

**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA**



**Casa abierta al tiempo**

*CBS*

**INVESTIGACION EXPERIMENTAL DE LA  
ACCION HIPOGLUCEMIANTE DE PLANTAS  
USADAS EN EL CONTROL DE LA DIABETES  
MELLITUS**

**T E S I S**

**que para obtener el grado de  
Doctor en Ciencias Biologicas**

**P R E S E N T A**

**FRANCISCO J. ALARCÓN AGUILAR**

Diciembre de 1997

---

**EL DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA METROPOLITANA ESTÁ EN EL PADRÓN DE  
POSGRADOS DE EXCELENCIA DEL CONACyT Y ADEMÁS CUENTA  
CON APOYO DEL MISMO CONSEJO, CON EL CONVENIO NUM. PFP-  
200-93**

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que presentó

**FRANCISCO JAVIER ALARCÓN AGUILAR**

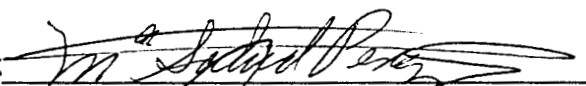
El día 12 de diciembre del año de 1997

Comité Tutorial:

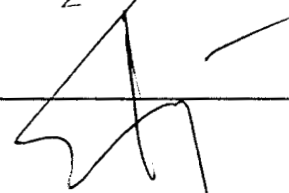
Tutor: Dr. Rubén Román Ramos



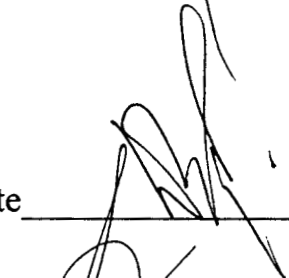
Asesor: Dra. María Salud Pérez Gutiérrez




Asesor: Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib



Sinodal: Dr. Luis Antonio Barragán Díaz-Infante



Sinodal: Dr. Hector Ponce Monter



**Agradezco sinceramente a mi Comité Tutorial, integrado por el Dr. Rubén Román Ramos, la Dra. María Salud Pérez Gutiérrez y al Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib, por la dirección de la presente investigación, así como a todas las personas que de alguna manera contribuyeron a la realización de la misma.**

---

**CONTENIDO**

Página

---

<b>1. RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>12</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>16</b>
<b>1. Diabetes mellitus</b>	<b>16</b>
<b>1. Definición</b>	<b>16</b>
<b>2. Clasificación</b>	<b>17</b>
<b>3. Causas</b>	<b>19</b>
<b>4. Factores desencadenantes de la DM tipo1</b>	<b>23</b>
1. Factor inmunológico	23
2. Infecciones virales	24
3. Factor pancreatotóxico	25
<b>5. Factores desencadenantes de la DM tipo 2</b>	<b>25</b>
1. Estrés	25
2. Obesidad	26
3. Edad	26
<b>6. Diagnóstico.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Control</b>	<b>32</b>
1. Educación del paciente	33
2. Ejercicio físico	33
3. Dieta	34
4. <u>Medicamentos hipoglucemiantes</u>	37
1. Hipoglucemiantes orales	37
1. Sulfonilureas	38
2. Biguanidas	39
3. Acarbosa	40
4. Troglitazona	41
5. <u>Insulina</u>	42
<b>2. Perspectivas en el control de la diabetes mellitus</b>	<b>44</b>
<b>1. Transplante de páncreas</b>	<b>45</b>
<b>2. Injerto de islotes pancreáticos</b>	<b>46</b>
1. Microencapsulación	47
2. Transplante de médula ósea	48
3. Terapia génica	48
<b>3. Bombas de infusión de insulina</b>	<b>49</b>
<b>4. Medicina Tradicional</b>	<b>51</b>
<b>3. Plantas medicinales</b>	<b>52</b>
<b>3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>59</b>
<b>1. Modelos animales empleados en la investigación de sustancias con actividad hipoglucemiante</b>	<b>59</b>
<b>2. Investigación y uso de plantas antidiabéticas a nivel mundial</b>	<b>62</b>
<b>3. Investigación y uso de plantas antidiabéticas en México</b>	<b>64</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>78</b>

---

1. Objetivos generales	78
2. Objetivos específicos	78
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>79</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>80</b>
1. Material vegetal	80
2. Animales de experimentación	81
3. Estudio del efecto antihiper glucémico de 32 plantas antidiabéticas en conejos con hiper glucemia temporal	81
4. Inducción de diabetes experimental y estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de cinco plantas antidiabéticas	83
5. Estudio químico farmacológico de una de las plantas con mayor actividad hipoglucemiante	85
1. Obtención de extractos	85
2. Estudio del efecto hipoglucémico de los extractos en ratones sanos	85
3. Obtención de fracciones	86
1. Preparación del extracto metanólico	86
2. Segunda columna	87
4. Estudio del efecto hipoglucémico de las fracciones del extracto metanólico en ratones sanos y en ratones diabéticos	87
5. Estudio del efecto hipoglucémico de las fracciones de la segunda columna del extracto metanólico en ratones sanos y en ratones diabéticos	88
6. Análisis estadístico	89
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>90</b>
1. Estudio del efecto antihiper glucémico de 32 plantas antidiabéticas en conejos con hiper glucemia temporal	90
2. Estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de las plantas con el mayor efecto antihiper glucémico	122
3. Estudio químico farmacológico de una de las plantas con mayor actividad hipoglucemiante	135
1. Obtención y valoración de los extractos de la raíz de <i>P. peltatum</i> en ratones sanos	135
2. Obtención y valoración de las fracciones del extracto metanólico obtenido de la raíz de <i>P. peltatum</i> en ratones sanos y diabéticos	136
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>154</b>
<b>9. REFERENCIAS</b>	<b>155</b>

## 1. RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) representa uno de los problemas principales de salud a nivel mundial y es una de las enfermedades con los más altos índices de prevalencia y mortalidad. La DM se puede definir como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por un estado de hiperglucemia crónica que obedece a la falta de actividad insulínica, lo que origina anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Dichas anormalidades determinan varios síntomas y signos característicos (poliuria, polidipsia, polifagia, astenia, glucosuria, cetonemia, etc.) y pueden llevar al desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, tales como cetoacidosis, coma hiperosmolar, macro- y microangiopatía, nefropatía, retinopatía, neuropatía e infecciones recurrentes. Dichas complicaciones son las principales causas de la invalidez y mortalidad de los pacientes con DM.

El tratamiento de la DM se realiza con base en 4 factores fundamentales: educación del paciente en cuanto a su enfermedad, ejercicio físico, dieta y medicamentos hipoglucemiantes. Los medicamentos que se usan actualmente en el control de la DM son los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) y la insulina. A pesar de su uso amplio y efecto benéfico en el control de los pacientes diabéticos, estos medicamentos no han sido suficientes para lograr un control adecuado de la DM y no han podido ser evitadas las complicaciones agudas y crónicas características de la misma. Además de los efectos adversos específicos para cada uno de estos medicamentos, suelen presentarse también problemas de administración y dosificación.

Existen también algunas alternativas en el control de la DM, entre las que encontramos el trasplante de páncreas, el injerto de islotes pancreáticos y la implantación de bombas de infusión de insulina o “páncreas artificial”. Sin embargo, los dos primeros no han podido superar las barreras de histocompatibilidad que llevan al rechazo del injerto, y con el “páncreas artificial”, aún no se logran superar algunos aspectos técnicos. Además, estas alternativas pertenecen a una medicina que pone como requisito cierto nivel económico de los pacientes, no quedando al alcance de la población masiva de los países en desarrollo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, más del 70% de la población mundial tiene que recurrir a la medicina tradicional para resolver sus principales necesidades de salud.

Dentro de la medicina tradicional la DM es tratada con base en dieta, ejercicio físico y plantas medicinales, las cuales se conocen popularmente como plantas antidiabéticas. A pesar de que en el mundo se utilizan más de 1,200 plantas en el control empírico de la DM, la gran mayoría de ellas no ha sido investigada farmacológicamente. De más de 100 plantas se ha logrado caracterizar un agente hipoglucemiante potencial y la actividad hipoglucemiante de otras 350 ya ha sido convalidada experimental y/o clínicamente.

En México la población utiliza aproximadamente 150 plantas en el control empírico de la DM. De éstas, alrededor de la tercera parte ha sido investigada experimentalmente y en la mayoría se ha detectado actividad hipoglucemiante. Las plantas más estudiadas hasta ahora son el nopal (*Opuntia streptacantha*) y la tronadora (*Tecoma stans*).



Los objetivos principales de la presente investigación fueron tres: a) estudiar el efecto anti-hiperglucémico de 32 plantas usadas empíricamente como antidiabéticas en conejos con hiperglucemia temporal; b) estudiar el mecanismo de acción hipoglucemiante de cinco de estas plantas en animales con diabetes moderada y grave; c) iniciar el aislamiento y la purificación química del principio activo de una de las plantas con actividad hipoglucemiante.

Para cumplir con el primer objetivo se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración previa de agua, tolbutamida o preparación tradicional de las plantas antidiabéticas seleccionadas. Los resultados mostraron que 16 plantas tienen efecto antihiperglucémico. Estas plantas fueron: *Psacalium peltatum*, *Guazuma ulmifolia*, *Lepechinia caulescens*, *Euphorbia prostrata*, *Cacalia decomposita*, *Acourtia thurberi*, *Tournefortia hirsutissima*, *Turnera diffusa*, *Musa sapientum*, *Rhizophora mangle*, *Jatropha dioica*, *Trigonella foenum-graceum*, *Persea americana*, *Mangifera indica*, *Taraxacum officinale* y *Eysenhardtia polystachia*.

De estas plantas se seleccionaron las cinco primeras para el estudio de su mecanismo de acción en ratones sanos y en ratones con diabetes inducida con aloxana. Para esto, el liofilizado de la preparación tradicional de cada una de las plantas se administró a tres diferentes grupos de animales: el primero de ratones sanos; el segundo de ratones con diabetes moderada (con glucemias en ayunas de 150 hasta 350 mg/dl) y el tercero con diabetes grave (glucemias en ayunas superiores a 350 mg/dl). En ratones sanos las cinco plantas causaron reducciones importantes de la glucemia; en los ratones con diabetes moderada, excepto *E.*

*prostrata*, las plantas también mostraron acción hipoglucemiante; y en el modelo de ratones con diabetes grave ninguna de las plantas mostró dicha acción. Al parecer las plantas antidiabéticas estudiadas requieren de la presencia de insulina para ejercer su acción hipoglucemiante, por lo que sólo podrían llegar a usarse en el control de la diabetes mellitus tipo 2.

Para cumplir con el tercer objetivo se trabajó con *Psacalium peltatum*. Con esta planta se obtuvieron cuatro extractos con disolventes de diferentes polaridad (hexano, diclorometano, metanol y agua), los cuales fueron administrados a ratones sanos con la finalidad de valorar su efecto hipoglucemiante. Debido a que el extracto metanólico resultó con actividad importante, este fue sometido a un proceso de separación por cromatografía en columna, a partir del cual se obtuvieron ocho fracciones diferentes. Después de administrar cada fracción a ratones sanos y diabéticos se logró detectar a la fracción F7 como la poseedora de la actividad hipoglucemiante. Con esta fracción se realizó una segunda cromatografía, obteniéndose cinco fracciones más. Los resultados de los ensayos biológicos mostraron que la fracción 1 de esta segunda cromatografía disminuye los niveles de glucosa en sangre de manera significativa tanto en animales sanos como en animales diabéticos. Por cromatografía en capa fina se encontró que esta fracción contiene cuatro compuestos diferentes y es probable que uno de ellos sea el responsable de la actividad hipoglucemiante.

Por último, es necesario subrayar que la investigación farmacológica y química de las plantas usadas como antidiabéticas en el mundo debe continuarse. Esto es necesario para fundamentar su uso como alternativa al alcance de la población

masiva en el control de la DM y para la obtención de nuevos medicamentos hipoglucemiantes orales.

## ABSTRACT

The diabetes mellitus (DM) represents one of the principal health problems worldwide, having of the highest indices of prevalence and mortality. The DM can be defined as a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both, originating metabolic abnormalities in carbohydrates, lipids and proteins. Various symptoms and characteristic signs such as polyuria, polydipsia, glycosuria, ketonemia, etc., are determined by these abnormalities; and, they could carry into acute and chronic complications, such as ketoacidosis, hyperosmolar coma, macro- and microangiopathy nephropathy, retinopathy, neuropathy and recurrent infections. These complications are the principal invalidity and mortality causes in DM patients.

The treatment of the DM is based on four fundamental factors: patient education concerning his disease, physical exercise, diet and hypoglycemic agents. The agents that are used currently in the DM control are the oral hypoglycemic agents (sulfonylureas and biguanides) and insulin. In spite of their expanded use and beneficial effects in the control of diabetic patient, these agents have not been able to establish an adequate DM, being unable to suppress the associated chronic and acute complications. In addition to the specific adverse effects for each one of these medicines, administration and dosification problems are also found.

There are some alternatives in the DM control, among which we can find the pancreas transplantation, the pancreatic islands graft and the implantation of insulin infusion pumps or "artificial pancreas ". Nevertheless, the first two alternatives have

not been able to surpass the histocompatibility barriers that lead to the graft rejection, and the third one has been slowed down by some technical aspects. Furthermore, these alternatives belong to a type of medicine which demands a certain patients income level, leaving behind most of the population in developing countries. According to data from the World Health Organization, more than 70% of the world population must use traditional medicine to satisfy their principal health needs.

The DM, within traditional medicine, is treated with diet, physical exercise and medicinal plants, which are usually known as anti-diabetic plants. Despite the fact that more than 1,200 plants are used around the world in the empirical control of the DM, most of them have not been farmacologically investigated. A potential hypoglycemic agent has been detected in more than 100 of these plants, and a hypoglycemic activity has been confirmed, clinically and/or experimentally in other 350 plants.

In Mexico, 150 plants are used by the population to empirically control the DM. From these, about one third has been experimentally researched and a hypoglycemic activity has been detected in most of them. The most studied plants until now have been cactus (*Opuntia streptacantha*) and "tronadora" (*Tecoma stans*).

The principal objectives of the present investigation were:

- 1) To study the anti-hyperglycemic effect of 32 plants, used empirically as anti-diabetics, in rabbits with temporary hyperglycemia.
- 2) To study the hypoglycemic action mechanism from five of these plants in animals with mild and severe diabetes.
- 3) Start the isolation and the chemical purification of the active principle of one of these plants with hypoglycemic activity.

To achieve the first objective glucose tolerance tests were performed in rabbits with previous administration of water, tolbutamide, or traditional preparation of the selected anti-diabetic plant. The results showed that 16 plants have anti-hyperglycemic effect. These plants were: *Psacalium peltatum*, *Guazuma ulmifolia*, *Lepechinia caulescens*, *Euphorbia prostrata*, *Cacalia decomposita*, *Acourtia thurberi*, *Tournefortia hirsutissima*, *Turnera diffusa*, *Musa sapientum*, *Rhizophora mangle*, *Jatropha dioica*, *Trigonella foenum-graceum*, *Persea americana*, *Mangifera indica*, *Taraxacum officinale*, and *Eysenhardtia polystachia*.

To comply with the second objective, five plants were selected from these group to study their action mechanism in healthy and alloxan-diabetic mice. To achieve this, the freeze-dried traditional preparation from each one of the plants was administered to three different groups of animals: the first one with healthy mice, the second one with mildly diabetic mice (fasting glycemia level between 150 and 350 mg/dl) and the third one with severely diabetic mice (fasting glycemia level higher than 350 mg/dl). All five plants caused important glycemia reductions in healthy mice. The same effect, and hypoglycemic activity, was observed in the mildly diabetic mice for all the plants except *E. prostrata*. However, none of the plants had an effect in the last studied group, with severely diabetic mice. It seems like these anti-diabetic plants need the presence of insulin to show their hypoglycemic activity; This means that they could only be used in the control of the non-insulin dependent diabetes mellitus.

To accomplish the third objective, *Psacalium peltatum* was analyzed. From this plant, four extracts were obtained with hexane, dichloromethane, methanol and water.

Each one of this extracts was administered to healthy mice in order to value their hypoglycemic effect. Due to the fact that the methanolic extract resulted with important activity, it was submitted to a separation process by chromatographic column, from which eight fractions were obtained. After each fraction was administered to healthy and diabetic mice, it was possible to detect hypoglycemic activity in the fraction F7. A second chromatographic column was acquired from this obtaining six more. The results of the biological trials showed that the fraction I, of this second chromatography, significantly reduces blood glucose in healthy as well as in diabetic animals. Through thin layer chromatography it was found that this fraction contains four different compounds, and it is probable that a substance with hypoglycemic activity is located in one of them.

Finally, it is necessary to remark that the pharmacological and chemical investigations of the plants used as anti-diabetics in the world, must be continued. This is necessary to establish their use as an alternative within the reach of the massive population in the DM control, and to obtain new oral hypoglycemic agents.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

### **2.1. Diabetes mellitus.**

#### **2.1.1. Definición.**

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas más importantes de la medicina y afecta a un alto porcentaje de la población mundial (2-10 %). En la mayoría de los países en vías de desarrollo la DM como causa de muerte se encuentra entre los 10 primeros lugares, sin embargo, cabe señalar que en los países industrialmente desarrollados la DM como causa de deceso ocupa el tercer lugar, únicamente después de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas. La prevalencia de DM en México oscila del 2 al 5 % de la población y su mortalidad reportada en 1994 fue de 15.8 por cada 100,000 habitantes. Esta enfermedad y sus complicaciones incapacitantes causan un gran daño económico y social (Head y Fuller, 1990; Rodríguez-Saldaña y col., 1994; ADA, 1977a; Alberti, 1997).

La DM se puede definir como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por un estado de hiperglucemia crónica que obedece a defectos en la secreción de la insulina, resistencia a esta hormona o ambos. Además de producir trastornos en el metabolismo de carbohidratos, la enfermedad afecta el metabolismo lipídico y proteínico, causando también desequilibrio hidroelectrolítico (Taylor y Agius, 1988; Iwasaki y col., 1996). La hiperglucemia ocupa un lugar primordial entre estos trastornos. La glucemia en ayunas es igual o superior a 126 mg/dl y con frecuencia se puede detectar glucosa en la orina (glucosuria) (Committee Report, 1997; Rull-Rodrigo, 1997).



En general, los síntomas y signos de la DM incluyen polidipsia, polifagia, poliuria, cansancio y debilidad física, pérdida de peso corporal sin causa aparente, glucosuria y aumento de algunos productos intermediarios del metabolismo de las grasas (cuerpos cetónicos), tanto en sangre como en orina (cetonemia y cetonuria). Además, la DM está asociada con la aparición de complicaciones agudas y crónicas, tales como el coma cetoacidótico o diabético, coma hiperosmolar, coma hipoglucémico, enfermedades renales (nefropatías), oculares (retinopatías), vasculares (macro- y microangiopatías) e infecciones recurrentes graves. Dichas complicaciones son las principales causas de la invalidez y mortalidad de los pacientes con DM (Crabbe, 1987; Molitch, 1989; Ayala, 1990; Blanco de la Mora, 1995).

### **2.1.2. Clasificación de la DM.**

De acuerdo con el comité de expertos de la *American Diabetes Association*, la DM se clasifica en cuatro grupos principales (Cuadro 1). Aunque no se indican en el cuadro, cabe señalar que en el tercer grupo, denominado "otros tipos específicos" en el cuadro 1, existen varios subtipos de diabetes, tales como la diabetes mitocondrial, lipoatrófica, fibrocalculosa, etc., cada uno de los cuales está genéticamente determinado (Velho y Froguel, 1997; Sánchez-Michel y González-Galvez, 1997; Committee Report, 1997).

De todos los casos de DM reportados, del 5 al 10 % corresponden a la DM tipo 1, del 80 al 90 % a la DM tipo 2, y sólo el 2 % corresponde a otros tipos específicos de diabetes (Gómez-Vargas, 1997), siendo la DM tipo 1 y la DM tipo 2 los dos tipos de

DM más importantes desde el punto de vista clínico (Abourizk and Dunn, 1990; Rull-Rodrigo, 1997).

## **Cuadro 1**

### **Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.**

---

- I. Diabetes tipo 1
    - A. Asociada al sistema inmune
    - B. Idiopática
  - II. Diabetes tipo 2.
  - III. Otros tipos específicos de diabetes
    - A. Defectos genéticos relacionados con la función de las células  $\beta$
    - B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
    - C. Enfermedades del páncreas exocrino
    - D. Endocrinopatías
    - E. Química o farmacológicamente inducida
    - F. Infecciones
    - G. Formas poco comunes de diabetes asociada al sistema inmune
    - H. Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes
  - IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)
- 

La DM tipo 1, antes conocida como diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), inicia de manera inesperada principalmente en la niñez o juventud. Los pacientes carecen de insulina endógena y presentan tendencia a la cetoacidosis y a otras de las complicaciones agudas y crónicas de la DM (Clarke y col., 1996; Gómez-Díaz y col., 1997).

La DM tipo 2, conocida anteriormente como diabetes del adulto o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), es de inicio lento y se manifiesta principalmente después de los 40 años. El páncreas de estos pacientes genera y libera insulina pero

ésta resulta insuficiente (Gerich, 1996). Este tipo de DM es una de las enfermedades más comunes en las personas adultas, su frecuencia se estima entre el 3 y el 10 % de la población mundial. En nuestro país su frecuencia varía entre el 6.7 y 8.7 y en las poblaciones urbanas del norte del país incluso se han llegado a reportar frecuencias del 12 %. En los pacientes con DM tipo 2 es donde se encuentra la mayoría de los casos de ceguera, enfermedad renal, nerviosa y demás complicaciones. Además, cabe señalar que cerca del 30 al 40 % de la gente con DM tipo 2 necesita insulina (Guerrero-Romero y col., 1997; Quibrera-Infante, 1997b).

### **2.1.3. Causas de la DM.**

Las causas de la DM tipo 1 y de la DM tipo 2 se encuentran a nivel genético. Investigaciones recientes han demostrado que en la DM tipo 1 existe la prevalencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA): B-8, B-15, B-18, DW-3, DW-4 y DRW-3, así como la ausencia de otros: B-5, B-7, DW-2 y DRW-2. Se considera que los primeros hacen susceptibles a las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos al ataque de diferentes virus, anticuerpos, etc., mientras que los segundos antígenos HLA mencionados disminuyen esa susceptibilidad. En la DM tipo 2 el carácter heredofamiliar está claramente establecido. Ya han sido localizados los genes responsables de las alteraciones moleculares de la insulina, de los receptores insulínicos y del transporte de la glucosa a través de la membrana celular (Velho y Froguel, 1997). Sin embargo, en la mayoría de los casos los genes susceptibles a la DM tipo 2 no se han descrito (Fernández-Mejía, 1996). Se afirma que cuando hay

parientes cercanos por ambos progenitores la persona tiene un riesgo muy elevado de desarrollar esta enfermedad (Migdalis y col., 1996; Gómez-Díaz y col., 1997)

La DM tipo 1 se origina por la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, lo que trae como consecuencia un estado de carencia de insulina. En razón de que los síntomas de la DM tipo 1 se presentan súbitamente con progresión rápida a cetoacidosis, hasta hace algunos años se creía que las células  $\beta$  se destruían rápidamente por la acción de virus o tóxicos. Ahora se sabe que la DM tipo 1 tiene una evolución silenciosa, periodo durante el cual las células  $\beta$  se destruyen lenta y progresivamente (periodo de latencia) y no es hasta que la destrucción sobrepasa el 80 % cuando comienzan a aparecer los síntomas característicos de la enfermedad. En la mayoría de los casos de DM tipo 1, el 20 % de las células restantes se destruye en los siguientes dos o tres años (Gulias-Herrero y Gómez Pérez, 1997b; Vargas-Alarcón y Granados-Arriola, 1997).

Los pacientes con DM tipo 1 evolucionan a través de tres fases o periodos; a) fase de inicio, b) fase de remisión o de luna de miel y c) fase de diabetes total. La DM tipo 1 se inicia de manera brusca, súbita, con los síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, polifagia, etc.), y en muchas ocasiones, cuando el diagnóstico no se ha hecho oportunamente, se descubre cuando el paciente se descompensa gravemente (cetoacidosis o coma diabético). La fase de remisión transitoria corresponde a la etapa en la que el páncreas aún posee algunas células  $\beta$  que hacen un gran esfuerzo por producir insulina, lo cual logran durante un tiempo variable (semanas o meses). Este periodo puede terminar de manera gradual o bruscamente, y algunas veces,

después de un proceso de infección. El periodo que sigue a la remisión se caracteriza por incremento en las cifras de la glucemia y por lo tanto, de un requerimiento mayor de insulina para mantener valores glucémicos cercanos a los normales (80-160 mg/dl) (Gómez-Díaz y col., 1997; Vargas-Alarcón y Granados-Arriola, 1977)

En cuanto a la DM tipo 2, se sabe que es de naturaleza hereditaria, que la predisposición para desarrollarla varía de una población a otra y que puede verse influenciada por algunas condiciones ambientales, entre las que destacan la obesidad y el estrés (Akerblom y col., 1997; Fanghanel-Salmón, 1997; González-Barranco, 1997). En los últimos años se ha puesto de manifiesto también que la DM tipo 2 resulta de la combinación de dos defectos: a) resistencia a la insulina y b) disminución en la secreción pancreática de insulina. La resistencia a la insulina puede entenderse como una disminución en la capacidad de la insulina para llevar a cabo sus efectos fisiológicos, o bien, como un defecto en la sensibilidad de los tejidos insulinosensibles para responder a las acciones normales de la insulina, entre las que destaca la reducción en la capacidad de estimular la captación de glucosa por los músculos y la incapacidad para impedir la sobreproducción de glucosa por el hígado (López-Alvarenga y Gómez Pérez, 1997).

Hasta el momento, las investigaciones realizadas al respecto indican que la resistencia a la insulina es una condición heredada que constituye el defecto primario en la DM tipo 2. Este defecto radica en los receptores de insulina y/o en los caminos o procesos que se originan después de la unión de la insulina a su receptor (eventos postreceptor) (Seino, 1996; López-Alvarenga y Gómez Pérez, 1997).

Parece ser que en los estadios iniciales de la evolución de la DM tipo 2 que corresponden a los periodos de intolerancia a la glucosa y de diabetes manifiesta leve, el defecto radica en la unión de la insulina a su receptor, mientras que en los estadios de diabetes moderada y grave, los defectos postreceptor parecen ser los principales responsables de la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina puede ser compensada durante varios años por medio de un aumento en la secreción pancreática de insulina. Esto crea un estado de hiperinsulinemia que permite una actividad insulínica normal en el músculo, tejido graso e hígado, y que mantiene cifras normales de glucosa sanguínea. Con el paso del tiempo las células  $\beta$  del páncreas disminuyen su capacidad de secretar grandes cantidades de insulina y en consecuencia no se compensa la resistencia a la insulina, dando lugar a franca hiperglucemia (López-Alvarenga y Gómez-Pérez, 1997).

Por otra parte, para explicar el defecto en la secreción de insulina se han propuesto también diversas hipótesis; una de ellas propone que la amilina es responsable de la disminución de la secreción de insulina. La amilina es una proteína que se produce en las células  $\beta$  y se secreta al espacio intercelular, en donde forma depósitos en estrecho contacto con ellas. Estos depósitos se piensa que pueden interferir con el paso de nutrientes procedentes del plasma o alterar el receptor de la glucosa que regula la secreción de insulina (Nyholm y col., 1996; Grimaldo-Aviles, 1997)

Otra sustancia implicada en la capacidad secretora de las células  $\beta$ , es la galanina, un péptido liberado en las terminaciones nerviosas simpáticas del páncreas. Sin

embargo, el papel de este péptido aún no es claro para explicar el defecto secretorio de la insulina en la DM tipo 2 (Lisker-Yourkowitzky y Mutchinick-Boringohz, 1997).

La información genética de DM es indispensable pero insuficiente para que la enfermedad se manifieste, requiriéndose siempre de otros factores (ambientales), a los cuales se les conoce como factores desencadenantes de la DM (Akerblom y col., 1997).

#### **2.1.4. Factores desencadenantes de la DM tipo 1.**

##### 2.1.4.1. Factor inmunológico.

Aún no se tiene una respuesta definitiva para la causa o causas directas que llevan a la destrucción de las células  $\beta$ , sin embargo, en numerosos estudios se ha puesto de manifiesto que la destrucción obedece a un trastorno inmunológico (Gómez-Díaz y col., 1997; Vargas-Alarcón y Granados-Arriola, 1997).

La evidencia disponible hasta el momento, indica que la destrucción de las células  $\beta$  se origina principalmente por la acción de linfocitos T cooperadores (Petersen y col., 1996). La unión del receptor del linfocito con el antígeno, activa al linfocito, que produce y secreta citoquinas, que a su vez activan la respuesta inmunológica de defensa. Una de las citoquinas, la interleucina II, activa también a los macrófagos, que atacan a las células beta y las lesionan por medio de la interleucina 1 (Burkart y Kolb, 1996). Por otra parte las linfoquinas o citoquinas estimulan al bazo y ganglios linfáticos que producen los linfocitos B, productores de anticuerpos. Estos anticuerpos se fijan en la superficie de las células  $\beta$ , facilitando la acción destructiva de los macrófagos y de las células Killer. La evidencia directa de un proceso autoinmune en

el desarrollo de la DM tipo 1 es la presencia de anticuerpos contra los Islotes de Langerhans (ICASs); anticuerpos contra insulina (IAAs) y anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (ANTI GAD) (Gómez-Díaz y col., 1997).

Durante el examen histopatológico de personas fallecidas con DM tipo 1 de menos de un año de evolución, frecuentemente se pueden encontrar signos de inflamación de los islotes pancreáticos (insulitis), con infiltración de linfocitos y anticuerpos anti-islotes. A partir de estos hallazgos se están realizando estudios encaminados a la detección de anticuerpos anti-islote en el plasma sanguíneo de niños y adolescentes con DM tipo 1 de recién diagnóstico. La presencia de los anticuerpos citados ha sido demostrada en el 62 % de los casos estudiados. Todos esos pacientes han pasado posteriormente a ser insulino dependientes. Por otro lado, ya está ampliamente demostrado que la DM tipo 1 frecuentemente coincide con otras endocrinopatías de carácter autoinmune, como por ejemplo la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Addison, entre otras (Gómez-Vargas, 1997).

#### 2.1.4.2. Infecciones virales.

La evidencia en favor de infecciones virales como causa de la DM tipo 1 es de tipo circunstancial, ya que sólo en contados casos se ha obtenido evidencia directa, pero no se puede descartar la posibilidad de que en esta forma se podría inducir un proceso autoinmune contra las células  $\beta$  del páncreas. El desarrollo de la DM tipo 1, sobre todo en otoño e invierno y su incidencia conjunta con infecciones virales, como la influenza, parotiditis, rubeola, encefalomiocarditis, herpes, etc., llevaron a pensar que podría existir una relación entre los virus y la DM. Investigaciones experimentales



y clínicas han podido demostrar que los virus de las infecciones citadas, así como también el Coxsackie B-4 son capaces de lesionar a las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos de niños y jóvenes, así como de cepas seleccionadas de animales de laboratorio con desarrollo subsecuente de DM tipo 2 (Notkins, 1977; Yoon y Ray, 1985).

#### 2.1.4.3. Factor pancreatotóxico.

Existen varias sustancias como la aloxana, estreptozotocina y dehidroascorbato, que experimentalmente a dosis altas destruyen a todas las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, mientras que a dosis bajas causan insulinitis y formación de anticuerpos anti-islotes (Hunt, 1996; Zacarías-Castillo, 1997).

#### **2.1.5. Factores desencadenantes de la DM tipo 2**

##### 2.1.5.1. Estrés.

Con frecuencia se puede escuchar que la DM aparece después de un trauma psíquico, una emoción desagradable, un coraje, un susto, un choque automovilístico, etc., o sea, después de cierta tensión emocional o situación estresante. Es necesario aclarar que el aumento del nivel de la glucosa sanguínea causado por la hipersecreción de hormonas de las glándulas suprarrenales (catecolaminas y glucocorticoides), activadas por el sistema nervioso simpático durante el estrés, tiene un efecto negativo, pero únicamente sobre las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos con baja producción de insulina en personas con predisposición genética para el desarrollo de DM y con disminución de la tolerancia a la glucosa (Surwit y Schneider, 1993; Quibrera-Infante, 1997a).

#### 2.1.5.2. Obesidad.

El exceso de tejido adiposo existe en la mayoría de las personas en el momento en que se les diagnostica DM tipo 2. Se ha podido demostrar una relación muy estrecha entre el grado de obesidad y la incidencia de DM tipo 2, lo que demuestra el papel tan importante que juega la primera en el desarrollo de la segunda. A mayor grado de obesidad se tiene mayor posibilidad de que se desencadene la DM tipo 2 en personas con predisposición genética a ella (González-Barranco, 1997).

#### 2.1.5.3. Edad.

La DM tipo 2 puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, después de los 40 años su incidencia comienza a aumentar considerablemente. Después de la edad citada, tiene lugar en el organismo un fuerte descenso de la síntesis proteínica y, por consiguiente, de la insulina; descienden también los procesos energéticos y la utilización de la glucosa por los tejidos, sin embargo, la mayoría de las personas en lugar de disminuir la ingesta de alimentos, la aumentan. Con frecuencia, esto lleva a que los alimentos ingeridos superen las necesidades energéticas del organismo, teniendo que ser almacenados en forma de grasa, proceso mediado por grandes cantidades de insulina. Como resultado de lo anterior, muchas personas desarrollan obesidad, la cual es un factor desencadenante de la DM tipo 2. Por otro lado, después de los 40 años de edad también disminuye la irrigación sanguínea del páncreas, ya que tienen lugar cambios ateroscleróticos en los vasos y una disminución en la permeabilidad de los capilares. Estos factores llevan a disturbios en la alimentación y oxigenación de los islotes pancreáticos, originando directamente la

muerte de las células  $\beta$ -pancreáticas y DM (Fanghanel-Salmón, 1997; Gúlias-Herrero y Gómez-Pérez, 1977b).

#### **2.1.6. Diagnóstico de la DM.**

Los criterios para el diagnóstico de DM están relacionados con diversas técnicas de laboratorio para determinar: 1) la concentración de glucosa en sangre; 2) la concentración de glucosa en orina y 3) los niveles de hemoglobina u otras proteínas ligadas a azúcares reductores o proteínas glicadas (antes conocidas como proteínas glicosiladas) (Roth, 1983; Kennedy, 1992)

De acuerdo con las recomendaciones del comité de expertos de la *American Diabetes Association*, los criterios para obtener un diagnóstico de DM con base en la determinación de la concentración de glucosa en sangre, deben abocarse a los tres procedimientos generales que se indican en el cuadro 2, los cuales deben ser confirmados, en un día subsiguiente, por alguno de los otros dos métodos. Por ejemplo, la presencia de síntomas con una glucosa plasmática mayor o igual a 200 mg/dl, debe ser confirmada, en un día subsiguiente, con: 1) una medición de glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl; 2) una prueba de tolerancia a la glucosa oral con una glucemia, a las dos horas después de la carga de glucosa, mayor o igual a 200 mg/dl; o 3) la presencia de síntomas con una glucosa plasmática tomada al azar mayor o igual a 200mg/dl.

## Cuadro 2

---

### Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus

---

- 1) Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) más concentración de glucosa plasmática al azar (a cualquier hora del día)  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l).
  - 2) Glucosa plasmática en ayunas (al menos de 8 horas)  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l).
  - 3) Realizar mediciones mediante pruebas de tolerancia a la glucosa orales (PTGO).
- 

Un nivel de glucosa plasmática en ayunas de más de 125 mg/dl en dos ocasiones indica que la persona es diabética; si las mediciones se hacen al azar, el valor de la glucemia no debe sobrepasar los 200 mg/dl en más de una ocasión. La limitación de estos dos primeros procedimientos es que, en algunos casos no pueden detectar disfunción metabólica (dichas pruebas son poco sensibles), por lo que es necesario, en estos casos, realizar PTGO, sobre todo en aquellos pacientes con glucemias en ayunas entre 110 y 125 mg/dl (Nelson, 1988; Singer y col., 1989; Trujillo y col., 1996; Committee report, 1997).

La cantidad de glucosa administrada para una PTGO es de 75 g para adultos y de 1.75 g/kg para niños. La prueba debe realizarse después de un ayuno de 10 a 16 horas. Las muestras sanguíneas se obtienen en ayunas, 30, 60, 120 y hasta 180 minutos después de la carga de glucosa. Los sujetos deben de estar bien nutridos y durante los tres días precedentes a la PTGO deben de ingerir, cuando menos, 150 g

diarios de carbohidratos. Durante la prueba, los pacientes deben permanecer tranquilos y no se les debe permitir fumar ni beber café y no debe haberse administrado algún medicamento que pueda alterar la tolerancia a la glucosa (por ejemplo, sulfonamidas, diuréticos, etc.). Un diagnóstico positivo de DM, mediante PTGO, se obtiene cuando al menos dos valores de glucosa plasmática son mayores o iguales a 200 mg/dl, incluyendo el valor a las 2 horas (Tchobroutsky, 1991; ADA, 1997b).

Cabe mencionar que estos criterios deben considerarse junto con la presencia o ausencia de los síntomas característicos de la DM, lo cual es importante para decidir bajo qué condiciones se debe realizar la prueba diagnóstica. En un paciente diabético la PTGO no debe realizarse, ya que podría contribuir a agravar el estado diabético general del paciente (Nelson, 1988; Nathan, 1989).

La medición de glucosa urinaria, por su parte, es generalmente una prueba diagnóstica inadecuada. Aunque es útil para detectar pacientes cuya hiperglucemia está produciendo exceso de orina, aún en este caso es necesario confirmar el diagnóstico con una prueba de glucosa sanguínea (Singer y col., 1989).

Por otro lado, debido a que en la DM mal controlada el metabolismo de las grasas está alterado, se llegan a excretar en la orina cantidades excesivas de algunos productos intermediarios, principalmente ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, ácido acetoacético y acetona (cuerpos cetónicos). Los niveles altos de cetonas en orina, asociados con altas concentraciones de azúcar en la sangre, son signos que indican que la diabetes está iniciando o que está fuera de control. Al igual que en los exámenes de glucosa,

la determinación de cetonas en orina se ha facilitado con el uso de tiras reactivas asociadas con patrones de color (AAD, 1991).

La cetonuria puede ser útil en el diagnóstico de la DM, sin embargo, al igual que la glucosuria, requiere confirmación con una prueba de glucosa sanguínea, pues existen situaciones más o menos normales, como es el caso de un ayuno prolongado, vómito, diarrea o fiebre, que pueden llevar a una elevación de los niveles de cetonas.

Los pacientes con DM tipo 2 son resistentes a la cetosis pero es prudente para ellos medir las cetonas urinarias durante los cursos de enfermedad aguda. Por otra parte, el embarazo incrementa el riesgo de cetosis y las cetonas pueden llegar a afectar adversamente al embrión. Por lo anterior, es recomendable que todas las pacientes con DM tipo 1 que cursan por periodos de embarazo, registren su primera orina de la mañana para cetonas y también cuando la glucosa plasmática exceda los 150 mg/dl (Singer y col., 1989; Espinosa de los Monteros y Parra-Covarrubias, 1997).

También se ha propuesto que las mediciones de las hemoglobinas glicadas (HbA1 y HbA1c, principalmente) pueden servir en el diagnóstico de la DM e incluso se ha llegado a decir que pueden reemplazar a la problemática prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Una PTGO requiere que el paciente ingiera cuando menos 150 g diarios de carbohidratos durante los tres días precedentes a la prueba y requiere de la obtención de al menos cinco muestras sanguíneas. En el caso de las determinaciones de hemoglobina glicada no es necesaria la preparación previa del paciente y basta con la obtención de una sola muestra sanguínea. Sin embargo, la prueba en general es incapaz de detectar los casos de diabetes leve o con

disminución de la tolerancia a la glucosa. En algunos casos, la prueba puede dar resultados positivos para la diabetes, cuando en realidad se trata de sujetos sanos. Para obviar estas dificultades, el médico debe confirmar todas las pruebas de hemoglobina glicada elevada con una PTGO (Nayer y Freedman, 1983; Medow, 1997).

En general se puede decir que los criterios diagnósticos basados en la hemoglobina glicada correlacionan bien con los correspondientes basados en la glucemia. Una glucemia inferior a 160 mg/dl corresponde con valores de HbA1c menores a 9 % y de HbA1c menores a 7.5 %. Glucemias entre 169 y 230 mg/dl correlacionan con valores de HbA1c de 9 a 11 % y de HbA1c de 7.5 a 9.5 %. Valores más altos de glucosa plasmática con intervalos de 230 a 310 mg/dl equivalen a HbA1c de 11 a 14 % y de HbA1c de 9.5 a 12 % (Singer y col., 1989; Tchobroutsky, 1991).

En pacientes con DM tipo 1, las pruebas de hemoglobina glicada dan una medida promedio del control glucémico crónico y sirven para verificar los datos obtenidos de glucosa sanguínea y para identificar a aquellos pacientes que requieren pruebas adicionales. En pacientes con DM tipo 2, una prueba de hemoglobina glicada al momento del diagnóstico de la diabetes, provee de una medida basal que puede servir para decidir el tipo de tratamiento a seguir. En estos pacientes es recomendable realizar pruebas cada 6 meses para complementar el método de seguimiento primario de glucosa plasmática en ayunas. Las pruebas de hemoglobina glicada en pacientes embarazadas con DM tipo 1 se han reportado como indicadores de riesgo de malformaciones congénitas, por lo que se recomienda realizar pruebas

de hemoglobina glicada cada 6 semanas para este tipo de pacientes (Singer y col., 1989; Espinosa de los Monteros y Parra-Covarrubias, 1997).

Por otra parte, la utilidad clínica de la albúmina glicada u otras proteínas glicadas en el manejo de la DM no se ha establecido. Hasta ahora, el uso combinado de determinaciones múltiples de glucosa sanguínea por un método doméstico, acopladas con determinaciones espaciadas de HbA1c, se pueden considerar como los indicadores más sensitivos del estado del control metabólico (Nayer y Freedman, 1983) Por último, es importante señalar que la glicación proteínica puede contribuir directamente al desarrollo de las complicaciones de la DM. Sin embargo, se requiere realizar estudios para entender mejor dichas relaciones (Singer y col., 1989; Makita y col., 1992)

#### **2.1.7. Control de la DM.**

El control de la DM actual esta dirigido hacia el alivio de los síntomas y a la prevención de las complicaciones agudas y crónicas. Dado que se acepta de manera general que los cambios metabólicos y tisulares característicos de la DM pueden evitarse mediante un adecuado control de la glucemia, la cual en los enfermos diabéticos se encuentra alta como consecuencia de la falta de actividad de la insulina, la tendencia en el tratamiento ha sido administrar insulina exógena y en otros, incrementar de alguna manera la secreción y/o la actividad de la insulina endógena. El tratamiento de la DM se realiza con base en 4 factores fundamentales: educación del paciente en cuanto a su enfermedad, ejercicio físico, dieta y medicamentos



hipoglucemiantes (Chenault, 1979; Vinik y Richardson, 1997; Baliga y Fonseca, 1997).

