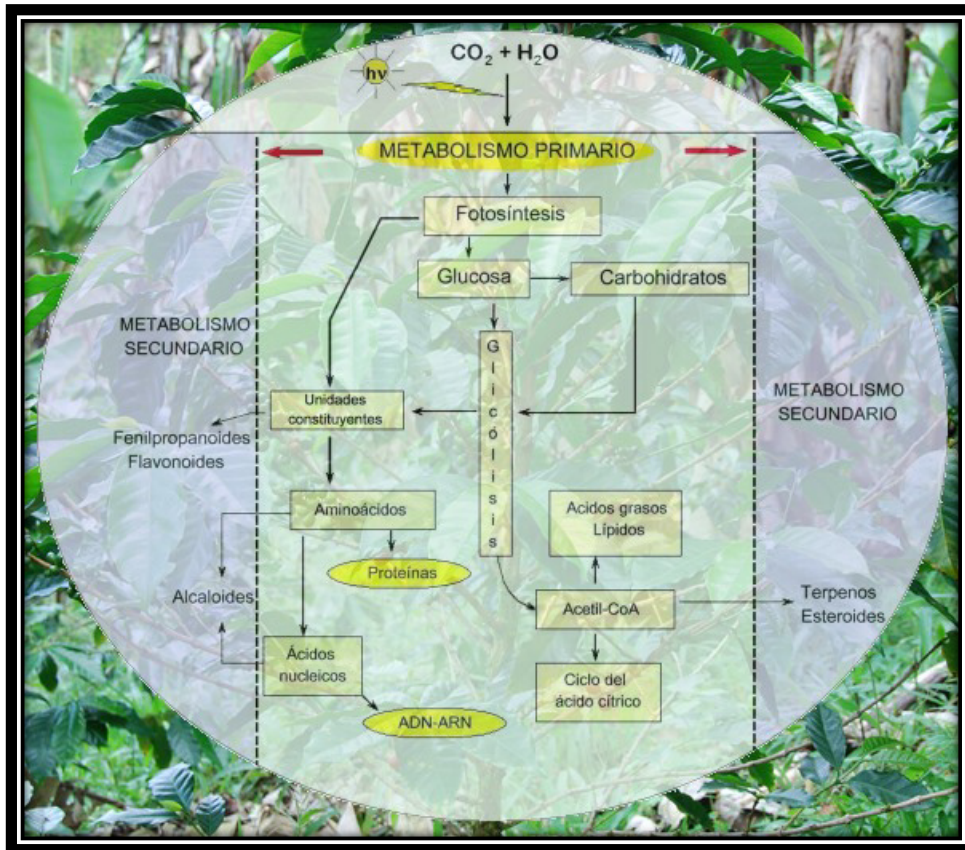


Fig. 5 Elementos básicos del metabolismo primario y en relación con el metabolismo secundario de plantas

Existen tres intermedios químicos principales como son el acetil-CoA, el ácido shikímico y el ácido mevalónico, a partir de estos compuestos se biosintetizan los principales grupos de productos naturales como son los ácidos grasos, antraquinonas, terpenos, esteroides, alcaloides, cumarinas, lignanos, etc. Algunos esqueletos de productos naturales se biosintetizan utilizando fragmentos que provienen de más de una ruta específica tal es el caso de los flavonoides que se forman a partir de la ruta del acetato y del ácido shikímico. A estos compuestos se les denomina de biogénesis mixta (Fig. 6) (Gutiérrez y Estévez, 2009; Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

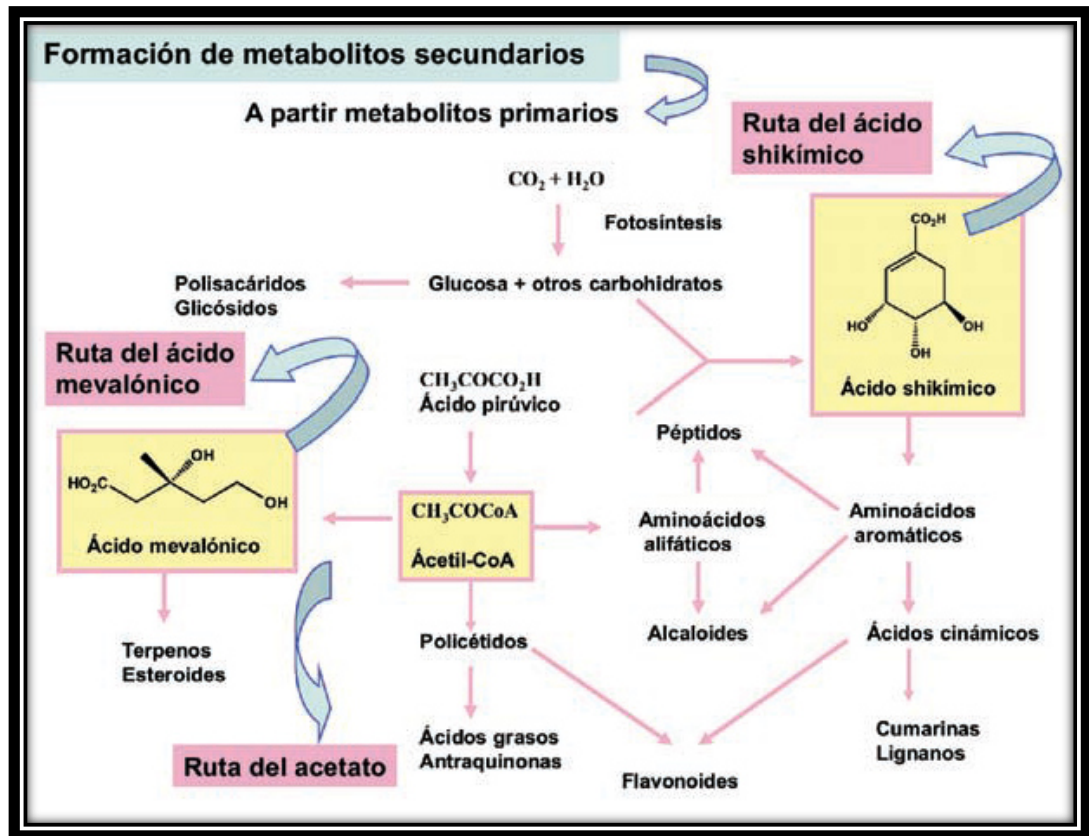


Fig. 6 Formación de metabolitos secundarios a partir de metabolitos primarios

2.10. Plantas que presentan propiedades hipoglucemiantes

Desde su aparición, los seres humanos han utilizado las plantas en muy diversas formas: alimento, vestimenta, construcción, herramientas, armas y como una fuente medicinal. Se ha comprobado que hace 8,000 años, los pueblos asiáticos como China, fueron los primeros en utilizarlas con fines terapéuticos. Posteriormente los antiguos egipcios, hebreos y romanos realizaron la misma práctica; sin embargo, fueron los griegos quienes difundieron en el mundo occidental estos conocimientos.

En México el tratamiento de las enfermedades con plantas es muy común, dicho tratamiento es considerado beneficioso especialmente durante la fase temprana de la enfermedad (Román-Ramos *et al*, 1991; Argueta *et al*, 1994). Un total de 306 especies han sido reconocidas como de uso popular en el tratamiento de la diabetes solo en nuestro país. La mayoría de estas plantas contienen glicósidos, alcaloides, terpenoides, flavonoides,

polisacáridos, y saponinas, los cuales han sido frecuentemente implicados por tener un efecto antidiabético (Andrade-Cetto y Heinrich, 2005; Shewamene *et al*, 2015).

El efecto anti-hiperglicémico del extracto acuoso de *Opuntia streptacantha* Lem se demostró en ratas Wistar, inducidas experimentalmente con estreptozotocina, a una concentración de 20 mg/mL. El presente estudio confirma el uso tradicional de esta planta con actividad anti hiperglicémica (Becerra-Jiménez y Andrade-Cetto, 2011)

El análisis fitoquímico del extracto acuoso de *Rubus floribundus* Kunth (Rosaceae) “zarzamora” indicó la presencia de esteroides, flavonoides, cardiotónicos, taninos y antocianinas. Además demostró tener actividad hipoglucemiante sobre *R. rattus albinus*, inducidos experimentalmente, a una dosis de 28 mg/kg de peso corporal, lo cual valida su uso tradicional en el tratamiento de DM (Pérez *et al*, 2014).

El extracto metanólico de *Otostegia integrifolia* Benth mostró un efecto hipoglucemiante significativo a una dosis de 200 mg/kg en ratas macho *Swiss albino* y *Wistar*. En su extracto crudo se demostró la presencia de saponinas, flavonoides y compuestos fenólicos, que en otras plantas mostraron efecto hipoglucemiante. Los flavonoides han mostrado tener una actividad antidiabética significativa y también se conoce su habilidad para regenerar las células beta pancreática (Shewamene *et al*, 2015).

Ratas macho Wistar fueron inducidas experimentalmente con estreptozotocina para posteriormente ser tratadas con extracto metanólico del rizoma de *Tulbaghia violácea* Harv., para examinar su efecto hipoglicémico, el cual fue positivo a una concentración de 60 mg/kg de extracto crudo (Moodley y Mackraj, 2016).

Muchos fármacos comúnmente usados hoy en día son estructuralmente derivados de compuestos naturales de plantas de la medicina tradicional. Los más frecuentemente usados para el manejo de la glucosa en sangre incluyen a: melón amargo (*Momordica charantia*), fenogracó (*Trigonella foenum graecum*), gurmar (*Gymnema sylvestre*), hiedra calabaza (*Coccinia cassia*), nopal (*Opuntia spp*), estragón (*Artemisia dracunculus*), canela (*Cinnamomum cassia*), psyllium (*Plantago ovata*) y ajo (*Allium sativum*). En su mayoría los productos herbales y sus metabolitos secundarios son usados en tratamiento de la diabetes (Ota y Ulrih, 2017).

La *Cnidocolus quercifolius* Pohl fue probada en su extracto acuoso *in vivo*, encontrándose que la glucosa disminuyó en un 29% en los animales que recibieron la concentración de 200 mg/kg de peso. Lo cual mostró que *C. quercifolius* produce un efecto hipoglicémico y no presenta toxicidad oral. (Lira *et al*, 2017).

Andrade-Cetto *et al* (2017) dilucidó, en el extracto metanólico de corteza de *Rhizophora mangle* o manglar rojo, dos flavolignanós, dos flavonoides una catequina, una epicatequina y dos glicolignanós, que se encuentran en los extractos etanol-acuoso que se proporcionó a ratas diabéticas por 42 d. La diaria administración de este extracto, a una concentración de 90 mg/kg por vía oral, es similar al uso tradicional de las infusiones para controlar la DM tipo 2, mostrando un efecto hipoglucemiante, el cual se asocia con los constituyentes del extracto.

Deepa *et al* (2018) realizaron una revisión del género *Ficus* en el control de la diabetes mellitus. Encontrando que varias especies de *Ficus* son fuentes de metabolitos secundarios bio-activos que incrementan la secreción de insulina y su respectiva reducción de los niveles de glucosa en sangre, en varios estudios *in vivo*. Metabolitos como flavonoides, ácidos fenólicos,

taninos, alcaloides, glicósidos, cumarinas, triterpenoides, esteroides y vitamina E fueron encontrados en este género.

