



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Efecto hipoglucemiante del jugo fresco y
liofilizado de la corteza de *Cecropia obtusifolia*
Bertol en ratas STZ-NA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

PAOLA ARACELI ALVARADO RIOS



DIRECTOR DE TESIS:

DR. ADOLFO ANDRADE CETTO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX,

2016



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.

Datos del Jurado

1. Datos del alumno.

Alvarado
Rios
Paola Araceli
56 71 46 20
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
304170968

2. Datos del Tutor.

Dr
Adolfo
Andrade
Cetto

3. Datos del sinodal 1

Dr
René de Jesús
Cárdenas
Vázquez

4. Datos del sinodal 2

Dr
Gil Alfonso
Magos
Guerrero

5. Datos del sinodal 3

Dr
Adolfo
Andrade
Cetto

6. Datos del sinodal 4

Biól
Isabel
Mejía
Luna

7. Datos del sinodal 5

M en C
Citlalli
Fuentes
Granados

8. Datos del trabajo escrito.

Efecto hipoglucemiante del jugo fresco y liofilizado de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol en ratas STZ-NA.
52 p.
2016

DEDICATORIA

A mi Papá y Mamá por su amor y apoyo incondicional, me hacen muy feliz. Los quiero con toda mi alma.

A mi tío Gaby por su paciencia y su forma tan espléndida de educarme y cultivarme. Gracias por tu apoyo y por tu cariño. Te quiero mucho.

A mi querida hermana Gaby y su preciosa familia Daniel y Majushi. Siempre están en mi corazón.

A mi tío Cacho, tía Noemí, Axel y Jordan. Gracias por su cariño, por sus consejos y su apoyo.

A mi tío Víctor, tía Tere, Irene y Víctor. Gracias por los momentos familiares tan agradables y tranquilos.

A mis abuelitos Guadalupe y Tomás, Aurora y Arcadio, quienes están y estarán siempre en mi memoria y en mi corazón.

A mis amigos. Me siento muy afortunada por haberlos encontrado en mi camino y tener la oportunidad de compartir momentos tan agradables y divertidos con ustedes. Los quiero.

∞ Infinita felicidad, prosperidad, éxito, armonía y amor ∞. Gracias a todos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Ciencias por respaldarme en mi formación como profesional y contribuir de sobremanera a mi crecimiento personal.

Al Dr. Adolfo Andrade Cetto por su instrucción, su paciencia y sus atenciones a mi persona y a mi trabajo.

Al Laboratorio de Etnofarmacología y su grupo de trabajo, por facilitarme el espacio y los materiales utilizados durante el proceso experimental. A Christian, Marel, Jazmín, Ana Laura y Paty, por todas sus enseñanzas y por acompañarme durante todo el proceso de aprendizaje en la materia.

A mis sinodales:

Dr René de Jesús Cárdenas Vázquez

Dr Gil Alfonso Magos Guerrero

Dr. Adolfo Andrade Cetto

Biól. Isabel Mejía Luna

M en C. Citlalli Fuentes Granados

A quienes agradezco sus aportaciones y comentarios para este trabajo, así como su amabilidad y paciencia.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS, CUADROS Y GRÁFICAS.....	3
RESUMEN.....	4
I. INTRODUCCIÓN	
1 Antecedentes.....	7
1.1. Diabetes mellitus.....	8
1.1.2. Clasificación de la diabetes mellitus.....	8
1.1.3. Diabetes tipo 2.....	10
1.1.4. Complicaciones de la diabetes.....	10
1.1.5. Diagnóstico de la diabetes.....	11
1.2. Hipoglucemiantes orales.....	12
1.2.1. Sulfonilureas.....	15
1.3. Modelos animales experimentales para el estudio de la diabetes tipo 2.....	16
1.3.1. Modelo Estreptozotocina-Nicotinamida (STZ-NA).....	17
1.4. Plantas medicinales.....	18
1.4.1. Etnofarmacología.....	19
1.4.2. Plantas medicinales hipoglucemiantes en México.....	19
1.4.3. <i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.....	20
1.5. Liofilización.....	22
II. JUSTIFICACIÓN.....	24
III. OBJETIVOS.....	25

IV. HIPÓTESIS.....	25
V. MATERIALES Y MÉTODOS	
5.1. Colecta en campo de <i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.....	26
5.1.1. Obtención del jugo fresco de la corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol.....	26
5.2. Liofilización.....	27
5.3. Animales de experimentación.....	27
5.4. Inducción de la diabetes en el modelo animal STZ-NA.....	28
5.5. Medición de la glucosa.....	28
5.6. Cálculo de la dosis del jugo fresco de la corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol.....	29
5.7. Diseño experimental.....	29
5.8. Análisis estadístico.....	31
VI. RESULTADOS.....	32
VII. DISCUSIÓN.....	35
VIII. CONCLUSIONES.....	41
IX. LITERATURA CITADA.....	42

ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes
Células β	Células β pancreáticas
$^{\circ}\text{C}$	Grados centígrados
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
Glib	Glibenclamida
g	gramo
Ha1	Hipótesis alterna 1
Ha2	Hipótesis alterna 2
Ho1	Hipótesis nula 1
Ho2	Hipótesis nula 2
Hrs	horas
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
K-ATP	Canal de potasio
Kir	Subunidad Kir
Kir 6.1	Subunidad Kir 6.1
Kir 6.2	Subunidad Kir 6.2
m	metro
mg/kg	miligramo por Kilogramo

mL/kg	mililitro por Kilogramo
mL	mililitro
n	Tamaño de muestra
n-STZ	Neonatal-Estreptozotocina (modelo animal)
NA	Nicotinamida
OMS	Organización Mundial de la Salud
<i>p</i>	Significancia estadística
STZ	Estreptozotocina
STZ-NA	Nicotinamida-Estreptozotocina
SU	Sulfonilureas
SUR	Receptor de sulfonilureas
SUR1	Receptor de sulfonilureas 1
SUR2	Receptor de sulfonilureas 2
T0	Tiempo 0
T60	Tiempo 60
T120	Tiempo 120
T180	Tiempo 180
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México

ÍNDICE DE FIGURAS, CUADROS Y GRÁFICAS

Figuras:

Figura 1	<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol (Por: Paola A. Alvarado Rios).....	20
Figura 2	Corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol (Por: Paola A. Alvarado Rios).....	27

Cuadros:

Cuadro 1	Valores de glucosa utilizados en el diagnóstico de la diabetes (ADA, 2013)....	11
Cuadro 2	Diseño experimental.....	30
Cuadro 3	Efecto hipoglucemiante del jugo de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol en ratas tratadas con STZ-NA.....	32

Gráficas:

Gráfica 1	Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: No diabético, Diabético, Diabético + glibenclamida.....	33
Gráfica 2	Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: Diabético, Diabético + jugo fresco (1.6 mL/Kg) y Diabético + jugo fresco(0.4 mL/Kg).....	33
Gráfica 3	Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: Diabético, Diabético + jugo liofilizado (0.28 mg/Kg) y Diabético + jugo liofilizado (0.028 mg/Kg).....	34
Gráfica 4	Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: Diabético, Diabético + jugo fresco (1.6 y 0.4 mL/Kg) y Diabético + jugo liofilizado (0.28 y 0.028 mg/Kg).....	34

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es un grave problema de salud a nivel mundial. En México, este padecimiento crónico-degenerativo constituye la principal causa de incapacidad prematura y muerte entre la población. Actualmente existe una gran variedad de fármacos que son utilizados en el tratamiento de la diabetes; sin embargo, una parte importante de la población recurre a la medicina herbolaria para el tratamiento de esta enfermedad (Andrade-Cetto y Heinrich, 2005).

En México se han realizado investigaciones evaluando el potencial efecto terapéutico de distintas plantas de la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes, entre las que se encuentra *Cecropia obtusifolia* Bertol, conocida popularmente como "Guarumbo". Esta planta originaria de América central es ampliamente utilizada en el tratamiento de esta enfermedad, particularmente en los estados de Oaxaca e Hidalgo. De acuerdo a información etnobotánica recabada por el grupo de trabajo del Laboratorio de Etnofarmacología de la Facultad de Ciencias UNAM, en la comunidad de Tlanchinol en Hidalgo, se emplea la corteza de la planta para el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, en materia de investigación experimental, no existen reportes que comprueben y validen su efecto hipoglucemiante.

El presente estudio se realizó con la finalidad de probar experimentalmente el efecto hipoglucemiante del jugo fresco y de su liofilizado de la corteza de *C. obtusifolia* Bertol, haciendo uso del modelo animal de diabetes inducida con nicotinamida (230mg/kg) y estreptozotocina (65mg/kg), propuesto por Masiello y colaboradores en 1998.

Las muestras de *C. obtusifolia* Bertol fueron colectadas en la localidad de San Salvador municipio de Tlanchinol, en el estado de Hidalgo. En el sitio de la colecta, la corteza de la planta fue cortada y exprimida con una prensa, hasta extraer todo el líquido fresco. El líquido obtenido fue almacenado en el Laboratorio de Etnofarmacología de la Facultad de Ciencias de la UNAM, en donde posteriormente se realizaron todas las pruebas farmacológicas con los animales de experimentación.

En este trabajo se emplearon 77 ratas de la cepa Wistar divididas en 7 grupos (n=11):

- A. Control no diabético + solución fisiológica
- B. Control diabético + solución fisiológica
- C. Control diabético + glibenclamida
- D. Grupo diabético + jugo fresco de corteza a 1.6 mL/kg
- E. Grupo diabético + jugo fresco de corteza a 0.4 mL/kg
- F. Grupo diabético + jugo fresco liofilizado de corteza a 0.28 mg/kg
- G. Grupo diabético + jugo fresco liofilizado de corteza a 0.028 mg/kg.

