

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

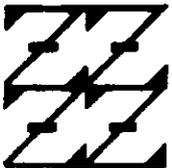
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Obtención de β -Lupeol de diferentes fuentes naturales y valoración de su actividad antidiabética en ratones.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
HERNANDEZ VAZQUEZ MONICA

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A

DIRECTOR DE TESIS: DR. ANDRES NAVARRETE CASTRO



LO QUE SE
DE SUVIENTA COLECCION

MEXICO, D. F.

276836

1999.

TESIS CON
MILLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

HERNANDEZ VAZQUEZ MONICA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Obtención de β -Lupeol de diferentes fuentes naturales y valoración de su actividad antidiabética en ratones.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	DR. ANDRES NAVARRETE CASTRO
VOCAL	Q.F.B. JOSE LUIS ALFREDO MORA GUEVARA
SECRETARIO	Q. SAMUEL SOSOL MENDEZ
SUPLENTE	Q. MARTHA JULIETA OLIVEROS GARCIA
SUPLENTE	M. en C. LETICIA CRUZ ANTONIO

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a, 3 de Febrero de 1999.

Q.F.B. JOSE LUIS ALFREDO MORA GUEVARA
JEFE DE LA CARRERA

Este trabajo de tesis fue realizado en las instalaciones del departamento de Farmacia en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Andrés Navarrete Castro.

AGRADECIMIENTOS.

A la **DGAPA** (Dirección General de Asuntos de Personal Académico) por el apoyo económico otorgado a través del proyecto "Valoración farmacológica de la flora medicinal mexicana" IN228198.

Con especial agradecimiento al **Dr. Andrés Navarrete**, por darme la oportunidad, apoyo y confianza, para realizar este trabajo.

Al **M. en C. Benito Reyes**, de la Universidad Autónoma Chapingo por el apoyo que me brindo.

A la **Facultad de Química**, por las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

A la **Q.F.B. Graciela Chávez y Marisela Gutiérrez** de la USAI, Facultad de Química de la UNAM, por el registro de espectros de IR.

A la **Q. Georgina Duarte Lisci** de la USAI, Facultad de Química de la UNAM, por el registro de los espectros de masas.

A la **M. en C. Nuria Estuaru Escofet**, la **Q.F.B. Rosa Isela Del Villar Morales** y el **Q.F.B. Oscar S. Yañez Muñoz** de la USAI, Facultad de Química de la UNAM, por el registro de espectros de RMN.

A **mis compañeros** del Laboratorio 126 del Departamento de Farmacia y del Laboratorio de Productos Naturales por el apoyo que me brindaron todo el tiempo que compartimos juntos.

DEDICATORIAS.

A **DIOS**, por permitirme vivir estos momentos rodeada de personas a quienes amo tanto.

A **mi padre** por su esfuerzo, constancia y amor; por ser un ejemplo de honestidad, por sus palabras de aliento, por su apoyo sin límites, por sus ganas de seguir adelante, por ser un gran papá.

A **mi madre** por su confianza, entrega y cuidados; por contar siempre con ella, por su apoyo y cariño, por sus desvelos, por ser la mejor mamá.

A **mis hermanos**, por apoyarme siempre y confiar en mí.

A **mi primo** por sus palabras de apoyo.

A **mis amigas** por su confianza y cariño.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION.....	1
2. FUNDAMENTO TEORICO.....	3
2.1. DIABETES MELLITUS.....	3
2.2. DIAGNOSTICO DE LA DIABETES.....	5
2.3. MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA DIABETES.....	7
2.3.1. Morbilidad de la diabetes mellitus.....	7
2.3.2. Mortalidad por causa de la diabetes mellitus.....	8
2.4. TERAPEUTICA DE LA DIABETES MELLITUS.....	10
2.4.1. Insulinoterapia.....	10
2.4.2. Terapia con fármacos hipoglucemiantes orales.....	11
2.4.2.1. Derivados de las sulfonilureas.....	13
2.4.2.2. Pirimidilbencenosulfonamidas.....	15
2.4.2.3. Biguanidas.....	15
2.4.3. Nuevas líneas terapéuticas.....	16
2.4.3.1. Fibras dietéticas.....	16
2.4.3.2. Inhibidores de las α -glucosidasas intestinales.....	16
2.5. ANTECEDENTES DE LA DIABETES EN MEXICO.....	17
2.6. PLANTAS MEDICINALES Y DIABETES.....	18
2.7. β -LUPEOL.....	22
2.7.1. Nombre científico.....	22
2.7.2. Nombre común.....	22
2.7.3. Descripción.....	23
2.7.4. Actividad farmacológica.....	23
2.7.4.1. Actividad antioxidante y antirolítica.....	23
2.7.4.2. Actividad antitumoral.....	24
2.7.4.3. Actividad antiartrítica.....	24
2.7.4.4. Actividad antimicótica.....	25
2.7.4.5. Actividad antiviral.....	25
2.7.4.6. Actividad antiinflamatoria.....	25
2.7.4.7. Citotoxicidad.....	25
2.7.5. Toxicidad.....	26
2.7.6. Distribución del β -Lupeol en la naturaleza.....	26
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
4. OBJETIVOS.....	31
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	31
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	31
5. HIPOTESIS.....	32

INDICE GENERAL (CONTINUACION)

6. MATERIAL Y METODOLOGIA.....	33
6.1. MATERIAL BIOLÓGICO.....	33
6.2. MATERIAL VEGETAL.....	33
6.3. MATERIAL DE LABORATORIO.....	33
6.4. REACTIVOS.....	35
6.5. EQUIPO.....	36
6.6. RECOLECCION Y PROCESAMIENTO DEL MATERIAL VEGETAL.....	37
6.7. MÉTODO DE EXTRACCIÓN.....	37
6.8. FRACCIONAMIENTO DE LOS EXTRACTOS HEXÁNICOS.....	38
6.9. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL β -LUPEOL.....	40
6.9.1. Animales.....	40
6.9.2. Dosis y vía de administración.....	40
6.9.3. Efecto hipoglucemiante del β -Lupeol en ratones.....	40
6.9.4. Efecto antihiper glucémico del β -Lupeol en ratones.....	42
6.9.5. Efecto antidiabético del β -Lupeol administrado en ratones diabétizados con alloxan.....	42
7. RESULTADOS.....	45
7.1. RESULTADO DEL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL β -LUPEOL DE DIFERENTES FUENTES NATURALES.....	45
7.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL β -LUPEOL EN RATÓN ALBINO.....	51
7.3. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERGLUCÉMICA DEL β -LUPEOL EN RATÓN ALBINO.....	52
7.4. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDIABÉTICO DEL β -LUPEOL EN RATONES DIABETIZADO CON ALLOXAN.....	52
8. DISCUSION DE RESULTADOS.....	60
9. CONCLUSIONES.....	64
10. PROPUESTAS.....	65
11. BIBLIOGRAFIA.....	66
12. APENDICE.....	75

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías relacionadas	4
TABLA 2. Aspectos importantes dentro de la evaluación por el laboratorio de la diabetes mellitus	6
TABLA 3. Morbilidad hospitalaria por diagnóstico de diabetes mellitus en 1996	8
TABLA 4. Mortalidad por causa de la diabetes mellitus	9
TABLA 5. Fármacos que causa hipoglucemia y fármacos que causan hiperglucemia.....	12
TABLA 6. Plantas medicinales mexicanas utilizadas como hipoglucemiante.....	20
TABLA 7. Fuentes de obtención vegetal del β -Lupeol, porcentaje, así como efectos biológicos.....	27
TABLA 8. Cantidades de extracto hexánico de los diferentes materiales vegetales utilizados	45
TABLA 9. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la raíz de <i>Croton fragilis</i> (Huilocuahuitl)	46
TABLA 10. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la corteza del <i>Croton fragilis</i> (Huilocuahuitl).....	46
TABLA 11. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la corteza de <i>Pouteria hypoglauca</i> (Zocoquite)	47
TABLA 12. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la parte aérea <i>Rhipsalis cassutha</i> (Niguilla)	48
TABLA 13. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la corteza del <i>PseudoBombax ellipticum</i> (Mocoque).....	49
TABLA 14. Constantes físicas y espectroscópicas del β -Lupeol aislado de la corteza del <i>PseudoBombax ellipticum</i> (Mocoque).....	50
TABLA 15. Características farmacocinéticas de la glucosa en el efecto antihiper glucémico en ratones que recibieron en forma oral β -Lupeol (30, 100 y 300 mg/kg), Tolbutamida y vehículo.	58

INDICE DE DIAGRAMAS

DIAGRAMA 1. Metodología general para el aislamiento del β -Lupeol del material vegetal utilizado	39
DIAGRAMA 2. Evaluación del efecto hipoglucemiante del β -Lupeol por vía oral en ratones.....	41
DIAGRAMA 3. Evaluación del efecto antihiper glucémico del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones.....	43
DIAGRAMA 4. Efecto antidiabético del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones diabetizados con alloxan.....	44

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Fórmulas estructurales de las sulfonilureas.....	14
FIGURA 2. Estructura de β -Lupeol.....	22

INDICE DE ESPECTROS

ESPECTRO 1. Espectro de infrarrojo del β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	76
ESPECTRO 2. Espectro de RMN- ¹ H del β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	77
ESPECTRO 3. Espectro de RMN- ¹³ C del β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	78
ESPECTRO 4. Espectro de masas del β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	79

INDICE DE GRAFICAS

GRÁFICA 1. Perfil de la concentración plasmática vs. tiempo para un estudio hipoglucemiante después de la administración oral de β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	53
GRÁFICA 2. Efecto del β -Lupeol sobre el ABC de glucosa, en el estudio hipoglucemiante.	54
GRÁFICA 3. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo para el estudio hipoglucemiante, después de la administración A) Oral, B) intraperitoneal del β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	55
GRÁFICA 4. Efecto del β -Lupeol sobre el área bajo la curva de glucosa, en el estudio hipoglucemiante administrado por vía A) oral, B) intraperitoneal	56
GRÁFICA 5. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo, para un estudio antihiper glucémico después de la administración oral de del β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	57
GRÁFICA 6. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo, para un estudio antidiabético después de la administración oral de β -Lupeol aislado de la corteza de <i>PseudoBombax ellipticum</i>	59

NOTACIONES.

cm	Centimetro
DL ₅₀	Dosis letal media
dl	Decilitro
°C	Grados Celsius
g	Gramos
h	Horas
IR	Infrarrojo
kg	Kilogramo
l	Litro
MHz	Megahertz
mm	Milímetro
mg	Miligramo
µg	Microgramo
min	Minutos
ml	Millilitro
N	Normalidad
p.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia magnética nuclear
U.V.	Ultravioleta

RESUMEN.

La diabetes mellitus es una enfermedad en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia de la secreción de insulina y grados variables de resistencia a ésta, la diabetes mellitus de larga evolución incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

Por otro lado, el hombre desde la antigüedad, ha utilizado los recursos naturales para lograr curar sus enfermedades, de ahí la importancia de la medicina herbolaria y que en nuestro país sigue siendo ampliamente utilizada, debido a la atribución de ciertos efectos farmacológicos. En anteriores estudios fitoquímicos de algunas plantas con actividad antidiabética se ha identificado al triterpeno β -Lupeol como un compuesto común, sin embargo no se tienen antecedentes de que este compuesto presente actividad antidiabética, por lo que en el presente trabajo se realizó el aislamiento y purificación de β -Lupeol, aislado del extracto hexánico de la corteza del *PseudoBombax ellipticum*, planta medicinal mexicana, a la cual se le atribuyen propiedades antidiabéticas.

Para verificar si el β -Lupeol era el responsable de dicha actividad en la planta, se realizó la evaluación farmacológica de su actividad hipoglucemiante, antihiper glucémica del β -Lupeol administrado por vía oral en ratón albino, y la evaluación de la actividad antidiabética de β -Lupeol en ratón albino diabetizado con alloxan.

Los resultados que arrojó este trabajo mostraron que el β -Lupeol no presenta actividad hipoglucemiante, antihiper glucémica, ni antidiabética, evaluado por vía oral en ratones. Sin embargo en un estudio adicional de la actividad hipoglucemiante del β -Lupeol administrado por vía intraperitoneal, sí presentó actividad hipoglucemiante rápida y de corta duración al disminuir los niveles de glucosa sanguínea hasta 40.23% a los 3 minutos.

1. INTRODUCCION.

La diabetes mellitus es una enfermedad en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia de la secreción de insulina y grados variables de resistencia a ésta, en la mayoría de los pacientes con larga evolución de la enfermedad aparecen complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas (Islas y Lifshitz, 1993).

Además de constituir la diabetes mellitus un problema de salud mundial, debido a que un alto porcentaje de la población desarrollará esta enfermedad después de los 40 años ya que suele estar muy relacionada con la dieta, vida sedentaria y el ciclo de vida más largo. Así mismo la Secretaria de Salud reporta que hasta la semana 50 de 1998 se presentaron 275,999 nuevos casos de diabetes mellitus.

El tratamiento de la diabetes mellitus es por medio de una dieta pobre en carbohidratos, inyecciones de insulina o administración de agentes hipoglucemiantes orales (Sulfonilureas, pirimidilbencenosulfamidas, biguanidas), en los últimos años han surgido otros caminos para el control de la diabetes, como son la administración de fibras dietéticas y la inhibición de las α -glucosidasas intestinales (Florez, 1992).

No obstante desde la antigüedad el hombre ha utilizado los recursos naturales a su alcance para el control y alivio de sus enfermedades. En México existen muchas plantas a las cuales se les atribuyen propiedades antidiabéticas y que se siguen consumiendo en la actualidad por tradición y economía. En estudios fitoquímicos realizados en muchas plantas antidiabéticas se ha identificado al triterpeno β -Lupeol. como un componente común de éstas, por lo que se considera importante realizar la evaluación de la actividad antidiabética del β -Lupeol para permitir establecer su participación en las propiedades terapéuticas de las plantas antidiabéticas en las que se encuentra.

2. FUNDAMENTO TEORICO.

2.1. DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus es una enfermedad determinada genéticamente en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta. Cuando la enfermedad alcanza pleno desarrollo, se caracteriza por hiperglucemia en ayunas y, en la mayoría de pacientes con larga evolución de la enfermedad, aparecen complicaciones microangiopáticas, en especial renales y de los ojos, así como macroangiopatía con afección de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía (Islas y Lifshitz, 1993).

La diabetes mellitus podría clasificarse con base en la etiología o patogénia, y para que una clasificación sea útil, han de tomar en cuenta aspectos de diagnóstico, tratamiento y epidemiológico. El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó la clasificación de la diabetes mellitus (Tabla 1) en 1980 y se revisó nuevamente en 1985 (Islas y Lifshitz, 1993)

Tabla 1. Clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías relacionadas.

<p>A. CLASES CLINICAS</p> <p>DIABETES MELLITUS (DM)</p> <p>Diabetes mellitus dependiente de insulina o tipo I (DMID)</p> <p>Diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo II (DMND)</p> <p> No obeso</p> <p> Obeso</p> <p>Diabetes mellitus relacionado con mal nutrición (DMRM)</p> <p> Diabetes pancreática fibrocalculosa</p> <p> Diabetes relacionada con desnutrición con deficiencia proteica</p> <p>Diabetes asociada con otras situaciones o síndromes</p> <p> Enfermedad pancreática</p> <p> Enfermedad de etiología hormonal</p> <p> Inducida por sustancias química o fármacos</p> <p> Anormalidades de la molécula de insulina o sus receptores</p> <p> Ciertos síndromes genéticos</p> <p> Misceláneas</p> <p>Diabetes mellitus gestacional (DMG)</p> <p>Anormalidades de la tolerancia a la glucosa (ATG)</p> <p> No obeso</p> <p> Obeso</p> <p> Asociada con otras situaciones o síndromes</p> <p>B. CLASES CON RIESGO ESTADISTICO •</p> <p>Anormalidad previa de tolerancia a la glucosa</p> <p>DM o ATG previas, sin alteración bioquímica importante con historia familiar de DM, macrosomía, problemas obstétricos, miembros de tribus con prevalencia alta de DM, gemelos idénticos a otro con DM anticuerpos a islotes positivos, Obesos.</p>
--

- Sujetos con tolerancia a la glucosa normal, con riesgo aumentado a desarrollar diabetes (Islas y Lifshitz, 1993)

2.2. DIAGNOSTICO DE LA DIABETES.

Un diagnóstico bien realizado permite identificar los síntomas habituales para establecer la sospecha de diabetes en aquellos pacientes en quienes la enfermedad no se había reconocido. Cuando los pacientes cuentan con el diagnóstico de diabetes, éste debe encaminarse a confirmar la enfermedad, revisar el tratamiento actual y anterior que recibieron y el grado de control que se obtuvo desde el momento del diagnóstico (Lerman, 1994).

Como es el caso de cualquier entidad médica, las pruebas de laboratorio deben ser las apropiadas para evaluar la condición médica general (Tabla 2). En el caso de diabetes, tales pruebas además deben permitir establecer o confirmar el diagnóstico de diabetes, determinar el grado de control de la enfermedad y detectar la presencia de complicaciones así como de otros posibles factores del trastorno (Lerman, 1994).