La disminución de glucosa en sangre, la normalización del peso y el efecto de estrés antioxidante por efecto del extracto hidroacetónico de las hojas de *Mespilus germánica* L. fue investigado en ratones Balb/C inducidos con estreptozotocina. El cual fue administrado por vía oral a una concentración de 100 mg/kg, el cual mostró una disminución significativa de glucosa en sangre, así como el mantenimiento del peso normal de los ratones Balb/C. (Shafiee *et al*, 2018).

Los extractos metanólicos de *Bauhinia forficata*, *Syzygium cumini*, *Echinodorus grandiflorus* y *Matricaria recutita* mostraron una alta capacidad antioxidante (DPPH IC₅₀ 0.7, 2.5, 35.3 y 1.3 µg/mL) y anti-glicación (IC₅₀ 22.7, 246.2, 339 y 18.5 µg/mL). Algunas plantas medicinales son capaces de controlar las complicaciones de estas enfermedades metabólicas a diferentes niveles, por ejemplo, siempre que los compuestos antioxidantes que actúan contra el estrés oxidativo y la glicación de proteínas y otros que son capaces de inhibir la catálisis de las enzimas digestivas y así contribuir con la reducción de la hiperglicemia y la hiperlipidemia (Rodríguez *et al*, 2018).

En este contexto, es importante recordar que la metformina (una biguanida) es un derivado activo de un producto natural, galegina una guanidina aislada de la planta *Galega officinalis* L., la cual fue usada en épocas medievales para aliviar la intensa micción en gente diabética (Witters, 2001).

2.11. Plantas en estudio

2.11.1. *Borago officinalis* L.

Comúnmente se le conoce como borraja, aborraja, alcoholo, argabazo, borracha, borrachera, borraga, borraina, borraja blanca, borraja común, borraja fina, borrajas, borraja, buglosa vulgar, burraja, corrago, flores cordiales, forrajas, lengua de buey, árnica, cola de alacrán, borrega (Fig. 7)

2.11.1.2. Clasificación botánica:

Reino: Plantae

Subreino: Viridiplantae

Superdivisión: Embryophyta

División: Tracheophyta

Subdivisión: Spermatophytina

Clase: Magnoliopsida

Superorden: Asteranae

Orden: Boraginales

Familia: Boraginaceae

Subfamilia: Boraginoideae

Género: *Borago* L.

Especie: *Borago officinalis* L.

2.11.1.3. Descripción botánica.

Planta herbácea anual, de entre 60 y 100 cm de altura, que está cubierta de pelos largos y recios en tallos y hojas. Las hojas, de 5 a 15 cm de largo, son alternas y simples, las superiores no tienen peciolo, al contrario de las inferiores, y se conectan con el tallo como si lo estuvieran

abrazando (Martínez, 1979). Las flores aparecen en inflorescencias cimosas, ramificadas y bracteadas; tienen pedicelos de 5 a 30 mm, huecos, patentes o deflexos después de la floración. El cáliz consta de cinco sépalos de 8 a 15 mm, que durante la fructificación alcanzan los 20 mm, son linear-lanceolados, de ápice agudo y conniventes en el fruto. La corola, de azul brillante o blanco, es rotada; tiene un tubo corto, a veces ausente, que se abre formando cinco lóbulos, a modo de estrella, de 8 a 15 mm, lanceolados y agudos. El androceo tiene cinco estambres excertos, insertados cerca de la base de la corola, con anteras conniventes y mucronadas y los filamentos largos y con apéndices estrechos en el ápice. El gineceo tiene un ovario del que surge un estilo incluso y un estigma capitado. El fruto es una nuez de 7 a 10 mm, oblongo-ovoide, rugosa y con un collar cerca de la base (Biblioteca Digital, 2009).

Es originaria del Mediterráneo, la planta se cultiva con mucha facilidad, florece al comienzo de la primavera y mantiene las flores durante toda la estación. Cuando se recolecta, suelen cortarse las hojas basales para ser empleadas como alimento, las flores se recolectan tras las primeras lluvias otoñales. Crecen a plena luz aunque pueden soportar la sombra. Crecen en zonas muy cálidas y soportan el calor extremo. Se desarrollan en suelos secos, débilmente ácidos (pH 4.5 – 7.5) y ricos en nutrientes.

Está asociada a bosques tropicales caducifolios, subcaducifolios, subperennifolio y perennifolio, bosque espinoso, matorral xerófilo, pastizal, así como a bosques mesófilos de montaña, de encino, de pino, mixto de encino-pino y de juníferos.

2.11.1.4. Etnobotánica

Desde la antigüedad son conocidos sus efectos beneficiosos. Contienen mucílago neutro, rico en sales minerales, que le dan propiedades emolientes y una cierta acción antiinflamatoria balsámica. Las sales de potasio, calcio y sílice le confieren una actividad diurética y sudorífica. El aceite que se extrae de su semilla, es rico en ácido oleico, linoleico,

gammalinoleico y palmítico, que le confieren un efecto hipocolesterolemizante, astringente y como agente secuestrante. Se emplea como antidiarreico, regulador del sistema hormonal y del metabolismo. Está indicado en casos de resfriados, bronquitis, faringitis e infecciones de las vías respiratorias en general, por su contenido de vitamina C y vitamina A.

La borraja se caracteriza por la presencia de alcaloides de la pirrolizidina. En las partes aéreas se han detectado la amabilina, también localizada en la semilla, la cinaustina, la intermedina y su derivado acetilado: licopsamina, así como su acetilo y la supinina. En la flor, semilla y en su aceite esencial se ha detectado la tesinina. El alcaloide alantoina se ha identificado en todos los órganos de la planta, excepto en las flores. Otros constituyentes de la borraja son los flavonoides delphinidín y el lignano ácido rosmarínico. Los lípidos de la semilla contienen ácidos grasos tri y tetra insaturados de 18 carbonos (Heber, 2007).



Fig. 7 *Borago officinalis* L.

2.11.2. *Piper sanctum*

Se le conoce como acoyo, cojolite, cordoncillo, hoja de ajan, hoja santa, hoja de anís. Puebla: *acuyo xuitl* (náhuatl), *qancaputuwan* (totonaco), *acayoxihuitl*, *iztacxalcauit*, *kankaputumwan*, *xalcahuit* (Fig. 8) (Flora, 2011).

2.11.2.1. Clasificación botánica:

Reino: Plantae

Subreino: Viridiplantae

Superdivisión: Embryophyta

División: Tracheophyta

Subdivisión: Spermatophytina

Clase: Magnoliopsida

Superorden: Magnolianaes

Orden: Piperales

Familia: Piperaceae

Género: *Piper* L.

Especie: *Piper sanctum* (Miq) Schlechtendal

2.11.2.2. Descripción botánica.

Planta de 50 a 150 cm de altura, con ramas frágiles y péndulas de nudos bien marcados. Hojas grandes, alternadas, de peciolo corto, enteras, membranosas, tienen forma acorazonada, con ápice agudizado y borde liso, pubescentes y son aromáticas cuando se estrujan. Las flores de color amarillo claro, muy pequeñas, están agrupadas en una inflorescencia que asemeja un cordón. Los frutos son carnosos, café verdoso y contienen una semilla. Originaria de México y Guatemala. Se desarrolla en clima

semicálido y templado, entre los 740 y los 2600 msnm. Habita en terrenos de cultivo abandonados o asociada a bosque tropical perennifolio xerófilo y bosque mesófilo de montaña (Biblioteca digital, 2009).

2.11.2.3. Etnobotánica

En Oaxaca, Quintana Roo y Veracruz la aplicación más común de la hierba santa es sobre infecciones en la piel. No obstante, se emplea en padecimientos propios de la mujer como inflamación de la vagina, infección de la matriz, para uso posparto, como galactógeno y para acelerar el parto. Así mismo, se usa en trastornos del aparato digestivo, en caso de quebraduras, bronquitis, tos.

Su uso también se indica en enfermedades como asma, laringitis, reumatismo, en llagas, riñones, purifica la sangre, mordeduras de víbora, cólicos, quemaduras, lombrices, oxicócica y emenagoga (Biblioteca Digital, 2009).

Sólo se han realizado estudios químicos de las hojas y la raíz, Las hojas contienen un aceite esencial en el que se han identificado los monoterpenos borneol, su acetato, delta-cadineno, canfeno, alcanfor, car-3-ene, 1-8-cineol, p-cimen-8-ol, p-cimeno, limoneno, linalol, mirceno, alfa y beta-pineno, sabineno, alfa y gamma-terpineno y alfa-tuyeno. Los sesquiterpenos acadina-1-4-dieno, beta-bisaboleno, beta-bourboneno, óxido de betacariofileno, alfa-copaeno, alfa-cubeneno, delta-elemeno, humuleno, muroleno, espatuleno; y los compuestos fenílicos elimicin, eugenol y safrol. Otros componentes detectados en la hoja son el flavonoide 3'-hidroxi-4'-7-dimetoxi-flavona, el beta-sitosterol y el diterpeno trans-fitol.

En la raíz se han identificado los alcaloides de isoquinilona cefaradionas A y B y los componentes fenólicos 1-alil-2,3-metilenodioxo-5 metoxi-benceno y su derivado propenílico, dilapiol y safrol.

Es una planta medicinal originaria de México, se detectó en las hojas una baja toxicidad aguda en ratones, por lo que es necesario evitar el uso

frecuente de esta planta sobre todo cuando se indica tomada, ya que se ha comprobado que safrol, componente presente en el aceite esencial obtenido de las hojas, presenta acción carcinogénica.

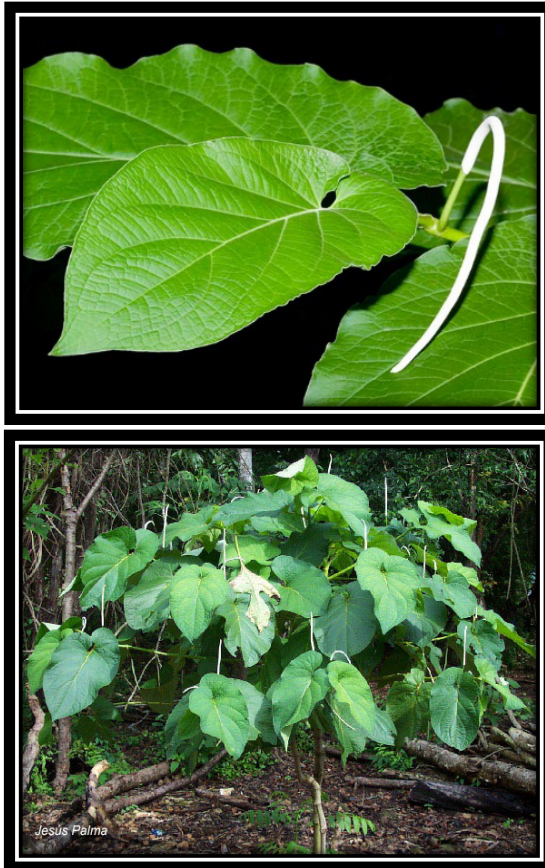


Fig. 8 *Piper sanctum* (Miq) Schlechtendal

2.11.3. *Tilia americana* L. var *mexicana* (Schtdl.)

Sinonimia botánica: *T. caroliniana* Mill., *T. floridana* Small., *T. mexicana* Schtdl., *T. nuda* Sarg., *T. pringlei* Rose, *T. pubescens* Aiton, *T. texana* Sarg. Sinonimia popular: Flordetila, flordetilia, tilia. Michoacán: sirimo (purhépecha), cirimo (Fig. 9) (Medicina digital, 2009).