Una vez administrado el tratamiento en cada grupo, se colectaron muestras de sangre de la vena caudal de los animales, para posteriormente analizarlas con glucómetros. Las concentraciones de glucosa se determinaron en cuatro tiempos a intervalos de una hora (T0, T60, T120, T180), considerando T0 como el tiempo inicial antes de administrar el tratamiento.

Los resultados fueron analizados con la prueba estadística de *t* de *student*, en la que se comparó la significancia de cada grupo contra el tiempo cero (T0) del propio grupo y contra el grupo control

diabético (grupo B). De manera complementaria a este estudio, se comparó la significancia entre los grupos tratados con el jugo fresco y el jugo liofilizado, para determinar la existencia de diferencias en la actividad hipoglucemiante de los extractos. De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que el jugo fresco extraído de la corteza de *C. obtusifolia* Bertol y su liofilizado poseen un efecto hipoglucemiante en ratas con hiperglucemia (STZ-NA); siendo este último, el extracto que parece tener mejor actividad hipoglucemiante en comparación con el jugo fresco.

I. INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico-degenerativo que ha estado presente en la humanidad desde la antigüedad. Existen registros históricos de algunas de las manifestaciones de esta enfermedad en textos de las primeras civilizaciones, por ejemplo en el papiro Ebers del antiguo Egipto (1.550 a.C) se mencionaban los estados poliúricos de los enfermos, mientras que en la civilización Griega, Aretus de Cappadocia (30 a 90 d.C) acuñó el nombre de “diabetes” (=sifón), en referencia a la poliuria observada en los diabéticos (Hiriart, 2002).

En México, gran parte del acervo histórico sobre la vida, usos y costumbres de las poblaciones nativas de la época prehispánica proviene de las obras escritas por cronistas y misioneros españoles como Fray Bernardino de Sahagún, Martín de la Cruz y Juan Badiano, entre otros. Sin embargo, existe limitada información en referencia al origen histórico de la diabetes en México. Barba de Piña Chan (2002) menciona que durante el siglo XVI, la diabetes no era ampliamente conocida, asimismo los esfuerzos de los curanderos para aliviar los padecimientos, estaban enfocados en la cura del síntoma y no en la raíz de la enfermedad. Para el siglo XVIII, esta enfermedad ya era reconocida por la Real y Pontificia Universidad de México, pero fue hasta 1829 que el médico Juan Manuel González Urueña publicó el primer texto sobre la diabetes (Aguilar-Bryan *et al.*, 2009).

La diabetes mellitus es un padecimiento que representa un importante problema de salud a nivel mundial. Actualmente existen 347 millones de diabéticos en todo el mundo (OMS, 2013) y en México el panorama no es del todo alentador, ya que se encuentra entre los primeros 10 países con mayor

número de diabéticos (Rodríguez Bolaños *et al.*, 2010), siendo la diabetes la primera causa de muerte en el país (Moreno Altamirano *et al.*, 2014).

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012), aproximadamente 6.4 millones de mexicanos en edad adulta han sido diagnosticados con diabetes. Factores como la deficiente alimentación, el envejecimiento poblacional, la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso, así como la falta de actividad física entre la población en general, sugieren que la incidencia de la diabetes podría continuar en aumento en los próximos años (Rodríguez Bolaños *et al.*, 2010).

1.1. Diabetes mellitus

La diabetes comprende un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia, como resultado de los defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o ambas (ADA, 2013). La insulina es una hormona sintetizada y secretada por las células beta pancreáticas, que regula el nivel de glucosa en sangre al promover la entrada de ésta en diversos tipos de células en el organismo (Hiriart y Vidaltamayo, 2002), y que tiene como propósito mantener en equilibrio las necesidades energéticas de los seres vivos.

1.1.2. Clasificación de la Diabetes mellitus

Existen diferentes tipos de diabetes que, de acuerdo a su etiología y el momento en que se manifiestan, se clasifican de la siguiente manera:

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DMT1)

La DMT1, también conocida como “diabetes juvenil” o “insulino-dependiente”, afecta del 5 al 10% de las personas con diabetes (OMS, 2013). Esta enfermedad es resultado de la destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas, lo que eventualmente origina una deficiencia absoluta en la secreción de insulina (ADA, 2013).

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2)

La DMT2, también conocida como “diabetes del adulto” o “no insulino-dependiente”, representa aproximadamente del 90 al 95% de los casos de diabetes a nivel mundial (OMS, 2013), y es la primera causa de muerte en nuestro país (Aguilar Salinas y Rojas Martínez, 2012). Se produce por la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina, o para usarla adecuadamente (Hernández Ávila y Olaíz Fernández, 2002).

DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional, comprende cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se origina durante el embarazo, independientemente de si la condición persiste o no después de este estado (ADA, 2013).

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Esta categoría incluye en su mayoría, casos aislados de defectos genéticos específicos, que van desde defectos en la función de las células β , defectos en la acción de la insulina, síndromes genéticos (síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, entre otros) hasta infecciones virales asociados con la diabetes (ADA, 2013).

1.1.3. DMT2

La DMT2 resulta de la combinación de dos procesos: la resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta compensatoria en la secreción de esta hormona (ADA, 2013). El origen y la progresión de esta compleja enfermedad están determinados por factores genéticos y ambientales (Arias Díaz y Balibrea, 2007).

En México la DMT2 es el tipo de diabetes que se diagnostica con mayor frecuencia, y cabe señalar que es la primera causa de muerte y de incapacidad prematura en la población (Aguilar Salinas y Rojas Martínez, 2012), debido entre otras cosas a las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se originan.

1.1.4. Complicaciones de la diabetes

La principal consecuencia de la diabetes es el desarrollo de complicaciones metabólicas agudas y crónicas. Las complicaciones agudas comprenden la hipoglucemia e hiperglucemia severas (ALAD, 2012), mientras que las complicaciones crónicas abarcan diversas alteraciones y padecimientos que se originan tardíamente durante el transcurso de la enfermedad y que son las principales causas de incapacidad prematura y muerte en los pacientes diabéticos (Guillén González, 2002). Estas alteraciones en los diferentes órganos y sistemas están asociadas a la hiperglucemia crónica presente en la diabetes (Cerezo Huerta *et al.*, 2013) e incluyen a las llamadas “complicaciones microvasculares” como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, así como a las “complicaciones macrovasculares” como la aterosclerosis cardiovascular y cerebrovascular.

1.1.5. Diagnóstico de la diabetes

En su etapa inicial, la diabetes no presenta síntomas, y suele pasar desapercibida durante varios años (Hernández Ávila y Olaíz Fernández, 2002), sin embargo con el desarrollo gradual de la hiperglucemia, se pueden manifestar síntomas característicos como: poliuria, polifagia y polidipsia, frecuentemente acompañados por adelgazamiento sin razón aparente, visión borrosa y debilidad (Guillén González, 2002).

El criterio de diagnóstico para la diabetes, empleado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2013) se basa en el uso de cualesquiera de los siguientes métodos: 1) Hemoglobina glucosilada, 2) Prueba de glucosa plasmática en ayuno, 3) Prueba de tolerancia con carga de glucosa oral, 4) Medición de la glucosa plasmática al azar (≥ 200 mg/dL), en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

Cuadro 1. Valores de glucosa utilizados en el diagnóstico de la diabetes (ADA, 2013).

PRUEBA	PREDIABETES	DIABETES
Hemoglobina Glucosilada	5.7 - 6.4%	$\geq 6.5\%$.
Glucosa Plasmática en ayuno	100 - 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
Prueba de tolerancia con carga de glucosa oral	140 - 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Síntomas + Glucosa plasmática al azar		Glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL

1.2. Hipoglucemiantes orales

En general, los tratamientos para la diabetes están enfocados entre otras cosas, a mejorar la calidad de vida de los enfermos, mediante la prevención y/o atenuación de los síntomas, así como de las complicaciones.

Normalmente, los cambios en el estilo de vida como la dieta y la actividad física, son utilizados como tratamiento inicial para muchos pacientes con DMT2; sin embargo cuando estos no son suficientes para el control glucémico, se suele iniciar el tratamiento farmacológico a base de hipoglucemiantes orales y, en casos extremos, se recurre al uso de insulina (Mateos Santa Cruz y Zacarías Castillo, 2002).

En la actualidad, existe una gran variedad de fármacos hipoglucemiantes orales disponibles para el tratamiento de la DMT2, de frecuente uso en el área clínica, los cuales pueden ser clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción en el control glucémico. Entre las principales terapias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la DMT2 se encuentran las siguientes:

Inhibidores de α -glucosidasas

Existen 3 fármacos inhibidores de α -glucosidasas: acarbosa, miglitol y vogliobosa, sin embargo actualmente solo la acarbosa y el miglitol se encuentran disponibles en el mercado. (Mateos-Santa Cruz y Zacarías Castillo, 2002). Estos fármacos Inhiben la actividad de las enzimas gástricas “ α -glucosidasas”, que se encuentran predominantemente en la mitad proximal del intestino delgado. Las α -glucosidasas son responsables de la ruptura de los oligosacáridos y disacáridos para su transformación en monosacáridos (Aguilar-Salinas, 2002) aptos para su absorción en el intestino. Con

la acción de la acarbosa o el miglitol, la absorción intestinal de los carbohidratos es retrasada y cambiada a las partes más distales del intestino delgado y el colon, lo cual retrasa la entrada de glucosa en el sistema circulatorio y disminuye los niveles de glucosa postprandial. Sin embargo, con el uso de este tipo de fármacos se pueden presentar efectos secundarios principalmente gastrointestinales (Cheng y Fantus, 2005).