En cada caso es necesario determinar la frecuencia y el tipo de pruebas de laboratorio que se emplearán para juzgar el grado de control obtenido (Lerman, 1994).

Tabla 2. Aspectos importantes dentro de la evaluación por el laboratorio de la diabetes mellitus.

- Glucosa en ayunas (plasmática, venosa y capilar). Determinación de glucosa al azar para el diagnóstico de pacientes asintomáticos.
- Hemoglobina glucosilada (HbA_1 o HbA_{1c}).
- Perfil de lípidos en ayunas, incluyendo colesterol total, HDL*-colesterol, triglicérido y cálculo de LDL*- colesterol.
- Creatinina en suero en adultos.
- Examen general de orina, presencia de cuerpos cetónicos, glucosa, proteínas, cilindruria y examen microscópico. Determinación de microalbuminuria (si es posible) después de cinco años de diabetes o después de la pubertad.
- Cultivo de orina, si el examen microscópico es anormal o si hay síntomas urinarios.
- Electrocardiograma en adultos.

* HDL: Lipoproteínas de alta densidad y LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

2.3. MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA DIABETES.

2.3.1. Morbilidad de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus constituye un problema de salud mundial y es un problema no solamente médico sino de los gobiernos de cada país.

Un alto porcentaje de personas desarrollará esta enfermedad, que usualmente aparece después de los 40 años ya que está muy relacionada con la dieta, vida sedentaria y el ciclo de vida más largo (De la Vega, 1993).

La diabetes mellitus apareció en el año de 1965 dentro de las 30 principales causas de mortalidad en México, según la lista de las 150 causas de morbilidad de la Clasificación Internacional de Enfermedad (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (Vandale, 1983). En la Tabla 3 se presenta la morbilidad hospitalaria por diagnóstico de la diabetes mellitus, clasificado por sexo y días de estancia de las diferentes instituciones del país en 1996 (INEGI, 1998).

En México la tasa de incidencia de la diabetes ha aumentado durante los últimos años y continua aumentando; en 1922 la tasa fue de 2.5 y para el año de 1982 aumento a 23,0. En 1984 la diabetes mellitus se encontraba entre una de las 20 principales causa de mortalidad, ocupando el 5° lugar entre personas de 35 a 44 años, el 2° entre las edades de 45 a 54 años y el primero entre personas de 55 años y más (INEGI, 1985; González, 1988).

Tabla 3. Morbilidad hospitalaria por diagnóstico de diabetes mellitus en 1996.

INSTITUCION	HOMBRES	MUJERES	DIAS DE ESTANCIA
Sistema Nacional de Salud	40, 027	54, 273	613, 663
Secretaría de Salud (Hospitales)	5, 580	8, 148	88, 154
Secretaría de Salud (Institutos Nacionales)	62	1, 034	733
Instituto Mexicano del Seguro Social	25, 105	32, 230	361, 628
IMSS - Solidaridad	1, 155	1, 904	18, 319
ISSSTE	5, 602	8, 236	101, 695
Secretaría de la Defensa Nacional	611	1, 196	16, 726
Secretaría de Marina	291	234	1, 934
Departamento del Distrito Federal	723	715	11, 208

Un informe preliminar del sistema único de información para la vigilancia epidemiológica en México reporta 164, 788 casos nuevos de diabetes mellitus hasta la semana 50 de 1998; aumentando un 31.076 % con respecto a cifras reportadas el año pasado (Epidemiología, 1998).

2.3.2. Mortalidad por causa de la diabetes mellitus.

Dentro de las 10 principales causas de defunción en México en 1983 se encuentra la diabetes mellitus ocupando el 4º lugar con una tasa de 19.6 en el caso del sexo masculino y el 1º lugar con una tasa de 19.7 para el sexo femenino (De la Vega, 1993).

En 1996 la diabetes mellitus ocupó el 4° lugar entre las defunciones registradas según causas principales de mortalidad con un total de defunciones de 34,865 ocupando el 4° lugar general en hombres con 15, 459 defunciones, y el 3^{er} lugar general en mujeres 19,402 defunciones. En la Tabla 4 se presenta la mortalidad por causa de la diabetes mellitus en 1996 (INEGI, 1998).

Tabla 4. Mortalidad por causa de la diabetes mellitus en 1996.

EDAD (AÑOS)	SITIO QUE OCUPA CAUSANDO MUERTE EN HOMBRES	SITIO QUE OCUPA CAUSANDO MUERTE EN MUJERES	NO. DE DEFUNCIONES DE HOMBRES	NO. DE DEFUNCIONES DE MUJERES	TOTAL DE DEFUNCIONES
5-14	20	20	-	-	57
15-24	16	12	82	113	195
25-34	8	6	317	220	537
35-44	7	4	787	592	1,379
45-64	4	2	5,770	6,400	12,170
65- más	3	3	8,444	11,978	20,422

2.4. TERAPEUTICA DE LA DIABETES MELLITUS.

2.4.1. Insulinoterapia.

El descubrimiento en 1921 de la insulina por el médico Frederick G. dio principio a la endocrinología contemporánea, y estas experiencias condujeron a la producción masiva de la insulina, debido a lo cual surgieron grandes avances en el tratamiento de la diabetes (Islas y Lifshitz, 1993).

La secreción de insulina es un proceso regulado de manera estrecha, diseñado para proporcionar concentraciones estables de glucosa en sangre tanto en ayunas como en la alimentación. Esta regulación se logra por medio de la interacción de diversos nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso autónomo (Davis y Granner, 1996).

La insulina desencadena una notoria gama de respuestas biológicas. Los tejidos blancos de importancia para la regulación de la homeostasis de la glucosa por la insulina son: el hígado, músculo y grasa, pero la insulina también ejerce efectos sobre otros tipos de células. Es necesario recordar que la insulina es una hormona primaria que se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento intracelular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en tanto que bloquea procesos catabólicos, como la desintegración de glucógeno, grasa y proteína (Davis y Granner, 1996).

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayor parte de los enfermos con diabetes insulino dependientes. Cuando se requiere, la insulina puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular y por vía subcutánea (Davis y Granner, 1996).

La administración de insulina por vía subcutánea difiere de la secreción fisiológica de dicha hormona, al menos en dos aspectos principales: la cinética no imita el aumento y declinación rápida de la secreción normal de insulina, en respuesta de la ingestión de nutrimentos. Y la insulina difunde hacia la circulación portal, de este modo, se elimina el efecto preferencial de la insulina secretada sobre los procesos metabólicos hepáticos. Sin embargo, cuando ese tipo de terapéutica se lleva a cabo con sumo cuidado, es obvio que se logran resultados satisfactorios (Davis y Granner, 1996).

Las preparaciones de insulina pueden clasificarse, según su duración en: acción corta, intermedia y prolongada, y según la especie de origen: humano, porcino, bovino, o una mezcla de bovino y porcino (Davis y Granner, 1996).

2.4.2. Terapia con fármacos hipoglucemiantes orales.

Un grupo de fármacos provocan hipoglucemia o hiperglucemia, o pueden alterar la respuesta de los pacientes diabéticos a sus regímenes terapéuticos. En la Tabla 5 se presenta un resumen de los efectos hipoglucémicos o hiperglucémicos de fármacos y sus posibles sitios de acción (Davis y Granner, 1996).

Tabla 5. Fármacos que causan hipoglucemia y fármacos que causan hiperglucemia.

AGENTE	POSIBLE SITIO DE ACCION			
	PANCREAS	HIGADO	PERIFERIA	OTROS
AGENTES CON EFECTOS HIPOGLUCEMIANTES				
Antagonista β -adrenérgicos		♦	♦	♦
Salicatos	♦			
Indometacina*				
Naproxeno*				
Etanol		♦		♦
Clofibrato			♦	
Inhibidores de la enzima convertidora			♦	
Li*		♦	♦	
Teofilina	♦			
Ca ²⁺	♦			
Bromocriptina			♦	
Mebendazol	♦			
Sulfonamidas	♦			
Sulfactam/ampicilina*				♦
Tetraciclina*				
Piridixina		♦		
Pentamidina**				
AGENTES CON EFECTOS HIPERGLUCEMIANTES				
Adrenalina	♦	♦		
Glucocorticoides		♦	♦	
Diuréticos	♦		♦	
Disfóxico	♦			
Anticonceptivos orales	♦		♦	
Agonista β -adrenérgicos	♦	♦	♦	
Bloqueadores de los canales de calcio	♦			
Fenotofina	♦			
Clonidina	♦			♦
Bloqueadores de receptores H ₂	♦			
Pentamidina**				
Morfina	♦			
Heparina	♦			
Acido nalidixico				♦
Sulfonpirazona*	♦			
Marihuana*				
Nicotina*				

* Si bien se ha informado que estos agentes ejercen un efecto sobre el control de la diabetes, no existen datos concluyentes acerca de sus efectos sobre el metabolismo de carbohidratos.

** Efecto corto significa liberación de insulina e hipoglucemia.

Al finalizar la década de los cincuenta, se descubrieron los efectos hipoglucemiantes de algunos derivados sulfamídicos, lo que originó todo un grupo de sustancias hipoglucemiantes orales, dichas sustancias fueron las antidiabéticas de primera generación; la segunda generación se manifestó hasta 1984 (Islas y Lifshitz, 1993).

2.4.2.1. Derivados de Sulfonilureas.

Al ser analizada la potencial actividad antibacteriana de ciertas sulfonamidas se encontró que también disminuían la concentración de glucosa en sangre. Una sustitución química dió lugar a las sulfonilureas, usadas actualmente como agentes hipoglucemiantes orales (Foster, 1991)

Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. El primer grupo de sulfonilureas incluye Tolbutamida, Acetohexamida, Tolazamida y Cloropropamida. Ha surgido una segunda generación de sulfonilureas, estos compuestos Glibenclamida, Gliburida, Glipizida y Glicazida (Figura 1) son mucho más potentes que los fármacos más tempranos (Davis y Granner, 1996).

Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células pancreáticas β . Las sulfonilureas también pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado, las sulfonilureas también estimulan la liberación de somatostatina y pueden disminuir un poco la secreción de glucagón (Davis y Granner, 1996).

Las acciones de las sulfonilureas se inician por medio de la unión de un canal de K^+ sensible a ATP, y bloqueo del mismo. De este modo, los medicamentos semejan secretagogos fisiológicos (Glucosa, Leucina), que también disminuyen la conductancia de este canal. La conductancia del K^+ reducido origina despolarización de membrana y flujo de Ca^{2+} hacia adentro a través de canales de Ca^{2+} sensibles a voltage (Davis y Granner, 1996).

2.4.2.2. Pirimidilbencenosulfonamidas.

El único miembro de este grupo empleado en terapéutica para tratar la diabetes iniciadas en la madurez es la Glimidina. Se parece químicamente a las Sulfonilureas, y su mecanismo de acción es similar (Bowman y Rand, 1984).

2.4.2.3. Biguanidas.

Son derivados biguanídicos de los que el único que actualmente es aceptado es la metformina. El mecanismo íntimo de su acción está aún por definir. Entre las acciones que produce destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la gluconeogénesis hepática, e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podría alterar los sistemas de transporte pero también se ha observado que puedan aumentar la afinidad de la fijación de la insulina. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y posprandial (Florez, 1992).

Entre tanto se ha recomendado, usar los hipoglucemiantes por vía oral solamente cuando las restricciones dietéticas fracasan y resulta muy claro que la insulina no es el tratamiento de elección (Bowman y Rand, 1984).

2.4.3. Nuevas líneas terapéuticas.

Deben señalarse nuevas vías terapéuticas y presentar innovaciones en el abordaje farmacológico de la diabetes mellitus. Se ha iniciado la utilización de productos que reducen la absorción de la glucosa a nivel intestinal, se disponen de 2 sistemas, la ingestión de fibra y la administración de inhibidores de α -glucosidasa (Florez, 1992).

2.4.3.1. La fibra dietética

Las fibras de origen vegetal se caracterizan por no ser digeridas, ni absorbidas en el tubo digestivo. Su incorporación a la alimentación modifica el tiempo de tránsito del alimento en el tubo digestivo, reduce la velocidad de vaciamiento gástrico y prolonga el tránsito orocecal.

Las fibras solubles forman geles que pueden actuar como un tamiz molecular, o con propiedades de intercambio iónico que retrasa la absorción de carbohidratos, reduciendo la necesidad de la insulina (Florez, 1992).

2.4.3.2. La inhibición de las α -glucosidasas intestinales

La inhibición de las α -glucosidasas intestinales se consigue con la acorbosa, un tetrasacárido que inhibe la digestión del almidón, sacarosa y maltosa. En consecuencia y puesto que dichos productos son la fuente principal de glucosa disponible en el intestino, por la absorción de la acorbosa disminuye la cantidad de glucosa absorbida, reduce la hiperglucemia posprandial y amortigua la respuesta insulínica en personas con capacidad de segregar insulina (Florez, 1992).

2.5. ANTECEDENTES DE LA DIABETES EN MÉXICO.

Indudablemente en el México prehispánico hubo descripciones relacionadas con la diabetes; sin embargo, no se identificaba como una entidad específica. En este país, las primeras referencias explícitas de la enfermedad aparece en la obra de J. Esteynefer, que se publican en el siglo XVIII. En el capítulo LIX, titulado "Del demasiado flujo de la orina", el autor dice: "San Antíoco, médico y mártir, es abogado contra el demasiado flujo de la orina. El demasiado flujo de la orina, que en latín se llama *hidrops mutulae*, o diabetes en griego, es cuando se orina mucho más de lo que se bebe; y así los que han bebido mucho orinan otro tanto como bebieron, éstos no padecen esta enfermedad. Fuera de eso quedan con mucha sed, aunque beban mucho, y todo lo que beban así, luego sin inmutarse la calidad, lo vuelven a orinar. Caen de ánimo con mucho enfado consigo mismo, abunda de saliva blanca y espumosa en la boca y, durando mucho dicha enfermedad, se les arruga el vientre; y con fiebre lenta se consumen" (Islas y Lifshitz, 1993).

2.6. PLANTAS MEDICINALES Y DIABETES.

La diabetes mellitus es una de las principales causas de efectos secundarios sumamente desagradables como: hipotiroidismo, ictericia colestática, hipoglucemia y acidosis láctica. Por otra parte la difícil adquisición de dichos medicamentos debido a su costo, lo que hace necesario la búsqueda de alternativas de alivio y control de este padecimiento, una de las cuales está en el tratamiento con medicamentos de origen natural, que no causen efectos secundarios y además estén al alcance de los pacientes diabéticos, sobre todo aquellos de escasos recursos y que no están en condiciones de pagar un tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1978 consignó que el 66.6% de la población de los países en vías de desarrollo sólo recurren a la medicina tradicional para resolver sus problemas de salud. Esta cifra no ha cambiado de manera considerable en estos últimos años (Estrada, 1985).

Recientemente se ha incrementado el interés en el uso de las plantas medicinales. La iniciación de programas diseñados a utilizar plantas medicinales en el cuidado de la salud se ha sugerido por la OMS a través de la resolución de su XXXI Asamblea en donde solicita un inventario completo, evaluación de la eficacia, seguridad y estandarización de las plantas medicinales (Munir y Gharaiabet, 1988).

La evaluación de estas plantas y de sus principales metabolitos activos naturales es una vía lógica para que los nuevos fármacos ataquen esta enfermedad. México cuenta con una gran diversidad en su flora y fauna, y se estima que existen más de 3, 000 plantas medicinales y que no se ha estudiado ni el 10% de ellas.

Por otra parte son muchas las plantas medicinales mexicanas a las que se les atribuyen propiedades antidiabéticas, sin embargo, son pocas las que cuentan con algún estudio de validación de esta actividad (Ibañez y Ramos, 1983; Mellano y Lozoya, 1984; Lozoya y Mellano, 1985; Pérez *et al*, 1984; Gómez y Rodríguez, 1991).

Como ejemplo se tiene la raíz de *Apodanthera aspera* (Cong), conocida popularmente como Pisto, crece en forma silvestre en la región de Tehuacan, Puebla. Se dice que la infusión acuosa de esta planta, disminuye los niveles de glucosa sanguínea en los pacientes diabéticos. Posteriormente se realizó un estudio en 26 pacientes administrándoles en forma oral 1g. de raíz en té, durante 15 días. En 21 pacientes disminuyó la glucosa, pero presentaron síntomas de cefalea y evacuaciones semilíquidas, que desaparecieron paulatinamente, así como los efectos de poliuria, polidipsia y polifagia propias de la diabetes (Estrada, 1995).

La raíz de *Microsechium helleri* (Peyr), conocida popularmente como Chicamole, se utiliza comúnmente para lavar y blanquear la lana de los borregos, y además se expende como planta medicinal para el control de la diabetes mellitus. Se realizaron dos estudios, el primer tratamiento fue con té de la raíz administrándola a 14 pacientes, 12 de los cuales presentaron disminución de la glucosa en sangre. El segundo tratamiento se administró a 11 pacientes la raíz del Chicamole en cápsulas, mostrando una disminución de la glucemia sólo en 4 de ellos, en ambos tratamientos se presentaron síntomas de cefalea, dolor y evacuaciones semilíquidas, las cuales desaparecieron a los 8 a 15 días de iniciado el tratamiento (Estrada, 1995). En la Tabla 6 se presentan los nombres de algunas plantas mexicanas a las que se les atribuye un efecto hipoglucemiante (Gómez y Rodríguez, 1991).

