



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Efecto del extracto acuoso de la raíz de *Ibervillea sonora*
("Wereke") sobre el metabolismo de la glucosa en ratas
macho con malnutrición perinatal**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIOLOGA

P R E S E N T A:

Sánchez Tovar Daniela



**DIRECTOR DE TESIS:
Biol. Dulce Jocelyn Bustamante Valdez**

**Ciudad Universitaria, CD. MX.
2023**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I. Dedicatoria

Con gran afecto y cariño le dedico este trabajo a Gabriel, quien llegó y cambio mi universo sin previo aviso. Gracias por inspirarme día a día a luchar por mis sueños, permitirme compartir contigo mi pequeño mundo y expandirlo, por brindarle un nuevo sentido a mi existencia y brindarme la dicha más grande del mundo, ser tu tía.

Recuerda siempre seguir tus sueños y apropiarte de tu propio camino, puesto que “los hombres no se hacen en el silencio, sino en la palabra, en la acción, en la reflexión” como escribió alguna vez Paulo Freire.

En la espera del momento en el que puedas interpretar estas líneas y regreses a ellas las veces que sean necesarias, brindándote fortaleza cada que las necesites.

II. Agradecimientos institucionales

A la Universidad Nacional Autónoma de México por mi formación académica.

A la Facultad de Ciencias por el apoyo del personal académico y administrativo.

Al laboratorio de Biología Animal Experimental por permitirme formar parte y hacer uso de las instalaciones para mi investigación, así como a los proyectos Académicos-PAPPIT-AI207419 y IA207521.

Al taller de química por permitirme hacer uso de sus instalaciones para el desarrollo de este proyecto.

A la Biol. Dulce J. Bustamante Valdez por todo su apoyo en la planeación y elaboración de este trabajo de investigación, por toda la paciencia y tiempo brindados durante este proyecto, así como el acompañamiento incondicional en mi formación.

A la Dra. Pilar Durán Hernández, por la gran oportunidad de adquirir nuevos aprendizajes y por brindarme su apoyo, tiempo y conocimientos en la elaboración de este proyecto.

A la Dra. Patricia Guevara Fefer, por el tiempo, retroalimentación y todo su apoyo en este proyecto.

A la M. en C. Beatriz Zúñiga Ruíz, por el apoyo técnico y retroalimentación en el desarrollo de la parte fitoquímica de este proyecto.

Al Dr. Alonso Martínez Canabal, por la retroalimentación y apoyo en el análisis estadístico y de redacción de este proyecto.

Al Dr. Martín Alejandro Fuentes Cano, por el apoyo técnico y acompañamiento en la elaboración de este proyecto.

A los miembros de mi jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis, por su retroalimentación y consejos para enriquecer este trabajo.

Dra. Josefina Herrera Santoyo

Dra. Eva Aguirre Hernández

Biol. Dulce Jocelyn Bustamante Valdez

Dra. Pilar Durán Hernández

Dra. Lizeth Mariel Zavala Ocampo

III. Agradecimientos personales

A Andrea, una mujer maravillosa y amable, de quien he aprendido ante su reflejo más de mí y de las virtudes del infortunio, quien poco a poco se ha convertido en mi lugar seguro, al cual pertenecer, impulsándome a seguir mis sueños, rompiendo sus propios paradigmas, incluso aunque al hacerlo eso me llevara lejos.

A Francisco, un hombre de semblante firme y noble corazón, por brindarme siempre un hogar donde florecer, quien siempre permaneció cerca, silencioso, para sostener mi mano y apoyarme incondicionalmente, por aceptarme en esencia, a pesar de ser tan distintos, pero similares a la vez.

A mi hermana Karla, la persona más capaz, por ser mi compañera de vida desde antes de nacer, por compartir anécdotas y cariño incondicional, por el apoyo en todas las etapas de vida, por alegrarte en mi dicha y enfurecer en mi desconsuelo, por permitirme conocer un nuevo mundo cantando siempre al sol como la cigarra.

A mi hermano Andrés, por los devenires que nos aguardan y de quien he aprendido que siempre se puede volver a comenzar.

A Pepe, por brindarme su cariño incondicional, por ser mi mejor amigo y compañero, por coincidir en la misma línea temporal, por permitirme conocer la forma de amor más sincera que alguien puede experimentar.

A Dulce, por brindarme todo su tiempo, paciencia, recursos y conocimientos, por siempre creer en mí, por todas las risas, por buscar nuevas formas de trabajar adecuándose a mí, por compartir su pasión por la ciencia conmigo y ser una gran profesora, amiga y guía.

A Martín, por brindarme su amistad y calidez, por todas sus enseñanzas y sabios consejos dentro y fuera del laboratorio, por su apoyo incondicional, por todas las experiencias, por las anécdotas que enriquecieron y amenizaron mi camino en el mundo de la investigación experimental.

A mis amigos, Andi por las conversaciones intensas y por la enseñanza. A Itzi, por todas las experiencias compartidas y consejos. A Axel por acompañarme en todo este camino desde la primera clase, por todas las caminatas en campo y siempre ser auténtico.

A Sara, por todo su apoyo incondicional, por siempre creer en mí, incluso más que yo misma, por sus sabios consejos, por compartir todo su conocimiento, por las pláticas infinitas, y las risas de combi, por el tiempo de calidad, por estar siempre en los momentos más difíciles, por compartir sus sueños conmigo e inspirarme a apuntar lejos, por estar presente en este proceso, las metas por cumplir y museos por visitar.

A mis compañeros de laboratorio, Ale, Jesús y Yael, por todo su apoyo durante nuestra estancia en el taller, por todos sus consejos, risas y compañía durante esta etapa de nuevos aprendizajes y retos, por hacer más amigable mi acercamiento a el mundo de la ciencia experimental.

Índice

I.	Dedicatoria	ii
II.	Agradecimientos institucionales	iii
III.	Agradecimientos personales	iv
V.	Abreviaturas	ix
1.	Resumen.....	1
2.	Introducción	2
3.	Antecedentes	5
3.1.	Metabolismo energético en mamíferos.....	5
3.1.1.	Metabolismo de la glucosa.....	6
3.2.	La malnutrición.....	7
3.2.1.	Malnutrición en etapas tempranas del desarrollo.....	9
3.3.	Medicamentos para la regulación de la glucosa	12
3.4.	Medicina tradicional.....	14
3.4.1.	Uso de plantas en la regulación de la glucosa.....	16
3.4.2	“Wereke” (<i>Ibervillea sonora</i> (S.Watson) Greene)	18
3.4.3	Uso de “Wereke” en el control de la glucosa.....	19
4.	Justificación	21
5.	Hipótesis.....	21
6.	Objetivos	22
6.1.	Objetivo general	22
6.2.	Objetivos particulares	22
7.	Método.....	22
7.1	Material vegetal	22
7.1.1.	Obtención del extracto acuoso de “Wereke” (EAW)	23
7.2.	Animales.....	23
7.3.	Dietas.....	23
7.3.1.	Dieta control.....	23
7.3.2.	Dieta de cafetería	24
7.4.	Protocolo de malnutrición	25
7.5.	Curvas de crecimiento.....	26
7.5.1.	Registro de peso semanal	26

7.5.2.	Registro de talla.....	26
7.5.3.	Consumo de alimento	26
7.6.	Prueba de tolerancia a la glucosa (PTG).....	27
7.7.	Ensayo biológico.....	27
7.7.1.	Protocolo “Wereke”-Glucosa (W-G)	27
7.7.2.	Protocolo Glucosa-“Wereke” (G-W)	28
7.7.3.	Efectos de extracto acuoso de “Wereke” (EAW) sobre la insulina	28
7.8.	Análisis de muestras para el metabolismo de la insulina	29
7.9.	Análisis estadístico	30
8.	Resultados	30
8.1.	Curvas de crecimiento.....	30
8.2.	Prueba de tolerancia de la glucosa (PTG).....	32
8.3.	Efecto del extracto acuoso de “Wereke” sobre el metabolismo de la glucosa	34
8.3.1.	En el grupo control	34
8.3.2.	Grupo malnutrido.....	36
8.4.	Comparación entre grupos.....	39
8.5.	Respuesta de la insulina post-textracto	42
9.	Discusión	44
10.	Conclusiones.....	49
11.	Perspectivas	49
12.	Referencias.....	51

IV. Índice de Figuras

Figura	Nombre	Página
1	Efectos de la malnutrición en el ciclo vida.....	10
2	<i>Ibervillea sonora</i> (“Wereke”).....	19
3	Diseño experimental de animales	25
4	Protocolos de administración del extracto acuoso de “Wereke”.....	28
5	Protocolo del metabolismo de la insulina	29
6	Peso.....	31
7	Talla.....	31
8	Consumo de alimento.....	32
9	PTG de los grupos Co y Mlp	33
10	Promedio del área bajo la curva de la PTG basal.....	33
11	Curvas de tolerancia a la glucosa del Co	34
12	Área bajo la curva de la PTG, W-G y G-W del Co.....	35
13	Cambio de la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en PTG, W-G y G-W del Co.....	36
14	Curvas de tolerancia a la glucosa del Mlp.....	37
15	Valor promedio de la PTG, W-G y G-W del Mlp.....	38
16	Cambio en la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la PTG, W-G y G-W del Mlp.....	38
17	Área bajo la curva de la PTG, W-G y G-W del Co y Mlp.....	39
18	Cambio de la concentración de glucosa respecto a la inicial en la PTG del Co y Mlp.....	40
19	Cambio de la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la W-G del Co y Mlp.....	41
20	Cambio de la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la G-W del Co y Mlp.....	41
21	Concentraciones plasmáticas de insulina.....	42
22	Índice de HOMA-RI post extracto acuoso de “Wereke”.....	43

V. Abreviaturas

ABC	Área bajo la curva
ATP	Adenosín trifosfato
Co	Grupo control (dieta estándar para animales de laboratorio Purina Lab Chow)
DCa	Dieta de cafetería (dieta de cafetería hipercalórica-hipoproteica)
EAW	Extracto acuoso de “Wereke”
FAO	Organization Food and Agricultural
GLUT	Transportadores de glucosa
G-W	Prueba de la administración glucosa y posteriormente del extracto acuoso de “Wereke”
HOMA	Modelo de evaluación homeostática (<i>Homeostasis model assessment</i> por sus siglas en inglés)
HOMA-RI	Modelo de evaluación homeostática de la resistencia a la insulina (<i>Homeostasis model assessment-insulin resistance</i> por sus siglas en inglés)
Ip	Vía intraperitoneal
MB	Muestras basales
Mlp	Grupo con malnutrición perinatal
MPE	Muestras post extracto
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PTG	Prueba de tolerancia a la glucosa
W-G	Prueba de la administración del extracto acuoso de “Wereke” y posteriormente glucosa

1. Resumen

La nutrición es un factor primordial para el desarrollo de los organismos, particularmente en etapas tempranas como la gestación y la lactancia, la mala nutrición “programa” efectos a corto, mediano y largo plazo, ya que durante estos periodos ocurren procesos organizacionales y funcionales críticos. Estudios epidemiológicos y en modelos animales han permitido evaluar y analizar los efectos de una mala nutrición durante etapas tempranas del desarrollo sobre el metabolismo energético, esta puede llevar a la descendencia al bajo peso en el nacimiento, retraso en el crecimiento, déficits neurológicos, y cambios en el metabolismo energético, como la predisposición a presentar disfunciones en la regulación de la glucosa en diferentes etapas de la vida.

En México los desórdenes metabólicos crónicos tienen un impacto significativo sobre la salud, calidad y la esperanza de vida, por ejemplo, los relacionados con el metabolismo de la glucosa, a pesar de que existe un gran número de fármacos especializados en su control, los cuales presentan un amplio uso, estos conllevan distintos tipos de efectos adversos a la salud en su uso prolongado. La alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo ha impulsado a la búsqueda continua de nuevas alternativas terapéuticas para su control, como la medicina tradicional sobre desórdenes metabólicos crónicos, por ejemplo, la raíz *Ibervillea Sonorae* (S. Watson) Greene comúnmente llamada “Wereke” la cual es empleada por grupos étnicos en el estado de Sonora como un remedio en la regulación de la glucosa en sangre, su administración se extiende a lo largo del territorio mexicano, sin embargo, son escasos los estudios referentes a sus mecanismos de acción.

Debido a lo antes mencionado, es importante evaluar los efectos del extracto acuoso de “Wereke” (EAW) sobre el metabolismo energético de la glucosa en un modelo de malnutrición perinatal. En el presente estudio se emplearon ratas macho juveniles (de 90 días) de la cepa *Sprague Dawley* con malnutrición perinatal generada por la administración de una dieta de cafetería durante la gestación y la lactancia. El grupo con malnutrición perinatal (Mlp) mostró menor peso y talla en relación con el grupo control (Co) durante el protocolo experimental. La evaluación del metabolismo energético de la glucosa se realizó mediante tres pruebas de tolerancia a la glucosa (PTG) en ambos grupos, la primera consistió en la evaluación de glucemia basal, la segunda en la administración del EAW (400 mg/kg) previo a la administración de glucosa (W-G), en la tercera prueba la administración del EAW se realizó posterior a la administración de la glucosa (G-W).

Los niveles de glucosa en sangre en el grupo Mlp fueron significativamente menores en el minuto 30 en el protocolo W-G, así también menores en los minutos 30 y 60 en el protocolo G-W, mostrando menor área bajo la curva. Los efectos en ratas control no muestran una disminución en el área bajo la curva, pero sí una disminución de la glucemia a los 30 min en el protocolo G-W, volviendo más eficaz el metabolismo de la glucosa. Por otra parte, se observó que el extracto acuoso de “Wereke” no incrementa liberación de insulina tanto en el grupo Co como en el Mlp. Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que la administración del extracto acuoso de *Ibervillea sonorae* (“Wereke”) en machos con malnutrición perinatal incrementan la eficiencia del metabolismo de la glucosa, disminuyendo la glucemia y el área bajo la curva, pero no incrementa la concentración plasmática de insulina.

Palabras clave: *malnutrición perinatal, Ibervillea sonorae, metabolismo energético, programación metabólica, medicina tradicional.*

2. Introducción

Históricamente, la malnutrición, la cual se define como las carencias, excesos y desequilibrios de los nutrientes y sus calorías OMS (2020) es una problemática que se ha abordado desde dos puntos de vista polarizados, por un lado, se encuentra la sobrenutrición, el sobrepeso y la obesidad, mientras que por el otro lado se encuentra la desnutrición, el déficit nutrimental y la inseguridad alimentaria. La malnutrición engloba estas dos problemáticas alimentarias y su coexistencia es llamada comúnmente como “doble carga de la malnutrición”, todos los países se ven afectados por una o más formas de malnutrición, siendo así, uno de los mayores problemas sanitarios a escala mundial, con alta prevalencia ligada a factores sociales, culturales, económicos, políticos y ecológicos (CEPAL, 2017; OMS, 2020; Popkin & Reardon, 2018; Wells et al., 2020).

En cada región del mundo se ha producido una transformación en la alimentación como resultado de los cambios en el sistema alimentario mundial que hace que los alimentos menos nutritivos sean más baratos y accesibles. El consumo de alimentos ultraprocesados, las bebidas azucaradas y la comida rápida, con un pobre aporte nutricional, están reemplazando a las comidas caseras en la dieta básica en las familias de América Latina y el Caribe, con un aumento en ventas 8.3% de 2009 a 2014 y en el 2019 con un aumento del 9.2% (OPS, 2019). La malnutrición en todas sus formas puede propagar efectos en la salud a corto, mediano y largo plazo, especialmente si se presenta en etapas tempranas de la vida, como la gestación, lactancia y la infancia temprana, ya que estos son periodos de cambios estructurales y funcionales cruciales, únicos e irreversibles durante el desarrollo, los cuales tienen consecuencias especialmente nocivas, como bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento, déficit neurológico, problemas metabólicos entre otras enfermedades no transmisibles (Bush & Keylock, 2018; Morgane et al., 1993; Rivera et al., 2018)

La malnutrición en todas sus formas puede propagar efectos en la salud a corto, mediano y largo plazo, especialmente si se presenta en etapas tempranas de la vida, como la gestación, lactancia y la infancia temprana, ya que estos son periodos de cambios estructurales y funcionales cruciales, únicos e irreversibles durante el desarrollo, los cuales tienen consecuencias especialmente nocivas, como bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento,

déficit neurológico, problemas metabólicos entre otras enfermedades no transmisibles (Bush & Keylock, 2018; Morgane et al., 1993; Rivera et al., 2018).

En modelos animales se han reportado consecuencias en el crecimiento y metabolismo durante la vida adulta vinculadas a la exposición a distintos tipos de dietas. Se ha observado que una dieta baja en proteína y alta en calorías durante etapas tempranas del desarrollo predispone a presentar desórdenes en el metabolismo de la glucosa durante la vida adulta de la descendencia macho (Bustamante-Valdez, 2015; Theys et al., 2011).