2.11.3.1. Clasificación botánica:

Reino: Plantae

Subreino: Viridiplantae

Superdivisión: Embryophyta

División: Tracheophyta

Subdivisión: Spermatophytina

Clase: Magnoliopsida

Superorden: Rosanae

Orden: Malvales

Familia: Malvaceae

Género: *Tilia* L.

Especie: *Tilia americana* L.

Variedad: *Tilia americana* L. var. *mexicana*

2.11.3.2. Descripción botánica:

Es un árbol de tamaño mediano a grande de hojas caducas, alcanza una altura de 20 – 40 m (excepcionalmente 43 m) con un diámetro del tronco de 1 – 1.3 m en la madurez. La corona es abovedada, la corteza presenta grietas de color gris a marrones claras, con el estrecho, bien definidas. Las raíces grandes y profundas. Los brotes del invierno son de color malta de cerveza, ovalada, aguda, lisa, de color rojo oscuro, con dos escalas del

brote visible. Las hojas son simples, arregladas alternativamente, unilateral en la base, de 10 – 15 cm de largo y ancho, con un peciolo largo, delgado, con los bordes en forma de sierra y un ápice agudo.

Se abren del borde del brote y son de color verde pálido, suave; cuando esta crecido por completo son verde oscuro, liso, abrigantado arriba, más pálido abajo, con los penachos de pelos marrones oxidados en los axis de las venas primarias; cuando las hojas caen son de color verde amarillento. Tanto las pequeñas ramas como las hojas contienen savia rica en mucílago. La flor es pequeña, fragante, blanca-amarillenta, de un diámetro de 10-14 mm, dispuestas en racimos de 6 a 20 que tiende a inclinarse, la flor tiene cinco sépalos y pétalos, los estambres son numerosos. La floración es a mediados de verano y la polinización es por abejas. El fruto es pequeño, globoso, suave, de color crema de 8-10 mm de diámetro.

2.11.3.3. Etnobotánica

Las flores secas son suavemente dulces y pegajosas, y la fruta es algo dulce y mucilaginoso. El té tiene un gusto agradable, debido al aceite aromático volátil encontrado en las flores. Las hojas, flores, madera y carbón de madera se utilizan para propósitos medicinales. Los ingredientes activos en las flores incluyen flavonoides (que actúan como antioxidantes), aceites volátiles y componentes mucilaginosos (que calman y reducen la inflamación). La planta también contiene taninos que pueden actuar como astringente. El *té de tila*, como popularmente se le conoce a esta especie, es particularmente empleado en la zona centro del país por su acción sedativa. Se reportó que derivados glicosilados de quercetina y kaempferol son potencialmente responsables de la respuesta sedativa y ansiolítica en ratones, tales como: kaempferol-3-O-(6-p-coumaroyl)-glucósido (tilirosida), Kaempferol-3,7-O-dirhamnosido, quercetin-O-pentosilhexosido, quercetin-3-O-glucósido (isoquercetin), kaempferol-3-O-glucósido (astragalín), quercetin-3-O-rhamnosido (quercetrin), entre otros (Heber, 2007; Herrera-Ruiz *et al*, 2008; Martínez *et al*, 2009; Aguirre-Hernández *et al*, 2010).



Fig. 9 *Tilia americana* var *mexicana*

2.11.4. *Chenopodium nuttalliae* (Saff.)

Los huazontles, literalmente “bledo como cabello”, de huautli “bledo” y tzontli “cabello”, o alternativamente “cabellera de amaranto”, de huauhtli “amaranto” y Tzontli “cabello. Es un grupo de plantas comestibles nativas de México. (Fig. 10)

2.11.4.1. Clasificación botánica

Reino: Plantae

Subreino: Viridiplantae

Superdivisión: Embryophyta

División: Tracheophyta

Subdivisión: Spermatophytina

Clase: Magnoliopsida

Subclase: Magnoliidae

Superorden: Caryophyllianae

Orden: Caryophylliales

Familia: Amaranthacea

Género: *Chenopodium* L.

Especie: *Chenopodium nuttalliae* (Saff.)

2.11.4.2. Descripción botánica

El huazontle es una hierba anual, erecta, inodora, con raíz muy ramificada. Puede medir 30 cm a 2 m de alto; peciolo hasta de 13.5 cm de largo, lámina foliar hasta de 15 cm de largo y 8.5 cm de ancho; semillas anaranjadas a rojas. Tiene tallo surcado y toda la planta está cubierta por una especie de polvillo amarillo. Las hojas son alternas, triangulares, onduladas y pecioladas. Sus flores pediceladas se agrupan en panículas ovoides de

glomérulos con cinco sépalos de color verdoso; son hermafroditas y unisexuadas, en su mayoría femeninas, en la misma inflorescencia. El fruto comprimido contiene semillas reniformes con abundante albumen, alcanza el medio metro de altura. La raíz es pivotante con muchas ramificaciones y alcanza una profundidad de hasta 60 cm. Es muy resistente a los climas fríos y secos, crece incluso en suelos pobres. Además tiene un alto nivel alimenticio, normalmente se consumen las hojas, las ramas, flores y semillas (Carrillo *et al*, 1994).

2.11.4.3. Etnobotánica.

Tanto las semillas, el germinado y la planta contienen saponinas, que son sustancias que le dan a los alimentos un sabor ligeramente amargo. Las saponinas pueden ser tóxicas, pero el huauzontle contiene cantidades tan pequeñas que no presentan ningún riesgo. Es rico en diversos minerales como calcio, fósforo y hierro, vitaminas A, C, E y del complejo B. El género *Chenopodium*, al cual pertenece el huauzontle, ha sido recientemente reclasificado dentro de la familia **Amaranthacea**. Los estudios farmacológicos modernos han mostrado que los extractos de las plantas de la familia *Amaranthacea* exhiben actividad antioxidante, antidiabética, inmunoestimulante, antitumoral, antibacterial, antiinflamatoria, antiosteoporosis, antiúlceras, hipolipídica, diurética, larvicida, antihipertensión, hipoglicémica y analgésica (Mroczek, 2015).



Fig. 10 *Chenopodium nuttalliae* (Saff.)

2.12 Actividad antioxidante

Las moléculas oxidadas y fragmentos moleculares más corrientes son los radicales libres. Todos los radicales libres llevan una innumerable cantidad de electrones que les hacen inestables y altamente reactivos. Para estabilizarse, les quitan electrones a otras moléculas. Esto hace que haya más moléculas inestables, provocando una reacción dañina en cadena de radicales libres, oxidando muchas estructuras biológicas, dañándolas. Es lo que llamamos daño oxidativo, importante causa del envejecimiento, cáncer, aterosclerosis, los procesos inflamatorios crónicos y las cataratas, que son las más características. (Vereno, 2002).

Un antioxidante es una molécula que es capaz de retrasar o prevenir el deterioro, daño o destrucción provocados por una oxidación (Youngson, 2003). Se encuentran naturalmente en el organismo y en ciertos alimentos que pueden bloquear parte de este daño debido a que estabilizan los radicales libres, actuando algunos a nivel intracelular y otros en la membrana de las células, siempre en conjunto para proteger a los diferentes órganos y sistemas. Existen diferentes tipos de antioxidantes:

- * Antioxidantes endógenos: mecanismos enzimáticos del organismo (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión y la coenzima Q). Algunas enzimas necesitan cofactores metálicos como selenio, cobre, zinc y magnesio para poder realizar el mecanismo de protección celular.
- * Antioxidantes exógenos: son introducidos por la dieta y se depositan en las membranas celulares impidiendo la lipoperoxidación (vitaminas E, C y del caroteno) (Federación Española del Café, 2012)

2.12.1. Modelos de evaluación de la capacidad antioxidante

La capacidad antioxidante de un compuesto puede evaluarse in vitro por medio de experimentos sencillos que examinan directamente dicha habilidad y que a la vez evalúan el posible efecto prooxidante sobre diferentes moléculas (Martínez et al, 2007).

En la práctica se realizan muchos modelos de test in vitro, para evaluar la actividad antioxidante de la muestra de interés; sin embargo, es necesario considerar que los modelos presenten diferentes variaciones que puede dificultar un poco la comparación de los resultados entre un método y otro (Tovar del Río y Mosquera, 2013).

Con base a las reacciones químicas, la gran mayoría de los ensayos para determinar la capacidad antioxidante pueden ser divididos en dos categorías (Tabla 3):

- * Ensayos basados en la reacción por transferencia de átomos de hidrógeno.
- * Ensayos basados en la reacción por transferencia de electrones.

Tabla 3 Clasificación de los modelos de ensayo *in vitro* para la actividad antioxidante

ENSAYO	CATEGORÍA
Ácido 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico (ABTS)	Ensayos basados en la transferencia de electrones
1,1-difenil-2-picril-hidrazilo (DPPH)	
Poder de reducción antioxidante del hierro (FRAP)	
N,N-dimetil-p-fenilendiamina (DMPD)	
Capacidad de reducción antioxidante del cobre (CUPRAC)	
Capacidad de absorción del radical oxígeno (ORAC)	Ensayos basados en la transferencia de átomos de hidrógeno
Parámetro antioxidante de captura de radicales (TRAP)	
Inhibición de la oxidación del ácido linoleico	
Inhibición de la oxidación de los lípidos de baja densidad (LDL)	

2.12.2. Método 1,1-difenil-picrilhidrazil (DPPH)

El ensayo DPPH permite evaluar la capacidad de las sustancias frente al radical libre estable 2,2-difenil-1-picrilhidracilo en una solución metanólica que tiene un color violeta intenso que se pierde progresivamente cuando se añade la muestra que contiene antioxidantes. Así, el grado de decoloración de la solución indica eficiencia de la capacidad secuestrante de la sustancia agregada. La decoloración del radical se determina a 517 nm y la cuantificación se realiza empleando soluciones patrón del ácido gálico, ácido ascórbico o vitamina E.

El DPPH no reacciona con flavonoides que no contengan grupos –OH en el anillo B al igual que con los ácidos aromáticos que solo contienen un grupo –OH. Pese a sus limitaciones, es un método adecuado para medir la capacidad antioxidante en alimentos y extractos vegetales, mientras que no es adecuado para la determinación de la capacidad antioxidante del plasma o suero, ya que las proteínas precipitan con el metanol del medio de reacción (Giraldo-Vásquez, 2011).

3. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglicemia (aumento de azúcar en la sangre), que con el tiempo ocasiona daños en diversos órganos y sistemas, especialmente en ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. En las últimas décadas se ha incrementado alarmantemente esta enfermedad: en el mundo se han reportado 422 millones casos de diabetes, para el 2035 habrá 592 millones; en el 2014 fallecieron 3.8 millones de personas como consecuencia de esta enfermedad; donde más del 80% de las muertes se registran en países de ingresos bajos y medios; el 50 % aproximadamente correspondieron a personas menores de 70 años, y un 55% a mujeres.