Tabla 6. Plantas medicinales mexicanas utilizadas como hipoglucemiantes (Gómez y Rodríguez, 1991).

NOMBRE CIENTIFICO	FAMILIA	NOMBRE COMUN
<i>Acrocomia mexicana</i>	Palmácea	Coyol
<i>Agave ixtli</i>	Amarilidáceas	Caña silvestre
<i>Anacardium occidentale</i>	Anacardiáceas	Marañón
<i>Astianthus viminalis</i>	Bignoniáceas	Ahuejote
<i>Bermoullia flammea</i>	Bombacáceas	Marquesote
<i>Bidens leucantha</i>	Compuesta	Rosilla
<i>Bidens pilosa</i>	Compuesta	Aceitilla
<i>Bigonia Vaguiscathi</i>	Bignoniáceas	Bejuco
<i>Bixia arellana</i>	Bixáceas	Achiote
<i>Brosimum alicastrum</i>	Maráceas	Samorita
<i>Buddleia cardata</i>	Logoniáceas	Tepozán
<i>Bromelia karatas</i>	Bromeliáceas	Aguama
<i>Cacalia decomposita</i>	Compuesta	Matorique
<i>Calamintha macrostema</i>	Labiadas	Tabaquillo
<i>Cela zaratechichi</i>	Compuesta	Ahuapatli
<i>Capraria biflora</i>	Escrfulariáceas	Malvisco
<i>Cassia occidentalis</i>	Legumiáceas	Frijolillo
<i>Cecropia obtusifolia</i>	Moráceas	Guarumbo
<i>Cnidoscylus aconitifolius</i>	Euforbiáceas	Mala mujer
<i>Cnidoscylus chayamonsa</i>	Euforbiáceas	Chayamansa
<i>Coutanea litiflora</i>	Rubiáceas	Colopache
<i>Enrigeria pusillus</i>	Compuesta	Tzitzilx
<i>Eucalyptus globulus</i>	Mitáceas	Eucalipto
<i>Eysenhardtia polystachia</i>	Legumináceas	Rosilla
<i>Guazama ulmifolia</i>	Esterculiáceas	Aquiche
<i>Gyrocorpus americanus</i>	Hernadiáceas	Cedro blanco
<i>Hamelia erecta</i>	Rubiáceas	Cacahuapaxtle
<i>Hyosyamus niger</i>	Solanáceas	Beleño
<i>Kalanchoe pinnata</i>	Crasuláceas	Tronador
<i>Loeselia mexicana</i>	Polemaniáceas	Huitzitzin
<i>Malus communis</i>	Rosáceas	Manzano

Tabla 6 (continuación). Plantas medicinales mexicanas utilizadas como hipoglucemiantes (Gómez y Rodríguez, 1991).

NOMBRE CIENTIFICO	FAMILIA	NOMBRE COMUN
<i>Operculina orniithopoda</i>	Convalvuláceas	Makan
<i>Opuntia sp.</i>	Cartáceas	Nopal
<i>Panchira aquatico</i>	Bobacáceas	Acomayote
<i>Parmetiera edulis</i>	Binnonáceas	Cuajilote
<i>Pedilantus tithymaloides</i>	Euforbiáceas	Candelilla
<i>Physalis ixcarpa</i>	Solanáceas	Tomate
<i>Pitsia stratiotes</i>	Anáceas	Lechuguilla
<i>Platango major</i>	Plantagináceas	Latén
<i>Plumbago scandens</i>	Plumbagináceas	Denteria
<i>Pouteria hipoglauca</i>	Sapotáceas	Zocohuite
<i>Pseudobombax ellipticum</i>	Bombacáceas	Mocoque
<i>Riphsalis cassutha</i>	Cartáceas	Niguilla
<i>Salpianthus arenarius</i>	Nictagináceas	Catarinita
<i>Sculentaria gaumeri</i>	Labiadas	Claudiosa
<i>Sweethia panamensis</i>	Leguminaceas	Guayacan
<i>Toraxacum officinale</i>	Compuesta	Amarga
<i>Tecomastans</i>	Bignoniaceas	Tronadora
<i>Tetrandium hispidan</i>	Acantáceas	Olotillo
<i>Turnera difusa</i>	Turneráceas	Damiana
<i>Valeriana mexicana</i>	Valerianáceas	Extrangerá
<i>Valeriana officinalis</i>	Valerianáceas	Extrangerá
<i>Valeriana edulis</i>	Valerianáceas	Hierba del gato
<i>Verbesiana cronata</i>	Compuesta	Capitanejo

2.7. β -LUPEOL.

El β -Lupeol es un triterpeno pentacíclico (Figura 2), abundante en la naturaleza, de interés farmacológico (Recio *et al.*, 1995).

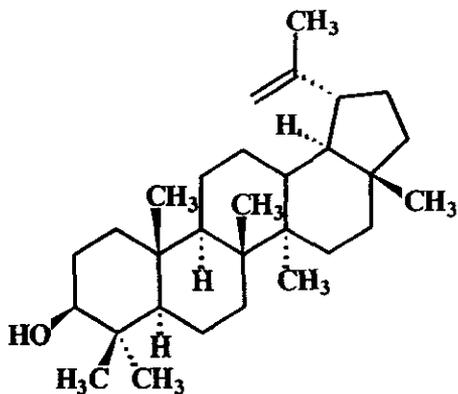


Figura 2. Estructura del β -Lupeol.

2.7.1. Nombre científico.

Lup- 20 (29)- en- 3 β -ol

2.7.2. Nombres comunes.

β -Lupeol, Monogynol B, β -viscol, fagarasterol.

2.7.3. Descripción.

Polvo blanco amorfo, o cristalino, de olor característico, su punto de fusión es 202.5°C y con rotación específica (α) +27 (CHCl₃), (α) +15 (0.09 en CHCl₃). Su fórmula condensada es C₃₀ H₅₀ O y el peso molecular de: 426.724. Es soluble en éter, benceno, éter de petróleo y alcohol caliente y prácticamente insoluble en agua, ácidos y álcalis diluidos.

2.7.4. Actividad farmacológica.

El β -Lupeol presenta varias actividades biológicas:

2.7.4.1. Actividad antioxalúrica y antiurolítica.

La corteza de *Crateva nurvala* utilizada en la medicina tradicional hindú, para el tratamiento de desordenes urinarios incluyendo la urolitiasis, en un estudio se confirmó que la actividad es por la presencia del β -Lupeol. El estudio se realizó en ratas albinas de 225-250g a las que se anestesió para posteriormente realizar una incisión en la vejiga, y colocarles piedras estériles previamente pesadas. Posteriormente se les administró por vía oral el β -Lupeol a dosis de 10-50 mg/ kg., diariamente por 16 semanas, reduciendo significativamente el peso de las piedras de un 20% hasta un 95% (Anand *et al.*, 1994).

Otro estudio que se realizó para observar la función del β -Lupeol y otros triterpenos pentacíclicos encontrados en la corteza de *Crateva nurvala*, fue la de administrar por intubación gástrica a ratas macho una solución al 2% de oxalato de amonio para inducir un efecto hiperoxalúrico. La duración de tratamiento fue por 15 días, el resultado fue un aumento de excreción urinaria y oxalato asociado con una reducción en el citrato y gliccoaminoglicano. Se determinaron las enzimas urinarias que pueden indicar daño en el tejido renal -lactato deshidrogenasa, β -glucuronidasa y N- acetil β -D glucosaminidasa que se fueron elevando.

La administración del β -Lupeol (25 mg/ Kg./ día) redujo significativamente la excreción renal de oxalato. También redujo la magnitud del daño en el túbulo renal y resultó evidente la disminución de enzimas en la orina. Esta reducción puede ser benéfica minimizando los depósitos de piedras formadas en el riñón como proveedor también de un efecto antiurolítico (Malini *et al.*, 1995; Anand *et al.*, 1994).

2.7.4.2. Actividad antitumoral.

El β -Lupeol y triterpenos tipo lupano inhibe la promoción de tumor en el segundo estado de carcinogénesis en ratón, la aplicación tópica del β -Lupeol, 3-Acetato de Lupeol y Betulina suprimen marcadamente la promoción de tumor producido por el 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetato ($1\mu\text{g}$ / ratón) (Yasukawua *et al.*, 1995).

2.7.4.3. Actividad antiartrítica.

El β -Lupeol tiene un efecto similar al del ácido acetilsalicílico en modelos de artritis crónica en rata e inhibir completamente el edema de la artritis en rata (Kweifio-Okai *et al.*, 1995; Singh *et al.*, 1997).

2.7.4.4. Actividad antimicótica.

El β -Lupeol presentó actividad antimicótica en ratones albinos utilizando la prueba de Allium y Levan (Reena *et al.*, 1994).

2.7.4.5. Actividad antiviral.

Existen formulaciones farmacéutica tales como gomas de mascar, pastillas y tabletas masticables, gotas, gel, ungüento, soluciones y mucoadhesivos que previenen las infecciones virales y en los que uno de sus componentes mayoritarios es el β -Lupeol y derivados. Pueden estar mezclados con compuestos que liberen iones amonio y en combinación con mono y polisulfatos, mono, oligo y polisacáridos, análogos y/o derivados (Berg *et al.*, 1994).

2.7.4.6. Actividad antiinflamatoria.

El β -Lupeol presenta un marcado efecto antiinflamatorio en procesos crónicos, y no posee propiedades analgésicas ni antipiréticas en rata y ratón (Singh *et al.*, 1997).

2.2.4.7. Citotóxicidad.

La actividad citotóxica de β -Lupeol, aislado de las hojas de *Dendropanax querceti*, es menor que en el extracto etanólico crudo, contra carcinomas celulares humanos Hep-G2, siendo del 79.0% y 93% respectivamente, dichos resultados pueden ser por un efecto sinergista del β -Lupeol con otros compuestos del extracto. Al evaluar el β -Lupeol con otras líneas celulares como A-4431, H-411E, resultó 70% y 44% de muerte en cada línea celular, ésta actividad del β -Lupeol está relacionada

con la potente actividad inhibitoria contra la tipoisomera II a concentraciones de $100\mu\text{M}$ a $200\mu\text{M}$, además de comparar su actividad contra las líneas celulares Hep-G2 con la vinblastina que es un producto natural citotóxico clínicamente importante (Moriarity *et al.*, 1998).

2.7.5. Toxicidad.

La dosis letal 50 (DL_{50}) por vía oral del β -Lupeol en rata es por encima de 2 g/ Kg (Singh *et al.*, 1997).

1.7.6. Distribución del β -Lupeol en la naturaleza.

En la Tabla 7 se presenta un listado de la distribución en la naturaleza del β -Lupeol que abarca una investigación de 1955-1998. Así como también el porcentaje del compuesto en la planta, acción farmacológica de la planta, y el efecto del β -Lupeol.

Tabla 7. Tabla que representa algunas fuentes de obtención vegetal del β -Lupeol, porcentaje así como efectos biológicos.

Fuente	Parte Utilizada	Cantidad (%)	Efecto biológico del β -Lupeol	Efecto biológico de la fuente	Referencia
<i>Acrornchia baueri</i>	Corteza	0.066	-	Antineoplásico urotrópico.	Gordon, 1996; Suobada, 1966.
<i>Aliso insularis</i>	Hojas	*	-	Actividad antibacterial.	Wang <i>et al.</i> , 1993.
<i>Betula ermanii</i> (CHAM)	Hojas	0.00049	-	Otros géneros son utilizados como ingredientes en cosméticos, como agentes antiinflamatorio y como antirreumáticos.	Fuchino <i>et al.</i> 1995.
<i>Betula plantaphylla</i>	Corteza	*	Efecto expectorante supresor de la tos	Efectivo para el tratamiento de la inflamación crónica de la tráquea, actividad antibacterial y termicida.	Wang <i>et al.</i> 1994, Ohara <i>et al.</i> , 1990, Seuzki <i>et al.</i> , 1994.
<i>Bombax malabaricum</i>	Raíz	*	-	Para el tratamiento de enteritis, disentería, ifoadenoma, menorragia y hepatitis.	Yang <i>et al.</i> , 1970.
<i>Centaurea eryngioides</i>	-	*	-	Actividad antibacterial y antitumoral.	Sarg <i>et al.</i> , 1993
<i>Chrosoph verbascifolia</i>	Parte aérea	*	-	Actividad antipirética, analgésica y anticonvulsivante.	Harraz y Abdel, 1994.
<i>Cleome amblyocarpa</i> Barr, et Murb	-	*	-	Actividad antiinflamatoria, analgésica y moderada actividad antipirética.	Harraz y Ayad, 1994.
<i>Crataeva nurvala</i>	Corteza y tronco	*	Actividad antiurolítica	Actividad antiurolítica, hipertrofia prostática e infecciones urinarias crónicas.	Anand <i>et al.</i> , 1994, Malini <i>et al.</i> , 1995.
<i>Cytodiscus gabuensis</i>	Corteza	*	-	Antidóto contra el veneno del pescado, para el tratamiento del reumatismo y enfermedades abdominales.	Tane <i>et al.</i> , 1995.
<i>Desmodium laxiflorum</i>	Parte aérea	0.001078	-	Antiinflamatorio y antiparasitario.	Saxena y Shukla, 1995.
<i>Diospyros rhodocalyx</i> Kurz	Fruto Tronco seco	*	-	Diarrrea, hemorragias, disconformidad abdominal, enfermedades renales y abscesos infectados.	Suthivayakitt <i>et al.</i> , 1995.

* No reportan el porcentaje.

Tabla 7 (continuación). Tabla que representa algunas fuentes de obtención vegetal del β -Lupeol, porcentaje así como efectos biológicos.

Fuente	Parte Utilizada	Cantidad (%)	Efecto biológico del β -Lupeol	Efecto biológico de la fuente	Referencia
<i>Diospyros greenway</i>	Hojas	0.004	-	Para la gonorrea, estomatitis, úlcera, lepra y escabiasis.	Khan y Rwekika, 1992.
<i>Diospyros nafiensis</i>	Hojas	0.008	-	Disenteria, dolores e inflamación.	Khan y Rwekika, 1992.
<i>Euclea crispa</i>	Raíz	3.9	-	Para prevenir enfermedades venéreas, purgante, constipación, epilepsia, sarampión y meliomas.	Sibarnada y Mabe, 1992.
<i>Fagara hyemalis</i> (St. Hill)	Corteza	0.0084	-	Diurético, salivatorio, estimulante con propiedades eméticas, sudorífico y para el dolor de muelas y oídos.	Reisch y Brescacin, 1994; Reisch y Brescacin, 1993.
<i>Fagara coco</i>	Corteza y hojas	*	-	Sudorífico, diurético, astringente y estimulante.	Reisch y Brescacin, 1993.
<i>Fagara naranjillo</i>	Tronco, hojas y fruto	*	-	Salivatorio, sudorífico y diurético.	Reisch y Brescacin, 1993.
<i>Fagara pierota</i>	Hojas	*	-	Para el dolor de oídos.	Reisch y Brescacin, 1993.
<i>Fagara rhoifolia</i>	-	*	-	Para el dolor de oídos, muelas, antiparasitario, salivatorio, sudorífico y diurético.	Reisch y Brescacin, 1993.
<i>Glechenia japonica</i> SPR	Corteza y Tronco	0.00310	-	-	Akihisa <i>et al.</i> , 1994.
<i>Ixora coccinea</i> Linn	Corteza	*	Actividad antiinflamatoria	Ictericia, hidropesia e infecciones genitourinarias.	Reena <i>et al.</i> , 1994..
<i>Phyllanthus watsonii</i>	Parte aérea	0.076	-	Antiinflamatorio y antiparasitario.	Matsunaga <i>et al.</i> , 1993.
<i>Lactuca virosa</i> L.	Raíz Tronco seco	*	-	Analgésico, antitúxico y con propiedades sedantes.	Kistel <i>et al.</i> , 1995.

* No reportan el porcentaje.

Tabla 7 (continuación). Tabla que representa algunas fuentes de obtención vegetal del β -Lupeol, porcentaje así como efectos biológicos.

Fuente	Parte Utilizada	Cantidad (%)	Efecto biológico del β -Lupeol	Efecto biológico de la fuente	Referencia
<i>Litsea indica</i>	-	*	-	Disminuye el colesterol.	Park <i>et al.</i> , 1995.
<i>Melilotus messanensis</i>	Parte aérea	0.003664	-	Coagulante.	Macias, 1994.
<i>Richie capparoides</i> (And.)	Raíz seca	2.83	-	Como antídoto contra la mordedura de serpiente, infecciones por el gusano de guinea	Ajaiyoba, 1994.
<i>Rynchosia minima</i>	Parte aérea	*	-	Aglutinante y abortivo.	Ahmed, 1992.
<i>Sirobilantes cusia</i>	-	*	-	Actividad hipotensora, contra la leucemia	Li <i>et al.</i> , 1993.
<i>Onopordon espina</i> Casson	Parte aérea	*	-	Se utiliza para el tratamiento de infecciones virales, que opcionalmente pueden estar inflamadas.	El- Alfy <i>et al.</i> , 1995; Berg <i>et al.</i> , 1995.
<i>Tetrapanax papyrifera</i>	-	*	-	Actividad antiinflamatoria.	Recio <i>et al.</i> 1995.