Biguanidas

Los fármacos que pertenecen a esta clase son: buformina, fenformina y metformina. La metformina es la más utilizada por tener menor riesgo de causar acidosis láctica, que es el efecto colateral más serio que se puede presentar por el uso de este tipo de fármacos. La actividad hipoglucemiante de la metformina se debe a 2 mecanismos: la inhibición de la producción hepática de glucosa y el aumento de la utilización de la glucosa en el tejido muscular (Aguilar-Salinas, 2002). Los principales efectos secundarios que se presentan con el uso de estos fármacos son de tipo gastrointestinal (Cheng y Fantus, 2005).

Tiazolidinedionas “Glitazonas o sensibilizadores a la insulina”

Los fármacos que pertenecen a esta clase son la pioglitazona y la rosiglitazona. Estos fármacos aumentan la sensibilidad a la insulina, sin afectar la secreción de la misma, al promover la captación de glucosa en los tejidos periféricos principalmente en el músculo esquelético. Asimismo, aumentan la sensibilidad a la insulina en el hígado y disminuyen la producción hepática de glucosa (Mateos Santa Cruz y Zacarías Castillo, 2002). Los principales efectos secundarios presentes con el uso de estos fármacos son: ganancia de peso, edema y anemia (Cheng y Fantus, 2005).

Secretagogos de insulina

Sulfonilureas (SU)

Los fármacos que pertenecen a esta clase son: tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, glicazida, glipizida y glimepirida (Mateos-Santa Cruz y Zacarías Castillo, 2002). Estos fármacos reducen la glucemia al estimular la secreción de insulina de las células β -pancreáticas. El efecto secundario más frecuente, y potencialmente grave que se produce con el uso de esta clase de fármacos es la hipoglucemia (Aguilar Salinas, 2002). Más adelante se describirá con mayor detalle el mecanismo de acción de las sulfonilureas (SU).

No-Sulfonilureas

Los fármacos que pertenecen a esta clase son: la nateglinida y la repaglinida, mejor conocidas como meglitinidas. Su efecto hipoglucemiante, al igual que las SU, se debe a que estimulan la secreción de insulina, sin embargo a diferencia de las sulfonilureas, estos fármacos se caracterizan por su acción rápida y de corta duración (Aguilar Salinas, 2002). Debido a lo anterior, aunque el principal efecto adverso con el uso de estos fármacos es la hipoglucemia, el riesgo de padecerla es menor que con las sulfonilureas (SU) (Cheng y Fantus, 2005).

1.2.1. Sulfonilureas (SU)

Las SU son los medicamentos más ampliamente utilizados como hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la DMT2 (Contreras *et al.*, 2002 y Crespí Monjo *et al.*, 2004). Éstas, actúan estimulando la secreción de insulina de las células β -pancreáticas (Roldán Vences *et al.*, 2011) y su efecto hipoglucemiante radica en su mecanismo de acción, el cual se describe a continuación:

Los canales de potasio (K_{ATP}) están presentes en muchos tejidos, incluyendo las células β -pancreáticas, donde están involucrados en la regulación de la secreción de insulina, así como en el corazón y el músculo liso, donde poseen un papel importante en la contracción muscular. Dichos canales se componen por subunidades Kir (Kir6.1 o Kir6.2) que conforman el poro del canal iónico de potasio y por receptores de sulfonilureas (SUR: SUR1 o SUR2) (Nagashima *et al.*, 2004). En las células β -pancreáticas, las subunidades Kir6.2 y el receptor SUR1 conforman los canales K_{ATP} (Nagashima *et al.*, 2004).

Las SU inician su acción hipoglucemiante al unirse al receptor SUR1 en la superficie de las células β -pancreáticas. Dicha unión promueve la actividad del complejo Kir6.2, que resulta en el cierre de los canales de potasio, inhibiendo el flujo de salida de los iones de este ión de las células β en estado de reposo (Cheng y Fantus, 2005). Esta interrupción del flujo iónico provoca la despolarización de la membrana y la subsecuente apertura de canales de calcio. Finalmente el influjo de calcio causa la contracción de los microtúbulos y con ello la exocitosis de las vesículas de insulina.

1.3. Modelos animales experimentales para el estudio de la DMT2

Los modelos animales han sido ampliamente utilizados para investigar la eficacia, el modo de acción, los efectos secundarios y los principios activos de las plantas con actividad antidiabética (Eddouks *et al.*, 2012).

Existen diversos modelos animales experimentales que son utilizados para el estudio de la DMT2 humana. Sin embargo, dada la heterogeneidad de la DMT2 en el humano, ninguno de los modelos animales refleja o puede reproducir por completo la complejidad de esta enfermedad. A pesar de esto, cada modelo puede ser útil para entender ciertos aspectos de la DMT2 (Arias Díaz y Balibrea, 2007); incluyendo por ejemplo, sus características, manifestaciones clínicas, aspectos de la patogenia y la evolución de la enfermedad (Masiello, 2006). Debido a esto, la decisión de utilizar determinado modelo en un experimento es generalmente multifactorial (Arias Díaz y Balibrea, 2007) y va de la mano con el propósito del estudio (King, 2012).

La diabetes experimental puede ser inducida de manera farmacológica, quirúrgica o bien mediante manipulación genética en diversas especies animales (Fröde *et al.*, 2008), siendo los roedores los animales más ampliamente utilizados.

La inducción farmacológica de la DMT2 en animales experimentales, está basada en la administración de determinadas sustancias con efectos citotóxicos sobre las células β -pancreáticas, como la estreptozotocina (STZ) y el alloxano (ALX). Los modelos animales n-STZ y STZ-NA (Eddouks *et al.*, 2012) son algunos modelos experimentales de DMT2 inducida químicamente en ratas, que son ampliamente utilizados en el estudio de diversos aspectos de esta enfermedad, así como en la evaluación de plantas

medicinales con potencial hipoglucemiante (Andrade-Cetto y Rubalcaba Mares, 2012; Andrade-Cetto, 2011).

1.3.1. Modelo animal estreptozotocina-nicotinamida (STZ-NA)

El modelo animal STZ-NA, propuesto por Masiello y colaboradores en 1998, es un modelo animal de diabetes inducida farmacológicamente. En este modelo, la diabetes es resultado de la acción conjunta de dos compuestos: la estreptozotocina (STZ), un agente diabetogénico que ejerce un efecto citotóxico en las células β -pancreáticas, y la nicotinamida (NA), utilizada para proteger parcialmente a las células β -pancreáticas del efecto citotóxico de la STZ.

El modelo STZ-NA ha sido ampliamente utilizado como modelo experimental de DMT2 en otros estudios para probar las propiedades hipoglucemiantes de extractos herbales (Andrade-Cetto y Medina Hernández, 2013; Andrade-Cetto y Rubalcaba Mares, 2012). Este modelo comparte ciertas características presentes en la DMT2 y posee importantes ventajas que son de utilidad para fines experimentales, como la inducción relativamente fácil de la diabetes, la capacidad de producir una hiperglucemia moderada mediante la adecuación de las dosis de los compuestos NA y STZ, la estabilidad de la condición hiperglucémica del animal a largo plazo, su similitud en algunos aspectos de la DMT2 (como la alterada pero significativa secreción de insulina), y la conservada sensibilidad a las sulfonilureas (Szkudelski, 2012). Según los datos reportados por Masiello y colaboradores en 1998, la dosis de 230 mg/Kg de NA, administrada intraperitonealmente 15 minutos antes de la administración de 65 mg/kg de STZ, genera en las ratas tratadas una hiperglucemia moderada y estable.

1.4. Plantas Medicinales

El uso de las plantas medicinales es una práctica que se lleva a cabo en diversas culturas alrededor del mundo. En México, la mayor parte del conocimiento tradicional en materia de las plantas medicinales proviene de la época prehispánica (Esquivel-Gutiérrez *et al.*, 2012) y actualmente se continúan empleando las plantas y sus extractos para diferentes usos. La OMS estima que aproximadamente el 80% de la población a nivel mundial utiliza las plantas medicinales como principal apoyo en el tratamiento de diversas enfermedades (Kumar *et al.*, 2013; Beyra, 2004 en García-Luján *et al.*, 2009).

Existen diversas razones que explican el uso recurrente de las plantas medicinales por gran parte de la población, entre las que destacan: la aceptación cultural que poseen, su fácil acceso y su bajo costo (Infante Figueroa *et al.*, 2010). Asimismo, son percibidas como tratamientos poco agresivos y seguros, asociados a menos efectos secundarios o adversos que los productos farmacéuticos, y sobre todo de razonable efectividad (Prieto-González *et al.*, 2004).

Actualmente se sabe que la base de la efectividad y actividad terapéutica de las plantas medicinales se debe a que éstas contienen diferentes compuestos químicos con actividad biológica (Huerta, 1997 en Esquivel-Gutiérrez *et al.*, 2012) y que pueden producir efectos terapéuticos variados (Prieto-González *et al.*, 2004). Con base en esto, las plantas y sus principios activos son una herramienta importante en la elaboración de nuevos medicamentos (Kumar *et al.*, 2013).

1.4.1. La etnofarmacología

La etnofarmacología, definida como el estudio de los productos naturales biológicamente activos tradicionalmente utilizados, con el propósito de comprender su acción terapéutica (Andrade-Cetto y Heinrich, 2011), ha desempeñado un papel fundamental en la investigación científica de los efectos, y de diversos aspectos de las plantas utilizadas popularmente en la medicina tradicional herbolaria. El estudio interdisciplinario de la etnofarmacología (Soejarto *et al.*, 2005), incluye aspectos antropológicos, históricos, botánicos, farmacológicos, químicos, toxicológicos y clínicos, entre otros (Prieto-González *et al.*, 2004), que en combinación permiten el estudio integral de la actividad farmacológica de la medicina tradicional.