El consumo de dietas basadas en alimentos procesados altamente palatales, llamadas “dietas de cafetería” en modelos animales proporcionan un enfoque más cercano en el estudio de los efectos de dietas hipercalóricas e hiperproteicas con los patrones dietéticos observados en la población actual (Akyol et al., 2012) en este tipo de estudios se ha asociado la malnutrición materna durante la gestación con bajo peso en la descendencia al nacer, los cuales tienen una mayor tendencia a desarrollar hiperfagia, enfermedades cardiovasculares, deterioro en el músculo esquelético y trastornos metabólicos comúnmente asociados con la resistencia a la insulina durante la vida adulta (Bayol et al., 2005; Brondani et al., 2014).

La nutrición temprana afecta los ejes hormonales que regulan el crecimiento y el apetito, ya que en el sistema nervioso central se integran las señales que regulan el procesamiento de la homeostasis nutricional y el balance energético (Gonzalez-Jimenez & Schmidt Rio-Valle, 2012), tanto en la deficiencia de nutrientes como en el exceso de estos afecta el metabolismo de la insulina y los circuitos hipotalámicos que regulan la ingesta de alimentos, particularmente varios estudios se han enfocado en las consecuencias sobre el metabolismo de la glucosa, ya que en los últimos años se han incrementado los padecimientos relacionados con este, como la resistencia a la insulina, la resistencia a la glucosa, entre otras (OMS, 2020). El desarrollo del cerebro es particularmente vulnerable a perturbaciones durante su maduración por el hecho de que, presenta momentos acelerados en los procesos críticos, los cuales posteriormente cesan por completo (Morgane et al., 1993).

En México los desórdenes metabólicos crónicos tienen un impacto significativo sobre la salud, calidad y la esperanza de vida, a pesar de que existe un gran número de fármacos especializados en el control de la glucosa, los cuales presentan un amplio uso, estos han presentado distintos tipos de efectos adversos a la salud en consumo o administración prolongada, causando diversos efectos tóxicos específicos como la distensión abdominal,

náuseas, diarrea, disfunción renal, por mencionar algunos (Burgue et al., 1998; Ciszek et al., 2007) Además, se ha reportado que un gran número de pacientes conjuntan el tratamiento farmacológico con medicina alternativa para controlar estos padecimientos, esto es muy común principalmente en países con una gran riqueza en la herbolaria, en México es el recurso más utilizado gracias a su bajo costo y accesibilidad (Argáez et al., 2003).

La alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo ha impulsado a la búsqueda continua de nuevas alternativas terapéuticas para su control. Dentro de la medicina tradicional uno de los recursos más concurridos es el uso de plantas medicinales, un gran número de reportes hacen referencia a la diversidad de metabolitos secundarios, con efectos hipoglucemiantes probados tanto en modelos animales como en humanos. En México se estima que alrededor de 300 especies de plantas son usadas de forma empírica para la regulación de la glucosa (Alarcon-Aguilar et al., 2002; Cerecero et al., 2009).

Dentro de la familia Curcubitaceae con usos en la medicina tradicional se destaca *Ibervillea sonorae* conocida comúnmente como “Wereke”, “Wereque” o “Guereque”, entre las propiedades medicinales destaca principalmente la disminución de los niveles de glucosa sanguínea (Balderas et al., 2012). Algunos monoglicéridos y ácidos grasos aislados de extractos orgánicos de “Wereke” se han propuesto como los responsables de la actividad hipoglucemiante de esta planta. Sin embargo, aún no se conoce con claridad los mecanismos de acción por los cuales ejerce sus efectos hipoglucemiantes (Rivera-Ramirez et al., 2011; Zapata-Bustos et al., 2014).

3. Antecedentes

3.1. Metabolismo energético en mamíferos

El metabolismo energético es un proceso por el cual ocurre la transformación química y tiene lugar en las células de un organismo vivo, este proceso es efectuado por diversas reacciones con alta especificidad. El metabolismo es una característica única de los seres vivos y a través de este convierte materiales de su entorno en energía y moléculas complejas a partir de moléculas simples que provienen de la dieta (catabolismo) y de forma antagónica simultánea a partir de estas moléculas simples absorbidas mediante reacciones de síntesis se producen biomoléculas fundamentales como polisacáridos, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos (Restrepo, 2006; Tejión et al., 2006).

Los carbohidratos conforman la mayor parte de la materia orgánica en la Tierra. Esta molécula sirve como reserva energética, combustible e intermediario metabólico, forma parte de los ácidos nucleicos, de la estructura en paredes celulares de bacterias y plantas. Además, se encuentran combinados con proteínas y lípidos formando moléculas complejas, y se encuentran presentes en las superficies celulares, teniendo un papel en el reconocimiento celular (Osorio, 2003). Químicamente, los carbohidratos son compuestos aldehídicos o cetónicos con múltiples grupos hidroxilo y la glucosa es el centro de todo su metabolismo, siendo así la glucosa fuente universal de combustible para los mamíferos y la fuente de carbono para la formación de muchos otros compuestos. Por lo que el transporte de esta molécula al interior celular constituye un proceso esencial para el metabolismo energético y como consecuencia, para los procesos que mantienen la vida (Castrejon et al., 2007; Lira et al., 1998).

En el funcionamiento de los tejidos de un organismo existe un requerimiento, por mínimo que sea de glucosa, siendo la regulación de esta un factor clave, dado que el cerebro y el sistema nervioso central depende de la glucosa como fuente principal de combustible (Campbell & Newgard, 2021).

3.1.1. Metabolismo de la glucosa

La glucosa es la principal fuente de energía celular de los organismos, diversos mecanismos mantienen su homeóstasis sistémica (Pozo & Claret, 2018). La glucosa sanguínea depende del equilibrio de varios factores, entre ellos se encuentran la dieta y la gluconeogénesis hepática, esta última aporta a los niveles de glucosa sanguínea y/o de su movilización a partir de glucógeno almacenado. El rango de variación de los niveles de glucosa en sangre es muy bajo gracias a la acción sincronizada de varias hormonas, siendo la insulina y el glucagón las más destacables (Czech & Convera, 1999).

La insulina es una hormona la cual es producida por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, destaca por su potente capacidad de reducir los niveles de glucosa en sangre (hipoglucemiante) después de la ingesta de carbohidratos, efecto resultado principalmente a la incorporación de los transportadores de glucosa (GLUT) a la membrana plasmática de las células del músculo esquelético, de los adipocitos y de los hepatocitos, teniendo como resultado la entrada de grandes cantidades de glucosa a estos tejidos y disminuyendo los niveles de glucosa circundante (Campbell & Newgard, 2021; Czech & Convera, 1999; Lawson et al., 2002).

La absorción de la glucosa se da en dos etapas: cotransporte con Na^+ del lumen intestinal al enterocito con consumo de energía (Shambaugh et al., 1978), y transporte facilitado en dirección hacia la sangre mediante los transportadores de glucosa 2 (GLUT2) sin gasto energético (Palacin et al., 1983). Los transportadores de glucosa se agrupan en diferentes familias, son proteínas similares (isoformas) y sus propiedades varían dependiendo el tejido en el cual se localicen (Misra et al., 2002).

La liberación de insulina se divide en dos fases, la primera fase que se caracteriza por un pico abrupto de secreción de insulina con una duración de 10 a 20 minutos después del estímulo de glucosa por la vía “activadora”, cuando las concentraciones de insulina son elevadas, el metabolismo de las células β se acelera generando una mayor concentración de ATP (adenosín trifosfato) y ADP (adenosín difosfato) induciendo el cierre de canales de potasio (KATP) provocando la salida de K^+ resultando en la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de Ca^+ aumentando la concentración de Ca^+ señal necesaria para activar el sistema efector que promueve la exocitosis de los gránulos que contiene la insulina.

La segunda fase es activada por la vía de amplificación, conlleva un conjunto de estímulos secundarios los cuales permiten que la secreción de insulina continúe a un ritmo más bajo, siendo así sostenible durante toda la fase posterior a la absorción de una comida, la cual abarca varias horas, la vía de amplificación es independiente de las concentraciones de Ca^+ e impulsada en gran parte por mecanismo independientes de canales de KATP (Campbell & Newgard, 2021; Gasiano, 2017).

3.2. La malnutrición

El término malnutrición hace referencia a la carencia, excesos o desequilibrio de la ingesta de energía y/o nutrientes en la dieta, según la organización mundial de la salud (OMS) en general engloba dos problemas nutricionales: desnutrición y sobre nutrición, sin embargo, abarca otras problemáticas relacionadas con la alimentación como sobrepeso y obesidad, todas relacionadas entre sí (OMS, 2020).

La obesidad se ha vuelto un problema epidemiológico, con un aumento a nivel mundial en países industrializados, con lo que a su vez ha aumentado el riesgo a padecer síndrome metabólico. El síndrome metabólico es definido como un conjunto de anomalías metabólicas centradas en la asociación de la obesidad con la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión, que en conjunto predisponen a padecimientos como la resistencia a la insulina, diabetes y enfermedades cardiovasculares (Nathan & Moran, 2008). Tanto la desnutrición como el sobrepeso pueden tener efectos a largo plazo, en especial si estos se desarrollan en etapas tempranas de la vida y cada uno puede aumentar el riesgo de que ocurra el otro (Wells et al., 2020).

A nivel mundial la prevalencia de la obesidad ha ido en aumento en las últimas décadas y afectó al 25% de adultos en 2014, en 2018 en México del total de adultos 75.2% presentaban sobrepeso u obesidad, mientras que en los niños de 0 a 4 años 22.2% tienen riesgo de sobrepeso y los de 5 a 11 años 35.6% muestran esta condición, siendo México uno de los países con mayor prevalencia, dónde el 45% de las muertes en menores de 5 años se relaciona con la desnutrición en sus diferentes formas: emaciación, retraso en el crecimiento y la deficiencia en vitaminas y minerales (Rivera et al., 2018). Es muy común que ambas formas

de malnutrición coexistan en la misma población, cuando esto ocurre se le denomina “doble carga” de la malnutrición, ambas se encuentran arraigadas en la pobreza afectando cada vez más a las comunidades más vulnerables. Todos los países se ven afectados por una o más formas de malnutrición siendo así, uno de los mayores problemas sanitarios a escala mundial. (CEPAL, 2017; Wells et al., 2020).

Las políticas de sanidad a nivel mundial y desarrollo en materia de alimentación se han enfocado en la desnutrición, con el aumento del gasto público en protección social y salud, esta política ha eliminado a la desnutrición aguda en la mayoría de los países de América Latina y disminuido la desnutrición crónica en un 62% desde el año 2000. Sin embargo, la deficiencia de micronutrientes en conjunto con el rápido aumento del sobrepeso, la obesidad y las enfermedades crónicas se están convirtiendo en un problema alarmante, la rapidez del cambio en las dietas y los sistemas alimentarios de la mayoría de los países de medianos a bajos ingresos es donde se concentra la mayor parte del cambio reciente en el desequilibrio energético causante del aumento de peso influenciado por distintos factores como la urbanización y el desarrollo económico (CEPAL, 2017; FAO, 2015b; Popkin & Reardon, 2018).

En México, los alimentos altamente procesados con altas concentraciones de grasas y calorías tienen un menor costo por caloría en comparación con lácteos, carnes y frutas, por lo que las poblaciones de bajos recursos presentan una mayor vulnerabilidad a sufrir las diferentes formas de malnutrición y sus implicaciones en la salud (Drewnowski, 2010; Mendoza et al., 2017).

El consumo de alimentos ultra procesados, las bebidas azucaradas y la comida rápida, con un pobre aporte nutricional, están reemplazando a las comidas caseras en la dieta básica en las familias de América Latina y el Caribe, con un aumento en ventas 8.3% de 2009 a 2014 y en el 2019 con un aumento del 9.2% (OPS, 2019). En México la mayor disponibilidad de los alimentos hipercalóricos y dietas diarias ineficientes, junto con una disminución en la actividad física, la prevalencia al sobrepeso está aumentando en todos los grupos de edad, en 2016 a escala mundial 20.6% de niños en edad escolar y 17.3% de los adolescentes tenían sobrepeso, en el mismo año 38.9% de los adultos tenían sobrepeso (Rivera et al., 2018). México es uno de los cinco países de Latinoamérica con la prevalencia más alta de sobrepeso que afecta a todas las edades, niños, adolescentes y adultos, pero los grupos que han

enfrentado un mayor incremento en los últimos 6 años han sido mujeres en edad reproductiva y los residentes de zonas rurales (Rivera et al., 2018).

3.2.1. Malnutrición en etapas tempranas del desarrollo

La malnutrición durante el embarazo es para las mujeres un riesgo mayor de complicaciones, como anemias, aborto espontáneo, hipertensión arterial, hemorragia postparto, desprendimiento placentario y muerte, siendo así principal causa de muerte en mujeres jóvenes de 15 a 19 años. De la misma manera la malnutrición en recién nacidos presenta una alta prevalencia de mortandad, se ha reportado que más del 50% de las muertes anuales de niños menores de cinco años se relacionan con la malnutrición, debido a la nutrición deficiente de las madres durante el embarazo (FAO, 2015a).

Si bien las enfermedades cardiovasculares, problemas metabólicos, la obesidad y otras enfermedades no transmisibles son consecuencias multifactoriales donde se ven involucrados aspectos genéticos, ambientales y el estilo de vida, dentro de los principales factores de riesgo identificados se encuentran el sedentarismo y la ingesta de alimentos con exceso de calorías. Así mismo, pruebas recientes indican que la susceptibilidad a estas enfermedades puede estar fuertemente vinculada a la malnutrición durante el embarazo y la infancia temprana (figura 1) (Barker, 1997; Rivera et al., 2018).

La gestación, lactancia e infancia temprana forman parte de los periodos críticos del desarrollo, este concepto se basa en los hallazgos de que los procesos organizacionales y de desarrollo se alteran fácilmente en aquellos que ocurren con mayor velocidad, ya que pueden coincidir con períodos de rápida división celular (Barker, 1997; Morgane et al., 1993) representan un evento de cambios cruciales dentro de una ventana crítica. Una ventana crítica se define como un período de cambios estructurales y funcionales fundamentales durante el desarrollo, altamente limitada en tiempo y que solo ocurre una vez, por lo que no puede repetirse, invertirse o recuperarse posteriormente, cuando la exposición a ciertos cambios ambientales puede originar consecuencias de por vida. Por lo tanto, después de un verdadero período crítico, solo queda una plasticidad limitada en el sistema (Morgane et al., 2002).

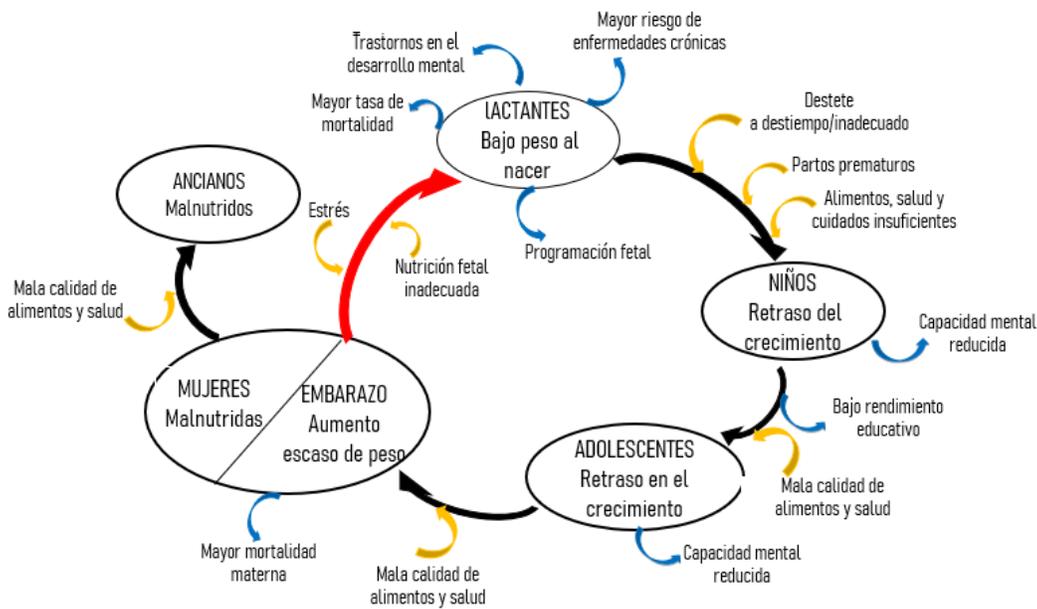


Figura 1. Efectos de la malnutrición en el ciclo de vida. Los óvalos blancos representan las diferentes etapas de la vida y su condición debido a la mala calidad de alimentos, las flechas de color negro representan la continuidad entre cada etapa del ciclo de vida, la flecha roja representa las condiciones que otorga la madre a su descendencia, las flechas amarillas representan factores de riesgo durante cada etapa de la vida y las flechas azules representan consecuencias resultantes en las capacidades del individuo (modificado de (ACC/SCN & IFPRI, 2000)).

La nutrición juega un papel fundamental en la maduración y desarrollo del sistema nervioso central, ya que proporciona la energía y los nutrientes necesarios para el desarrollo de las estructuras cerebrales. La maduración del cerebro es particularmente vulnerable a perturbaciones durante su desarrollo temprano, puesto que presenta momentos acelerados en los procesos críticos, los cuales posteriormente cesan por completo (Morgane et al., 1993).