* No reportan el porcentaje.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes en México se encontró en el 4° sitio de mortalidad general de adultos en 1996 con un total de defunciones de 34,865 de un total de defunciones registradas de 436,321. Situándose la diabetes mellitus como un verdadero problema de salud.

Por razones culturales y naturales, un importante sector de la población ha tratado de resolver sus problemas de salud haciendo uso de recursos a su alcance, entre los cuales juega un papel muy importante la medicina tradicional. Los recursos más comunes utilizados en la medicina tradicional son las plantas medicinales.

En la medicina tradicional mexicana son muchas plantas a las que se les atribuyen propiedades antidiabéticas y por otro lado en muchas de ellas se ha encontrado como componente común al triterpeno β -Lupeol, sin embargo no se tiene antecedentes que este compuesto presente actividad antidiabética aún cuando se conocen otro tipo de acciones farmacológicas. La evaluación de la actividad antidiabética del β -Lupeol permitirá saber si éste compuesto tiene alguna participación en las propiedades terapéuticas atribuidas a las plantas antidiabéticas en las que se encuentra.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL.

Obtener al β -Lupeol de diferentes fuentes naturales y realizar la evaluación de la actividad hipoglucemiante, antihiper glucémica y antidiabética en ratón albino.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Realizar el aislamiento y purificación del β -Lupeol de diferentes fuentes vegetales.
- Evaluar la actividad hipoglucemiante del β -Lupeol en ratón albino.
- Evaluar la actividad antihiper glucémica del β -Lupeol en ratón albino.
- Evaluar la actividad antidiabética del β -Lupeol en ratón albino diabetizado con alloxan como modelo de diabetes tipo I.

5. HIPOTESIS.

De diferentes fuentes vegetales se aislará al β -Lupeol y presentará actividad hipoglucemiante, antihiper glucémica y antidiabética en ratón albino.

6.0 MATERIAL Y MÉTODO

6.1. MATERIAL BIOLÓGICO.

- Ratón albino macho cepa NIH de 60 días de edad y peso entre 25-35g. alimentados con dieta normal.

6.2. MATERIAL VEGETAL.

- Corteza de *PseudoBombax ellipticum*
- Corteza de *Pouteria hypoglauca*
- Corteza y raíz de *Croton fragilis*
- Parte aérea de *Rhipsalis cassutha*

6.3. MATERIAL DEL LABORATORIO.

- Frasco vial de 10 y 25 mL.
- Soporte universal.
- Refrigerante recto y de serpentín.
- Pinza 3 dedos con nuez.
- Pinza para bureta.
- Trampas de vacío.
- Anillo metálico.
- Vidrio de reloj.
- Tubos capilares.

- Cubre objetos.
- Pizetas.
- Aspersores de vidrio.
- Pipetas pasteur.
- Vaso de precipitados de 50, 100, 250, 600 y 1000 mL.
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL.
- Embudos de talle largo de 3 y 8 cm de diámetro.
- Mechero Bunsen.
- Columna de fraccionamiento.
- Matraz bola con boca esmerilada
- Matraz erlenmeyer de 100, 250 y 500 mL.
- Matraz Kitazato 250 y 500 mL.
- Probetas de 50, 100 y 500 mL.
- Embudo buchner
- Espátulas de diferentes tamaños.
- Cámara de elución .
- Perillas de succión.
- Jaulas de acero inoxidable
- Navajas para bisturí
- Guantes para cirujano
- Sondas gástricas de polietileno
- Jeringas de 1, 5 mL Plastipack
- Tiras reactivas One Touch Lifescan Johnson & Johnson.

6.4. REACTIVOS.

- Gel de sílice 70- 230 malla, Merck-México.
- Cromatofolios de aluminio de sílica gel 60 F₂₅₄ para cromatografía en capa fina de 20 X 20 cm. con espesor de capa de 0.2 mm, Merck-México.
- Hexano G. A.
- Acetato de etilo G. A.
- Acetona G. A.
- Cloruro de metileno G. A.
- Metanol G. A.
- Eter etílico G. A.
- Cloroformo G. A.
- Sulfato de sodio anhidro.
- Sulfato cérico amoniacal.
- Acido clorhídrico.
- Hielo.
- Agua destilada.
- Algodón.
- Papel filtro.
- Papel filtro Whodman No. 1.
- *Papel aluminio.*
- Tween.
- Insulina (Lilly).
- Glucosa monohidratada.
- Alloxan (Sigma Co.).
- *Glibenclamida (Sigma Co.).*
- Tolbutamida (Organosíntesis).

6.5. EQUIPO.

- Balanza analítica Marca Sauter.
- Rotavapor RE 111 Buchi con baño de calentamiento.
- Molino manual.
- Parrilla de calentamiento.
- Bomba de vacío.
- Lámpara de luz ultravioleta Mod. USU-11 (254 nm).
- Balanza granataria.
- Aparato Fisher Johns para punto de fusión.
- Bomba recirculadora de agua marca Cooler King 120 V, 180- GPH y
- Glucometro One Touch Basic Lifescan Johnson & Johnson.
- Espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer 16005.
- Espectrofotómetro Unity Inova Varian 300 MHz.
- Equipo Cromatografía de Gases–Impacto Electrónico (Trampa de iones) GCQ Finnigan Mat.

6.6. RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DEL MATERIAL VEGETAL.

La corteza de *Pouteria hypoglauca* (Zocohuite), la corteza y raíz del *Croton fragilis* (Huilocuahuitl) y la corteza de *PseudoBombax ellipticum* (Mocoque), y la parte aérea de *Rhipsalis cassutha* (Nigüilla) fueron recolectados en el mes de Junio de 1997 en Tehuetlán municipio de Huejutla en el estado de Hidalgo.

Las plantas fueron clasificadas por el Sr. José García y se depositaron muestras de referencia en el herbario de Plantas Útiles Efraim Hernández Xolo de la Universidad Autónoma Chapingo.

Todas las plantas se secaron a la sombra a temperatura ambiente, posteriormente se fraccionaron en trozos pequeños y se pulverizaron en un molino manual.

6.7. MÉTODO DE EXTRACCIÓN.

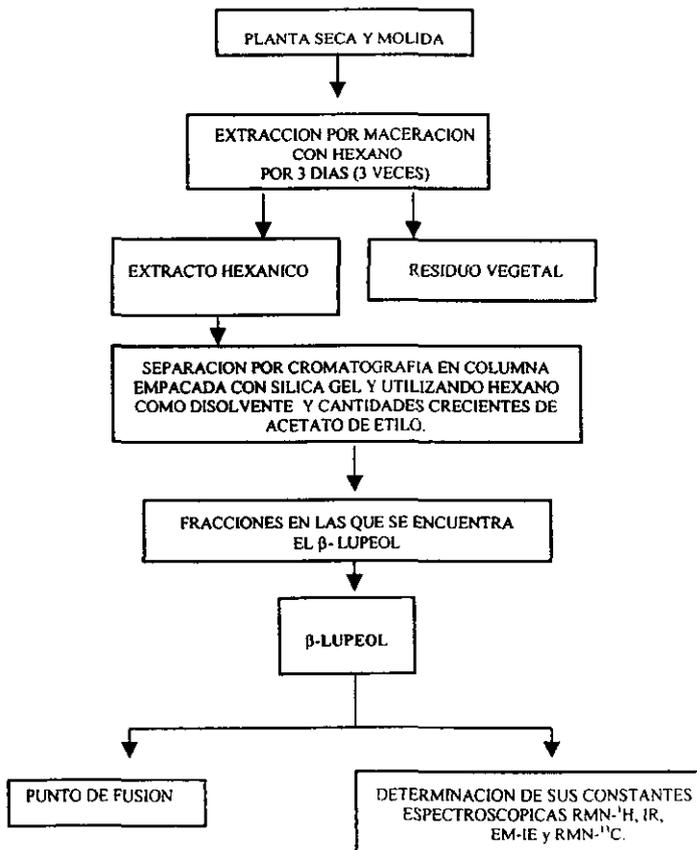
Los materiales vegetales secos y molidos (Tabla 8) se extrajeron por maceración (Temperatura ambiente y reposo) con hexano 3 veces por períodos de 3 días. Los extractos se reunieron después de eliminar el disolvente, se pesó el extracto hexánico obtenido de cada planta (Tabla 8).

6.8. FRACCIONAMIENTO CROMATOGRÁFICO DE EXTRACTOS HEXÁNICOS.

Cada extracto hexánico obtenido (Tabla 8) se aplicó en una columna de cromatografía empacada con gel de sílice en una proporción de 10 partes de silicagel por cada parte de extracto. La elución se inicio con hexano y después se incremento su polaridad con cantidades crecientes de acetato de etilo, hasta acetato de etilo puro. Se tomaron fracciones de 50 mL y cada fracción se analizó por cromatografía en capa fina y se comparó con un estándar de β -Lupeol. La fase móvil que se utilizó fue cloruro de metileno: metanol (95:5) y para revelar las placas se utilizó una lámpara de luz U.V. y también un agente revelador (Sulfato cérico amoniacal y ácido sulfúrico 2 N). Se unieron todas las fracciones que presentaron un patrón cromatográfico similar al β -Lupeol.

Las fracciones que contiene β -Lupeol (Tablas 9, 10, 11, 12 y 13) se sometieron a una purificación por cromatografía en columnas sucesivas. Al sólido resultante se le determinaron sus constantes físicas y espectroscópicas, la metodología general del aislamiento del β -Lupeol se encuentra en el Diagrama 1.

Diagrama 1. Método general para el aislamiento de β -Lupeol del material vegetal.



6.9. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL β -LUPEOL.

6.9.1. Animales.

Se utilizaron ratones machos de la cepa NIH de 60 días de edad, alimentados con dieta normal (Nutricubos purina) y con libre acceso al agua. Para cada tratamiento se utilizaron lotes de 6 animales.

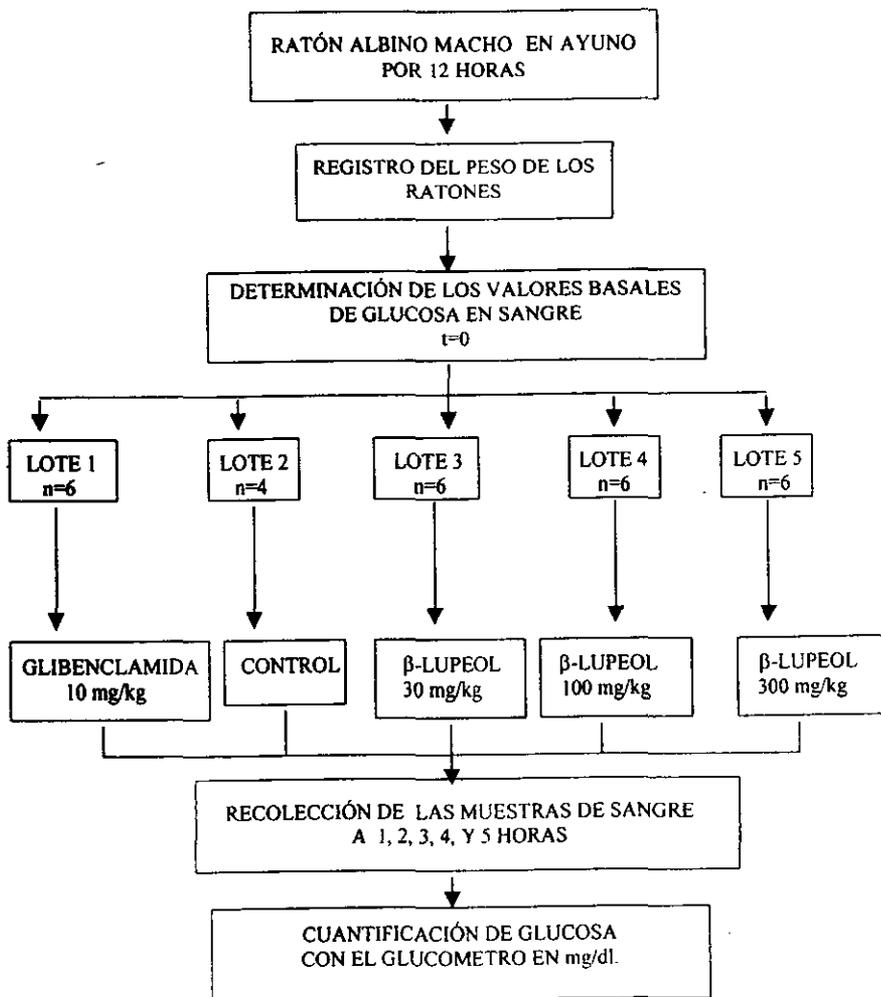
6.9.2. Dosis y vía de administración.

El β -Lupeol (30, 100 y 300 mg/kg.) y la Glibenclamida a la dosis de 10 mg/kg., la dosis de la Tolbutamida fue de 100 mg/kg., por vía oral con ayuda de una sonda de polietileno. El β -Lupeol, Glibenclamida y Tolbutamida se administraron como suspensión en agua con trazas de tween, en un volumen de 0.1 mL /10g de peso. Los animales del lote control recibieron la misma cantidad del vehículo.

6.9.3. Efecto hipoglucemiante del β -Lupeol en ratones

Los animales se sometieron a un ayuno de 12 h antes del experimento. Se realizó un corte aproximadamente a 3 mm del extremo de la cola del animal y se presiono la vena caudal de arriba hacia abajo y se colecto la muestra de sangre (una gota) y se analizó en el glucometro. El tiempo de muestreo fue de 0, 1, 2, 3, 4 y 5 horas. Los tratamientos se administraron inmediatamente después de haber tomado la muestra de sangre al tiempo cero (Diagrama 2).

Diagrama 2. Evaluación del efecto hipoglucemiante del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones.



6.9.4. Efecto antihiper glucémico del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones.

Se utilizó el procedimiento anterior con la diferencia que después de 30 minutos de la administración del β -Lupeol se le administró también una carga de glucosa (2 g/kg. disuelta en agua destilada) el testigo positivo fue Tolbutamida a 100 mg/kg y los tiempos de muestreo fueron a los 5, 10, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos, como lo muestra el Diagrama 3.

6.9.5. Efecto antidiabético del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones diabetizado con alloxan.

Se utilizó ratón albino macho de 2 meses de edad. Con libre acceso al agua y alimento, a los cuales se les determinó los niveles basales de glucosa sanguínea. Posteriormente se les administró alloxan en solución salina (100 mg/kg.) por vía intraperitoneal. Al tercer día se les determinó nuevamente los niveles de glucosa y se distribuyeron en lotes. Los tratamientos se asignaron aleatoriamente, el vehículo, el testigo positivo (Glibenclamida 10 mg/kg.) y el β -Lupeol (30, 100 y 300 mg/kg) se administraron diariamente durante los siguientes 15 días. Se midieron los niveles de glucosa los días 4, 7, 9 y 10. Se incluyó un lote que no se diabetizó con alloxan (Diagrama 4).

Diagrama 3. Evaluación del efecto antihiperglucémico del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones.