En la actualidad el consumo individual de medicamentos ha aumentado y surge la tendencia a volver a las fuentes naturales para tratar esta enfermedad; ya que algunos fármacos hipoglucemiantes producen efectos secundarios y son de costos elevados para países en vías de desarrollo como el nuestro. Una de las alternativas es la búsqueda de productos naturales de origen vegetal, que muestren actividad hipoglucemiante, las plantas: *Piper sanctum*, *Borago officinalis*, *Tilia americana var. mexicana* y *Chenopodium nuttalliae*, están reportadas en la medicina tradicional con esta propiedad, en este estudio se pretende validar científicamente la actividad hipoglucemiante para el tratamiento o como coadyuvante en la Diabetes Mellitus.

4. HIPÓTESIS

Los extractos metanólicos de las especies *Piper sanctum*, *Borago officinalis*, *Tilia americana* var. *mexicana* y *Chenopodium nuttalliae* presentan actividad hipoglucemiante sobre ratas diabéticas experimentalmente inducidas.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar la actividad hipoglucemiante de los extractos de *Piper sanctum*, *Borago officinalis*, *Tilia americana var. mexicana* y *Chenopodium nuttalliae* en ratas con diabetes experimentalmente inducidas.

5.2 Objetivos particulares

1. Obtener los extractos metanólicos de las plantas en estudio a partir de hojas y tallos.
2. Realizar un tamizaje para identificar los metabolitos secundarios presentes en los extractos crudos mediante pruebas coloridas.
3. Determinar la toxicidad mediante el ensayo de letalidad sobre *Artemia Salina*
4. Determinar su actividad hipoglucemiante de las plantas en estudio sobre ratas experimentalmente inducidas con aloxano.
5. Determinar la actividad antioxidante de las plantas en estudio.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Material biológico

6.1.1. Material vegetal

Tabla 4. Plantas utilizadas

Planta	Parte
<i>Borago officinalis</i>	Aérea
<i>Piper sanctum</i>	Hojas
<i>Tilia americana var. mexicana</i>	Hojas y flores
<i>Chenopodium nuttalliae</i>	Aérea

6.1.2. Material para ensayo biológico

Ratas machos Wistar de 180 – 240 g

6.2. Colecta e identificación del material vegetal

Borago officinalis se colectó en la Ciudad de Saltillo, Coahuila; *Piper sanctum* se compró en el mercado de la Merced en la Ciudad de México, *Tilia americana var. mexicana* se adquirió en Morelia, Michoacán; y *Chenopodium nuttalliae* en Puebla, Puebla. Los ejemplares fueron identificados por la Dra. María del Consuelo González de la Rosa y la Dra. Marcela González Álvarez, un espécimen de cada planta fue depositada en el herbario de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UANL para su número de registro.

6.3. Obtención de los extractos metanólicos

Las hojas y partes aéreas se limpiaron cuidadosamente para eliminar la tierra y partículas extrañas que pudieran contener, se dejaron secar a

temperatura ambiente y a la sombra. Una vez secos, se trituraron en una licuadora Osterizer clásica Modelo 4655-813 para posteriormente almacenarse en recipientes secos.

Para la obtención de los extractos, se pesaron 90 g de cada muestra vegetal, se depositaron en un sistema soxhlet por 40 h con 500 mL de metanol. Después de la obtención del extracto, el solvente se eliminó por evaporación, en un rotavapor (Yamato Rotary Evaporator RE 200) a presión reducida y a una temperatura de 45°C hasta sequedad. Una vez recuperados los extractos se terminaron de secar a temperatura ambiente para posteriormente pesarse y determinar su rendimiento. El extracto seco se almacenó en frascos de vidrio ámbar en refrigeración a 4°C hasta su uso.

6.4. Pruebas de identificación parcial de compuestos químicos

Los extractos crudos de cada planta se prepararon a una concentración de 50 mg/mL disueltos en metanol. Se utilizaron tubos de ensayo de 13 x 100 Pyrex y placas de cerámica de 12 pozos. Para la determinación parcial de los diferentes tipos de metabolitos secundarios presentes en los extractos se realizaron las siguientes pruebas químicas de identificación. (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de Liebermann-Burchard

Para triterpenos y compuestos esteroidales. Se mezcló 1 mL de anhídrido acético con 1 mL de cloroformo, se dejó enfriar la mezcla y se le añadió una gota de ácido sulfúrico. Este reactivo se pone en contacto con una gota de solución de extracto y una gota de cloroformo. La aparición de cualquier color determinó que la prueba fue positiva (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de Salkowski

Para esteroides y metilesteroides. Se colocan de 1 a 2 mg de la muestra en 1 mL de cloroformo al cual se le agrega 1 mL de ácido sulfúrico, la reacción es positiva cuando se desarrollan colores amarillo o rojo (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de Shinoda

Para compuestos tipo flavonoides. A 1 mg de muestra disuelta en etanol y con limaduras de magnesio, se le aplica calor a 60°C y después se le agregan unas gotas de HCl concentrado por la pared del tubo de ensaye. Se considera positiva con la aparición de coloraciones naranja, rojo, rosa, azul y violeta (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de ácido sulfúrico

Para flavonoides. Una pequeña cantidad de muestra se disolvió en ácido sulfúrico concentrado y se observan las coloraciones. Amarillo para flavonas y flavonoides; naranja-guinda para flavonas; rojo-azuloso para chalconas. También detecta quinonas con coloración rojo-púrpura (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de Baljet

Para sesquiterpenlactonas. Se utilizan dos soluciones que se mezclan en volúmenes iguales antes de usarse. Solución A, 1 g de ácido pícrico en 100 mL de etanol; solución B, 10 g de hidróxido de sodio en 100 mL de agua. Para la prueba se ponen de 2 a 3 mg de muestra y unas 3 gotas de reactivo (mezcla), se consideró positiva si se forma una coloración naranja o roja oscura (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba para cumarinas

Como las cumarinas son lactonas, se pueden disolver en soluciones alcalinas (NaOH 10%) acuosas o alcohólicas con aparición de una coloración amarilla la cual desaparece al acidular (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de Dragendorff

Para alcaloides. Modificación de Munier y Machelobuf. En la solución A se disuelven 0.85 g de nitrato de bismuto en una mezcla de 10 mL de ácido acético glacial y 40 mL de agua; en la solución B, se disolvieron 8 g de yoduro de potasio en 20 mL de agua. El reactivo se preparó mezclando 5 mL de la solución A, 4 mL de la solución B y 100 mL de agua, el reactivo es estable por un año. La prueba es positiva para alcaloides si se colocan 2 a 3 mg de la muestra y unas 3 a 4 gotas del reactivo, si se desarrolla en la placa coloraciones rojas o naranjas persistentes por 24 horas (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de permanganato de potasio

Para dobles enlaces. Se prepara una solución de permanganato de potasio al 2% en agua, se disuelven de 1 a 2 mg de muestra en agua, acetona o metanol y se toma en capilar agregándole la solución de permanganato de potasio. La prueba fue positiva con la presencia de un precipitado café o decoloración del reactivo, debido a la formación de dióxido de magnesio (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de cloruro férrico

Para oxhidrilos fenólicos (taninos vegetales). Se disolvió una pequeña cantidad de muestra en etanol y se añadió una gota de solución de cloruro férrico en agua (12.5%). La presencia de una coloración o precipitado rojo, azul, violeta o verde se consideró positiva. En algunos casos es necesario

utilizar una solución no acuosa de cloruro férrico a la que se le añade una base débil, por ejemplo cloroformo-piridina, para hacer más sensible la determinación (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de 2,4-Dinitrofenilhidracina

Para grupo carbonilo. Una muestra de 1 a 10 mg del extracto se disolvió en etanol, se le añadió una solución saturada de 2-4-dinitrofenilhidracina en HCl 6N, la aparición de un precipitado naranja indicó la presencia de un grupo carbonilo (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de Molisch

Para azúcares. En un tubo de ensaye se mezclaron 1 a 2 mg del extracto con 1 – 2 gotas del reactivo de Molisch y se deslizaron por la pared del tubo inclinado 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Es positivo cuando se forma un anillo coloreado en la interfase. El reactivo se prepara disolviendo 1 g de α -naftol en 100 ml de etanol al 95% (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

Prueba de agitación

Para saponinas. Una porción del extracto se disolvió en 1 mL de agua en un tubo de ensayo de 12 x 75 mm y se agitó vigorosamente durante 3 a 5 minutos. La formación de espuma con apariencia de panal de abeja estable por 30 minutos se consideró prueba positiva (Molina-Salinas, 2001).

Prueba del bicarbonato de sodio

Para saponinas. La sal se preparó al 10% en agua, se disolvieron de 1 a 2 mg del extracto disuelto en agua o etanol, se mezclaron con 2 a 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se agitó ligeramente la solución, y se agregaron 2 a 3 gotas de la solución de bicarbonato. La producción de

espuma y su permanencia por más de 1 minuto indicaron la presencia de saponinas (Domínguez, 1979; Rivas-Morales, 2016).

6.5. Ensayo de letalidad sobre *Artemia salina*

Para preparar el agua de mar artificial se disolvieron 20 g de sal (Instant Ocean, Aquarium System) y 6 mg de levadura de cerveza (Mead Johnson) en 500 mL de agua destilada, ajustando el pH a 7.8. Se pesaron 0.1 g de huevecillos de *A. salina* (Brine Shrimp Eggs, San Francisco Bay Brand INC). El agua de mar artificial se aireó con una bomba para acuario por 24 h. La eclosión de los nauplios de *A. salina* se llevó a cabo en un recipiente de vidrio rectangular (17 cm x 14 cm x 7 cm) con cámara oscura para incubación de quistes e iluminada para obtener los nauplios eclosionados mediante fototropismo. Se incubaron 48 h a temperatura ambiente (23 – 25 °C) con aireación constante, transcurrido este tiempo, se llevó a cabo el ensayo por triplicado en microplacas de 96 pozos (Costar, Corning, NY, USA). Se depositaron 10 nauplios en un volumen final de 200 µL de cada extracto de las plantas en estudio diluidos en agua de mar. Se utilizaron 50, 100, 250, 500 y 1000 µg/mL⁻¹ de extracto. Como control positivo se utilizó dicromato de potasio a una concentración de 400 ppm (Vega-Menchaca *et al*, 2013) y agua de mar como control negativo. Se incubaron por 24 h, y se realizó el conteo de nauplios muertos utilizando un estereoscopio. Por último, se realizó un análisis Probit utilizando el paquete estadístico SPSS 17 para determinar la CL₅₀. (Déciga-Campos *et al*, 2007).

6.6. Animales de experimentación y diseño experimental

Los ensayos se realizaron en ratas macho Wistar normoglicémicas y diabéticas (diabetes inducida experimentalmente) con aloxano, con un peso corporal promedio en un rango de 180 a 240 g. Actualmente la rata es uno de los animales de mayor preferencia para las intervenciones experimentales en la diabetes mellitus y se utiliza porque es fácilmente manipulable y por su alta capacidad de reproducción. Además, dicho

mamífero comparte los niveles de glucemia similares al humano (Shafir *et al*, 1999). Todos los experimentos se realizaron conforme a la Norma Oficial Mexicana para el Cuidado y Manipulación de Animales de Experimentación (NOM-062-ZOO-1999), y en armonía con las reglas internacionales sobre el cuidado y uso de animales de laboratorio. Los animales se mantuvieron bajo condiciones estándar de laboratorio con libre acceso al alimento y agua.