1.4.2. Plantas medicinales hipoglucemiantes en México

El uso de terapias alternativas o complementarias al tratamiento farmacológico es frecuente en pacientes con DMT2. En México, la herbolaria o uso de plantas medicinales es el recurso alternativo utilizado con mayor frecuencia por los pacientes con este tipo de diabetes (Romero-Cerecero *et al.*, 2009).

En México, el Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), alberga cerca de 14 mil ejemplares botánicos (Sistema de información cultural, 2013), y tiene entre sus registros a más de 300 especies vegetales que son utilizadas en la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes (Esquivel-Gutiérrez *et al.*, 2012).

1.4.3. *Cecropia obtusifolia* Bertol.

Cecropia obtusifolia Bertol, conocido popularmente como “Guarumbo” (Chiapas), “Chancarro” (Veracruz, Oaxaca), “Trompeta” (Sinaloa) entre otros nombres, es un árbol monopódico que llega a medir de 20 a 25 metros (hasta 35 m) de altura. Su copa estratificada y en forma de sombrilla, tiene hojas palmadas grandes en forma de mano extendida que están localizadas en las puntas de las ramas (Biblioteca Digital de la medicina tradicional Mexicana UNAM, 2009), sus hojas presentan un color verde oscuro brillante en el haz y grisáceo en el envés, mientras que sus flores en espiga muestran un color amarillento. De corteza externa lisa, gris clara, posee grandes cicatrices circulares (estípulas caídas) y lenticelas negras dispuestas en líneas longitudinales (Ficha de especies CONABIO, 2008).



Imagen 1. *Cecropia obtusifolia* Bertol, por Paola A. Alvarado Rios.

Este árbol originario de América Central, es una especie silvestre que se extiende desde el sur de México hasta el norte de Sudamérica. En México se distribuye ampliamente en la vertiente del Golfo desde Tamaulipas y San Luis Potosí hasta Quintana Roo y Yucatán, y en la vertiente del Pacífico, desde el sur de Sinaloa hasta Chiapas. Crece como vegetación secundaria en el bosque o la selva tropical y en general en zonas tropicales cálido-húmedas de nuestro país (Ficha de especies CONABIO, 2008).

C. obtusifolia Bertol, es frecuentemente utilizada con fines medicinales (hojas, ramas, tallo, flor, corteza, raíz), artesanales, comestibles (flor), en la construcción (madera) y para forrajeo (Ficha de especies CONABIO, 2008). En la medicina tradicional, además de su uso para el tratamiento de la diabetes, esta planta es utilizada para tratar enfermedades hepáticas, pulmonares y renales; asimismo se le atribuyen propiedades antitusivas, diuréticas, analgésicas, antipiréticas; y, es igualmente utilizada en quemaduras, úlceras provocadas por piquetes de insectos, entre otros padecimientos (Biblioteca Digital de la medicina tradicional Mexicana UNAM, 2009).

Cecropia obtusifolia Bertol es una planta utilizada en México para el tratamiento de DM2, particularmente en los estados de Oaxaca e Hidalgo (Andrade Cetto y Wiedenfeld, 2001). Tradicionalmente las hojas secas de esta planta (15 g) son hervidas en agua (500 mL) y la infusión resultante es bebida durante el transcurso del día como “agua de uso” (Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2001; Andrade-Cetto y Cárdenas Vázquez, 2010).

En la comunidad de Tlanchinol en el estado de Hidalgo, algunas personas utilizan la corteza de la planta para el tratamiento de la enfermedad. De manera tradicional, la corteza seca es preparada en forma de

infusión, y es bebida como “agua de uso”, sin embargo, no existen reportes científicos que confirmen la actividad hipoglucemiante de la misma.

En el contexto experimental, existen reportes que refieren un efecto hipoglucemiante del extracto acuoso y butanólico de las hojas de *C. obtusifolia* Bertol en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ) (Andrade-Cetto y Wiedefeld, 2001). Asimismo, en pruebas clínicas se demostró el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de las hojas de *C. obtusifolia* Bertol administrada a pacientes diabéticos tipo 2 (Revilla-Monsalve *et al.*, 2007) (Andrade-Cetto y Cárdenas Vázquez, 2010).

1.5. Liofilización

La liofilización es una técnica de deshidratación (Praveen-Kumar *et al.*, 2011) que es frecuentemente utilizada en la industria alimentaria y farmacéutica, como método de conservación de las propiedades fisicoquímicas de los productos biológicos. También llamada “secado por congelación” o “criodeshidratación”, esta técnica consiste en la eliminación de agua de un sólido mediante la sublimación de la misma (Costa López *et al.*, 2004). Debido a que este método de conservación suele emplearse en aquellos productos que son sensibles al calor, es considerado uno de los métodos más apropiados para el secado de productos farmacéuticos, extractos acuosos de plantas medicinales, hierbas aromáticas, zumo de frutas, entre otros (Siccha M y Lock de Ugaz, 1995).

El proceso de la liofilización comprende una serie de pasos, en donde el producto que se va a procesar, es congelado mediante exposición al aire muy frío para luego ser colocado en una cámara de vacío, en donde la humedad se sublima y finalmente es eliminada (Siccha M y Lock de Ugaz, 1995).

La eliminación de la humedad, así como la exposición a bajas temperaturas y las condiciones de vacío, durante este proceso, permiten la interrupción de los fenómenos bioquímicos (Costa López *et al.*, 2004) responsables de la descomposición y alteración fisicoquímica de los productos biológicos, permitiendo así prolongar el tiempo de vida útil de los productos hasta por 12 meses (Siccha M y Lock de Ugaz, 1995).

II. JUSTIFICACIÓN

Cecropia obtusifolia Bertol es una planta usada tradicionalmente para el tratamiento de DMT2 en los estados de Oaxaca e Hidalgo, en México. Tradicionalmente las hojas secas de esta planta son hervidas en agua y la infusión resultante es bebida durante el transcurso del día como “agua de uso” (Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2001; Andrade-Cetto y Cárdenas Vázquez, 2010). Sin embargo, Información etnobotánica recabada por el grupo de investigación del Laboratorio de Etnofarmacología de la Facultad de Ciencias (UNAM), reporta que en la comunidad de Tlanchinol en el estado de Hidalgo, algunas personas utilizan la corteza de esta planta como tratamiento para la enfermedad.

La utilización del jugo fresco de la corteza de esta planta se propuso como una forma de extracción directa para obtener una preparación que pueda ser utilizada farmacológicamente y como parte de la búsqueda de nuevas y mejores opciones que puedan ser útiles en el tratamiento de la DMT2.

Actualmente, no existen estudios farmacológicos que prueben el efecto de esta preparación (el jugo fresco de corteza), por lo cual el presente trabajo pretende probar el potencial efecto hipoglucemiante del jugo fresco y liofilizado de corteza de *C. obtusifolia* Bertol en el modelo animal de diabetes (STZ-NA).

III. OBJETIVOS

General:

- ❖ Probar el efecto de *Cecropia obtusifolia* Bertol en los niveles sanguíneos de glucosa en ratas STZ-NA.

Particulares:

- Probar el efecto del jugo fresco de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol en la glucemia de ratas STZ-NA.
- Probar el efecto del liofilizado del jugo fresco de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol en la glucemia de ratas STZ-NA.

IV. HIPÓTESIS

- **Ho1**- La administración del jugo fresco de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol, no tiene efecto hipoglucemiante agudo en ratas STZ-NA.
- **Ha1**- La administración del jugo fresco de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol tiene efecto hipoglucemiante agudo en ratas STZ-NA.
- **Ho2**-La administración del jugo fresco liofilizado de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol, no tiene efecto hipoglucemiante agudo en ratas STZ-NA.
- **Ha2**- La administración del jugo fresco liofilizado de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol tiene efecto hipoglucemiante agudo en ratas STZ-NA.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Colecta en campo de *Cecropia obtusifolia* Bertol

La colecta de *C. obtusifolia* Bertol, se llevó a cabo con la colaboración del grupo de trabajo del laboratorio de Etnofarmacología de la Facultad de Ciencias (UNAM), en la localidad de San Salvador, Tlanchinol, en el estado de Hidalgo.

El material fue identificado *a priori* en el lugar en presencia del Dr. Adolfo Andrade Cetto y posteriormente su identificación fue verificada por el M. en C. Ramiro Cruz Durán del Departamento de Biología Comparada de la Facultad de Ciencias. El ejemplar utilizado para la identificación se encuentra en el Herbario Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de registro 15813.

5.1.1. Obtención y almacenamiento del jugo fresco de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol.

Durante la colecta en campo, se cortaron trozos de la corteza de *C. obtusifolia* Bertol (Imagen 2), que fueron procesados mediante una prensa HAFICO (serie 518 620) hasta extraer el líquido fresco. Todas las muestras del líquido fresco fueron depositadas en contenedores de vidrio y almacenadas inmediatamente en un refrigerador portátil a una temperatura de 4°C, para su traslado a las instalaciones de la UNAM. Las muestras fueron mantenidas bajo refrigeración durante toda la fase experimental en el Laboratorio de Etnofarmacología de la Facultad de Ciencias (UNAM).



Imagen 2. Corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol, por Paola A. Alvarado Rios.

5.2. Liofilización

El líquido fresco extraído de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol, fue transportado del lugar de la colecta a las instalaciones del laboratorio de Etnofarmacología en un refrigerador portátil a 4°C. Posteriormente fue almacenado en un ultracongelador REVCO (Thermo Electron Corporation) a una temperatura de -40°C durante 24 horas para finalmente ser liofilizado en el liofilizador LABCONCO (modelo Freezone 2.5) del Laboratorio de Etnofarmacología.