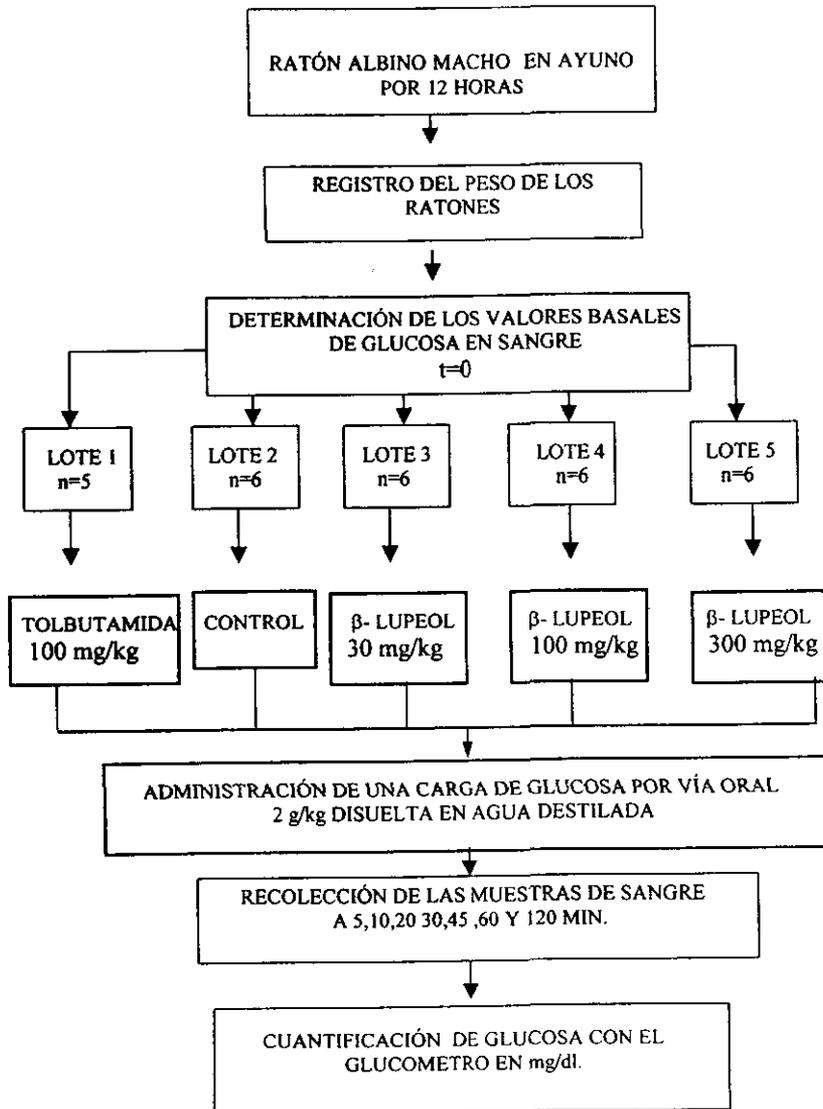
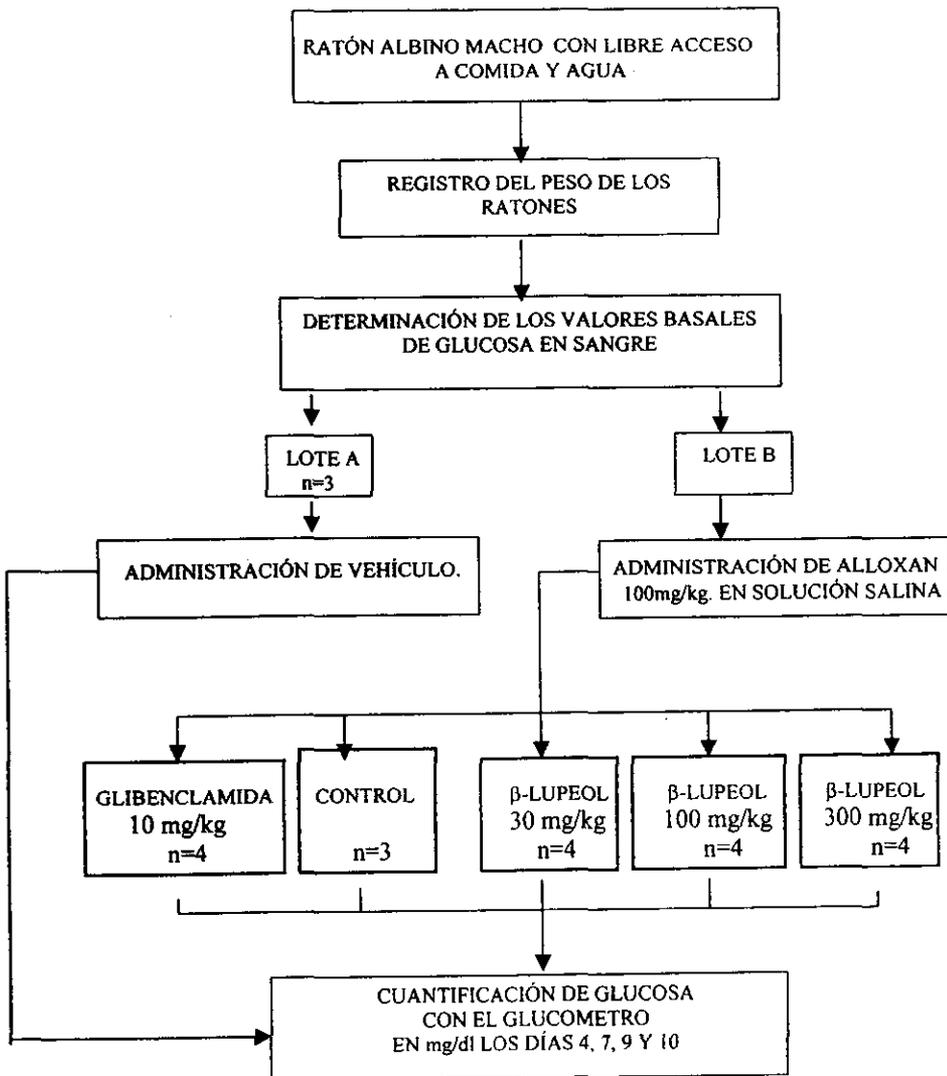


Diagrama 4. Efecto antiabéctico del β -Lupeol administrado por vía oral en ratones diabéticos con aloxan



7. RESULTADOS.

7.1. RESULTADOS DEL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL β -LUPEOL DE DIFERENTES FUENTES NATURALES.

Los resultados obtenidos al someter al *Croton fragilis*, *Pouteria hypoglauca*, *Rhipsalis cassutha* y *PseudoBombax ellipticum* a una extracción hexánica se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Cantidades del extracto hexánico obtenido de los diferentes materiales vegetales utilizados.

NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE COMÚN	PARTE UTILIZADA	CANTIDAD DE PLANTA	VOLUMEN DE HEXANO	CANTIDAD DE EXTRACTO
<i>Croton fragilis</i>	Huilocuahuilitl	Corteza	200 g	500 ml	4.6632g
<i>Croton fragilis</i>	Huilocuahuilitl	Raíz	100 g	500 ml	3.0584g
<i>Pouteria hypoglauca</i>	Zocoquite	Corteza	6.7 Kg	11 litros	1g
<i>Rhipsalis cassutha</i>	Niguilla	Parte aérea	1 Kg	6 litros	15g
<i>PseudoBombax ellipticum</i>	Mocoque	Corteza	5.45 Kg	22.89 litros	47g

Del extracto hexánico de la raíz del *Croton fragilis* después del fraccionamiento cromatográfico no se logró aislar el β -Lupeol y los resultados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la raíz del *Croton fragilis* (Huilocuahuitl)

ELUYENTE	PROPORCIÓN	NO. DE FRACCIÓN	OBSERVACIONES
Cloruro de metileno	100%	1-28	*
Cloruro de metileno: Metanol	95:5%	29-47	**
Cloruro de metileno: Metanol	90:10%	48-93	**
Cloruro de metileno: Metanol	80:20%	94-106	**

* Compuesto con R_f similar al β -Lupeol

**Compuesto con R_f diferente al β -Lupeol

El fraccionamiento hexánico de la corteza del *Croton fragilis* (Tabla 10), se identificó un compuesto que por el R_f que presentaba, coincidía con el β -Lupeol utilizando la mezcla cloruro de metileno: metanol (95:5) como sistema de elución, pero al purificar dicho compuesto y determinar su punto de fusión éste fue de 174-180°C y para el β -Lupeol es de 202.5°C.

Tabla 10. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la corteza del *Croton fragilis* (Huilocuahuitl).

ELUYENTE	PROPORCIÓN	NO. DE FRACCIÓN	OBSERVACIONES
Hexano	100%	1-108	*
Hexano: Acetato de etilo	95:5%	109-134	**
Hexano: Acetato de etilo	90:10%	135-148	**
Hexano: Acetato de etilo	80:20%	149-218	**

* Compuesto con R_f similar al β -Lupeol

**Compuesto con R_f diferente al β -Lupeol

El fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de *Pouteria hypoglauca* (Tabla 11) se identificó una mezcla de compuestos con un R_f similar al β -Lupeol, se realizó una recrystalización, obteniéndose 127.9 mg de un compuesto con un punto de fusión de 152-161°C que no corresponde al β -Lupeol, se investigo en la literatura y se encontró que el Estigmasterol presentaba un punto de fusión similar, por lo que se realizó una cromatografía en placa fina con un estándar de Estigmasterol y este compuesto presentó un R_f similar al del estándar.

Tabla 11. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la corteza de *Pouteria hypoglauca* (Zocohuite).

ELUYENTE	PROPORCIÓN	NO. DE FRACCIÓN	OBSERVACIONES
Hexano	100%	1-27	**
Hexano:Acetato de etilo	95:5%	28-154	*
Hexano:Acetato de etilo	95:5%	155-189	**
Hexano:Acetato de etilo	90:10%	190-230	**
Hexano:Acetato de etilo	80:20%	231-275	**
Hexano:Acetato de etilo	70:30%	276-277	**
Hexano:Acetato de etilo	50:50%	277-346	**

* Compuesto con R_f similar al β -Lupeol

**Compuesto con R_f diferente al β -Lupeol

Del fraccionamiento del extracto hexánico de *Rhipsalis cassutha* (Tabla 12) no se logró identificar al β -Lupeol.

Tabla 12. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la parte aérea de *Rhipsalis cassutha* (Nigüilla).

ELUYENTE	PROPORCIÓN	NO. DE FRACCIÓN	OBSERVACIÓN
Cloruro de metileno	100%	1-32	**
Cloruro de metileno	100%	33-70	*
Cloruro de metileno	100%	71-205	**
Cloruro de metileno:Metanol	95:5%	206-228	**
Cloruro de metileno:Metanol	90:10%	229-468	**

* Compuesto con R_f similar al β -Lupeol

**Compuesto con R_f diferente al β -Lupeol

Del fraccionamiento de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (Tabla 13) se obtuvo 551.2 mg de un sólido blanco con un punto de fusión de 198-200°C, el cual fue identificado como β -Lupeol, ya que presentó un patrón cromatográfico similar a una muestra auténtica y mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas (Tabla 14), como espectro de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono-13 y por su espectro de masas. En el apéndice 1 se presentan los registros de estos espectros.

Tabla 13. Fraccionamiento cromatográfico del extracto hexánico de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (Mocoque).

ELUYENTE	PROPORCIÓN	NO. DE FRACCIÓN	OBSERVACIONES
Hexano	100%	1-6	**
Hexano :Cloruro de metileno	90:10%	7-15	**
Hexano :Cloruro de metileno	80:20%	16-24	**
Hexano :Cloruro de metileno	60:40%	25-87	*

* Compuesto con R_f similar al β -Lupeol

**Compuesto con R_f diferente al β -Lupeol

Tabla 14. Constantes físicas y espectroscópicas del β -Lupeol aislado de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (Mocoque).

PROPIEDAD	RESULTADOS
p.f.	198-200 °C
IR (ν_{\max} , cm^{-1} , CHCl_3)	3347.41 (OH), 2942.98, 1638.56 (C=C), 1453.47, 1379.95 y 880.59.
RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3 , δ)	0.760 (3H, s, H-26), 0.786 (3H, s, H-28), 0.828 (3H, s, H-25), 0.967 (2H, s, H-23), 1.680 (3H, s, H-30), 1.90 (1H, m, H-19), 2.39 (1H, m, H-19), 3.18 (1H, m, H-3), 4.56 (1H, m, H-29), 4.69 (1H, m, H-29').
RMN- ^{13}C (60 MHz, CDCl_3 , δ)	38.66 (C-1), 27.37 (C-2), 78.97 (C-3), 38.83 (C-4), 55.24 (C-5), 18.28 (C-6), 34.23 (C-7), 40.78 (C-8), 58.38 (C-9), 37.12 (C-10), 20.80 (C-11), 25.08 (C-12), 37.99 (C-13), 42.79 (C-14), 27.40 (C-15), 35.54 (C-16), 42.97 (C-17), 48.24 (C-18), 47.95 (C-19), 150.96 (C-20), 29.8 (C-21), 39.97 (C-22), 27.96 (C-23), 15.36 (C-24), 16.10 (C-25), 15.94 (C-26), 14.52 (C-27), 17.97 (C-28), 109.31 (C-29), 19.28 (C-30).
EM-IE (m/z)	426 [M^+], 411, 315, 204, 189, 135, 81.

7.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL β -LUPEOL EN RATÓN ALBINO.

Con lo que respecta a la valoración de la actividad biológica del β -Lupeol, en la Gráfica 1 se presenta el curso temporal de los niveles de glucosa sanguínea con cada uno de los tratamientos expresada en glucosa sanguínea (mg/dl) vs. tiempo (horas) y en la Gráfica 2, se presentan las áreas bajo la curva expresadas en mg.h/dl para cada tratamiento.

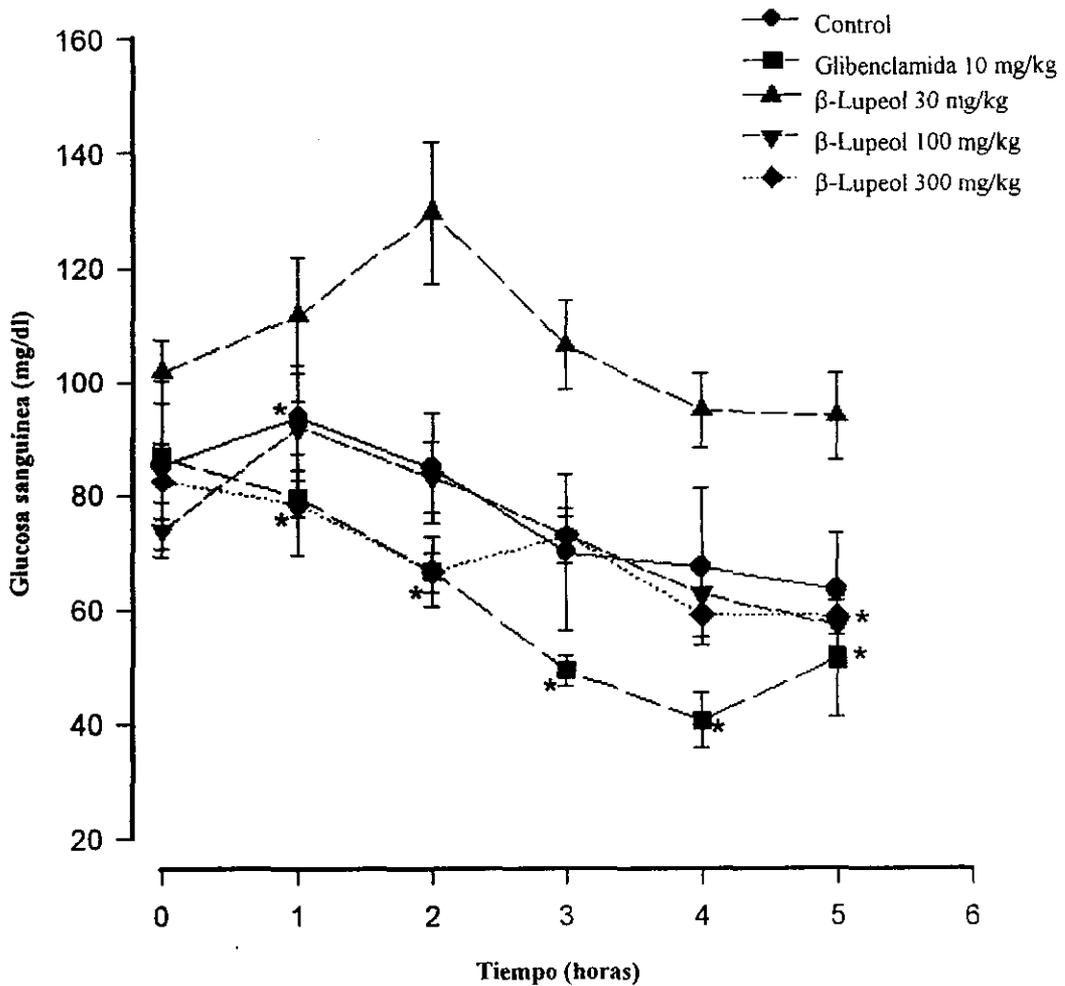
Se realizaron dos estudios adicionales para evaluar el efecto hipoglucemiante del β -Lupeol, en el primero se modificó el tiempo de muestreo a 0, 3, 5, 7, 10 minutos, utilizando una sola dosis (30 mg/kg) de β -Lupeol. En el segundo estudio se modificó la vía de administración (de oral a intraperitoneal), y se utilizó el mismo tiempo de muestreo a la dosis de 30 mg/kg de β -Lupeol, estos resultados se presenta en la Tabla 3 expresados en glucosa sanguínea (mg/dl) vs. tiempo (minutos) y en la Tabla 4 se ilustran las áreas bajo la curva expresadas en mg.min/dl, para cada tratamiento.

7.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERGLUCÉMICO DEL β -LUPEOL EN RATÓN ALBINO.