6.7. Determinación de los Niveles de Glucosa Sanguínea

Las muestras sanguíneas se recolectaron de la vena caudal de los animales a través de una lanceta en el final de la cola. Los niveles de glucosa sanguínea se midieron por el método enzimático de la glucosa oxidasa utilizando un glucómetro comercial la muestra se recolectó directamente en una tira reactiva, previamente insertada en un glucómetro digital (Accu-Chek Softclix®, Roche Diagnostics, SL.).

6.7.1. Inducción de la diabetes experimentalmente

Este modelo se produjo por la inyección a ratas por vía intraperitoneal de aloxano en suero fisiológico en una dosis de 120 mg/kg de peso corporal en una sola dosis. Los animales que presentaban glicemia superior a 250 mg/dL se consideraban diabéticos y fueron incluidos en el estudio.

6.7.2. Administración de extractos y fármacos hipoglucemiantes

Para los ensayos los animales se colocaron en jaulas y se dividieron en varios grupos después de la inducción de la diabetes, se les trató durante 10 días administrando el extracto de las plantas involucradas en este trabajo en dosis de 250 y 500 mg/kg de peso corporal usando un tubo intragástrico. Las dosis se disolvieron en suero fisiológico, misma que se administró (1 mL) a cada uno de los animales en estudio.

Además se administró Glibenclamida en una dosis de 2.5 mg/kg (Amaya-Chávez, 2007) como control. Finalmente, se usaron como controles ratas sin diabetes/sin tratamiento y ratas con diabetes/sin tratamiento a las cuales solo se les administró solución salina (1 mL).

Se formaron los siguientes grupos, bajo el esquema de trabajo que se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Grupos de trabajo del diseño experimental de la DM

GRUPOS	TRATAMIENTOS	DIABÉTICAS
1	SSF	No
2	SSF	Si
3	Glibenclamida 2.5 mg/kg	Si
4	Borraja 250 mg/kg	Si
5	Borraja 500 mg/kg	Si
6	Hoja santa 250 mg/kg	Si
7	Hoja santa 500 mg/kg	Si
8	Sirimo 250 mg/kg	Si
9	Sirimo 500 mg/kg	Si
10	Huauzontle 250 mg/kg	Si
11	Huauzontle 500 mg/kg	Si
SSF = Solución Salina Fisiológica		

6.7.3. Efecto hipoglucemiante de los extractos en ratas diabéticas

Las ratas normoglicémicas y las diabéticas se dividieron en varios grupos, incluyendo los controles (blanco y positivo) y los tratados con los extractos. A continuación, los niveles de glucosa sanguínea se midieron a las 0 h y se suministraron los extractos en los diferentes grupos de ratas, 250 mg/mL, 500 mg/mL y SSF(1 mL), a las 4 h del primero al décimo día se realizó una segunda medición de glucosa sanguínea.

6.8. Análisis estadístico

Se realizó una prueba “t” no paramétrica para determinar la diferencia significativa en la reducción de glucosa de cada grupo utilizando el programa GraphPad 7.0. Todos los resultados fueron expresados como una media \pm desviación estándar, un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

6.9. Determinación de la Actividad Antioxidante

La capacidad de captura del radical DPPH se determinó en base al método de García-Becerra y col., 2010 y Brand-Williams y cols, 1995, con pequeñas modificaciones. Se prepararon soluciones de diferentes concentraciones de los extractos metanólicos crudos de las plantas de estudio (10 a 500 $\mu\text{g/mL}$), así como de vitamina E (Sigma Chemical Co, USA de 5 a 25 $\mu\text{g/mL}$) siendo esta última utilizada como control positivo. Las muestras se llevaron a un volumen final de 100 μL utilizando metanol como solvente. Se colocaron 2 mL de una solución metanólica de DPPH [2,2-difenil-1-picril-hidrazilo, Sigma Chemical co, USA] (20 $\mu\text{g/mL}$) en cada tubo, los cuales se incubaron a temperatura ambiente durante 20 min en la oscuridad. Se preparó un sistema control sin extracto y un blanco con metanol para hacer la corrección en la absorbancia de la línea base. Pasado el tiempo de incubación los cambios en la absorbancia de las muestras se midieron a 517 nm en un espectrofotómetro (Thermo Spectronic Genesys 20, USA).

De cada ensayo se realizaron 3 repeticiones. La disminución en la absorbancia de la mezcla de la reacción, indicó la capacidad de captura de radicales libres (Fig. 11).

La inhibición del radical DPPH causada por los extractos en estudio y la vitamina E se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Captura del radical DPPH (\%)} = \frac{ABS_{t=0 \text{ min}} - ABS_{t=20 \text{ min}}}{ABS_{t=0 \text{ min}}} \times 100$$

$ABS_{t=0}$: Absorbancia tiempo 0

$ABS_{t=20}$: Absorbancia después de 20 min de incubación

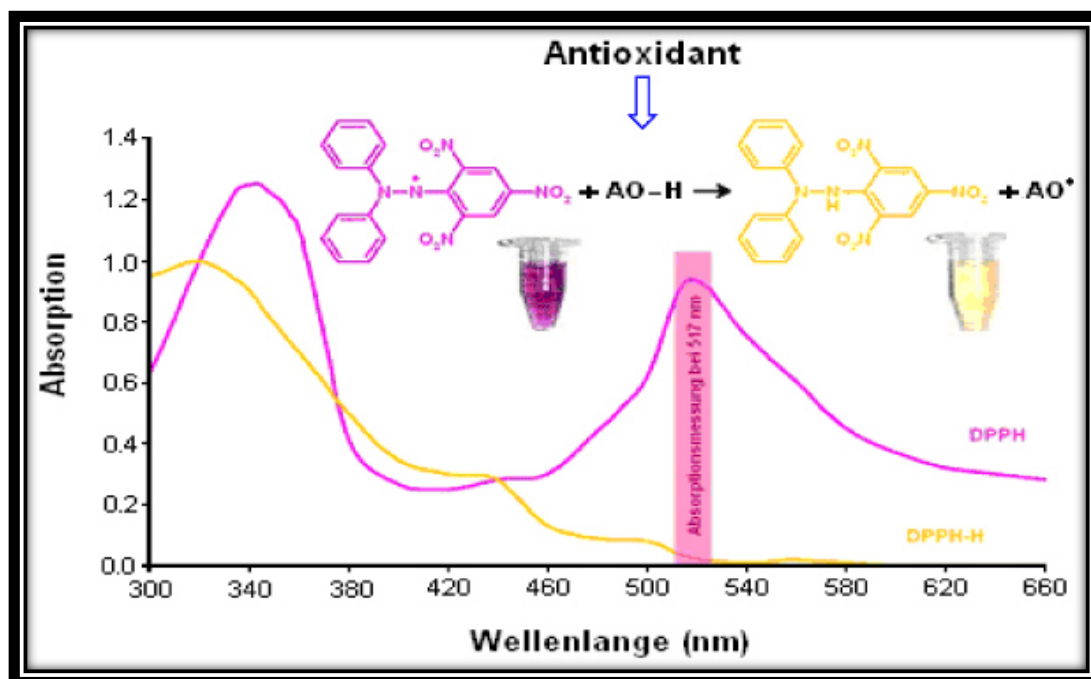


Fig. 11 Estructura del radical DPPH y su reducción por un antioxidante (AO-H)

7. RESULTADOS

7.1. Identificación del material vegetal

Los ejemplares secos y montados fueron entregados al Herbario de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UANL para su depósito e identificación como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Número de identificación de las plantas en estudio

PLANTA	No. de Voucher
<i>Borago officinalis</i>	27344
<i>Piper sanctum</i>	27798
<i>Tilia americana</i> var. <i>mexicana</i>	27797
<i>Chenopodium nuttalliae</i>	27799

7.2. Obtención de los extractos metanólicos

Se obtuvieron los 4 extractos metanólicos a partir de la parte aérea de las plantas en estudio. En la Tabla 7 se observa que el extracto de mayor rendimiento fue el de *C. nuttalliae* con un 31.30%, seguido de *T. americana* var. *mexicana* con 21.08%, *P. sanctum* con 18.41% y *B. officinalis* con 14.90%

Tabla 7: Rendimiento porcentual de los extractos obtenidos

PLANTA	Rendimiento (%)
<i>Borago officinalis</i>	14.90
<i>Piper sanctum</i>	18.14
<i>Tilia americana</i> var. <i>mexicana</i>	21.08
<i>Chenopodium nuttalliae</i>	31.30

7.3. Pruebas de identificación parcial de compuestos químicos

Se realizaron pruebas coloridas para la determinación parcial de grupos funcionales y metabolitos secundarios presentes en los extractos metanólicos obtenidos. Los resultados de estas pruebas químicas (Tabla 8) mostraron la presencia de triterpenos, polifenoles, sesquiterpenlactonas, flavonoides, alcaloides, esteroides, azúcares que han sido reportados con actividad hipoglucemiante y antioxidante.

Tabla 8: Pruebas químicas de identificación parcial.

Pruebas Fitoquímicas	Extracto metanólico de			
	<i>B. officinalis</i>	<i>P. sanctum</i>	<i>T. americana</i>	<i>C. nuttalliae</i>
Liebermann-Burchard	+	+	+	+
Shinoda	+	+	+	+
H ₂ SO ₄	+	-	-	-
Baljet	+	+	-	-
Cumarinas	-	+	+	+
Dragendorff	+	+	-	-
KMnO ₄	+	+	+	+
FeCl ₃	+	+	+	-
Molisch	+	+	+	+
NaHCO ₃	+	+	+	+
Salkowski	+	+	+	+

7.4. Ensayo de toxicidad sobre *Artemia salina*

Se evaluó la actividad de los extractos metanólicos de *T. americana* var mexicana, *B. officinalis*, *C. nuttalliae* y *P. sanctum* frente a los nauplios de *A. salina*. Los extractos con menor toxicidad fueron *B. officinalis* y *P. sanctum*. (Tabla 9).

Tabla 9: Toxicidad de los extractos metanólicos de las plantas en estudio sobre A. salina a 24 h.

Extracto	DL₅₀ (ppm)	Categoría
<i>T. americana</i>	572.74 ± 5.72	Moderadamente tóxico
<i>B. officinalis</i>	>1000	No tóxico
<i>C. nuttalliae</i>	41.13 ± 3.12	Altamente tóxico
<i>P. sanctum</i>	>1000	No tóxico

7.5. Efecto hipoglucemiante de los extractos en ratas diabéticas

El grupo control positivo de ratas diabéticas mantuvo sus niveles elevados de glucosa durante el período de estudio (basal = 380.6 ± 68.1 mg/dL; a 4h = 377.88 ± 70.9 mg/dL, p = NS), al igual que el grupo control negativo mantuvo sus niveles normales de glucosa (basal = 116.0 ± 15.4 mg/dL; a 4h 121.3 ± 12.5 mg/dL, p = NS). Al evaluar las 2 dosis (250 y 500 mg/kg de peso) de los extractos metanólicos de cada planta solo *T. americana* y *B. officinalis* mostraron una actividad antidiabética a la 4 h post-tratamiento a dosis de 500 mg/kg de peso, mientras que a la dosis de 250 mg/kg de peso solo *P. sanctum* mostró efecto antidiabético (Fig. 12).