#### 2.1.7.1. Educación del paciente.

La educación del paciente en cuanto al manejo de su enfermedad debe iniciar con una comprensión de los aspectos de la DM, de los hábitos higiénicos que debe de seguir y de cómo se manifiestan los primeros síntomas del coma cetoacidótico y del estado hipoglucémico, para saber prevenirlos, identificarlos y tratarlos en su etapa inicial (Cuadro 2). Así mismo, es conveniente convencer a los pacientes de que el éxito del tratamiento, depende primordialmente del cumplimiento de las instrucciones dadas por el personal médico (Brennan, 1996). La instrucción del paciente diabético debe abarcar también conocimientos acerca del cuidado de la salud general; vigilancia de la glucemia y glucocetonuria por métodos de monitoreo doméstico; y técnicas de inyección cuando se controlen con insulina (Rubín y col., 1989).

#### 2.1.7.2. Ejercicio físico.

Otro de los elementos básicos es el ejercicio físico, pues gracias a la actividad muscular, más o menos intensa, es posible metabolizar, aún en ausencia total de insulina, las reservas de glucógeno y grasa en el organismo, así como activar las funciones del páncreas en cuanto a la secreción de insulina en los pacientes con DM tipo 2 (Gulias-Herrero y Gómez-Pérez, 1997a; Larsen y col., 1997).

El ejercicio físico es necesario para todas las personas y en especial lo es para los pacientes diabéticos, porque aumenta considerablemente la utilización de la glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos circulantes en la sangre. El ejercicio físico

fortalece los músculos, mantiene en todos los tejidos y órganos la circulación sanguínea óptima, evita el almacenamiento de grasa, mantiene la elasticidad y aumenta la resistencia general del organismo, disminuye la angustia y la ansiedad y mejora el sueño y bienestar. Gracias a la actividad muscular más o menos intensa es posible metabolizar, aún en ausencia total de insulina, las reservas de glucógeno y grasa en el organismo, así como activar las funciones del páncreas en cuanto a la secreción de insulina en los pacientes con DM tipo 2 (Tuominen y col., 1997). El ejercicio físico debe ser tomado en cuenta para hacer los ajustes necesarios en la dieta y dosificación de medicamentos hipoglucemiantes. De lo contrario las desventajas pueden ser superiores a las ventajas. El exceso de ejercicio físico puede causar efectos adversos tales como: isquemia cardíaca, arritmias, elevación aguda de la presión arterial, hemorragia retiniana, hipotensión arterial post-ejercicio e hipoglucemia durante el ejercicio (Larsen y col., 1997).

#### 2.1.7.3. Dieta.

La dieta también juega un papel fundamental en el control de la DM. Es importante debido a que la ingesta adecuada de carbohidratos, hace innecesario el uso de medicamentos hipoglucemiantes para algunos pacientes con DM tipo 2 y en ocasiones, incluso se puede presentar remisión de la enfermedad, principalmente en los pacientes obesos (Derot y Tchobroutsky, 1970; Rodríguez y col, 1991). La dieta siempre ha jugado un papel fundamental en cualquier tipo de diabetes, pues un manejo apropiado de la nutrición es esencial para tratar de restablecer y mantener un estado metabólico normal.

**Cuadro 3****Características de los comas cetoacidótico (diabético) e hipoglucémico (según: Genes, 1973).**

<b>Características</b>	<b>Coma cetoacidótico</b>	<b>Coma hipoglucémico</b>
<b>Causa</b>	Medicamentos insuficientes, enfermedad interrecurrente, estrés y vómito prolongado.	Exceso de Insulina, falta de toma de alimentos, ejercicio físico excesivo.
<b>Instauración</b>	Desarrollo progresivo, durante varios días, con sed intensa, poliuria, náuseas, vómito, debilidad, dolor de cabeza y abdominal	Desarrollo rápido, en unos cuantos minutos, con irritabilidad, hambre intensa, sudoración fría, piel pálida.
<b>Signos clínicos:</b>		
Aliento acetónico	Intenso	Ausente
Piel	Seca y roja	Húmeda y pálida
Lengua	Reseca, blanca	Húmeda, limpia
Ojos	Hipotensos (blandos)	Normotensos
Pupilas	Normales	Dilatados
Respiración	Tipo Kussmaul (lenta, profunda y ruidosa)	Normal
Pulso	Frecuente, débil	Aumentado
Presión arterial	Disminuida	Normal o aumentada
Musculatura	Relajada	En tensión
Reflejos tendinosos	Disminuidos o ausentes	Normales o aumentados
<b>Exámenes de laboratorio:</b>		
Orina	Grandes cantidades de glucosa, acetona, albúmina.	Normal cuando los riñones están sanos
Sangre	Hiper glucemia	Hipoglucemia
<b>Tratamiento:</b>		
Medicamento	Insulina de acción rápida	Glucosa al 50%
Recuperación	Lenta, gradual	Rápida

Además, una dieta adecuada reduce los factores de riesgo de las complicaciones vasculares de la DM (Anderson y Bazel, 1988). Los pacientes con DM tipo 2 y sobrepeso por exceso de grasa corporal deben someterse a dietas hipocalóricas hasta alcanzar el peso corporal ideal. En muchas ocasiones, lo anterior lleva a la normalización de la glucemia, reducción de la presión arterial, perfil de lípidos más adecuado, niveles de insulina más bajos y mejoría del estado general del paciente (Beebe y col., 1991).

La dieta del paciente diabético con peso normal debe ser acorde a sus necesidades energéticas y del 55% al 60% de las calorías totales al igual que en la persona sana, debe ser aportado por hidratos de carbono. Aquí, la recomendación es disminuir al máximo los alimentos con azúcares simples y refinados (azúcar, dulces, refrescos, postres, etc.), e incrementar los alimentos ricos en carbohidratos complejos y fibras (cereales, leguminosas, tubérculos, etcétera). Los pacientes diabéticos deben ingerir aproximadamente 0.8 gramos de proteínas por kilogramo de peso corporal y éstas deben cubrir entre el 10 y 15 % de las necesidades calóricas. Las proteínas al igual que los carbohidratos aportan cuatro calorías por gramo. Los lípidos deben aportar no más del 30 % de las calorías diarias. Un gramo de lípidos proporciona nueve calorías. Se debe procurar que por lo menos dos tercios de los lípidos ingeridos sean aceites vegetales (ricos en ácidos grasos mono- y polinsaturados). Las grasas animales (ricas en ácidos grasos saturados) deben restringirse al máximo para prevenir el desarrollo de la aterosclerosis (Anderson, 1988).

Antes de ser conocida la insulina, los enfermos diabéticos se apegaban estrictamente a dietas pobres en hidratos de carbono, con la esperanza de normalizar

su glucemia y prolongar su vida. Posteriormente, gracias al uso de la insulina e hipoglucemiantes orales fue posible la introducción de dietas fisiológicas, satisfactorias de las necesidades energéticas del organismo por altas que éstas sean, con contenido normal de carbohidratos, lípidos y proteínas (White, 1996).

Alrededor de la tercera parte de los pacientes con DM tipo 2 controlan su padecimiento observando medidas dietéticas y realizando cierta actividad física. Quizá aproximadamente otra parte igual de estos enfermos no puede prescindir de los hipoglucemiantes orales porque ingieren alimentos en mayores cantidades a las requeridas. En muchos casos, la complejidad del control dietético en la DM hace imprescindible que los pacientes recurran a los medicamentos hipoglucemiantes (Baliga y Fonseca, 1997).

#### 2.1.7.4. Medicamentos hipoglucemiantes.

Existen cuatro diferentes clases de medicamentos capaces de reducir los niveles de glucosa en sangre, los cuales son conocidos como agentes hipoglucemiantes: sulfonilureas, biguanidas y acarbose (en conjunto, mejor conocidos como hipoglucemiantes orales) y la insulina. Estas sustancias tienen diferentes mecanismos de acción, benefician a diferentes tipos de pacientes con DM y producen distintos efectos colaterales.

##### 2.1.7.4.1. Hipoglucemiantes orales

Las clases de hipoglucemiantes orales son las siguientes: a) sulfonilureas de primera (tolbutamida, clorpropamida y acetohexamida) y segunda generación (glibenclamida, glicacida y glipicida); b) biguanidas (fenformina y metformina) y c)

inhibidores de las glucosidasas (Acarbosa y derivados) (ANM, 1997; Gómez-Pérez y Rull, 1997; García-García, 1997).

#### 2.1.7.4.1.1. Sulfonilureas.

Las sulfonilureas fueron introducidas en la práctica médica a mediados de la década de 1950. Estos medicamentos producen varios efectos biológicos, algunos de los cuales no están completamente entendidos. De manera preponderante, se sabe que estimulan al páncreas para incrementar la producción de insulina, lo cual a su vez promueve el paso de la glucosa de la sangre a las células, reduciendo así los niveles de glucosa sanguínea (Gómez-Pérez y Rull, 1997). Sin embargo, después de varios meses los niveles sanguíneos de insulina regresan a los niveles que se tenían antes de la administración de estos medicamentos, manteniéndose aún reducidos los niveles de glucosa sanguínea. Es claro, por tanto, que las sulfonilureas tienen otros efectos, varios de los cuales han sido ya identificados. Así por ejemplo, la administración de sulfonilureas disminuye la velocidad a la cual el hígado libera glucosa al torrente sanguíneo; además, las sulfonilureas aumentan el número de receptores insulínicos sobre las membranas celulares, incrementando así la eficiencia de la insulina (Faber y col., 1990).

Las sulfonilureas están mejor indicadas para aquellos pacientes mayores de 30 años con DM tipo 2 que todavía tienen células  $\beta$  funcionales, que mantienen una glucosa sanguínea en ayunas menor de 250 mg/kg y que no usan insulina. No obstante, muchos pacientes diabéticos no pueden usar estos medicamentos. Algunos no responden a ellos, mientras que otros, aunque responden bien por varios años

después dejan de responder. Las sulfonilureas finalmente son inefectivas en pacientes con pocas células  $\beta$  funcionales (Bell, 1990).

Las sulfonilureas están contraindicadas en la DM tipo 1, en el embarazo y la lactancia, cirugía mayor, trauma severo o estrés, antecedentes de reacciones alérgicas con medicamentos relacionados a las sulfonilureas (sulfonamidas, por ejemplo), predisposición a episodios de hipoglucemia grave, particularmente aquellos con enfermedad hepática o complicaciones renales graves. El efecto colateral más importante de las sulfonilureas es la hipoglucemia (Jenning y col., 1989), aunque pueden existir otros que dependen del tipo de sulfonilurea. Algunas pueden producir retención de agua y descenso concomitante de la presión sanguínea; otras pueden causar pérdida de sodio e interferir con la función muscular. Pueden existir además interacciones peligrosas entre las sulfonilureas y otros medicamentos, tales como aspirina, alcohol, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, esteroides y estrógenos, entre otros (Jackson y Bressler, 1981; Gómez-Pérez y Rull, 1997).

#### *2.1.7.4.1.2. Biguanidas.*

La metformina y la fenformina son una clase de medicamentos que pertenece a la familia de compuestos conocidos como biguanidas. Estos medicamentos se han usado en Europa para tratar la DM tipo 1 desde finales de la década de 1950, sin embargo, en los Estados Unidos de Norteamérica la metformina fue aprobada apenas en 1994. Este medicamento reduce, usualmente, los niveles de glucosa sanguínea de un 25 a un 30 % (García-García, 1997).

Aunque estos fármacos se han usado desde hace ya algunos años, hasta ahora no se conoce con exactitud como reducen la glucosa sanguínea. La metformina reduce la liberación de glucosa hepática disminuyendo la gluconeogénesis; reduce la absorción de glucosa a nivel intestinal; en el músculo incrementa la glucólisis y al igual que las sulfonilureas, reduce la resistencia a la insulina aumentando la sensibilidad y número de receptores. Por otra parte, no estimula la secreción de insulina, no causa hipoglucemia y no produce aumento de peso (Bailey, 1992; Wildasin y col., 1997).

La metformina reduce exitosamente los niveles de glucosa sanguínea en aproximadamente el 80 % de los pacientes y debido a que no estimula la producción de insulina, no está relacionada con episodios de hipoglucemia (Jackson y col., 1987; Baliga y Fonseca, 1997).

Entre los efectos adversos que causan estos medicamentos se encuentra la acidosis láctica por lo que no se deben administrar a pacientes con insuficiencia renal, hepática y cardíaca. También pueden causar náuseas, vómito y diarrea (Katzung, 1996; García-García, 1997).

#### 2.1.7.4.1.3. *Acarbosa.*

Un grupo especial de agentes de reciente adquisición son los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas que actúan en la luz del intestino evitando que los enterocitos absorban los monosacáridos que se obtienen de la digestión de los alimentos. La acarbosa, representante principal de estos medicamentos, disminuye las cifras de glucemia posprandial, el área bajo la curva glucémica, la glucosilación de la hemoglobina, la



insulina posprandial y las concentraciones séricas de lípidos. Los síntomas colaterales de acarbose son dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Además, su uso combinado con insulina o sulfonilureas aumenta la frecuencia de episodios de hipoglucemia (ANM, 1997)

#### 2.1.7.4.1.4. Troglitazona.

La troglitazona, cuyo nombre comercial es Rezulin, fue recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos de Norteamérica. Se espera que este fármaco permita eliminar, o al menos disminuir, las inyecciones de insulina para casi un millón de pacientes diabéticos (Tamnny-Antonucci y col., 1997). A diferencia de otros medicamentos para la DM tipo 2, Rezulin resensibiliza el organismo a la insulina. En la DM tipo 2 el páncreas produce insulina, pero las células no pueden usarla convenientemente para metabolizar la glucosa sanguínea. El mecanismo de acción preciso de Rezulin aún se desconoce, pero se cree que estimula un gen que impulsa la producción de proteínas especiales que trabajan con la insulina para movilizar la glucosa del torrente sanguíneo al interior de la célula. (Tan y Nelson, 1997). A pesar de lo anterior, Rezulin puede tener algunos riesgos. En roedores eleva el colesterol e incrementa el tamaño del corazón, aparentemente debido a la retención de fluido, incrementando el riesgo de hipertensión y enfermedades cardíacas. Además, se ha determinado que la administración de una dosis 47 veces superior a la dosis del humano en roedores, provoca aparición de tumores. Se desconoce si la droga incrementa el riesgo de contraer cáncer en el humano a dosis más bajas (White, 1996; Tamnny-Antonucci y col., 1997).

Aunque los medicamentos hipoglucemiantes se han usado ampliamente en el control de la DM, no se ha demostrado, de manera concluyente, que tengan un efecto protector a largo plazo contra las complicaciones cardiovasculares e inclusive se ha llegado a asegurar que aumentan la incidencia de éstas (Kolata, 1979). Los amplios efectos colaterales y las fallas secundarias que se presentan con la administración de los hipoglucemiantes orales, en muchos casos hace necesario administrar insulina (Jackson y Bressler, 1981; Bell, 1990).

#### 2.1.7.4.2. Insulina.

La insulina es el fármaco hipoglucemiante más efectivo hasta hoy conocido en el control de la DM. La insulina es una hormona constituida por 51 aminoácidos que se produce en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas. Esta hormona controla la captación de glucosa en las células del hígado, músculos y tejido adiposo. Cuando el páncreas no produce insulina es necesario administrarla por medio de inyecciones (Chenault, 1979).

La insulina comercial tradicionalmente se obtiene del páncreas bovino o porcino y en la actualidad es posible también producir insulina humana por medio de la técnica de ADN recombinante. Este procedimiento consiste en insertar en bacterias o levaduras, la información genética para elaborar insulina o su precursor, proinsulina. La insulina producida utilizando esta técnica es semejante en su estructura química a la que se produce en el páncreas humano (Chance y Frank, 1993).

La concentración de las preparaciones comerciales de insulina está referida a la cantidad de unidades que contiene un mililitro. En la actualidad la insulina U-100 (100

unidades por mililitro) es la de mayor uso. En relación a su farmacocinética y farmacodinamia (absorción y duración de su efecto), las preparaciones comerciales de insulina se pueden clasificar en tres tipos: insulina de acción rápida, insulina de acción intermedia e insulina de acción prolongada. Cada preparación de insulina tienen un comportamiento particular en relación al inicio, el tiempo de máximo efecto y a la duración de su actividad (Zinman, 1993; Heinemann y Richter, 1993).

La insulina de acción rápida incluye a la insulina Regular (R), también llamada rápida y su análogo Lyspro (White y col., 1996). La insulina de acción intermedia presenta dos variantes: Insulina Lenta (L) y la Insulina NPH (N). La insulina de acción prolongada también presenta dos variantes: la insulina ultralenta (UL) y la insulina PZI. Existen también mezclas de insulina de acción rápida e intermedia en diferentes proporciones (30/70 ó 20/80) (Campbell y col, 1996; Burge y col., 1997).

A la insulina se debe recurrir en todos los casos de DM tipo 1, para el control de pacientes con DM tipo 2 durante el embarazo e intervenciones quirúrgicas y cuando los hipoglucemiantes orales son insuficientes. Entre los efectos adversos a la insulina encontramos la hipoglucemia (Clarke y col., 1996), el síndrome de sobreinsulinización crónica, lipoatrofia en el lugar de las inyecciones, reacciones alérgicas e insulinoresistencia. Estas dos últimas se han visto disminuidas con el uso reciente de la insulina humana (Koivisto, 1993; Rojas-Morales y Altamirano-Arreguín, 1994).

El descubrimiento de la insulina (Banting y Best, 1921) fue un paso trascendental en el tratamiento de la DM y hasta hoy día, es el descubrimiento más importante en este campo. Aunque indudablemente su utilización ha permitido aumentar considerablemente la sobrevida de los pacientes diabéticos, la terapia insulínica no

siempre puede evitar el desarrollo de las complicaciones vasculares y muchas veces, por su administración necesariamente parenteral, llega a producir en los pacientes reacciones imprevistas.

## **2.2. Perspectivas en el control de la DM.**

Aunque son inegables los éxitos obtenidos en la investigación y control del paciente diabético, aún quedan muchos problemas por resolver, como son los relacionados con la correcta administración y dosificación de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Fallas en esta última llevan a un mal control de la glucemia y al desarrollo de las complicaciones agudas y crónicas citadas anteriormente (Roman-Ramos, 1984; Jennings y col., 1989; Ayala, 1990).

El nivel de glucosa en la sangre de los enfermos diabéticos no depende únicamente de los alimentos ingeridos y de los medicamentos hipoglucemiantes recibidos, sino que también depende del estrés o tensión emocional, ejercicio físico, secreción de otras hormonas en el organismo, etc. Por todo esto, la glucemia puede variar a cada instante y es obvio que en los enfermos de DM tipo 1 o de DM tipo 2 no se puede regular adecuadamente con una, dos o tres inyecciones diarias de insulina o una, dos o tres administraciones diarias de medicamentos hipoglucemiantes orales, respectivamente (Roman-Ramos, 1984).

La dosificación correcta de las sustancias hipoglucemiantes puede lograrse únicamente tomando en cuenta el control automático existente en el organismo sano, en el cual la insulina es liberada de acuerdo a los incrementos de glucosa en la sangre y tantas veces como éstos tienen lugar. El problema de la dosificación

correcta de la insulina en los enfermos de DM tipo 1 se ha tratado de resolver con ayuda de trasplantes de páncreas y de islotes pancreáticos, y mediante implantaciones de bombas de infusión de insulina, popularmente conocidas como páncreas artificial o célula beta pancreática artificial (Roman-Ramos y col., 1978, 1979 y 1980).

### **2.2.1. Trasplante de páncreas**

Al trasplante de páncreas se ha recurrido en pacientes con DM tipo 1 y nefropatía terminal y/o retinopatía proliferativa rápidamente progresiva (Xavier-Rocio y col., 1992). El primer trasplante de este tipo fue realizado en los Estados Unidos de Norteamérica en diciembre de 1966 por Lillehei y col. (1967). A la fecha el número de trasplantes pancreáticos realizados supera los 1,000 y el camino recorrido y las experiencias obtenidas han sido grandes (Roman-Ramos y col., 1979; Gruessner and Sutherland, 1995; Pleskovic, 1996).

La irrigación sanguínea compleja del páncreas llevó al diseño de dos modelos principales de trasplante con anastomosis vasculares: trasplante del complejo pancreático-duodenal, en el cual se utilizan el tronco celiaco y la vena porta como raíces vasculares y el trasplante del segmento, integrado por parte del cuerpo y la cola del páncreas, en éste se usan los vasos esplénicos para ser unidos, por ejemplo, a los vasos iliacos internos del enfermo diabético (Lillehei y col., 1976; Roman-Ramos, 1977 y 1978). En cuanto al conducto pancreático mayor, por el cual se vierten las enzimas pancreáticas al duodeno, en ocasiones, con el objetivo de inducir atrofia de la parte exocrina del páncreas, se ha ligado o sellado con gomas

especiales. Los resultados han sido negativos porque después de algunos meses se comienza a afectar también la parte endocrina por crecimiento de tejido conectivo. Tomando en cuenta lo anterior, la tendencia es anastomosar el conducto pancreático al intestino delgado, a uno de los ureteros o a la vejiga urinaria del paciente diabético y mantener de esta manera el flujo normal de enzimas, evitando la atrofia del páncreas trasplantado (Gliedman, 1973)..

Los problemas técnicos del trasplante de páncreas, con excepción del rechazo de injerto, han sido superados en su mayor parte. La letalidad trans- y postoperatoria prácticamente ha desaparecido y la tasa de supervivencia a un año, tanto del paciente como del injerto, que en los años setentas era alrededor de 40% y 10%, ha alcanzado en la actualidad 90% y 50%, respectivamente. Ya son varios los pacientes diabéticos que han podido prescindir de la insulina exógena y de la dieta durante años, con curvas de tolerancia a la glucosa y posprandiales prácticamente normales. Además, algunas complicaciones vasculares y renales características de la DM han detenido su desarrollo o incluso han involucionado parcialmente (Roman-Ramos y col., 1979; Roman-Ramos, 1984).

### **2.2.2. Injerto de islotes pancreáticos.**

La posibilidad de transplantar células de los islotes para curar la diabetes se ha investigado desde la década de 1960. Sin embargo, a pesar de que ya se han realizado alrededor de 300 trasplantes de islotes desde 1974, ninguno ha sido capaz de restablecer permanentemente la producción normal de insulina. Uno de los problemas fundamentales, al igual que en el trasplante de páncreas, es el de la

supresión del sistema inmune (Shuterland, 1982; Ricordi, 1996; Meza-Mendoza y col., 1997).

Hasta ahora, la supresión del sistema inmune requiere del uso de drogas inmunosupresoras. El problema con estas drogas es que dejan el cuerpo susceptible a la infecciones y a algunos tipos de cáncer. Por esta razón, los investigadores han realizado más transplantes de islotes en pacientes diabéticos que también necesitan nuevos riñones y que podrían necesitar inmunosupresores de cualquier manera. Por lo anterior, los científicos de este campo de investigación han continuado con la búsqueda de nuevas vías para proteger los transplantes sin usar inmunosupresores peligrosos. Tres de las más comunes aproximaciones incluyen la microencapsulación, el transplantes de médula ósea, y la terapia genética (Gulias-Herrero y Contreras-Rodríguez, 1997).

#### 2.2.2.1. Microencapsulación

El desarrollo de pequeños contenedores para proteger a las delicadas células de los islotes del sistema inmune se ha intentado desde hace algunos años. Estas microcápsulas contienen pequeños poros que permiten que la insulina, la glucosa, el oxígeno, los nutrientes y otras moléculas puedan pasar, pero no permiten el paso de las células Killer del sistema inmune, generalmente de mayor tamaño. La microencapsulación parece promisoría, sin embargo todavía quedan problemas por resolver. Así por ejemplo, debido a que cada microcápsula es tan ancha como un pelo humano, varios cientos de miles son necesarios para controlar la glucemia, requiriéndose además de mucho espacio. Otro problema es que los islotes

gradualmente terminan saliendo y deben ser reemplazados cada 6 meses aproximadamente (Zekorn y col., 1995; Meza-Mendoza y col., 1997).

#### 2.2.2.2. Transplantes de médula ósea

Debido a que las células del sistema inmune se originan en la médula ósea, es de esperar que la médula del donador de los islotes pancreáticos puedan reeducar el sistema inmune del receptor con la finalidad de que puedan aceptar a los islotes extraños como propios. Sin embargo, el procedimiento en sus fases iniciales requiere del uso de inmunosupresores (Posselt y col., 1992).

#### 2.2.2.3. Terapia genética

Debido a que el reconocimiento de las células propias y extrañas, por parte de las células del sistema inmune, está mediado por ciertas proteínas de reconocimiento membranal, parece razonable pensar que si fuera posible manipular los genes de las células de los islotes para hacer sus proteínas de superficie reconocibles como propias para el sistema inmune del receptor, las nuevas células de los islotes podrían ser reconocidas como propias. Estudios preliminares indican que esta alternativa puede ser posible en animales, pero aún no se ha probado en humanos (Gulias-Herrero y Contreras-Rodríguez, 1997).

Otro problema no menos importante es el de suministro de islotes (Meza-Mendoza y col., 1997). En los E.E.U.U. sólo de 7000 a 9000 cuerpos son donados para el trasplante de órganos cada año, muy pocos para cubrir la demanda de medio millón de Norteamericanos con DM tipo 1. Para cubrir el problema del suministro de órganos, se pretende usar los órganos del cerdo, ya que sus órganos son muy parecidos a los nuestros. Además, algunas líneas porcinas ya han sido manipuladas



genéticamente para transportar genes humanos clave que hacen ver a los órganos del cerdo cercanos a los del humano. De esta manera el sistema inmune del receptor lo reconoce mejor y es menos probable que se presente el rechazo. En la actualidad el xenotransplante es controversial en el sentido de que las células de cerdo pueden transmitir enfermedades a su nuevo huésped. Debido a que se han encontrado ciertos virus de células porcinas que son capaces de infectar a células humanas, en algunos países se ha prohibido la realización de xenotransplantes. Las investigaciones de obtención, preservación y trasplante de islotes pancreáticos continúan intensamente, sobretodo utilizando tejido fetal, el cual tiene ciertas ventajas de obtención e histocompatibilidad (Gulias-Herrero y Contreras-Rodríguez, 1997).

### **2.2.3. Bombas de infusión de insulina.**

El primer implante intracorporal de una bomba de infusión de insulina a un enfermo de DM tipo 1 fue realizada en Rusia en 1975 por Shumakov y Seid-Guceinov (1977). Las bombas de infusión tratan de imitar a la célula  $\beta$  de los islotes pancreáticos en cuanto a la liberación de insulina, de ahí el nombre popular de célula  $\beta$  o páncreas artificial.

En general existen 2 tipos de bombas de infusión de insulina: 1) aquéllas que están integradas por un sensor de glucosa sanguínea y un programa que determina constantemente la cantidad de insulina que necesita el organismo tomando en cuenta la glucemia existente y 2) aquéllas sin sensor de glucosa. Ambas contienen una bomba con depósito de insulina, pero sólo la primera la libera de acuerdo al cálculo realizado por el programa citado (Saudek, 1993)..

Las bombas implantables de infusión de insulina con sensor de glucosa tienen el tamaño de una cajetilla de cigarrillos y se pueden cargar desde el exterior, tanto de insulina humana, como de electricidad, cada vez que es necesario (6-12 meses). El principal problema que no ha podido ser resuelto con este tipo de aparatos es precisamente el del sensor de la glucosa sanguínea, debido a que no se ha encontrado un material lo suficientemente inerte que al estar en contacto en forma permanente con la sangre del paciente diabético no sea cubierto con fibrina (Tamborlane y col., 1980; Scavini y Schade, 1996).

Durante los últimos 10 años se han estado investigando nuevos tipos de bombas de implantables de infusión de insulina que incluso han llegado a ser más pequeños que las anteriores. Este tipo de bombas, de hecho es el único tipo de bombas de infusión que se ha probado en los Estados Unidos de Norteamérica (Saudek y col., 1996). Estas pequeñas bombas se implantan quirúrgicamente bajo la piel del abdomen e inyectan la insulina directamente al torrente sanguíneo del sistema de la vena porta, de manera similar a como el páncreas secreta la insulina. El depósito de insulina que se encuentra dentro de la bomba debe ser recargado por un especialista cada 6 ó 12 meses, dependiendo de cuánta insulina necesite el paciente (Henry, 1992; Boland y Ahern, 1997). Al igual que las bombas externas de ahora, las bombas implantables no monitorean ni responden a los niveles de glucosa sanguínea. Más bien, éstas están preprogramadas para proveer un flujo estable de insulina durante el día. A la hora de los alimentos los pacientes usan un control remoto del tamaño de un *beeper* para ordenarle a la bomba que libere una cantidad adicional de insulina (Saudek, 1993).

Los resultados del uso de ambos tipos de bombas de infusión de insulina se pueden calificar como excelentes en el control de pacientes diabéticos hiperlábilés. En niños con DM tipo 1, además de normalizar la glucemia, se ha logrado restablecer su crecimiento fisiológico y frenar el desarrollo de las complicaciones vasculares y renales (Scavini y Schade, 1996). Una vez que estas bombas implantables obtengan la aprobación de la *Food and Drug Administration* para su uso a nivel clínico, de ninguna manera serán de bajo costo. Se ha calculado un precio de alrededor de \$ 20,000 U.S.D., sin incluir el costo de la cirugía necesaria para implantarla, el cual asciende a unos \$ 5,000 U.S.D. (Scavini y Schade, 1996; Saudek y col., 1996).

En suma, tanto el trasplante de páncreas, el injerto de islotes pancreáticos y el implante de bombas de insulina indiscutiblemente que deben ser perfeccionados como alternativas viables en el control del paciente diabético. Sin embargo pertenecen a una medicina que pone como requisito cierto nivel económico, no quedando al alcance de la inmensa mayoría de los enfermos diabéticos de los países del tercer mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, más del 70% de la población mundial tiene que recurrir a la Medicina Tradicional, como única alternativa a su alcance, para resolver sus problemas de salud (Farnsworth y col., 1985).

#### **2.2.4. Medicina tradicional.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza el término "Medicina Tradicional" para caracterizar aquellos procedimientos terapéuticos que han demostrado importancia social y riqueza en recursos y modalidades curativas. Como

ejemplo clásico de medicina tradicional encontramos a la acupuntura, surgida de la República Popular de China hace ya muchos años y que en la actualidad, paulatinamente se ha ido incorporando a las terapias actuales de la medicina occidental (Lozoya, 1985).

Aunque los procedimientos terapéuticos empleados por la medicina tradicional suelen ser muy variados, es importante señalar que la mayoría de ellos se basa en tres recursos principales: plantas, animales y minerales. Según datos de la OMS las plantas medicinales son el recurso más empleado (Farnsworth y col., 1985).

Dentro de la llamada medicina tradicional los pacientes de DM son controlados con dieta, ejercicio físico y preparaciones de plantas medicinales, a las cuales se les conoce como plantas antidiabéticas por su uso empírico y ancestral.

### **2.3. Plantas medicinales.**

El uso de plantas en la cura y control de diferentes enfermedades tiene orígenes muy remotos, entre 8000 y 2000 años antes de Cristo. Los primeros indicios de su empleo medicinal se remontan a los pueblos asiáticos y posteriormente a los egipcios, hebreos y fenicios. Más tarde, su uso se difundió entre los griegos y posteriormente en el mundo occidental antiguo. A principios de nuestra era surgen las primeras descripciones de plantas medicinales por Teofrasto, Galeno y Celso (Capasso y col., 1980).

En México, gracias a su riqueza ecológica y cultural, nos hemos visto favorecidos con la existencia de numerosas especies vegetales con propiedades medicinales atribuidas empíricamente por la población. El uso de muchas de estas plantas data de

épocas prehispánicas y los conocimientos que se tenían acerca de algunas de sus propiedades curativas, se encuentran documentados en obras tales como el Códice Badiano y el Códice Florentino, entre otras (Viesca, 1976) . Muchos de estos conocimientos se han ido transmitiendo de generación en generación y aún persisten, pero con el correr del tiempo, el conocimiento empírico que se tenía acerca de las plantas medicinales se ha incrementado.

A finales del siglo XVI, materias tales como galénica, botánica, farmacéutica, química farmacéutica y farmacognosia, empiezan a adquirir el carácter de disciplinas autónomas. Después, algunas de ellas terminan por jugar un papel secundario en la medicina moderna, donde comienzan a tomar relevancia los medicamentos de síntesis, más fáciles de dosificar y controlar. A consecuencia de esto, las preparaciones tradicionales a partir de plantas medicinales tendieron a desaparecer, mientras que los medicamentos de síntesis comenzaron a tener mayor relevancia (Viesca, 1976)

A pesar de lo anterior, hoy en día las plantas medicinales siguen siendo importantes. Por un lado tenemos que las plantas medicinales continúan siendo utilizadas, sobre todo en aquellos países en donde los servicios de salud son insuficientes para cubrir las necesidades de la población. Por otro lado, a partir de la década de los años sesenta, la idea de que dentro de los recursos terapéuticos vegetales empleados por la medicina tradicional era posible descubrir nuevos medicamentos, despertó el interés de la industria farmacéutica. Al inicio del siguiente decenio surgieron grupos e instituciones abocados al estudio y la valoración de tales recursos. Aunque en los últimos años los resultados no han sido muy notorios, se han

logrado avances importantes en campos que antes no se conocían bien. Así por ejemplo, se ha logrado reconocer la función que la medicina tradicional cumple en los países en vías de desarrollo, lo cual a su vez, ha motivado la aparición de nuevas disciplinas científicas. Términos tales como medicina tradicional, plantas medicinales o herbolaria u otras terapias alternas, actualmente se encuentran conviviendo con disciplinas científicas del tipo de la etnobotánica, etnomedicina o antropología médica, etnofarmacología y fitoquímica, entre otras (Lozoya, 1987). La relación global entre estos términos y estas disciplinas se encuentra en un concepto que, por ser multidisciplinario, es mucho más general y por lo tanto, más complejo. Dicho concepto está dirigido al descubrimiento de nuevos medicamentos a partir de productos naturales.

La OMS define a las plantas medicinales como aquellas con actividad farmacológica, es decir, aquellas que puestas en contacto con un organismo humano o animal, desarrollan en éste una acción benéfica con el menor número de inconvenientes (Capasso, 1985). De esta manera, tenemos que dentro de la medicina tradicional existen plantas que son empleadas como diuréticas, antitusígenas antiparasitarias, antimicrobianas, abortifacientes, analgésicas, antihipertensoras, antidiabéticas, tranquilizantes, cicatrizantes, anticonceptivos, etcétera (Aguilar y col., 1994).

A partir de los años setentas la medicina experimental inició la revaloración de los conocimientos empíricos sobre la acción de muchas de estas plantas. Sin embargo, solamente 5,000 especies vegetales se han estudiado exhaustivamente, lo cual

representa una minoría del total estimado de especies (más de 250,000) y de las reportadas como medicinales por las investigaciones etnobotánicas (de 75,000 a 125,000 especies) (Abelson, 1990; Farnsworth, 1993).

A la etnobotánica la podemos definir como la ciencia que se encarga del estudio de los usos que la población le da a los recursos vegetales. De acuerdo con M.A. Martínez, “la creciente demanda de los productos vegetales que eran utilizados por la industria farmacéutica en la elaboración y búsqueda de nuevos productos medicinales, llevó al fortalecimiento de esta nueva disciplina científica, al encargarse de realizar la exploración y la recolecta de materiales botánicos de uso medicinal” (Martínez, 1976). Sin embargo, realizar una investigación etnobotánica no es tan sencillo como parece, pues existen diversos problemas en la colecta de los datos. Por ejemplo, la primera condición necesaria para que este trabajo sea efectivo, requiere que la información acerca de las plantas y sus usos se obtenga por investigadores especializados (etnobotánicos).

Se han descrito diferentes metodologías para obtener la información, existiendo algunas reglas generales que deben cumplirse. El investigador debe hablar el lenguaje local y entender la cultura: debe anotar con sumo cuidado los nombres locales de la planta, partes usadas, método de preparación, dosis, forma de administración, qué tan frecuente se toma, qué otras plantas se administran simultáneamente y bajo qué condiciones (con el estómago vacío, durante o después de la ingesta de alimentos). Asimismo, se debe hacer una descripción precisa de la enfermedad tratada, pues es muy común que no exista una correspondencia directa entre la clasificación de la enfermedad surgida de la medicina tradicional y la surgida

de la medicina alópata. Por otra parte, el etnobotánico también debe realizar la colecta de especímenes para montar ejemplares de herbario y para realizar ensayos biológicos preliminares, principalmente cuando él forma parte de un grupo multidisciplinario. También se deben hacer anotaciones acerca del lugar, dónde fue realizada la colecta, acerca del suelo y del tipo de vegetación (Marsh, 1990).

Farnsworth y colaboradores (1985) mostraron que al menos 119 sustancias químicas aisladas de plantas se pueden considerar como fármacos importantes de uso común en diferentes partes del mundo. En un intento de correlacionar el uso de las plantas en la medicina tradicional y la obtención de drogas útiles a partir de ellas, estos investigadores encontraron que de estos 119 compuestos, el 74 % era el resultado de estudios químicos dirigidos al aislamiento de la sustancia activa responsable del uso reportado por la medicina tradicional. En contraste, otras aproximaciones tales como rastreos fitoquímicos y farmacológicos masivos de plantas colectadas al azar, con miras a la identificación de un nuevo compuesto químico, no han probado ser muy útiles en el descubrimiento de nuevos medicamentos.

Existen muchos ejemplos de importancia que apoyan la idea de iniciar la búsqueda de nuevos medicamentos tomando como base los conocimientos surgidos de la medicina tradicional. Entre ellos destaca el descubrimiento de la reserpina, aislada de *Rauwolfia serpentina* y que es el principio activo responsable de los efectos sedantes y antihipertensivos de la planta. La caracterización de la noretindrona como la primera sustancia anticonceptiva producida a partir de una planta conocida popularmente como "cabeza de negro" (*Dioscorea* spp). En 1954 se aislaron los alcaloides de *Catharanthus roseus* (vincristina y vinblastina), los cuales actualmente son muy



utilizados en la quimioterapia del cáncer. Asimismo, el descubrimiento de los efectos alucinógenos del ácido lisérgico (LSD) estimuló el interés para la investigación de plantas con propiedades psicotrópicas. En 1958 se aislaron los principios activos de *Psilocybe*, psilocibina y psilocina; en 1964 el delta-tetrahidrocanabinol se identificó como el principio activo más importante de la marihuana o *Cannabis sativa* y actualmente, este compuesto se perfila como un medicamento útil en la supresión de la náusea y el vómito resultantes de la quimioterapia del cáncer. Por otro lado, en 1968 se aisló la silimarina (silibina) del fruto de *Silybium marianum*, potencial agente terapéutico para el tratamiento de desórdenes hepáticos, hepatitis y cirrosis (Farnsworth y col., 1985; Tyler, 1988).

Existen además ejemplos de sustancias vegetales de tipo esterooidal y alcaloide que tienen aplicación farmacológica. Estos incluyen sapogeninas de *Discorea spp*, glicósidos de *Digitalis*, alcaloides de *Atropa belladonna* (atropina, hiosciamina y escopolamina), cocaína de *Erythroxylon coca*, colchicina de *Colchicum autumnale*, alcaloides del opio *Papaver somniferum* (codeína, morfina y papaverina), fisostigmina de *Physostigma venenosum*, pilocarpina de *Pilocarpus spp*, quinina y quinidina de *Cinchona spp* y d-tubocurarina de *Strychnos spp*. Existen también algunas proteínas de origen vegetal que tienen uso medicinal. Como ejemplos tenemos a la papaína y quimiopapaina derivadas de *Carica papaya* (Farnsworth y col., 1985).

Algunas sustancias biológicamente activas han encontrado aplicación como medicamentos o han servido como modelos para el diseño de otros medicamentos mediante procesos de síntesis o semisíntesis. Meperidina, pentazocina y propoxifeno

son drogas analgésicas sintéticas que se obtuvieron de los opiáceos morfina y codeína. La aspirina es un derivado del ácido salicílico, obtenido primordialmente del sauce *Salix spp.* En ambos casos, el producto natural fue reemplazado por un producto de origen sintético (Farnsworth y col., 1985).

En la actualidad las plantas continúan siendo fuentes importantes de nuevos medicamentos. Así por ejemplo, en 1983 se aisló de *Podophyllum peltatum* el etopósido, un agente antineoplásico (Duke, 1985). Más recientemente, en 1994, la *Food and Drug Administration* en los Estados Unidos de Norteamérica aprobó la droga semisintética Taxol, aislada primariamente del árbol *Taxus brevifolia*, para su uso en el tratamiento de varios tipos de cáncer (Nicolaou y col., 1996).

Debido a que un alto porcentaje de fármacos útiles fueron el resultado del seguimiento científico de plantas que eran conocidas en la herbolaria, se puede concluir que esta metodología es una buena alternativa para el descubrimiento de nuevos medicamentos.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en la investigación de plantas medicinales, el gran número de especies vegetales que aún no se han estudiado y el gran auge tecnológico de los últimos años, es de esperarse que la evaluación apropiada de las plantas medicinales usadas dentro de la medicina tradicional, con el método científico y la ciencia experimental, hará factible el descubrimiento de nuevos medicamentos.

### **3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

#### **3.1. Modelos animales empleados en la investigación de sustancias con actividad hipoglucemiante.**

La metodología usada en el estudio experimental de plantas antidiabéticas es, desde un punto de vista general, la misma que se utiliza en la investigación de cualquier planta medicinal. Una vez que se conocen los antecedentes acerca de las propiedades medicinales de una planta, como resultado de las investigaciones etnobotánicas, se procede a la realización de estudios de farmacología experimental en diferentes animales de laboratorio, los cuales buscan demostrar que la preparación popular, o el principio activo aislado de la planta en estudio, posee efectos farmacológicos importantes. Después es necesario llevar a cabo estudios toxicológicos, con la finalidad de probar que el índice terapéutico es lo suficientemente seguro para iniciar los estudios clínicos (Bondani, 1976; Rodríguez, 1976).