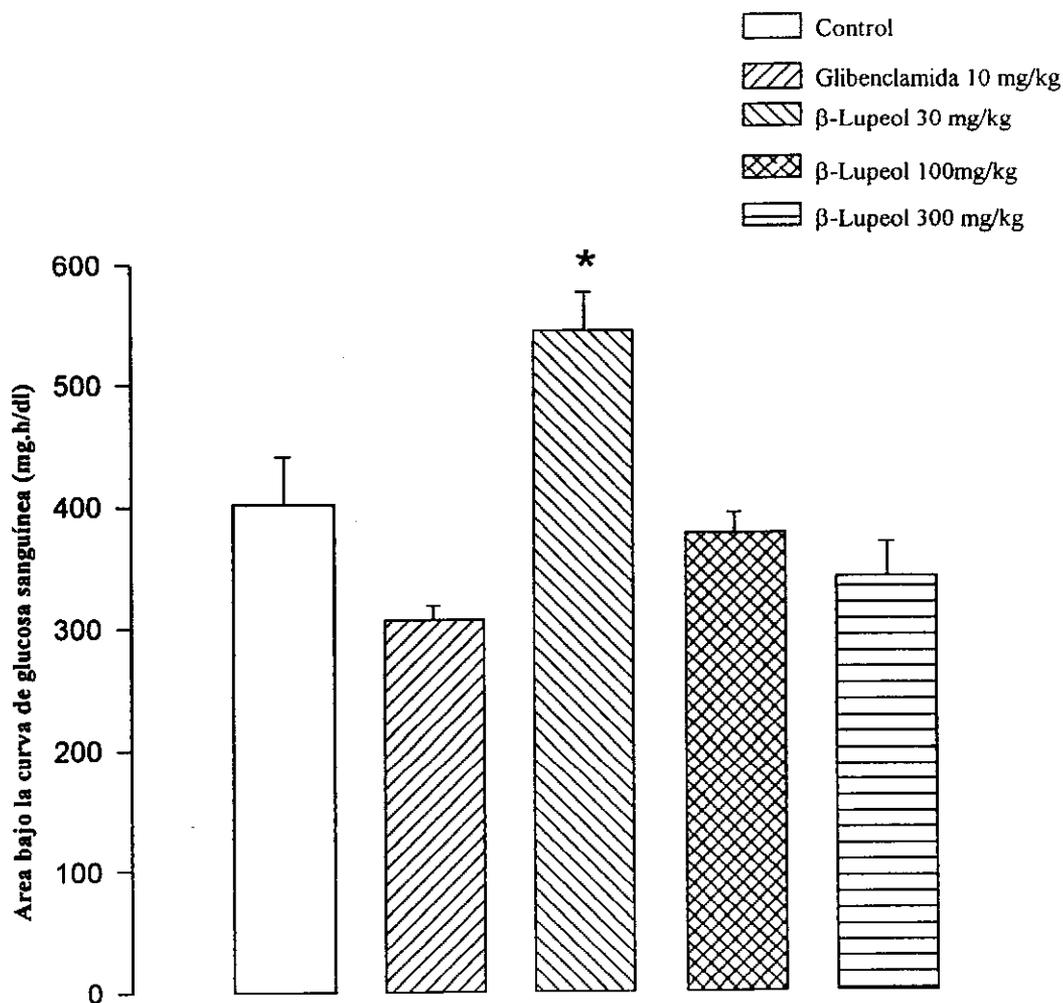
Para evaluar el efecto antihiper glucémico del β -Lupeol se comparó el área bajo la curva (ABC) de la Gráfica de concentración de glucosa vs. tiempo, la concentración máxima (C_{max}) de glucosa y el tiempo (t_{max}) al que se alcanza dicha concentración, así como también el cociente C_{max}/ABC . La Gráfica 5 presenta los cambios de los niveles de glucosa vs. tiempo, y los resultados obtenidos de ABC, C_{max} , t_{max} y C_{max}/ABC se presentan en la Tabla 15.

7.4. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDIABÉTICO DEL β -LUPEOL EN RATÓN ALBINO DIABETIZADO CON ALLOXAN.

En la Gráfica 6 se presentan los cambios de los niveles de glucosa para cada tratamiento en la evaluación del efecto antidiabético del β -Lupeol. Se puede observar que los valores de glucosa en los animales tratados con alloxan (100 mg/kg) aumentaron aproximadamente 4 veces con respecto a los niveles del grupo control con 1U de insulina (Lilly) disminuyeron los niveles de glucosa a niveles similares en donde ya no hay diferencia significativa respecto al control total.

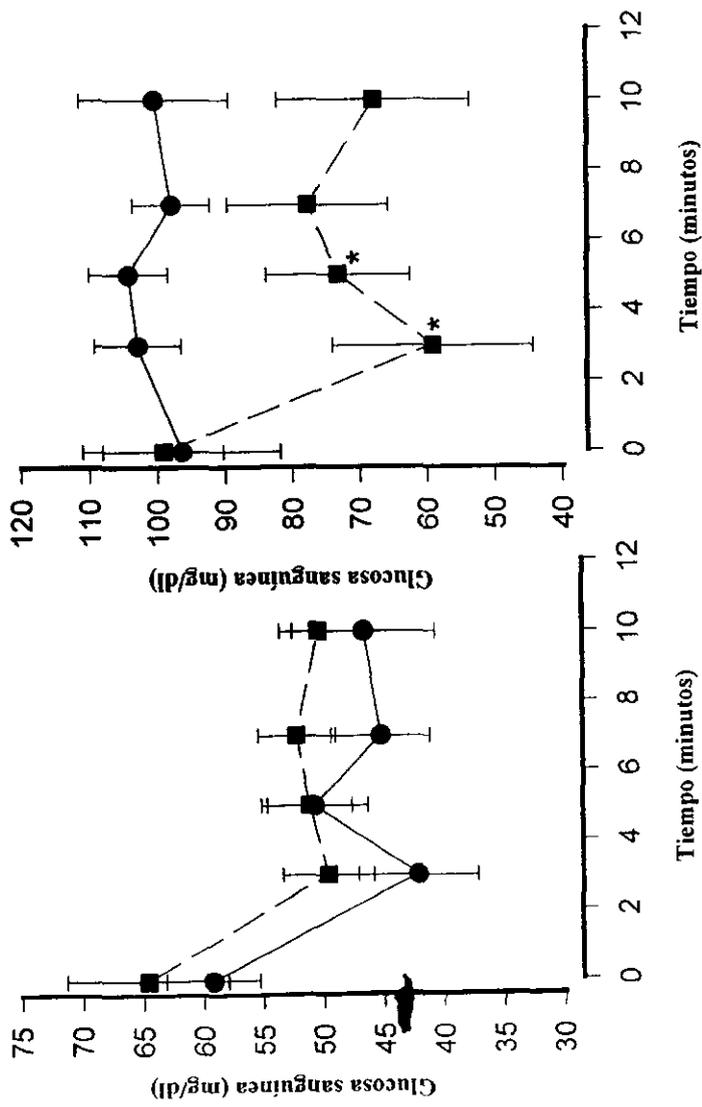


Gráfica 1. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo, para un estudio hipoglucemiante después de la administración oral de β -Lupeol aislado de la corteza de *PseudoBombax ellipticum*. Cada símbolo representa la media \pm el error estándar de la media. *Diferencia significativa respecto a los niveles iniciales ($t=0$) con $P < 0.05$ (Método de Dunnet's).

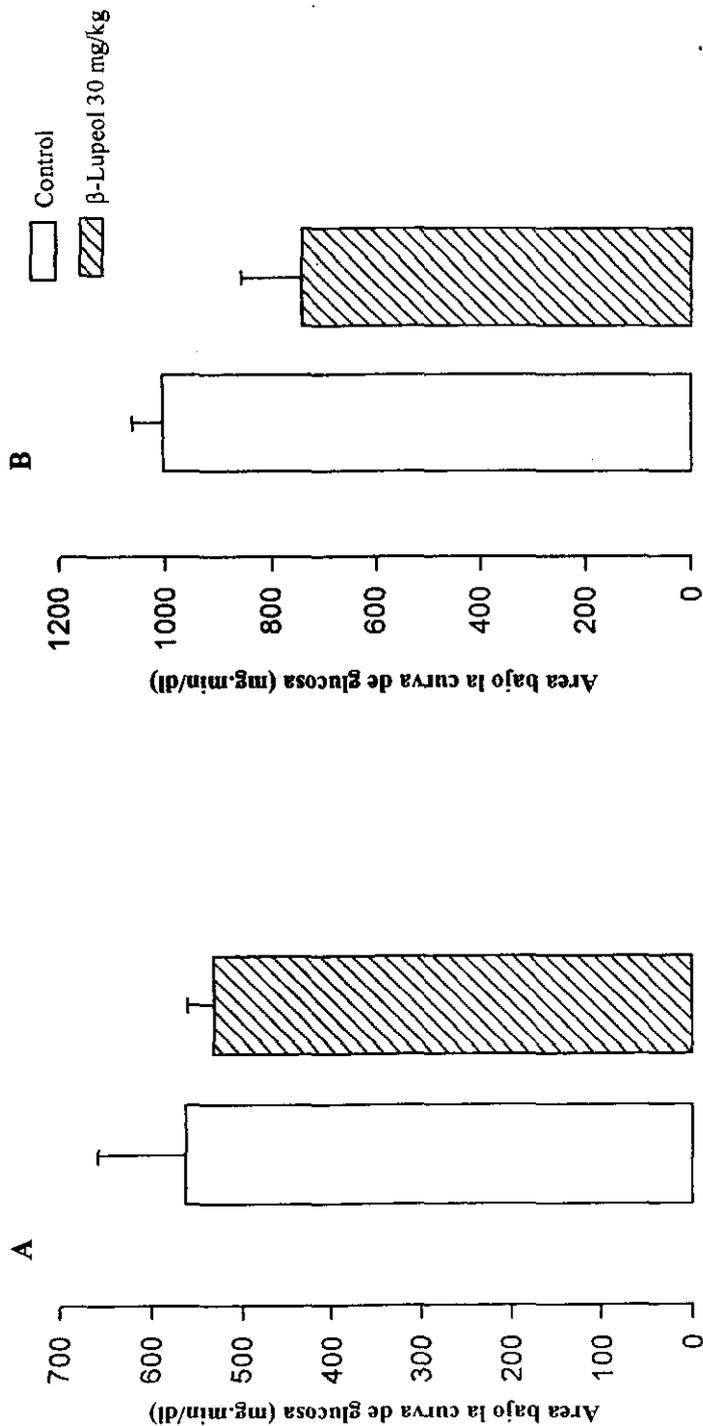


Gráfica 2. Area bajo la curva de glucosa (mg.h/dl), en el estudio hipoglucemiante. Cada barra representa la media \pm el error estándar de la media. * Diferencia significativa respecto al control con $P < 0.01$.

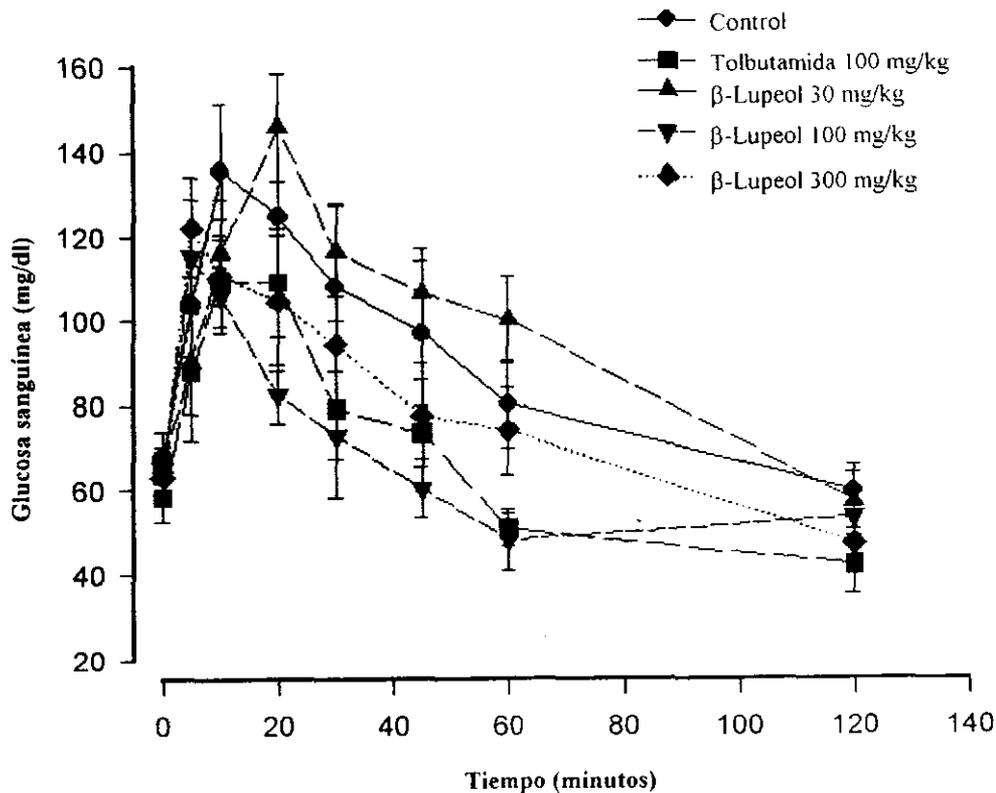
● Control
 ■ β -Lupeol 30 mg/kg



Gráfica 3. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo para el estudio hipoglucemiante, después de la administración A) oral, B) intraperitoneal de β -Lupeol aislado de la corteza de *PseudoBombax ellipticum*. Cada símbolo representa la media \pm el error estándar de la media. *Diferencia estadística respecto al control con $P < 0.05$.



Gráfica 4. Efecto del β -Lupeol sobre el área bajo la curva de glucosa, en el estudio hipoglucemiante administrado por vía A) oral, B) intraperitoneal. Cada barra representa la media \pm el error estándar de la media.

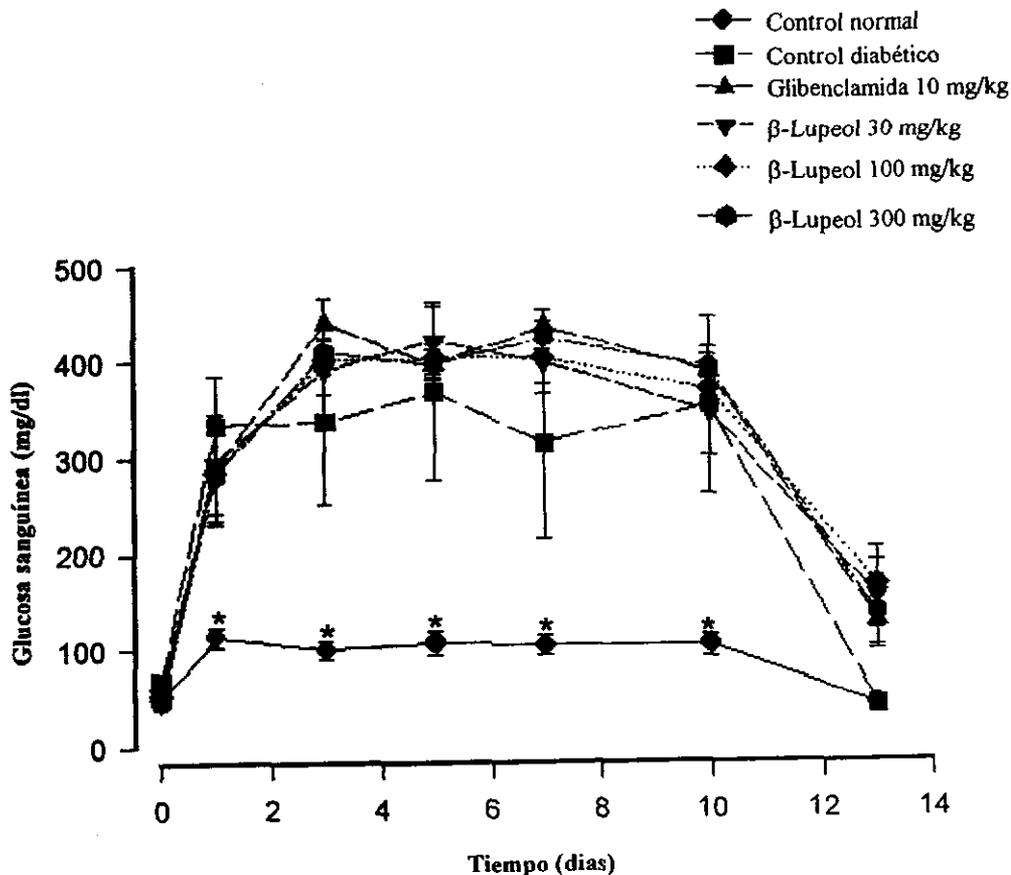


Gráfica 5. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo, para un estudio antihyperglucémico después de la administración oral de β -Lupeol aislado de la corteza de *PseudoBombax ellipticum*. Cada símbolo representa la media \pm el error estándar de la media.

Tabla 15. Características farmacocinéticas de la glucosa sanguínea en el efecto antihiper glucémico en ratones que recibieron en forma oral β -Lupeol (30, 100 y 300 mg/kg), Tolbutamida (100 mg/kg) y vehículo.