En el sistema nervioso central se integran las señales que regulan el procesamiento de la homeostasis nutricional y el balance energético de un individuo (Gonzalez-Jimenez & Schmidt Rio-Valle, 2012). Durante la gestación el transporte de nutrientes constituye una condición clave para el desarrollo fetal adecuado, siendo la glucosa el principal sustrato energético para el feto, proveniente principalmente de la circulación materna, por lo que se ha asociado el aumento de glucosa circulante durante la gestación como un factor, así como la obesidad materna y el sobrepeso gestacional, que altera la expresión y actividad del GLUT-4 al igual que el receptor de insulina, teniendo como consecuencia alteraciones metabólicas durante la edad adulta (Bayol et al., 2005; Gujski et al., 2020; Stanirowski et al., 2017).

El consumo de dietas deficientes en proteína y altas en carbohidratos en etapas tempranas del desarrollo puede conllevar problemas en la vida adulta, ya que se ha observado en estudios

epidemiológicos la asociación de la nutrición materna y alteraciones en el desarrollo, el bajo peso al nacer, desproporciones en la relación peso-talla, déficits neurológicos, así como susceptibilidad a enfermedades crónicas no transmisibles teniendo repercusiones en la vida durante diferentes etapas (figura 1) (Bush & Keylock, 2018).

El crecimiento y desarrollo de un individuo se limita por el suministro de nutriente y oxígeno que recibe durante los periodos críticos, afectando la estructura y fisiología de órganos y tejidos como el páncreas, hígado y vasos sanguíneos. La principal modificación que tiene el organismo en respuesta a la falta de oxígeno, nutrientes o concentraciones alteradas de factores de crecimiento y hormonas (la insulina y la hormona del crecimiento son las principales). Este es uno de los principales mecanismos por los cuales la nutrición es un factor clave en el desarrollo, cambiando o “programando” de manera permanente al cuerpo. Otra modificación que ocurre durante el desarrollo es la optimización de los nutrientes a órganos particulares, sosteniendo así su desarrollo (Akyol et al., 2012; Lecoutre et al., 2017).

En modelos animales se han reportado que la deficiencia de nutrientes de la dieta en etapas tempranas del desarrollo tiene consecuencias metabólicas durante la vida adulta. En ratas adultas gestantes se ha observado que una dieta alta en grasas durante la gestación provoca retraso en el crecimiento intrauterino y alteraciones en la tolerancia a la glucosa en la descendencia juvenil (Bustamante-Valdez, 2015; Herrera et al., 2006; Theys et al., 2011), mientras que la exposición de dietas bajas en proteína tiene una mayor preferencia a la ingesta a alimentos con un mayor contenido de carbohidratos en la edad adulta (Bellinger et al., 2004).

El consumo de dietas basadas en alimentos procesados para humanos y altamente palatales para modelos animales, llamadas “dietas de cafetería” ofrece una alternativa útil para el estudio de la sobrenutrición materna y la programación a la susceptibilidad de desarrollar enfermedades y trastornos crónicos, como la obesidad y alteraciones metabólicas en la descendencia (Akyol et al., 2012; Bayol et al., 2005; Pomar et al., 2017). La exposición a “dietas de cafetería” durante el entorno materno de gestación y lactancia modifica el metabolismo, como la síntesis de receptores de glucosa y síntesis de insulina, estas adaptaciones confieren una mayor capacidad metabólica ante un entorno rico en carbohidratos y lípidos, maximizando el metabolismo de los nutrientes de una dieta completa, en organismo juveniles, sin embargo, en edades adultas se ha observado intolerancia a la

glucosa y la insulina (Brondani et al., 2014; Wang et al., 2020). Así mismo, se ha reportado una reducción en la proliferación celular en músculo en crías, reduciendo el número de fibras en músculo esquelético, como reducción en el ARNm de receptores de insulina, afectando su capacidad de homeostasis de la glucosa a largo plazo (Bayol et al., 2005).

3.3. Medicamentos para la regulación de la glucosa

Alteraciones en el metabolismo energético de la glucosa desencadenan enfermedades como la diabetes, la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (Mason et al., 2020). Las recomendaciones para el control de enfermedades con alteraciones en la regulación de la glucosa incluyen el cuidado de la dieta, actividad física, y la administración de medicamentos orales, estos últimos se dividen principalmente en dos grupos: los hipoglucemiantes como las sulfonilurea, y las meglitinidas, por otro lado, los antihiperoglucemiantes como las biguaninas, los inhibidores de la α -glucosidasas, la exenatida y los inhibidores DPP-4 los cuales presentan diferentes mecanismos de acción (Mateos & Zacarías, 2002), en la tabla 1 se pueden observar algunos ejemplos de grupos de fármacos empleados en el tratamiento de la glucosa.

A pesar del amplio uso de medicamentos en el control glucémico, se han presentado distintos tipos de efectos adversos a la salud en su uso prolongado, causando diversos efectos tóxicos específicos. En el caso de los medicamentos de primera generación, las biguaninas, su acción clínica es muy amplia, teniendo efecto no solo en la reducción de niveles circulantes de glucosa, como la reducción de peso, mejora del perfil lipídico y la función endotelial así como la disminución de los niveles de PAI-1, los niveles de PAI-1 se emplean como indicador en del síndrome metabólico (Ciszek et al., 2007). Entre los efectos secundarios más frecuentes de las biguaninas se incluye la distensión abdominal, náuseas, diarrea, deterioro de la función renal, ya que la metformina se desecha por vía renal, se encuentra contraindicada en pacientes con disfunción renal (Bösenberg & Van Zyl, 2008).

Tabla 1. Principales fármacos hipoglucemiantes e antihiperoglucemiantes.

Grupo de fármacos	Mecanismo de acción	Referencia
Biguaninas	Aumento de la sensibilidad hepática y reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y glucolisis.	Bosenberg & Zyl, 2014
Sulfonilureas	Incremento de la secreción de insulina por despolarización mediante el cierre de canales SUR-1 sensibles a ATP.	Ciszek et al., 2007
Meglitinidas	Unión a los receptores SUR-1 similar a las sulfonilureas. Tiempo de acción de vida corta.	Ciszek et al., 2007
Tiazolinedionas	Aumento de la sensibilidad mediante la estimulación del receptor PPAR- γ .	Bosenberg & Zyl, 2014
Inhibidores de α -glucosidasas	Inhibidor competitivo de las α -glucosidasas intestinales, disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa.	Scheen, 1997
Antagonistas de incretinas	Aumento de la secreción de insulina y disminución de glucagón	Appel, 2011
Inibidores DPP-4	Inhibidor de la enzima que bloquea al péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1), estimulando la secreción de insulina	Bosenber & Zyl, 2014

De la misma manera, está asociado al incremento en el riesgo de acidosis láctica y en algunos casos hipoglucemia, siendo muy pocos frecuentes estos últimos (Scheen, 1997).

En el uso de sulfonilureas la hipoglucemia es un padecimiento frecuente, principalmente en personas mayores (Burge et al., 1998; Fuhlendorff et al., 1998) debido a que este tipo de fármacos potencian la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa se encuentran por debajo de los niveles normales (5 mmol/l) (Bösenberg & Van Zyl, 2008), incremento de peso (Hughes, 1997), padecimientos cardiovasculares (Douros et al., 2017). También se encuentra contraindicada para Diabetes Tipo 1, mujeres embarazadas, pacientes con disfunción renal y del hígado (Bösenberg & Van Zyl, 2008).

Entre los fármacos más utilizados tanto en monoterapia como combinada con Metformina o sulfonilureas son las tiazolininedionas, estos medicamentos necesitan la presencia de insulina para poder actuar y regular los niveles de glucosa, sin embargo, su uso se encuentra restringido para personas con padecimientos hepáticos agudos ya que puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad (Bösenberg & Van Zyl, 2008), además de la osteoporosis de baja formación (Kahn et al., 2008).

Incluso medicamentos como los inhibidores de las α -glucosidasas, que se han sugerido como ideales para iniciar la farmacoterapia en pacientes con problemas en la regulación de la glucosa, tienen contraindicaciones en durante la gestación y la lactancia, además de presentar síntomas como malestar abdominal, inflamación y diarrea (Bösenberg & Van Zyl, 2008). Debido a los efectos adversos presentados en los pacientes, se buscan alternativas en el control de la glucosa.

3.4.. Medicina tradicional

Como herencia prehispánica-mesoamericana, México es un país con una gran diversidad, desde recursos naturales hasta culturalmente hablando. El uso de las plantas como tratamiento para distintas enfermedades tiene una larga tradición, resultado de la intensa relación de las sociedades rurales y su entorno natural. Uno de los más antiguos registros data de 1552 en el código Cruz Badiano en el cual se encuentran descritas 185 plantas desde su morfología, su preparación para el consumo y modo de empleo para diversos padecimientos,

sin embargo, es poca la exploración y regulación que se ha realizado a pesar de que representan una fuente importante para la medicina moderna (Dorado Martínez, 2020; Pardo & Gómez, 2003).

El uso de la medicina tradicional es a nivel mundial reconocido por la OMS, en la cual hasta el 80% de la población basa su atención médica primaria, prevaleciendo principalmente en estratos sociales más vulnerables. Las plantas representan la fuente principal de los productos empleados para tratar distintas enfermedades en humanos por tradición cultural y también debido al elevado costo de los productos farmacéuticos. Sin embargo, la población de países con mayores ingresos también recurre a medios naturales porque se considera que lo “natural” es igual a inocuo, los pacientes que sufren determinados trastornos crónicos utilizan la medicina tradicional con mayor frecuencia (OMS, 2004, 2013). Conocer los principios activos de plantas poco investigadas y sus propiedades farmacológicas puede ofrecer terapias complementarias o alternativas, que resulten económicas, accesibles y con menos efectos adversos (Dorado Martínez, 2020; Shanley & Luz, 2003).

El conocimiento popular sobre la herbolaria se recuperó a partir del trabajo etnobotánico, ya que este se estaba perdiendo a un ritmo acelerado principalmente por el aislamiento de las comunidades agrícolas y las ciudades, la falta de tradición escrita de conocimientos transgeneracionales en las comunidades, puesto que así estos saberes ancestrales podrían perderse. Esto se ha realizado con la finalidad de tener más opciones para la resolución de problemas tanto locales como a nivel mundial. Además, la falta de regulación de los recursos de plantas medicinales ha traído consigo la degradación de ambientes naturales, por lo que es muy importante en la actualidad la documentación y la preservación de la riqueza biológica empleada con un gran potencial farmacológico (Hernandez et al., 2002; Shanley & Luz, 2003).

La medicina tradicional ha tenido un gran auge en los últimos años, ya que los tratamientos naturales resultan más económicos y de fácil manejo para el paciente, además de ser parte del conocimiento sociocultural de su entorno. En la mayoría de los casos de tratamientos con plantas se desconocen el o los principios activos relacionados, En los últimos años la investigación ha incrementado para realizar mayores esfuerzos en la identificación de la actividad biológica. La caracterización química exhaustiva en todas las especies empleadas tiene un largo camino por recorrer (Horacio et al., 2017).

3.4.1. Uso de plantas en la regulación de la glucosa

A lo largo del siglo XX se incorpora al conocimiento médico popular el conocimiento médico académico sobre la diabetes de manera más veloz que en el saber tradicional en la medicina indígena. Fue gracias a las investigaciones etnobotánicas que se registraron por primera vez como se refería la población a la diabetes en México. A nivel popular se comienza a referir a esta enfermedad como “azúcar en la sangre” y comienzan a identificar factores causales, experiencias emocionales fuertes, así mismo se comienzan a relacionar síntomas como el aumento en el número de micciones al día, sed, hambre constante, pérdida de peso, debilidad muscular (Marles & Farnsworth, 1995; Salazar et al., 2018).

El concepto popular de “azúcar en la sangre” de las personas que presentaban problemas en el control de la glucosa, junto con las formas de diagnóstico como probar la orina, se convirtieron en rasgos característicos del padecimiento, así mismo la base para la identificación de gran variedad de plantas que fueron utilizadas para su atención. Puesto que, si el problema se trataba de un exceso de azúcar en la sangre, el problema podría ser resultado con la ingesta de remedios de sabor amargo, aunque esto no se convirtió en una regla. A partir de ahí comenzó un gran número de ensayos sobre qué plantas podrían ser útiles en la regulación de la glucosa (Salazar et al., 2018).

En México desórdenes metabólicos crónicos tienen un impacto significativo sobre la salud, calidad y la esperanza de vida, a pesar de que existe un gran número de fármacos especializados en el control de la glucosa, los cuales presentan un amplio uso, sin embargo, se han presentado distintos tipos de efectos adversos a la salud en su uso prolongado, causando diversos efectos tóxicos específicos (Burgue et al., 1998; Ciszek et al., 2007; Douros et al., 2017).

Algunos de los efectos son náuseas, la hipoglucemia severa, distensión abdominal, diarreas ocasionales, dolor incapacitante en las articulaciones, deterioro en la función renal. Además de la contraindicación en ciertos pacientes como los inhibidores de la α -glucosidasa que no pueden ser administrados en pacientes con problemas gastrointestinales, (Ampudia et al., 2010; Chao et al., 2007; Gomis, 2008; MacLean et al., 2006), por lo que los problemas para seguir un buen régimen de los medicamentos orales se ha asociado a los efectos secundarios

que producen, sin lograr así que los pacientes tengan un control glucémico óptimo (Chao et al., 2007).

A pesar de que la administración de fármacos como la insulina para tratar los altos niveles de glucosa en sangre, uno de los principales problemas: no previene todos los demás síntomas metabólicos ni tampoco evita que se desarrollen más complicaciones. Se cree que el problema radica en las fluctuaciones de los niveles de glucosa causada por las dosis de insulina (Marles & Farnsworth, 1995). Además, se ha reportado que un gran número de pacientes conjuntan el tratamiento farmacológico con medicina alternativa para controlar estos padecimientos, esto es muy común principalmente en países con una gran riqueza en la herbolaria como México, donde la herbolaria es el recurso más utilizado, e históricamente se han utilizado las plantas como un tratamiento popular en la regulación de la glucosa. (Aguilar & Xolalpa, 2002; Argáez et al., 2003).

Un gran número de reportes hacen referencia a una gran diversidad de metabolitos secundarios, con efectos hipoglucemiantes probados principalmente en modelos animales (Chandramohan et al., 2010; Espejel et al., 2018; Rosemary & Daisy, 2011). Se estima que en solo en México alrededor de 300 especies de plantas son usadas de forma empírica para la regulación de la glucosa (Cerecero et al., 2009; Hernandez et al., 2002). Entre las plantas empleadas por sus efectos hipoglucemiantes se encuentran una gran variedad de especies, sin embargo, de muy pocas se tiene estudios que avalen su acción en el control de la glucosa. Aguilar y Xolalpa (2002) realizaron un registro importante de las plantas medicinales que son utilizadas popularmente en la regulación de la glucosa.

Andrade y Henrich (2005) reportó que es importante conocer los mecanismos de acción de las plantas medicinales empleadas por sus efectos hipoglucemiantes, así como la dosis óptima, programas de tratamiento y modos de preparación. A través de su trabajo concluyen que es posible obtener medicinas de origen herbal novedosas y a un precio accesible, por lo cual es importante apoyar este tipo de estudios y la educación sobre la medicina alternativa para tratamientos en las alteraciones de la glucosa.

3.4.2 “Wereke” (*Ibervillea sonorae* (S.Watson) Greene)

Según Martínez y colaboradores (2011) mencionan que “Wereke” pertenece a la familia de las cucurbitáceas, dioica perenne. Se distribuye en climas semiáridos, principalmente en México, en los estados de Sinaloa y Sonora, sin embargo, también puede encontrarse en Chihuahua, Tamaulipas, Baja California y Alta California Estados Unidos. En cuanto a sus usos en la medicina tradicional, algunos grupos étnicos como los Mayos, Opatas, Sérís y Yaquis lo emplean para atender distintos padecimientos cardiacos, reumáticos, de dermatitis de diversa índole, otorgándole también propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antidiabéticas, así como antitumorales (López & Hinojosa, 1988).

Dentro de su composición química se han reportado a los alcoholes, cetonas, alcanos, amidas, ácido palmítico y al palmitato de metilo, los cuales se asocian a actividades hipoglucemiantes (Estrada et al., 2012). En la actualidad es reconocida principalmente por la disminución de los niveles de glucosa en sangre, distribuida incluso comercialmente, a pesar de que se ha empleado para estos tratamientos desde hace mucho tiempo, su mecanismo de acción aún no es claro (Rivera-Ramirez et al., 2011).

Se propone estimula la captación de glucosa utilizando la vía de señalización de la insulina, efecto principalmente atribuido a moléculas hidrosolubles, fenoles y flavonoides, identificado el ácido gálico, reportado anteriormente en la estimulación de la captación de glucosa (Noawaboot et al., 2012; Zapata-Bustos et al., 2014). La parte vegetativa de mayor importancia y característica es la raíz (figura 2) de aspecto tuberoso, usualmente más comercializada.