El estudio de las variaciones de la glucemia basal de animales normales, durante un lapso de tiempo como respuesta a la administración de determinada sustancia, representa el método más sencillo en la investigación de plantas con probable actividad hipoglucemiante. En general, este método funciona bien cuando se trabaja con principios activos puros, administrados en dosis altas, pero no cuando se desea evaluar el efecto hipoglucémico de preparaciones tradicionales, donde la concentración del principio activo es baja (Alarcón-Aguilar y col., 1993).

Otro método consiste en administrar a animales sanos solución de dextrosa al 50% por vía oral, o parenteral (inducción de hiperglucemia temporal), administración previa

de la preparación a estudiar, o de agua (control). Como resultado de la cuantificación de la glucemia a intervalos establecidos durante un periodo, tenemos una curva de tolerancia a la glucosa (CTG). En ésta podemos estudiar la concentración máxima de glucosa sanguínea (pico hiperglucémico), área bajo la curva (ABC), etc., y comparar los resultados con el control .

Un tercer método consiste en estudiar animales con hiperglucemia permanente, o sea, con DM. Se ha descrito diabetes espontánea en hámster, rata, ratón, cerdo, perro, etc. (Mendez y Ramos, 1994). Por supuesto que estos animales son los ideales para estudiar sustancias hipoglucemiantes, sin embargo, son muy difíciles de obtener y no se encuentran a disposición de la mayoría de los centros de investigación. También se ha descrito diabetes, principalmente en ratones, inducida con virus tales como el de la variante M de la encefalomiocarditis, Coxackie B<sub>4</sub>, rubeola, encefalitis equina venezolana, reovirus y citomegalovirus. No obstante, las formas más fáciles de inducir DM a animales de laboratorio son la quirúrgica, consistente en la extirpación del páncreas o pancreatectomía; la farmacológica, consistente en la destrucción de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos por la administración de sustancias selectivamente tóxicas, tales como la aloxana y la estreptozotocina, o bien, la combinación de ambas formas (Ibañez-Camacho y Roman-Ramos, 1979; Mendez y Ramos, 1994).

El uso de estas sustancias y las diferencias individuales de los animales de laboratorio, han permitido a los investigadores obtener hiperglucemias permanentes de diferente intensidad, pudiendo clasificar a los animales con valores de 140 a 349

mg/dl en el grupo de diabetes moderada, la cual simula a la DM tipo 2 del humano, y a los animales con valores superiores a 350 mg/dl de glucosa en sangre, en el grupo de diabetes grave, la cual, por su gravedad y ausencia de insulina, simula a la DM tipo 1 del humano. El estudio en animales diabéticos se inicia con la administración de la preparación de la planta y la determinación, previa y a diferentes intervalos (por ejemplo cada 60 minutos) durante cierto periodo (por ejemplo 5 horas), de la glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, urea, creatinina etc. Los resultados se comparan contra los grupos controles, a los cuales se les administra agua o alguna sustancia hipoglucemiante conocida, como tolbutamida o insulina (Roman-Ramos y col. 1992b).

En los animales diabéticos se pueden realizar también estudios crónicos (funcionales y morfológicos), los cuales permiten ver resultados, tanto a corto como a largo plazo. De aquí que el modelo de los animales diabéticos es más completo que el modelo de animales normales (Alarcón-Aguilar y col., 1993)

Aunque existen también modelos experimentales *in vitro*, entre lo cuales podemos citar los cultivos celulares y la perfusión de órganos, los más ampliamente utilizados, debido principalmente a su accesibilidad y reproducibilidad, son los modelos *in vivo* y de éstos, los modelos con animales sanos y con diabetes inducida farmacológicamente, representan los más empleados en el estudio de la actividad hipoglucemiante de las plantas usadas como antidiabéticas (Alarcón-Aguilar y col., 1993).

### 3.2. Investigación y uso de plantas antidiabéticas a nivel mundial.

El uso de plantas en el tratamiento de la diabetes mellitus se ha practicado desde épocas muy antiguas, siendo los papiros de Ebers (XV antes de Cristo) la primera fuente que recomienda una dieta rica en fibra, basada principalmente en granos de trigo (Bailey y Day 1989).

Hoy en día, el estudio científico de la medicina tradicional herbolaria se conoce como etnofarmacología. Los etnofarmacólogos han registrado más de 1,200 plantas que han sido usadas terapéuticamente a través de las edades para ayudar a tratar la DM tipo 2. Una revisión reciente muestra que aproximadamente el 81 % de las plantas usadas empíricamente como antidiabéticas que se han investigado hasta ahora (alrededor de 350) tiene acción hipoglucemiante (Marles y Farnsworth, 1994).

De acuerdo con Bailey y Day (1989), las plantas que han sido estudiadas se pueden agrupar en dos categorías principales:

- 1) Plantas antidiabéticas a partir de las cuales se ha logrado caracterizar un agente hipoglucemiante potencial (sin evaluación clínica). Dichas plantas son aproximadamente 100 y algunas de ellas se enlistan en el cuadro 4. Los compuestos químicos identificados son principalmente glicanos, pero también se han aislado glicoproteínas, alcaloides y esteroides, entre otros. La mayoría causó reducciones considerables de la glucemia en diferentes modelos animales.
- 2) Plantas cuyo efecto hipoglucémico se ha podido demostrar en diferentes modelos animales y/o en el hombre pero cuyos principios activos no se han purificado. De las casi 250 plantas en las que se ha logrado convalidar científicamente su uso

popular, sólo en el 10% se han efectuado investigaciones clínicas y, salvo contadas excepciones en las que se han realizado estudios crónicos, la mayoría de las plantas estudiadas se ha evaluado en modelos experimentales agudos. En el cuadro 5 se muestran algunas de estas plantas. Un análisis de la bibliografía existente al respecto indica que la planta antidiabética más ampliamente estudiada en el mundo es la calabaza amarga, una planta asiática cuyo nombre científico es *Momordica charantia*. Las propiedades benéficas de la planta se empezaron a estudiar desde 1960 y muchos estudios desde entonces han confirmado su valor en el control de la DM (Welihinda y col., 1986; Karunanayake y col., 1990; Liaquat-Ali y col., 1993; Kamani y col., 1994).

Otra planta ampliamente estudiada es *Trigonella foenum-graceum*. La planta se conoce popularmente como fenogreco y tiene algunos usos culinarios (Ali-Ajabnoor y Karim-Tilmisany, 1988; Raghuram y col., 1994), lo cual ha facilitado su estudio a nivel clínico.

Existen además varias otras investigaciones con plantas antidiabéticas en las que se hace notoria la necesidad de realizar estudios etnobotánicos para entender las interpretaciones populares acerca de la DM, de sus síntomas y de sus complicaciones, con la finalidad de conocer en qué casos se prescribe determinada planta. Algunas plantas se utilizan para combatir los síntomas principales de la enfermedad mientras que otras se usan preferentemente en la terapia de las complicaciones crónicas de la misma.

Es importante señalar que de las aproximadamente 1,200 especies registradas mundialmente como antidiabéticas, alrededor del 12 % ha surgido como resultado de

las investigaciones etnobotánicas realizadas en México (Martínez, 1980, García, 1981; Legorreta, 1989; Aguilar y col., 1994).

### **3.3. Investigación y uso de plantas antidiabéticas en México.**

Puesto que no se dispone de datos directos acerca de la existencia de la DM en el México prehispánico, ya que no existían los conceptos de hiperglucemia ni de las complicaciones agudas y crónicas de la DM, es difícil sacar conclusiones claras al respecto. Sin embargo, con base en los estudios realizados por Viezca (1986), es posible suponer que la DM, al igual que las enfermedades cardíacas, nunca tuvo la importancia epidemiológica que tiene actualmente en sociedades sometidas a situaciones más frecuentes de estrés, con vida más sedentaria, mayor longevidad y con una alimentación más rica en azúcares refinados y grasas, las cuales son factores que propician su aparición.

Algo que sí es posible asegurar es que existían plantas para tratar la fatiga, para retener la orina, para tratar trastornos digestivos o el apetito exagerado, para calmar la sed excesiva y para eliminar la pérdida de peso. Estas plantas eran empleadas para tratar ciertos síntomas que se presentaban, y aún hoy se presentan, en diferentes tipos de enfermedades. Debido a que algunos de estos síntomas también se presentan en los pacientes con DM, existe la creencia que dichas plantas, pudieron haberse usado también en el control de esta enfermedad. Algunas de estas plantas aún existen y junto con otras que se han encontrado más recientemente, han llegado a adquirir la reputación de antidiabéticas. Al observar más detenidamente la sintomatología y los tratamientos de la DM empleados dentro de la medicina



tradicional actual y compararlos con los de la medicina occidental, se encuentran muchas analogías. En la medicina popular los síntomas son referidos como mucha orina dulce, sudor, sed, nerviosismo, dolor de corbas, falta de fuerzas, ardor en la planta de los pies, impotencia, etc. Los tratamientos se basan principalmente en la inclusión de fibra vegetal en la dieta y en la administración oral de preparaciones obtenidas a partir de las plantas medicinales, aceptándose de manera general que todas las plantas amargas sirven para la diabetes, debido a que estas plantas "trozan lo dulce" (Legorreta, 1989).

Los estudios etnobotánicos de campo y de mercado recientemente realizados indican que en México se utilizan más de 150 plantas en el control de la DM (Cuadro 6) (Legorreta, 1989; Alarcón-Aguilar, 1990; Zamora-Martínez y Nieto de Pascual, 1992; Aguilar y col., 1994). Sin embargo, a pesar de que estas plantas representan una alternativa viable en el control de la DM y que pueden llegar a representar una fuente potencial de materia prima para el descubrimiento de nuevos fármacos hipoglucemiantes orales en nuestro país, su investigación experimental y clínica apenas es de reciente inicio.

En la literatura se encuentran reportados estudios experimentales y/o clínicos de aproximadamente 50 plantas antidiabéticas (Cuadro 7). Dichos estudios básicamente están dirigidos hacia la validación de su actividad hipoglucemiante, aspecto primario en la investigación de preparaciones tradicionales de plantas medicinales usadas empíricamente por la población mexicana como antidiabéticas.

Los resultados obtenidos hasta ahora indican que alrededor de 40 de las 50 plantas estudiadas en nuestro país producen descensos importantes de la glucosa

sanguínea en diferentes animales de laboratorio. Las plantas más efectivas fueron: *Calaminta macrostema* (tabaquillo), *Capraria biflora* (malvavisco), *Cecropia obtusifolia* (guarumbo), *Coutarea latiflora* (copalche), *Cucurbita ficifolia* (chilacayote), *Guaiaacum coulteri* (guayacán), *Lepechinia caulescens* (salvia), *Psacalium peltatum* (matarique), *Psittacanthus calyculatus* (muérdago), *Salpianthus arenarius* (catarinilla) y *Solanum verbascifolium* (malabar) (Pérez-Gutiérrez y col., 1984; Roman-Ramos y col., 1991, 1992<sup>a</sup> y 1995).

Desde un punto de vista más general, el análisis de los resultados obtenidos en la investigación de plantas antidiabéticas destaca varios aspectos importantes:

1. Necesidad de estudios crónicos. La mayoría de los estudios con plantas antidiabéticas se ha realizado en animales de experimentación, midiéndose el efecto hipoglucémico o antihiperoglucémico inmediato (agudo). Un ejemplo que muestra la necesidad de iniciar estudios crónicos, lo constituye el trabajo efectuado en la planta conocida popularmente en México como zábila (*Aloe barbadensis*) y en el cual se evaluó el efecto de la planta sobre la glucemia de ratones normales y diabéticos. En dicho estudio no se logró detectar efecto hipoglucémico agudo al administrar la planta por vía oral. Sin embargo, al efectuar estudios crónicos, administrando la planta dos veces al día, se encontraron reducciones progresivas de la glucemia después de 3 días de tratamiento (Ali-Ajabnoor, 1990). Tomando en cuenta lo anterior, es necesario llevar a cabo estudios crónicos, principalmente con aquellas plantas que en estudios agudos no han mostrado actividad hipoglucemiante significativa.

2. Investigación de los mecanismos de acción hipoglucemiante. Se acepta de manera general que las plantas que han presentado efecto hipoglucémico evidente, pueden ejercer su acción estimulando la producción y secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas o bien, por una serie de mecanismos extrapancreáticos que no han sido bien estudiados. De esta manera, con los resultados que se han obtenido hasta ahora en la investigación de la acción hipoglucemiante de plantas antidiabéticas, no es posible afirmar categóricamente por cual o cuales mecanismos, éstas ejercen su acción.
3. Aislamiento y caracterización química. A la par de las investigaciones acerca del mecanismo de acción, ha llegado a ser claro que es importante impulsar también las investigaciones dirigidas a la purificación e identificación de las sustancias químicas responsables del efecto hipoglucémico. En México, se le ha prestado atención principalmente a la evaluación farmacológica de las preparaciones tradicionales y no a la obtención de extractos, fracciones y sustancias puras de plantas con actividad hipoglucemiante. A este respecto, cabe mencionar los intentos encaminados hacia la purificación de los principios activos que se han hecho con dos plantas antidiabéticas mexicanas: *Tecoma stans* (tronadora) y *Opuntia streptacantha* (nopal-xoconostle). De la tronadora se lograron aislar dos alcaloides, tecomina y tecostanina, los cuales mostraron acción hipoglucemiante al ser administrados por vía endovenosa a conejos sanos y diabéticos (Hammouda y col., 1964). Por otra parte, los resultados con el nopal no han sido del todo satisfactorios. Los extractos obtenidos de *O. streptacantha* no mostraron actividad

importante cuando se administraron a pacientes con DM tipo 2 (Frati y col., 1989b). Hasta ahora, a partir de esta planta no ha sido aislada ninguna sustancia con actividad hipoglucemiante.

4. Necesidad de evaluación clínica y toxicológica. De las 40 plantas cuyo uso popular ha sido validado científicamente, sólo de *Tecoma stans*, *Opuntia streptacantha* y *Opuntia ficus-indica* se han efectuado investigaciones en el humano (Lozoya. 1980; Frati y col., 1989<sup>a</sup> y 1991). El hecho de que las dos especies de *Opuntia* sean plantas comestibles permitió su evaluación clínica sin estudios toxicológicos previos. Dentro de las más de 150 especies vegetales usadas en México como antidiabéticas existen, además de las dos especies de nopal citadas, varias plantas comestibles usadas en el control de la DM. A estas plantas resulta pertinente considerarlas como candidatas potenciales para iniciar su investigación a nivel clínico. Aparte de las diferentes especies de nopal, las plantas comestibles que pueden investigarse clínicamente son, sobretodo, aquellas poseedoras de cierta actividad hipoglucemiante a nivel experimental, como por ejemplo: *Allium cepa* (cebolla), *Allium sativum* (ajo), *Brassica oleracea* var. *botrytis* (coliflor), *Cucumis sativus* (pepino), *Cucurbita ficifolia* (chilacayote), *Cuminum cyminum* (comino), *Phaseolus vulgaris* (vaina de frijol), *Psidium guajava* (guayaba) y *Spinacea oleracea* (espinaca) (Roman-Ramos y col., 1995), además de *Mentha piperita* (hierbabuena), *Parmentiera edulis* (cuajilote) y *Citrus aurantium* (naranja agria), entre otras.

Tomando en cuenta que la población mexicana utiliza más de 150 plantas en el control empírico de la DM, es necesario continuar la investigación experimental y clínica, previa evaluación toxicológica, de sus preparaciones tradicionales, así como impulsar el estudio de sus propiedades a nivel crónico, con la finalidad de ayudar a los pacientes que se controlan, o tratan de controlar su enfermedad, usando dichas plantas. Por un lado, deben realizarse estudios agudos y crónicos en diferentes modelos experimentales para validar el efecto hipoglucémico y dilucidar los probables mecanismos de acción inmiscuidos en la actividad hipoglucemiante de las plantas mencionadas. Por otro lado, deben realizarse estudios químico-farmacológicos dirigidos a la obtención e identificación de las sustancias responsables del efecto hipoglucémico. Lo anterior permitiría el desarrollo de fitomedicamentos para el control de la DM a partir de extractos, fracciones o sustancias puras.

CUADRO 4. ALGUNOS AGENTES HIPOGLUCEMIANTES POTENCIALES QUE SE HAN AISLADO DE ALGUNAS PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

FAMILIA	NOMBRE CIENTÍFICO	PARTE USADA	SUSTANCIA ACTIVA	REFERENCIAS
Apocynaceae	<i>Cataranthus roseus</i> G. Don.	Completa	Vindolina, leurosina y vindolinina	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
Araliaceae	<i>Eleutherococcus senticosus</i> Max.	Raíz	Eleuteranos A-G (glicano)	Hikino y col., 1986a
	<i>Panax ginseng</i> Mey.	Raíz	Panaxanos A-L (glicano)	Konno y col., 1984; Oshima y col., 1985
Asclepiadaceae	<i>Gymnema sylvestre</i> R. Br.	Hojas	Acido Gymnémico	Fuhsiki y col., 1992
Bignoniaceae	<i>Tecoma stans</i> H.B.K.	Hojas	Tecomina y Tecostamina	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
Boraginaceae	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> S.Z.	Raíz	Litopermanos A-C (glicano)	Konno y col., 1985b
Caesalpinaceae	<i>Bauhinia variegata</i> Linn.	Flores	Galactósido	Atta Ur Rahman y Zaman, 1989
Compositae	<i>Agarista mexicana</i> D.C.	Hojas	Agaristina	Pérez-Gutiérrez, 1997
	<i>Atractylodes japonica</i> Koid	Rizomas	Atractanos A-C (glicanos)	Konno y col., 1985a
	<i>Atractylodes chinensis</i>	Rizomas	Atractilosido	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
	<i>Centaurea seridis</i> Linn.	Ramas	Glucósido	Ivorra y col., 1989
Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i>	Fruto	Insulina-P y un polipéptido	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
Dioscoreaceae	<i>Dioscorea batatas</i> Dec.	Rizóforos	Complejo Protéico-manano	Tomoda y col., 1987
	<i>Dioscorea dumetorum</i> (Kunth) P.	Tubérculos	Fitoesterol (Sapogenina)	Undie y Akubue, 1986
	<i>Dioscorea japonica</i> Thumb.	Rizóforos	Dioscoranos A-F (glicanos)	Hikino y col., 1986b
Ephedraceae	<i>Ephedra distachya</i>	Completa	Ephedranos A-E (glicanos)	Konno y col., 1985c
Gramineae	<i>Coix lachryma-jobi</i> Linn.	Semillas	Coixano A (glicanos)	Takahashi y col., 1986
	<i>Oriza sativa</i> Linn	Raíz	Orizaranos A-D (glicanos)	Hikino y col., 1986c
	<i>Phragmites communis</i>	Rhizomas	Coixol	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
Leguminosae	<i>Pterocarpus marsupium</i> Roxb.	Corteza	Epicatequina	Sheehan y Zemaits, 1983; Ahmad y col.
Liliaceae	<i>Allium cepa</i> Linn y <i>A. sativum</i> L.	Bulbos	Allicin	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
	<i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bun.	Rizomas	Pseudoprototimosaponina AIII	Nakashima y col., 1993
	<i>Asparagus officinalis</i>	Rizomas	Coumarina	Ling-Hua y Pei-Gen, 1993
	<i>Lilium aurantium</i> Lind.	Bulbos	Glucomanano	Tomoda y col. 1987
Malvaceae	<i>Abelmoschus esculentus</i> Moen.	Fruto y Raíz	Polisacárido	Tomoda y col. 1987
Moraceae	<i>Gossypium herbaceum</i> Linn.	Semillas	Gospol	Atta Ur Rahman y Zaman, 1989
	<i>Ficus religiosa</i> Linn.	Corteza	Glucósido	Atta Ur Rahman y Zaman, 1989
	<i>Morus alba</i> Linn.	Raíz	Morano A (glucoproteína)	Hikino y col. 1985
Nyctaginaceae	<i>Salpianthus arenarius</i> (HBK) G. Ort.	Raíz	Saliriol	Pérez-Gutiérrez, 1997
Oleaceae	<i>Olea europaea</i> L.	Hojas	Oleuropeoside	González y col., 1991
Palmaceae	<i>Acrocomia mexicana</i>	Raíz	Coyolosa	Pérez-Gutiérrez, 1997
Rhamnaceae	<i>Zizyphus rugosa</i> Lamk.	Corteza	Christinina A (glucósido)	Glombitza y col., 1994
Rosaceae	<i>Poterium ancistroides</i> Deaubx	Ramas	Ácido Tornémico	Villar y col. 1986
Sapotaceae	<i>Bumelia sartorum</i> Mart.	Raíz	Acido Bassico	Nobrega y col. 1985; Ramnath y col., 1991

CUADRO 5. ALGUNAS PLANTAS USADAS COMO ATIDIABÉTICAS EN OTROS PAÍSES Y CUYO EFECTO HIPOGLUCÉMICO HA SIDO DEMOSTRADO EXPERIMENTAL Y/O CLÍNICAMENTE

FAMILIA	NOMBRE CIENTÍFICO	PAÍS	PARTE USADA	MODELO EXPERIM.	REFERENCIAS
Acanthaceae	<i>Asteracanthus longifolia</i> Linn.	Sri Lanka	Planta completa	Pacientes con DM tipo 2	Fernando y col., 1991
Amaranthaceae	<i>Achyranthes aspera</i> L.	Pakistán	Planta completa	Conejos diabéticos.	Shoaib e Iqbal, 1991
Apiaceae	<i>Cuminum nigrum</i> Linn	Pakistán	Semillas	Conejos diabéticos	Akhtar y Ali, 1985
Apocynaceae	<i>Rhazya stricta</i> Decsne	Emiratos Arabes Hojas		Ratas diabéticost	Wasfi y col., 1994
Araliaceae	<i>Oplopanax horridus</i> (SM) Mig.	Alaska	Corteza de raíz	Voluntarios sanos	Warren, 1983
Bixaceae	<i>Bixa orellana</i> Linnn.	Jamaica	Semillas	Perros normales	Morrison y West, 1985
Celastraceae	<i>Salacia reticulata</i> Wight.	Sri Lanka	Corteza de raíz	Ratas Normales	Karunanayake y col. 1984
Compositae	<i>Neurolaena lobata</i> (L) T.Br..	Panamá	Hojas y flores	Ratones diabéticos	Gupta y col. 1984
	<i>Centaurea corcubionensis</i> Lainz	España	Hojas y flores	Ratas diabéticas	Chuclá y col, 1988
	<i>Artemisia herba-alba</i> Linn.	Iraq	Ramas	Conejos diabéticos	Husni y Ammar, 1988
Cupressaceae	<i>Juniperus communis</i> L.	España	Frutos	Ratas diabéticas.	Sánchez-Medina y col. 1994
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia prostrata</i> Lit.	Pakistán	Ramas	Conejos diabéticos	Akhtar, 1984
Fumariaceae	<i>Fumaria parviflora</i> Lam.	Pakistán	Ramas	Conejos diabéticos	Akhtar, 1984
Gentianaceae	<i>Swertia japonica</i> Makino	Japon	Planta completa	Ratas diabéticas	Basnet y col., 1994
Hippocrataceae	<i>Salacia macrosperma</i> Wight	India	Raíz	Ratas diabéticas	Venkateswarlu y col., 1993
Labiatae	<i>Teucrium polium</i> Linn.	Jordania	Ramas	Ratas diabéticas	Munir y col. 1988
	<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.	España	Flores	Ratas sanas	Zaruelo y col., 1990
Leguminosae	<i>Cassia alata</i> L.	India	Hojas	Ratas diabéticas	Palanichamy y col., 1988
	<i>Leucaena Leucocephala</i> (L) de Wit.	India	Semillas	Ratas diabéticas	Singhal y col. 1982
	<i>Tephrocea purpurea</i> Pers.	India	Semillas	Conejos diabéticos	Rahman y col. 1985
	<i>Trigonella foenum-graceum</i> Linn	Arabia Saudita	Semillas	Ratones diabéticos	Ali-Ajabnoor y Karim, 1988
Liliaceae	<i>Aloe arborescens</i> Mill.	India	Semillas	Pacientes con DM tipo 2	Raghuram y col., 1994
	<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Japón	Hojas	Ratones diabéticos	Beppu y col., 1993
Loranthaceae	<i>Loranthus bengwensis</i> L	Arabia Saudita	Hojas	Ratones diabéticos	Ali, 1990
Lythraceae	<i>Lythrum salicaria</i> L.	Nigeria	Hojas	Ratas diabéticas	Obatomi y col., 1994
Meliaceae	<i>Azadirachia indica</i> A. Juss.	España	Tallos y flores	Ratas diabéticas.	Lamela y col. 1986
Menispermaceae	<i>Tinospora crispa</i> L.	India	Hojas	Ratas diabéticas	Dixit y col. 1986
		Malaysia	Tallos	Ratas diabéticas	Noor y Ashcroft, 1989;
					Noor y col., 1989

CUADRO 5 (Continuación)

Moraceae	<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.	Sri Lanka	Hojas	Pacientes con DM tipo 2	Fernando y col., 1991
Myrtaceae	<i>Myrtus communis</i> Linn.	Libia	Ramas	Ratones diabéticos	Elfellah y col. 1984
Palmae	<i>Cocos nucifera</i> Linn.	Jamaica	Cáscara del fruto	Perros normales	Morrison y West, 1982
Papilionaceae	<i>Indigofera arrecta</i> Hoechst ex A.R.	Ghana	Hojas	Ratas diabéticas.	Nyarko y col., 1993
Rhamnaceae	<i>Zizyphus spina-cristi</i> (L.) Willd.	Egipto	Hojas	Ratas diabéticas.	Glombitza y col., 1994
Rutaceae	<i>Aegle marmelos</i> Linn.	Sri Lanka	Raíz	Ratas normales	Karunanayake y col. 1984
Solanaceae	<i>Capsicum frutescens</i> Linn.	Jamaica	Semillas	Ratas diabéticas.	Bailey y Day, 1989
Theaceae	<i>Camellia sinensis</i> (L.) O.Kuntze	India	Planta completa	Ratas diabéticas	Gomez y col., 1995



**CUADRO 6. ALGUNAS ESPECIES VEGETALES USADAS EMPÍRICAMENTE COMO  
ANTIDIABÉTICAS EN MÉXICO**

FAMILIA	NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE POPULAR	PARTE USADA
Anacardiaceae	<i>Anacardium occidentale</i> L.	Marañón	Corteza
	<i>Mangifera indica</i> L.	Mango Criollo	Hojas
Apocinaceae	<i>Plumeria rubra</i> L.	Cacaloxochitl	Flores
	<i>Rawolfia tetraphylla</i> L.	Paulillo	Raíz
Araceae	<i>Xanthosoma robustum</i> Schott.	Mafafa blanca	Hojas
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia cf. sericea</i> Benth.	Guaco	Hojas, tallos
Bignoniaceae	<i>Parmentiera edulis</i> D.C.	Cuajilote	Raíz, fruto
Bombacaceae	<i>Pachira acuatica</i> Aubl.	Apompo	Raíz
Boraginaceae	<i>Tournefortia hirsutissima</i> L.	Lágrimas de San Pedro	Tallos
Burceraceae	<i>Burcera simaruba</i> L.	Palo mulato	Corteza
Cactaceae	<i>Aporocactus flagelliformis</i> (L.) Lem.	Junco	Penca
	<i>Nopalea cochinillifera</i> (L.) Salm-Dyck	Nopal	Penca
Compositae	<i>Rhipsalis baccifera</i> (Steud.) J. Mill.	Diciplinilla	Tallos
	<i>Artemisia mexicana</i> Willd.	Estafiate	Completa
	<i>Bidens odorata</i> Cav.	Aceitilla	Ramas, flores
	<i>Calea integrifolia</i> (D.C.) Hemsl.	Prodigiosa	Tallos, hojas
	<i>Cirsium mexicanum</i> D.C.	Cardo santo	Raíz
	<i>Cirsium raphilepsis</i> (Hemsl) Petrar.	Cardo Santo	Flores
	<i>Conyza filaginoides</i> (D.C.) Hieron.	Simonillo	Completa
	<i>Hidalgoa ternata</i> Llave & Lex.	Te de burro	Completa
	<i>Senecio albo-lutescens</i> Sch.Bip.	Matarique	Raíz
	<i>Senecio palmeri</i> . Rydb.	Matarique	Raíz
Convolvulaceae	<i>Ipomoea crassicaulis</i> Rob.	Linda mañana	Corteza
Ebenaceae	<i>Diospyros digyna</i> Jacq.	Zapote negro	Hojas
Euphorbiaceae	<i>Cnidoscolus multilobus</i> (Lex) L.M.	Chaya	Hojas
	<i>Croton draco</i> Schltdl.	Sangre grado	Corteza, hojas
Labiatae	<i>Menta piperita</i> L.	Hierbabuena	Ramas
Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mil].	Aguacate	Semillas
Leguminosae	<i>Senna occidentalis</i> Link	Frijolillo	Hojas
	<i>Senna skinneri</i> Benth.	Frijolillo	Hojas
	<i>Sweetia panamensis</i> Benth.	Huayacán	Corteza
Loranthaceae	<i>Struchanthus densiflorus</i> (Benth) St.	Injerto	Completa
Malvaceae	<i>Malvastrum coromandelianum</i> (L) G.	Malvaviso	Hojas
Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i> L.	Guaco	Raíz
Musaceae	<i>Musa sapientum</i> L.	Flor de plátano	Raíz, flor
Papaveraceae	<i>Argemone ochroleuca</i> Sweet	Chicalote	Raíz
Passifloraceae	<i>Passiflora antioquiensis</i> Karst.	Flor de paltaforma	Fruto
Piperaceae	<i>Piper hispidum</i> Swartz.	Cardoncillo blanco	Hojas
Rhizopharaceae	<i>Rhizophora mangle</i> L.	Mangle	Corteza
Rosaceae	<i>Crataegus pubescens</i> (H.B.K.) St.	Tejocote	Raíz
	<i>Prunus armeniaca</i> L.	Chabacano	Raíz

**CUADRO 6. (Continuación)**

Rubiaceae	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. et Sesse.	Granjel (Papache)	Fruto
Rutaceae	<i>Citrus aurantium</i> L.	Naranja agria	Fruto
Sapindaceae	<i>Serjania racemosa</i> Schum.	Bejuco de 3 corazones	Tallos
	<i>Serjania triquetra</i> Radlk.	Palo de 3 costillas	Tallos
Simaroubaceae	<i>Quassia amara</i> L.	Cuasia	Completa
Solanaceae	<i>Solanum seaforthianum</i> Andr.	Lag. De San Pedro	Hojas
Sterculiaceae	<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Guácima	Corteza
Vitaceae	<i>Vitis</i> sp.	Hoja de Parra	Tallos y hojas

CUADRO 7. PLANTAS ANTIDIABÉTICAS ESTUDIADAS EN MÉXICO

FAMILIA	NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE POPULAR	REFERENCIAS	
Bignoniaceae	<i>Parmenitiera edulis</i> D.C <i>Tecoma stans</i> (L.) H.B.K.	Chote, cuajilote Tronadora	Pérez -Gutiérrez y col., 1984 Pérez -Gutiérrez y col., 1984; Meckes-Lozoya e Ibañez-Camacho, 1985; Meckes-Lozoya y Mellado-Campos, 1985; Roman-Ramos y col., 1991	
Cactaceae	<i>Turnera diffusa</i> Willd <i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) M. <i>Opuntia</i> sp. <i>Opuntia streptacantha</i> Lem.	Damiana Nopal Nopal Nopal, Xocoonstle	Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Fрати-Munari y col. , 1989a Fрати-Munari y col. , 1987 Ibáñez-Camacho y Roman-Ramos, 1979; Ibáñez-Camacho y Meckez-Lozoya, 1983; Ibáñez -Camacho y col., 1983; Meckes-Lozoya y Mellado-Campos, 1983 Meckez-Lozoya y Roman-Ramos, 1986; Meckes-Lozoya e Ibáñez-Camacho, 1989 Fрати y col. 1988, 1989b y 1991; Roman-Ramos y col. , 1991 y 1995 Roman-Ramos y col., 1995	
Chenopodiaceae	<i>Spinacea oleracea</i> L.	Espinaca	Roman-Ramos y col., 1995	
Compositae	<i>Bidens leucantha</i>	Rosilla	Pérez-Gutiérrez y col., 1984	
	<i>Bidens pilosa</i> (L) Ram. y Alc.	Acetilla	Pérez-Gutiérrez y col., 1984	
	<i>Cacalia decomposita</i> Gray	Matarique	Pérez -Gutiérrez y col., 1984	
	<i>Calea zacatechichi</i> Schlecht	Prodigiosa	Roman-Ramos y col., 1992a	
	<i>Lactuca sativa</i> L. var. romana	Lechuga romana	Roman-Ramos y col., 1995	
	<i>Psacalium pellatum</i> (HBK) C.	Matarique	Román- Ramos y col., 1991 y 1992b	
	<i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less.	Capitaneja	Pérez -Gutiérrez y col., 1984	
	<i>Verbesina persicifolia</i> D.C.	Huichim	Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Pérez-Gutiérrez, 1997	
	Cruciferaeeae	<i>Brassica oleracea</i> L.	Col	Roman-Ramos y col., 1995
	Cucurbitaceae	<i>Brassica oleracea</i> L. var. botrytis	Coliflor	Roman-Ramos y col., 1995
<i>Cucumis sativus</i> L.		Pepino	Roman-Ramos y col., 1995	
Ericaceae	<i>Cucurbita ficifolia</i> Bouche	Chilacayote	Roman-Ramos y col., 1991, 1992b y 1995	
	<i>Agarista mexicana</i>	Palo santo	Pérez-Gutiérrez, 1997	
Graminae	<i>Coix lachryma jobi</i> Linn.	Lags. de San Pedro	Román -Ramos y col., 1992a	

CUADRO 7. (Continuación)

Labiatae	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers <i>Calaminta macrostema</i> <i>Lepechinia caulescens</i> (Ort.) Epl. <i>Marrubium vulgare</i> Linn. <i>Teucrium cubense</i> Jacq. <i>Bauhinia divaricata</i> Linn. <i>Phaseolus vulgaris</i> Linn. <i>Allium cepa</i> L. <i>Allium sativum</i> L. <i>Aloe barbadensis</i> Mill <i>Buddleia americana</i> Linn <i>Psittacanthus calyculatus</i> D.C. <i>Eysenhardtia polystachia</i> Ort <i>Pavonia schiedeana</i> Steud. <i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	Gramma Tabaquillo Salvia Marubio Agrimonia Pezuña de vaca Frijol Cebolla Ajo Zavila Tepozán Muérdago Palo dulce Cadillo Guarumbo	Takahashi y col. 1986) Roman-Ramos y col., 1992a Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Roman-Ramos y col., 1991 y 1992b Roman-Ramos y col., 1992a Roman-Ramos y col. 1991 Roman-Ramos y col., 1992a Roman-Ramos y col., 1991 y 1995 Roman-Ramos y col., 1995 Roman-Ramos y col., 1995 Roman-Ramos y col., 1991 Roman-Ramos y col., 1992a Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Roman-Ramos y col., 1992a Pérez-Gutiérrez y col., 1984; Roman-Ramos y col., 1991 Pérez-Gutiérrez y col., 1984; Roman-Ramos y col., 1992a Roman-Ramos y col., 1995 Pérez-Gutiérrez y col., 1984 y 1997 Pérez-Gutiérrez, 1997. Roman-Ramos y col., 1991 Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Pérez-Gutiérrez, 1997 Pérez-Gutiérrez y col., 1984 Roman-Ramos y col., 1991 Pérez-Gutiérrez y col., 1992a Pérez-Gutiérrez y col., 1995 Pérez-Gutiérrez y col., 1984 y 1997
Leguminosae			
Lilliacae			
Loganiaceae			
Loranthaceae			
Lotoicaceae			
Malvaceae			
Moraceae			
Myrtaceae	<i>Eucalyptus globulus</i> Labell.	Eucalipto	
Nyctaginaceae	<i>Psidium guajava</i> L. <i>Salpianthus arenarius</i> (HBK) G.O.	Guayaba Catarinilla	
Palmae	<i>Salpianthus macrodonthus</i> Stand <i>Acrocomia mexicana</i> Karw.	Catarinilla Cocoyol	
Polemionaceae	<i>Loeselia mexicana</i> (Lam) Brand.	Espinosilla	
Rosaceae	<i>Eryobotria japonica</i> (Thunb) Lind. <i>Crataegus pubescens</i> (H.B.K.) St. <i>Coutarea latiflora</i> Moc. et Sess.	Nispero Tejocote Copalche	
Rubiaceae	<i>Capraria biflora</i> (L) U. Will.	Malvavisco	

CUADRO 7. (Continuación)

Solanaceae	<i>Physalis phyladelphyca</i>	Tomate verde	Roman-Ramos y col., 1992a
	<i>Solanum verbascifolium</i> Linn.	Malabar	Roman-Ramos y col., 1991
Umbelliferae	<i>Cuminum cyminum</i> L.	Comino	Roman-Ramos y col., 1995
Urticaceae	<i>Urtica dioica</i> Linn.	Ortiga	Roman-Ramos y col., 1992a
Valerianaceae	<i>Valeriana edulis</i> Nun.	Hierba del gato	Pérez-Gutiérrez y col., 1984
	<i>Valeriana mexicana</i> (DC) Mey.	Hierba del gato	Pérez-Gutiérrez y col., 1984
	<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana	Pérez-Gutiérrez y col., 1984
Zygophyllaceae	<i>Guaiacum coulteri</i> Gray	Guayacán	Roman-Ramos y col., 1992a y 1992b

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivos generales.**

- 1) Estudiar experimentalmente el efecto antihiper glucémico de 32 plantas usadas empíricamente en el control de la diabetes mellitus..
- 2) Estudiar experimentalmente el mecanismo de acción hipoglucemiante de cinco plantas con efecto antihiper glucémico notable.
- 3) Iniciar la purificación y el aislamiento de la(s) sustancia(s) responsable(s) de la acción hipoglucemiante de una de las plantas con mayor actividad.

### **4. 2 Objetivos específicos.**

- 1) Seleccionar 32 plantas usadas empíricamente como antidiabéticas.
- 2) Realizar la colecta y la identificación botánica de las plantas seleccionadas.
- 3) Elaborar los ejemplares de herbario respectivos.
- 4) Estudiar en animales con hiper glucemia temporal el efecto antihiper glucémico de las 32 plantas antidiabéticas seleccionadas
- 5) Estudiar en animales con hiper glucemia permanente (diabéticos) la acción hipoglucemiante de las preparaciones tradicionales de cinco plantas antidiabéticas con elevada actividad hipoglucemiante en el modelo de animales con hiper glucemia temporal.
- 6) Obtener extractos orgánicos y acuosos de una de las plantas con mayor actividad y estudiar su efecto hipoglucémico en animales sanos y/o diabéticos.
- 7) Obtener fracciones de los extractos con actividad hipoglucemiante y estudiar su efecto hipoglucémico en animales sanos y/o diabéticos.

## **5. HIPÓTESIS.**

- 1) Las plantas usadas en el control empírico de la diabetes mellitus poseen actividad hipoglucemiante.
- 2) Las sustancias responsables de la actividad hipoglucemiante de dichas plantas pueden ser aisladas usando técnicas de extracción y fraccionamiento.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 6.1. Material vegetal.

Con base en la información etnobotánica existente, se seleccionaron 32 plantas usadas empíricamente en el control de la DM. Dichas plantas se enlistan alfabéticamente, por nombre científico, en el cuadro 8. La selección se llevó a cabo tomando en cuenta el número de reportes etnobotánicos existentes sobre ellas (eligiéndose aquéllas plantas más frecuentemente citadas), así como la facilidad para su adquisición o colecta. 16 de las plantas seleccionadas se colectaron en diferentes estados del país, mientras que las otras 16 se adquirieron en el mercado de plantas medicinales “Sonora” de la Ciudad de México. La identificación botánica se realizó, con el apoyo de especialistas en la materia, mediante claves taxonómicas y mediante el cotejo de ejemplares de herbario. Una vez clasificadas se montaron los ejemplares de herbario correspondientes y se depositaron en el herbario de plantas medicinales del Instituto Mexicano del Seguro Social (Herbario-IMSSM), con los números de registro del 11,461 al 11,492 (cuadro 8).

Las plantas se procesaron inmediatamente antes de cada estudio de acuerdo al uso popular. Con excepción de *Citrus aurantium*, *Opuntia ficus-indica* y *Parmentiera edulis*, las cuales se prepararon en forma de jugo a partir de plantas frescas, la mayoría de las plantas se secaron a la sombra a temperatura ambiente, y se prepararon en forma de decocciones acuosas (cuadro 8). Dichas decocciones se prepararon hirviendo a fuego lento durante 10 minutos 40 g de planta seca en 300 ml de agua potable. Los jugos se obtuvieron con ayuda de un extractor eléctrico. Cada



preparación se administró, por vía intragástrica, a los animales de experimentación a una dosis de 4 ml/kg de peso corporal. El rendimiento de cada decocción se da en el cuadro 8.

## **6.2. Animales de experimentación.**

Se trabajó con conejos Nueva Zelanda, machos, adultos, de 2.5 a 3.5 Kg de peso corporal, mantenidos con una dieta a base de nutricubos purina y agua *ad libitum*, y con ratones cepa CD1, de ambos sexos, adultos, de 25 a 35 g de peso corporal mantenidos con alimentación Purina y agua *ad libitum*.