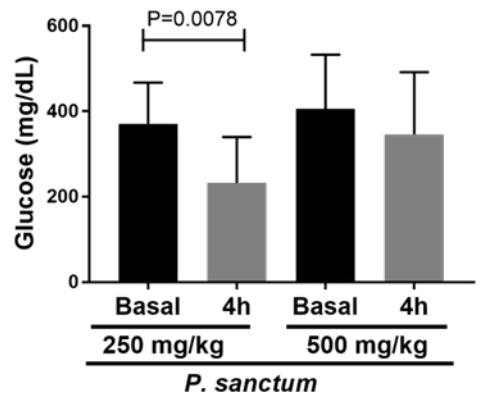
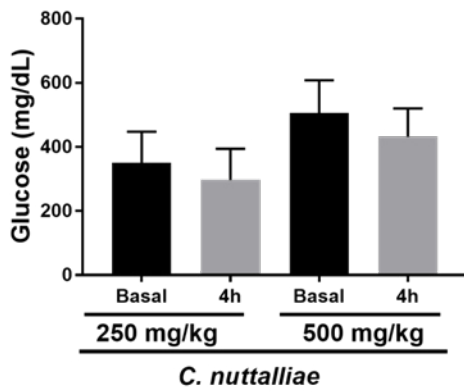
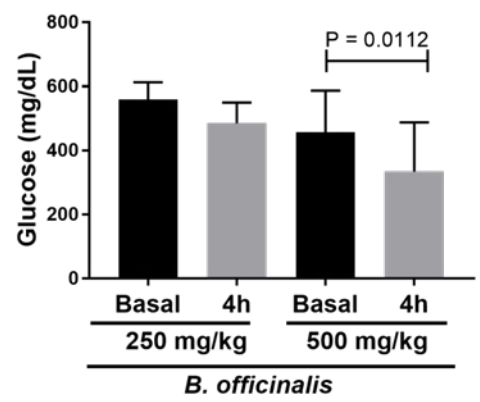
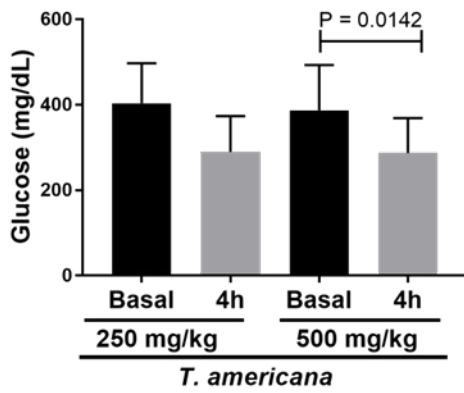


Fig. 12 Efecto antidiabético de los extractos metanólicos de las plantas en estudio

7.6. Actividad antioxidante

Al evaluar la actividad antioxidante de los extractos metanólicos (DPPH) se observó que el extracto de *T. americana* mostró mayor actividad comparada con los demás extractos en estudio con una CE_{50} de 8.84 mg/mL \pm 1.05 (Tabla 10).

Tabla 10: Actividad antioxidante de las plantas en estudio

Extracto	CE_{50} mg/mL
<i>B. officinalis</i>	255.74 \pm 5.24
<i>C. nuttalliae</i>	382.30 \pm 8.32
<i>T. americana</i> var. <i>mexicana</i>	8.84 \pm 1.05
<i>P. sanctum</i>	482.30 \pm 9.38
Tocoferol (control positivo)	9.34 \pm 2.02

N = 3, \pm = D.E.

8. DISCUSIÓN

La diabetes es un serio desorden metabólico y una gran preocupación a nivel mundial, para su tratamiento se han utilizado fármacos frecuentemente con efectos secundarios indeseables como pueden ser náuseas, vómito, dolor abdominal, entre otras (Dickinson, 2018), por este motivo una gran parte de la población afectada por esta enfermedad ha recurrido a las plantas medicinales utilizadas de forma tradicional y en ocasiones totalmente empírica suponiendo su uso seguro y libre de efectos secundarios. Se han reportado casos exitosos al tratar la diabetes con plantas medicinales, por lo cual se ha llevado a cabo la evaluación de un gran número de estas en la búsqueda de compuestos bioactivos con posible actividad antidiabética, sin embargo es importante descartar un efecto tóxico (Wesam et al, 2016).

B. officinalis fue reportado previamente como no tóxico sobre *A. salina* lo cual concuerda con los resultados obtenidos en este trabajo (Leos-Rivas, 2011), en cuanto a las otras plantas utilizadas en este estudio no se encontraron reportes previos de toxicidad, sin embargo en el ensayo de letalidad sobre *A. salina* de *C. nuttalliae* y *T. americana* mostraron diferentes grados de toxicidad mientras que *B. officinalis* y *P. sanctum* no presentó toxicidad de acuerdo a la clasificación reportada por Syahmi y cols. (2010) en función de su valor de CL₅₀ (0 – 100 µg/mL alta, 100 – 500 µg/mL moderada, 500 – 1000 µg/mL ligera y un valor superior a 1000 µg/mL no tóxico) (Syahmi et al, 2010). Las medicinas herbales y los componentes de las plantas con una toxicidad insignificante y sin efectos secundarios son una opción para el tratamiento de esta enfermedad a nivel mundial (Gupta y De, 2012).

Por otro lado, se ha asociado la presencia de ciertos compuestos químicos con diversas actividades, en este estudio los 4 extractos evaluados mostraron la presencia de flavonoides y azúcares en su perfil fitoquímico. Se ha asociado la presencia de flavonoides en *T. americana* con actividad

anticonvulsivante (Cárdenas-Rodríguez *et al*, 2014), ansiolítica, sedante (Aguilar-Hernández *et al*, 2007), antioxidante, como la quercitrina, isoquercitrina, kaempferol, astragalina, tilirosida, quercetin-3,7-O-dirhamnosida y kaempferol-3,7-O-dirhamnosida (Pérez-Ortega *et al*, 2008; Aguirre *et al*, 2010) y con efectos neuroprotectores (Ángeles-López *et al*, 2013), en este estudio de *T. americana*, se identificó también la presencia de este tipo de compuestos (flavonoides) que pudieran ser responsables de la alta actividad antioxidante demostrada para esta planta con una CE₅₀ 8.84 mg/mL.

A su vez a *B. officinalis* se le ha reportado actividad antigenotóxica, antioxidante, antibacteriana, antiinflamatoria y anticancerígena asociadas a la presencia de ácidos fenólicos, flavonoides, esteroides, ácido rosmarínico y ácidos grasos (ácidos α -linolénico, ácido γ -linolénico y ácido stearidónico) entre otros compuestos (Peiretti *et al*, 2004; Gilani AH *et al*, 2007; Asadi-Samani *et al*, 2014), en este estudio el extracto de *B. officinalis* también presentó compuestos químicos de tipo flavonoides y sesquiterpenlactonas, sin embargo este extracto mostró poca actividad antioxidante.

P. sanctum presentó una muy baja actividad antioxidante a pesar de contener compuestos tipo flavonoides los cuales se han reportado asociados a dicha actividad en otras plantas dentro de la misma familia Piperaceae (García *et al*, 2007; Chitnis *et al*, 2007; Noriega *et al*, 2016). Así mismo *C. nuttalliae* presentó baja actividad antioxidante, Chairez y Jimenez (2013) demostraron que esta planta procesada puede mejorar la propiedad de antioxidante natural o induce a la formación de nuevos compuestos con capacidad antioxidante y en nuestro caso fue en crudo (Tundis *et al*, 2007).

El efecto antioxidante de plantas usadas en el tratamiento de la diabetes fue demostrado por Letitia *et al*, 2002. De acuerdo a estos autores, el beneficio de los antioxidantes en la prevención de las complicaciones por diabetes apoya y valida el uso de la medicina tradicional. Los antioxidantes son importantes en la prevención de la diabetes, los bajos niveles de antioxidantes en plasma son implicados como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, mientras que a lo largo del desarrollo de la

diabetes se han registrado niveles altos de radicales libres circulantes (Letiti *et al*, 2002; Torres-González *et al*, 2011).

Los polifenoles y flavonoides presentes podrían intervenir en el efecto hipoglucemiante de las plantas que los contienen, porqué el aumento de estrés oxidativo de la diabetes mellitus es propuesto como una de las principales causas de la hiperglucemia en un organismo. La hiperglucemia estimula la formación de las especies reactivas de oxígeno desde una variedad de fuentes: la fosforilación oxidativa, autooxidación de glucosa, NAD(P)H oxidasa, lipoxigenasa entre otras. Se sabe que los islotes pancreáticos contienen cantidades relativamente pequeñas de las enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), varias formas comunes (CuZnSOD, Mn-SOD), catalasa y glutatión peroxidasa, debido al bajo nivel de expresión de las enzimas antioxidantes, las células beta están en riesgo mayor del daño oxidativo que los tejidos que tienen mayores niveles de protección antioxidante (Mazumder *et al*, 2012; Castro *et al*, 2014), esta es la razón por la que gobiernos como el de Brasil promueve el uso de plantas medicinales para el tratamiento de diabetes mellitus .

Al evaluar la actividad antidiabética en el daño inducido a ratas por aloxano se observó que solo tres plantas presentaron dicha actividad. En estudios realizados a *T. americana* la actividad antidiabética no ha sido reportada y en este trabajo a la dosis de 500 mg se logró tener dicha actividad, aunque presentó moderada toxicidad. A esta misma dosis *B. officinalis* también demostró actividad antidiabética sin presentar toxicidad, se ha descrito que esta planta es una fuente vegetal rica en ácido gamma-linolénico que ha sido usada como medicamento para tratar diversas enfermedades como: diabetes, eczema local, enfermedades del corazón, mastalgia cíclica, artritis y esclerosis múltiple (Bhathena, 1992; Horrobin, 1992); este compuesto se encuentra en forma abundante en el aceite de las semillas de *B. officinalis* en forma de triglicéridos.

Por otro lado, se ha reportado en especies del género *Piper* diversas actividades, como es el caso de *P. auritum* en el cual se encuentran presentes terpenos, flavonoides, aceites esenciales y alcaloides los cuales

han sido relacionados con actividad hipoglucemiante (Navarro *et al*, 2003; Andrade-Cetto y Heinrich, 2005; García *et al*, 2007), también es el caso de *Piper danieli-gonzalezii* que mostró propiedades tanto leishmanicida como antioxidante debido, probablemente a la presencia de fenoles y alcaloides (Cardona *et al*, 2013); mientras que en *P. sanctum* solo se ha reportado actividad antibacteriana relacionada con la presencia de alcaloides y lactonas (Mata *et al*, 2004).

De las 4 plantas estudiadas, el extracto de *P. sanctum* fue el que presentó un mayor efecto antidiabético con una menor dosis (250 mg/kg). Siendo este el primer reporte de esta actividad para esta especie del género *Piper*. Aunque ya diversas plantas de la familia Chenopodiaceae han sido reportadas con efecto antihiper glucémico como *Anabasis articulata* (Kambouche *et al*, 2009), inhibidores de la alfa amilasa (*Salsola Kali*, *S. soda* y *S. oppositifolia*) (Tundis *et al*, 2007) y antidiabético (*Atriplex halimus*) e hipoglucemiante (*Chenopodium ambrosioides*) (Chikhi *et al*, 2014). En este estudio se evaluó el posible efecto antidiabético de un extracto metanólico de la parte aérea de *Chenopodium nuttalliae*, el cual resultó *negativo* a las dos dosis evaluadas además fue altamente tóxico según la prueba de *A. salina* a las dos dosis evaluadas.