Figura 2. *Ibervillea sonorae* (“Wereke”). **A.** Raíz tubulosa con crecimiento de tallos y hojas. **B.** Tallo delgado con hojas divididas en tres lóbulos, zarcillos delgados. Planta identificada por el herbario de la Facultad de Ciencias de la UNAM, con el número de registro 181348. Foto tomada por Daniela Sánchez Tovar.

3.4.3 Uso de “Wereke” en el control de la glucosa

A través de la investigación etnobotánica Aguilar y Xolalpa (2002) observaron que el conocimiento herbolario en México se encuentra en un contante proceso de adecuación a nuevas circunstancias y cambios significativos. El “Wereke” es un claro ejemplo del rápido cambio en su uso, su raíz era considerado un remedio eficaz en problemas dermatológicos y de acuerdo con trabajos de campo su ingesta oral no era recomendable, una de las causas era su fuerte sabor amargo. A partir de los años noventa se comienza a registrar el uso de “Wereke” para la regulación de la glucosa, inicialmente en la zona natural de la planta y posteriormente comenzó a ser comercializada en la zona centro del país. Existen numerosas presentaciones comerciales industrializadas de “Wereke”, pero de estas no se conocen ensayos de su actividad terapéutica.

Estudios previos realizados por Alarcon-Aguilar et al. (2005; 2002) indican que la administración aguda y crónica del extracto acuoso de la raíz de “Wereke” tiene actividad hipoglucemiante en ratones sanos y en modelos de diabetes provocados por la administración de fármacos. Se propone que estos efectos se deben al incremento de la secreción de insulina

en ratones sanos y con “diabetes leve” (200 y 349 mg/dl de glucemia basal) sin deterioro pancreático total, ya que la insulina endógena es necesaria para la actividad hipoglucémica. El posible mecanismo de acción involucra a los metabolitos esteroides y fenoles.

El efecto hipoglucémico de los extractos de diclorometano y metanólico, así como la preparación tradicional de la raíz de “Wereke” ha sido probada en modelos *in vitro*: la captación de glucosa en adipocitos humanos, el extracto acuoso de “Wereke” estimuló la captación de glucosa independiente a la vía PI3K sin afectar la adipogénesis en células humanas. Inhibición de α -glucosidasa en levadura, secreción de insulina en células β pancreáticas y la captación de glucosa en adipocitos maduros (Semotiuk et al., 2020; Zapata-Bustos et al., 2014). Zapata-Bustos y colaboradores (2014) concluye que el extracto acuoso de la raíz estimula la incorporación de la glucosa en cultivo de adipocitos murinos y humanos, sensibles y resistentes a insulina, por vía independiente de PI3K y sin efectos proadipogénicos.

Los efectos en la glucosa y en lípidos del extracto tradicional acuoso a dosis diferentes (100, 200 y 400 mg/kg) de manera crónica también han sido probados en ratones obesos inducidos por dieta alta en fructuosa, con la finalidad de imitar conductas alimentarias de la población actual. El extracto acuoso obtenido por decocción en su dosis más alta (400 mg/kg) ha mostrado efectos anti-obesidad y reducción de la glucosa y triglicéridos en ratones obesos (Rivera-Ramirez et al., 2011). De esta manera resulta sumamente importante la evaluación del efecto hipoglucemiante de “Wereke” modelos con problemas en la homeostasis de la glucosa por malnutrición perinatal.

4. Justificación

El uso de la medicina tradicional ha permitido emplear una alternativa terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas las relacionadas con el metabolismo de la glucosa. En México se ha empleado el uso de la raíz “Wereke” entre otras funciones como hipoglucemiante, diversos estudios han demostrado este efecto en organismos con deterioro pancreático (generado por la administración de fármacos), sin embargo, los mecanismos de acción no son claros. Por otra parte, es sabido que los malos hábitos alimenticios generados por un desbalance nutricional en etapas tempranas del desarrollo pueden llevar al funcionamiento deficiente del metabolismo energético, con ello un desbalance en la regulación de la glucosa lo cual no permite un adecuado funcionamiento del organismo. Debido a lo antes mencionado, es importante evaluar los efectos del extracto acuoso de la raíz de “Wereke” sobre el metabolismo energético de la glucosa en un modelo de malnutrición perinatal con alteraciones del metabolismo energético, particularmente en el metabolismo de la glucosa.

5. Hipótesis

Si el extracto acuoso de la raíz de “Wereke” disminuye las concentraciones de glucosa, entonces al ser administrado en ratas macho adultas con hiperglucemia provocadas por malnutrición perinatal mejorará su respuesta del metabolismo energético de la glucosa.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de la raíz de “Wereke” sobre el metabolismo energético de la glucosa en ratas macho adultas con hiperglucemia provocada por una malnutrición perinatal.

6.2. Objetivos particulares

- Evaluar el efecto del extracto acuoso de la raíz de “Wereke” sobre el metabolismo de la glucosa en un modelo de malnutrición perinatal
- Evaluar si el efecto del extracto de la raíz “Wereke” en un modelo de malnutrición perinatal es dependiente del orden de administración
- Determinar si el extracto de “Wereke” aumenta las concentraciones de insulina como posible mecanismo de acción.

7. Método

7.1 Material vegetal

Se obtuvo la raíz seca de “Wereke” del Mercado de Sonora de la Ciudad de México. La identificación fue realizada por el herbario de la Facultad de Ciencias (FCME) con el número de registro 181348. La raíz fue triturada empleando un molino de cuchillas *E3700 series Eberbach Corporation* obteniendo 182.161 g, este se almacenó temperatura ambiente para posteriormente obtener un extracto acuoso detallado en el siguiente apartado.

7.1.1. Obtención del extracto acuoso de “Wereke” (EAW)

La extracción se realizó por decocción del material vegetal, se emplearon 50 g de la raíz seca previamente molida en 500 ml de agua destilada, se mantuvo en ebullición por 15 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se separó la materia orgánica con un colador. El extracto obtenido fue congelado para posteriormente ser liofilizado en un equipo Labconco FreeZone™ Freeze-Dry Systems 4.5L por 72 horas, obteniendo 90.67 g de extracto seco, el cual se almacenó en un lugar oscuro y sin humedad.

7.2. Animales

Todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de bioética CEARC (Comisión de Ética Académica y Responsabilidad Científica) de la Facultad de Ciencias de la UNAM (PI_2021_02_01 Bustamante).

Se emplearon 8 ratas en edad adulta (13 semanas) (200-300 g) de la cepa *Sprague Dawley*, provenientes de la colonia del Laboratorio de Biología Animal Experimental de la Facultad de Ciencias de la UNAM, bajo las condiciones de fotoperiodo 12:12 luz/oscuridad, (encendido 7:00 am apagado 7 pm), temperatura ambiente de 21 ± 1 °C, agua y alimento *ad libitum*.

7.3. Dietas

7.3.1. Dieta control

Las ratas hembra del grupo control (Co) fueron alimentadas con la dieta estándar para roedores de laboratorio *Lab Chow*, Purina 5008, con 49.4% de carbohidratos, 23% de proteínas, 6.5% de grasas y un aporte energético total de 4.15 kcal/g (tabla 2).

7.3.2. Dieta de cafetería

Al grupo malnutrido (Mlp) se le administró una dieta hipercalórica e hipoproteica compuesta de la siguiente manera: como base está formulada con la dieta estándar de roedores de laboratorio *Lab Chow*, Purina 5008, a la cual se le añadió pan de caja, leche condensada, chocolate, galletas, coco seco, manteca vegetal y papa hervida (Bustamante-Valdez, 2015), (tabla 2).

Tabla 2. Composición nutrimental de la Dieta de Cafetería

	Gramos Empleados	Contenido energetico (g/100) (Kcal)	Carbohidratos totales (g/100)	Proteínas (g/100)	Grasas totales (g/100)	Fibra (g/100)	Sodio (g/100) (mg)	Azucares (g/100)
Pan de caja (Bimbo®)	139	244	48.6	7.1	2.4	1.7	339	4
Leche condensada (Nestlé®)	375	330	55.5	7.6	5	0	0.217	59
Cocholate (Procali®)	250	551	63	2	32	0	120	27
Galleta (Gamesa®)	80	142	29	2	6	1	140	10
Coco seco (Verde Valle®)	250	432	41.9	3.1	28	9.9	285	36.8
Manteca vegetal (Inca®)	100	894	1.2	0	98.8	0	2	0
Papa cocida	250	120	7	0	0	1.7	170	0

Tabla 3. Composición nutrimental de las dietas

Componentes	Co (%)	Dieta de cafetería (%)
Carbohidratos	49.4	67.16
Proteínas	23	8.78
Grasa	6.5	13.73
Cenizas	6.1	2.58
Humedad	13.5	7.1
Fibra Cruda	3.3	0.65
Kcal/g	4.15	6.32

7.4. Protocolo de malnutrición

Los animales se dividieron aleatoriamente en 2 grupos, el grupo control y el grupo malnutrido (Mlp) alimentadas con las dietas descritas previamente. Ambos grupos se mantuvieron con su respectiva dieta *ad libitum* durante 3 semanas previo a la cruce, durante la gestación y la lactancia, lo que en el grupo Mlp se denominó “periodo de malnutrición”.

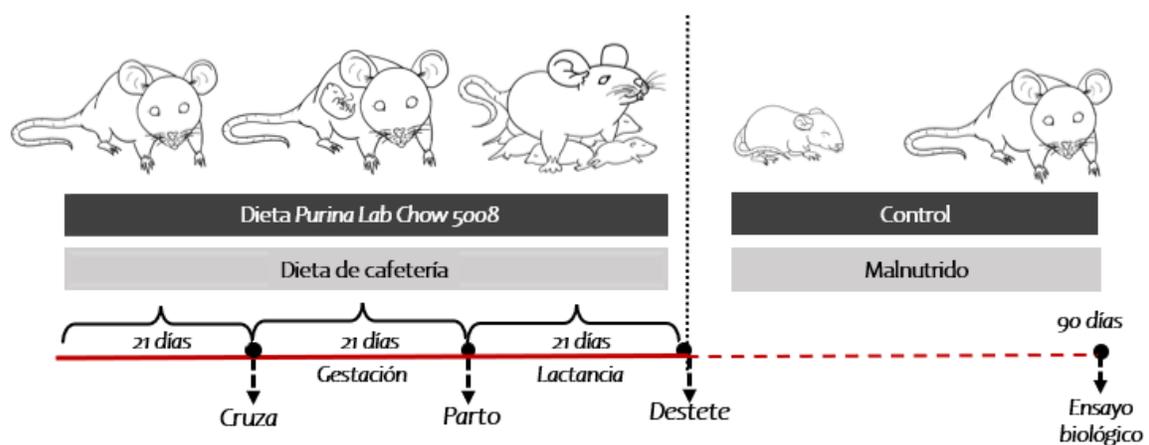


Figura 3. Diseño experimental de animales. Los recuadros claros hacen referencia al grupo malnutrido durante la gestación con dieta de cafetería (Mlp) y los recuadros oscuros al grupo control (Purina *Lab Chow* 5008). La línea roja continua hace referencia al periodo de nutrición perinatal. La línea roja punteada hace referencia al periodo postdestete. Los 90 días se refiere a la edad de los machos.

Ambos grupos iniciaron con su respectiva dieta tres semanas previas a la cruce hasta el destete, posteriormente las 8 hembras de ambos grupos (Mlp y Co) fueron colocadas en cajas de cruce en una proporción de 2:1, dos hembras por un macho sexualmente experto no consanguíneo, en donde se mantuvieron las condiciones nutrimentales y ambientales previas. Con anterioridad se realizó un registro del ciclo estral de cada hembra para asegurarse de colocarlas en cruce en la fase de proestro o estro. Se consideró como preñadas a aquellas que en el frotis vaginal tuvieron presencia de espermatozoides al día siguiente a la copula. Para reafirmar la cruce se realizó un seguimiento de la ganancia de peso durante las 3 semanas de gestación.

Posterior al nacimiento las camadas se estandarizaron a 10 crías en una proporción 1:1 de machos y hembras, se registró peso y la longitud naso-anal de cada cría semanalmente desde el día de nacimiento hasta el día 90. Durante los primeros 21 días las crías mantuvieron libre acceso a la ditta de la madre, después del destete los machos de ambos grupos se mantuvieron en condiciones ambientales iguales a las de sus madres y se le cambió la dieta a dieta estándar para roedores de laboratorio *Lab Chow* 5001, las hembras obtenidas fueron destinadas a otro protocolo experimental.

7.5. Curvas de crecimiento

7.5.1. Registro de peso semanal

Se registró el peso semanal como uno de los parámetros de crecimiento de las ratas macho de ambos grupos (Co y Mlp) desde el nacimiento hasta el ensayo biológico (90 días de edad).

7.5.2. Registro de talla

Para el registro de la talla se llevó a cabo la medición naso-anal de cada individuo, midiendo la distancia naso-anal, se llevó a cabo una vez a la semana hasta el día 90 (semana 13).

7.5.3. Consumo de alimento

Como un parámetro para observar el efecto de la dieta perinatal en cada grupo se registró el consumo de alimento semanal, en cada ocasión se colocaban cantidades similares de comida

en cada caja y posteriormente se pesaban los restos de alimento en una báscula, desde el destete hasta el día 90.

7.6. Prueba de tolerancia a la glucosa (PTG)

Con la finalidad de evaluar el efecto de la dieta perinatal se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa, la cual permite examinar el metabolismo energético de la glucosa, esta se realizó una vez cumplidos los 90 días de edad (Co n = 5, Mlp n = 6). Los organismos se mantuvieron en ayuno 4 horas previas a la prueba, posteriormente se tomó una muestra de sangre y se midió la concentración basal de glucosa (minuto 0) mediante una punción en la cola y se evaluó la concentración con tiras reactivas para glucómetro *Accu-chek performa*®, posteriormente la administración de 2 g. de glucosa/ kg de peso del organismo vía intraperitoneal (ip) y se colectaron muestras de la misma manera cada 30 min durante 2 horas (30, 60, 90, 120).

7.7. Ensayo biológico

Posteriores a la PTG se realizó la evaluación del EAW en dos protocolos distintos con el propósito de conocer si el efecto es dependiente del orden de administración. Siguiendo el procedimiento previamente descrito de la PTG más la administración del extracto, primero se realizó el protocolo “Wereke”-Glucosa (W-G) en el cual se administró el EAW y después glucosa, posteriormente el protocolo Glucosa-” Wereke” (G-W) invirtiendo el orden de administración. Se realizaron las 2 pruebas a cada individuo de ambos grupos, Co y Mlp con 4 horas de ayuno, todas las pruebas se realizaron a la misma hora (ZT 8), los protocolos se detallan en los siguientes apartados.

7.7.1. Protocolo “Wereke”-Glucosa (W-G)

Cuarenta y ocho horas posteriores a la PTG se realizó la administración del extracto antes de la administración de glucosa. Se administraron 400 mg/kg del peso del organismo de extracto de la raíz de “Wereke” vía oral usando como vehículo solución salina (Rivera-Ramirez et al.,

2011), 15 minutos posteriores a la administración de glucosa 2 g/kg (ip) (ver figura 4), se tomaron muestras de la cola para evaluar la concentración de glucosa cada 30 min durante 2 horas (30, 60, 90, 120 min).

7.7.2. Protocolo Glucosa-“Wereke” (G-W)

Cuarenta y ocho horas posteriores a la G-W se realizó la administración del extracto posterior a la de glucosa (2 g/kg ip) y 15 minutos después 400 mg/kg del peso del organismo de extracto de la raíz de “Wereke” vía oral usando como vehículo solución salina. Se tomaron muestras de la cola para evaluar la concentración de glucosa cada 30 min durante 2 horas (30, 60, 90, 120 min).

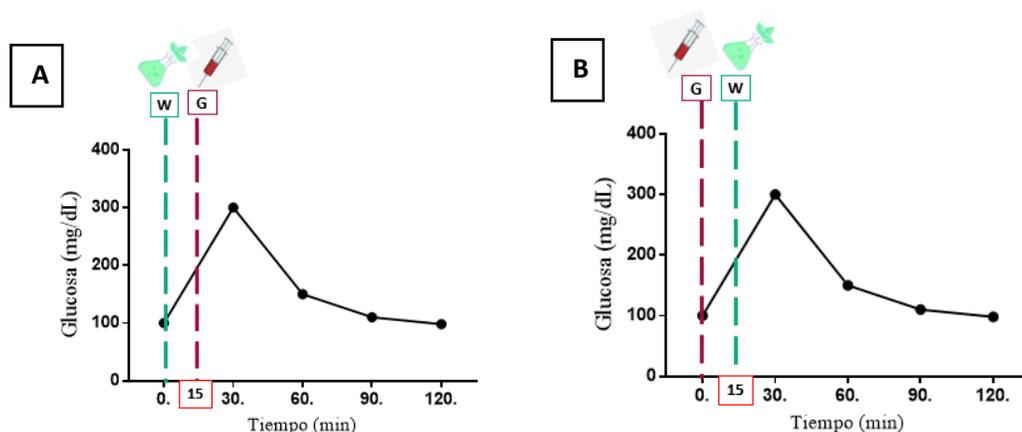


Figura 4. Protocolos de administración del extracto acuoso de “Wereke” (EAW). (A) protocolo W-G, administración del EAW y 15 minutos después glucosa. (B) protocolo G-W, administración de Glucosa y 15 minutos después el EAW. Metabolismo de la insulina. **W** denota la administración oral del EAW y **G** denota la administración de glucosa intraperitoneal.