## **6.3. Estudio del efecto antihiper glucémico de 32 plantas antidiabéticas en conejos con hiper glucemia temporal.**

Se usaron 8 grupos de 9 conejos cada uno, a los cuales, previo ayuno de 18 horas, se les determinó la glucemia (tiempo cero). En seguida, se procedió a la inducción de hiper glucemia temporal mediante la administración de una solución de dextrosa al 50 % por vía subcutánea a razón de 4 ml/kg de peso corporal (2 mg/kg) y se administró agua, tolbutamida o la preparación tradicional de una de las plantas antidiabéticas por vía intragástrica a razón de 4 ml/kg de peso corporal y a las dosis indicadas en el cuadro 8. Sesenta minutos después de la administración de dextrosa se determinó la glucemia y se repitió la administración de la solución de glucosa en la misma forma y cantidad. Por último, se hicieron determinaciones de la glucemia a los 120, 180, 240 y 300 minutos. Estos estudios se realizaron a intervalos de 7 días en 8 grupos de 9 animales cada uno de la siguiente manera:

**Cuadro 8. Plantas estudiadas.**

Nombre científico	Familia	Nombre popular	Num. registro Herbario-IMSSM	Partes usadas	Preparación	Volumen administrado	Rendimiento (mg) de 4 ml
<i>Acourtia thurberi</i> (Gray.) Rev. et King.*	Compositae	Matarique	11491	Raíces	Decocción	4 ml/kg	40
<i>Artemisia mexicana</i> Willd.*	Leguminosae	Estafiate	11461	Completa	Decocción	4 ml/kg	214
<i>Astianthus viminalis</i> H.B.K.	Bignoniaceae	Azuchil	11480	Hojas	Decocción	4 ml/kg	70
<i>Bidens pilosa</i> L.*	Compositae	Aceitilla	11473	Completa	Decocción	4 ml/kg	63
<i>Cacalia decomposita</i> L.*	Compositae	Matarique	11489	Raíces	decocción	4 ml/kg	40
<i>Citrus aurantium</i> L.	Rutaceae	Naranja agria	11462	Fruto	Jugo	4 ml/kg	450
<i>Cnidocolus multilobus</i> (Lex.) L.M.	Euphorbiaceae	Chaya	11483	Hojas	Decocción	4 ml/kg	146
<i>Euphorbia preslii</i> *	Euphorbiaceae	Golondrina	11475	Completa	Decocción	4 ml/kg	65
<i>Euphorbia prostrata</i> Ait.*	Euphorbiaceae	Golondrina	11476	Completa	Decocción	4 ml/kg	70
<i>Exosthesma caribaeum</i> (Jacq.) R. & S.	Rubiaceae	Quina	11478	Corteza	Decocción	4 ml/kg	226
<i>Eysenhardtia polystachia</i> (Ort.) S.*	Leguminosae	Palo dulce	11463	Tallos	Decocción	4 ml/kg	53
<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Sterculiaceae	Guácima	11488	Hojas	Decocción	4 ml/kg	46
<i>Jatropha dioica</i> Sessé ex Cerv.*	Euphorbiaceae	Sangre grado	11464	Raíces	Decocción	4 ml/kg	34
<i>Lepechinia caulescens</i> (Ort.) Epl.	Labiatae	Salvia	11477	Flores	Decocción	4 ml/kg	102
<i>Mangifera indica</i> L.	Anacardiaceae	Mango	11465	Hojas	Decocción	4 ml/kg	120
<i>Mentha piperita</i> L.*	Labiatae	Hierbabuena	11479	Completa	Decocción	4 ml/kg	166
<i>Musa sapientum</i> L.	Musaceae	Plátano	11492	Flores	Decocción	4 ml/kg	259
<i>Olea europaea</i> L.	Oleaceae	Olivo	11474	Hojas	Decocción	4 ml/kg	143
<i>Opuntia ficus-indica</i> L.	Cactaceae	Nopal	11481	Tallos	Jugo	4 ml/kg	184
<i>Parmentiera edulis</i> D.C.*	Bignoniaceae	Chote	11482	Fruto	Jugo	4 ml/kg	627
<i>Persea americana</i> (L.) Mill.*	Lauraceae	Aguacate	11466	Semillas	Decocción	4 ml/kg	155
<i>Psacalium peltatum</i> H.B.K.	Compositae	Matarique	11490	Raíces	Decocción	4 ml/kg	40
<i>Randia echinocarpa</i> Moc. et Sess.*	Rubiaceae	Granjel	11467	Fruto	Decocción	4 ml/kg	54
<i>Rawolfia tetraphylla</i> L.	Apocynaceae	Paulillo	11485	Hojas	Decocción	4 ml/kg	117
<i>Rizophora mangle</i> L.	Rizophoraceae	Mangle rojo	11468	Tallos	Decocción	4 ml/kg	48
<i>Salpianthus macrodonthus</i> Stand.	Nyctaginaceae	Apatzicua	11487	Raíces	Decocción	4 ml/kg	47
<i>Senna skinneri</i> Benth.	Leguminosae	Parácata	11469	Hojas	Decocción	4 ml/kg	161
<i>Serjania triquetra</i> Radlk.*	Sapindaceae	Palo 3 costillas	11470	Tallos	Decocción	4 ml/kg	47
<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Compositae	Diente de león	11472	Completa	Decocción	4 ml/kg	83
<i>Trigonella foenum graecum</i> L.*	Leguminosae	Fenogreco	11484	Semillas	Decocción	4 ml/kg	107
<i>Tournefortia hirsutissima</i> L.*	Boraginaceae	Lag. San Pedro	11471	Tallos	Decocción	4 ml/kg	45
<i>Turnera diffusa</i> Willd.*	Turneraceae	Damiana	11486	Hojas	Decocción	4 ml/kg	257

\*Plantas adquiridas en el mercado Sonora de la Cd. de México.

EXPERIMENTO	ESTUDIO CON:
1	Agua (control)
2	Tolbutamida (control positivo)
3	Primera planta
4	Segunda planta
5	Agua (control)
6	Tolbutamida (control positivo)
7	Tercera planta
8	Cuarta planta

Las plantas antidiabéticas a probar en un determinado grupo fueron seleccionadas al azar.

La cuantificación de la glucosa sanguínea se llevó a cabo por el método enzimático de glucosa-oxidasa-peroxidasa (Saifer y Gerstfeld, 1958) mediante tiras reactivas Haemoglucotest 20-800 en el Reflolux II de Boehringer-Mannheim.

De las 32 plantas estudiadas usando este modelo se seleccionaron cinco que presentaron efecto antihiper glucémico importante para continuar con la investigación de su mecanismo de acción.

#### **6.4. Inducción de diabetes experimental y estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de cinco plantas antidiabéticas.**

La diabetes experimental se indujo mediante la administración intraperitoneal de aloxana a ratones machos de la cepa CD-1, a razón de 450 mg/kg de peso corporal, dividida en 3 dosis de 150 mg/Kg en días alternados. Con este método fue posible obtener dos grupos de ratones: uno de ratones con diabetes moderada (con

glucemias en ayunas de 150 a 349 mg/dl) y otro de ratones con diabetes grave (con glucemias en ayunas de 350 a 500 mg/dl).

Previo ayuno de 18 horas, ambos grupos de animales diabéticos fueron sometidos a pruebas glucémicas con administración intraperitoneal de solución salina isotónica (control), tolbutamida, o liofilizado de la preparación tradicional de la planta en estudio. En un grupo adicional de ratones sanos se estudió el efecto hipoglucémico de las preparaciones tradicionales de las plantas seleccionadas, las cuales fueron administradas a las dosis indicadas en el cuadro 8 y a razón de 4 ml/kg de peso corporal.

Se usaron 9 grupos de 6 a 12 ratones sanos, 7 grupos de 6 a 14 ratones con diabetes moderada y 6 grupos de 6 a 26 ratones con diabetes severa, los cuales, después de un ayuno de 18 horas, fueron tratados de la siguiente manera:

GRUPO DE RATONES			EXPERIMENTO Y DOSIS
SANOS	CON DIABETES MODERADA	CON DIABETES SEVERA	
I	I	I	Solución salina (4 ml/kg)
II	II	II	<i>G. ulmifolia</i> (200 mg/kg)
III	III	III	<i>E. prostrata</i> (200 mg/kg)
IV			Solución salina (4 ml/kg)
V	IV	IV	<i>L. caulescens</i> (200 mg/kg)
VI			Solución salina (4 ml/kg)
VII			Insulina regular (0.1 U.I./kg)
VIII	V	V	<i>P. decompositum</i> (200 mg/kg)
IX	VI	VI	<i>P. peltatum</i> (200 mg/kg)

Después de determinar la glucemia en ayunas por el método señalado anteriormente, los controles y el liofilizado de la preparación tradicional de estas plantas fueron administrados por vía intraperitoneal a razón de 4 ml/kg de peso corporal. La dosis administrada del liofilizado de cada planta fue de 200 mg/kg de peso. En todos los casos se hicieron determinaciones de glucosa en sangre al inicio del experimento y en los minutos 120 y 240 después de la administración de las sustancias señaladas.

## **6.5. Estudio químico-farmacológico de una de las plantas con mayor actividad hipoglucemiante.**

### **6.5.1. Obtención de extractos.**

50 gramos de la raíz seca de *Psacalium peltatum* se molieron en un molino convencional y se sometieron a extracciones sucesivas de 5 horas en un aparato Soxhlet con disolventes de polaridad creciente: hexano, cloruro de metileno y metanol. De otros 50 g de la raíz seca y molida de la misma planta se obtuvo también un extracto acuoso a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de este tiempo los disolventes se eliminaron en un rotavapor a presión reducida. Los residuos de los extractos se administraron por vía intraperitoneal a ratones sanos en ayunas (18 horas de ayuno).

### **6.5.2. Estudio del efecto hipoglucémico de los extractos en ratones sanos.**

Se usaron 6 grupos de 10 a 22 ratones sanos con ayuno de 18 horas, los cuales fueron tratados de la siguiente manera:

GRUPO	EXPERIMENTO Y DOSIS
I	Solución salina (4 ml/kg)
II	Aceite de maíz (4 ml/kg)
III	Extracto con hexano (200 mg/kg)
IV	Extracto con diclorometano (200 mg/kg)
V	Extracto con metanol (200 mg/kg)
VI	Extracto con agua (200 mg/kg)

Después de determinar la glucemia en ayunas por el método señalado anteriormente, los controles y los extractos fueron administrados por vía intraperitoneal a razón de 4 ml/kg de peso corporal. La dosis administrada de cada extracto fue de 200 mg/kg de peso. Se hicieron determinaciones de glucosa en sangre en los minutos 120 y 240 después de la administración de las sustancias señaladas.

### **6.5.3. Obtención de fracciones.**

Se decidió elegir al extracto metanólico para continuar con el proceso de purificación de la sustancia con actividad hipoglucemiante por cromatografía en columna, como se describe a continuación.

#### 6.5.3.1 Preparación del extracto metanólico.

700 g de raíz seca y molida de *P. peltatum* se colocaron en un matraz balón de 5 litros y se adicionaron 3 litros de hexano. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después, se filtró el disolvente y al material vegetal se le adicionaron 3 litros de metanol, calentándose a temperatura de reflujo por 4 horas. Esta última extracción se repitió una vez más. El metanol se eliminó en un rotavapor

a presión reducida. Se obtuvieron 71.5 g de residuo, el cual se resuspendió en metanol y se separó por cromatografía en columna usando sílica gel malla 230-400 como fase estacionaria. La columna se eluyó con cloroformo aumentando su polaridad con metanol. Se colectaron fracciones de 100 ml cada una y se juntaron las que mostraron idéntico patrón de corrimiento en cromatografía en capa fina (CCF, sílica gel 60), usando como eluyente cloroformo metanol 9:1 y 1:1 v/v. Mediante este procedimiento se obtuvieron 8 fracciones diferentes, las cuales fueron evaporadas a sequedad para probar su efecto en ratones sanos y diabéticos en ayunas.

#### 6.5.3.2. Segunda columna

Debido a que la fracción F7 disminuía los niveles de glucosa en sangre de los ratones se sometió a otra separación por cromatografía en columna pero en este caso se usó como eluyente una mezcla de cloroformo-acetato de etilo 1:1 v/v, aumentando gradualmente la polaridad con metanol y disminuyendo el cloroformo hasta tener una mezcla de acetato de etilo-metanol 2:8 v/v. Por último, se corrió la columna con metanol puro y se juntaron las fracciones que resultaron iguales por CCF, obteniéndose cinco fracciones diferentes las cuales fueron valoradas en ratones sanos y diabéticos en ayunas.

#### **6.5.4. Estudio del efecto hipoglucémico de las fracciones del extracto metanólico en ratones sanos y en ratones diabéticos.**

Se usaron 10 grupos de 6 a 13 ratones sanos y 10 grupos de 6 a 9 ratones con diabetes moderada, los cuales fueron tratados de la siguiente manera:

GRUPO DE RATONES		EXPERIMENTO Y DOSIS
SANOS	DIABETICOS	
I	I	Aceite de maíz (4 ml/kg)
II	II	Fracción 1 (200 mg/kg)
III	III	Fracción 2 (200 mg/kg)
IV	IV	Fracción 3 (200 mg/kg)
V	V	Fracción 4 (200 mg/kg)
VI	VI	Solución salina (4 ml/kg)
VII	VII	Fracción 5 (200 mg/kg)
VIII	VIII	Fracción 6 (200 mg/kg)
IX	IX	Fracción 7 (200 mg/kg)
X	X	Fracción 8 (200 mg/kg)

Después de determinar la glucemia en ayunas por el método señalado anteriormente, los controles y las fracciones fueron administrados por vía intraperitoneal a razón de 4 ml/kg de peso corporal. La dosis administrada de cada una de las fracciones fue de 200 mg/kg de peso. Se hicieron determinaciones de glucosa en sangre en los minutos 120 y 240 después de la administración de las sustancias señaladas.

#### **6.5.5. Estudio del efecto hipoglucémico de las fracciones de la segunda columna del extracto metanólico en ratones sanos y en ratones diabéticos.**

Se usaron 6 grupos de 8 ratones sanos y 6 grupos de 6 ratones con diabetes moderada, los cuales fueron tratados de la siguiente manera:

GRUPO DE RATONES		EXPERIMENTO Y DOSIS
SANOS	DIABETICOS	
I	I	Solución salina (4 ml/kg)
II	II	S-Fracción I (200 mg/kg)
III	III	S-Fracción II (200 mg/kg)
IV	IV	S-Fracción III (200 mg/kg)
V	V	S-Fracción IV (200 mg/kg)
VI	VI	S-Fracción V (200 mg/kg)



Después de determinar la glucemia en ayunas por el método señalado anteriormente, los controles y las fracciones fueron administrados por vía intraperitoneal a razón de 4 ml/kg de peso corporal. La dosis administrada de cada una de las fracciones citadas fue de 200 mg/kg de peso. Se hicieron determinaciones de glucosa en sangre en los minutos 120 y 240 después de la administración de las sustancias señaladas.

#### **6.6. Análisis estadístico.**

Para cada estudio se calculó la concentración media de glucosa, desviación estándar y error estándar de la media en todos los puntos estudiados. Con los resultados obtenidos en el modelo de conejos con hiperglucemia temporal se determinó el área bajo la curva por el método de rectángulos y se calculó la concentración media de glucosa durante la misma, así como el porcentaje de disminución de la glucemia en el pico hiperglucémico y en el área bajo la curva. En lo que respecta a los estudios realizados en ratones sanos y diabéticos, se calculó el porcentaje de variación de la glucemia producido por la administración de las plantas antidiabéticas, así como de los extractos y fracciones obtenidos a partir de una de ellas.

En todos los casos, las diferencias con respecto a los estudios control se evaluaron por la prueba de t de student, y en algunos casos, por un análisis de varianza usando la nueva prueba de amplitud múltiple de Duncan (Steel y Torrie, 1989), eligiéndose, en ambos casos, un nivel mínimo de confianza del 95 %.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSION

### 7.1. Estudio del efecto antihiper glucémico de 32 plantas antidiabéticas en conejos con hiper glucemia temporal.

Las 32 plantas antidiabéticas estudiadas pertenecen a 18 familias botánicas diferentes. De la familia Compositae se estudiaron cinco especies; de las familias Leguminosae y Euphorbiaceae se estudiaron cuatro especies de cada una; de Bignoniaceae, Labiatae y Rubiaceae se estudiaron dos de cada una de ellas y de las familias restantes se estudió solamente una especie.

Los resultados del estudio del efecto antihiper glucémico de las 32 plantas estudiadas se muestran en los cuadros 9-16 y figuras 1-8. En los estudios control, los animales mostraron los niveles glucémicos más altos al minuto 120 (pico hiper glucémico). Después de este momento la glucemia desciende sin alcanzar los valores iniciales. No hubo diferencia significativa entre las curvas de tolerancia a la glucosa control obtenidas en los distintos grupos de conejos.

Todas las pruebas de tolerancia a la glucosa con administración de tolbutamida resultaron con valores glucémicos más bajos que los obtenidos en las pruebas de tolerancia a la glucosa control ( $P < 0.05$ ).

Los resultados mostraron que 15 de las 32 plantas estudiadas disminuyen el pico hiper glucémico (figura 9) de manera significativa ( $P < 0.05$ ). Estas plantas fueron: *Psacalium peltatum* (32.2 %), *Acourtia thurberi* (25.5 %), *Guazuma ulmifolia* (22.2 %), *Tournefortia hirsutissima* (21.7 %), *Lepechinia caulescens* (20.9 %), *Trigonella foenum-graceum* (17.7 %), *Musa sapientum* (17.0 %), *Rizophora mangle* (16.1 %),

*Turnera diffusa* (15.9 %), *Cacalia decomposita* (14.5 %), *Jatropha dioica* (14.0 %), *Euphorbia prostrata* (13.9 %), *Persea americana* (11.6 %), *Taraxacum officinale* (11.2 %) y *Eysenhardtia polystachia* (9.5 %), La tolbutamida también causó una reducción significativa del pico hiperglucémico, la cual fue de alrededor del 15 %. Otras nueve plantas mostraron reducciones del pico hiperglucémico: *Euphorbia preslii* (11.6 %), *Salpianthus macrodonthus* (8.5 %), *Mangifera indica* (7.0 %), *Randia echinocarpa* y *Artemisia mexicana* (5.3 %), *Bidens pilosa* (4.1 %), *Exohstema caribaeum* (3.7 %), *Opuntia ficus-indica* (3.2 %) y *Parmentiera edulis* (1.3 %); no obstante, las diferencias con respecto a sus respectivos estudios control no fueron significativas ( $P > 0.05$ ). Las otras ocho plantas: *Astianthus viminalis*, *Citrus aurantium*, *Cnidocolus multilobus*, *Mentha piperita*, *Olea europaea*, *Rawolfia tetraphylla*, *Sena skinneri* y *Serjania triquetra* no redujeron el pico hiperglucémico.

Con respecto al área bajo la curva de tolerancia a la glucosa, los resultados mostraron que 13 de las plantas estudiadas causan una disminución significativa de la glucemia (figura 10) con respecto a su estudio control ( $P < 0.05$ ). *Psacalium peltatum* tuvo el efecto más fuerte (29.5 %), seguido de *Acourtia thurberi* (24.9 %), *Guazuma ulmifolia* (21.3 %), *Cacalia decomposita* (18.6 %), *Lepechinia caulescens* (18.2 %), *Musa sapientum* y *Tournefortia hirsutissima* (18.0 %), *Rizophora mangle* (16.3 %), *Euphorbia prostrata* (15.9 %). *Turnera diffusa* (13.9 %), *Persea americana* (13.7 %), *Mangifera indica* (12.8 %) y *Trigonella foenum-graceum* (10.4 %). La Tolbutamida produjo reducciones del área bajo la curva de alrededor del 16.0 %.

Otras 10 plantas causaron reducciones del área bajo la curva: *Euphorbia preslii* (11.4 %); *Jatropha dioica* (9.6 %), *Artemisia mexicana* (8.9 %), *Randia echinocarpa* (7.9 %), *Eysenhardtia polystachia* (7.7 %), *Salpianthus macrodonthus* (6.8 %), *Taraxacum officinale* (4.2 %) y *Exohstema caribaeum* (0.9 %); sin embargo, sus diferencias no fueron significativas ( $P > 0.05$ ). El resto de las plantas estudiadas: *Parmentiera edulis*, *Rawolfia tetraphylla*, *Opuntia ficus-indica*, *Senna skinneri*, *Astianthus viminalis*, *Serjania triquetra*, *Bidens pilosa*, *Mentha piperita*, *Cnidoscolus multilobus*, *Olea europaea*, y *Citrus aurantium* no redujeron el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa con respecto al control.

El análisis de varianza realizado en el pico hiperglucémico y en el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa (cuadros 17-20), permitió corroborar el descenso significativo sobre el pico de 12 de las plantas estudiadas (excepto para *E. polistachia*, *P. americana* y *T. officinale*), y el descenso producido sobre el área bajo la curva para nueve de ellas (excepto *T. diffusa* y *P. americana*).

En suma, de acuerdo con los resultados de esta parte del trabajo, podemos decir que 16 de las 32 plantas estudiadas tienen efecto hipoglucémico. Estas plantas, que representan el 50 % del total de plantas investigadas, causaron una disminución significativa en el pico hiperglucémico y/o en el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa.

En la presente investigación, 16 plantas no mostraron efecto hipoglucémico significativo. Sin embargo, no se puede afirmar de manera terminante que las preparaciones tradicionales de estas plantas no posean actividad hipoglucemiante. El

modelo experimental empleado no detecta efecto hipoglucémico ni por reducción en la absorción intestinal de glucosa ("efecto fibra"), ni por acumulación de sustancia activa en el organismo, para lo cual se necesita de la administración crónica de la preparación tradicional de la planta.

Por otro lado, es probable que algunas de las plantas que la gente usa como antidiabéticas realmente no posean efecto hipoglucémico. En este caso la reducción de la glucemia podría ser explicada por la administración de una dieta baja en carbohidratos a los pacientes diabéticos y también por un incremento en la actividad física (Roman-Ramos y col., 1991).

En muchos casos, es administrada una mezcla de varias plantas denominándolas, a todas ellas, como plantas antidiabéticas. Sin embargo, esto no significa que todas influyan directamente sobre los niveles de la glucosa sanguínea. De hecho, en la literatura existen reportadas ya varias plantas con reputación de antidiabéticas que, al evaluarse en diferentes modelos experimentales, no mostraron efectos importantes. Entre ellas encontramos los casos de *Aenslaea latifolia* (D. Don) Schultz, *Aerba scandens* (Roxb) Wall., *Ajuga bracteosa* Wall ex Benth., *Cannabis sativa* L., *Centaurea phyllocephala*, *Spondias dulcis* y *Urtica dioica* L., entre otras (Morrison y West, 1982; Husni y col. 1983; Atta-Ur-Rahman y Zaman, 1989; Bailey y Day, 1989).

En esta tesis se reportan 13 plantas: *Cacalia decomposita*, *Bidens pilosa*, *Euphorbia prostrata*, *Eysenhardtia polystachia*, *Lepechinia caulescens*, *Olea europaea*, *Opuntia ficus-indica*, *Parmentiera edulis*, *Psacalium peltatum*, *Salpianthus macrodonthus*, *Taraxacum officinale*, *Trigonella foenum-graceum* y *Turnera diffusa*,

que ya fueron estudiadas experimental y/o clínicamente por Pérez-Gutiérrez y colaboradores (1984), Akhtar y colaboradores (1984), Roman-Ramos y colaboradores (1991 and 1992b), Raghuram y colaboradores (1994), Frati-Munari y colaboradores (1989a) y González y colaboradores (1992). La actividad hipoglucemiante aquí reportada para 10 de las plantas estudiadas concuerda con los resultados reportados por los investigadores citados. En cuanto a las otras tres plantas, *Bidens pilosa*, *Parmentiera edulis* y *Olea europaea*, los resultados fueron diferentes. A las dos primeras especies, Pérez-Gutiérrez y colaboradores (1984) les encontraron efecto hipoglucémico, sin embargo, los resultados de la presente investigación difieren, debido a que no se les detectó actividad hipoglucemiante estadísticamente significativa. Esta diferencia probablemente se deba a que fueron estudiadas especies distintas de plantas, o bien a que los especímenes se colectaron en diferentes lugares.

En México existen numerosos ejemplos en donde diferentes especies vegetales comparten el mismo nombre popular (Bye y col., 1995); aunque también hay ejemplos en los cuales la misma especie tiene una variedad de nombres populares (Aguilar y col., 1994). En la investigación de plantas medicinales, estos dos casos reflejan el significado tan importante de la correcta identificación botánica de las plantas estudiadas, así como la necesidad de contar con ejemplares de herbario que permitan asegurar la continuidad en el estudio de una planta particular.

De acuerdo con Bye y colaboradores (1995), un ejemplo que ilustra bien la situación de especies diferentes de plantas con el mismo nombre popular lo

constituye el denominado “complejo matarique”, el cual, por su importancia, se comenta a continuación.

*Psacalium decompositum* (Gray) Rob. et Brett. (Syn. *Cacalia decomposita* A. Gray), que pertenece a la familia Asteraceae, es una planta que crece en las regiones del norte de México, en el Estado de Chihuahua. La raíz de la planta es empíricamente reconocida entre la población por sus propiedades medicinales. Martínez (1969) reportó que la planta era ampliamente usada por la población mexicana para tratar algunos tipos de dolor, reumatismo, enfermedades renales, hepáticas y gastrointestinales, así como para el control de la DM. En la actualidad, este último uso es el más importante en la Ciudad de México. Sin embargo, debido la alta demanda de la planta, ésta empezó a escasear, provocando que la raíz de *P. decompositum* fuera sustituida por la de otras especies vegetales, taxonómicamente relacionadas, con raíces morfológicamente parecidas. Estas especies fueron identificadas por Bye y colaboradores (1995) como: *Psacalium peltatum* (H.B.K.) (Cass. Syn. *Senecio peltiferus* Hemsl.), *Psacalium sinuatum* (Cerv.) Rob. et Brett. (Syn. *Senecio albo-lutescens* Sch.-Bip.), *Psacalium palmeri* (Greene) Rob. et Brett. (Syn. *Senecio palmeri* (Greene) Rydb.) y *Acourtia thurberi* (Gray.) Rev. et King. (Syn. *Perezia thurberi* Gray).

Hoy en día, estas especies son usadas más frecuentemente que *P. decompositum* debido a que crecen cerca de los sitios de mayor consumo (Valle de México). Todas estas plantas son conocidas con el mismo nombre popular de matarique (de ahí que en conjunto se les llame complejo matarique), sus raíces se usan en el control de la

DM y, con excepción de *A. Thurberi*, pertenecen al género *Senecio*, tribu *Senecioneae* (Rzedowski y Rzedowski, 1985; Alarcón-Aguilar y col., 1993; Aguilar y col., 1994).

Las propiedades antidiabéticas de algunas de estas plantas ya fueron estudiadas anteriormente. Así por ejemplo, el efecto hipoglucémico de *P. decompositum* fue estudiado en ratones sanos y diabéticos por Pérez-Gutiérrez y colaboradores (1984). Así mismo, *P. peltatum* mostró actividad hipoglucemiante en conejos sanos y diabéticos (Roman-Ramos y col., 1991 y 1992b).

En el presente trabajo se logró corroborar la actividad hipoglucemiante de ambas plantas en conejos con hiperglucemia temporal y en ratones sanos y diabéticos, como se comentará más adelante. Además, se logró convalidar experimentalmente la acción hipoglucemiante que la población mexicana le atribuye empíricamente a *A. thurberi*. De hecho, *P. peltatum* y *A. thurberi* fueron, de las 32 plantas estudiadas, las que tuvieron la mayor actividad hipoglucemiante en conejos con hiperglucemia temporal.

La actividad hipoglucemiante de las hojas de *Olea europaea* colectados a lo largo de su ciclo anual en España fue estudiada por González y colaboradores (1992). Ellos detectaron que las hojas de *O. europaea* tienen actividad hipoglucemiante cuando se colectan entre octubre y junio; cuando las hojas se colectan entre julio y septiembre la planta no presenta actividad. En la presente investigación *O. europaea* fue colectada en México en el mes de Mayo y no presentó efecto hipoglucémico. Cabe señalar que la actividad hipoglucemiante de esta planta se atribuyó al



oleuropeosido, uno de los compuestos principales en las hojas de *O. europaea* (González y col., 1992).

Los resultados también revelan que la raíz de *S. macrodonthus* disminuye tanto el pico hiperglucémico como el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa, sin embargo las diferencias con respecto a su estudio control no fueron significativas. Aunque el efecto hipoglucémico de *S. macrodonthus* fue previamente validado por Roman-Ramos y colaboradores (1991), ellos administraron la decocción obtenida de las hojas y tallos. Por lo tanto, es probable que las partes aéreas de esta planta puedan contener una concentración mayor de la sustancia responsable de la actividad hipoglucemiante.

Por otro lado, es necesario destacar el hecho de que la actividad hipoglucemiante detectada en los animales de laboratorio, es prueba que convalida el uso empírico de las plantas antidiabéticas por la población, más no es prueba que permita recomendar su uso masivo a nivel clínico. Antes de esto, debe valorarse, en estudios de toxicología aguda y subaguda en animales de experimentación, la toxicidad potencial de las preparaciones tradicionales de las plantas antidiabéticas no comestibles. En la actualidad existe muy poca información toxicológica de plantas medicinales (Rodríguez, 1976; Atherton, 1991).

La mayoría de las plantas usadas empíricamente como antidiabéticas son plantas no comestibles. Por esta razón, el estudio de las propiedades antidiabéticas de muchas de ellas no ha podido superar aún las fases experimentales de investigación y sólo en muy contadas ocasiones se han logrado realizar estudios clínicos (Alarcón-

Aguilar y col., 1993). Sin embargo, existen también varias plantas comestibles con propiedades medicinales, cuyas preparaciones tradicionales pueden ser investigadas a nivel clínico. Tal es el caso de *Garcinia cambogia*, empleada como alimento y condimento en algunos países asiáticos y que ha mostrado utilidad a nivel clínico para el control de la obesidad (Roman-Ramos y col., 1996). En el caso particular de plantas antidiabéticas comestibles, las más estudiadas a nivel clínico son *Trigonella foenum-graceum* (fenogreco), *Opuntia streptacantha* (nopal xoconostle) y *Opuntia ficus-indica* (nopal).

El efecto hipoglucémico de las semillas de *Trigonella foenum-graceum* ha sido demostrado en ratones, ratas y perros con diabetes inducida experimentalmente, en voluntarios sanos, y en pacientes con DM tipo 2 (Ribes y col., 1984; Ali-Ajabnoor and Karim, 1988; Raghuram y col., 1994). Esta planta es una de las plantas antidiabéticas más estudiadas en el mundo y en el presente trabajo por primera vez se reporta su efecto antihiper glucémico en conejos con hiper glucemia temporal. En este modelo las semillas de la planta causaron una disminución significativa tanto del pico hiper glucémico como del área bajo la curva de tolerancia a la glucosa.

Frati-Munari y colaboradores (1989a) estudiaron la influencia de un extracto deshidratado de nopal *O. ficus-indica* sobre la glucemia de individuos sanos y con DM tipo 2. En los primeros, el extracto disminuyó el pico hiper glucémico de la CTG oral, mientras que en los diabéticos no produjo disminución de la glucemia. El efecto antihiper glucémico detectado en los sujetos sanos fue atribuido a la disminución de la absorción de la glucosa en el intestino, causada por el alto contenido de fibra dietaria

en el extracto de la planta administrada. En los pacientes diabéticos estudiados, al igual que en el modelo experimental empleado en la presente investigación, no fue posible registrar actividad hipoglucemiante debido a que la absorción intestinal de glucosa no es detectada.

Por otro lado, es importante señalar que también se han realizado estudios con otras especies de nopal. En los casos de *Opuntia streptacantha* y *Opuntia sp.* (especie no identificada) se ha encontrado que su administración a pacientes obesos y diabéticos, produce disminución de  $\beta$ -colesterol, triglicéridos plasmáticos, glucemia y peso corporal (Fрати-Munari y col., 1983b). También se han reportado descensos de insulina en voluntarios sanos con hiperglucemia temporal (Fрати-Munari y col., 1983a). Sin embargo, a pesar de que en los estudios con *Opuntia sp.* se han obtenido prácticamente los mismos resultados que con *Opuntia streptacantha*, y que se acepta de manera general que todas las especies de nopal son útiles en el control de la DM tipo 2, para un estudio racional de sus propiedades antidiabéticas, es recomendable no mezclar los resultados obtenidos con diferentes especies de *Opuntia*.

Un análisis general de los resultados obtenidos hasta ahora con las plantas antidiabéticas mexicanas, incluyendo los surgidos de la presente investigación, y cuyo efecto ha sido evaluado en conejos con hiperglucemia temporal, muestra que 40 de 64 plantas estudiadas tienen actividad hipoglucemiante. Las plantas con el mayor efecto hipoglucémico, denotado como una reducción significativa en porcentaje del área bajo la curva de tolerancia a la glucosa mayor del 15 % son: *Guaiacum coulteri* (31.4 %), *Cucurbita ficifolia* (30.7 %), *Psacalium peltatum* (29.5 %), *Lepechinia*

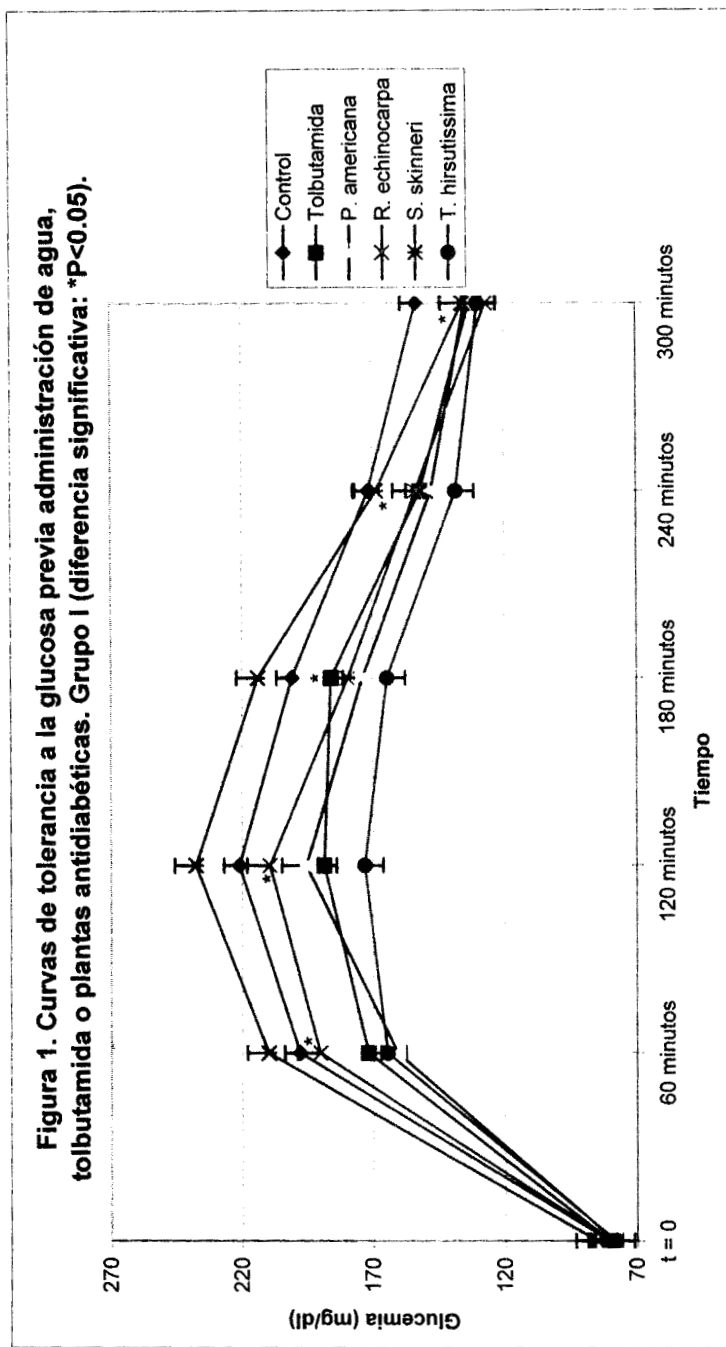
*caulescens* (26.0 %; en este trabajo 18.2 %), *Marrubium vulgare* (25.8 %), *Acourtia thurberi* (24.9), *Opuntia streptacantha* (21.4 %), *Guazuma ulmifolia* (21.3 %), *Solanum verbascifolium* (21.1 %), *Phaseolus vulgaris* (20.8 %), *Teucrium cubense* (19.4 %), *Cecropia obtusifolia* (18.9 %), *Cacalia decompositum* (18.6 %), *Musa sapientum* and *Tournefortia hirsutissima* (18.0 %), *Tecoma stans* (17.5 %), *Eriobotrya japonica* (17.2 %), *Calea zacatechichi* (17.0 %), *Rhizophora mangle* (16.3 %), *Euphorbia prostrata* (15.9 %), *Crataegus pubescens* y las ramas de *Salpianthus macrodonthus* (15 %) (Roman-Ramos y col., 1991, 1992a, 1995). Algunas de estas plantas fueron consideradas como las principales candidatas para iniciar el estudio de su mecanismo de acción hipoglucemiante, y una de ellas, para aislar e identificar la sustancia responsable de dicha actividad.

Cuadro 9

Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control), tolbutamida o planta antidiabética. Grupo I.

Estudio/ Preparación	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)							Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos		
Control n=18	80.4 $\pm$ 1.7	197.9 $\pm$ 9.1	221.0 $\pm$ 6.5	200.8 $\pm$ 4.3	171.5 $\pm$ 5.3	153.3 $\pm$ 6.4	181.6 $\pm$ 5.8	
Tolbutamida n=18	80.5 $\pm$ 1.9	171.8* $\pm$ 5.3	188.5* $\pm$ 4.0	185.9* $\pm$ 5.2	151.8* $\pm$ 5.2	133.1* $\pm$ 6.2	160.9* $\pm$ 4.7	
<i>P. americana</i> n=9	78.6 $\pm$ 2.5	160.7* $\pm$ 9.5	195.3* $\pm$ 7.1	173.9* $\pm$ 14.1	147.6* $\pm$ 9.9	134.6 $\pm$ 10.2	156.8* $\pm$ 9.4	
<i>R. echinocarpa</i> n=9	80.1 $\pm$ 1.2	190.2 $\pm$ 9.4	209.3 $\pm$ 10.7	179.4* $\pm$ 7.0	153.5 $\pm$ 11.2	126.8* $\pm$ 7.5	167.2 $\pm$ 8.6	
<i>S. skinneri</i> n=9	85.3 $\pm$ 3.6	209.9 $\pm$ 11.8	237.7 $\pm$ 9.4	213.9 $\pm$ 7.9	168.6 $\pm$ 6.0	135.7* $\pm$ 6.2	188.1 $\pm$ 8.0	
<i>T. hirsutissima</i> n=9	78.1 $\pm$ 2.2	164.6* $\pm$ 7.7	173.0* $\pm$ 9.2	164.5* $\pm$ 7.3	138.3* $\pm$ 7.3	129.9* $\pm$ 5.1	148.9* $\pm$ 7.0	

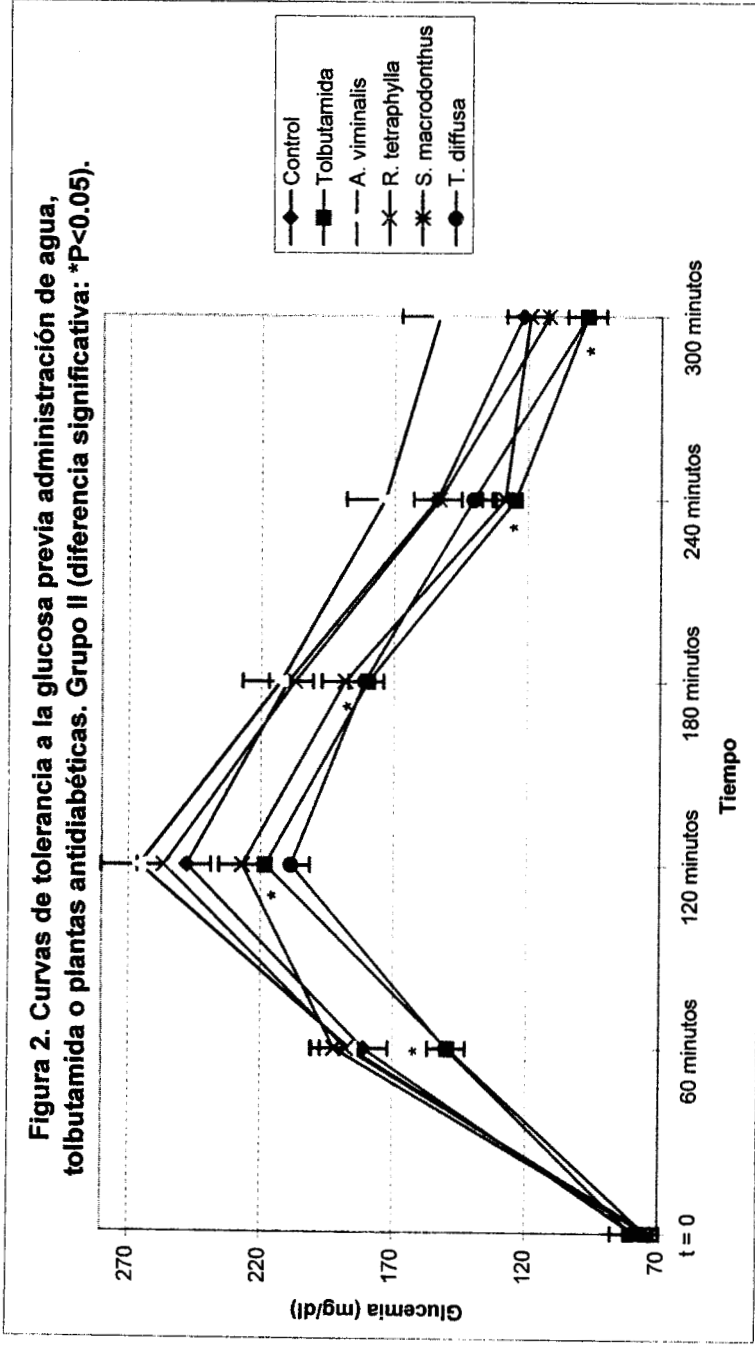
Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05



Cuadro 10  
Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control),  
tolbutamida o planta antidiabética. Grupo II.