5.3. Animales de experimentación

Se emplearon ratas de la cepa Wistar de ambos sexos, proporcionadas por el bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM, con una edad aproximada de dos meses, y con un peso entre 200 y 250 gramos.

Los animales fueron separados por sexo y ubicados en jaulas experimentales (2-3 animales por jaula) dentro de las instalaciones del bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM, en donde fueron mantenidos bajo ciclos de luz-oscuridad de 12 horas y a una temperatura de 18-22°C. Todos los animales fueron alimentados con producto comercial especial para roedores (Purina: Rodent Laboratory Chow 5001), teniendo acceso *ad libitum* al agua y alimento durante la fase experimental.

5.4. Inducción de la diabetes en el modelo animal STZ-NA

Los animales (2 meses de edad y peso aproximado de 200-250 kg) en ayuno previo, fueron inyectados intraperitonealmente con 230 g/Kg de Nicotinamida (NA) disuelta en 2 mL de solución fisiológica. Después de 15 minutos fueron inyectados vía intraperitoneal con 65 mg/Kg de estreptozotocina (STZ) disuelta en 1 mL de buffer de citratos. Todos los animales fueron monitoreados durante las siguientes semanas, midiendo los niveles de glucemia cada tercer día para verificar la presencia de hiperglucemia moderada y estable, respecto a los controles sin tratamiento diabetogénico. Se consideraron a los valores promedio \geq a 160 mg/dL en las muestras de sangre, como indicadores de una hiperglucemia moderada y estable.

5.5. Medición de glucosa

Mediante un pequeño corte en la punta de la cola de los animales, se obtuvieron muestras de sangre (gota) que fueron depositadas en tiras reactivas (Accutrend® Glucose de Roche) y analizadas en glucómetros (Accutrend® GC). Cada medición en los glucómetros se realizó por duplicado. Todos los procedimientos experimentales realizados con los animales fueron realizados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 062 200-1999 sobre el cuidado uso de los animales de laboratorio.

5.6. Cálculo de la dosis de administración del jugo de *Cecropia obtusifolia* Bertol

A. Jugo fresco:

Las dosis fueron calculadas con base al uso tradicional de la planta. A partir del jugo fresco (110 mL) extraído de la corteza de *C. obtusifolia* Bertol, se realizó el cálculo de la dosis por animal (con un peso de 250 gramos) tomando como referencia que una persona de 70 kg de peso corporal, ingiere este volumen en un día. Con base en lo anterior, se estableció esta dosis como la dosis mayor. La dosis menor fue considerada como la cuarta parte del volumen de la dosis mayor, esto partiendo del hecho de una persona suele racionar la ingesta del extracto en pequeñas tomas (aproximadamente 4 tomas) a lo largo del día, ya que la emplea como “agua de uso”, y no consume todo el volumen en una sola toma.

B. Jugo fresco liofilizado:

Del volumen del jugo fresco extraído de la corteza de *C. obtusifolia* Bertol se obtuvieron 2.177 g del jugo liofilizado. La dosis se calculó suponiendo que una persona de 70 kg tomaría dicha cantidad (2.177 gramos), la cual se estableció como la dosis menor. La dosis mayor se estableció como 10 veces la dosis menor (x10).

5.7. Diseño experimental

Se establecieron 7 grupos (3 control y 4 experimentales), con un tamaño de muestra (n) de 11 individuos por grupo. Se midió la glucosa en sangre de cada individuo antes de recibir el tratamiento correspondiente en cada grupo (Cuadro 2) y se consideró esta medición inicial como el Tiempo 0 (T0).

Posteriormente cada grupo recibió su respectivo tratamiento, administrado vía oral y en una sola toma, mediante una cánula gastroesofágica introducida manualmente. Una vez fue administrado el tratamiento, se midieron en 3 tiempos los valores de glucosa en sangre, a intervalos de 60 minutos, en el tiempo 60 (T60), 120 (T120) y 180 (T180).

Cuadro 2. Diseño Experimental

	GRUPO	TRATAMIENTO
GRUPOS CONTROL	A. Grupo control no diabético	1.5 mL de solución fisiológica al 9%
	B. Grupo control diabético	1.5 mL de solución fisiológica al 9%
	C. Grupo control diabético + glibenclamida	5mg/kg de glibenclamida
GRUPOS EXPERIMENTALES	D. Diabético + jugo de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol	Jugo fresco de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol en dosis mayor de 1.6 mL/kg
	E. Diabético + jugo de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol	Jugo fresco de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol en dosis menor de 0.4 mL/kg
	F. Diabético + jugo liofilizado de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol (x10)	Jugo fresco liofilizado de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol en dosis mayor de 0.28 mg/kg.
	G. Diabético + jugo liofilizado de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol	Jugo fresco liofilizado de corteza de <i>C. obtusifolia</i> Bertol en dosis menor de 0.028 mg/kg.

5.8. Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados estadísticamente con la prueba de *t* de *student*, en donde se compararon: 1) Los resultados de cada grupo respecto al control diabético, 2) Los resultados de cada grupo respecto a su propio tiempo 0 (T0), y 3) Los resultados de los grupos D y E respecto a los grupos F y G. Se consideraron significativos los valores con $p \leq 0.05$.

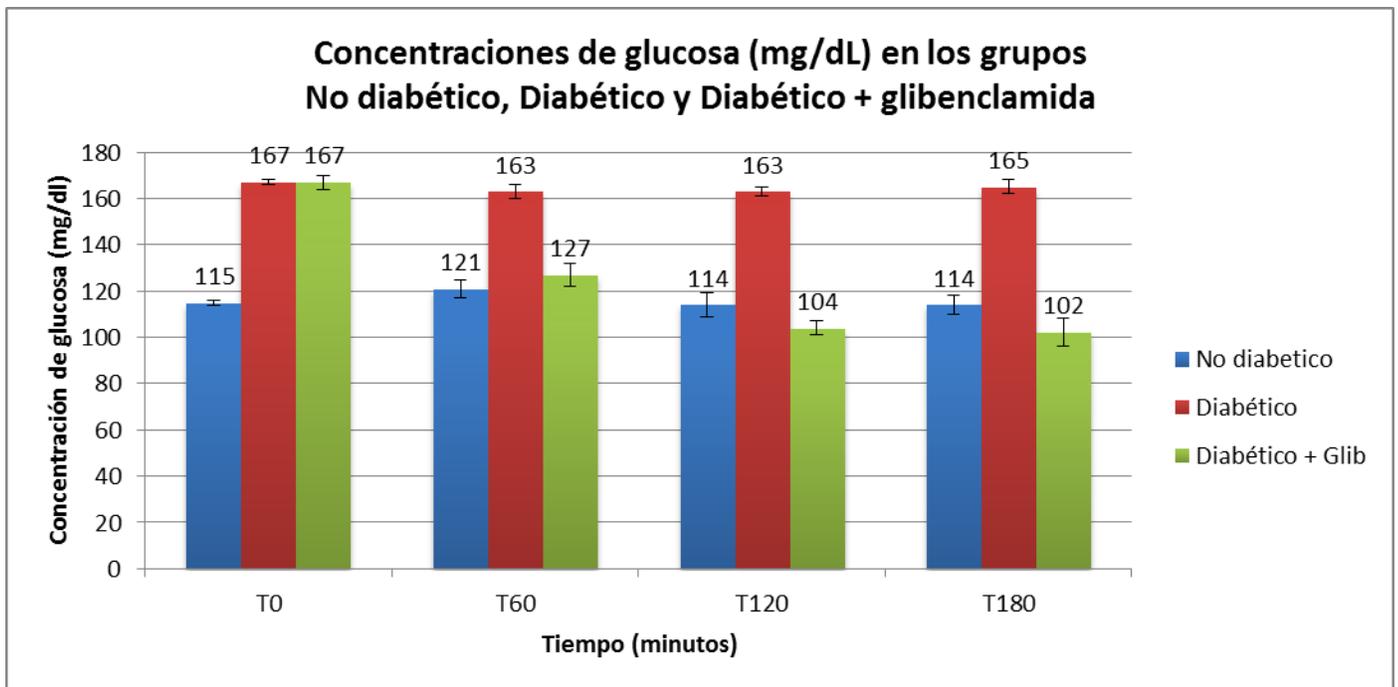
VI. RESULTADOS

Los valores representados en el cuadro 3, corresponden a las medias \pm error estándar de las concentraciones de glucosa en sangre (mg/dL) antes (T0) y después (T60, T120, T180) de los tratamientos y de la administración de los extractos de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol; señalando los valores que son estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$), en cada grupo respecto al grupo control diabético y en cada grupo respecto su propio tiempo cero (T0).