7.7.3. Efectos de extracto acuoso de “Wereke” (EAW) sobre la insulina

Con el fin de conocer si el EAW tiene un efecto en las concentraciones de insulina, se realizó el protocolo metabolismo de la insulina. Las ratas macho de cada grupo a la edad de 100 días se mantuvieron en ayuno durante 4 horas previas a la prueba, en el minuto 0 (inicio de la prueba) se tomaron las muestras de sangre basales de la vena caudal con 2 capilares para el

posterior análisis de glucosa e insulina basales en plasma. Quince minutos posteriores a la toma de muestras basal se administraron 400 mg/kg del EAW vía oral y 20 minutos después se tomaron muestras para el análisis de la glucosa e insulina post extracto (figura 5).

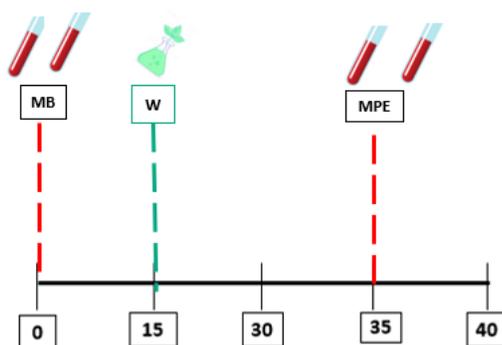


Figura 5. Protocolo del metabolismo de la insulina. MB denota toma de muestras basales (min 0) de la vena caudal en capilares. W denota administración del EAW quince minutos después de la toma de MB. MPE denota la toma de muestras post extracto en el min 35 de la prueba.

7.8. Análisis de muestras para el metabolismo de la insulina

Para la extracción de muestras de sangre los organismos fueron anestesiados con isoflurano (*Sofloran Vet*®) con ayuda de una jeringa y un catéter de mariposa, se obtuvieron 2 capilares heparinizados para su posterior análisis.

Las muestras se centrifugaron por 5 minutos a 10,000 rpm para obtener el plasma, empleando una jeringa Hamilton de 50 μ L se extrajo el plasma de los capilares y se colocó en tubos Eppendorf por separado para su almacenamiento en congelación a -40 °C para su posterior análisis. La concentración plasmática de glucosa se determinó mediante el ensayo enzimático-colorimétrico con el *kit Spinreact Glucose-LQ* mientras que las concentraciones de insulina fueron determinadas por el ensayo de ELISA (Rat/Mouse Insulin) EZRMI-13K (Cat. #EZRMI-13K) y leídas en un lector de microplacas (Biotek Elx800) con una absorbancia de 450 nm.

7.9. Análisis estadístico

Para determinar la capacidad de asimilación de la glucosa en cada protocolo se calculó el área bajo la curva (Co n = 5, Mlp n = 6) se muestran como promedio \pm ee, posteriormente fueron comparados con una ANOVA de 1 vía.

Posteriormente los datos obtenidos del protocolo del metabolismo de la insulina fueron promediados y graficados, el análisis de las concentraciones de glucosa e insulina (Co n = 4-6, Mlp n = 5) se analizaron con una T de Student no pareada. En la comparación entre grupos se utilizó una ANOVA de 2 vías para el análisis de los datos.

8. Resultados

8.1. Curvas de crecimiento

Se registro el peso y la talla semanal tanto de los machos del grupo con malnutrición (Mlp) como control (Co) como un indicador del estado de salud desde el nacimiento (semana 0) hasta los 90 días (semana 13). En la figura 6 se observa que desde el nacimiento hasta el destete (el cual se realizó el día 21 postnatal) los organismos de ambos grupos presentan una ganancia de peso similar ($p > 0.05$), a partir de la semana 4 y hasta la semana 13 los machos del grupo Mlp presentan menor peso significativo en comparación con el grupo bien nutrido ($F_{13,17, 117} = 14.88$ $p < 0.0001$, Sidak $p < 0.0001$). Con respecto a la talla (la cual se evaluó como la distancia naso-anal) los organismos malnutridos presentan una menor talla a lo largo del tiempo en comparación con el grupo control (figura 7) desde la semana 2 hasta la semana 13 (excepto la semana 11) ($F_{13,117} = 12.37$ $p < 0.0001$, Sidak $p < 0.0001$). En estos dos primeros análisis morfológicos se observó que ambos grupos presentan diferencias en el crecimiento, siendo el grupo malnutrido de menor tamaño y peso, patrón consistente durante todo el protocolo.

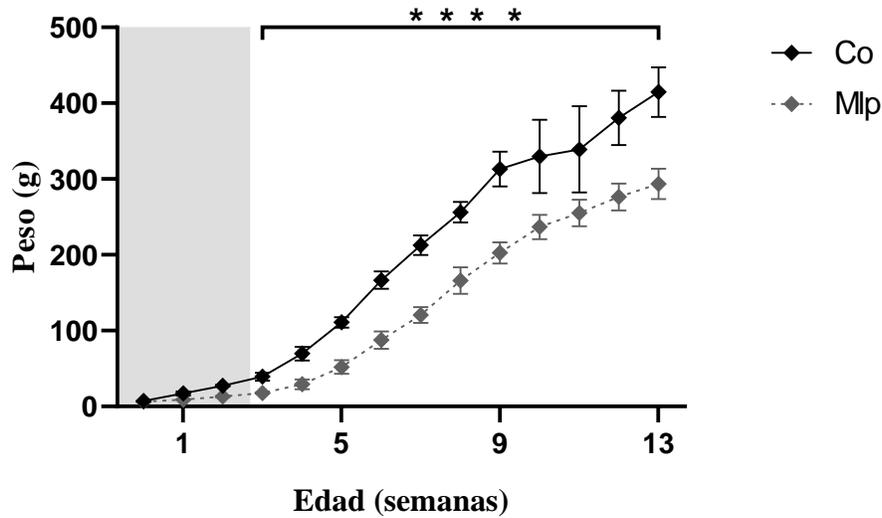


Figura 6. Peso. Registro de ganancia de peso semanal durante las 13 semanas del protocolo. La línea negra continua (—) corresponde al grupo **Co**, la línea gris discontinua (---) corresponde al grupo malnutrido **Mlp**, el área sombreada indica el periodo de lactancia (desde la semana 0 hasta el final de la semana 3). Los datos se muestran como promedio \pm DE, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$, **** $p < 0.0001$.

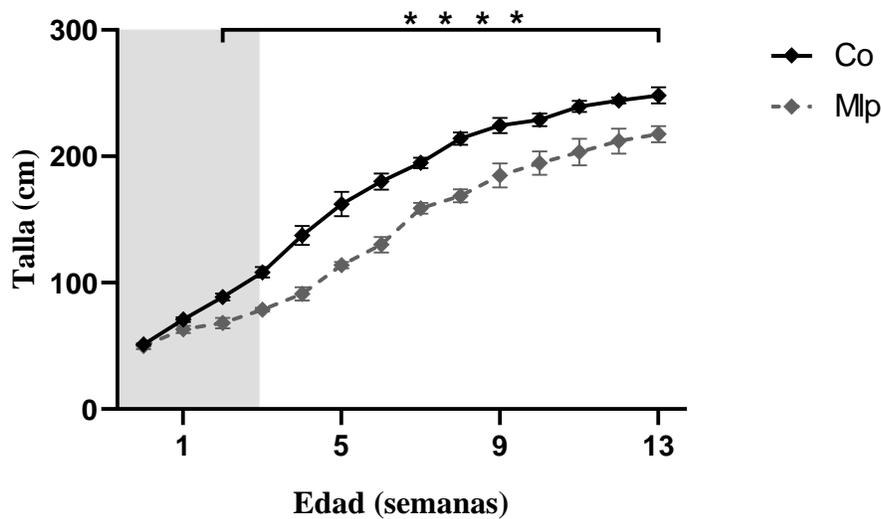


Figura 7 Talla. Registro de talla semanal durante las 13 semanas del protocolo. La línea negra continua (—) hace referencia al grupo **Co**, la línea gris discontinua (---) hace referencia al grupo malnutrido **Mlp**. El área sombreada indica el periodo de lactancia (desde la semana 0 hasta el final de la semana 3). Los datos se muestran como promedio \pm DE, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$, **** $p < 0.0001$.

En la figura 8 se muestra el consumo de alimento desde el destete (semana 4) hasta el final del protocolo (semana 13), como complemento de las curvas de crecimiento, así como del

estado de salud en el desarrollo. Los resultados observados permitieron establecer que el desarrollo morfológico (peso y talla) no se ve modificado por el consumo de alimento, ya que la ingesta de alimento de ambos grupos fue similar durante todo el protocolo ($F_{9,83} = 0.68$ $p > 0.05$).

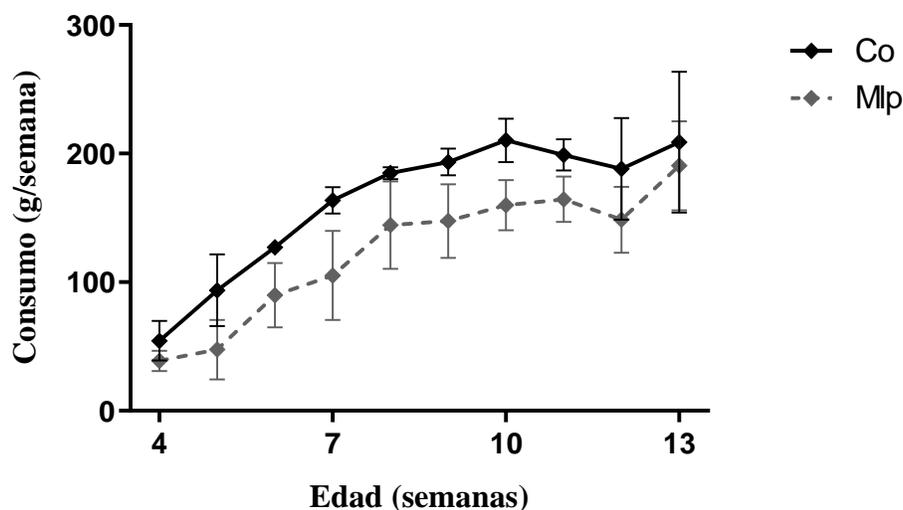


Figura 8. Consumo de alimento. Consumo de alimento semanal post destete (semana 4) hasta la semana 13. La línea negra continua (—) corresponde al grupo Co, la línea gris discontinua (---) corresponde al grupo malnutrido Mlp. Los datos se muestran como promedio \pm DE, Co $n = 5$, Mlp $n = 5$.

8.2. Prueba de tolerancia de la glucosa (PTG)

En la figura 9 se presentan los resultados de PTG de ambos grupos, esto con el fin de comparar la capacidad metabólica de los organismos, tanto Co como Mlp muestran concentraciones basales (minuto 0) similares, sin embargo, los organismos Mlp presentan una mayor concentración de glucosa en sangre en el minuto 30 y 60 después de la administración de glucosa en comparación con el grupo Co ($F_{4,36} = 9.75$ $p < 0.001$, Sidak $p < 0.0001$, $p < 0.05$), llegando a concentraciones similares a sus basales en el minuto 120 en el grupo malnutrido ($F_{4,36} = 9.75$ $F_{4,36} = 183.4$, Sidak $p > 0.05$) y el grupo control ($p > 0.05$). Con la finalidad de comparar con mayor claridad el metabolismo de la glucosa se realizó el análisis del área bajo la curva (figura 10), los organismos malnutridos presentan mayor ABC ($t_9 = 4.08$, $p < 0.01$) en comparación con el grupo bien nutrido, lo cual se confirma la mayor

concentración de glucosa circulante para Mlp. Se observa una relación entre la malnutrición perinatal y aumento en las concentraciones de glucosa en la PTG.

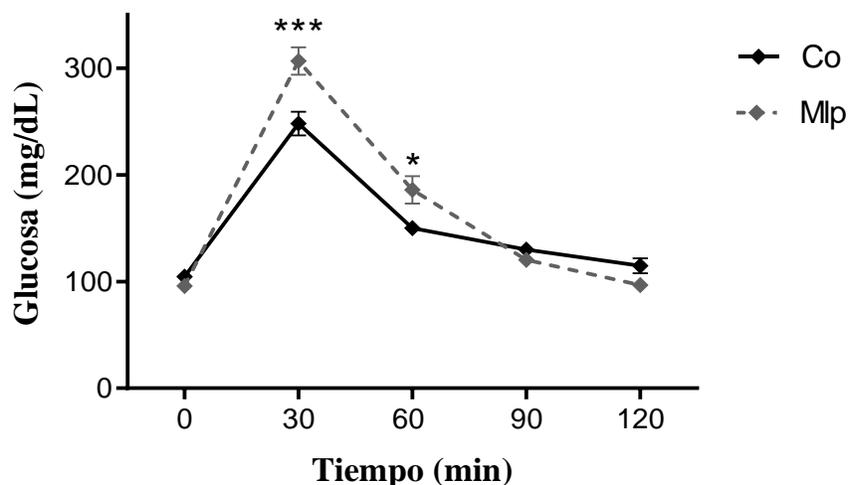


Figura 9. PTG de los grupos Co y Mlp: Se muestra la concentración de glucosa a lo largo del tiempo. La línea negra continua (—) corresponde al grupo Co y la línea gris discontinua (---) corresponde al grupo Mlp. Ambos grupos regresan a concentraciones basales similares. Los datos se muestran como promedio \pm ee, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$, *** $p < 0.001$ y * $p < 0.01$.

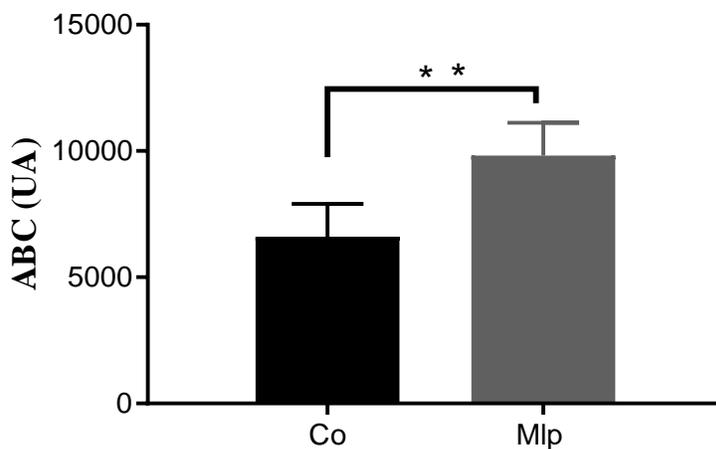


Figura10. Promedio del área bajo la curva de la PTG basal. Se muestra el valor promedio del área bajo la curva. La barra negra corresponde al grupo Co y la barra gris con franjas corresponde al grupo Mlp, los datos que se muestran son el valor promedio \pm ee, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$, $p < 0.01$.

8.3.Efecto del extracto acuoso de “Wereke” sobre el metabolismo de la glucosa

8.3.1. En el grupo control

Para la evaluación del efecto del extracto sobre el metabolismo de la glucosa, primero se evaluó en los organismos Co. En la figura 11 se observa la comparación de los protocolos “Wereke”-Glucosa (W-G) y Glucosa-“Wereke” (G-W) con la PTG, durante los cuales las concentraciones basales iniciales (minuto 0) son similares ($F_{12,2}=0.70$ $p>0.05$). Las concentraciones del protocolo W-G fueron mayores ($F_{8,48}=2.49$ $p<0.023$) en el minuto 30 en comparación de la administración G-W ($p<0.05$) y la PTG ($p<0.0001$), regresando a concentraciones basales similares al T0 ($F_{4,48}=96.03$ $p<0.001$, Sidak $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Durante el análisis de área bajo la curva (figura 12). Se presentaron menores concentraciones de glucosa circundante, al administrar primero la glucosa y luego el extracto acuoso de “Wereke” (protocolo G-W) respecto al protocolo W-G ($F_{2,12}=5$, Sidak $p<0.025$), los resultados muestran que la administración del extracto acuoso de “Wereke” no modifica significativamente las concentraciones de glucosa en sangre al comprar el ABC.