Estudio/ Preparación	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M..)						Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos	
Control n=18	78.6 $\pm$ 1.9	181.0 $\pm$ 8.7	248.0 $\pm$ 9.3	209.6 $\pm$ 11.2	154.0 $\pm$ 11.3	121.7 $\pm$ 40.2	178.6 $\pm$ 9.2
Tolbutamida n=18	74.4 $\pm$ 2.1	149.4* $\pm$ 6.9	218.3* $\pm$ 8.7	179.7* $\pm$ 6.7	124.6* $\pm$ 9.7	97.7* $\pm$ 7.6	151.6* $\pm$ 7.4
<i>A. viminalis</i> n=9	73.3 $\pm$ 2.1	186.0 13.7	265.8 $\pm$ 15.1	212.4 $\pm$ 15.0	173.5 $\pm$ 18.9	153.0 $\pm$ 17.6	190.2 $\pm$ 14.5
<i>R. tetraphylla</i> n=9	72.6 $\pm$ 2.2	187.4 $\pm$ 7.7	256.7 $\pm$ 12.2	207.1 $\pm$ 12.9	153.0 $\pm$ 11.6	112.1 $\pm$ 8.6	179.3 $\pm$ 9.9
<i>S. macrodonthus</i> n=9	73.6 $\pm$ 2.1	192.2 $\pm$ 6.6	227.0 $\pm$ 10.4	188.4 $\pm$ 12.5	128.5 $\pm$ 6.7	119.3 $\pm$ 12.1	166.5 $\pm$ 8.7
<i>T. diffusa</i> n=9	79.6 $\pm$ 1.8	149.9* $\pm$ 7.8	208.6* $\pm$ 10.5	181.0* $\pm$ 6.1	140.3 $\pm$ 7.3	97.8 $\pm$ 6.3	153.7* $\pm$ 7.1

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05





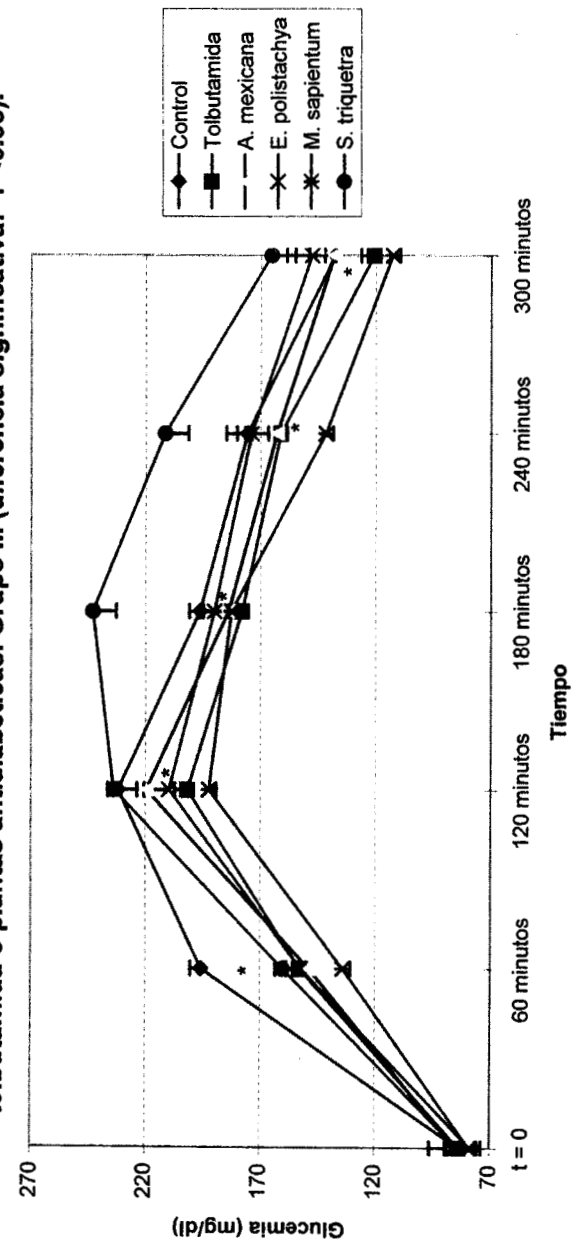
Cuadro 11

Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control), tolbutamida o planta antidiabética. Grupo III.

Estudio/ Preparación	Glucemia en mg/dl (media ± E.E.M.)							Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos		
Control n=18	83.3 ±1.7	195.7 ±4.9	231.9 ±5.8	196.3 ±4.3	175.7 ±4.4	137.7 ±5.4	182.0 ±4.6	
Tolbutamida n=18	83.4 ±1.9	152.8* ±5.9	201.8* ±6.3	178.0* ±8.0	161.2* ±4.5	120.8* ±4.6	159.2* ±5.6	
<i>A. mexicana</i> n=9	85.0 ±2.8	148.8* ±9.2	219.7 ±15.0	183.9 ±13.7	162.9 ±32.2	138.0 ±11.4	165.8 ±11.1	
<i>E. polistachya</i> n=9	78.3 ±2.7	152.4* ±12.3	209.8* ±8.2	190.1 ±14.6	174.0 ±12.6	147.9 ±11.2	167.9 ±10.9	
<i>M. sapientum</i> n=9	78.9 ±2.2	134.0* ±2.4	192.4* ±5.4	182.6* ±3.9	141.7* ±2.7	112.7* ±1.6	149.3* ±3.3	
<i>S. triquetra</i> n=9	83.9 ±2.1	160.2* ±6.5	233.9 ±15.0	243.1 ±13.6	211.5 ±8.9	165.2 ±12.4	194.7 ±10.2	

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Figura 3. Curvas de tolerancia a la glucosa previa administración de agua, tolbutamida o plantas antidiabéticas. Grupo III (diferencia significativa: \*P<0.05).



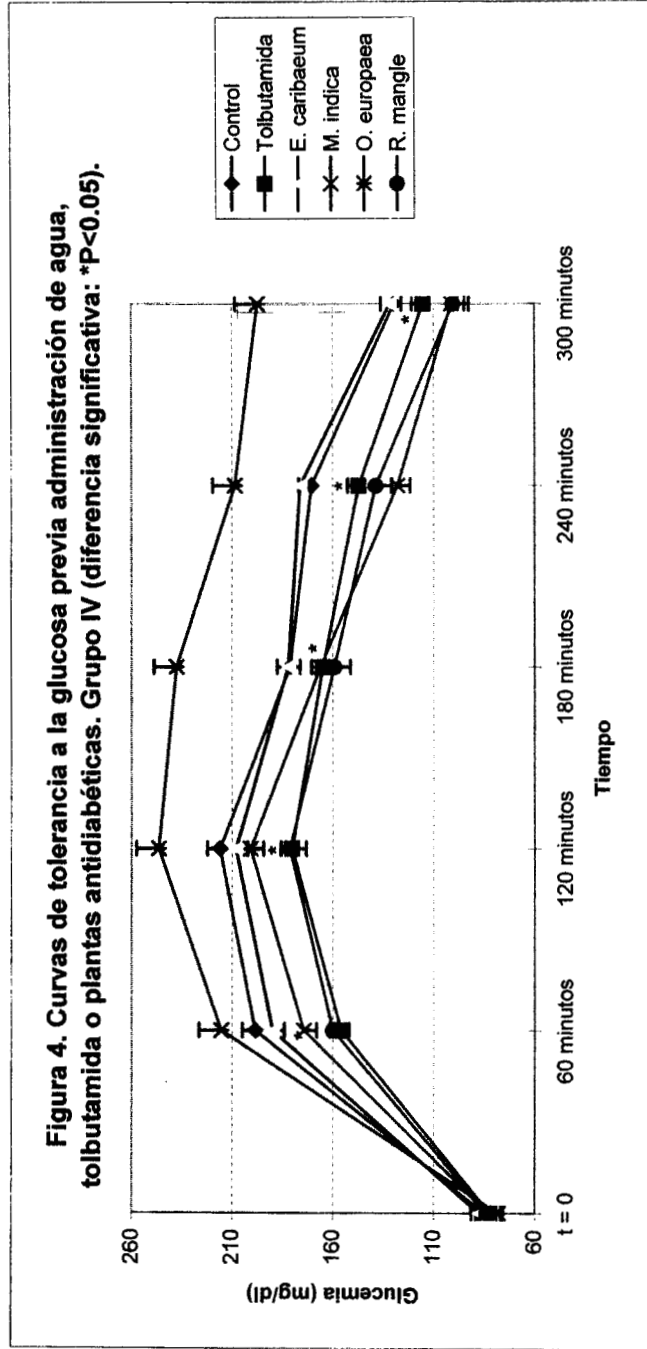
Cuadro 12

Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control), tolbutamida o planta antidiabética. Grupo IV.

Estudio/ Preparación	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M..)							Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos		
Control n=18	84.9 $\pm$ 1.4	198.5 $\pm$ 5.8	215.9 $\pm$ 8.1	181.1 $\pm$ 8.0	170.4 $\pm$ 7.0	129.6 $\pm$ 5.0	174.6 $\pm$ 6.4	
Tolbutamida n=18	82.1 $\pm$ 0.9	155.8* $\pm$ 7.0	180.1* $\pm$ 7.8	164.8* $\pm$ 4.8	147.0* $\pm$ 5.4	115.1* $\pm$ 5.0	149.3* $\pm$ 5.6	
<i>E. caribaeum</i> n=9	87.5 $\pm$ 3.3	189.8 $\pm$ 7.1	208.0 $\pm$ 6.5	181.9 $\pm$ 6.0	176.1 $\pm$ 5.2	131.7 $\pm$ 5.2	173.1 $\pm$ 5.8	
<i>M. indica</i> n=9	83.2 $\pm$ 2.0	174.3* $\pm$ 10.4	200.7 $\pm$ 13.0	166.0 $\pm$ 8.9	127.9* $\pm$ 6.8	101.1* $\pm$ 4.0	152.2* $\pm$ 8.4	
<i>O. europaea</i> n=9	78.1 $\pm$ 1.4	215.4 $\pm$ 10.2	246.5 $\pm$ 12.1	237.7 $\pm$ 10.4	208.5 $\pm$ 8.0	197.3 $\pm$ 8.0	209.2 $\pm$ 11.0	
<i>R. mangle</i> n=9	83.7 $\pm$ 2.9	159.9* $\pm$ 9.7	181.1* $\pm$ 12.6	159.1 $\pm$ 9.1	138.6* $\pm$ 5.0	100.4* $\pm$ 6.3	146.2* $\pm$ 8.0	

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Figura 4. Curvas de tolerancia a la glucosa previa administración de agua, tolbutamida o plantas antidiabéticas. Grupo IV (diferencia significativa: \*P<0.05).



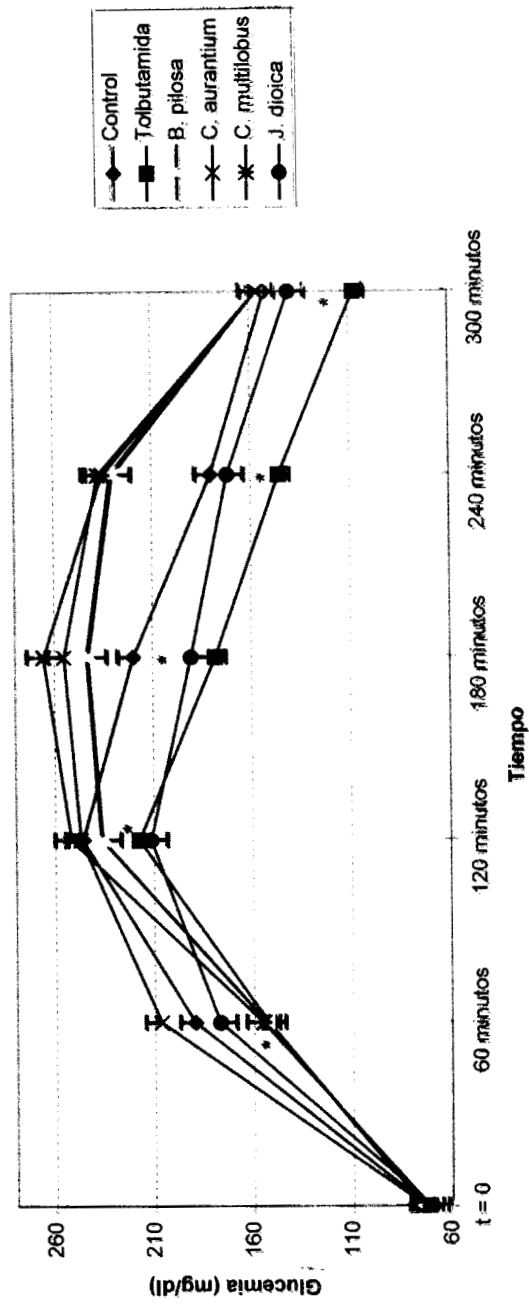
Cuadro 13

Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control), tolbutamida o planta antidiabética. Grupo V.

Estudio/ Preparación	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M..)							Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos		
Control n=18	73.0 $\pm$ 2.1	189.5 $\pm$ 7.9	245.9 $\pm$ 5.3	219.9 $\pm$ 9.2	180.2 $\pm$ 10.2	152.3 $\pm$ 5.3	189.5 $\pm$ 7.3	
Tolbutamida n=18	75.0 $\pm$ 2.0	152.5* $\pm$ 5.6	217.5* $\pm$ 5.8	178.4* $\pm$ 3.3	145.8* $\pm$ 8.7	107.4* $\pm$ 9.3	157.1* $\pm$ 5.8	
<i>B. pilosa</i> n=9	74.4 $\pm$ 1.9	153.4* $\pm$ 5.2	235.9 $\pm$ 6.8	242.7 $\pm$ 14.1	229.9 $\pm$ 13.3	156.4 $\pm$ 17.4	195.5 $\pm$ 9.8	
<i>C. aurantium</i> n=9	73.8 $\pm$ 1.6	206.7 $\pm$ 7.9	247.1 $\pm$ 9.8	255.2 $\pm$ 5.9	237.4 $\pm$ 8.6	156.2 $\pm$ 9.5	212.3 $\pm$ 7.5	
<i>C. multilobus</i> n=9	71.8 $\pm$ 1.8	155.4* $\pm$ 3.5	251.9 $\pm$ 4.9	265.7 $\pm$ 9.1	235.2 $\pm$ 13.3	156.3 $\pm$ 14.7	204.5 $\pm$ 7.8	
<i>J. dioica</i> n=9	70.5 $\pm$ 1.9	177.0 $\pm$ 6.0	211.5* $\pm$ 11.8	190.7* $\pm$ 12.3	171.8 $\pm$ 8.3	140.2 $\pm$ 7.8	171.3 $\pm$ 8.7	

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Figura 5. Curvas de tolerancia a la glucosa previa administración de agua, tolbutamida o plantas antiabéticas. Grupo V (diferencia significativa: \* $P < 0.05$ ).



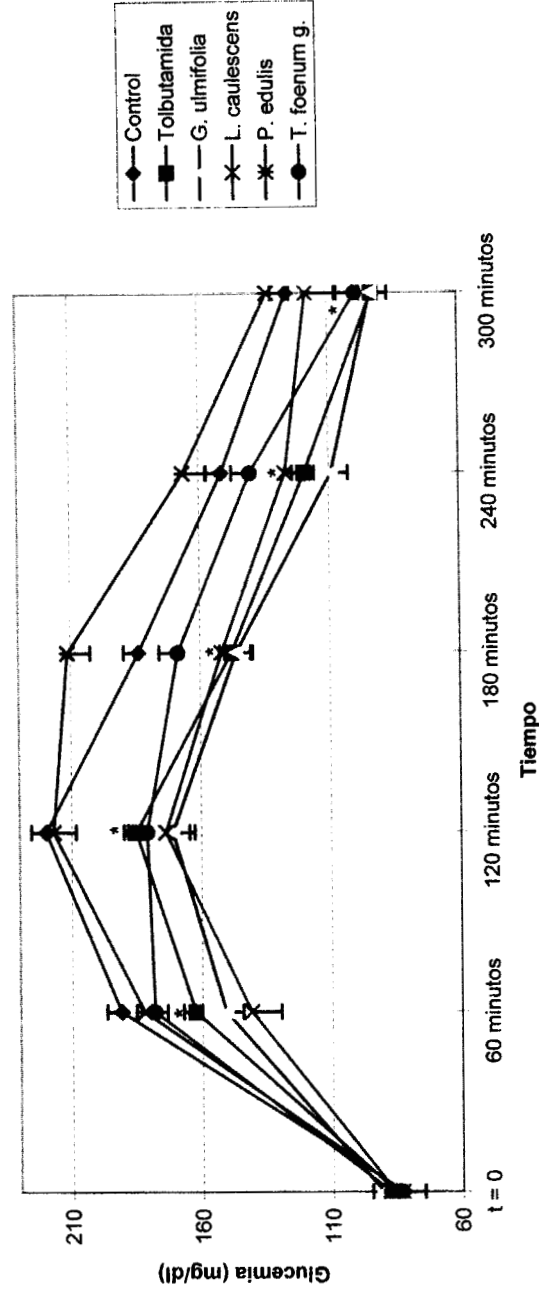
Cuadro 14

Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control), tolbutamida o planta antidiabética. Grupo VI.

Estudio/ Preparación	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)						Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos	
Control n=18	82.8 $\pm$ 1.3	191.1 $\pm$ 7.2	219.8 $\pm$ 4.5	183.8 $\pm$ 8.1	151.4 $\pm$ 5.6	125.9 $\pm$ 5.0	170.1 $\pm$ 5.7
Tolbutamida n=18	85.9 $\pm$ 1.5	162.6* $\pm$ 4.9	185.2* $\pm$ 6.0	147.9* $\pm$ 5.7	119.4* $\pm$ 4.3	92.9* $\pm$ 2.7	140.9* $\pm$ 4.6
<i>G. ulmifolia</i> n=9	90.7 $\pm$ 3.5	150.8* $\pm$ 6.5	171.0* $\pm$ 8.7	146.2* $\pm$ 7.6	109.0* $\pm$ 7.1	93.3* $\pm$ 1.3	133.8* $\pm$ 6.5
<i>L. caulescens</i> n=9	86.1 $\pm$ 3.1	141.0* $\pm$ 7.0	173.8* $\pm$ 14.9	151.8* $\pm$ 15.8	126.8* $\pm$ 11.8	118.3 $\pm$ 10.4	139.1* $\pm$ 11.3
<i>P. edulis</i> n=9	83.4 $\pm$ 1.3	182.3 $\pm$ 7.0	217.0 $\pm$ 9.5	211.2 $\pm$ 11.1	166.3 $\pm$ 12.7	133.3 $\pm$ 6.3	177.0 $\pm$ 8.8
<i>T. foenum g</i> n=9	87.8 $\pm$ 3.5	178.3 $\pm$ 7.7	181.0* $\pm$ 8.3	168.6 $\pm$ 9.2	140.3 $\pm$ 6.2	99.3* $\pm$ 5.4	152.4* $\pm$ 7.1

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Figura 6. Curvas de tolerancia a la glucosa previa administración de agua, tolbutamida o plantas antidiabéticas. Grupo VI (diferencia significativa: \*P<0.05).





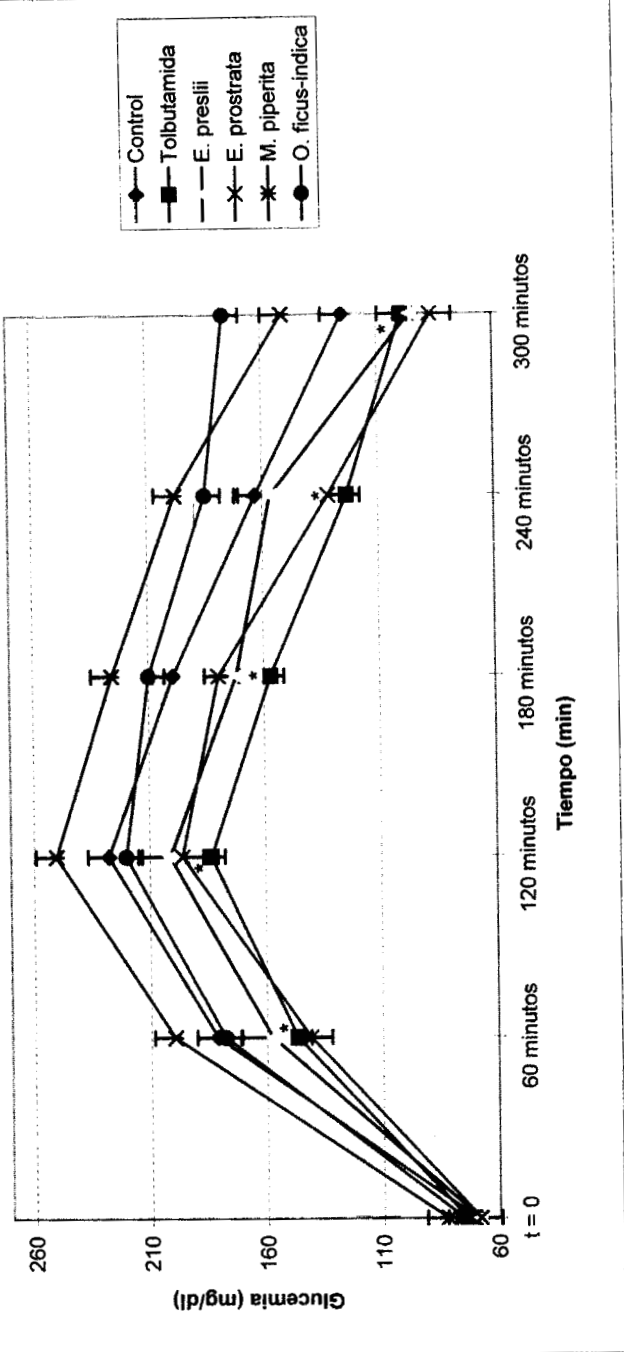
Cuadro 15

Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control), tolbutamida o planta antidiabética. Grupo VII.

Estudio/ Preparación	Glucemia in mg/dl (media ± E.E.M..)							Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos		
Control n=18	70.0 ±2.2	181.1 ±9.1	227.7 ±10.1	199.4 ±10.8	163.0 ±9.7	124.9 ±8.1	173.7 ±9.0	
Tolbutamida n=18	74.1 ±2.8	146.7 ±5.0	183.4* ±8.2	157.2* ±5.7	123.6* ±5.8	99.4* ±5.9	139.5* ±5.8	
<i>E. preslii</i> n=9	68.8 ±2.1	157.5 ±14.6	201.3 ±15.5	172.0 ±13.2	156.6 ±19.1	95.7* ±10.1	153.9 ±13.7	
<i>E. prostrata</i> n=9	68.3 ±2.2	141.1* ±5.1	196.0* ±14.4	179.7 ±13.5	131.6* ±9.7	86.7* ±7.0	146.1* ±9.1	
<i>M. piperita</i> n=9	82.4 ±1.9	199.6 ±4.8	250.4 ±12.6	226.0 ±12.9	198.0 ±12.0	151.0 ±3.3	196.1 ±8.9	
<i>O. ficus- indica</i> n=9	75.5 ±2.3	177.8 ±7.3	220.3 ±6.8	210.0 ±3.8	185.0 ±9.3	176.4 ±12.3	183.8 ±6.9	

Diferencia significativa con respecto al control: P<0.05

Figura 7. Curvas de tolerancia a la glucosa previa administración de agua, tolbutamida o plantas anti diabéticas. Grupo VII (diferencia significativa: \*P<0.05).



Cuadro 16  
Prueba de tolerancia a la glucosa en conejos sanos con administración gástrica de agua (control),  
tolbutamida o planta antidiabética. Grupo VIII

Estudio/ Preparación	Glucemia in mg/dl (media ± E.E.M..)										Concentración media de glucosa durante la PTG
	t = 0	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos					
Control n=18	74.0 ±2.5	218.2 ±6.9	252.2 ±8.9	234.1 ±10.1	175.5 ±8.9	118.8 ±6.2					195.3 ±7.7
Tolbutamida n=18	74.1 ±2.8	143.1* ±4.4	193.0* ±10.6	169.0* ±9.0	132.3* ±9.2	102.7* ±8.7					145.2* ±7.6
<i>A. thurberi</i> n=9	88.6 ±1.2	133.0* ±8.0	187.9* ±13.2	168.6* ±7.2	140.2* ±9.9	119.4 ±3.0					146.7* ±8.1
<i>C. decomposita</i> n=9	77.5 ±2.4	180.6* ±4.5	215.6* ±9.2	169.0* ±5.9	140.6* ±7.2	101.1* ±5.5					159.0* ±6.2
<i>P. peltatum</i> n=9	78.4 ±3.2	148.6* ±4.6	171.1* ±3.1	145.9* ±14.8	135.0* ±3.2	96.0* ±8.2					137.6* ±4.3
<i>T. officinale</i> n=9	75.0 ±2.6	194.8* ±10.5	224.0* ±7.4	246.0 ±8.0	167.0 ±7.3	130.3 ±3.4					187.1 ±7.3

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

**Figura 8. Curvas de tolerancia a la glucosa previa administración de agua, tolbutamida o plantas antidiabéticas. Grupo VIII (diferencia significativa: \*P<0.05)**

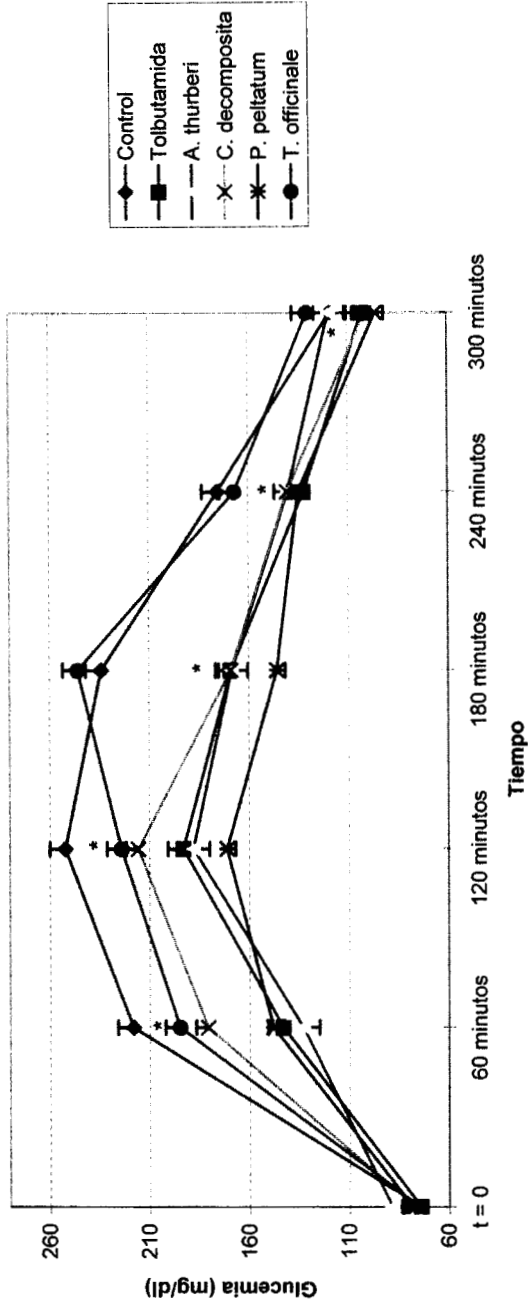


Figura 9. Porcentaje de disminución del pico hiperglucémico (diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05)

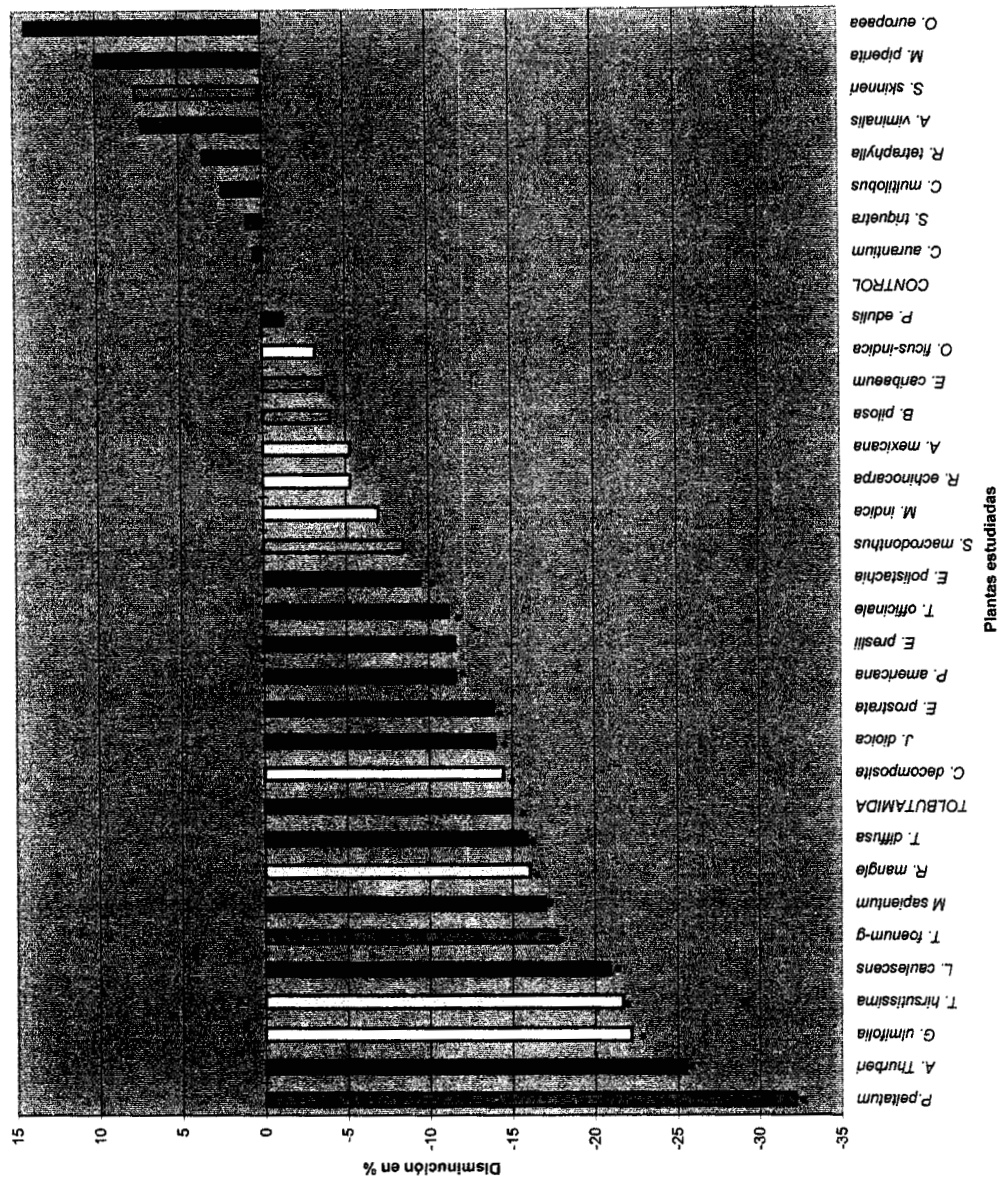
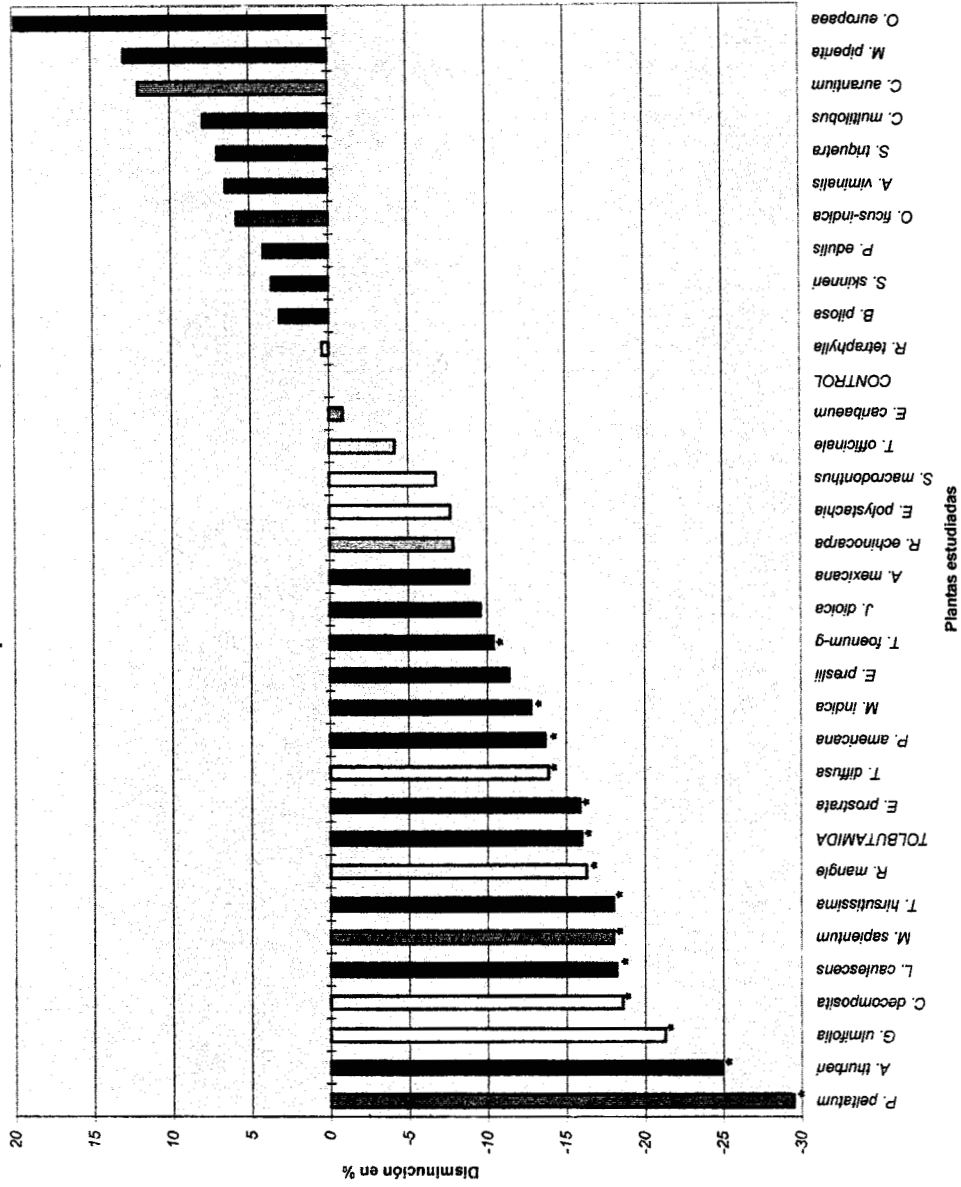


Figura 10. Porcentaje de disminución del área bajo la CTG (diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05)



Cuadro 17

Análisis de varianza del pico hiperglucémico con los datos contenidos en los cuadros 9-16.

Fuente de variación	gl	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre los tratamientos	47	354125.3386	7534.581672	7.311289088*
Dentro de los tratamientos	528	544125.54	1030.540795	

Diferencias significativas entre las medias de los tratamientos: \*P<0.005

Cuadro 18

Análisis de varianza del área bajo la curva de tolerancia a la glucosa con los datos contenidos en los cuadros 9-16.

Fuente de variación	gl	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre los tratamientos	47	221038.7049	4702.951167	7.311289088*
Dentro de los tratamientos	528	392651.47	743.6580871	

Diferencias significativas entre las medias de los tratamientos: \*P<0.005

Cuadro 19. Resultados del análisis de varianza por la nueva prueba de amplitud múltiple de Duncan del pico hiperglucémico

Estudio	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2		
1. G. ulmifolia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
2. P. peltatum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
3. T. hirsutissima	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
4. L. caulescens	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
5. T. foenum-graceou	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
6. R. mangle	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
7. A. thurberi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
8. M. sapientum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
9. P. americana	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
10. E. prostrata	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
11. M. indica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
12. E. preslii	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
13. Tolbutamida	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
14. E. caribaeum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
15. T. diffusa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
16. R. echinocarpa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
17. E. polystachia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
18. J. dioica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
19. C. decomposita	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
20. P. edulis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
21. A. mexicana	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
22. O. ficus-indica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
23. T. officinale	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
24. S. macrodonthus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
25. Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
26. S. triquetra	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
27. B. pilosa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
28. S. skinneri	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
29. O. europaea	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
30. C. aurantium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
31. M. piperita	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
32. C. multiobus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
33. R. tetraphylla	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
34. A. viminalis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

+Diferencia significativa (P<0.05)



Cuadro 20. Resultados del análisis de varianza por la nueva prueba de amplitud múltiple de Duncan del área bajo la CTG.

Estudio	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2			
1. G. ulmifolia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
2. P. peltatum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3. L. caulescens	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
4. E. prostrata	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
5. R. mangle	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
6. A. thurberi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7. T. hirsutissima	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
8. M. sapientum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
9. Tolbutamida	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
10. M. indica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
11. T. foenum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
12. T. diffusa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
13. E. preslii	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
14. P. americana	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
15. C. decomposita	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
16. A. mexicana	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17. S. macrodonthus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18. R. echinocarpa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19. E. polystachia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20. J. dioica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21. E. caribaeum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22. P. edulis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23. R. tetraphylla	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24. Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25. O. ficus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26. T. officinale	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
27. S. skinneri	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28. A. viminalis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29. S. triquetra	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
30. B. pilosa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
31. M. piperita	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32. C. multilobus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33. O. europaea	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
34. C. aurantium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ Diferencia significativa (P<0.05)

## **7.2. Estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de las plantas con el mayor efecto antihiperoglucémico.**

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en el estudio del efecto antihiperoglucémico de las 32 plantas antidiabéticas en conejos con hiperoglucemia temporal, se decidió seleccionar cinco plantas para el estudio de su mecanismo de acción. Estas plantas fueron: *Psacalium peltatum*, *Cacalia decomposita*, *Guazuma ulmifolia*, *Lepechinia caulescens* y *Euphorbia prostrata*.

Entre las razones por las que se seleccionaron dichas plantas están las siguientes: 1) los resultados obtenidos en los estudios experimentales acerca del efecto antihiperoglucémico de dichas plantas en conejos muestran que ellas causan descensos estadísticamente significativos del área bajo la curva de tolerancia a la glucosa superiores al 15 %, con respecto al control con agua; 2) las cinco plantas son ampliamente utilizadas por la población mexicana en el control empírico de la diabetes mellitus en varios estados de la República Mexicana (incluyendo el Distrito Federal) y 3) no se han realizado estudios dirigidos hacia la dilucidación de su mecanismo de acción hipoglucemiante.

### Estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante.

Los resultados del estudio del efecto hipoglucémico de las preparaciones tradicionales de las cinco plantas seleccionadas en el modelo de ratones sanos en ayunas se muestran en los cuadros 21-23 y figuras 11-13. Los resultados indican que la administración intraperitoneal de la decocción acuosa de cada una de esas cinco plantas reduce la glucemia en ayunas de ratones normales.

En los cuadros 24-25 y figuras 14-15 se muestran los resultados obtenidos con estas plantas en ratones con diabetes moderada y grave. En ellos se puede ver que *Psacalium peltatum*, *Cacalia decomposita*, *Lepechinia caulescens* y *Guazuma ulmifolia* causan reducción de la glucemia en el modelo de animales con diabetes moderada, pero no en el modelo de ratones con diabetes grave. *Euphorbia prostrata* no causó efecto hipoglucémico en ninguno de los dos grupos de animales diabéticos.

El método empleado para estudiar el mecanismo de acción hipoglucemiante de las plantas con efecto antihiper glucémico importante permitió obtener dos modelos experimentales: un modelo de ratones con diabetes moderada (glucemias en ayunas de 150 a 350 mg/dl) y otro de ratones con diabetes grave (glucemias en ayunas superiores a los 350 mg/dl). Los animales del primer grupo, aunque en menor cantidad, aún producen insulina endógena, por lo que se les puede considerar como un modelo que simula el estado diabético que se presenta en la DM tipo 2 del humano. Por su parte, los animales con diabetes grave semejan a la DM tipo 1 del humano, en cuanto a que en ambas no hay insulina endógena.

De esta manera, los ensayos propuestos nos permitieron determinar si las preparaciones tradicionales de las plantas estudiadas disminuyen la hiperglucemia inducida por cargas de glucosa en conejos con páncreas intacto y/o con ausencia parcial o absoluta de insulina. Si la acción hipoglucemiante de las plantas antidiabéticas dependiera directamente de la secreción de insulina, podríamos haber esperado que ellas mostraran acción en el modelo de conejos sanos y en el de conejos con diabetes moderada, lo cual por otro lado, estaría de acuerdo con el

uso popular, ya que dichas plantas se usan principalmente en el control de la DM tipo 2. Sin embargo, si el mecanismo de acción hipoglucemiante no hubiera estado mediado por la insulina, entonces hubiera sido probable que en los estudios se observara una mejoría importante en los niveles glucémicos, no sólo en los conejos con diabetes moderada, sino también en los animales con diabetes grave. Esto hubiera permitido inferir que probablemente las plantas antidiabéticas tienen acción no únicamente en los pacientes con DM tipo 2, sino también en aquéllos con DM tipo 1. Por desgracia, los resultados obtenidos en la presente investigación no fueron esos.

El mecanismo de acción hipoglucemiante de *E. prostrata*, *L. caulescens* y *P. peltatum* ya había sido estudiado previamente. La primera por Akhtar y colaboradores en 1984 y las dos últimas por Roman-Ramos y colaboradores (1992b). *E. prostrata* fue estudiada en conejos con diabetes inducida con aloxana. La planta tuvo efecto en conejos sanos, pero no en el modelo diabético. Roman-Ramos y colaboradores (1992b) obtuvieron resultados similares con *L. caulescens* y *P. peltatum*, ambas plantas mostraron un efecto hipoglucémico similar al de la tolbutamida en conejos sanos y con diabetes moderada, pero no mostraron efecto en conejos con diabetes grave. En este trabajo los resultados con estas tres plantas indican que *E. prostrata* tiene actividad en conejos y ratones sanos, pero no en animales diabéticos. Es probable que la diabetes inducida a los animales que recibieron *E. prostrata* haya sido muy grave (glucemia inicial de 342.7 mg %). El páncreas pudo haberse dañado seriamente por la aloxana y ser incapaz de responder al liofilizado de la decocción de esta planta. Por su parte,

tanto *L. caulescens* como *P. peltatum* mostraron acción hipoglucemiante tanto en ratones sanos como en ratones con diabetes moderada, pero no en ratones con diabetes grave. Estos resultados sugieren que alguna función pancreática, o la presencia de insulina, es requerida para que estas plantas ejerzan su actividad hipoglucemiante. Resultados similares se obtuvieron con *Cacalia decomposita* y *Guazuma ulmifolia*.

Los estudios dirigidos hacia la dilucidación del mecanismo de acción hipoglucemiante de plantas antidiabéticas, indican que éstas pueden ejercer su acción a través de los siguientes mecanismos: 1) actuando sobre las células  $\beta$ -pancreáticas y estimulando la secreción de insulina, 2) inhibiendo las células  $\alpha$  en cuanto a la secreción de glucagón, 3) inhibiendo la acción de algunos otros factores u hormonas hiperglucemiantes, 4) incrementando el efecto de la insulina a nivel de receptores, 5) inhibiendo la enzima que degrada a la insulina (supresión de insulinasas), 6) modificando directamente el metabolismo de la glucosa, 7) disminuyendo la absorción intestinal de glucosa, 8) causando una hiperplasia de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos y 9) actuando como sustitutos de la acción insulínica (Atta-Ur-Rahman y Zaman,1989; Ivorra y col., 1989; Zarzuelo y col.,1990).