Características Farmacocinéticas	Control	Tolbutamida 100 mg/kg	β -Lupeol 30 mg/kg	β -Lupeol 100 mg/kg	β -Lupeol 300 mg/kg
ABC (mg.min/dl)	10223.98 (7814.91, 13375.67)	7650.95 (6329.50, 9248.29)	11325.31 (9448.65, 13574.72)	7445.40 (5962.95, 9296.40)	8870.79 (6671.36, 11795.35)
C_{max}	146.45 (117.84, 182.00)	124.29 (108.52, 142.36)	149.32 (138.68, 160.77)	116.26 (91.85, 147.17)	130.03 (105.04, 160.96)
C_{min}/ABC	0.0143242 (0.013105, 0.015656)	0.01624562 (0.014657, 0.018005)	0.01354308 (0.011584, 0.015832)	0.01561592 (0.011761, 0.020732)	0.01465901 (0.012591, 0.017066)
t_{max}	20 (10, 30)	20(5,30)	20(20,60)	5 (5, 10)*	5 (5, 20)

Los resultados del ABC, C_{max} , C_{min}/ABC son dados en media geométrica y el rango correspondiente a la media \pm desviación estándar transformadas al dominio logarítmico. * Estadísticamente diferente por comparación contra el control (Prueba t de Dunnett's) con $P < 0.05$. Los resultados de t_{max} están reportados en mediana (mínimo, máximo)



Gráfica 6. Perfil de la concentración plasmática de glucosa vs. tiempo, para un estudio antidiabético después de la administración oral de β -Lupeol aislado de la corteza de *PseudoBombax ellipticum*. Cada símbolo representa la media \pm el error estándar de la media. *Diferencia significativa con el control con $P < 0.05$ (Prueba t de Dunnet's).

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En forma general se observó que los extractos hexánicos de la raíz de *Croton fragilis* (Tabla 9) y la parte aérea de *Rhipsalis cassutha* (Tabla 12) no contienen el β -Lupeol. De la corteza de *Croton fragilis* (Tabla 10) se obtuvieron 1.58 g de un sólido blanco, con un punto de fusión de 176-180°C, con un patrón cromatográfico similar al β -Lupeol, pero no se logró purificar por técnicas convencionales (cromatografía en columna y recristalización), por lo que se requiere de otras técnicas para purificar el sólido e identificarlo plenamente.

En el caso de la corteza de *Pouteria hypoglauca* (Tabla 11) se obtuvo 127.9 mg de un sólido blanco con un punto de fusión de 152-161°C, muy por debajo del reportado para el β -Lupeol, revisando la literatura se encontraron datos similares a los experimentales, correspondiendo dichos datos al Estigmasterol.

De la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (Tabla 13) se lograron aislar 551.2 mg de un sólido blanco cristalino, cuyo punto de fusión fue de 198-200 °C y el cual fue identificado como β -Lupeol por presentar un patrón cromatográfico similar a una muestra auténtica y mediante sus datos espectroscópicos (Tabla 14) que correspondían a los descritos en la literatura (Hiroyuki *et al.*, 1995; Reynolds *et al.*, 1986).

En la evaluación farmacológica del efecto hipoglucemiante (Gráfica 1) del β -Lupeol se observó que las dosis de 30, 100 y 300 mg/kg no mostraron diferencia estadística con respecto al tiempo inicial, en cambio la Glibenclamida a la dosis de 10 mg/kg (Fármaco hipoglucemiante) produjo una disminución rápida de glucosa sanguínea de -52.94% a las 4 horas ($P < 0.05$). Si bien se encontraron diferencias significativas en el ABC para la dosis de 30 mg/kg de β -Lupeol, esto no tiene significado debido a que en éste grupo de animales los niveles de glucosa fueron siempre mayores a los de los otros grupos de prueba (Gráfica 1 y 2).

Debido a que la dosis de 30 mg/kg de β -Lupeol incrementó un 28.40 % los niveles de glucosa sanguínea a las 2 horas (Gráfica 1), se realizaron dos estudios adicionales de la actividad hipoglucemiante a esta dosis. En el primero se modificó el tiempo de muestreo (Gráfica 3 A). Los resultados mostraron que no existe efecto hipoglucemiante.

En el segundo estudio se cambió la vía de administración de oral a intraperitoneal (Gráfica 3 B), utilizando el tiempo de muestreo anterior, los resultados mostraron que existe una disminución del 40.28 % en los niveles de glucosa sanguínea a los 3 minutos y un aumento paulatino en los siguientes minutos, siendo estadísticamente diferente del control a los 3 y 5 minutos. Lo que indica que el efecto hipoglucemiante del β -Lupeol es rápido y de corta duración. También puede indicar que por vía oral el β -Lupeol no se puede absorber adecuadamente para ejercer su acción, ya que es bien conocido que la absorción de fármacos es mayor por vía intraperitoneal que por vía oral.

La administración de una gran cantidad de glucosa en personas sanas (No diabéticas) produce un aumento en la glucosa sanguínea, que desencadena la liberación de insulina, en cantidad suficiente para cubrir las necesidades y aumentar la captación de glucosa por tejidos y órganos. Para observar si el β -Lupeol disminuye la cantidad y la velocidad de absorción de glucosa (es decir un efecto antihiper glucémico), se administró por vía oral el β -Lupeol y después de 30 minutos se administró una carga de glucosa (2 g/kg). Los resultados farmacocinéticos (Tabla 15) obtenidos muestran que no existe diferencia estadística en la ABC que es un indicativo de la cantidad de glucosa absorbida, C_{max} y el cociente ABC/C_{max} , que se relacionan con la velocidad de absorción, solamente existe diferencia en el t_{max} a la dosis de 100 mg/kg de β -Lupeol, por lo que se puede concluir que el β -Lupeol no presenta efecto hipoglucemínico administrado por vía oral en ratones.

Finalmente la evaluación del efecto antidiabético (Gráfica 6) se inició con la administración de alloxan (100 mg/kg, vía intraperitoneal) a ratones, provocando daño en las células β del Páncreas y por ende un estado diabético, a las 24 horas aumentaron los niveles de glucosa aproximadamente un 400%, niveles que son considerados como diabéticos. Posteriormente se administró diariamente por vía oral β -Lupeol (30, 100 y 300 mg/kg), Glibenclamida (10 mg/kg) y vehículo por un periodo de 10 días, el día 13 se administró 1 U de insulina por vía intramuscular, para observar si regresan los niveles normales de glucosa. Los resultados obtenidos muestran que el β -Lupeol no disminuye los valores de glucosa sanguínea en los tratamientos evaluados durante los 10 días, no presentando diferencia estadística. Sin embargo la administración de insulina exógena si reduce a niveles normales los valores de glucosa en todos los tratamientos. Por lo que el β -Lupeol no es capaz de mejorar el estado diabético en éste modelo de diabetes tipo I.

La Glibenclamida no disminuyó los niveles de glucosa, debido a que su mecanismo de acción es estimular la liberación de insulina por las células β del Páncreas (Green y Harris, 1993), al estar dañadas por la administración de alloxan no se presenta el efecto.

Los datos anteriores manejan 2 puntos importantes; 1) que el β -Lupeol administrado por vía intraperitoneal presenta efecto hipoglucemiante debido tal vez a que por esta vía se absorbe para ejercer su acción, 2) que en este momento no se puede rechazar que este metabolito, común en diferentes plantas medicinales utilizadas como antidiabéticas, participe en la acción antidiabética de dichas plantas y que su efecto requiera de su acumulación después de dosis múltiples debido a su baja capacidad de absorción.

9. CONCLUSIONES.

- La mejor fuente natural para obtener β -Lupeol fue la corteza de *PseudoBombax ellipticum*.
- El β -Lupeol a dosis de 30, 100 y 300 mg/kg. aislado de la corteza de *PseudoBombax ellipticum* no presentó actividad hipoglucemiante, antihiper glucémica ni antidiabética cuando se administra por vía oral en ratones.
- El β -Lupeol a dosis de 30 mg/kg administrado por vía intraperitoneal en ratones presentó actividad hipoglucemiante rápida y de corta duración.

10. PROPUESTAS.

- **Buscar otro vehículo para la administración del β -Lupeol en el que sea soluble, y de este modo aumentar la velocidad de absorción.**
- **Ajustar los lotes de 6 animales, para cada efecto bajo las mismas condiciones.**
- **Debido a que la dosis de 30 mg/kg de β -Lupeol mostró resultados con diferencias estadísticas significativas, se hace necesario realizar más estudios de esta dosis.**
- **Efectuar más estudios sobre el β -Lupeol para comprobar su uso como hipoglucemiante, tal vez con dosis múltiples.**

11. BIBLIOGRAFIA.

- Ahmed, W., Ahmad, Z. y Malik, A. (1992). Stimasteryl galactoside from *Rhychosia minima*. *Phytochemistry*. 31: 4038-4039.
- Ajaiyeoba, E. (1994). Constituents of *Ritchie capparoides*. Longipedicellata roots. *Fitoterapia*. 65: 474.
- Akihisa, T., Kokke, C., Hayashi, Y., Kimura, Y., Yokota, T. y Tamura, T. (1993). Triterpene alcohol and sterols from the fern *Gleichenia japonica* SPR. *Chem. Pharm. Bull.* 41:624-626 .
- Anand, R., Patnaik, G., Kulshrestha, D. y Dhawan, B. (1994). Antirolithiatic activity of Lupeol, the active constituent isolated from *Crateva nurvala*. *Phytother. Res.* 8: 417-421.
- Berg, K., Christensen, S., Boye-Knudsen, C., Ming, C. y Simansen, B. Patente WO9535, 103 (Cl. A61 K31/ 045) 28 de Diciembre de 1995. En: *Chemical Abstracts*. (1996). 124: 185584p.
- Bowman, W. y Rand, M. (1985). Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas, 2ª Ed. Interamericana, México.
- Davis, S. y Granner, D. (1996). The pharmaceutical basis of therapeutics, 9th ed. Goodman & Gilman (Eds). Ed. Mc Graw Hill-Interamericana. 1581-1613.

- De la Vega, A. (1993). Evaluación de la actividad hipoglucemiante, antihiper glucémica y anti diabética de *PseudoBombax ellipticum* (KUNTH) DUGAND (MOCOQUE) en varios modelos experimentales en rata Wistar. Tesis de Licenciatura Q. F. B. ENEP Zaragoza. UNAM. México.
- El-Alfy, T., Elfy, T., El-Dahmy, S., Koheil, M., Shehata, A. y Eid, F. (1994). Elemene and germacrone derivatives from *Onopordon espina* Casson. *Bull. Fac. Pharm.* 32: 85-88. En: *Chemical Abstracts*. (1995). 122: 235216b.
- Estrada, L. (1985). Jardín botánico de plantas medicinales. Ed. Martinez. Universidad Autonoma Chapingo.
- Estrada, L. (1990). Prespectiva interdisciplinaria en la investigación etnobotánica a partir del servicio social. Plantas medicinales de México. Introducción a su estudio. 2ª de. De Universidad Autónoma Chapingo. 598.
- Epidemiología (1998). Sistema de vigilancia epidemiologica. Semana 28: 19.
- Florez, J. (1992). Farmacología humana. 2º edición. Ed Cientificas y técnicas.
- Foster, R. (1991). Farmacología básica. Ed Acribia. 120-125.
- Fuchino, H., Satoh, T. y Tanaka, N. (1995). Chemical evaluation of *Betula* species in japan. I. Constituents of *Betula ermanii*. *Chem. Pharm. Bull.* 43: 1937-1942.

- Gómez, M. L. y Rodríguez, M. C. (1991). Evaluación de la actividad hipoglucemiante de las plantas medicinales utilizadas como antidiabéticas en la Huasteca hidalguense. Tesis de Licenciatura Q.F.B. ENEP Zaragoza UNAM. México.
- Gonzalez, C. (1988). Diagnostico de la salud en México. Ed Trillas. México.
- Gordon, H. (1966). Alkaloids of *Acronychia baureri*. II. Extraction of the alkaloids and studies of structure activity relations. *Lloydia*. 29: 206- 224. En: *Chemical Abstracts*. (1966). 65: 17361a.
- Green, R y Harris , N. (1993). Pathology and Therapeutics for Pharmacists. A basis for Clinical Pharmacy Practice. Ed Chapman a Hall. 409-443.
- Harraz, F. y Abdel- Aziz, S. (1994). Chemical and biological studies of *Chrozoph verboscifolia*. *Zagazig J. Pharm. Sci.* 3: 72- 78. En: *Chemical Abstracts*. (1994). 121: 238200g.
- Harraz, F. y Ayad, A. (1994). Phytochemical and biologica investigation of *Cleame amblyocarpa* Barr. et Murb.. *Zagazig. J. Pharm. Sci.* 3: 64-71. En: *Chemical Abstracts*. (1995). 123: 222880j.
- Hiroyuki, F., Tetsuya, F. y Nolotoshi, T. (1995). Chemical Evaluation of Betula species in Japan I. Constituents of *Betula ermanii*. *Chem. Pharm. Bull.* 43:1937-42.
- Ibañez, C. y Ramos, R. (1979). Efecto Hipoglucemiante del Nopal. *Arch. Invest. Med.* 10: 223- 226.

- Islas, S. Y Lifshitz, A. (1993). Diabetes mellitus. Ed. Interamericana. México. 1-41.
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. (1985). Información estadística sector salud y seguridad social.
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. (1998). Información estadística sector salud y seguridad social.
- Ivorra, M. y Villar, A. (1989). Effect of tormetic acid on insulin secretion in isolated islets of Langerhans. *Phytotherapy Research* (in Press).
- Kisiel, W., Stojakowska, A., Malarz, J. y Kohlmünzer, S. (1995). Sesquiterpene lactones in agrobacterium rhizogenes- transformed hairy root culture of *Latuca virosa*. *Phytochemistry*. 40: 1139- 1140.
- Khan, M. y Rwekika, E. (1992). Triterpenoids from the leaves of four species of family Ebenaceae. *Fitoterapia*. 63: 375- 376.
- Kweifio-Okai, G., De Munk, F., Macrides, T., Smith, P. y Rumble, B. (1995). Antiarthritic mechanisms of lupeol triterpenes. *Drug. Dev. Res.* 36 :20-4. En: *Chemical Abstracts* (1995). 123: 275460d.
- Lerman, G. (1994). Atención Integral del Paciente Diabético. Ed. Interamericana. México. 27-33.
- Li, L., Liang, H., Liao, S., Qiao, C., Yang, G. y Dong, T. (1993). Chemical studies of *Strobilantes cusia*. *Yaoxue Xuebao*. 28: 238-240. En: *Chemical Abstracts*. (1993). 119: 24635n.

- Lozoya, M. y Mellano, V. (1985). Is the *Tecoma stans* infusion an Antidiabetic Remedy. *J. Ethnopharmacology*. 14: 1-9
- Macías, F., Simonet, A. y Esteban, D. (1994). Potential allelopathic Lupane triterpenes from bioctivi fraction *Melilotus messanensis*. *Phytochemistry*. 36 : 1369-1379.
- Malini, M., Baskar, R. y Varalakshmi, P. (1995). Effect on Lupeol, a pentacyclic triterpene, on urinary enzymes in hyperoxaluric rats. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 48: 211-220. En: *Chemical Abstracts*. (1996). 124: 307148x.
- Matsunga, S., Tanaka, R., Takaoka, T., In, Y., Ishida, T., Rahmoni, M. y Ismail, H. (1993). 26- Nor- D: A frie doolcanane triterpenes from *Phyllanthus watsonii*. *Chem. Pharm. Bull.* 32: 165- 170.
- Mellano, V. y Lozoya, M. (1985). Effect of the *Cecropia obtusifolia* on the blood sugar of normal and pancreatectomized dogs. *Int. J. Crude Drug Res.* 22: 11-16.
- Moriarty, D., Huang, j., Yancey, C., Zhang, P., Setzer, W., Lowton, R., Bates, R. y Cadera S. (1998). Lupeol is the cytotoxic principle in the leaf extract of *Dendropanax cf. querceti*. *Planta Medica*. 64: 370-372.
- Munir, N. y Gharaibet, H. (1988). Hipoglucemic effects of *Teucrium polium*. *J. Ethnopharm.* 24: 93-99.

- Ohara, S., Hayashi, Y. y Yatagai, M. (1990). Utilization of bark extractives. *Baiomasu Henkon Keikaku Kenky Hokoku*. 24: 12-35. En: *Chemical Abstracts*. (1994). 120: 301339f.
- Park, H., Lee, M., Lee, E., Choi, M., Cha, B., Jung, W. y Young, H. (1995). Serum cholesterol-lowering effects and triterpenoids on the herbs of *Lactuca indica*. *Saengyak Hakhoe Chi*. 26: 40-46. En: *Chemical Abstracts*. (1995). 123: 65634n.
- Perez, G., Ocegueda, Z. Y Muñoz, A. (1984). A study of hypoglucemic effect of some Mexican plants . *J. Ethnopharmacology*. 12: 253-261
- Recio, M., Giner, R., Máñez, S. y Rios, L. (1995). Structural requirements for the anti-inflammatory activity of natural triterpenoids. *Planta Medica*. 61: 182-185.
- Reena, Z., Sudhakaran, N. y Velayudha, P. (1994). Anti-inflammatory and antimicrobial activities of lupeol isolated from the leaves of *Ixora coccinea* Linn. *Indian J. Pharm. Sci.* 56: 129- 132. En: *Chemical Abstracts*. (1995). 123: 10271q.
- Reisch, J. y Brescacin, N. (1994). Constituents of *Fagara* species from Argentina. *Fitoterapia*. 65: 379.
- Reisch, J. y Brescacin, N. (1993). Phytochemical study of *Fagara riedeliana*. *Fitoterapia*. 66: 475.