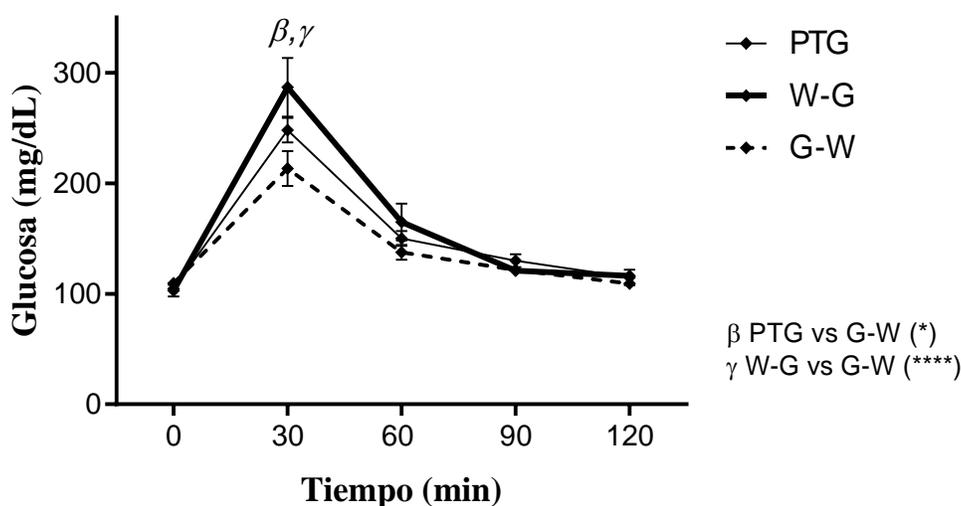


Figura 11. Curvas de tolerancia de glucosa del grupo Co: Se muestra la concentración de glucosa a lo largo del tiempo. La línea negra delgada (—) corresponde a la prueba PTG, la línea negra gruesa corresponde a la prueba W-G y la línea discontinua (---) corresponde al protocolo G-W. Las 3 pruebas regresan a sus concentraciones basales. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $n = 5$.

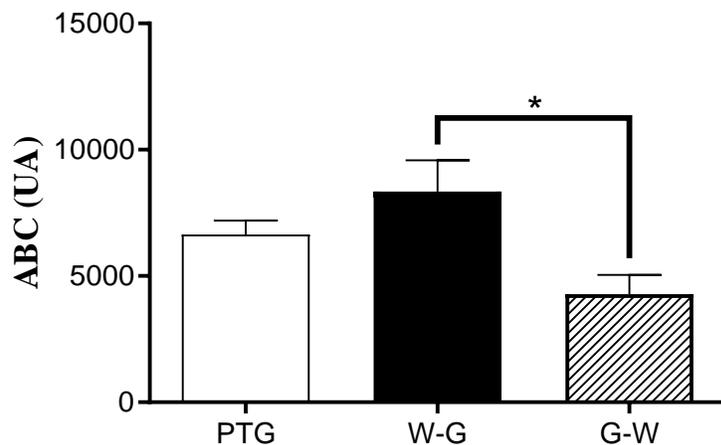


Figura 12. Área bajo la curva de la PTG, W-G y G-W del Co. La barra blanca corresponde a la PTG, la barra negra corresponde al protocolo W-G, la barra con franjas negras corresponde al protocolo G-W. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $n = 5$, * $p < 0.5$.

Para analizar el cambio de la concentración de glucosa a lo largo del tiempo dentro de cada protocolo (figura 13) se le restó la glucosa circulante cada 30 minutos a la concentración basal (T0), ilustrando con mayor claridad únicamente el aumento o disminución de esta de la glucosa. En el minuto 30 se presentó el menor aumento en el protocolo G-W respecto al protocolo W-G ($F_{3,36} = 94.76$ $p < 0.001$, Sidak $p < 0.001$), sin embargo, a partir del minuto 90 los tres protocolos disminuyen de manera similar hasta el minuto 120 ($F_{2,12} = 1.106$ $p > 0.05$).

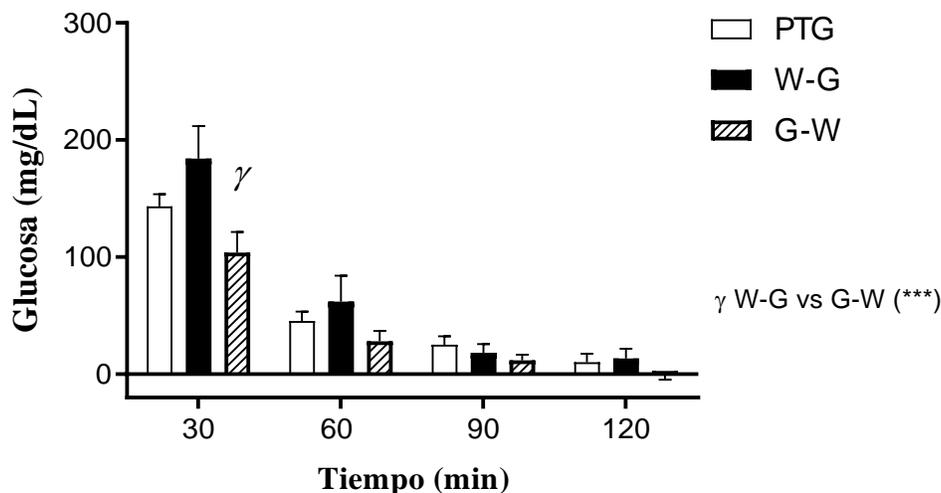


Figura 13. Cambio de la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en PTG, W-G y G-W del Co. La barra blanca corresponde a la PTG, la barra negra corresponde a la prueba W-G, la barra con franjas negras corresponde a la prueba G-W, y la letra α corresponde al valor de significancia de $p < 0.1$, β corresponde al valor de significancia de $p < 0.1$ y γ corresponde al valor de significancia de $p < 0.001$. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $n = 5$.

8.3.2. Grupo malnutrido

Una vez probado si el extracto acuoso de “Wereke” tiene efecto sobre el metabolismo de la glucosa de los organismos bien nutridos, se evaluó en organismos Mlp de la misma manera. En la figura 14 se muestra la comparación de las concentraciones de glucosa los protocolos W-G y G-W con la PTG. Los protocolos W-G y G-W presentaron menores concentraciones en el minuto 30 comparadas con la PTG ($F_{8,60} = 4.64$ $p < 0.001$ Sidak $p < 0.001$, $p < 0.001$), mientras que en el minuto 60 la prueba G-W disminuyó de manera más rápida que W-G ($F_{8,60} = 4.64$ $p < 0.001$ Sidak $p < 0.001$), de la misma manera presentando menores concentraciones que la PTG ($F_{8,60} = 4.64$ $p < 0.001$ Sidak $p < 0.0001$), llegando los 3 protocolos a concentraciones basales iniciales similares ($F_{2,15} = 0.47$ $p > 0.63$). La administración del extracto mejoró el metabolismo de la glucosa, disminuyendo las concentraciones de glucosa circundante durante toda la prueba.

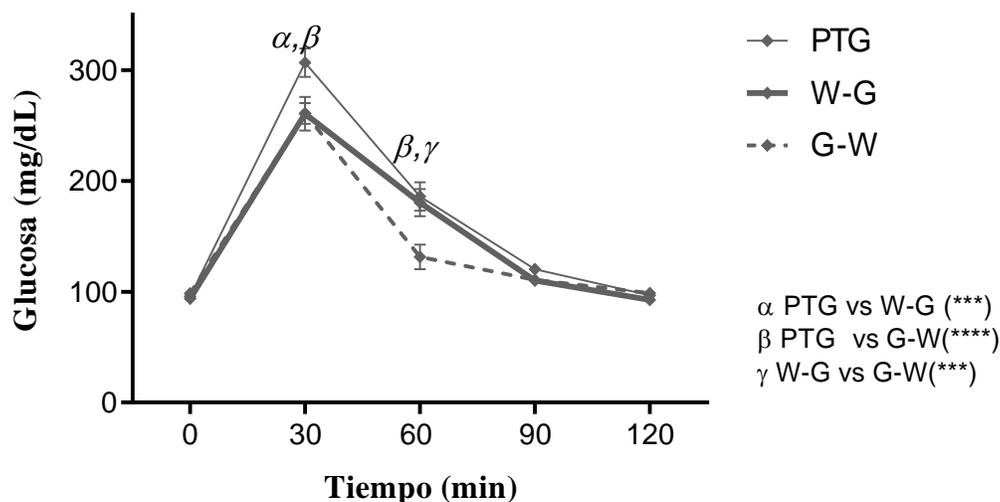


Figura 14. Curvas de tolerancia a la glucosa del Mlp: Se muestra la concentración de glucosa a lo largo del tiempo. La línea gris delgada (—) corresponde a la prueba PTG, la línea gris gruesa corresponde a la prueba W-G y la línea gris discontinua (---) corresponde a la prueba G-W. durante cada prueba se regresa a sus concentraciones basales. La letra α indica diferencias significativas entre la prueba PTG vs WG β indica diferencias entre las pruebas PTG y W-G, y por último γ indica diferencia entre la prueba W-G y G-W. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $n = 6$.

En el análisis del área bajo la curva (figura 15) se puede observar que el protocolo G-W presentó las menores concentraciones de glucosa circundante durante toda la prueba, siendo significativamente menores que la PTG ($F_{2,15} = 8.12$ $p < 0.01$). En la figura 16 se presenta el aumento de glucosa cada 30 minutos durante los tres protocolos, al ser administrado el extracto antes o después de la glucosa se presentó un menor aumento de la glucosa respecto a la PTG ($F_{3,15} = 441.1$, $p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$), manteniendo concentraciones basales en el minuto 120.

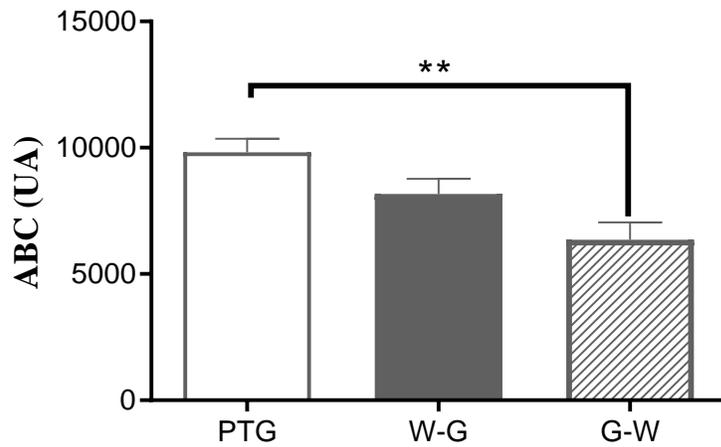


Figura 15. Valor promedio de la PTG, W-G y G-W del Mlp: La barra blanca con borde gris corresponde a la prueba PTG, la barra gris corresponde a la prueba W-G y la barra con franjas grises corresponde a la prueba G-W. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $n = 6$, $** p < 0.01$

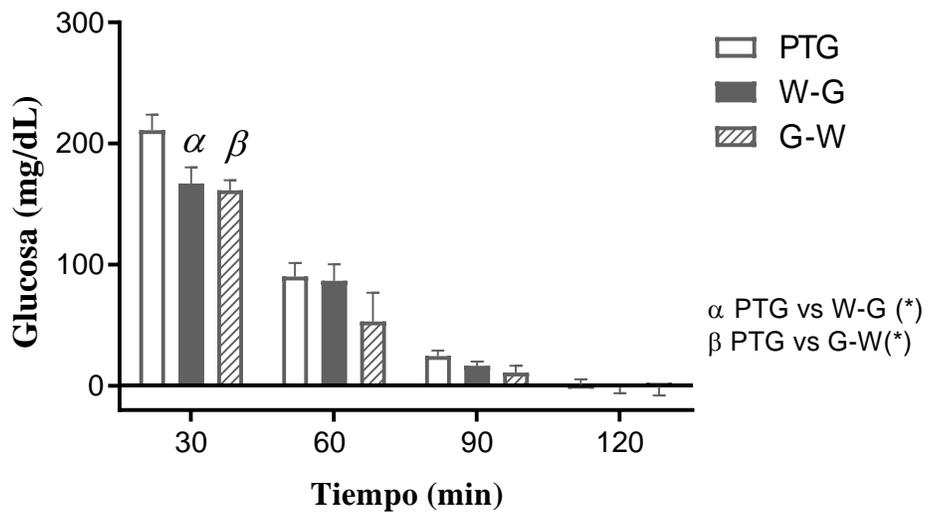


Figura 16. Cambio en la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la PTG, W-G y G-W del Mlp. La barra blanca con borde gris corresponde a la prueba PTG, la gris corresponde a la prueba W-G, la barra con franjas grises corresponde a la prueba G-W. La letra γ corresponde al valor de significancia de $p < 0.05$. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $n = 6$.

8.4.Comparación entre grupos

Para evaluar si existe una diferencia de la respuesta ante la administración del extracto en ambos grupos se compararon ambos grupos, en primera instancia en la figura 17 se puede observar la comparación en el área bajo la curva de cada prueba de ambos grupos. Durante la PTG el grupo Mlp presento mayores concentraciones de glucosa estadísticamente significantes respecto al grupo Co ($F_{1,9} = 7.12$, $p < 0.05$, Sidak $p < 0.05$), mientras que en los otros protocolos donde fue administrado el extracto acuoso de “Wereke” no se presentaron diferencias significantes ($p > 0.05$). La comparación de estas pruebas nos permite observar que la administración del extracto de “Wereke” en el grupo Mlp iguala el metabolismo de la glucosa al grupo Co en ambos protocolos.

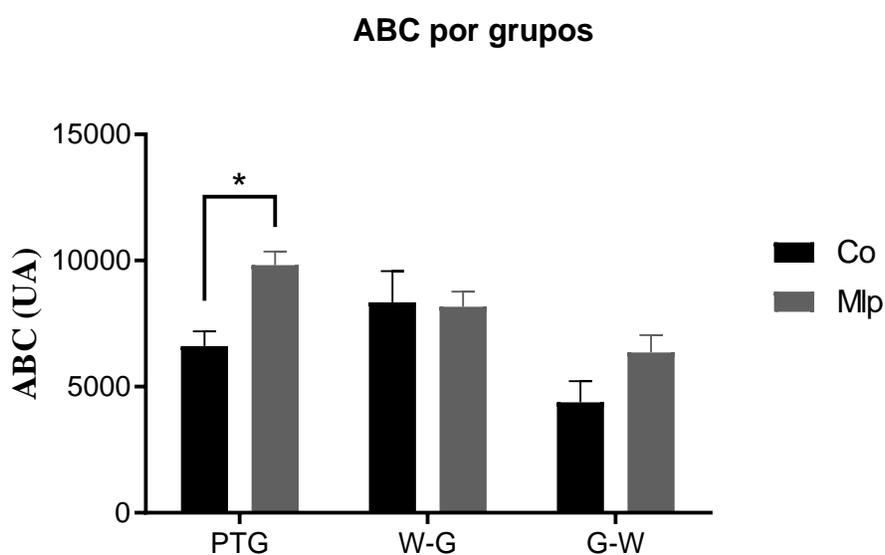


Figura 17. Área bajo la curva de la PTG, W-G y G-W del Co y Mlp. Se observa la comparación entre los grupos del área bajo la curva durante cada prueba. Las barras negras corresponden al grupo Co, las barras con franjas corresponden al grupo Mlp. Los datos se muestran como promedio \pm ee, Co $n = 5$, Mlp $n = 6$, * $p < 0.05$.

En la figura 18 se presenta el aumento de la concentración de glucosa respecto a la basal en la PTG, el grupo malnutrido presentó mayores concentraciones en el minuto 30 y 60 ($F_{3,27} = 9.44$, $p < 0.001$, Sidak $p < 0.0001$, $p < 0.001$) en comparación al grupo bien nutrido, sin embargo, a partir del minuto 90 las concentraciones son similares ($F_{1,9} = 0.70$ $p > 0.5$, Sidak $p > 0.05$, $p > 0.05$). Por otra parte, en la figura 19 el aumento de la glucosa durante el protocolo W-G no se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($F_{3,27} = 1.17$, $p < 0.05$), la administración del extracto de “Wereke” posterior a la glucosa muestra un aumento de glucemia en el minuto 30 en el grupo Mlp ($F_{3,27} = 3.11$, $p < 0.05$, Sidak $p < 0.01$) (figura 20). La asimilación de la glucosa en ambos grupos es similar a partir del minuto 90, el efecto del extracto acuoso de “Wereke” evita picos de hiperglucemia en el momento de mayor metabolismo de la glucosa que es a los 30 minutos.