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en la presente investigación, es posible pensar que la actividad hipoglucemiante de *C. decomposita*, *G. ulmifolia*, *L. caulescens* y *P. peltatum* está mediada por el primero y/o cuarto y quinto de estos mecanismos, es decir por un incremento en la secreción y/o actividad de la insulina endógena, por lo que únicamente podrían ser de utilidad en el control del

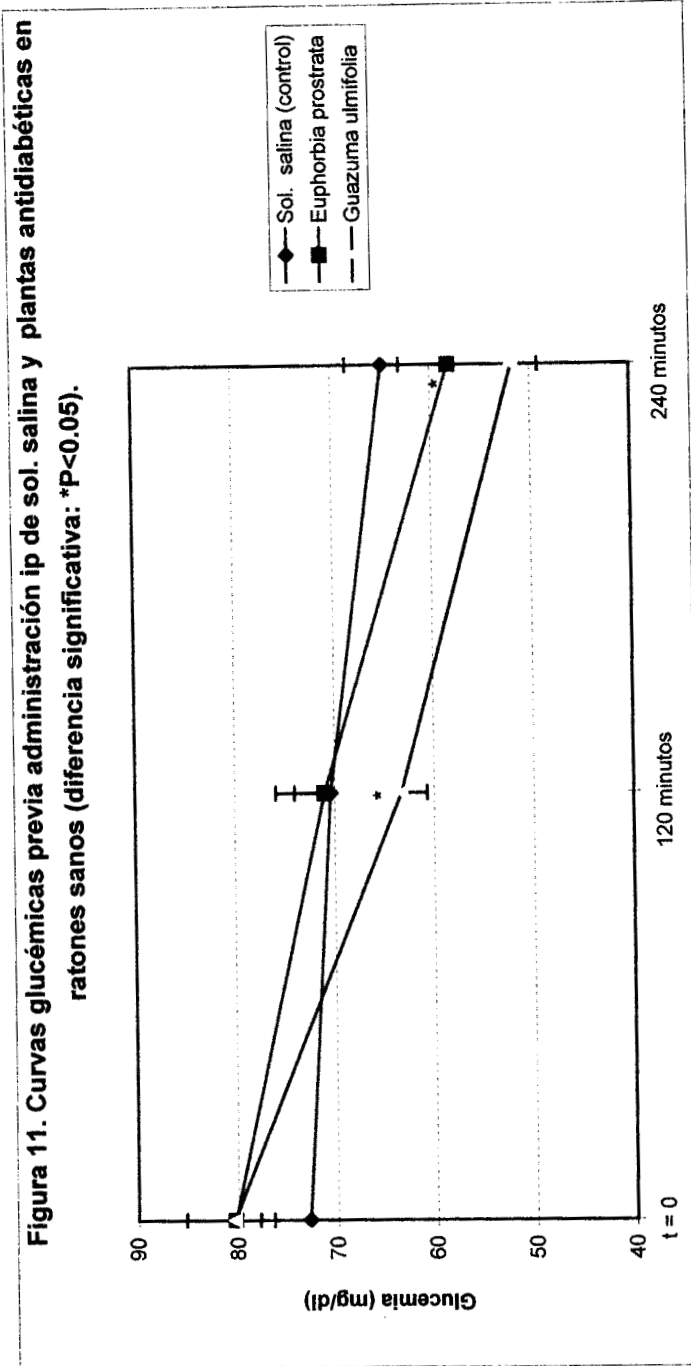
paciente con DM tipo 2. Aunque las plantas antidiabéticas pueden ejercer su acción también a través de mecanismos extrapancreáticos, los resultados que se han obtenido en los estudios del mecanismo de acción hipoglucemiante de plantas antidiabéticas indican que la mayoría de las plantas requieren de la presencia de insulina endógena para ejercer su acción. Tal es el caso de *Aloe arborescens*, *Bumelia sartorum*, *Cassia alata*, *Centaurea corcubionensis*, *Indigofera arrecta*, *Momordica charantia*, *Pterocarpus marsupium*, *Salvia lavandulifolia*, *Tinospora crispa* y *Zizyphus spina-christi*, entre otras (Chucclá y col., 1988; Palanichamy y col., 1988; Noor y col., 1989; Karunanayake y col., 1990; Zarzuelo y col., 1990; Ramnath-Naik y col., 1991; Ahmad y col., 1991; González y col., 1992; Beppu y col., 1993; Nyarko y col., 1993; Glombitza y col., 1994). Así, es recomendable que los pacientes con DM tipo 1 se abstengan de intentar controlar su enfermedad usando plantas medicinales.

**Cuadro 21**

Efecto de las decocciones acuosas de las plantas hipoglucemiantes seleccionadas sobre los niveles de glucosa de ratones sanos en ayunas

Estudio	Glucosa sanguínea mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	t = 0	120 minutos	240 minutos
Sol. salina (control) (n=10)	72.8 $\pm$ 2.7	70.4 $\pm$ 4.0	64.9 $\pm$ 4.1
<i>Euphorbia prostrata</i> (n=6)	80.3 $\pm$ 2.0	71.0 $\pm$ 9.5	58.2 $\pm$ 5.1*
<i>Guazuma ulmifolia</i> (n=12)	80.4 $\pm$ 3.2	63.3 $\pm$ 1.8*	51.8 $\pm$ 2.8*

Diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor en ayunas \* P<0.05. (n = 10)



Cuadro 22

Efecto hipoglucémico de la decocción acuosa de la inflorescencia de *L. caulescens* sobre los niveles de glucosa de ratones sanos en ayunas

Estudio	Glucosa sanguínea mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	t = 0	120 minutos	240 minutos
Sol. salina (control)	45.9 $\pm$ 2.9	43.8 $\pm$ 1.6	42.2 $\pm$ 2.2
<i>Lepechinia caulescens</i>	50.3 $\pm$ 2.7	40.0 $\pm$ 1.8	34.4 $\pm$ 1.9**

Diferencia estadísticamente significativa con respecto al control: \*\* P<0.01. (n = 10).

Cuadro 23

Efecto de las decocciones acuosas de la raíz de *P. decompositum* y *P. peltatum* sobre los niveles de glucosa de ratones sanos en ayunas

Estudio:	Glucosa sanguínea mg/dl (media $\pm$ E.E.M)		
	En ayunas	120 minutos	240 minutos
Control (Sol. Sal. Isot.)	47.7 $\pm$ 2.8	48.4 $\pm$ 2.1	45.8 $\pm$ 2.9
Insulina regular	47.4 $\pm$ 3.0	38.7 $\pm$ 2.9*	36.4 $\pm$ 2.3***
<i>P. decompositum</i>	49.1 $\pm$ 3.8	40.3 $\pm$ 1.6*	35.7 $\pm$ 2.0***
<i>P. peltatum</i>	49.1 $\pm$ 2.1	47.7 $\pm$ 2.0	39.4 $\pm$ 2.0***

Diferencia significativa a partir de la glucemia basal: \*P<0.05; \*\*\*P<0.005. n=10.



Figura 12. Curvas glucémicas previa administración ip de sol. salina y L. caulescens en ratones sanos (diferencia significativa:  $**P<0.01$ )

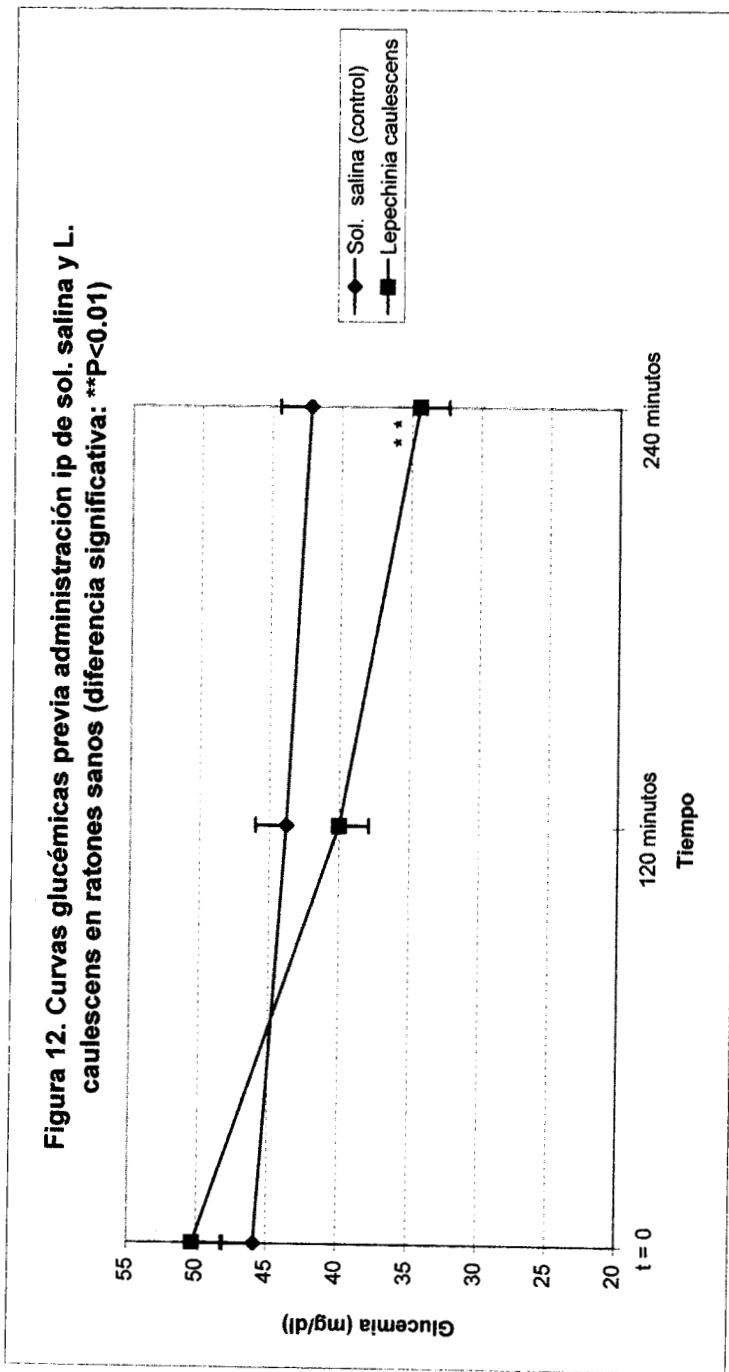
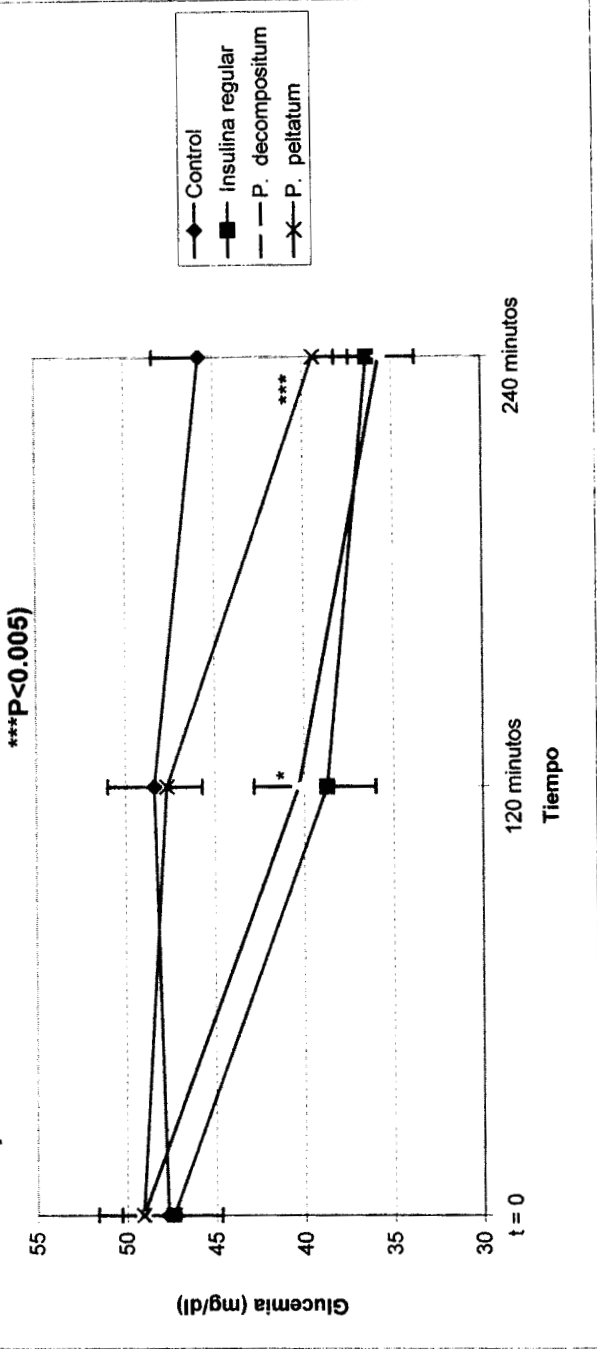


Figura 13. Curvas glucémicas previa administración ip de sol. salina, insulina y plantas antidiabéticas en ratones sanos (diferencia significativa: \*P<0.05; \*\*\*P<0.005)



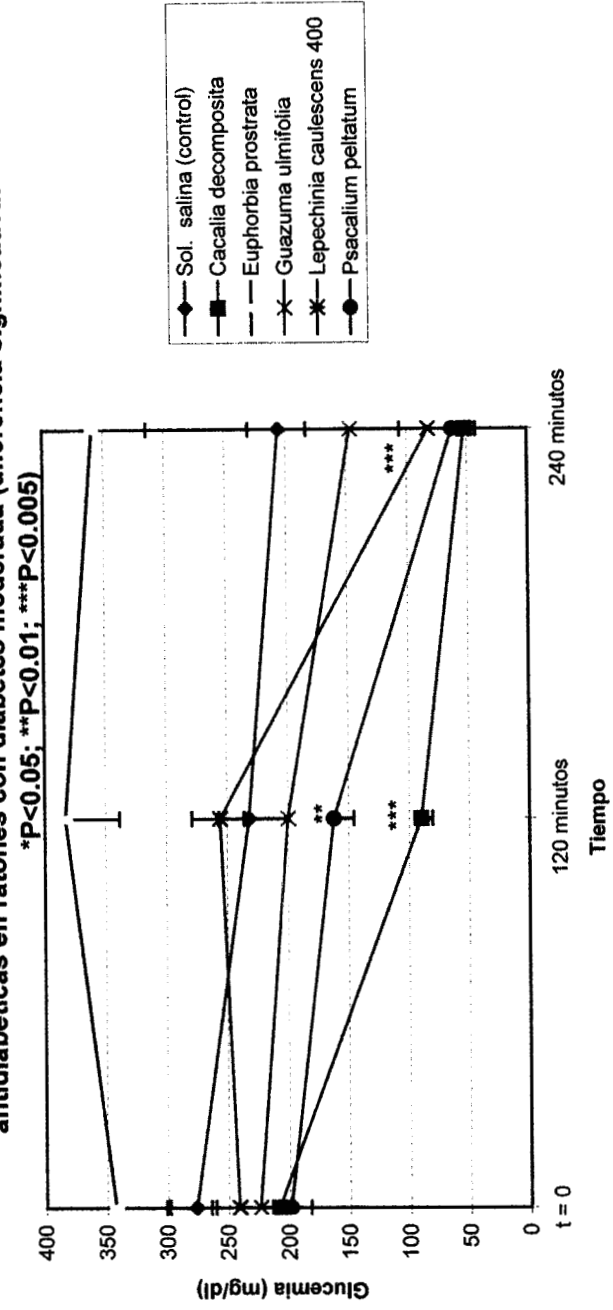
Cuadro 24

Efecto hipoglucémico del liofilizado de las decocciones acuosas de las plantas hipoglucemiantes seleccionadas en ratones con diabetes moderada.

Estudio/Dosis	Glucosa sanguínea mg/dl (media±E.E.M.)		
	t = 0	120 minutos	240 minutos
Sol. salina (control) (n=14)	276.8±17.3	232.0±24.3	206.1±32.1
<i>Cacalia decomposita</i> (200 mg/Kg) (n=14)	208.5±13.0	89.9±8.9***	52.3±7.0***
<i>Euphorbia prostrata</i> (200 mg/kg) (n=6)	342.7±36.7	370.3±39.2	359.2±57.2
<i>Guazuma ulmifolia</i> (200 mg/kg) (n=6)	224.2±29.8	199.8±39.6	146.7±39.6
<i>Lepechinia caulescens</i> (200 mg/Kg) (n=7)	281.9±21.4	380.2±21.8	188.2±26.4
(400 mg/Kg) (n=9)	241.3±23.6	255.8±32.5	82.4±22.2***
<i>Psacalium peltatum</i> (200 mg/Kg) (n=12)	198.7±11.7	161.9±20.1**	62.5±17.6***

Diferencia estadísticamente significativa con respecto al control: \*\* P<0.01, \*\*\*P<0.005.

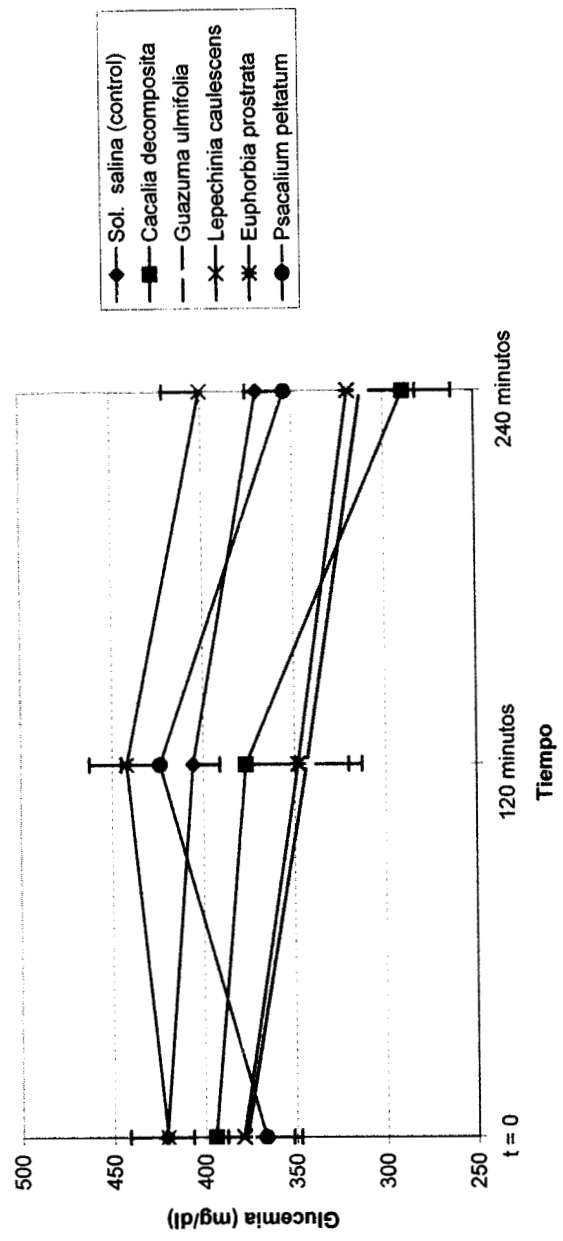
**Figura 14. Curvas glucémicas previa administración de sol. salina y plantas antidiabéticas en ratones con diabetes moderada (diferencia significativa: \*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.005)**



Cuadro 25  
 Efecto hipoglucémico del liofilizado de las decocciones acuosas de las plantas hipoglucemiantes seleccionadas en ratones con diabetes grave.

Estudio/Dosis	Glucosa sanguínea mg/dl (media±E.E.M.)		
	t = 0	120 minutos	240 minutos
Sol. salina (control) (n=26)	421.2±7.4	405.6±11.7	369.6±24.7
<i>Cacalia decomposita</i> (n=9) 200 mg/Kg	394.4±9.4	376.7±32.2	289.3±39.5
<i>Guazuma ulmifolia</i> (n=6) 200 mg/kg	377.5±11.0	343.2±34.8	312.2±44.9
<i>Lepechinia caulescens</i> (n=12) 200 mg/Kg	420.7±12.3	442.0±21.7	400.4±27.9
<i>Euphorbia prostrata</i> (n=6) 200 mg/kg	379.3±23.4	348.0±19.5	319.5±40.3
<i>Psacalium peltatum</i> (n=6) 200 mg/Kg	366.8±10.4	423.8±15.9	354.2±37.2

**Figura 15. Curvas glucémicas previa administración de sol. salina y plantas antidiabéticas en ratones con diabetes severa**



### **7.3. Estudio químico-farmacológico de una de las plantas con mayor actividad hipoglucemiante.**

La planta seleccionada para esta parte del trabajo fue *Psacalium peltatum*, comúnmente conocida como matarique. Las razones por las que se decidió seleccionar dicha planta fueron: 1) los resultados obtenidos en los estudios experimentales de la presente investigación acerca del efecto antihiper glucémico de esta planta en conejos con hiperglucemia temporal, en ratones sanos y ratones con diabetes experimental, así como los resultados reportados por Roman-Ramos y colaboradores (1992b) en conejos con diabetes experimental, muestran que la planta produce descensos importantes de la glucemia en la mayoría de los casos; 2) la planta es ampliamente utilizada por la población mexicana en el control empírico de la diabetes mellitus en la Ciudad de México, D.F., y en varios estados de la República Mexicana; 3) no se han realizado estudios químicos dirigidos al aislamiento y la purificación química de la sustancia responsable del efecto hipoglucémico detectado en ella.

#### **7.3.1. Obtención y valoración de los extractos de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones sanos.**

En el cuadro 26 y figura 16 se muestran los pesos (g) y los rendimientos de los extractos obtenidos, por soxhlet (hexánico, diclorometánico y metanólico) y por reflujo (acuoso), de *P.peltatum* y en el cuadro 27 y figura 17 los resultados del efecto hipoglucémico producido por cada uno de ellos, en ratones sanos. El análisis de los

resultados mostró que tanto el extracto metanólico como el extracto acuoso producen descensos significativos de la glucemia tanto a los 120 como a los 240 minutos.

### **7.3.2. Obtención y valoración de las fracciones del extracto metanólico obtenido de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones sanos y diabéticos.**

Para continuar con el proceso de purificación de la sustancia con actividad hipoglucemiante Se eligió al extracto metanólico ya que éste presenta menores dificultades técnicas que el extracto acuoso. El rendimiento del extracto metanólico obtenido por calentamiento a temperatura de reflujo de 700 g de raíz seca y molida de *P. peltatum* fue de 10.2 %. De la primera separación por cromatografía en columna de este extracto se obtuvieron 8 fracciones que mostraron diferente valor de Rf en cromatografía en capa fina. Los resultados de la valoración biológica con estas fracciones mostraron que únicamente la fracción F7 posee actividad hipoglucemiante (Cuadros 28-31 y figuras 18-21).

La fracción F7 se sometió a una segunda cromatografía en columna y se obtuvieron cinco fracciones diferentes. Los resultados mostraron que la fracción 1, denotada como SFI produce un descenso importante de la glucemia tanto en ratones sanos como en ratones diabéticos en ayunas (cuadros 32-33 y figuras 22-23).

Así, a la par de la investigación acerca del mecanismo de acción hipoglucemiante de cinco plantas antidiabéticas, en el presente trabajo también se consideró importante iniciar la investigación dirigida al aislamiento y caracterización química de las sustancias responsables del efecto hipoglucémico de *Psacalium peltatum*.



En la separación por cromatografía en columna del extracto metanólico de *P. peltatum* se logró obtener una fracción activa (F7), tanto en animales sanos como en animales diabéticos, la cual fue nuevamente sometida a un proceso de separación siguiendo la misma metodología, pero usando un sistema de eluyentes diferente. De la fracción F7 se obtuvieron cinco fracciones, a partir de las cuales se seleccionó a la fracción SF1, por mostrar actividad hipoglucemiante tanto en animales sanos como en animales diabéticos. El análisis cualitativo por cromatografía en capa fina de esta fracción mostró cuatro manchas con diferente patrón de corrimiento, lo que indica la probable existencia de al menos cuatro distintos compuestos en ella. Al menos uno de estos compuestos debe ser el poseedor de la actividad hipoglucemiante de *P. peltatum*.

Dado que muchas de las plantas antidiabéticas no comestibles pueden contener al mismo tiempo sustancias hipoglucemiantes y sustancias con efectos tóxicos, los estudios químico-farmacológicos dirigidos al aislamiento y caracterización química de sustancias con actividad hipoglucemiante cobran singular importancia en cuanto a que, gracias a ellos, es posible separar las sustancias benéficas de las tóxicas, reduciéndose así el riesgo que representa para la salud el uso de mezclas complejas de sustancias desconocidas (Atherton, 1994).

A este respecto cabe señalar que algunos estudios fitoquímicos que se han realizado sobre la tribu Senecioneae, a la cual pertenecen *Psacalium peltatum* y *Cacalia decomposita*, han mostrado la presencia de sesquiterpenos (Bohlman y col., 1990) y alcaloides pirrolizidínicos (Kapadia y col., 1990). Los alcaloides pirrolizidínicos

se consideran como potentes sustancias hepatotóxicas y han mostrado actividad mutagénica, carcinogénica y teratogénica en diferentes modelos animales (Plaa, 1991; Miller, 1991; Hanig and Herman, 1991). Por lo tanto, para que el uso clínico en el control de la DM de las plantas del complejo matarique pueda ser convalidado, es necesario identificar los principales constituyentes en las decocciones tradicionales de sus raíces.

Con este fin, un estudio fitoquímico preliminar usando cromatografía en capa fina realizado recientemente, mostró que las decocciones acuosas de las raíces de *P. decompositum*, *P. peltatum* y *A. thurberi* contienen alcaloides y azúcares (Alarcón-Aguilar y col., 1997). Las decocciones de *P. decompositum* y *P. peltatum* tienen además furoeremofilanos, del tipo cacalol y maturina, entre otros, los cuales fueron de los primeros compuestos que se lograron caracterizar a partir de *P. decompositum* (Romo de Vivar, 1985). Por su parte, la decocción de *A. thurberi* contiene las benzoquinonas perezona y pipitzol, que fueron aisladas por Joseph-Nathan (1974) a partir de plantas del género *Acourtia*.

Además, en un estudio fitoquímico realizado con *P. decompositum* indicó que contiene por lo menos 7 alcaloides pirrolizidínicos (Sullivan, 1981). Sin embargo, aunque los estudios fitoquímicos preliminares realizados con *P. peltatum* y *A. thurberi* indican la probable presencia de alcaloides, aún no ha sido posible identificarlos como alcaloides pirrolizidínicos. Estos resultados, junto con la estrecha relación que existe entre estas plantas y otras de la tribu Senecioneae en las que ya se han detectado este tipo de alcaloides, permiten inferir que, mientras los estudios farmacológicos y

toxicológicos correspondientes no se hayan realizado, el uso de estas plantas a nivel clínico representa un peligro para la salud (Alarcón-Aguilar, 1997).

Por otro lado, es necesario subrayar que entre los principales componentes obtenidos a partir de la raíz de *P. decompositum* se encuentra el benzofurano cacalol, el cual se ha detectado tanto en el extracto hexánico como en la decocción acuosa de la planta. Sin embargo, esta sustancia no fue detectada ni en *P. peltatum* ni en *A. thurberi*. Por lo tanto, en futuras investigaciones dirigidas a la identificación de los compuestos hipoglucemiantes de estas 3 especies de matarique, además del cacalol, otros constituyentes deben ser tomados en cuenta.

Así, a pesar de que las plantas medicinales se han usado por varias generaciones, la toxicidad potencial, asociada a los principios activos puros, debe ser tomada en cuenta. De esta manera, antes de que las sustancias puras de plantas sean probadas en el humano es necesario realizar estudios de toxicología aguda y subaguda (Rodríguez, 1976). Una vez superadas las fases experimentales de investigación, es deseable continuar a nivel clínico, tanto en individuos sanos como en diabéticos, procediendo de la manera ya establecida en la investigación de nuevos medicamentos (Bondani, 1976). Asimismo, las acciones sinérgicas de los diferentes compuestos que constituyen un extracto crudo, de una planta o de una mezcla de plantas, tampoco debe pasarse por alto, sin olvidar que en todos los estudios experimentales y clínicos con plantas medicinales, es de primordial importancia la colecta cuidadosa del material vegetal empleado, la correcta identificación botánica

del mismo y la elaboración y conservación de los ejemplares de herbario correspondientes.

La importancia de la presente investigación consistió en la convalidación experimental de la acción hipoglucemiante de 16 de las 32 plantas estudiadas, las cuales la población en forma empírica usa como antidiabéticas. Además, este trabajo permitió seleccionar a las plantas antidiabéticas más eficaces para su investigación subsecuente, la cual comprenderá el aislamiento y la identificación química de las sustancias responsables de la acción hipoglucemiante, así como la investigación farmacológica y toxicológica necesaria para el desarrollo de nuevos medicamentos hipoglucemiantes.

Cuadro 26

Peso y rendimiento de los extractos obtenidos por Soxhlet (hexano, cloruro de metileno y metanol) y por reflujo (agua) a partir de 50g de polvo de la raíz de *P. peltatum*

Extractos	Peso (g)	Rendimiento (%)
hexano	2.72	5.1
cloruro de metileno	1.36	2.7
metanol	7.57	15.1
agua	8.68	17.4

Figura 16. Rendimiento de los extractos de la raíz de *P. peltatum*

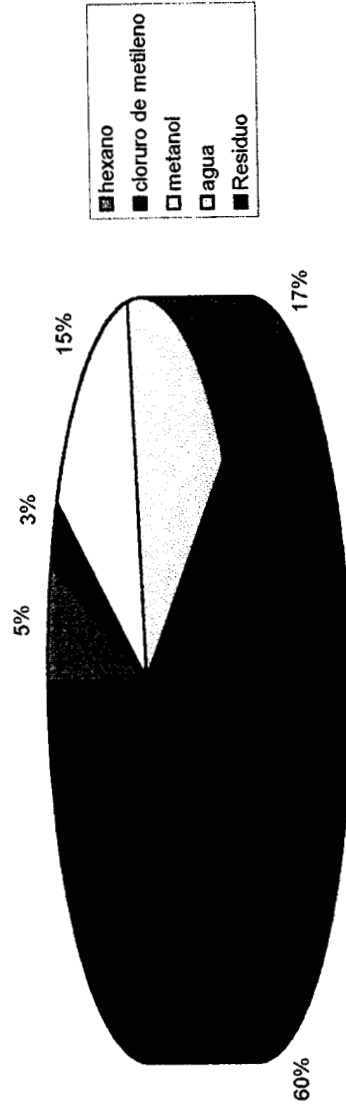


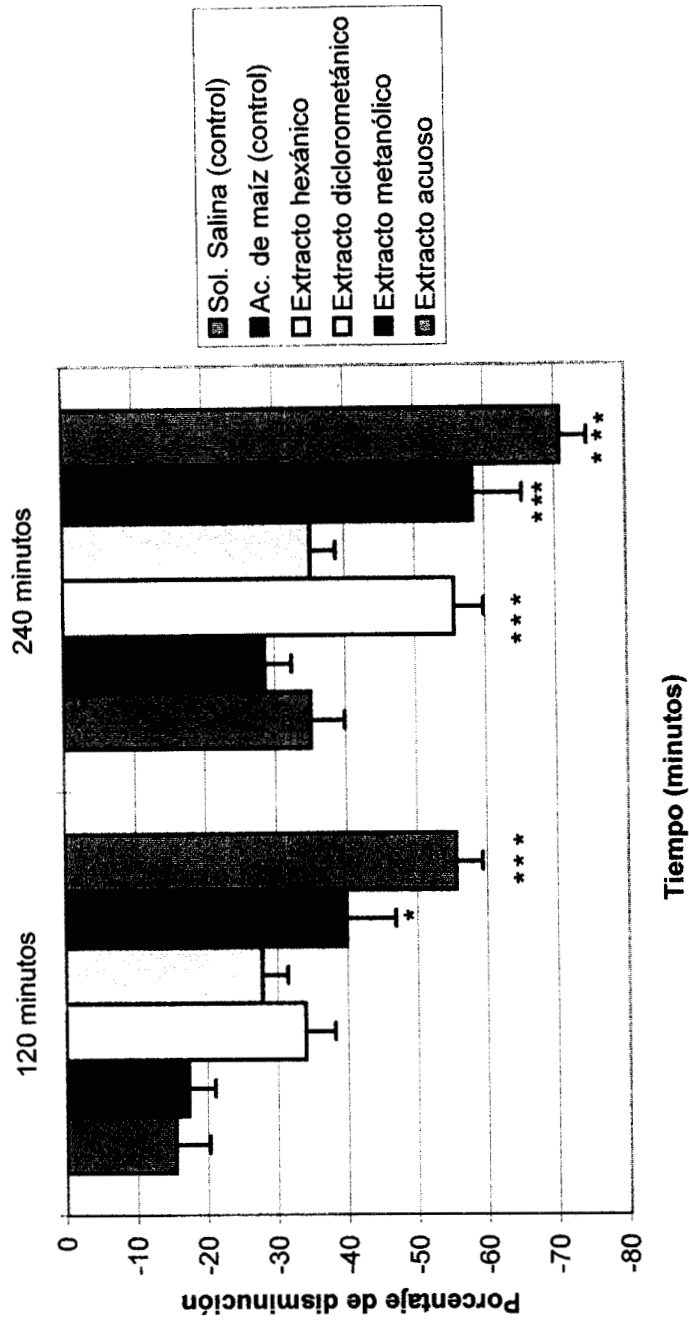
TABLA 27

Variación de la glucemia (%) con respecto a la glucemia inicial (t=0) producida por la administración intraperitoneal de los extractos de *Psacalium peltatum* (200 mg/Kg) en ratones sanos en ayunas.

Estudio	Glucosa sanguínea mg/dl (media± E.E.M.)		
	t = 0	120 minutos	240 minutos
Sol. Salina (control)	n = 10 53.4±4.0	-15.5±2.8	-35.1±6.7
Ac. de maíz (control)	n = 10 56.0±5.1	-17.3±4.7	-28.6±2.9
Extracto hexánico	n = 16 51.9±2.5	-27.7±3.7	-55.6±4.7***
Extracto diclorometánico	n = 16 53.2±4.0	-27.9±3.4	-35.2±3.7
Extracto metanólico	n = 10 54.9±4.0	-39.9±5.3*	-58.4±8.6***
Extracto acuoso	n = 22 56.3±2.7	-55.6±3.9***	-70.8±3.7***

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05; \*\*\*P<0.005

**Figura 17. Porcentaje de disminución de la glucemia producida por la administración de los extractos de *P. peltatum* en ratones sanos (dif. significativa: \*P<0.05; \*\*\*P<0.05)**



Cuadro 28

Efecto hipoglucémico de las fracciones solubles en aceite de maíz obtenidas a partir del extracto metanólico de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones sanos en ayunas.

Estudio	(Glucemia en mg/dl, media $\pm$ E.E.M.)		
	tiempo 0	120 minutos	240 minutos
Control (n=8)	59.7 $\pm$ 4.8	57.3 $\pm$ 2.9	46.0 $\pm$ 4.7
F1 (n=6)	59.7 $\pm$ 4.6	60.5 $\pm$ 8.6	34.0 $\pm$ 6.5
F2 (n=6)	64.3 $\pm$ 6.3	49.7 $\pm$ 4.1	30.2 $\pm$ 2.0
F3 (n=6)	57.8 $\pm$ 5.8	57.5 $\pm$ 7.1	34.3 $\pm$ 4.4
F4 (n=6)	52.4 $\pm$ 3.6	44.2 $\pm$ 3.8	28.4 $\pm$ 1.9*

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Dosis: 200mg/kg.

Cuadro 29

Efecto hipoglucémico de las fracciones solubles en solución salina isotónica obtenidas a partir del extracto metanólico de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones sanos en ayunas.

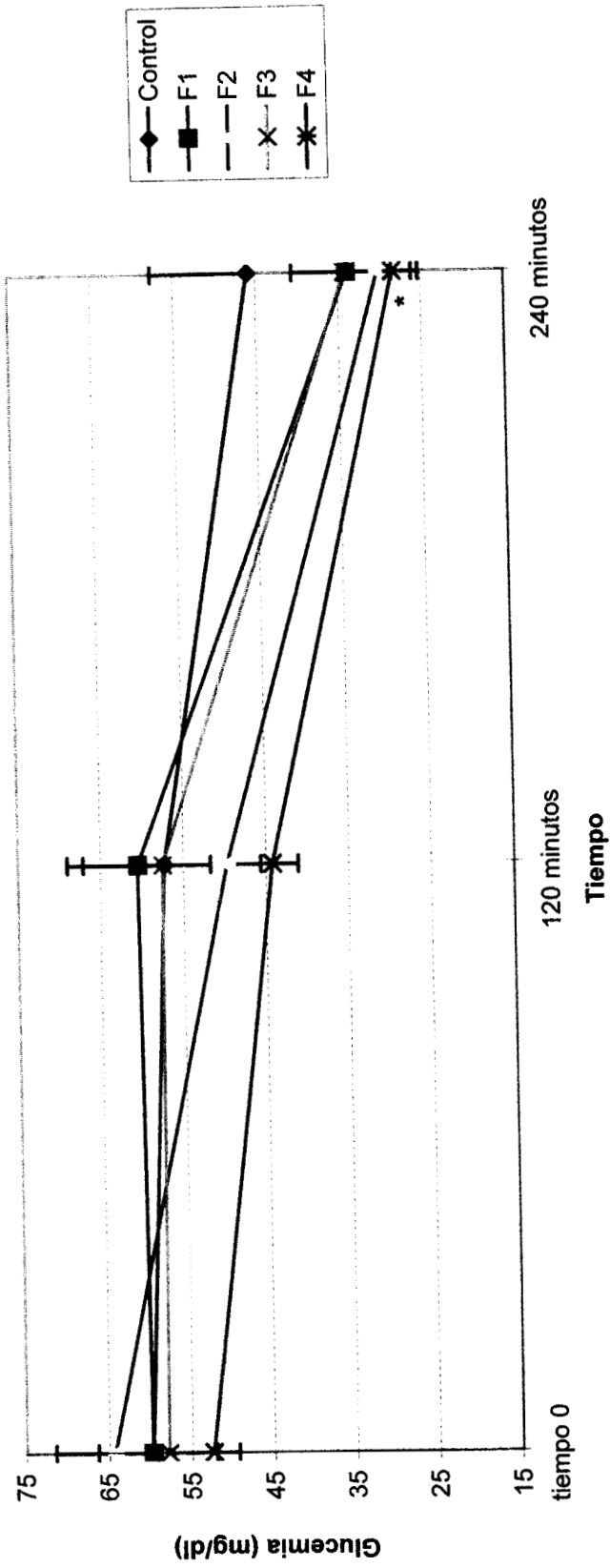
Estudio	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	tiempo 0	120 minutos	240 minutos
Control (n=13)	97.9 $\pm$ 5.2	94.5 $\pm$ 6.2	93.7 $\pm$ 6.2
F5 (n=6)	125.2 $\pm$ 9.8	105.5 $\pm$ 10.7	92.2 $\pm$ 8.7
F6 (n=6)	121.7 $\pm$ 6.1	105.3 $\pm$ 6.6	101.8 $\pm$ 7.4
F7 (n=6)	87.3 $\pm$ 11.0	85.2 $\pm$ 12.1	69.4 $\pm$ 8.6*
F8 (n=6)	104.7 $\pm$ 7.4	83.5 $\pm$ 5.8	77.5 $\pm$ 3.9

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

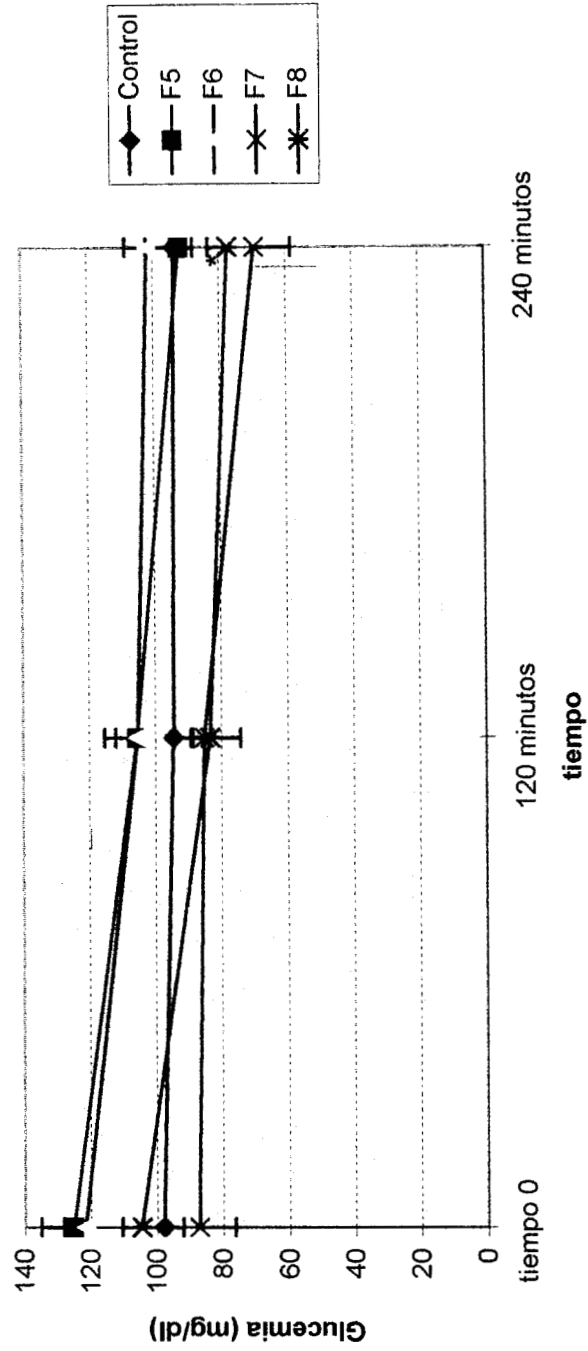
Dosis: 200 mg/kg.



**Figura 18. Curvas glucémicas obtenidas después de la administración de las fracciones solubles en aceite de maíz del extracto metanólico de *P. peltatum* en ratones sanos (diferencia significativa: \*P<0.05)**



**Figura 19. Curvas glucémicas producidas por la administración intraperitoneal de las fracciones solubles en solución salina del extracto metanólico obtenido de *P. peltatum* en ratones sanos (diferencia significativa: \*P<0.05)**



Cuadro 30

Efecto hipoglucémico de las fracciones solubles en Aceite de maíz obtenidas a partir del extracto metanólico de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones diabéticos.