En resumen, *B. officinalis*, *T. americana* var *mexicana* y *P. sanctum* presentaron actividad antidiabética. Es posible atribuir dicha actividad a la presencia de compuestos tipo flavonoides presentes en las plantas en estudio, los cuales ya han sido asociados a una potencial actividad hipoglucemiante (Shewamene *et al*, 2015), por lo cual se requiere realizar más estudios para definir los posibles metabolitos responsables de la acción antidiabética de las plantas evaluadas.

9. CONCLUSIONES

- * En los extractos metanólicos crudos de la parte aérea de las plantas de estudio, se encontró la presencia de: flavonoides, polifenoles, sesquiterpenlactonas, alcaloides, esteroides, azúcares que han sido reportados con actividad hipoglucemiante y antioxidante.
- * *Tilia americana* var. *mexicana* y *Chenopodium nuttaliae* y las otras dos no fueron tóxicas: *Borago officinalis* y *Piper sanctum* ($DL_{50} > 1000$ ppm)
- * Los extractos metanólicos de *T. americana* y *B. officinalis* presentaron actividad hipoglucemiante a una dosis de 500 mg/kg de peso; y *P. sanctum* presentó esta actividad a una dosis menor de 250 mg/kg de peso.
- * *T. americana* var. *mexicana* fue la que presentó mayor actividad antioxidante de las plantas en estudio y similar que el tocoferol que es utilizado como control positivo.

10. PERSPECTIVAS

- * Aislar e identificar los compuestos de *Piper sanctum* por su actividad hipoglucemiante mostrada en el ensayo.

- * Aislar e identificar los compuestos de *Tilia americana* var. *mexicana* con mayor capacidad antioxidante y ensayarlos *in vitro* o *ex vivo*.

- * Investigar si los compuestos de *Tilia americana* var. *mexicana* tiene capacidad de revertir el daño en enfermedades causadas por estrés oxidativo (cáncer y/o diabetes) en modelos *ex vivo*.

- * Estudiar los posibles mecanismos de acción de los compuestos aislados de *Piper sanctum* implicados en la actividad hipoglucemiante.

11. BIBLIOGRAFÍA

Aguilar A., Xolalapa S. 2002. La herbolaria mexicana en el tratamiento de la diabetes. *Ciencia* July-September, 24-35.

Aguirre-Hernández E., González-Trujano MA., Martínez AL., Moreno J., Kite G., Terrazas T., Soto-Hernández M. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. mexicana. *J. Ethnopharmacology*. 127(2010) 91-97

Alfaro, J., Simal, A., Botella, F. Tratamiento de la diabetes mellitus. Del Sistema Nacional de Salud. Vol. 24-Nº 2-2000
<http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

Amaya-Chávez A., Dolores-Ledezma E., Álvarez-Sánchez P., Ferreira-Rubio G., Gómez-Oliván LM., Galar-Martínez M. Evaluación de un modelo de diabetes tipo 2 para estudiar la actividad hipoglicemiante de la Glibenclamida. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol: 8:3(julio-septiembre) 2007;5-11

Andrade-Cetto, A.; Heinrich, M. Mexican plants with hypolycaemic effect used in the treatment of diabetes. *J. of Ethnopharmacology* 99 (2005) 325-348 doi:10.1016/j.jep.2005.04.019

Andrade-Cetto, A., *et al.* Phytochemical composition and chronic hypoglycemic effect of *Rhizophora mangle* cortex on STZ-Na-induced diabetic rats. *Rev. Bras. Farmacognosia* (2017). DOI 10.1016/j.bjp.2017.09.007

Ángeles-López GE., González-Trujano ME., Déciga-Campos M., Ventura-Martínez R. Neuroprotective evaluation of *Tilia americana* and *Annona diversifolia* in the neuronal damage induced by intestinal ischemia. *Neurochem. Res.* 2013 Aug; 38(8):1632-40.

Argueta A., Cano L., Rodarte M. Atlas de las plantas de la medicina tradicional Mexicana I, II y III. Instituto Nacional Indigenista, México. 1994.86, 175, 1337, 1355.

Asadi-Samani M., Baahmani M., Rafieian-Kopaei M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: a review. Asian Pac J Trop Med. 2014;7:S22-S28.

ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes). Guías ALAD de Diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, 2006. Recuperado de: [» http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf](http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf)

Avalos Garcia A, Perez-Urria E. Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal. 2009, 2(36):119-145

Baker D., Chu M., Oza U., Rajgarhia V. The value of natural products to future pharmaceutical Discovery. Nat. Prod. Rep., 2007, 24, 1225-1244.

Bardenheier B., Hauser M., Imperatore G, *et al.* Variation in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus among Hospital discharges for Obstetric Delivery Across 23 States in the United State. Diabetes Care. 2013, 36:1209-1214.

Barnes R., Edghill N., Mackenzie J., *et al.* G. Research: Epidemiology Predictors of large and small for gestational age birthweight in offspring of women with gestational diabetes mellitus. Diabetic Medicine 2013, UK.

Becerra-Jiménez J., Andrade-Cetto A. Effect of *Opuntia streptacantha* Lem on alpha-glucosidase activity. J. of Ethnopharmacology. Vol. 139, Issue 2, 31 January 2012, pp493-496 DOI: 10.1016/j.jep.2011.11.039

Bhathena SJ. Fatty acids and diabetes. In: Chow CK, editor. Fatty Acids in Foods and Their Health Implications. New York: Dekker; 1992. Pp. 823-55.

Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food Science and Tech.* 28:1:1995:25-30.

Cárdenas-Rodríguez N., González-Trujano ME., Aguirre-Hernández E., Ruíz-García M., Sampieri A 3rd, Coballase-Urrutia E et al. Anticonvulsant and antioxidant effects of *Tilia americana* var. *mexicana* and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014:329172.

Cardona W., Robledo S., Alberto B., Alzate F., Muñoz DL., Saez J. Actividad leishmanicida y antioxidante de extractos de *Piper daniel-gonzalezii* Trel. (Piperaceae). *Rev. Cubana Plant Med.* 2013. Vol 18. No. 2

Carrillo A., Engleman EM. Anatomía de la semilla de *Chenopodium berlandieri* ssp. *nuttalliae* (Chenopodiaceae) "huauzontle". *Bol. Soc. Bot. México.* 54: 17-34 (1994)

Castro CJ., Villa N., Ramírez SA., Mosso C. Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. 2014. *Rev Cubana Plant Med.* Vol 19. No. 1. ISSN 1028-4796.

Chaires-Martínez L., Pérez MA., Cantor del Angel AI., Cruz F., Jimenez-Ávalos HA. Total phenolic content and antioxidant capacity of germinated, popped, and cooked Huauzontle (*Chenopodium berlandieri* spp. *nuttalliae*) sedes. 2013. *Cereal Chem.* 90(3):263-268.

Chikhi I., Allali H., Dib ME., Medjdoub H., Tabti B. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplex halimus* L. (Chenopodiaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2014; 4(3):181-4.

Chitnis R., Abichandani M., Nigam P., Nahar L., Sarker SD. Actividad antibacteriana y antioxidante de los extractos de *Piper cubeba* (Piperaceae). *Ars Pharm.* 2007; 48:343-350.

Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev. Esp. Cardiol.* 2002; 55: 528-538 – Vol. 55 Núm. 05.

Cubillos V, López C, Alberdi A. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano. *Arch Med Vet.* 2008; 40:169-77

Déciga-Campos M., Rivero-Cruz I., Arriaga-Alba M., Castañeda-Corral G., Ángeles-López GE., Navarrete A *et al.* Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* 2007. Mar; 110(2):334-42.

Deepa P., Sowndhararajan K., Kim S., Park SJ. A role of *Ficus* species in the management of diabetes mellitus: A review. *J of Ethnopharmacology.* 215(2018) 210-232

Domínguez XA. 1979. Métodos de investigación fitoquímica. Editorial LIMUSA, S.A. de C. V. México, D.F.

Faingold M.C. Actualización sobre Diabetes y Embarazo. *Separata* 2015. Vol. 23 No. 4.

Flora of the Hawaiian Islands, 2011, database (version 2005-)
<http://botany.si.edu/pacificislandbiodiversity/hawaiianflora/index.htm>
https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=504403

García-Becerra B., Verde-Star MJ., Castro-Ríos R., Chávez-Montes A., Oranday-Cárdenas MA., Nuñez-González MA., Rivas-Morales C. 2010. Actividad biológica de un extracto de orujo de uva mexicana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 41: 28-36.

García A., Antonio M., Martínez J., Stashenko E. Determinación de la composición química y actividad antioxidante *in vitro* del aceite esencial de *Piper auritum* Kunth (Piperaceae) difundida en la costa colombiana. Scientia et Technica. Año XIII, No. 33, 2007. UTP.

Gilani Ah, Bashir S, Khan AU. Pharmacological basis for the use of *Borago officinalis* in gastrointestinal, respiratory and cardiovascular disorders. J. Ethnopharmacol. 2007; 114:393-399.

Giraldo-Vásquez LM: Evaluación de la actividad antioxidante de extractos de *Palicourea guianensis* (Rubiaceae). 2011. Tesis. Universidad Tecnológica de Pereira.

Gupta PD, De A. Diabetes mellitus and its herbal treatment. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2012; 3(2): 706-721.

Gutierrez Ravelo A, Estevez Braun A. Relevancia de los Productos Naturales en el Descubrimiento de Nuevos Fármacos en el siglo XXI. Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. 2009, 103(2):409-419.

Heber D. PDR for Herbal Medicines. 2007. 4th Edt. Thomson Healthcare. ISBN: 1-56363-512-7

Herrera-Ruíz M., Román-Ramos R., Zamilpa A., Tortoriello J., Jiménez-Ferrer JE. Flavonoids from *Tilia Americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. J. Ethnopharmacol. 118 (2008) 312-317.

Horrobin DF. Clinical applications of n-6 essential fatty acids: atopic eczema and inflammation, diabetic neuropathy and retinopathy, breast pain and viral infections. In Essential Fatty Acids and Eicosanoids; Invited Papers from the Third International Congress; Sinclair A., Gibson R. Eds.; American Oil Chemists Society: Champaign, IL. 1992; pp. 367-372.

<http://www.bd.com/mexico/diabetes/main.aspx?cat=3258&id=14103>

Asociación Americana de Diabetes (ADA). 2017. Recuperado de: <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-gestacional/que-es-la-diabetes-gestacional.html> American Diabetes Association.

INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía). 2017. Recuperado de: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/poblacion2017_Nal.pdf

ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino). 2016. Recuperado de: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2017/04/ENSANUT2016-mc.pdf>

Federación Mexicana de Diabetes. 2016. Recuperado de: <http://fmdiabetes.org/diabetes-en-mexico/>

Biblioteca digital de la medicina tradicional mexicana. 2009. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Recuperado de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Borraja&id=7016>

Biblioteca digital de la medicina tradicional mexicana. 2009. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Recuperado de: http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Hierba_santa&id=7699

Biblioteca digital de la medicina tradicional mexicana. 2009. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Recuperado de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Tilia&id=7788>

MedlinePlus. 2011. Recuperado de: <http://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html>

<https://themedicalbiochemistrypage.org/es/insulin-sp.php>

http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/11/FMidete_Asumiendo-Control-Diabetes-2016.pdf

IDF Diabetes Atlas-8th edition. International Diabetes Federation. 2017. www.diabetesatlas.org ISBN: 978-2-930229-87-4

Kambouche N., Merah B., Derdour A., Bellahouel S., Bouayed J., Dicko A. *et al.* Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Anabasis articulata* (Forssk.) Moq (Chenopodiaceae), an Algerian medicinal plant. *Afr J. Biotechnol.* 2009; 8(29), pp. 5589-5594.