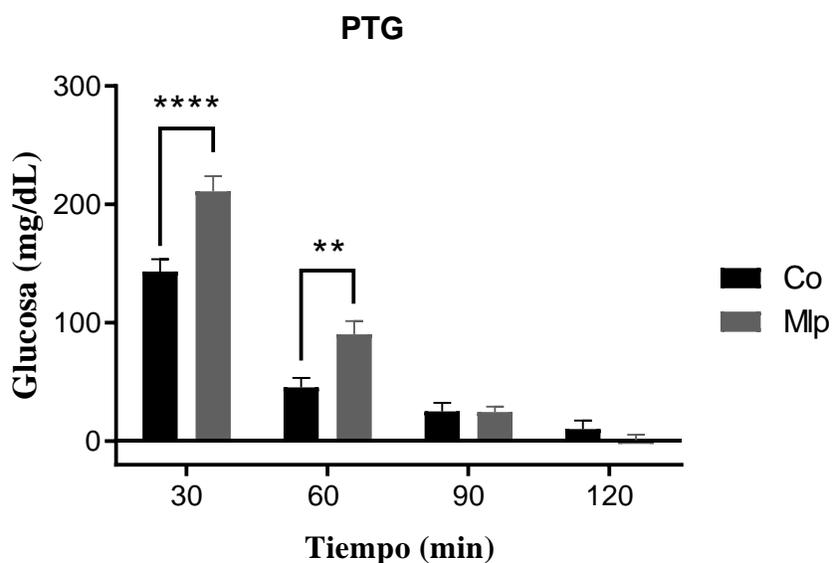


Figura. 18. Cambio en la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la PTG del Co y Mlp. Se observa la comparación del aumento de la concentración de glucosa durante la prueba basal. Las barras negras corresponden al grupo Co. Las barras con franjas grises corresponden al grupo Mlp. Los datos se muestran como promedio \pm ee, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$.

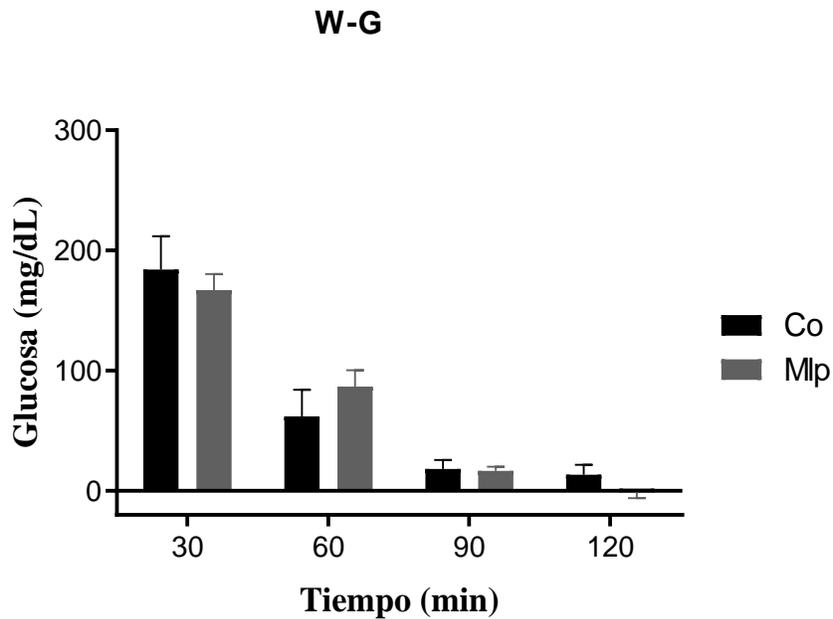


Fig. 19. Cambio de la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la W-G del Co y Mlp. Se observa la comparación entre los grupos del aumento de la concentración de glucosa en la W-G. Las barras negras corresponden al grupo Co los cuales se alimentaron durante todo el protocolo con dieta para roedores de laboratorio. Las barras con franjas grises corresponden al grupo Mlp. Los datos se muestran como promedio \pm ee, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$

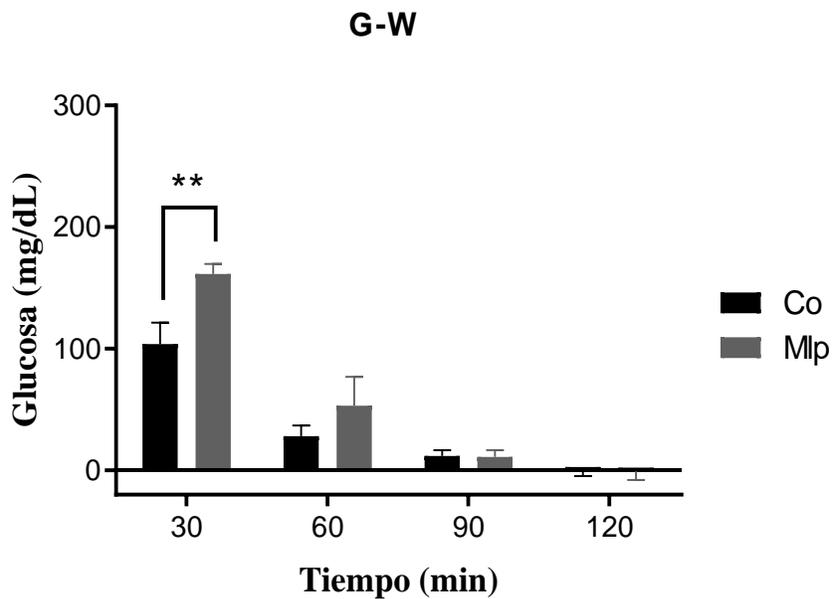


Fig. 20. Cambio de la concentración de glucosa respecto a la concentración inicial en la G-W del Co y Mlp. Se observa la comparación entre los grupos del aumento de la concentración de glucosa en la G-W. Las barras negras corresponden al grupo Co. Las barras con franjas grises corresponden al grupo Mlp. Los datos se muestran como promedio \pm ee, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 6$, $**p < 0.01$.

8.5. Respuesta de la insulina post-extracto

Para evaluar si la administración de “Wereke” tiene un efecto sobre la insulina se examinó su concentración plasmática en ambos grupos antes y después de la administración del extracto, en la figura 21 se observa que ambos grupos presentan concentraciones similares tanto en condiciones basales como post “Wereke” ($F_{1,16} = 0.47$, $p > 0.05$, $Co\ n = 6$, $Mlp\ n = 5$). Lo cual indica que el extracto no estimula la liberación de insulina plasmática. También se evaluó la sensibilidad a la insulina mediante el índice de HOMA, en la figura 22 se observa que ambos grupos presentan la misma sensibilidad a la insulina y que esta no se ve modificada por la administración del extracto de “Wereke” ($F_{1,16} = 0.43$, $p > 0.05$, $Co\ n = 5$, $Mlp\ n = 5$).

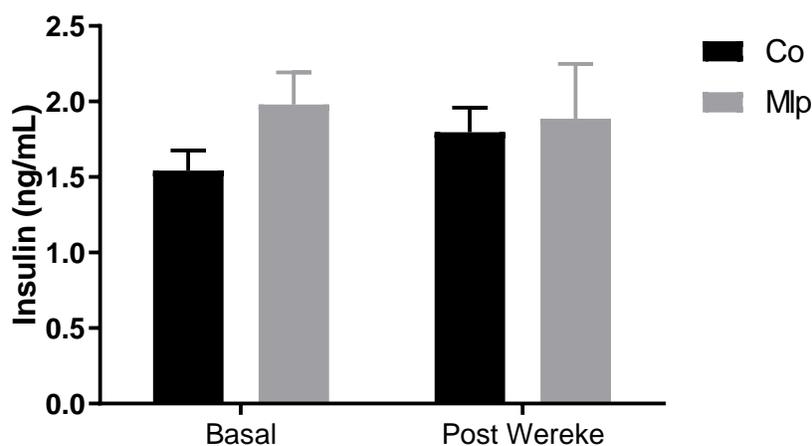


Figura 21. Concentraciones plasmáticas de insulina. Se observa la comparación de la concentración de insulina antes y después de la administración de “Wereke”, Las barras negras corresponden al grupo Co. Las barras grises corresponden al grupo Mlp. Los datos se muestran como promedio \pm ee, $Co\ n = 6$, $Mlp\ n = 5$.

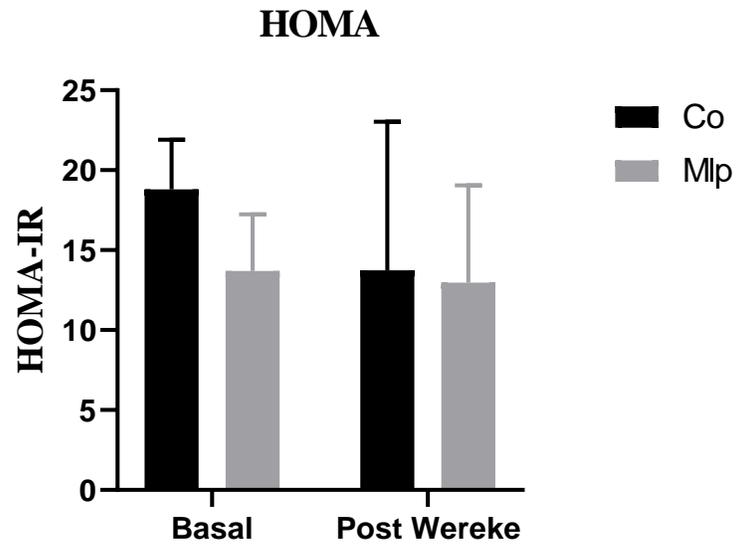


Figura 22. Índice de HOMA-RI post extracto acuoso de “Wereke”. Las barras negras corresponden al grupo Co, las barras grises corresponden al grupo Mlp. Los datos de muestran con promedio \pm ee, *Co* $n = 5$, *Mlp* $n = 5$.

9. Discusión

La nutrición temprana tiene un papel fundamental en el desarrollo y crecimiento de los organismos, particularmente en etapas tempranas, desencadenando respuestas fisiológicas y conductuales, que conllevan a una programación metabólica y efectos a lo largo de la vida. En el presente trabajo se evaluó el metabolismo energético de la descendencia macho adulta con malnutrición perinatal, así como los efectos de la administración del extracto acuoso de la raíz de “Wereke” (una planta de uso en la medicina tradicional mexicana en el control de la glucemia) sobre el metabolismo de la glucosa e insulina.

La malnutrición durante etapas fundamentales para el organismo como la gestación y la lactancia conlleva a efectos en la fisiología y metabolismo energético de los organismos, la deficiencia nutricional altera los periodos críticos del desarrollo cerebral como el suministro de aminoácidos esenciales de la madre hacia el embrión, alterando la maduración del sistema nervioso (Morgane et al., 2002), redistribución circulatoria fetal (perfusión preferencial al cerebro), provocando así efectos acumulativos en el desarrollo de todos los sistemas de un organismo (Black, 2018).

En la presente investigación, la dieta de cafetería en etapas tempranas desencadenó cambios en el desarrollo de la descendencia en el grupo malnutrido, impactando particularmente en la talla y ganancia disminuida del peso, siendo menor después del destete hasta la vida adulta, ya que la calidad de la dieta presenta un desbalance en los nutrientes, resultados consistentes con los reportados por Duran et al. (2011), donde se relaciona el efecto de las dietas bajas en proteína con el bajo peso al nacer y la tendencia a la disminución en la eficacia del crecimiento. Akyol et al. (2009) han propuesto que las alteraciones en la descendencia son consecuencia de la obesidad materna reportando la disminución del peso fetal al final de la gestación causada por la administración de la dieta de cafetería antes o durante la gestación, por lo que la obesidad materna predispone a alteraciones del desarrollo. Aunado a esto se ha reportado que la dieta de las madres antes y durante la gestación no afecta el peso corporal total de la descendencia al nacimiento, pero sí la composición corporal con mayor acumulación de tejido adiposo retroperitoneal y visceral, esto puede deberse a los diferentes tipos y tiempos de la exposición de la dieta materna, alterando diferencialmente la calidad de la dieta (Brondani et al., 2014).

Contrario a los resultados presentados en este proyecto se ha reportado que el consumo de las dietas de cafetería (las cuales presentan un desequilibrio en la calidad de los nutrientes como carbohidrato, grasas y proteínas) predisponen a una mayor ganancia de peso a lo largo de la vida de los organismos, particularmente se ha asociado con la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en edades adultas, así como en la descendencia (Nivoit et al., 2009), aunque los organismos con malnutrición perinatal fueron expuestos a una dieta alta en grasas y carbohidratos, los presentes resultados muestran una menor ganancia de peso y talla, efectos que son similares al consumo de dietas bajas en proteínas (Wang et al., 2020). Además El alto consumo de grasas durante la lactancia incrementa la acumulación de grasa corporal, generando un fenotipo “delgado por fuera pero gordo por dentro” presentando un mayor riesgo metabólico (Pomar et al., 2017). Es importante destacar que los modelos animales de malnutrición generados por el consumo de dietas de cafetería se basan en un desequilibrio de diferentes nutrientes, mostrando una extrapolación más cerca al consumo desequilibrado y ultraprocesado de la dieta actual en humanos.

El metabolismo energético de la glucosa se ve modificado en el grupo malnutrido, ya que las concentraciones basales y finales son similares al grupo control, sin embargo, durante la PTG presenta mayores concentraciones de glucosa circundante resultados consistentes con los presentados previamente por Wang et al. (2020), debido a que existe una pérdida progresiva de la homeostasis de la glucosa en organismos adultos malnutridos con baja proteína generada por el deterioro de la estructura pancreática en edades juveniles, estos individuos presentan una mayor sensibilidad a la insulina maximizando la absorción de nutrientes, provocando así una sobrecarga del páncreas que eventualmente puede inducir intolerancia a la glucosa.

El consumo de dietas hipercalóricas e hipoproteicas reduce la proliferación celular del músculo esquelético con lo cual puede conducir a una reducción de la homeostasis de la glucosa sumado a una reducción en los niveles de RNAm de insulina, características metabólicas asociadas al inicio de la resistencia a la insulina (Bayol et al., 2005), ya que uno de los principales órganos afectados en la malnutrición temprana con una dieta baja en proteínas es el páncreas, el cual es sometido a varias modificaciones funcionales y estructurales para el mantenimiento de la homeostasis. (Vincular con los propios resultados) (Morimoto et al., 2012).

Los hallazgos mostrados en esta investigación sugieren que la dieta materna afecta el desarrollo y fisiología de los organismos, programando el metabolismo de la descendencia, creando un efecto acumulativo a lo largo de la vida. La regulación de las concentraciones de glucosa sanguínea es fundamental para el funcionamiento óptimo de los órganos puesto que los niveles altos de glucosa y sus subproductos son tóxicos produciendo efectos severos en el funcionamiento del organismo, como la disfunción endotelial (Duo & Jourde, 2019), el incremento del estrés oxidativo (Carvalho et al., 2020), y la apoptosis celular (Zhang et al., 2019).

La dinámica entre la dieta y el desarrollo cobra importancia en la investigación de nuevos modelos del uso de plantas medicinales en el control de la glucosa, por lo cual los hallazgos encontrados en el presente trabajo son importantes para la generación de nuevo conocimiento acerca de las implicaciones de los modelos metabólicos actuales y el uso de la medicina tradicional en estos, particularmente el extracto acuoso de “Wereke” en los niveles de glucosa en sangre.

La concentración empleada y la dosis (400 mg/kg) del extracto acuoso de la raíz de “Wereke” en esta investigación se basa en la efectividad reportada por Rivera-Ramirez et al. (2011) donde los animales presentan hiperglucemia mediante la administración de altas concentraciones de fructuosa en la dieta, durante la edad adulta. Debido a que no existe una estandarización de la obtención del extracto acuoso, las concentraciones de este varían dentro de cada investigación incluso cuando se hace referencia a un extracto “tradicional” como lo ha reportado Alarcon-Aguilar et al. (2002), donde emplea 5 g de raíz molida en 500 ml de agua en su extracto por decocción, sin embargo, en investigaciones posteriores del mismo autor (Alarcon-Aguilar et al., 2005) emplea nuevamente un extracto “tradicional” con una concentración distinta utilizando 100 g de raíz molida en 300 ml de agua. Esto cobra relevancia debido a los reportes del efecto dosis dependiente tanto en modelos animales (Alarcon-Aguilar et al., 2002) como en modelos *in vitro* (Semotiuk et al., 2020).

El extracto acuoso de “Wereke” muestra un efecto en el grupo control sobre las concentraciones de glucosa durante la PTG dependiente del momento de la administración, antes de la glucosa (W-G) incrementa los niveles de glucemia (efecto hiperglucemiante), mientras que al administrarlo después (G-W) redujo las concentraciones de glucosa circundante (efecto anti-hiperglucemiante), sin embargo, en los organismos Mlp el extracto

tuvo un efecto anti-hipergluemiente independiente del momento de su administración, llegando a concentraciones similares a las basales más rápido en G-W.

Este efecto antihyperglucemiente, posiblemente se deba a una mejora de la sensibilidad a la insulina de la primera fase de secreción (Alarcon-Aguilar et al., 2005). Por otro lado, el consumo de “Wereke” previo a la glucosa aumento la glucemia, posiblemente en un tratamiento subcrónico la presencia de estos picos de hyperglucemia contribuyan con el efecto toxico de una administración prolongada (Rivera-Ramirez et al., 2011).

Por otro lado, los resultados mostrados indican un efecto distinto en los organismos malnutridos comparados con los controles, lo que indica que no solo morfológicamente ambos grupos son distintos, sino que fisiológicamente responden de distinta manera tanto en la regulación de la glucosa como al extracto de “Wereke” debido a la malnutrición perinatal. De esta manera en el grupo Mlp, la respuesta en el punto máximo de concentración de glucosa no vario independientemente del momento en el que se administró el extracto, sin embargo, al administrarlo después de la glucosa actúa como un hyperglucemiente, disminuyendo más rápidamente las concentraciones de glucosa en sangre, exponiendo a los organismos menor tiempo a hyperglucemia. Debido a estos últimos resultados, son importante las investigaciones de la medicina tradicional en modelos actuales de deterioro metabólico, como los que emplean factores genéticos y el consumo de dietas altas en grasas.