Estudio	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	tiempo 0	120 minutos	240 minutos
Control (n=9)	215.7 $\pm$ 19.6	185.8 $\pm$ 34.8	153.3 $\pm$ 43.3
F1 (n=6)	273.0 $\pm$ 19.2	273.5 $\pm$ 24.9	152.3 $\pm$ 48.5
F2 (n=6)	227.0 $\pm$ 24.7	219.2 $\pm$ 49.5	160.5 $\pm$ 50.1
F3 (n=6)	226.6 $\pm$ 25.1	191.4 $\pm$ 54.8	138.6 $\pm$ 50.7
F4 (n=6)	248.2 $\pm$ 23.9	191.8 $\pm$ 49.8	135.9 $\pm$ 37.4

Dosis: 200 mg/kg.

Cuadro 31

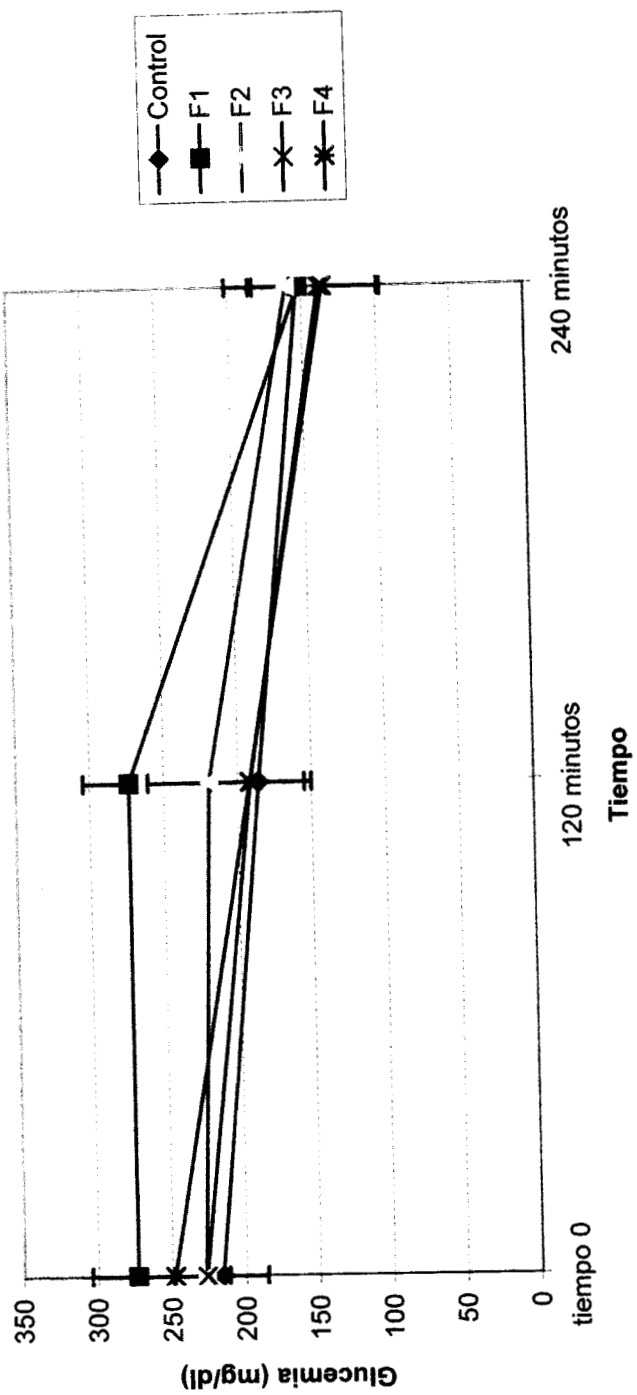
Efecto hipoglucémico de las fracciones solubles en solución salina isotónica obtenidas a partir del extracto metanólico de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones diabéticos.

Estudio	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	tiempo 0	120 minutos	240 minutos
Control (n=9)	225.3 $\pm$ 18.1	179.5 $\pm$ 28.2	154.8 $\pm$ 21.2
F5 (n=6)	264.6 $\pm$ 14.9	257.0 $\pm$ 48.3	173.4 $\pm$ 48.4
F6 (n=6)	239.8 $\pm$ 34.7	281.0 $\pm$ 38.3	203.5 $\pm$ 19.0
F7 (n=6)	281.2 $\pm$ 20.0	107.7 $\pm$ 16.9*	90.8 $\pm$ 35.4*
F8 (n=6)	241.2 $\pm$ 23.8	190.3 $\pm$ 55.2	141.2 $\pm$ 51.9

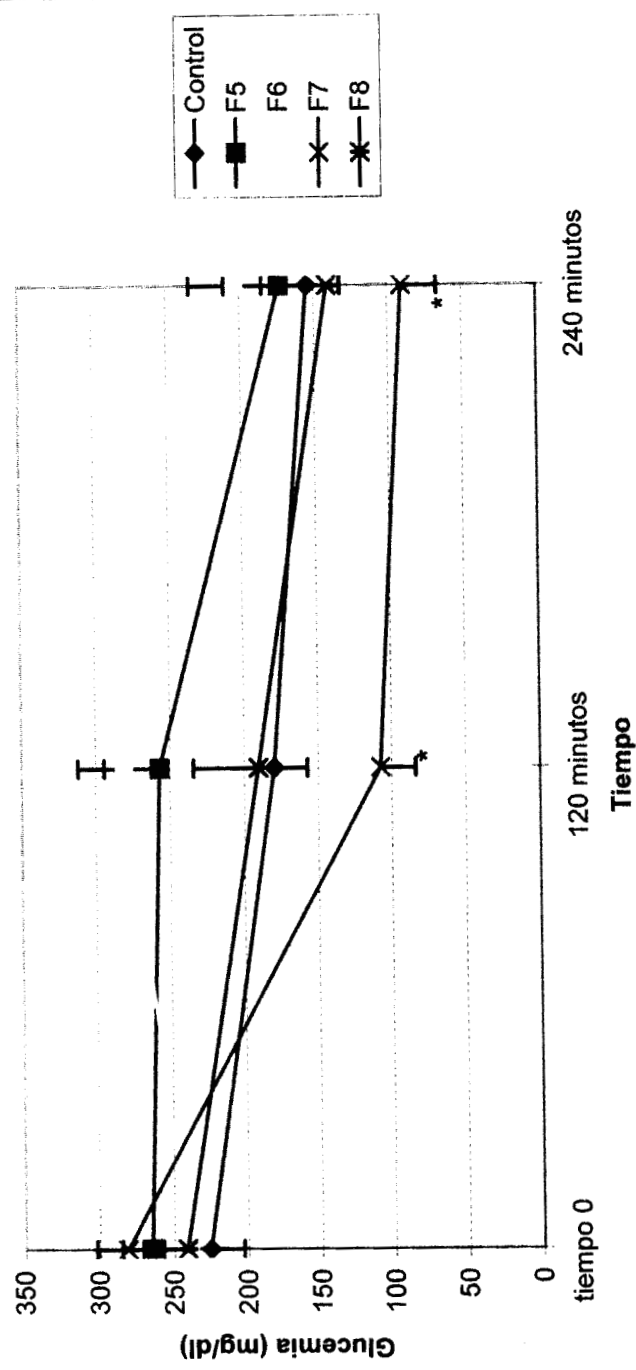
Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Dosis: 200 mg/kg.

Figura 20. Curvas glucémicas producidas por las fracciones solubles en aceite de maíz obtenidas a partir del extracto metanólico de *P. peltatum* en ratones diabéticos



**Figura 21. Curvas glucémicas producidas por las fracciones solubles en solución salina obtenidas a partir del extracto metanólico de *P. peltatum* en ratones diabéticos (diferencia significativa: \* $P < 0.05$ )**



Cuadro 32

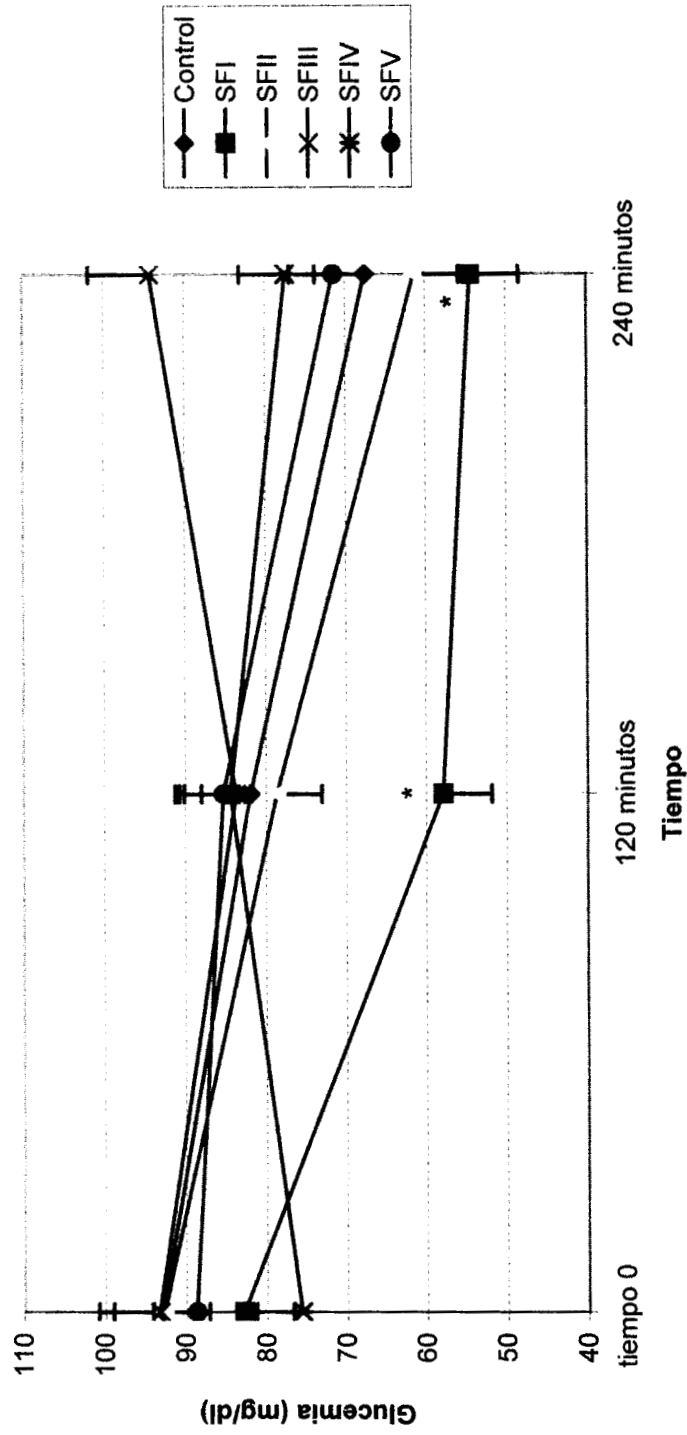
Efecto hipoglucémico de las fracciones obtenidas a partir de la fracción F7 de la raíz de *Psacaliium peltatum* en ratones sanos en ayunas

Estudio	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	tiempo 0	120 minutos	240 minutos
Control (n=8)	92.9 $\pm$ 6.6	81.9 $\pm$ 8.2	67.6 $\pm$ 3.5
SFI (n=8)	82.8 $\pm$ 10.9	57.9 $\pm$ 2.9*	54.4 $\pm$ 4.5*
SFII (n=8)	92.7 $\pm$ 8.1	78.6 $\pm$ 5.4	61.4 $\pm$ 3.3
SFIII (n=8)	93.3 $\pm$ 8.8	83.7 $\pm$ 2.9	94.3 $\pm$ 10.8
SFIV (n=8)	75.6 $\pm$ 4.5	84.4 $\pm$ 7.7	77.4 $\pm$ 4.9
SFV (n=8)	88.7 $\pm$ 8.5	85.3 $\pm$ 4.1	71.5 $\pm$ 3.6

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Dosis: 200 mg/kg.

Figura 22. Curvas glucémicas producidas por las fracciones obtenidas a partir de la fracción F7 del extracto metanólico de la raíz de *P. peltatum* en ratones sanos (diferencia significativa: \*P<0.05)



Cuadro 33

Efecto hipoglucémico de las subfracciones obtenidas a partir de la fracción F7 de la raíz de *Psacalium peltatum* en ratones diabéticos.

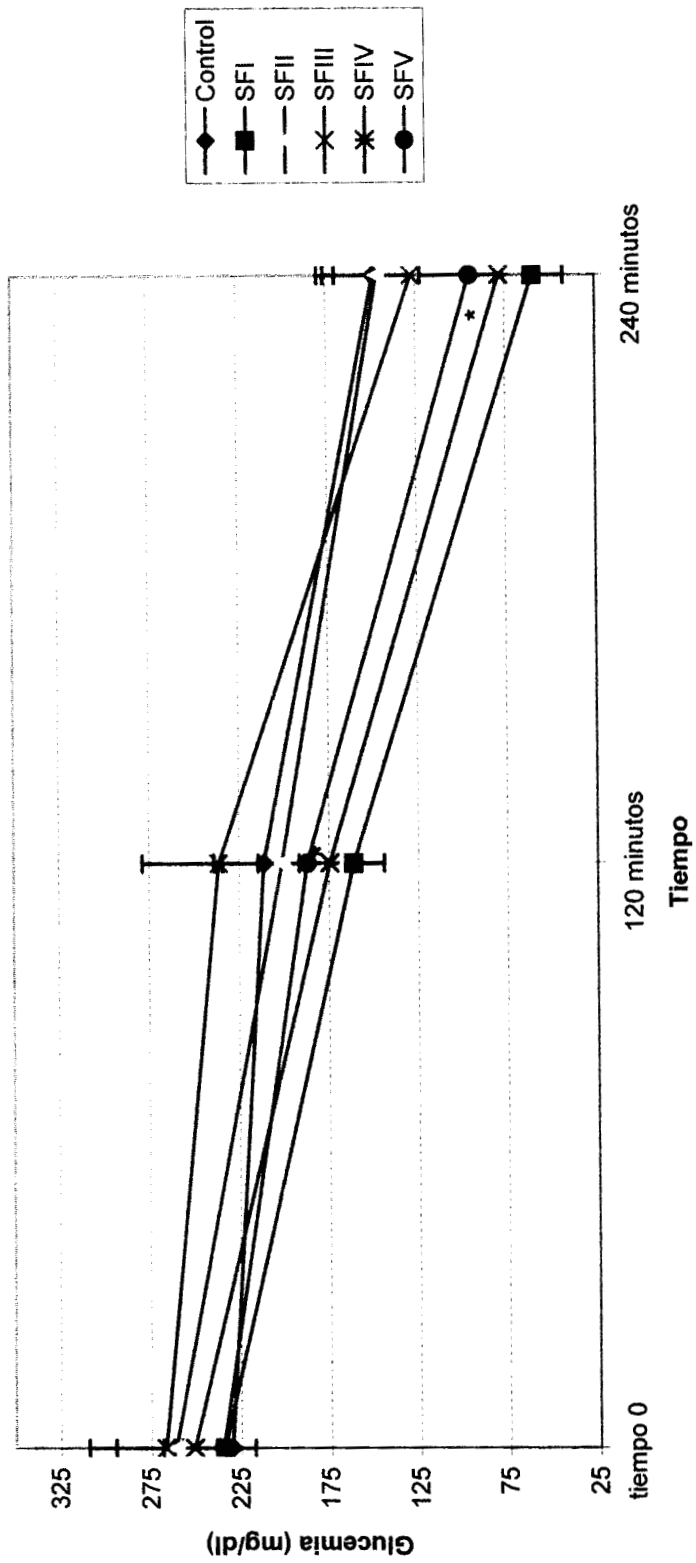
Estudio	Glucemia en mg/dl (media $\pm$ E.E.M.)		
	tiempo 0	120 minutos	240 minutos
Control (n=6)	230.0 $\pm$ 29.9	211.2 $\pm$ 34.6	148.7 $\pm$ 18.3
SFI (n=6)	234.3 $\pm$ 15.8	161.0 $\pm$ 28.7*	59.6 $\pm$ 6.9*
SFII (n=6)	261.5 $\pm$ 22.7	201.0 $\pm$ 44.5	146.7 $\pm$ 31.8
SFIII (n=6)	267.0 $\pm$ 36.3	236.2 $\pm$ 52.1	127.5 $\pm$ 38.8
SFIV (n=6)	251.0 $\pm$ 31.9	174.3 $\pm$ 8.9*	78.2 $\pm$ 10.9*
SFV (n=6)	235.0 $\pm$ 24.3	187.0 $\pm$ 37.6	94.8 $\pm$ 20.1

Diferencia significativa con respecto al control: \*P<0.05

Dosis: 200 mg/kg.



**Figura 23. Curvas glucémicas producidas por las fracciones obtenidas a partir de la fracción F7 del extracto metanólico de la raíz de *P. peltatum* en ratones diabéticos (diferencia significativa: \*P<0.05)**



## 8. CONCLUSIONES.

1. Dieciséis de las 32 plantas estudiadas tuvieron efecto antihiper glucémico significativo. Estas plantas fueron: *Psacalium peltatum*, *Acourtia thurberi*, *Guazuma ulmifolia*, *Cacalia decomposita*, *Lepechinia caulescens*, *Euphorbia prostrata*, *Tournefortia hirsutissima*, *Trigonella foenum-graceum*, *Musa sapientum*, *Rizophora mangle*, *Turnera diffusa*, *Persea americana*, *Eysenhardtia polystachia*, *Jatropha dioica*, *Mangifera indica* y *Taraxacum officinale*.
2. La actividad hipoglucemiante de las cinco plantas investigadas con este fin (*Cacalia decomposita*, *Euphorbia prostrata*, *Guazuma ulmifolia*, *Lepechinia caulescens* y *Psacalium peltatum*) sólo se manifiesta en animales sanos y en animales con diabetes moderada, ambos poseedores de insulina endógena.
3. El extracto metanólico de *Psacalium peltatum* presentó actividad hipoglucemiante significativa en ratones sanos. Esta actividad hipoglucemiante se conservó en la fracción SF1 obtenida a partir de la fracción F7 por cromatografía en columna del extracto metanólico. En la fracción SF1 se pueden ver, por cromatografía en capa fina, 4 manchas que indican la presencia de por lo menos 4 sustancias diferentes. Es probable que al menos una de ellas sea la poseedora de la actividad hipoglucemiante.

## 9. REFERENCIAS

- AAD. Asociación Americana de Diabetes. 1991. Examen de orina para cetonas. *Diabetes* (Revista de la Asociación Mexicana de Diabetes) 11: 5-9.
- Abelson P. 1990. Medicine from Plants. *Science* 247: 513.
- Abourizk N y Dunn J. 1990. Types of diabetes according to National Diabetes Data Group Classification. *Diabetes Care* 13: 1120-1123.
- ADA (American Diabetes Association). 1997a. Clinical practice recomendations. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 20 (Suppl. 1), 22-24.
- ADA (American Diabetes Association). 1997b. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 20 (Suppl.1):18-23.
- Aguilar CA, Camacho JR, Chino S, Jácquez P y López ME. 1994. *Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social*. Información etnobotánica (IMSS). México, 253 p.
- Akerblom HK, Knip M, Hyoty H, Reijonen H, Virtanen S, Savilahti E e Ilonen J. 1997. Interaction of genetic and environmental factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes. *Clinial Chemistry Acta* 257: 143-156
- Akhtar MS, Khan QM y Khaliq T. 1984. Effects of *Euphorbia prostrata* and *Fumaria parviflora* in normoglycaemic and alloxan-trated hyperglycaemic rabbits. *Planta Medica* 50:138-142.
- Akhtar MS y Ali MR. 1985. Study of hypoglycaemic activity of *Cumminum nigrum* seeds in normal and alloxan diabetic rabbits. *Planta Medica* 51: 81-85.
- Alarcón-Aguilar FJ. 1990. Investigación del efecto hipoglucémico de plantas usadas por la población mexicana en el control de la diabetes mellitus. *Tesis de Maestría*

(UAM-Iztapalapa). 124p.

- Alarcón-Aguilar FJ, Román-Ramos R y Flores Sáenz JL. 1993. Plantas medicinales usadas en el control de la diabetes mellitus. *Ciencia*, 44: 363-381.
- Alarcon-Aguilar FJ, Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Jimenez-Estrada M, Reyes-Chilpa R y Gonzalez-Paredes B. 1997. Effects of three Mexican medicinal plants (Asteraceae) on blood glucose levels in healthy mice and rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 55, 171-177.
- Alberti KG. 1997. The costs of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Medicine* 14: 7-9.
- Ali-Ajabnoor M y Karim TA. 1988. Effect of *Trigonella foenum-graceum* on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 22: 45-49.
- Ali-Ajabnoor M. 1990. Effect of aloes on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 28, 215-220.
- Ahmad F, Khalid P, Mubin-Khan M, Chaubey M, Rastogi A y Kidwai JR. 1991. Hypoglycemic activity of *Pterocarpus marsupium* wood. *Journal of Ethnopharmacology* 35: 71-75.
- Anderson J y Bazel P. 1988. New perspectives in nutrition management of diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 85: 159-164.
- ANM (Academia Nacional de Medicina, México). 1997. Hipogluceantes de acción intestinal. *Revisiones Bibliográficas para el Médico General* 2 (4): 37-39.
- Atherton DJ. 1994. Towards the safer use of traditional remedies. *British Medical Journal* 308: 673-674

- Atta-Ur-Rahman y Zaman K. 1989. Medicinal plants with hipoglycemic activity. *Journal of Ethnopharmacology* 26: 1-55.
- Ayala A. 1990. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus: fisiopatología y tratamiento. *Gaceta Médica de México* 126: 385-391.
- Bailey CJ. 1992. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 15, 755-772.
- Bailey J y Day C. 1989. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 12: 553-554.
- Baliga BS y Fonseca VA. 1997. Recent advances in the treatment of type II diabetes mellitus. *American Farm Physician* 55: 817-824.
- Banting F y Best C. 1921. Internal secretion of the pancreas. *Journal of Laboratory Clinical Medicine* 7: 251-257.
- Basnet P, Kadota S, Namba T y Shimizu M. 1994. The hypoglycaemic activity of *Swertia japonica* extract in streptozotocin induced hyperglycaemic rats. *Phytotherapy Research* 8: 55-57.
- Beebe CA, Pastor JG, Powers MA, y col. 1991. Nutrition management for individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus in the 1990's: a review by the Diabetes care and Education dietetic practice group. *Journal of American Diet Association*, 91:196-207.
- Beppu H, Nagamura Y y Fujita K. 1993. Hypoglycaemic and antidiabetic effects in mice of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger. *Phytotherapy Research* 7: S37-S42.
- Bell D. 1990. Sulfonylurea failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 88: 446-447.

- Blanco de la Mora E. 1995. Complicaciones de la diabetes mellitus. *Mundo Médico*, Noviembre (Número especial): 73-82.
- Bohlman F, Dupré S y Nordenstame B. 1990. Cacalol derivatives from Dominican Senecio species. *Phytochemistry* 29, 3163-3165.
- Boland EA y Ahern J. 1997. Use of subcutaneous insulin infusion in young adolescent with diabetes mellitus: a case study. *Diabetes Educ.* 23: 52-54.
- Bondani A. 1976. "Investigación clínica en el desarrollo de medicamentos". En *Estado actual del Conocimiento en Plantas Medicinales Mexicanas*, X Lozoya (Ed), (México), pp. 567-592.
- Brennan A. 1996. Diabetes mellitus: biomedical health education/promotion approach. *Brithis Journal Nurs* 5 (17): 1060-1064.
- Burge MR, Waters DL, Holcombe JH y Schade DS. 1997. Prolongued efficacy of short acting insulin Lispro in combination with human ultralent in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 920-924.
- Burkart V y Kolb-H. 1996. Macrophages in islet destruction in autoimmune diabetes mellitus. *Inmunobiology* 195: 601-613.
- Bye R, Linares E y Estrada E. 1995. Biological diversity of medicinal plants in México. Chapter four. In: JT Arnason y colaboradores (Eds.) *Phytochemistry of medicinal plants*. Plenum Press, New York. p. 65.
- Campbell RK, Campbell LK y White JR. 1996. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Annals of Pharmacotherapy* 30: 1263-1271.
- Capasso F. 1985. Medicinal Plants: An Approach to the study of naturally occurring

drugs. *Journal of Ethnopharmacology* 13:111-114.

- Capasso F, Balestrieri B y Mascolo N. 1980. *Actualidad de las plantas Medicinales. Medicina Tradicional* 3: 53-61.
- Chance RE y Frank BH. 1993. Research, development, production, and safety of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care*, 16 (Suppl. 3):133-142.
- Chenault AM. 1979. The therapy of diabetes. *American Scientist* 67: 422-431.
- Chuclá MT, Lamela M, Gato A y Cadavid I. 1988. *Centaurea corcubionensis*: a study of its hypoglycemic activity in rats. *Planta Medica* 54: 107-109.
- Clarke WL, Gonder-Frederick L y Cox DJ. 1996. The frequency of severe hypoglycaemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Research* 45 (Suppl 1):48:52.
- Committee Report. 1997. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197.
- Crabbe MF. 1987. "The complications of diabetes". *Diabetic Complications. Scientific and Clinical Aspects*, M Jamez y col. Ed. (Churchill, Livingstone,) pp. 1-23.
- Derot M y G Tchobroutsky. 1970. "The importance of diet in the treatment of diabetes mellitus", *Proceeding of the Seventh Congress of International Diabetes*, RR Rodríguez (Ed.) (Buenos Aires, Argentina,) pp. 99-112.
- Dixit V, Sinha R y Tanj R. 1986. Effect of Neem seed oil on the blood glucose concentration of normal and alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 17: 95-98.
- Duke J. 1985. Medicinal Plants. *Science* 229: 1037-1038.

- Elfellah M, Akhtar M y Khan M. 1984. Anti-hiperglycemic effect of an extract of *Myrtus communis* in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 11: 275-281.
- Espinosa de los Monteros A y Parra-Covarrubias A. 1997. Diabetes y embarazo. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 299-311.
- Faber OK, Beck-Nielsen H, Binder C, y col. 1990. Acute actions of sulphonylurea drugs during long term treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 13:26-31.
- Fanghanel-Salmón G. 1997. Prevención primaria de la diabetes mellitus. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 365-373.
- Farnsworth NR. 1993. Ethnopharmacology and future drug development: the North American experience. *Journal of Ethnopharmacology* 38: 145-152.
- Farnsworth N, Akerele O, Bingel A, Soejarto D y Guo Z. 1985. Medicinal plants in therapy. *Bull WHO* 63: 965-98.
- Fernando MR, Nalinie-Wickramasinghe SMD, Thabrew MI, Ariyananda PL y Karunanayake EH. 1991. Effect of *Artocarpus heterophyllus* and *Asteracanthus longifolia* on glucose tolerance in normal human subjects and in maturity-onset diabetic patients. *Journal of Ethnopharmacology* 31: 277-282.
- Fernández-Mejía C. 1996. Biología molecular de la diabetes mellitus. *Revista de Endocrinología y Nutrición (México)* 4: 55-62.
- Frati-Munari A, Fernández-Harp JA, Bañales-Ham M y Ariza-Andraca R. 1983a.



Disminución de glucosa e insulina sanguíneas por nopal (*Opuntia* sp.). *Archivos de Investigación Médica* 14, 269-273.

- Frati-Munari A, Fernández-Harp JA, De la Riva-Pinal H, Ariza-Andraca R y Torres MC 1983b. Estudio del nopal (*Opuntia* sp.) sobre los lípidos séricos, la glucemia y el peso corporal. *Archivos de Investigación Médica* 14, 117-125.
- Frati-Munari A, Yeber G, Islas A, Ariza-Andraca R y Chávez N. 1987. Estudio sobre el mecanismo de acción hipoglucemiante del nopal (*Opuntia* sp.). *Archivos de Investigación Médica* 18, 7-22.
- Frati-Munari A, Gordillo B, Altamirano P y Ariza R. 1988. Hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* Lemaire in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 11: 83-68.
- Frati-Munari A, Clodoveo de Leon, Ariza AR, Bañales-Ham M, Lopez-Ledezma R y Xavier Lozoya. 1989a. Influence of a dehydrated extract of the nopal (*Opuntia ficus-indica* Mill.) on glycemia. *Archivos de Investigación Médica* 20, 211-216.
- Frati-Munari A, Altamirano E, Rodríguez N, Ariza AR y López R. 1989b. Acción hipoglucemiante de *Opuntia streptacantha* Lemaire: investigación con extractos crudos. *Archivos de Investigación Médica* 20: 321-325.
- Frati-Munari A, Gordillo B, Altamirano P, Ariza R, Cortes-Franco R, Chavez-Negrete A e Islas-Andrade S. 1991. Influence of nopal intake upon fasting Glucemia in type II and healthy subjects. *Archivos de Investigación Médica* 22, 51-56.
- Fushiki T, Kojima A, Imoto T, Inoue K y Sugimoto E. 1992. An extract of *Gymnema sylvestre* leaves and Purified Gymnemic acid inhibits glucose-stimulated gastric inhibitory peptide secretion in rats. *Journal of Nutrition* 122: 2367-2372.

- García-García E. 1997. Biguanidas. En *Tratado de Diabetología* de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 486-496.
- García MC. 1981. Plantas medicinales utilizadas para la diabetes en los mercados de Monterrey, NL, México. Tesis Profesional, UANL. Nuevo León, México.
- Genes SG. 1973. Diabetes mellitus. *Tratado de Endocrinología* (Allioshin BV, Genes SG y Vogralik VG, Eds.), Medicina, Moscú, pp. 30-377.
- Gerich JE. 1996. Pathogenesis and treatment of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus (NIDDM). *Horm Metabolism Research* 28: 404-412.
- Gliedman ML, Wittaker J, y Rifkin J. 1973. Pancreatic duct to ureter anastomosis for exocrine drainage in pancreatic transplantation. *American Journal of Surgery* 125: 245-252.
- Glombitza KW, Mahran GH, Mirhom YW, Michel KG y Motawi T.K. 1994. Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Zizyphus spina-christi* in rats. *Planta Medica* 60: 244-247.
- Gomes A, Vedasiromoni JR, Das M, Sharma RM y Ganguly DK. 1995. Anti-hyperglycemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *Journal of Ethnopharmacology* 45: 223-226.
- Gómez-Díaz R, Villaseñor Ruíz A y Gómez-Pérez FJ. 1997. Etiopatogenia, historia natural y factores predictivos en la diabetes mellitus tipo I. En *Tratado de Diabetología* de Gómez-Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 259-275.
- Gómez-Pérez FJ y Rull JA. 1997. Sulfonilureas. En *Tratado de Diabetología* de

Gómez-Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 471-482.

- Gómez-Vargas E. 1997. Diabetes asociada con otras condiciones y síndromes. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 333-349.
- González-Barranco J. 1997. Diabetes mellitus y obesidad. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 220-227.
- Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ, Utrilla MP, Jimenez J y Y Osuna. 1992. Hipoglycemic activity of olive leaf. *Planta Medica* 58, 513-515.
- Grimaldo-Aviles JI. 1997. Péptido amiloide en DMNID. En *Tratado de Diabetología de Gómez-Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 247-257.
- Gruessner AC y Sutherland DER. 1995. Pancreas transplant registry, united network for organ shaving and international data report. In: *Clinical transplantation*. Editado por Terasaki PI. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Labs. pp. 46-68.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M y Sandoval-Herrera F. 1997. Low prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in indigenous communities of Durango, Mexico. *Archives of Medical Research* 28: 137-140
- Gullias-Herrero A y Contreras-Rodríguez JL. 1997. Transplante de páncreas. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 561-571.

- Gulias-Herrero A y Gómez-Pérez FJ. 1997a. Diabetes y ejercicio. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 455-470.
- Gulias-Herrero A y Gómez-Pérez FJ. 1997b. Fisiopatología de la diabetes mellitus no dependiente de insulina. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 191-207.
- Gupta M, Solis N, Esposito A y Sanchez C. 1984. Hypoglycemic activity of *Neurolaena lobata* (L.) R.Br. *Journal of Ethnopharmacology* 10: 323-327.
- Hammouda Y y Amer SM. 1960. Antidiabetic effect of Tecomine and Tecostanine. *Journal of Pharmaceutical Science* 55: 1452-1454.
- Hammouda Y, Kader-Rashid A y Samir-Amer M. 1964. Hipoglycemic properties of Tecomine and Tecostanine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 16: 833-834.
- Hanig J y Herman E. 1991. Toxic responses of the heart and vascular systems. In: Amdur M, Doull J and Kaassen C (Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Pergamon Press, New York, p. 451.
- Head J y Fuller JH. 1990. International variations in mortality among diabetic patients: The WHO Multinational Study of Vascular Disease In Diabetics. *Diabetologia* 33: 477-481.
- Heinemann L y Richter B. 1993. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 3):90-100.
- Henry R. 1992. Why intraperitoneal delivery of insulin with implantable pumps in NIDDM? *Diabetes* 41: 657-661.

- Hikino H, Mizuno T, Oshima Y y Konno Ch. 1985. Isolation and hypoglycemic activity of moran A, a glycoprotein of *Morus alba* root barks. *Planta Medica* 51: 159-160.
- Hikino H, Takahashi M, Otake K y Konno Ch. 1986a. Isolation and hypoglycemic activity of eleutherans A, B, C, D, E, F and G, glycans of *Eleutherococcus senticosus* roots. *Journal of Natural Products* 49 (2): 293-297.
- Hikino H, Konno Ch, Takahashi M, Murakami M Kato Y, Karikyra M y Hayashi T. 1986b. Isolation and hypoglycemic activity of dioscorans A, B, C, D, E, and F, glycans of *Dioscorea japonica rhizophori*. *Planta Medica* 52: 168-171.
- Hikino H, Murakami M, Oshima Y y Konno Ch. 1986c. Isolation and hypoglycemic activity of oryzarans A, B, C, and D, glycans of *Oryza sativa* roots. . *Planta Medica* 52: 490-492.
- Hunt JV. 1996. Ascorbic acid and diabetes mellitus. *Subcell Biochemistry* 25: 369-405.
- Husni AAT, Keri A y Al-Khazraji N. 1983. Some pharmacological, toxicological and phytochemical investigations on *Centaurea phyllocephala*. *Journal of Ethnopharmacology* 9: 299-314.
- Husni AAT y Ammar A Al-Badr. 1988. Hypoglycemic activity of *Artemisia herba alba*. *Journal of Ethnopharmacology* 24: 123-126.
- Ibañez-Camacho R y Roman-Ramos R. 1979. Efecto hipoglucemiante del nopal. *Archivos de Investigación Médica* 10, 9-11.
- Ibañez-Camacho R y Meckes-Lozoya M. 1983. Effect of semipurified product obtained from *Opuntia streptacantha* L. (a cactus) on glycemia and triglyceridemia of rabbit. *Archivos de Investigación Médica* 14: 437-443.

- Ibañez-Camacho R, Meckes-Lozoya M y Mellado-Campos V. 1983. The hipoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* studied in diffetent animal experimental models. *Journal of Ethnopharmacology* 7: 175-181.
- Ivorra M, Payá H y Villar A. 1989. A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *Journal of Ethnopharmacology* 27: 243-275.
- Iwasaki Y, Kondo K, Muraset T, Hasegawa H y Oiso Y. 1996. Osmorregulation of plasma vasopressin in diabetes mellitus with sustained hyperglycemia. *Journal of Neuroendocrinology* 8: 755-760.
- Jackson E. y Bressler R. 1981. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycaemic agents: Parts 1 and 2. *Drugs* 22: 211-245 and 295-320. 1981.
- Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, y col. 1987. *Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes*, 36:632-640.
- Jenning A, Malcom R y Ward J. 1989. Symptomatic hypogluccemia in NIDDM patients treated with oral hipoglycemic agents. *Diabetes Care* 12: 203-208.
- Joseph-Nathan P. 1974. La química de la perezona como homenaje la doctor Leopoldo Río de la Loza en el centenario de su fallecimiento. *Revista de la Sociedad Química de México* 18, 226-241.
- Kamani HT, S Jeevathayaparan, Preethika Angunawala, Karunanayake EH y Jayasinghe KSA. 1994. Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. *Journal of Ethnopharmacology* 44: 93-97.
- Kapadia G, Ramdass A y Bada F. 1990. Pyrrolizidine alkaloids of *Senecio glabellus*. *Internationl Journal of Crude Drug Research* 28: 67-71.
- Karunanayake EH, Welihinda J, Sirimanne S y Sinnadorai G. 1984. Oral

hypoglycaemic activity of some medicinal plants of Sri Lanka: *Journal of Ethnopharmacology* 11: 223-231.

- Karunanayake EH, Jeevathayaparan S y Tennekoon KH. 1990. Effect of *Momordica charantia* fruit juice on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 30: 199-204.
- Katzung G Bertram. 1996. *Farmacología básica y clínica VI ed.* Ed. El Manual Moderno. pp. 773-794
- Kennedy L. 1992. Glycation of hemoglobin and serum proteins. In: International Textbook of diabetes mellitus. Editado por Alberti, M., Defronzo, R., Keen, H y Zimmet, P. John Wiley & Sons. England pp. 985-1007.
- Koivisto VA. 1993. Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 3): 29-39.
- Kolata GB. 1979. Controversy over Estudio of diabetes drugs continues for nearly a decade. *Science* 203: 986-990.
- Konno Ch, Sugiyama K, Kano M y Takahashi M. 1984. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans A, B, C, D and E, glycans of *Panax ginseng* roots. *Planta Medica* 50 (2): 434- 436.
- Konno Ch, Mizuno T y Hikino H. 1985b. Isolation and hypoglycemic activity of lithospermans A, B, and C, glycans of *Lithospermum erythrorhizon* roots. *Planta Medica* 51:57-58.
- Konno Ch, Suzuki Y, Oishi K, Nunakata E y Hikino H. 1985a. Isolation and hypoglycemic activity of atractans A, B, and C, glycans of *Atractylodes japonica* rhizome. *Planta Medica* 51:102-103.

- Konno Ch, Mizuno T y Hikino H. 1985c. Isolation and hypoglycemic activity of ephedrans A, B, C, D and E, glycosides of *Ephedra distachia* herbs. *Planta Medica* 51:162-163.
- Lamela M, Cadavid I y Calleja M. 1986. Effects of *Lythrum salicaria* extracts on hyperglycemic rats and mice. *Journal of Ethnopharmacology* 15: 153-160.
- Larsen JJS, Dela F, Kjaer M y Galbo H. 1997. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia*, 40:447-453.
- Legorreta I. 1989. *Estudio comparativo de las plantas usadas para el tratamiento de la diabetes en algunos mercados de México*. Tesis Profesional (UNAM). 108 p.
- Liaquat-Ali, Abul Kalam AK, Muhammad Iqbal RM, Mohammad-Mosihuzzaman, Nilufar Nahar, Muhammad Nur-e-Alam y Begum Rokeya. 1993. Studies on hypoglycemic effects of fruit pulp, seed, and whole plant of *Momordica charantia* on normal and diabética model rats. *Planta Medica* 59: 408-412.
- Lillehei RO, Idezuki Y, Feemster JA, y col. 1967. Transplantation of the stomach, intestine and pancreas: experimental and clínica observation. *Surgery* 62: 721-741.
- Lillehei RO, Ruíz JO, Aquino OJ, y Goetz FC. 1976. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol (kbh)* 83 [Suppl 205]: 303-320.
- Ling-Hua Z y Pei-Gen X. 1993. Recent advances in studies of antihyperlipaemic and antihyperglycaemic compounds from Chinese traditional and herbal medicines. *Phytotherapy Research* 7: 217-226.
- Lisker-Yourkowitzky R y Mutchinick-Boringohz O. 1997. Genética de la diabetes mellitus no insulino dependiente. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 209-217.



- López-Alvarenga JC y Gómez-Pérez FJ. 1997. Resistencia a la insulina. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 229-245.
- Lozoya-Mariana. 1980. Tronadora (*Tecoma stans* (L.) H.B.K.). *Medicina Tradicional* (México) 3 (Fascículo): 1-4.
- Lozoya X. 1985. *Medicina Tradicional y Herbolaria... ¿Por qué?* *Revista Médica del IMSS*. 23: 85-87.
- Lozoya X. 1987. Medicina Tradicional y Salud en México. *Gaceta Médica de México*. 123: 281-285.
- Makita Z, Vassara H, Rayfield E, Cartwright K, Friedman E, Rudby R, Cerami A y Bucala R. 1992. Hemoglobin-AGE: A circulating marker of advanced glycosylation. *Science* 258: 651-653.
- Marles RJ y Farnsworth R. 1994. Plants as Sources of antidiabetic agents. *Economic and Medicinal Plants Research* 6: 149-187.
- Martínez I. 1980. *Etnobotánica mexicana de plantas popularmente usadas para el tratamiento de la diabetes*, Tesis Profesional. UNAM, México.
- Martínez M. 1969. *Plantas medicinales de México*. Ed. Botas, México. p. 656.
- Martínez MA. 1976. *Historia de las Exploraciones Etnobotánicas en Plantas Medicinales*. En Estado Actual del Conocimiento en Plantas Medicinales Mexicanas. Editado por X. Lozoya. pp. 71-76.
- Marsh J. 1990. From "Powerful Plants" to Powerful Medicines. *Lancet*. 335: 1150-1151.

- Meckes-Lozoya M y Mellado-Campos V. (1983) The hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* studied in different animal experimental models. *Journal of Ethnopharmacology* 7, 175-181.
- Meckes M y Mellado-Campos V. 1985. Is the *Tecoma stans* infusion an antidiabetic remedy? *Journal of Ethnopharmacology* 14: 1-9.
- Meckes-Lozoya M e Ibañez-Camacho R. 1985. Hepatic glycogenolysis produced by intraperitoneal administration of total extract of *Tecoma stans* in rats. *Archivos de Investigación Médica* 16, 387-393.
- Meckes-Lozoya M e Ibañez-Camacho R. 1989. Hypoglycaemic activity of *Opuntia streptacantha* throughout its Annual Cycle. *American Journal of Chinese Medicine* 17: 221-224.
- Meckes-Lozoya M y Roman-Ramos R. 1986. *Opuntia streptacantha*: A coadjutor in the treatment of diabetes mellitus. *American Journal of Chinese Medicine* XIV, 116-118.
- Medow MA. 1997. Use of glycosylated hemoglobin levels for diagnosis of diabetes mellitus (letter). *Journal of American Medicine Association* 277; 211.
- Mendez JD y Ramos HG. 1994. Animal models in diabetes research. *Archives or Medical Research* 25: 367-375.
- Meza-Mendoza SC, Fanghänel-Salmón G y Gutierrez-Gutierrez R. 1997. Transplante de islotes pancreáticos. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 5 (2) 27-32.
- Migdalis IN, Zachariadis D, Kalogeropoulou K, Nounopoulus C, Bouloukos A y Samartzis M. 1996. Metabolic abnormalities in offspring of NIDDM patients with a famiyy history of diabetes mellitus. *Diabetes Medicine* 13:434-440.
- Miller SA. 1991. Food additives and contaminants. En: Amdur M, Doull J y Kaassen C

(Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Pergamon Press, New York, p. 848.