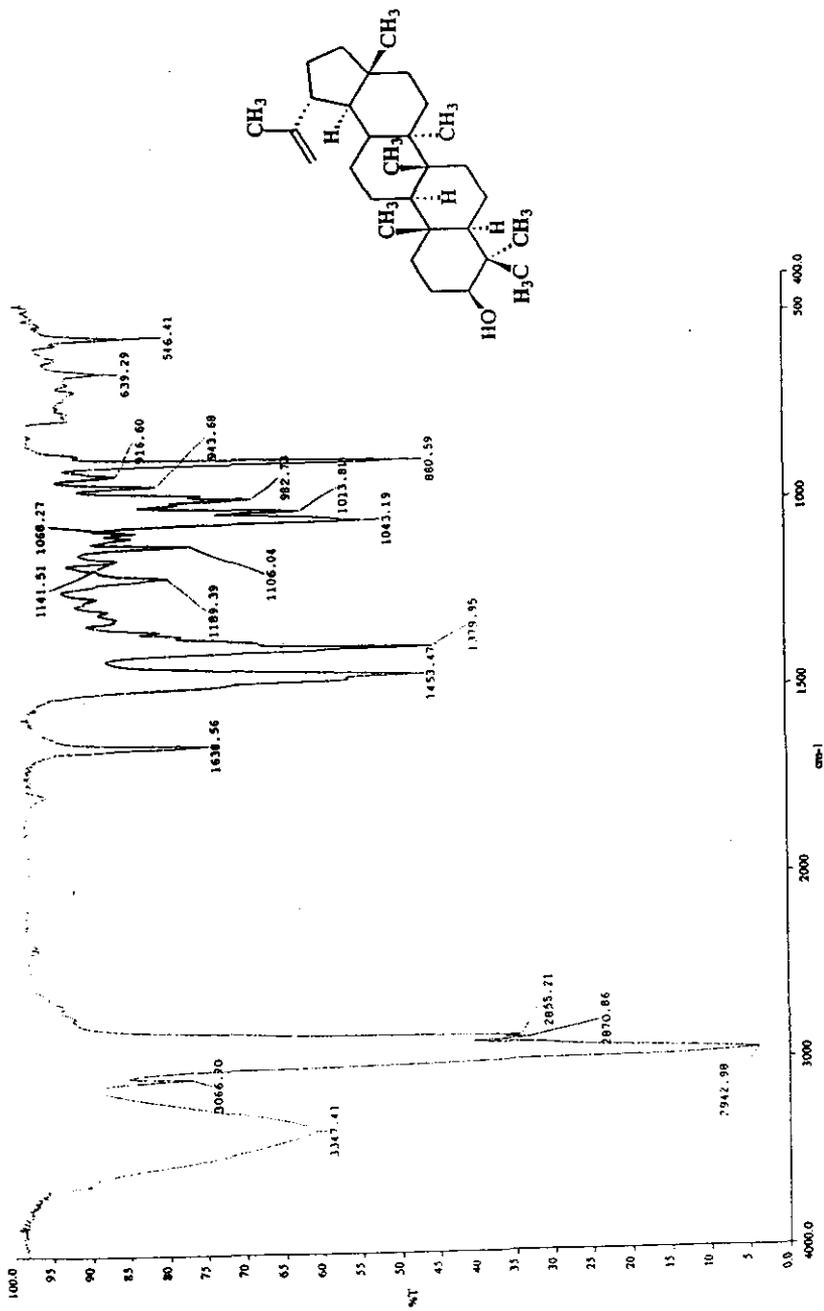
- Reynolds, W., McLean, S. y Poplawski, J. (1986). Total Assignment of ^{13}C and ^1H . Spectra of Three Isomeric Triterpenol Derivatives by 2D NMR : An Investigation of the Potential utility of ^1H Chemicals Shifts in Structural Investigations. of Complex Natural Products. *Tetrahedron*. 42:34419-28.
- Sashi, B. Y Ashoke, K. (1991). Triterpenoid saponins discovered between 1987 and 1989. *Phytochemistry*. 30: 1357-1390.
- Sarg, T., El-Damiaty, M., Abdel-Monem, M., El-Dahmy, S. y El- Shazly, A. (1993). Phytochemical investigation of *Centaurea eryngioides* growing in Egypt. *Alexandria J. Pharm. Sci.* 7: 50-54. En: *Chemical Abstracts*. (1995). 122: 51329j.
- Saxena, G. y Shukla, Y. (1995). Constituents of *Desmodium laxiflorum*. *Fitoterapia*. 66: 381.
- Seuzki, S., Ando, Y. y Endo, K. (1994). The constituents of *Cuscuta japonica* fruits. *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.* 41: 37-40. En: *Chemical Abstracts*. (1995). 123: 316384f.
- Sibarnda, S. y Mebe, P. (1992). Pentacyclic triterpenoids from *Euclea crispa*. *Fitoterapia*. 63: 274.
- Singh, S. y Bani, G. (1997). Anti-inflammatory activity of lupeol. *Fitoterapia*. 68 : 9-16.
- Shuster, N., Christiansen, C., Jakupovic, J. y Mungai, M. (1993). An unusual [2+2] Cycloadduct of terpenoid coumarin from *Ethulia vernonioides*. *Phytochemistry*. 34: 1179- 1181.

- Soubada, G. (1966). Alkaloids of *Acronychia baueri* II : Extraction of the alkaloids and studies of structure activity relation. *Lloydia*. 29 :206-24.
- Suthivaiyakitt, S. Patakatsama, P., Krous, W. y Vogler, B. (1995). Constituents of *Diospyros rhodocalyx*. *Planta Medica*. 61: 295.
- Tane, T., Bergquist, K., Tene, M., Ngadjui, B., Ayofor, J. y Sterner, O. (1995). Cyclodione an unsymmetrical dimeric diterpene from *Cylicodiscus gabunensis*. *Tetrahedron*. 51: 42.
- Tietz, W. (1972). Química clínica moderna. Ed Interamericana, México.
- Vandale, T., Lopez, C. Y Calva, Ch. (1983). Análisis de la mortalidad general y las principales causas de defunciones en México. 1950-1975. Informe preliminar, Sal. Pub. Mex.
- Wang, J., Huang, W., Zhang, Z. y Yu, C. (1994). Cough suppressant and expectorant constituents of Hu ashupi (*Betula cortex*). *Zhongg Yaoxue Zazhi*. 29: 268-271. En: *Chemical Abstracts*. (1994). 121: 141330m.
- Wang, S., Lai, J. y Huang, K. (1993). Constituents of the leaves of *Alyxia insubris* Kanehira y Sasaki. *Zhongg Yaoxue Zazhi*. 45: 329- 336. En: *Chemical Abstracts*. (1994). 120: 294104v.
- Yang, T., Ch'en, K., Ch'en, C. y Kao, Y. (1970). Constituents of *Bombax malabaricum*. *Taiwan K'o Hsuen*. 24: 15-18. En *Chemical Abstracts*. (1971). 74: 121328z.

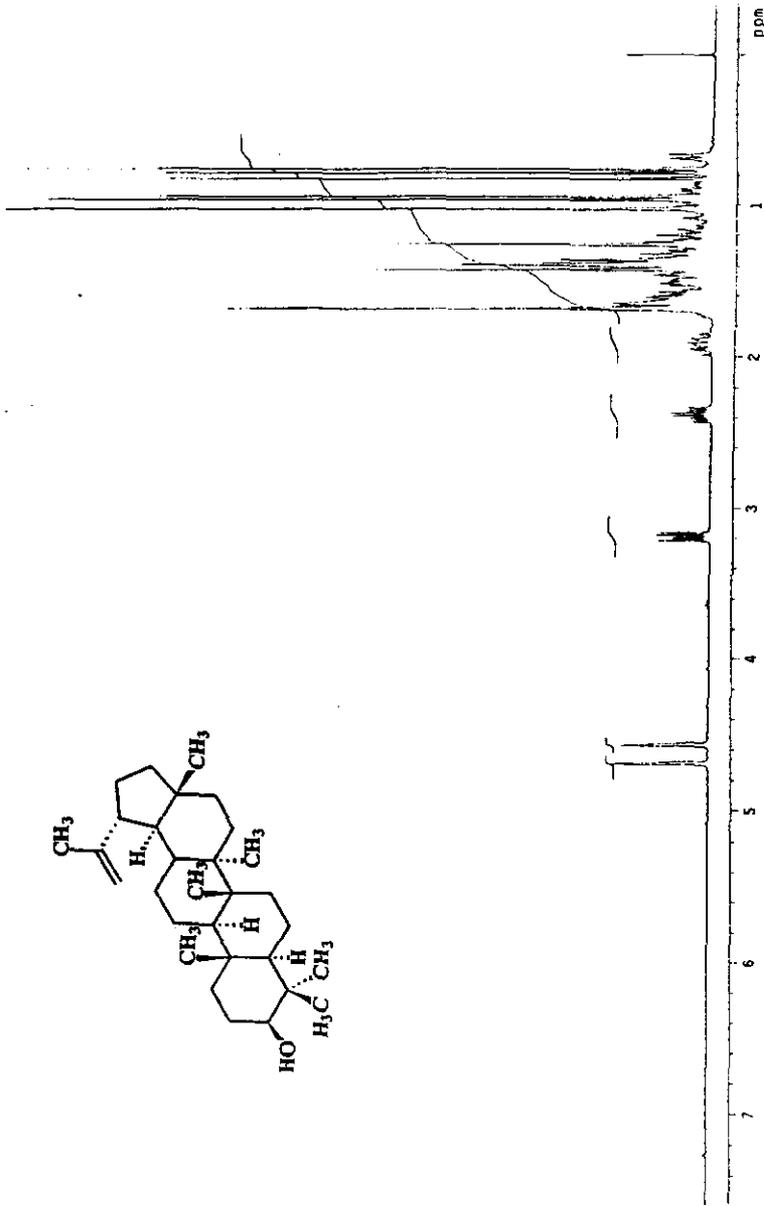
- Yasukawa, K., Yu, S., Yamanouchi, S., Takido, M., Akihiso, T. y Tamura, T. (1995).
Some lupane-type triterpenes inhibit tumor promotion by
12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse
skin. *Phytomedicine*. 1 :309-13. En : *Chemical Abstracts*. (1996).
122 :71652n.

12. APENDICE.

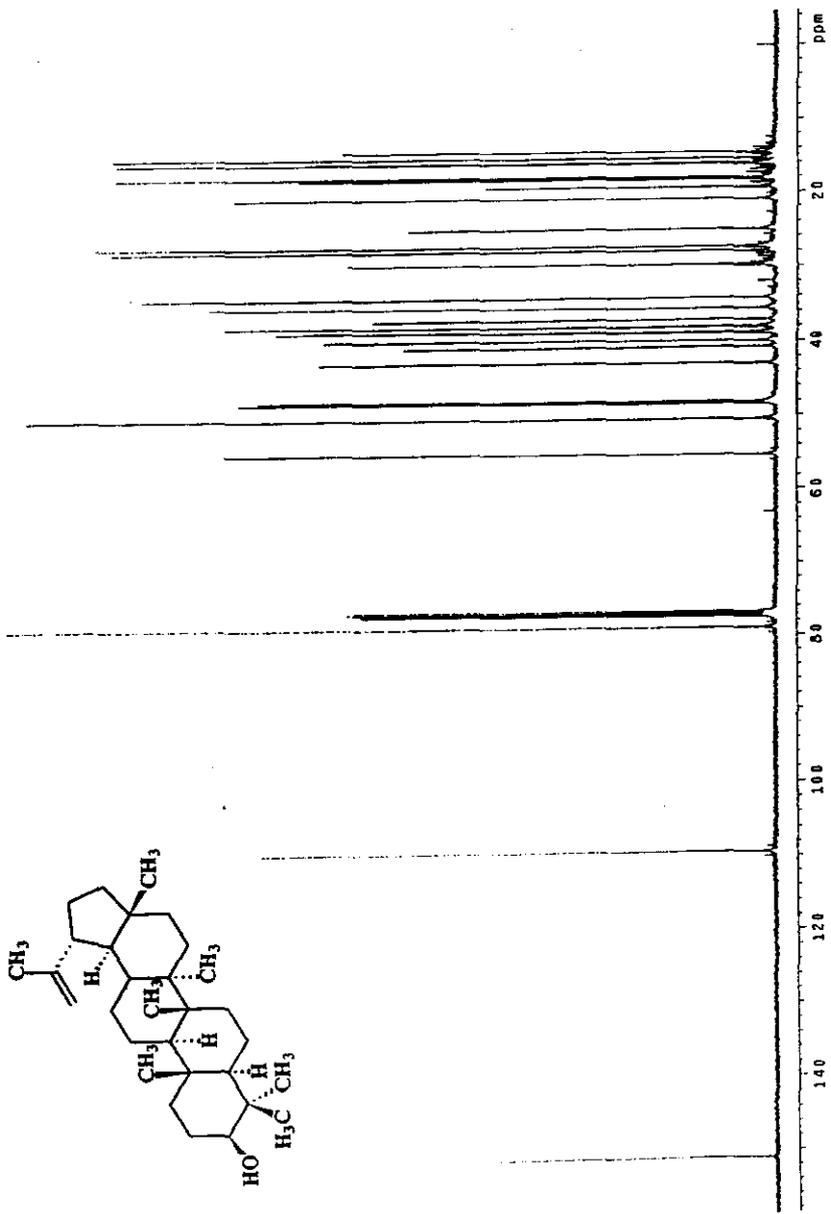
En este apéndice se presentan los espectros de infrarrojo (Espectro 1), resonancia magnética nuclear de Hidrógeno (Espectro 2), Resonancia magnética de Carbono 13 (Espectro 3) y el espectro de masas (Espectro 4) del β -Lupeol aislado de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (Mococque).



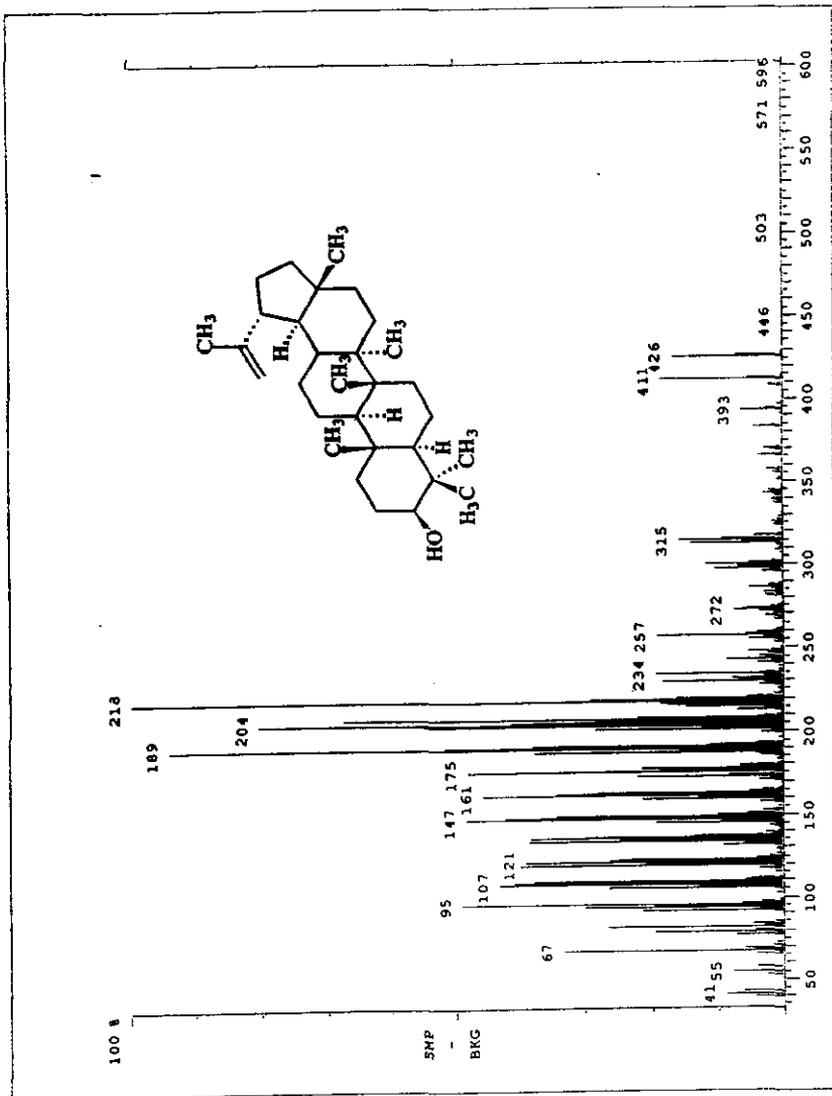
Espectro 1. Espectro de infrarrojo del β -Lupeol aislado de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (ν_{max} , cm^{-1} , CHCl_3)



Espectro 2. Espectro de RMN- ^1H del β -Lupeol aislado de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (MHz, CDCl_3, δ)



Espectro 3. Espectro de RMN- ^{13}C del β -Lupeol aislado de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (MHz, CDCl_3, δ)



Espectro 4. Espectro de masas del β -Lupeol aislado de la corteza del *PseudoBombax ellipticum* (IE,m/z)

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**