Leos-Rivas C, Verde-Star MJ, Osuna Torres L, Oranday-Cardenas MA, Rivas-Morales C, Barron-Gonzalez MP, Morales-Vallarta MR, Cruz-Vega DE. In vitro Amoebicidal activity of Borage (*Borago officinalis*) extract on *Entamoeba histolytica*. *J Med Food.* 2011. 14 (7/8): 866-869.

Letitia M., Cune Mc., Timothy T. Antioxidant activity in medicinal plants associated with the symptoms of diabetes mellitus used by the Indigenous Peoples of the North American boreal forest. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002. 82: 197-205.

Lira SM., Canabrava NV., Benjamin SR., Silva JYG., Viana DA., Lima CLS., Paredes PFM., Marques MMM., Pereira EQ., Queiroz EAM., Guedes MIF. Evaluation of the toxicity and hypoglycemic effect of the aqueous extracts of *Cnidocolus quercifolius* Pohl. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2017 Aug 31;50(10):e6361. DOI: 10.1590/1414-431X20176361.

Mata R., Morales I., Pérez O., Rivero-Cruz I., Acevedo L. Enriquez-Mendoza I., Bye R., Franzblau S., Timmermann B. Antimycobacterial compounds from *Piper sanctum*. *J Nat Prod.* 2004 Dec.; 67(12):1961-8.

Martínez AL., González-Trujano ME., Aguirre-Hernández E., Moreno J., Soto-Hernández M., López-Muñoz FJ. Antinociceptive activity of *Tilia*

americana var. mexicana inflorescences and quercetin in the formalin test in an arthritic pain model in rats. *Neuropharmacology*. 56 (2009) 564-571.

Martínez JB., Salas R., Cardador A. 2007. Evaluación de la actividad antioxidante de extractos orgánicos de semilla de *Heliocarpus terebinthinaceus*. Oaxaca. Tesis. Universidad Tecnológica de la Mixteca.

Martínez M. 1979. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Ed. Fondo de Cultura Económica: México.

Marris E. 2006. Marine natural products: Drugs from the Deep. *Nature*. 443, 904.

Mazumder PM., Rathinavelusamy p., Sasmal D. 2012. Role of antioxidants in phytomedicine with special reference to antidiabetic herbs. *Asian Pac J Trop Dis* 2(S2):969-79.

Miranda, M., Huacuja, L., López, A. 2005. Fitoterapia molecular como parte de la medicina alternativa complementaria en las enfermedades del hígado. *Investigación en Salud*. Marzo, Vol. VII, pp. 64-70

Moodley K., Machraj I. Metabolic effects of *Tulbaghia violácea* Harv. in a diabetic model. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 2016 Jul 3;13(4):113-122. DOI: 10.21010/ajtcam.v13i4.16

Mroczek A. Phytochemistry and bioactivity of triterpene saponins from *Amaranthaceae* family. *Phytochem. Rev.* (2015) 14:577-605

Navarro MC., Montilla MP., Cabo MM., Galísteo M., Cáceres A., Morales C., et al. Antibacterial, antiprotozoal and antioxidant activity of five plants used in Izabal for infectious diseases. *Phytother. Res.* 2003; 17: 325-329.

Neira AM., Pérez RM., Flores LB. Antidiabetic Activity of *Piper auritum* Leaves in Streptozotocin-Induced Diabetic rat, Beneficial effect on Advanced Glycation Endproduct. Chin. J. Integr. Med. 2014. Original Article.

Noriega P., Mosquera T., Abad J., Cabezas D., Piedra S., Coronel I., Maldonado ME., Bardiserotto A., Vertuani S., Manfredini S. Composición química, actividad antioxidante y antimicrobiana del aceite esencial proveniente de las hojas de *Piper pubinervulum* C. DC Piperaceae. 2016. Rev. Ups. Edu. Ec. Vol 24, No.2.

Ocegueda S., Moreno E., Koleff P. Plantas utilizadas en la Medicina Tradicional y su Identificación Científica. 2005. CONABIO. Biodiversitas 62:12-15

Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota descriptiva No. 312. OMS; 2012 [Consultado 2017 agosto]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

Ota A., Ulrich NP. An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. Front Pharmacol, 2017 Jul 6;8:436, DOI: 10.3389/fphar.2017.00436.

Palacios EF., Escobedo HW., Romero I. 2011. Panorama actual del estudio de las plantas con actividad anti-*Helicobacter pylori*. Revista especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 14(1):51-61.

Pech, S.; Baeza, J.; Ravell, M. Factores que inciden en el fracaso del tratamiento del paciente diabético en Tekax, Yucatán, México Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, vol. 15, núm. 4, octubre-diciembre, 2010, pp. 211-215

Peiretti PG., Palmegiano GB., Salamano G. Quality and fatty acid content of borage (*Borago officinalis* L.) during the growth cycle. Ital J Food Sci. 2004;16:177-84.

Pérez FR., Guerrero JC, Ortiz ZM, Rodríguez F., León G. Análisis fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad hipoglucemiante de *Rubus floribundus* Kunth (Rosaceae) "zarzamora". *Arnaldoa*. Jul-dic2014, Vol. 21 Issue 2, p391-401. 11p.

Pérez-Ortega G., Guevara-Fefer P., Chávez M., Herrera J., Martínez A., Martínez AL., González-Trujano ME. Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacán, México. *Journal of Ethnopharmacology* 116(2008) 461-468.

Ramos HG, Méndez JD. Diabetes mellitus experimental. *Cien Vet.* 1994; 6(1): 347-377.

Rivas-Morales C. Metodología científica para el estudio de plantas medicinales. En: *Investigación de plantas de importancia médica*. OmniaScience. México. Cap.1. pp. 1-36.

Rodriguez R., da Silva D., Borges F., Benatti A., Guerra HC., Gomes L., Salmen F. Antioxidant and anti-glycation capacities of some medicinal plants and their potential inhibitory against digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. *J. of Ethnopharmacology*. 215(2018) 140-146

Román-Ramos R., Flores-Saenz JL., Partida-Hernández G., Lara-Lemus A., Alarcon-Aguilar F. Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Archivos de Investigación Médica*. 1991. 22, 87-93.

Romo de Vivar A. *Productos naturales de la flora Mexicana*. 1º Edición. México: Guillermo Delgado; 1985. Pp. 1-38.

Salpeter SR., Greyber E., Pasternak GA., Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(21):2594-2602. DOI: 10.1001/archinte.163.21.2594

Santana G., Santana M., Némiga S. Campos J. 2011. Metodología para determinar la distribución espacial y tendencia de la Diabetes Mellitus, utilizando sistemas de información geográfica sobre análisis cluster. INEGI 2011

Shafiee F., Khoshvishkaie E., Davoodi A., Dashti Kalantar A., Bakhshi Jouybari H., Ataee R. The determination of blood glucose lowering and metabolic effects of *Mespilus germanica* L. hydroacetonc extracto on streptozocin-induced diabetic Balb/c mice. Medicines (Basel), 2018 Jan 1;5(1). Pli:E1. DOI: 10.3390/medicines5010001.

Shafirir E., Ziv E., Mosthaf L. Nutritionally induced insulin resistance and receptor defect leading to B-cell failure in animal model. Ann New York Academic Science. 1999;892:223-246.

Shewamene, Z., Abdelwuhab M., Birhanu Z. Methanolic leaf extract of *Otostegia integrifolia* Benth reduces blood glucose levels in diabetic, glucosa loaded and normal rodents. BMC Complementary and Alternative Medicine. (2015) 15:19 DOI 10.1186/s12906-015-0535-5

Syahmi AR., Vijayarathna S., Sasidharan S., Latha LY., Kwan YP., Lau YL., Shin LN., Chen Y. Acute oral toxicity and brine shrimp lethality of *Elaeis guineensis* Jacq., (oil palm leaf) metanol extract. Molecules. 2010 Nov 10; 15(11):8111-21.

Torres-González L., Muñoz-Espinosa L., Rivas-Estilla AM., Trujillo-Murillo K., Salazar-Aranda R., Waksman-Torres N., Cordero-Pérez P. Protective effect of four Mexican plants agINST CCl₄-induced damage on the Huh7 human hepatoma cell line. Annals of Hepatology January-March, Vol. 10 No.1, 2011

Tovar del Río J., Mosquera OM. Determinación de la actividad antioxidante por DPPH y ABTS de 30 plantas recolectadas en la ecoregión cafetera. Tesis. Universidad Tecnológica de Pereira.

Tundis R., Loizzo MR., Statti GA., Menichini F. Inhibitory effects on the digestive enzyme α -amylase of three *Salsola* species (Chenopodiaceae) i vitro. *Pharmazie*. 2007; Jun; 62(6):473-475.

Vega-Menchaca MC., Verde-Star J., Oranday-Cárdenas A., Morales-Rubio ME., Nuñez-González A., Rivera Guillen MA., Serrano-Gallardo LB., Rivas-Morales C. Actividad antibacteriana y citotóxica de *Leucophyllum fruscenscens* (Berl) I.M. Johnst del Norte de México contra *Staphylococcus aureus* de aislados clínicos. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 2013; 44(2):24-30.

Vereno Gutierrez JR. 2002. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev. Cubana Med. Milit* 31(2):126-33. Recuperado de: <http://www.federacioncafe.com/Documentos/CafeYSalud/CafeYAntioxidantes/Radicales/20libres.pdf>

Wesam K., Maryam F., Zahra A., Damoon AL., Majid AS. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician*. 2016 Jan; 8(1): 1832-1842. Doi: 10.19082/1832

Witters, L. The blooming of the French lilac. *Journal of Clinical Investigation*. 2001. 108: 1105-1107.

Youngson R. *Antioxidantes y radicales libres*. 2003. España: Vida Natural.

Zia-ur-rehman M., Mirajab K., Mushtaq A. Potential for Pakistani traditional medicinal plants to combat diabetes. *J Tradit Chin Med* 2014 August 15; 34(4): 488-490.

12. RESUMEN BIOGRÁFICO

Martha Patricia Rodríguez Magaña

Candidata para el grado de:

Doctora en Ciencias con Acentuación en Química de Productos Naturales

Tesis:

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA DE *Tilia americana*,
Borago officinalis, *Chenopodium nuttalliae* Y *Piper sanctum* EN RATAS
WISTAR TRATADAS CON ALOXANO

Campo de estudio: Ciencias de la Vida

Datos personales:

Nacida en México, D.F. el 18 de marzo de 1961, hija de José E. Rodríguez
Pérez y María de la Luz Magaña Pérez

Educación:

Egresada de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad
Autónoma de Nuevo León, donde se obtuvo el grado de Químico
Bacteriólogo Parasitólogo. En diciembre del 2012 se obtuvo el grado de
Maestra en Ciencias dentro de la misma institución.

Experiencia profesional:

Maestra de Tiempo Completo en la Preparatoria No. 15 Florida de la
Universidad Autónoma de Nuevo León de 1984 – 2011, maestra en la
Facultad de Ciencias Biológicas de 2011 – a la fecha.

A N E X O S