- Molitch M. 1989. Diabetes mellitus. Control and Complications. *Postgraduate Medicine* 85: 182-194.
- Morrison E y West M. 1982. A preliminary study of the effects of some west indian medicinal plants on blood sugar levels in the dog. *West Indian Medicine Journal* 31: 194-197.
- Morrison E y West M. 1985. The effects of *Bixa orellana* (annatto) on blood sugar levels in the aneshtetized dog. *West Indian Medicine Journal* 34: 38-42.
- Munir NG, Hamze HE y Abdulazim SS. 1988. Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *Journal of Ethnopharmacology* 24: 93-99.
- Nakashima N, Kimura I y Kimura M. 1993. Isolation of pseudoprototimosaponin AIII form rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and its hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabética mice. *Journal of Natural Products* 56: 345-350.
- Nathan D. 1989. Test of Glucemia in diabetes mellitus. Their use in establishing a diagnosis and in treatment. *Annals of Internal Medicine* 110: 125-137.
- Nayer T y Freedman Z. 1983. Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clinical Chemistry Acta* 127: 147-184.
- Nelson R. 1988. Oral glucose tolerance test: indications and limitations. *Mayo Clinical Proceedings* 63: 263-269.
- Nicolaou KL, Rodney KG y Pierre-Potier. Taxoids: new weapons against cancer. *Scientific American* 274: 84-88.

- Nobrega R, Barbosa M y Rammath S. 1985. Chemistry and pharmacology of an ethanol extract of *Bumelia sartorum*. *Journal of Ethnopharmacology* 14: 173-185.
- Noor H y Ashcroft SJH. 1989. Antidiabetic effects of *Tinospora crispa* in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 27: 149-161.
- Noor H, Hammonds P, Sutton R y Ashcroft SJH. 1989. The hypoglycaemic and insulinotropic activity of *Tinospora crispa* studies with human and rat islets and HIT-T15 B cells. *Diabetologia* 32: 354-359.
- Notkins AL. 1977. Virus induced diabetes mellitus- Brief review. *Archives of Virology* 54: 1-17.
- Nyarko AK, Sittie AA y Addy ME. 1993. The basis for the antihyperglycaemic activity of *Indigofera arrecta* in the rat. *Phytotherapy Research* 7: 1-4
- Nyholm B, Moller N, Gravholt CH, Drskov L, Mengel A, Bryan G, Moyses C, Alberti KG y Scmithz O. 1996. Acute effects of the human amylin analog AC137 on basal and insulin-stimulated euglycemic and hypoglycemic fuel metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 1083-1089.
- Oshima Y, Konno Ch y Hikino H. 1985. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans I, J, K and L, glycans of Panax ginseng roots. *Journal of Ethnopharmacology* 14: 255-259.
- Obatomi DK, Bikomo EO y Temple VT. 1994. Anti-diabetic properties of the African mistletoe in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 43: 13-17.
- Palanichamy S, Nagarajan S y Devasagayam M. 1988. Effect of *Cassia alata* leaf

extract on hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 22: 81-90.

- Pérez-Gutiérrez RM. 1997. *Actividad hipoglucemiante de Salpianthus arenarius, Acrocomia mexicana, Agarista mexicana y Verbesina persicifolia*. Tesis de Doctorado. UAMI-UAMX (México). 172p.
- Pérez-Gutiérrez RM, Ocegueda A, Muñoz L, Avila J y Morrow WA 1984. Study of the hipoglucemic effect of some Mexican plants. *Journal of Ethnopharmacol* 12: 253-262.
- Petersen LD, Duinkerken G, Bruining GJ, van-Lier-RA, de-Vries RR y Roep BO. 1996. Increased numbers of in vivo activated Tcells in patients with recent onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Autoimmunology* 9: 731-737.
- Plaa G. 1991. Toxic responses of the liver. In: Amdur M, Doull J and Kaassen C (Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Pergamon Press, New York, p. 345.
- Pleskovic A. 1996. Pancreas transplantation. *Zdravniški Vestnik* 65: 261-263.
- Posselt A, Odorico J, Barker C y Najj A. 1992. Promotion of pancreatic isly collograft survival by intrathymic transpiantation of bone marrow. *Diabetes* 41: 771-775.
- Quibrera-Infante R. 1997a. Efectos del estrés sobre la tolerancia a la glucosa. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 121-133.
- Quibrera-Infante R. 1997b. Epidemiología de la diabetes. Morbilidad y mortalidad. Frecuencia en el mundo, Frecuencia en México. En *Tratado de Diabetología de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA*. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp.

135-171.

- Raghuram TC, Sharma RD, Sivakumar B y Sahay BK. 1994. Effect of fenugreek seeds on intravenous glucose disposition in non-insulin dependent diabetic patients. *Phytotherapy Research* 8,: 83-86.
- Rahman H, Kashfudduja M y Saleemuddin M. 1985. Hypoglycemic activity of *Tephrosea purpurea* Linn. seeds. *Indian Journal of Medical Research* 81: 418-421.
- Ramnath-Naik S, Barbosa-Filho, Nilkanth Dhuley y Vinaykumar Deshmukh. 1991. Probable mechanism of hypoglycemic activity of bassic acid, a natural product isolated from *Bumelia sartorum*. *Journal of Ethnopharmacology* 33: 1991.
- Ribes Gérard, Sauvaire Y, Baccou JC, Valette G, Chenon D, Trimble E y Loubatières Mariani M. (1984) Effects of fenugreek seeds on endocrine pancreatic secretions in dogs. *Annales of Nutrition and Metabolism* 28, 37-43.
- Ricordi C. 1996. Human islet cell transplantation: new perspectives for an old challenge. *Diabetes Reviews* 4: 356-369.
- Rodríguez M, L Salas, J Marquet, J Cerda y H Tamez. 1991. "Remisión en pacientes con DMNID". *Memorias del XL. Congreso Anual de la FAMD*, (México, DF,) p. 38.
- Rodríguez R. 1976. "Investigación preclínica en el desarrollo de medicamentos", *Estado actual del conocimiento en Plantas Medicinales Mexicanas*, X Lozoya (Ed). México, DF, pp. 191-196.
- Rodríguez-Saldaña J, Sosa-espinosa PV y García-Martínez. 1994. Epidemiología de la diabetes mellitus en México, Pasado, presente y futuro. *Revista de la Facultad de Medicina*, UNAM, 37: 15-28.

- Rojas-Morales HE y Altamirano-Arreguín A. 1994. Programa de experiencia clínica de transferencia de insulina bovina a insulina humana biosintética en pacientes diabéticos mexicanos. *Revista de la Sociedad de Endocrinología y Nutrición* (México) 2: 240-241.
- Roman-Ramos R, Zagorskaja IB y Kulik VP. 1977. Participation of splenic vessels in the pancreas blood supply. *Arkh Anat Gist Embriol* (Leningrad). No. 8, pp. 53-59.
- Roman-Ramos R. 1978. *Transplante segmentario de páncreas de donador viviente (fundamentación anatómico-experimental)*. Tesis de Doctorado Ph. D. en Medicina. Ed. UDN. Moscú, Rusia. 201p.
- Roman-Ramos R, Alexieyev YP y Kulik VP. 1979. Prospects for the treatment of diabetes mellitus (artificial pancreas, transplantation of the islets of Langerhans, transplantation of the pancreas). *Probl. Endokrinol* [Moskva] 25: 80-91.
- Roman-Ramos R. 1980. Investigación y clínica de la diabetes. *Medicina Tradicional* (México). 3 (10): 9-11.
- Roman-Ramos R. 1984. Diabetes mellitus: *Lo que todos necesitamos saber, Amistad, Ciencia y Cultura*, 1:123-143.
- Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Partida-Hernandez G, Lara-Lemus A y Alarcon-Aguilar F. 1991. Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Archivos de Investigación Médica* 22, 87-93.
- Roman-Ramos R, Alarcon-Aguilar FJ, Lara Lemus A y Flores-Saenz JL (1992a) Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Archives of Medical Research* 23, 59-64.
- Roman-Ramos R, Lara A, Alarcón F y Flores JL. 1992b. Hypoglycemic activity of

- some antidiabetic plants. *Archives of Medical Research*. 23: 105-109.
- Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL y Alarcon-Aguilar FJ 1995. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *Journal of Ethnopharmacology* 48, 25-32.
  - Roman-Ramos R, Flores-Saenz J.L. y Alarcon-Aguilar F.J. 1996. Extracto de *Garcinia cambogia* en el control de la obesidad. *Investigación Médica Internacional* 22: 97-100.
  - Romo de Vivar A. 1985. *Productos naturales de la flora mexicana*. Ed. Limusa, México. p. 69.
  - Roth M. 1983. "Glycated Hemoglobin" Not Glycosylated o Glucosylated". *Clinical Chemistry* 29:1991.
  - Rubín RR, Peyrot M y Saudek CD. 1989. Effect of diabetes education on self-care, metabolic control, and emotional well being. *Diabetes Care*, 10:673-679.
  - Rull-Rodrigo JA. 1997. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. En *Tratado de Diabetología* de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 173-190.
  - Rzedowski J y Rzedowski G. 1985. *Flora fanerogámica del Valle de México, Vol. II*. Instituto Nacional de Ciencias Biológicas del IPN e Instituto de Biología de la UNAM, México. p. 596.
  - Saifer A y Gerstfeld S. 1958. The photometric microdetermination of blood glucose oxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 51: 448.
  - Sánchez de Medina F, Gámez MJ, Jiménez Y, Jiménez J, Osuna JI y Zarzuelo A. 1994. hypoglycemic activity of Juniper "Berries". *Planta Medica* 60: 197-203.



- Sánchez-Michel y González-Gálvez G. 1997. Tipos intermedios de diabetes. En *Tratado de Diabetología* de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 287-297.
- Saudek CD. 1993. Future developments in insulin delivery systems. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 3):122-132.
- Saudek CD, Duckworth WC, Grobbie-Hurder A, Henderson EG y col. 1996. Implantable insulin pump vs. multiple dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal American of Medicine Association* 276: 1322.
- Scavini M y Schade DS. 1996. Implantable insulin pumps. *Clinical Diabetes* 14 (2): 30-39.
- Seino S. 1996. Recent progress in the molecular genetic aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Medicine* 35: 347-355.
- Sheehan EW y Zemaitis MA. 1983. A constituent of *Pterocarpus marsupium* (-)-epicatechin, as a potential antidiabetic agent. *Journal of Natural Products* 46: 232-234.
- Shoaib-Akhtar M e Iqbal J. 1991. Evaluation of the hypoglycaemic effect of *Achyranthes aspera* in normal and alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 31: 49-57.
- Shumakov VI y Seid-Guceinov AA. 1977. El páncreas artificial. *Meditinskaya Gaceta* (Moskva) enero 8, p.3 [en ruso].
- Singer D. Coley Ch, Samet J y Nathan D. 1989. Test of Glucemia in diabetes mellitus. Their use in establishing a diagnosis and in treatment. *Annals of Internal Medicine* 110:125-137.

- Singhal P, Gupta R, Shing J y Joshi L. 1982. Preliminary studies on hypoglycaemic and hypocholesterolemic activities of *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. *Indian Journal of Medical Research* 78: 86-91.
- Steel R y Torrie J. 1989. *Bioestadística, principios y procedimientos*. McGraw- Hill, México. 622 p.
- Sullivan G. 1981. Detection of pyrrolizidine-pyridine alkaloids in matarique (*Cacalia decomposita*). *Veterinary and Human Toxicology* 23: 6-7.
- Surwit RS y Schneider MS. 1993. Role of stress in the etiology and treatment of diabetes mellitus. *Psychosomatic Medicine* 55:380-393.
- Sutherland DER. 1982. Report of international human pancreas and islet transplantation registry cases through 1981. *Diabetes* 31:112-119.
- Takahashi M, Konno C y Hikino H. 1986. Isolation and hypoglycemic activity of coixans A, B and C, glycosides of *Coix lachryma-jobi* var. mayuen seeds. *Planta Medica* 52: 64-65.
- Tamborlane WV, Sherwin RS, Gene M y Felig P. 1980. Outpatient treatment of juvenile-onset diabetes with a preprogrammed subcutaneous insulin infusion system. *American Journal of Medicine* 68:190-196.
- Tamnny-Antonucci, Randall-Whitcomb, Richard McLain y Dean Lockwood. 1997. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 20:188-193.
- Tan CH y Nelson RL. 1997. Opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. *Mundo Médico* 24: 27-34.
- Taylor R y Agius L. 1988. The biochemistry of diabetes. *Biochemistry Journal* 250:

625-640.

- Tchobroutsky G. 1991. Blood glucose levels in diabetic and non diabetic subjects. *Diabetologia* 34: 67-73.
- Tomoda M, Shimizu N, Oshima Y, Takahashi M, Murayami M y Hikino H, 1987. Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Medica* 53: 8-12.
- Trujillo H, Román-Ramos R, Alarcón-Aguilar FJ y Carrasco-Sosa S. 1996. Glucemia máxima en la prueba de tolerancia a la glucosa. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica* 17: 13-20.
- Tuominen JA, Ebeling P y Koivisto VA. 1997. Exercise increases insulin clearance in healthy man and insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Clinical Physiology*. 17: 19-30.
- Tyler VE 1988. Medicinal plant research: 1953-1987. *Planta Medica* 54: 95-100.
- Undie S y Akubue P. 1986. Pharmacological evaluation of *Dioscorea dumetorum* tuber used in traditional antidiabetic therapy. *Journal of Ethnopharmacology* 15: 133-144.
- Vargas-Alarcón G y Granados-Arriola J. 1997. Inmunogenética de la diabetes insulino dependiente. En *Tratado de Diabetología* de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 277-286.
- Velho G y Froguel P. 1997. Genetic determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus: strategies and recent results. *Diabetes Metabolic* 23: 7-17.
- Venkateswarlu V, Kokate CK, Rambhau D y Veeresham C. 1993. Antidiabetic activity of roots of *Salacia macroserma*. *Planta Medica* 59: 391-393.

- Viesca C. 1976. La herbolaria en el México Prehispánico. En *Estado Actual del Conocimiento en Plantas Medicinales Mexicanas*. Editado por X. Lozoya. PP. 11-26.
- Viesca TC 1986. *Medicina Prehispánica de México*. Ed. Panorama. 248 p.
- Villar A, Payá M, Hortigüela M y Cortes D. 1986. Tormentilic Acid, a new hypoglycemic agent from *Poterium anisotroides*. *Planta Medica* 52: 43-45.
- Vinik AI y Richardson DW. 1997. Implications of the diabetes control and complications trial for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *South-Medicine Journal* 90: 268-282.
- Warren SG. 1983. Arctic Pharmacognosia II. Devil's Club, *Oplopanax horridus*. *Journal of Ethnopharmacology* 7: 313-320.
- Wasfi IA, Bashir AK, Amiri MH y Abdalla AA. 1994. The effect of *Rhazya stricta* on glucose homeostasis in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 43: 141-147.
- Welihinda J, Karunanayake E, Sheriff M y Jayasinghe K. 1986. Effect of *Momordica charantia* on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. *Journal of Ethnopharmacology* 17: 277-282.
- White JR. 1996. The pharmacologic management of patients with type II diabetes mellitus in the era of new oral agents and insulin analogs. *Diabetes Spectrum*. 9: 227-234.
- Wildasin EM, Skaar DJ, Kirchain WR y Hulse M. 1997. Metformin, a promising oral antihyperglycemic for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 17: 62-73.
- Xavier-Rocío, López-Rangel J y Toledo-Pereyra LH. 1992. Preservación del páncreas

para el transplante simultáneo de riñón-páncreas. *Gaceta Médica de México* 128: 421-426.

- Yoon JW y Ray UR. 1985. Perspectives on the role of viruses in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 8(Suppl. 1): 38-44.
- Zacarías-Castillo, R. 1997. Efectos de fármacos y tóxicos sobre la tolerancia a la glucosa. En *Tratado de Diabetología* de Gómez- Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 351-363.
- Zamora-Martínez M y Nieto de Pascual Pola C. 1992. Medicinal plants used in some rural populations of Oaxaca, Puebla and Veracruz, México. *Journal of Ethnopharmacology* 35: 229-257.
- Zarzuelo A, Risco S, Gámez MJ, Jimenez J, Cámara M y Martínez MA. 1990. Hypoglycemic action of *Salvia lavandulifolia* Vahl ssp. oxyodon: a contribution to studies on the mechanism of action. *Life Sciences* 47: 909-915.
- Zekorn T, Hurcher A, Siebers U, Federlin K y Bretzel RG. 1995. Islet transplantation in immunoseparating membranes for treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103 (Suppl 2): 136-139.
- Zinman B. 1993. Insulin regimens and strategies for IDDM. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 3):24-28.

**PUBLICACIÓN GENERADA CON ESTE ESTUDIO**

---

## Effects of three Mexican medicinal plants (*Asteraceae*) on blood glucose levels in healthy mice and rabbits

F.J. Alarcon-Aguilar<sup>a,\*</sup>, R. Roman-Ramos<sup>a</sup>, M. Jimenez-Estrada<sup>b</sup>, R. Reyes-Chilpa<sup>b</sup>,  
B. Gonzalez-Paredes<sup>b</sup>, J.L. Flores-Saenz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Division Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Apdariado Postal 55-535, 09340 México D.F., Mexico

<sup>b</sup>Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 4510 México D.F., Mexico

Received 20 June 1996; revised 11 November 1996; accepted 14 November 1996

### Abstract

The effects of *Psacalium decompositum*, *Psacalium peltatum* and *Acourtia thurberi* (*Asteraceae*) on blood glucose levels were investigated in fasting mice and temporally hyperglycemic rabbits. The root decoction of *P. decompositum* reduced the blood glucose of normal mice from  $49.1 \pm 3.8$  to  $35.7 \pm 2.0$  mg/dl after intraperitoneal administration ( $P \leq 0.005$ ) and significantly lowered the hyperglycemic peak (17.1%) in rabbits with temporal hyperglycemia. *P. peltatum* and *A. thurberi* decoctions also diminished fasting glycemia in mice and hyperglycemia in rabbits, but the effects were minor. A preliminary phytochemical study using thin layer chromatography showed that water decoctions of the three roots contained alkaloids and sugars. *P. decompositum* and *P. peltatum* showed the presence of maturine. However, other furoeremophylanes, such as cacalol and cacalone were only present in *P. decompositum*. *A. thurberi* root water decoction showed the presence of the benzoquinone perezone, and its derivative pipitzol. © 1997 Elsevier Science Ireland Ltd.

**Keywords:** Anti-diabetic plants; Hypoglycemic plants; *Senecio* spp; *Asteraceae*; Furoeremophylanes; Benzoquinones

### 1. Introduction

Diabetes mellitus is characterized by elevated plasma glucose concentrations resulting from insufficient insulin, insulin resistance, or both

(ADA, 1989). The high prevalence and long-term complications of diabetes mellitus (Molitch, 1989) have started an intense search for new oral hypoglycemic agents from anti-diabetic plants used in traditional medicine (Bailey and Day, 1989).

*Psacalium decompositum* (Gray) Rob. et Brett. (Syn. *Cacalia decomposita* A. Gray), *Asteraceae*, which grows in the northern regions of Mexico

\* Corresponding author.

(Chihuahua State), is popularly known for its medicinal roots. Martínez (1969) reported that this plant was widely used by the Mexican population against pains, rheumatism, renal, hepatic and gastrointestinal ailments, and as an anti-diabetic remedy. At the present time, this last use is the most important in Mexico City; nevertheless the high demand has made it scarce for the population. Due to this, *P. decompositum* roots are now being replaced in herbal markets by other morphologically similar roots that arise from taxonomically related species. These plants have been identified by Bye et al. (1995) as: *Psacalium peltatum* (H.B.K.) Cass. (Syn. *Senecio peltiferus* Hemsl.), *Psacalium sinuatum* (Cerv.) Rob. et Brett. (Syn. *Senecio albolutescens* Sch.-Bip.), *Psacalium palmeri* (Greene) Rob. et Brett. (Syn. *Senecio palmeri* (Greene) Rydb.) and *Acourtia thurberi* (Gray.) Rev. et King. (Syn. *Perezia thurberi* Gray). At present, these plants are being employed more frequently than *P. decompositum* due to the fact that they are grown near of bigger consumption centers ('Valle de México'). It is important to indicate that all these plants are known with the same vernacular name of 'Matarique', their roots are mainly used in the diabetes mellitus control and the majority belong to the genus *Senecio*, tribe *Senecioneae* (Rzedowski and Rzedowski, 1985; Alarcón-Aguilar et al., 1993; Aguilar et al., 1994). To date, the supposed antidiabetic properties of these plants have been poorly studied.

Nevertheless, the decoction prepared from the roots of *P. peltatum* has showed oral hypoglycemic activity in healthy and alloxan-diabetic rabbits (Roman-Ramos et al., 1991, 1992). Phytochemical studies in *Senecioneae* tribe have shown the presence of sesquiterpens (Bohlman et al., 1990) and pyrrolizidine alkaloids (Kapadia et al., 1990). The pyrrolizidine alkaloids are considered potent liver toxins and have shown to be mutagenic, carcinogenic and teratogenic (Plaa, 1991; Miller, 1991).

Therefore, in order to validate the clinical use of the 'matarique' plants in the diabetes mellitus control, it is necessary, first, to verify their hy-

poglycemic activity, and second, to determine the main chemical constituents in the traditional decoctions of these roots. The present study was planned with the following objectives: (a) to study the effects of *Psacalium decompositum*, *Psacalium peltatum*, and *Acourtia thurberi* (Asteraceae) on the fasting blood glucose levels in healthy mice; (b) to examine the anti-hyperglycemic effects of the three plants in rabbits with transient hyperglycemia; and (c) to characterize chemically each decoction using thin layer chromatography techniques.

## 2. Material and methods

### 2.1. Plant materials

Plant materials used in this study consisted of roots of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* acquired from the Sonora Herbal Market at Mexico City. A sample of these materials was deposited at the Medicinal Plants Herbarium of the *Instituto Mexicano del Seguro Social* (IMSSM-Herbarium), with registration numbers 11489 to 11491. All the plants were prepared in the same way as described previously for *P. peltatum* (Roman-Ramos et al., 1991). The dried roots (40 g) were put in boiling water (300 ml) for 10 min and then left to cool at room temperature. The decoctions were then filtered and directly administered to the experimental animals (4 ml/kg body weight or 0.040 g freeze-dried plant/kg weight). A similar decoction is the common form of administration used in popular medicine.

### 2.2. Experimental animals

The experimental animals used were 50 male adult mice (CD1-strain) weighing from 20 to 30 g and nine New Zealand male adult rabbits weighing from 2.5 to 3.5 kg, fed with Purina nutricubes and water ad libitum. Prior to each study, the animals were subjected to fasting for 18 h.



### 2.3. Biological assays

#### 2.3.1. Effects on fasting blood glucose levels in mice

Animals were divided into five groups of 10 mice each (I–V). Group I served as control and received isotonic solution; Group II received fast action insulin (regular insulin) as reference (0.1 I.U./kg weight); Group III received decoction of *P. decompositum*; Group IV, decoction of *P. peltatum*; and Group V received decoction of *A. thurberi*. The control substances and decoctions were injected intraperitoneally (4 ml/kg wt.). Blood samples were obtained by amputation of the tail tip in fasting ( $t = 0$ ), 120 and 240 min after substances administration.

#### 2.3.2. Anti-hyperglycemic effects in rabbits with temporal hyperglycemia

Ten glucose tolerance test (GTT) were practiced in one group of nine rabbits. A 50% glucose solution was applied twice subcutaneously (2 g glucose/kg for turn) in each GTT, at time 0 and 60 min. Blood samples were obtained from the marginal vein of the left ear in fasting, and at intervals of 60 min during 5 h after injecting the first glucose load. The animals received (using a gastric tube): water as control in the first GTT; tolbutamide as reference (40 mg/kg wt.) in the second GTT; decoction of *P. decompositum* in the third GTT; decoction of *P. peltatum* in the fourth GTT; decoction of *A. thurberi* in the fifth GTT; water (control) in the sixth GTT; tolbutamide in the seventh GTT; decoction of *P. decompositum* in the eighth GTT; decoction of *P. peltatum* in the ninth GTT; and decoction of *A. thurberi* in the tenth GTT. The administered volume of water, tolbutamide and traditional preparations was of 4 ml/kg. Each GTT was carried out at intervals of 7 days (1 week).

### 2.4. Blood glucose estimation

Glycemia was determined by the glucose oxidase peroxidase enzymatic method with Haemo-Glukotest 20-800 reagent strips and the valuation was made on Reflux II-M lightmeter (Boehringer Mannheim).

### 2.5. Statistical analysis

Results were expressed as mean  $\pm$  S.E.M. The variation of the glycemia (%) during glucose tolerance tests was calculated from the amount of glucose in fasting. The significance of the differences between the means of tests and control studies were established by student *t*-test for independent samples with one tail. *P*-values less than 0.05 were considered to be significant.

### 2.6. Chemical analysis

Water decoctions of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* roots were analyzed by thin layer chromatography (TLC)—Silica Gel GF-254, Merck—in order to determine the presence of furoeremophylanes, benzoquinones as well as alkaloids, and glycosides.

To determine the existence of furoeremophylanes and benzoquinones (both sesquiterpenic compounds), each decoction (100 ml) was extracted three times with methylene chloride (100 ml) and then with ethyl acetate. Each organic phase was filtered, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in a rotary evaporator. The samples were redissolved and applied to TLC plates. Hexane/ethyl acetate (7:3) and (9:1) mixtures were employed as the mobil phase. Compounds were visualized by UV light and by spraying the plates with a 2%  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  solution in 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Authentic samples of the furoeremophylanes cacalol, cacalone and maturine as well as the benzoquinone perezone and its transformation product pipitzol, were used as standards.

Alkaloids were detected using the method proposed by Wagner et al. (1984). The decoctions (200 ml) were freeze-dried and the residues (2 g each) were basified with 10% ammonium hydroxide solution and then combined with  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (7 g). This material was placed in a chromatographic column and eluted with chloroform. The eluate was examined by TLC, using as developing system a mixture of ethyl acetate-methanol (9:1). Alkaloids were visualized by spraying the plates with Dragendorff and Iodoplatinate reagents. Sugar components of the freeze dried residues were detected by TLC, using as developing system

a mixture of ethyl acetate-water (8:2). Sugars were visualized spraying the plates with a 8% ethanolic solution of alpha-naphthol. Sucrose, fructose, glucose and maltodextrines were used as standards.

### 2.7. Isolation of compounds

Cacalol, cacalone and maturine, used as standards for TLC, were isolated from *Psacalium decompositum*. Roots (950.5 g) were grounded and extracted at room temperature with hexane (3 liters) during 24 h. The extract was concentrated under reduced pressure. The roots were further extracted three more times and the dried extracts were finally pooled, obtaining 68.18 g (yield 7.17%). Part of the hexane extract (15 g) was subjected to column chromatography with alumina (390 g), eluting with hexane, ethyl acetate and mixtures of these solvents.

Perezone and pipitzol were extracted from *A. thurberi*. The roots (100 g) were extracted with hexane at room temperature. The extract was concentrated in a rotary evaporator, obtaining an orange oily residue (4.4 g). The residue was subjected to column chromatography (Silica Gel) eluting with hexane.

## 3. Results

### 3.1. Effects on normoglycemic mice

The effects of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* on the fasting blood glucose levels of normal mice are shown in Table 1. The mean blood glucose levels of mice after intraperitoneal administration of each decoction were compared with the values in control mice which received isotonic saline solution and also with those in animals receiving 0.1 I.U./kg body weight of fast action insulin.

Basal glycemic level was  $47.7 \pm 2.8$  mg/dl (control). There was no statistical difference between the glycemic levels of the studied groups. No differences in blood glucose were observed between the levels, at 120 and 240 min after administration of the isotonic solution, when compared with the basal values in control mice. However,

after the administration of *P. decompositum* and *A. thurberi*, the blood glucose levels decreased significantly, at 120 ( $P < 0.05$ ) and 240 ( $P < 0.005$ ) min, from its value in fasting. The *P. peltatum* decoction had a tendency to lower blood glucose levels, however the reduction was significant only at 240 minutes ( $P < 0.005$ ). The insulin-treated mice showed lower blood glucose levels at 120 min ( $P < 0.05$ ). The maximum effect was achieved 240 min after the administration of *P. decompositum*, with a 27.3% decrease in the glycemic level. This latter effect is as high as the one of insulin.

### 3.2. Effects on transiently hyperglycemic rabbits

Anti-hyperglycemic effects of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* are shown in Table 2. Control animals showed the highest increment of blood glucose levels at 120 min (hyperglycemic peak). After this moment, glycemia decreased gradually without returning to its starting values.

Appearance of glycemic increments (%) in rabbits, after administration of two glucose loads, showed that tolbutamide and the studied plants decreased significantly the percentage of incremented glucose in relation with control ( $P <$

Table 1  
Effect of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* root water decoctions on fasting blood glucose levels of healthy mice

Study	Blood glucose mg/dl (mean $\pm$ S.E.M)		
	In fasting	120 min	240 min
Control (water) (n = 10)	47.7 $\pm$ 2.8	48.4 $\pm$ 2.1	45.8 $\pm$ 2.9
Regular insulin (n = 10)	47.4 $\pm$ 3.0	38.7 $\pm$ 2.9*	36.4 $\pm$ 2.3***
<i>P. decompositum</i> (n = 10)	49.1 $\pm$ 3.8	40.3 $\pm$ 1.6*	35.7 $\pm$ 2.0***
<i>P. peltatum</i> (n = 10)	49.1 $\pm$ 2.1	47.7 $\pm$ 2.0	39.4 $\pm$ 2.0***
<i>A. thurberi</i> (n = 10)	50.0 $\pm$ 2.5	39.9 $\pm$ 2.1**	39.7 $\pm$ 1.4***

\*Significantly different from its prevalue in fasting:  $P < 0.05$ .

\*\*Significantly different from its prevalue in fasting:  $P < 0.01$ .

\*\*\*Significantly different from its prevalue in fasting:  $P < 0.005$ .

Table 2

Variation of the glycemia during glucose tolerance test in healthy rabbits with gastric administration of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* root water decoctions

Study	Fasting glycemia (mg/dl)	Glycemia variation % (mean ± S.E.M.)				
		60 min	120 min	180 min	240 min	300 min
Control (water) (n = 18)	74.0 ± 2.5	194.8 ± 13.6	240.8 ± 13.7	216.4 ± 17.2	137.1 ± 9.9	60.5 ± 7.8
Tolbutamide (n = 18)	74.1 ± 2.8	93.1 ± 7.2***	160.5 ± 14.2***	128.1 ± 14.2***	78.5 ± 12.7***	38.6 ± 7.6*
<i>P. decompositum</i> (n = 18)	77.5 ± 1.7	137.4 ± 7.9***	177.9 ± 12.5***	156.0 ± 12.7*	104.3 ± 8.1*	54.3 ± 6.5
<i>P. peltatum</i> (n = 18)	76.4 ± 2.8	144.0 ± 11.8***	183.2 ± 12.5***	160.3 ± 14.3**	119.9 ± 11.4	63.6 ± 8.8
<i>A. thurberi</i> (n = 18)	75.6 ± 1.8	127.7 ± 17.6***	189.7 ± 17.6*	168.0 ± 14.4*	117.7 ± 10.4	65.1 ± 7.0

Significantly different from control: \*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.005.

0.05). Regarding the hyperglycemic peak (120 min), *P. decompositum* caused a decrease of 17.1%, while reductions caused by *P. peltatum* and *A. thurberi* were 15.5 and 13.5%, respectively. These effects were minor compared to that of tolbutamide.

### 3.3. Phytochemical screening

The hexane extract of *P. decompositum* roots contained cacalol, cacalone and maturine (Fig. 1). Their identity was established by comparison of their spectroscopic (<sup>1</sup>H-NMR, IR, EM and UV) and physical data with those previously published (Correa and Romo, 1966; Yuste et al., 1976; Bohlmann et al., 1977). Cacalol crystallized as pale yellow needles with m.p. = 91–92° (reported 89–91°; Romo and Joseph-Nathan, 1964) from fractions eluted with hexane. Cacalone crystallized as yellow needles (m.p. = 116–118°, Romo and Joseph-Nathan, 1964) from fractions eluted with hexane/ethyl acetate (7:3). Maturine crystallized as yellow needles (m.p. = 118–110°) from fractions eluted with ethyl acetate. On TLC (hexane/ethyl acetate 7:3), cacalol and cacalone appeared as blue spots with a  $R_f$  = 0.70 and 0.25, respectively. Maturine appeared as a brown spot with  $R_f$  = 0.21. The three compounds were visible as dark spots under UV light (254 nm).

The hexane extract of *A. thurberi* roots afforded a mixture of perezone and pipitzol (Fig. 1). The mixture of compounds co-crystallized as fine yellow needles from fractions 7–9, eluted with hexane. Their spectroscopical data were similar to those already published (Walls et al., 1965). The mixture was visible on TLC (hexane/ethyl acetate 9:1), without any spray reagent, as a single orange spot with  $R_f$  = 0.46.

Thin layer chromatography showed that cacalol and cacalone were present in *P. decompositum* roots water decoction extracted with methylene chloride or ethyl acetate (Table 3). These compounds were not detected in *P. peltatum* or *A. thurberi* water decoctions extracted with the same solvents. Nevertheless, TLC suggested that an-

Table 3  
Compounds detected in root water decoctions of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi*

Compound	<i>P. decompositum</i>	<i>P. peltatum</i>	<i>A. thurberi</i>
Cacalol	+	–	–
Cacalone	+	–	–
Maturine	+	+	–
Perezone/ pipitzol	–	–	+
Alkaloids	+	+	+
Sugars	+	+	+

other benzofuran, maturine, was present in low quantities, both, in *P. decompositum* and *P. peltatum* root water decoctions, extracted with methylene chloride or ethyl acetate. In relation to benzoquinones, perezone and pipitzol were detected in *A. thurberi* root water decoction extracted with methylene chloride. These compounds were not present in the organic extracts of the root water decoctions of *P. decompositum* and *P. peltatum* (Table 3).

The water decoctions of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi*, analyzed by TLC, suggested the presence of alkaloids as indicated by dragendorff and iodoplatinate reagents. They also showed the presence of sucrose, fructose, glucose, maltodextrines as well as several unidentified glycosides (Table 3).

#### 4. Discussion and conclusions

The aim of this paper is to study the hypoglycemic activity of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* and is a preliminary intent to characterize its traditional preparations in order to validate the use of these plants in the control of diabetes mellitus.

Our results reveal that the three plants have significant hypoglycemic activity in normoglycemic mice and transiently hyperglycemic rabbits. In both animal models, the effects caused by *P. decompositum* were lightly higher than those produced by the other two plants.

The reported hypoglycemic activity in *P. peltatum* herein agrees with the results obtained by Roman-Ramos et al. (1992). This plant had a similar hypoglycemic effect as tolbutamide in healthy and mild diabetic rabbits and had no effect in severely diabetic rabbits. This results suggest that the presence of insulin is required for the hypoglycemic activity of *P. peltatum*. The studied effects in *P. decompositum* and *A. thurberi* were similar to the ones of *P. peltatum*; so it is probable that its hypoglycemic activity also requires insulin.

On the other hand, the literature reveals that a number of sesquiterpenic compounds have been found, in various amounts, in most *Senecio* spe-

cies. The roots of *P. decompositum* are known to contain cacalol, cacalone, maturine, maturinone, and maturone (Romo de Vivar, 1985). The results of the phytochemical screening in *P. decompositum* and *P. peltatum* root water decoctions suggest that both species contain structurally related compounds, of furoeremophylane type, as the presence of maturine indicates.

Cacalol and its derivatives are known to exhibit anti-microbial and allelochemic properties (Lotina et al., 1991; Jimenez-Estrada et al., 1992). However, there is no experimental evidence for the hypoglycemic action of these constituents up to date.

Cacalol was the major component obtained from the hexane extract of the roots of *P. decompositum*. It was also very common in the water decoction (traditional preparation). Nevertheless, cacalol was not detected in *P. peltatum* nor in *A. thurberi*. Therefore, in further investigations directed to identify the hypoglycemic compounds of the three plants, other constituents in addition to cacalol must be considered.

In relation to the *A. thurberi* root, perezone and its transformation product pipitzol were found. Other compounds of benzoquinone type also have been described from the genus *Acourtia* (Joseph-Nathan, 1974).

In addition, the plants of the genus *Senecio* have been known to contain pyrrolizidine alkaloids, several of which are hepatotoxic chemicals and proved to be carcinogenic and mutagenic compounds in experimental models (Kapadia et al., 1990; Hanig and Herman, 1991). Although the definitive occurrence of pyrrolizidine alkaloids was not determined in the studied plants, our preliminary chemical studies showed the probable presence of alkaloids. Therefore, based on these results and on their close relationship to the tribe *Senecioneae*, we believe that, while pharmacological and toxicological studies have not been made, the use of these plants as a herbal remedy must be cautious.

In conclusion, the decoctions from the roots of *P. decompositum*, *P. peltatum* and *A. thurberi* exhibit hypoglycemic activity, both in normoglycemic mice and in temporally hyperglycemic rabbits. These results suggest the validity of the

clinical use of these plants in the control of diabetes mellitus. Studies are underway in order to determine the *P. decompositum* and *A. thurberi* activities in diabetic animals. Furthermore, it seems likely that two of the studied species could have structurally related hypoglycemic principles (furoeremophylanes). However, further comprehensive chemical and pharmacological investigations will be carried out to evaluate the hypoglycemic and toxicological effects of the components that have been isolated from these medicinal roots.

### Acknowledgements

The authors are grateful to Abigail Aguilar Contreras, M.Sc., Head of the IMSSM Herbarium for her collaboration in the botanical classification of the studied plants.

### References

- ADA. (1989) Position Statement: screening for diabetes. *Diabetes Care* 12, 588–590.
- Aguilar, A., Camacho, J.R., Chino, S., Jácques, P and López, M.E. (1994) *Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social (MSS)*. Mexico, p. 55.
- Alarcón-Aguilar, F., Román-Ramos, R. and Flores-Sáenz, J.L. (1993) Plantas medicinales usadas en el control de la diabetes mellitus. *Ciencia* 44, 363–361.
- Bailey, J. and Day, C. (1989) Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 12, 553–564.
- Bohlmann, F., Zdero, Ch., Grenz, M. (1977) Natürlich vorkommende Terpen-Derivative. 78. Weitere Inhaltsstoffe aus sudafrikanischen *Senecio*-Arten. *Chemische Berichte* 110, 474–486.
- Bohlman, F., Duprè, S. and Nordenstame, B. (1990) Cacalol derivatives from dominican *Senecio* species. *Phytochemistry* 29, 3163–3165.
- Bye, R., Linares, E. and Estrada, E. (1995) Biological diversity of medicinal plants in Mexico. Chapter Four. In: J.T. Arnason et al. (Eds). *Phytochemistry of Medicinal Plants*. Plenum Pres, New York, p. 65.
- Correa, J. and Romo, J. (1966) The constituents of *Cacalia decomposita* A. Gray. Structure of Maturin, Maturinin, Maturone, and Maturinone. *Tetrahedron* 22, 685–691.
- Hanig, J. and Herman, E. (1991) Toxic responses of the heart and vascular systems. In: Amdur, M., Doull, J. and Kaassen, C. (Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Pergamon Press, New York, p. 451.
- Jimenez-Estrada, M., Cruz, R., Valdez, J., León, J., Alarcón, G. and Svestarova, B. (1992) Actividad antimicrobiana del cacalol y sus derivados. *Revista Latinoamericana de Química* 22, 14–17.
- Joseph-Nathan, P. (1974) La química de la perezona como homenaje al doctor Leopoldo Río de la Loza en el centenario de su fallecimiento. *Revista de la Sociedad Química de México* 18, 226–241.
- Kapadia, G., Ramdass, A. and Bada, F. (1990) Pyrrolizidine alkaloids of *Senecio glabellus*. *International Journal of Crude Drug Research* 28, 67–71.
- Lotina, B., Roque, J.L., Jimenez-Estrada, M. and Aguilar, M. (1991) Inhibition on oxigen evolution by cacalol and its derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung* 46, 777–780.
- Martinez, M. (1969) *Plantas medicinales de México*. Botas, Mexico, p. 656.
- Miller, S.A. (1991) Food additives and contaminants. In: Amdur, M., Doull, J. and Kaassen, C. (Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Pergamon Press, New York, p. 848.
- Molitch, E.M. (1989) Diabetes mellitus: control and complications. *Postgraduate Medicine* 85, 182–194.
- Plaa, G. (1991) Toxic responses of the liver. In: Amdur, M., Doull, J. and Kaassen, C. (Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Pergamon Press, New York, p. 345.
- Roman-Ramos, R., Flores-Saenz, J.L., Partida-Hernandez, G., Lara-Lemus, A. and Alarcon-Aguilar, F. (1991) Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Archivos de Investigación Médica* 22, 87–93.
- Roman-Ramos, R., Lara, A., Alarcon-Aguilar, F. and Flores, J.L. (1992) Hypoglycemic activity of some antidiabetic plants. *Archives of Medical Research* 23, 105–109.
- Romo de Vivar, A. (1985) *Productos Naturales de la Flora Mexicana*. Limusa, México, p. 69.
- Romo, J. and Joseph-Nathan, P. (1964) The constituents of *Cacalia decomposita* A. Gray. Structures of cacalol and cacalone. *Tetrahedron* 20, 2331–2337.
- Rzedowski, J. and Rzedowski, G. (1985) *Flora Fanerogámica del Valle de México, Vol. II*. Instituto Nacional de Ciencias Biológicas del IPN e Instituto de Biología de la UNAM, México, p. 596.
- Wagner, H., Bladt, S. and Zgainski, E.M. (1984) *Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas*. Springer Verlag, Berlin, p. 320.
- Walls, F., Salmon, M., Padilla, J., Joseph-Nathan, J. and Romo, J. (1965) La estructura de la Perezona. *Boletín del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México*, XVII, 3–15.
- Yuste, F., Diaz, E., and Walls, F. (1976) The structure of Cacalone. *Journal of Organic Chemistry* 41, 4103–4106.