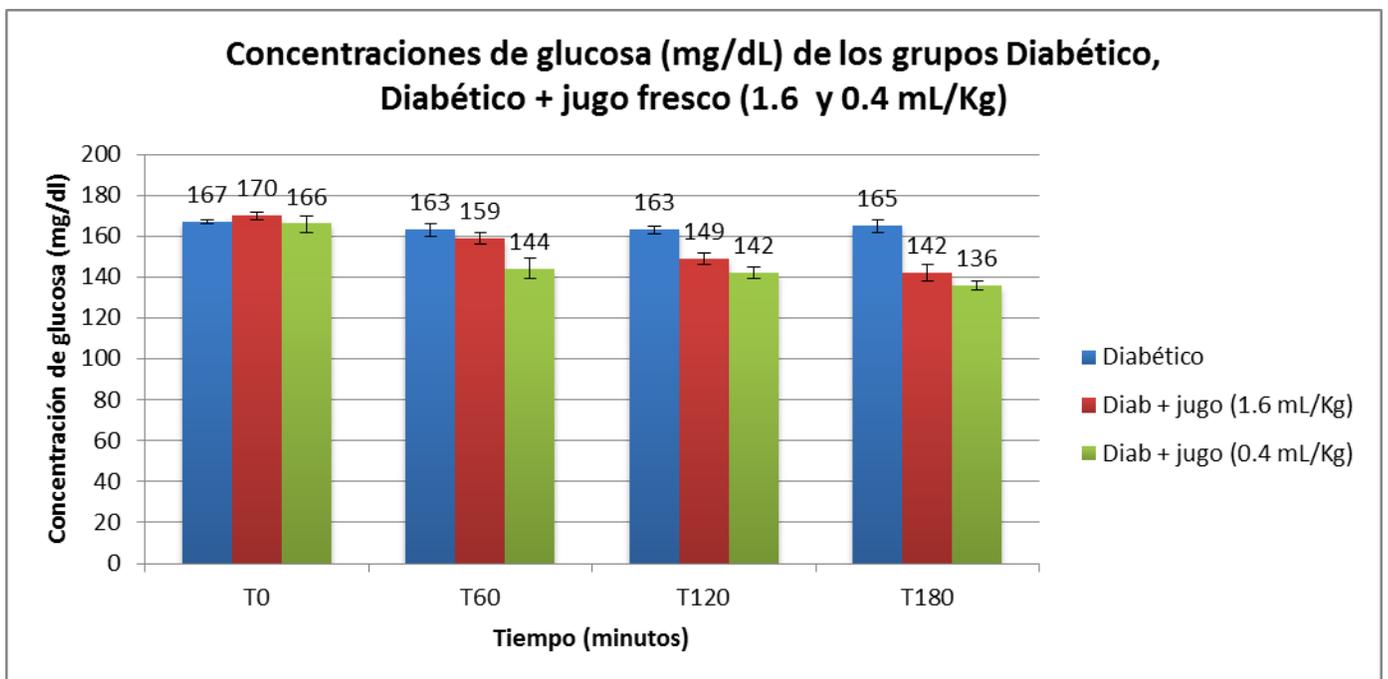
Cuadro 3. Efecto hipoglucemiante del jugo de corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol en ratas tratadas con STZ-NA.

Grupos	Glucosa sanguínea (mg/dL)			
	T0	T60	T120	T180
A. No diabético	115 \pm 1 ^a	121 \pm 4 ^a	114 \pm 5 ^a	114 \pm 4 ^a
B. Diabético	167 \pm 1	163 \pm 3	163 \pm 2	165 \pm 3
C. Diabético + glibenclamida	167 \pm 3	127 \pm 5 ^{1 a}	104 \pm 3 ^{1 a}	102 \pm 6 ^{1 a}
D. Diabético + Jugo corteza dosis 1.6 mL/kg	170 \pm 2	159 \pm 3 ^{1 b *}	149 \pm 3 ^{1 a b *}	142 \pm 4 ^{1 a}
E. Diabético + Jugo corteza dosis 0.4 mL/kg	166 \pm 4	144 \pm 5 ^{1 a}	142 \pm 3 ^{1 a}	136 \pm 2 ^{1 a}
F. Diabético + Jugo corteza liofilizado dosis x10 (0.28 mg/kg)	170 \pm 4	140 \pm 4 ^{1 a}	134 \pm 4 ^{1 a}	134 \pm 5 ^{1 a}
G. Diabético + Jugo corteza liofilizado dosis tradicional (0.028 mg/kg)	167 \pm 2	144 \pm 2 ^{1 a}	137 \pm 2 ^{1 a}	138 \pm 1 ^{1 a}

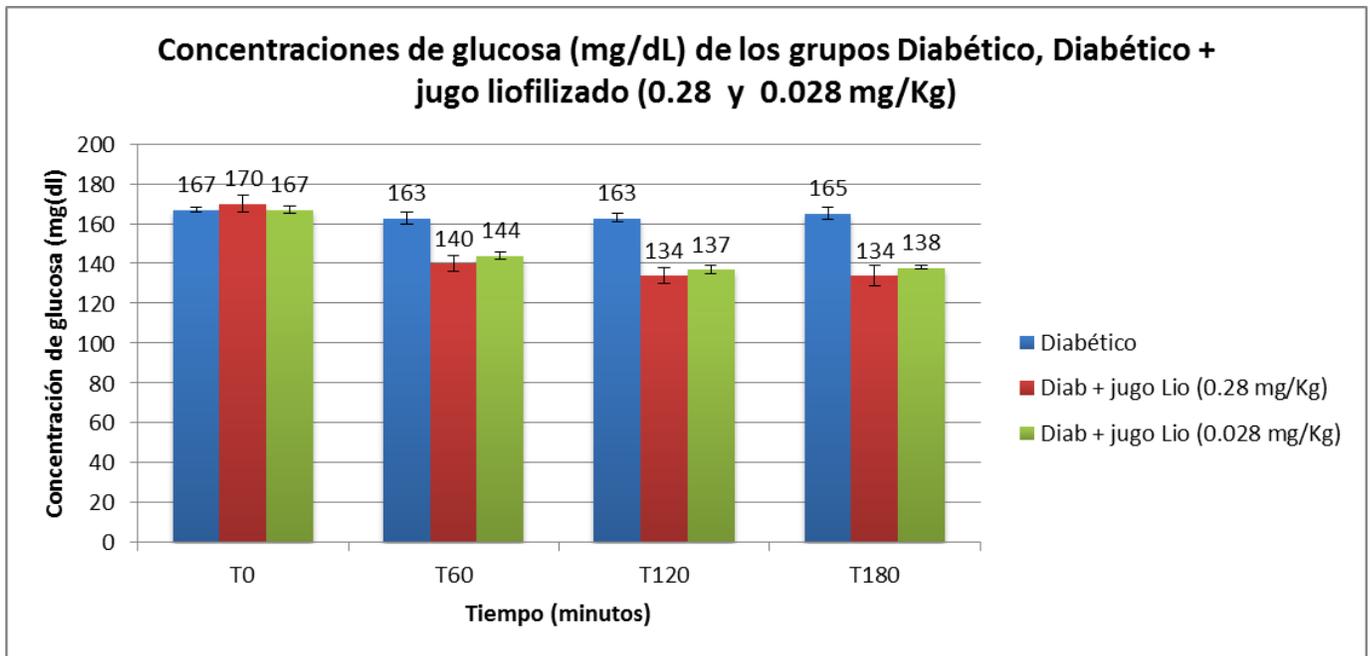
$n = 11$. Los valores representan la media \pm error estándar. **1**. Significativo contra el tiempo cero de su propio grupo, **a**. Significativo contra el grupo control diabético, **b**. Significativo contra el grupo F, * Significativo contra el grupo G. ($p < 0.05$).



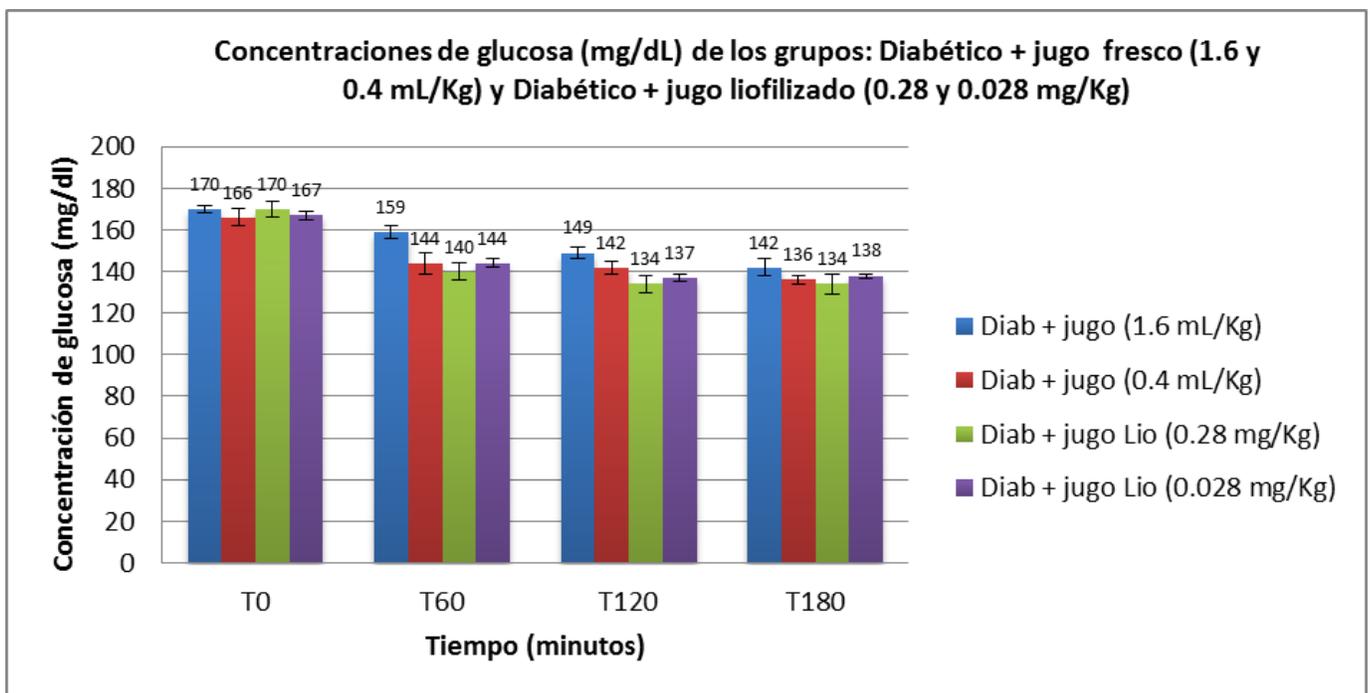
Gráfica 1. Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: No diabético, Diabético y Diabético + glibenclamida (Glib). Los valores se presentan como la media \pm error estándar, n= 11.



Gráfica 2. Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: Diabético, Diabético + jugo fresco (1.6 mL/Kg) y Diabético + jugo fresco (0.4 mL/Kg). Los valores se presentan como la media \pm error estándar, n= 11.



Gráfica 3. Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: Diabético, Diabético + jugo liofilizado (0.28 mg/Kg) y Diabético + jugo liofilizado (0.028 mg/Kg). Los valores se presentan como la media \pm error estándar, n= 11.



Gráfica 4. Concentraciones de glucosa (mg/dL) en los grupos: Diabético + Jugo fresco (1.6 mL/Kg y 0.4 mL/Kg) y Diabético + jugo liofilizado (0.28 mg/Kg y 0.028 mg/Kg). Los valores se presentan como la media \pm error estándar, n= 11.

VII. DISCUSIÓN

En México, la diabetes tipo 2 es la primera causa de muerte y de incapacidad prematura en la población (Aguilar-Salinas y Rojas Martínez, 2012). Debido a lo anterior y en general al grave problema que representa la incidencia de esta enfermedad entre la población mexicana, en el ámbito científico se han realizado diversas investigaciones con el fin de encontrar nuevas y mejores opciones terapéuticas para tratar esta enfermedad. Tal es el caso de las plantas con potencial terapéutico utilizadas en la medicina tradicional.

Se tiene conocimiento de que en México, una parte importante de la población recurre a las plantas medicinales para tratar dicha enfermedad (Andrade-Cetto y Heinrich, 2005) y (Romero-Cerecero *et al.*, 2009), sin embargo en muchos casos no existen estudios formales que validen o fundamenten su uso terapéutico tradicional.

Cecropia obtusifolia Bertol es una planta ampliamente conocida en México por su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2. A nivel experimental, Andrade-Cetto y Wiedenfeld en el 2001, demostraron el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso y butanólico de las hojas de esta planta en ratas diabéticas. En otro estudio, Revilla-Monsalve y colaboradores en el 2007, reportaron el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de las hojas de esta planta en pacientes diabéticos; sin embargo, hasta ahora no se habían realizado estudios formales en donde se probara el efecto hipoglucemiante de la corteza de esta planta con esta preparación en particular.

Modelo STZ-NA

La inducción de la diabetes experimental animal mediante el uso del modelo STZ-NA propuesto por Masiello y colaboradores en 1998, fue exitosa de acuerdo con los niveles de glucosa hallados en los grupos A y B. Al comparar los niveles de glucosa (mg/dL) entre los grupos no diabético y diabético, se observaron diferencias significativas desde el tiempo T0 y hasta el tiempo T180. Asimismo, cabe mencionar que los valores de glucosa obtenidos en este trabajo concuerdan con los reportados para la diabetes de característica estable y moderada mencionada por Masiello y colaboradores en 1998.

En cuanto a la respuesta a la glibenclamida, se observaron diferencias significativas al comparar los niveles de glucosa en el grupo C (diabético + glibenclamida) contra el tiempo cero de su propio grupo y contra el grupo control diabético. Pudiéndose observar una respuesta a la glibenclamida a partir del tiempo T60 y hasta el tiempo T180, lo cual se refleja en la disminución significativa de los niveles de glucosa en este grupo. Esta respuesta a las sulfonilureas (en este caso con la glibenclamida) concuerda con lo señalado en el modelo de Masiello y colaboradores en 1998, en alusión a la respuesta fisiológica de las sulfonilureas en el modelo animal STZ-NA, y a la condición presente en la diabetes tipo 2 humana, que es la disminuida pero conservada secreción de insulina pancreática.

Grupos experimentales

- **Efecto hipoglucemiante en los grupos experimentales**

Los resultados obtenidos en los grupos experimentales **D** (*diabético + jugo 1.6 mL/kg*) y **E** (*diabético + jugo 0.4 mL/kg*), mostraron diferencias significativas al comparar los resultados de cada grupo contra el tiempo cero de su propio grupo, observándose una disminución en los niveles de glucosa (mg/dL) a partir de tiempo T60 y hasta el tiempo T180 en ambos grupos. Así mismo, al comparar los resultados de los grupos contra el grupo control diabético, se observó una disminución significativa en los niveles de glucosa en ambos grupos, indicando la existencia de un efecto hipoglucemiante producido por el extracto de jugo fresco, dicho efecto se presentó en el grupo D desde el tiempo T120 hasta el tiempo T180, y en el grupo E desde el tiempo T60 hasta el T180.

En los grupos **F** (*diabético + jugo liofilizado 0.28 mg/kg*) y **G** (*diabético + jugo liofilizado 0.028 mg/kg*) se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa (mg/dL) de ambos grupos, tanto al comparar contra el tiempo cero de su propio grupo, como al comparar contra el control diabético, observándose un efecto hipoglucemiante desde el tiempo T60 hasta el tiempo T180 en ambos grupos.

- **Comparación de la actividad hipoglucemiante del jugo fresco y el jugo liofilizado**

Los resultados obtenidos al comparar los grupos D y E (*jugo fresco 1.6 y 0.4 ml/Kg*) con los grupos F y G (*jugo Liofilizado 0.28 y 0.028 mg/Kg*) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa (mg/dl) en el grupo E (*jugo fresco 0.4 ml*) respecto al grupo F y G (*jugo Liofilizado 0.28 mg y 0.028 mg*).

Por otro lado, al comparar la actividad hipoglucemiante del grupo D (*jugo fresco 1.6 ml*) con los grupos F y G, se observaron diferencias significativas en los niveles de glucosa (mg/dl), desde el tiempo T60 y hasta el tiempo T120, sin embargo en el tiempo T180 no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados muestran que el Jugo liofilizado (*0.28 mg y 0.028 mg*) parece tener una mejor actividad hipoglucemiante que el Jugo fresco de la corteza (*1.6 ml*).

En el ámbito experimental el proceso de liofilización ha sido anteriormente utilizado como un método de conservación para detener la degradación de compuestos sensibles presentes en extractos frescos (jugo) (Gomase *et al.*, 2011). El efecto hipoglucemiante observado al utilizar el extracto liofilizado, indica que además de mantenerse la actividad biológica del jugo liofilizado, éste mostró una mejor respuesta inicial que los grupos trabajados con el jugo fresco. Estos resultados concuerdan con lo señalado en estudios previos, respecto a las condiciones establecidas durante el proceso de liofilización, las cuales permiten minimizar los efectos de la oxidación y otros procesos de degradación, que pudieran afectar la actividad terapéutica del extracto (Praveen-Kumar *et al.*, 2011).

Los extractos de la corteza *C. obtusifolia* Bertol, probados en el presente estudio, mostraron una reducción significativa en los niveles de glucosa en las ratas tratadas, dicho efecto concuerda con algunos estudios previos realizados con el extracto acuoso y butanólico, en donde se comprobó la actividad hipoglucemiante de las hojas de esta planta (Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2001). Esto podría indicar la presencia de compuestos químicos similares en las hojas de la planta y en la corteza, sin embargo actualmente no se conocen reportes del análisis fitoquímico de la corteza de esta planta.

En estudios previos realizados con el extracto acuoso y butanólico de *C. obtusifolia* Bertol (Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2001), se identificaron al ácido clorogénico y a la isoorientina como los principales componentes químicos involucrados en la actividad hipoglucemiante de las hojas de la planta. Estudios posteriores desarrollados por Andrade-Cetto y Heinrich en 2005, señalaron que el posible mecanismo de acción responsable de dicha actividad hipoglucemiante, se basa en la reducción de la producción hepática de glucosa. Dicho planteamiento se basa en el efecto inhibitorio que posee el ácido clorogénico sobre la glucosa-6-fosfato traslocasa en el hígado, y a la potente actividad antioxidante atribuida a la isoorientina.

Si bien el presente trabajo abarca únicamente las primeras etapas en la investigación etnofarmacológica de este tipo de extracto (jugo fresco), cabe señalar que de los resultados obtenidos podrían derivarse otros estudios a futuro, que incluyan aspectos como la caracterización fitoquímica del extracto, la determinación de los principios activos involucrados, el posible mecanismo de acción, así como estudios toxicológicos y posibles efectos secundarios. El estudio integral de los diversos aspectos de las plantas utilizadas en la medicina tradicional, así como la búsqueda de nuevas técnicas

de extracción y preparaciones, podría ser de gran utilidad en el futuro para el desarrollo de nuevos medicamentos como los fitofármacos, que forman ciertamente parte importante de todo el arsenal terapéutico disponible para el control y manejo de la diabetes y muchas otras enfermedades.

VIII. CONCLUSIONES

- En este trabajo se demostró experimentalmente el efecto hipoglucemiante de la corteza de *Cecropia obtusifolia* Bertol en la preparación de jugo fresco y jugo fresco liofilizado, administrado a ratas tratadas con estreptozotocina y nicotinamida (STZ-NA).
- La administración del jugo fresco liofilizado de *C. obtusifolia* Bertol con las dosis de 0.28 mg/kg y 0.028 mg/kg, tiene efecto hipoglucemiante en ratas tratadas con estreptozotocina y nicotinamida (STZ-NA).
- La administración del jugo fresco de *C. obtusifolia* Bertol en las dosis de 1.6 mL/kg y 0.4 mL/kg, tiene efecto hipoglucemiante en ratas tratadas con estreptozotocina y nicotinamida (STZ-NA).
- El Modelo STZ-NA es un modelo funcional para la inducción experimental de hiperglucemia en animales, siendo de gran utilidad para estudios relacionados con la actividad hipoglucemiante de plantas utilizadas en la medicina tradicional.

IX. LITERATURA CITADA

ADA. American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 36 (1), 67-74.

Aguilar-Bryan, L., Hiriart Urdanivia, M., Lerman Garber, I., Loperena Oropeza, G. (2009). Azúcar, Azúcar...Una enfermedad llamada diabetes. *Archipiélago*, 17 (65): 25-31.

Aguilar-Salinas, C., Rojas-Martínez, R. (2012). Epidemiología de la Diabetes y el síndrome metabólico en México. *Ciencia*, 63(1), 36-45.

Aguilar Salinas, C. (2002). Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Ciencia*, 53, 63-71.

ALAD. Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2012). Guías ALAD De Diagnóstico, Control Y Tratamiento De La Diabetes Mellitus Tipo 2.

Andrade-Cetto, A., Wiedenfeld, H. (2001). Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 78, 145-149.

Andrade-Cetto, A. & Heinrich, M. (2005). Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3):325-348.

Andrade-Cetto, A., Cárdenas-Vázquez, R. (2010). Gluconeogenesis inhibition and phytochemical composition of two *Cecropia* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 130, 93-97.

Andrade-Cetto, A. (2011). Hypoglycemic effect of *Smilax moranensis* root on N5-STZ diabetic rats. *Pharmacologyonline* 1, 111-115.

Andrade-Cetto, A., Heinrich, M. (2011). From the field into the lab: useful approaches to selecting species based on local knowledge. *Frontiers in Pharmacology*, 2 (20), 1-5.

Andrade-Cetto, A., Rubalcaba Mares, ML. (2012). Hypoglycemic effect of the *Rhizophora Mangle* Cortex on STZ-NA Induced Diabetic Rats. *Pharmacologyonline* 3, 1-5.

Andrade-Cetto, A., Medina-Hernández, A. E. (2013). Hypoglycemic effect of *Bromelia plumieri* (E. Morren) L.B. Sm., leaves in STZ-NA-induced diabetic rats. *Frontiers in Pharmacology*, 4 (36), 1-4.

Arias-Díaz, J., Balibrea, J. (2007). Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. *Nutrición Hospitalaria*, 22(2), 160-68.

Barba de Piña Chan, B. (2002). Diabetes y medicina tradicional en México. *Ciencia*, 53, 18-23.

Biblioteca Digital de la medicina tradicional Mexicana (2009), UNAM. Consultado el 11 de Noviembre del 2013, en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Guarumbo&id=7649>

Cerezo Huerta K, Yáñez Telles G, Aguilar Salinas CA, Mancilla Díaz JM. (2013). Funcionamiento cognoscitivo en la diabetes tipo 2: una revisión. *Salud Mental*, 36 (2), 167-175.

Contreras, F., Romero, B., Suárez, N., González, M., Fouilloux, C., Guevara, E., Betancourt, MC., Torres, D., Velasco, M. (2002). Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*, 21 (2), 148-155. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642002000200003&script=sci_arttext

Crespí-Monjo, M., Delgado-Sánchez, O., Ventayol Bosch, P., Lafuente Fló, A., Piñedo-Blanco, M., Escrivá-Torralva, A., Puigventós-Latorre, F., Martínez-López, I. (2004). *Farmacia Hospitalaria*, 28 (6), 426-432.

Costa López, J. Cervera March, S. Cunill García, F. Esplugas Vidal, S. Mans Teixidó, C. Mata Álvarez, J. (2004). *Curso de ingeniería química: introducción a los procesos, las operaciones unitarias y los fenómenos de transporte (p. 69)*. España: Reverté.

Cheng, A. Y. Y., Fantus, I. G. (2005). Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association journal*, 172 (2), 213-226.

Eddouks, M., Chattopadhyay, D., Zeggwagh, N. (2012). Animal models as tools to investigate antidiabetic and anti-inflammatory plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012: 142087.

ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. (2012). Evidencia para la política pública en Salud. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. *Instituto Nacional de Salud Pública*.

Esquivel-Gutiérrez E R., Noriega-Cisneros R., Bello-González M A., Saavedra-Molina A., Salgado-Garciglia R. (2012). Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas. *Biológicas*, 14(1), 45-52.

Ficha de especies, CONABIO (2008). Consultado el 11 de Noviembre del 2013, en: http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/doctos/49-morac3m.pdf

Fröde, T. S., Medeiros, Y. S. (2008). Animal models to test drugs with potencial antidiabetic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 115 (2), 173-183.

García-Luján, C., Pérez-Hernández, B E., Martínez-Romero, A., Castro-Barraza, F. (2009). Uso de las plantas medicinales y suplementos dietéticos para el control glucémico de la diabetes. *Revista Chapingo Serie Zonas Áridas*, 8 (3), 229-239.

Gomase P. V., Rangari V. D., Verma P. R. (2011). Phytochemical evaluation and hepatoprotective activity of fresh juice of young stem (tender) bark of *Azadirachta indica* A. Juss. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3(2), 55-59.

Guillén-González, M. A. (2002). Diabetes mellitus: cómo se manifiesta, cómo evoluciona y cómo se complica. *Ciencia*, 53, 54-62.

Hernández Ávila M, Olaíz Fernández G. (2002). La diabetes y el mexicano: un reto para la salud pública. *Ciencia*, (53), 8-17.

Hiriart, M. (2002). La historia natural de la diabetes. *Ciencia*, 53, 4-7.

Hiriart, M., Vidaltamayo, R. (2002). Cuestión de hormonas: el papel de las hormonas del páncreas en la salud y en la diabetes. *Ciencia*, 53, 36-45.

Infante Figueroa, M., Garza Ocañas, L., Garza Ocañas, F., Alcaraz Contreras, Y., Monroy Torres, R., Ramírez Gómez, XS. (2010). Uso de las plantas medicinales y comestibles para el tratamiento de la diabetes mellitus en el municipio de Guanajuato, Guanajuato, México. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 10.

Justil G, C., Angulo H, P., Justil G, H., Arrollo A, J. (2015). Evaluación de la actividad hipoglucemiante del extracto acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en ratas con diabetes inducida por aloxano. *Rev Inv Vet Perú*, 26(2): 206-212.

King, Aileen J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166, 877-894.

Kumar, V., Tripathi, M.K., Chauhan, P.K., Singh, P.K. (2013). Different non-pharmacological approaches for management of type 2 diabetes. *Journal of Diabetology*, 1:6.

Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D., Novelli, M., Ribes, G. (1998). Experimental NIDDM: Development of a New Model in Adult Rats Administered Streptozotocin and Nicotinamide. *Diabetes*, 47(2), 224-229.

Masiello, P. (2006). Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic β -cell mass. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38, 873-893.

Mateos Santa Cruz, N., Zacarías Castillo, R. (2002). Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus. *Revista Hospital General Dr. M. Gea González*, 5 (1-2), 33-41.

Moreno Altamirano, L., García García J J., Soto Estrada, G., Capraro, S., Limón Cruz, D. (2014). Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. *Rev Med Hosp Gen Méx*, 77 (3):86-95.

Nagashima, K., Takahashi, A., Ikeda, H., Hamasaki, A., Kuwamura, N., Yamada, Y., Seino, Y. (2004). Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes research and Clinical Practice*, 66, 75-78.

Organización Mundial de la Salud, OMS (2013). Consultado el 5 de julio del 2013, en: <http://www.who.int/diabetes/es/>

Praveen-Kumar, G., Prashanth, N., Chaitanya-Kumari, B. (2011). Fundamentals and applications of lyophilization. *Journal of Advanced Pharmaceutical Research*, 2 (4), 157-169.

Prieto-González, S., Garrido-Garrido, G., González-Lavaut, J. A., Molina-Torres, J. (2004). Actualidad de la Medicina Tradicional Herbolaria. *CENIC Ciencias Biológicas*, 35 (1), 19-36.

Revilla-Monsalve M. C., Andrade-Cetto, A., Palomino-Garibay, MA., Wiedenfeld H., Islas-Andrade, S. (2007). Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* Bertol aqueous extract on type 2 diabetic patients. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(3), 636-640.

Rodríguez Bolaños RA, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. (2010). Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 28 (6), 412-20.

Roldán Vences, A., Ojeda Cruz, G., Roldán Vences, E. (2011). Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 54 (1), 28-40.

Romero-Cerecero, O., Reyes-Morales, H., Aguilar-Santamaría, L., Huerta-Reyes, M., Tortoriello-García, J. (2009). Use of medicinal plants among patients with diabetes mellitus type 2 in Morelos, México. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 8(5), 380-388.

Siccha, A., Lock de Ugaz, Olga. (1995) Liofilización. *Revista de Química*, 9 (2), 173-183.

Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-Nicotinamide-induced diabetes in rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481–90.

Sistema de información cultural, CONACULTA (2013). Consultado el 20 de abril del 2014, en: http://sic.conaculta.gob.mx/ficha.php?table=museo&table_id=503

Soejarto, D. D., Fong, H. H. S., Tan, G. T., Zhang, H. J., Ma, C. Y., Franzblau, S. G., Gyllenhaal, C., Riley, M. C., Kadushin, M. R., Pezzuto, J. M., Xuan, L. T., Hiep, N. T., Hung, N. V., Vu, B. M., Loc, P. K., Dac, L. X., Binh, L. T., Chien, N. Q., Hai, N. V., Bich, T. Q., Cuong, N. M., Southavong, B., Sydara, K., Bouamanivong, S., Ly, H. M., Tran Van Thuy, Rose, W. C., Dietzman, G. R. (2005). Ethnobotany/ethnopharmacology and mass bioprospecting: Issues on intellectual property and benefit-sharing. *Journal of Ethnopharmacology*, 100 (1), 15–22.