La malnutrición conlleva a cambios en el metabolismo energetico, particularmente en el metabolismo de la glucosa, ya que afecta su regulación mediante cambios en los niveles de los niveles de triglicéridos e insulina, los modelos de malnutrición respaldan el deterioro energetico mediante dietas deficientes, generando aproximaciones al desarrollo de enfermedades crónicas actuales para así probar remedios tradicionales como el extracto acuoso de “Wereke” en la disminución de la glucosa. Las propuestas acerca del mecanismo de acción se han centrado en que la raíz de “Wereke” efectúa su acción en la regulación de la glucosa actuando en la regulación de la insulina, en el presente trabajo no hubo un cambio de las concentraciones de insulina después del extracto así como también se midió la sensibilidad, sin embargo, estas mediciones fueron tomadas sobre concentraciones basales sin administrar glucosa, resultados contrastantes con los hallazgos reportados por Balderas et al. (2012) quienes reportan que el extracto de “Wereke” es un bloqueador selectivo de canales de potasio dependientes de ATP (K_{atp}) por lo tanto, el mecanismo de acción

propuesto es que el extracto acuoso podría actuar como un modulador de la secreción de insulina en las células β pancreáticas por lo cual posiblemente las menores concentraciones de glucosa se deban a otro mecanismo.

Zapata-Bustos et al., (2014) observaron que el extracto acuoso de “Wereke” estimula la captación de glucosa en adipocitos humanos sensibles e insulinoresistentes por una vía independiente de la señalización de PI3K, atribuyéndolo a los componentes hidrosolubles de la raíz de la planta, mostrado principalmente la presencia de fenoles y flavonoides, entre los cuales se identificó al ácido gálico, previamente se ha reportado la actividad hipoglucemiante del ácido gálico en ratas (Noawaboot et al., 2012; Punithavathi et al., 2011), por lo cual posiblemente sea uno de los compuestos activos responsables de la activación de la incorporación de glucosa en células adiposas.

Los resultados de los estudios anteriores destacan el mecanismo multifactorial y la presencia de múltiples compuestos responsables de la actividad hipoglucemiante, como indica Semotiuk et al (2020) existen dos mecanismos de acción actuando en conjunto, por un lado, el aumento de la secreción de insulina en las células pancreáticas β -RIN-m5f, sin correlación positiva mRNA de insulina, posiblemente por el bloqueo de canales K_{atp} coincidiendo con estudios anteriormente reportados (Balderas et al., 2012), al igual que mostraron inhibición de la α -glucosidasa en levadura, resultados contrastantes con los reportados en nuestra investigación, reportando una mejora metabólica en ambos grupo al administrar el extracto después de la glucosa.

Por lo tanto, los hallazgos mostrados sugieren que el deterioro en la homeostasis de la glucosa de animales malnutridos por una dieta de cafetería perinatal es regulado por la administración del extracto acuoso de “Wereke”, resultados novedosos en el campo de investigación del mecanismo de acción, ya que las investigaciones in vivo se basan en el deterioro pancreático inducido, mientras que los problemas metabólicos se arraigan por vía multifactorial, como factores ambientales y genéticos (Semotiuk et al., 2020). La investigación de tratamientos tradicionales sobre nuevos paradigmas es fundamental debido a que los hábitos en la sociedad actual incrementan el riesgo del desarrollo de enfermedades degenerativas (Rivera et al., 2018). Con respecto a esto, en los resultados del actual estudio se observó el efecto “amortiguador” de los componentes hidrosolubles de la raíz de “Wereke” igualando las concentraciones del grupo malnutrido a las del control en los protocolos con administración

del extracto, reportado en estudios previos previniendo las alteraciones de hiperglucemia e hipertriglicemia causadas por dieta hipercalórica (Rivera-Ramirez et al., 2011).

10. Conclusiones

La administración de una dieta de cafetería (hipercalórica, hipoproteínica y alta en grasas) durante la gestación y la lactancia impacta el desarrollo y crecimiento de la descendencia macho desde el nacimiento hasta la edad adulta, generando también alteraciones en el metabolismo energético de la glucosa, particularmente incrementando la glucemia circulante y el área bajo la curva en la prueba de tolerancia a la glucosa.

Por otra parte, el extracto oral acuoso de la raíz de “Wereke” disminuye la glucemia durante la prueba de tolerancia a la glucosa en ratas macho bien nutridas solo después de la administración de glucosa.

Aunado a esto la administración del extracto oral acuoso de la raíz “Wereke” aumenta la eficiencia del metabolismo de la glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa y el área bajo la curva en machos con malnutrición perinatal con un efecto dependiente del momento de la administración (ant-hiperglucémico para W-G, o hipoglucémico G-W), estos efectos no impactan la secreción de insulina. Por lo tanto, la administración del extracto acuoso de “*Ibervillea sonora*” (Wereke) mejora el metabolismo energético de la glucosa en un modelo en rata con malnutrición perinatal con alteraciones metabólicas disminuyendo la glucemia con un mecanismo insulino-independiente.

11. Perspectivas

A partir de los resultados y estudios presentados en este trabajo de investigación, las perspectivas de trabajos futuros se orientan de la siguiente manera.

- En primer plano se encuentran los trabajos destinados a complementar el análisis del efecto hipoglucémico del extracto acuoso de “Wereke” sobre organismos con deterioro de la homeostasis de la glucosa, en concreto se podría analizar el cambio de los parámetros sanguíneos basales en una administración subcrónica y crónica del extracto acuoso de “Wereke” vía oral en el modelo malnutrido por dieta de cafetería,

al mismo tiempo se podría analizar si se presenta un efecto tóxico en animales control, así como los efectos sobre el peso y la ingesta alimenticia.

- Evaluar las concentraciones de insulina sobre hiperglucemia inducida (por administración de glucosa) en un mayor rango de tiempo, para determinar modificaciones en la segregación de esta.
- Algunas de las interrogantes que se han planteado sobre los estudios y los resultados obtenidos, es probar si el efecto hipoglucemiante del extracto está determinado por el sexo de los animales empleando el mismo modelo de malnutrición. Para ello sería crucial emplear crías hembra y analizar en primer lugar sus parámetros basales y si la malnutrición perinatal afecta de la misma manera.

Otro punto interesante sería la purificación e identificación de los compuestos activos mediante técnicas cromatográficas y espectroscópicas.

12. Referencias

- ACC/SCN, & IFPRI. (2000). *4th Report – The World Nutrition Situation: Nutrition throughout the Life Cycle*.
- Aguilar, A., & Xolalpa, S. (2002). La herbolaria mexicana en el tratamiento de la diabetes. *ciencia*, 24-35.
- Akyol, A., Langley, S. C., & McMullen, S. (2009). Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr*, 102(11), 1601-1610. <https://doi.org/10.1017/S0007114509990961>
- Akyol, A., McMullen, S., & Langley-Evans, S. C. (2012). Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. *Br J Nutr*, 107(7), 964-978. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003916>
- Alarcon-Aguilar, F. J., Calzada-Bermejo, F., Hernandez-Galicia, E., Ruiz-Angeles, C., & Roman-Ramos, R. (2005). Acute and chronic hypoglycemic effect of *Ibervillea sonorae* root extracts-II. *J Ethnopharmacol*, 97(3), 447-452. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.11.035>
- Alarcon-Aguilar, F. J., Campos-Sepulveda, A. E., Xolalpa-Molina, S., Hernandez-Galicia, E., & Roman-Ramos, R. (2002). Hypoglycaemic Activity of *Ibervillea sonorae* Roots in Healthy and Diabetic Mice and Rats. *Pharmaceutical Biology*, 40(8), 570-575. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.8.570.14652>
- Ampudia, F., Calvo, C., Cos, X., García, J., Jódar, E., Mediavilla, J., Mezquita, P., Navarro, J., & Piuig, M. (2010). Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes, desde una visión multidisciplinar. *Diabetología*, 26, 226-234.
- Andrade-Cetto, A., & Heinrich, M. (2005). Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *J Ethnopharmacol*, 99(3), 325-348. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.019>
- Argáez, N., Wachter, N., Kumate, J., Cruz, M., Tabalavera, J., Rivera, E., & Lozaya, X. (2003). Ethnic Differences in Beta-Cell Functional Reserve and Clinical Features in Patients With Ketosis-Prone Diabetes. *DIABETES CARE*, 26(8), 2470-2471.
- Balderas, T. B., Roman, R., Zamilpa, A., García, R., Diaz, M., Campos, M. G., Tortoriello, J., & Alarcon, F. J. (2012). Influence of two hypoglycemic Cucurbitaceae (*Cucurbita ficifolia* Bouché and *Ibervillea sonorae* Greene) on ATP-sensitive potassium channels in rat aortic rings. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 11(6), 515-519.
- Barker, D. (1997). Maternal Nutrition, Fetal Nutrition, and Disease in Later Life. *Nutrition* 13, 807-813.
- Bayol, S. A., Simbi, B. H., & Stickland, N. C. (2005). A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*, 567(Pt 3), 951-961. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088989>
- Bellinger, L., Lilley, C., & Langley-Evans, S. C. (2004). Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *Br J Nutr*, 92(3), 513-520. <https://doi.org/10.1079/bjn20041224>
- Black, M. (2018). Impact of Nutrition on Growth, Brain, and Cognition. *Nutrition, Brain Function, and Cognitive Development*, 89, 185-195.
- Brondani, A., Ferraz, J., De Araujo, A., Correa, R., Noschang, C., De Silva, C., Pelufo, P., & Luiz, G. (2014). Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats. *British Journal of Nutrition*, 111(8), 1499-1506. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003838>

- Burgue, M. R., Schmitz, K., Fischette, C., Qualls, C. R., & Schade, D. S. (1998). A Prospective Trial of Risk Factors for Sulfonylurea-Induced Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Investigation*, 279(2).
- Bush, A., & Keylock, J. (2018). Strengthening Integration of Nutrition within Health Sector Programmes (An Evidence-based Planning Resource). *European Commission*, , 124.
- Bustamante-Valdez, D. J. (2015). Efecto de un ambiente hipercalórico perinatal sobre la expresión del ritmo diario de glucosa, insulina, y leptina en la rata juvenil *Facultad de Ciencias, UNAM*.
- Campbell, J. E., & Newgard, C. B. (2021). Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 22(2), 142-158.
- Carvalho, C. R., Morais, L. C., Riul, T. R., Jordao, A. A., & Sousa, S. (2020). Cafeteria diet during lactation and/or post-lactation altered lipid profile/lipid peroxidation and increased anxiety-like behavior in male rat offspring. *Nutritional Neuroscience*, 27(7), 526-536.
- Castrejon, V., Carbon, R., & Martinez, M. (2007). MECANISMOS MOLECULARES QUE INTERVIENEN EN EL TRANSPORTE DE LA GLUCOSA. *REB*, 26(2), 49-57.
- CEPAL. (2017). *El costo de la doble carga de la malnutrición*.
- Cerecero, O., Reyes, H., Aguilar, L., & Huerta, M. (2009). Use of medicinal plants among patients with diabetes mellitus type 2 in Morelos, Mexico. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 8(5), 380-388.
- Chandramohan, G., Al-Numair, K., Sridevi, M., & Viswanathan, K. (2010). Antihyperlipidemic activity of 3-hydroxymethyl xylitol, a novel antidiabetic compound isolated from *Casearia esculenta* (Roxb.) root, in streptozotocin-diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol.*, 24.
- Chao, J., Nau, D., & Aikens, J. (2007). Patient-Reported Perceptions of Side Effects of Antihyperglycemic Medication and Adherence to Medication Regimens in Persons with Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*, 29, 177-180.
- Ciszek, A., Bermúdez, V., Leal, E., Bermúdez, F., Cano, R., GFinol, F., Faria, J., Aparicio, D., Acosta, L., Arraíz, N., Rondón, N., & Reyes, F. (2007). Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y su relación con la aterosclerosis coronaria. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.*, 2(5), 151-155.
- Czech, M. P., & Convera, S. (1999). Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 274(4), 1865-1878.
- Dorado Martínez, C. (2020). Etnofarmacología, riqueza terapéutica de México para el desarrollo social sostenible. *Ecociencia International Journal*(3), 54-66. <https://doi.org/10.35766/je20236>
- Douros, A., Yin, H., Yu, O. H. Y., Filion, K. B., Azoulay, L., & Suissa, S. (2017). Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*, 40(11), 1506-1513. <https://doi.org/10.2337/dc17-0595>
- Drewnowski, A. (2010). The cost of US foods as related to their nutritive value. *Am J Clin Nutr*, 92(5), 1181-1188. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29300>
- Duo, L., & Jourde, N. (2019). Endothelial Toxicity of High Glucose and its by-Products in Diabetic Kidney Disease. *Toxins*, 11(578), 1-16.
- Duran, P., Miranda-Anaya, M., Romero-Sanchez Mde, J., Mondragon-Soto, K., Granados-Rojas, L., & Cintra, L. (2011). Time-place learning is altered by perinatal low-protein malnutrition in the adult rat. *Nutr Neurosci*, 14(4), 145-150. <https://doi.org/10.1179/147683011X13009738172567>
- Espejel, J., Vega, E., Alarcon, F., Contreras, A., Diaz, G., Trejo, G., & Ortega, C. (2018). A Phenolic Fraction from *Catharanthus roseus* L. Stems Decreases Glycemia and Stimulates Insulin Secretion. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Estrada, M. E., Arano, H., Buendía, L., & Orozco, J. (2012). FATTY ACIDS, PHENOLS CONTENT, AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN *Ibervillea sonorae* CALLUS CULTURES. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 11(1), 89-96.
- FAO. (2015a). El espectro de la malnutrición.

- FAO. (2015b). World agriculture: Summary report towards 2015/2030.
- Gasiano, H. Y. (2017). Recent new insights into the role of SNARE and associated proteins in insulin granule exocytosis. *Diabetes Obes Metab.*, *19*, 115-123.
- Gomis, R. (2008). Inhibidores de las disacaridasas. *Endocrinol Nutr.*, *55*, 6-13.
- Gonzalez-Jimenez, E., & Schmidt Rio-Valle, J. (2012). [Regulation of dietary intake and energy balance: factors and mechanisms involved]. *Nutr Hosp*, *27*(6), 1850-1859. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6099> (Regulacion de la ingesta alimentaria y del balance energetico: factores y mecanismos implicados.)
- Gujski, M., Szukiewicz, D., Choluj, M., Sawicki, W., & Bojar, I. (2020). Fetal and Placental Weight in Pre-Gestational Maternal Obesity (PGMO) vs. Excessive Gestational Weight Gain (EGWG)-A Preliminary Approach to the Perinatal Outcomes in Diet-Controlled Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*, *9*(11). <https://doi.org/10.3390/jcm9113530>
- Hernandez, E., Aguilar, A., Aguilar, L., Roman, R., Chavez, A. A., García, L. M., & Alarcon, F. J. (2002). Studies on Hypoglycemic Activity of Mexican Medicinal Plants. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, *45*, 118-124.
- Herrera, E., Lopez-Soldado, I., Limones, M., Amusquivar, E., & Ramos, M. P. (2006). Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *Int J Vitam Nutr Res*, *76*(4), 216-224. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.76.4.216>
- Horacio, S., Díaz, R., & Gonzalez, M. (2017). *PLANTAS MEDICINALES LA REALIDAD DE UNA TRADICIÓN ANCESTRAL*.
- Lawson, C., Homewood, J., & Taylor, A. J. (2002). The Effects of L-Glucose on Memory in Mice Are Modulated by Peripherally Acting Cholinergic Drugs. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*, 17-28.
- Lecoutre, S., Marousez, L., Drougard, A., Knauf, C., Guinez, C., Eberle, D., Laborie, C., Vieau, D., Lesage, J., & Breton, C. (2017). Maternal undernutrition programs the adrenergic system of adipose tissue in adult male rat offspring. *J Dev Orig Health Dis*, *8*(1), 3-7. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000702>
- Lira, R., Rodriguez-Jimenez, C., Alvarado, J. L., Rodriguez, I., Castrejon, J., & Dominguez-Marian, A. (1998). Diversidad e importancia de la familia Cucurbitaceae en México. *Acta Botanica Mexicana*(42), 43-77. <https://doi.org/10.21829/abm42.1998.797>
- [Record #75 is using a reference type undefined in this output style.]
- MacLean, C., Littenberg, B., & Kennedy, A. (2006). Limitations of diabetes pharmacotherapy: results from the Vermont Diabetes Information System study. *BioMed Central*, *50*(7), 1-6.
- Marles, R. J., & Farnsworth, N. R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, *2*(2), 137-189. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80059-0](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80059-0)
- Martinez, A. T., Ramirez, M. G., & Piña, B. (2011). Wereke: Un tratamiento natural para la diabetes. *Infármate*, *27*, 7-15.
- Mason, I. C., Qian, J., Adler, G. K., & Scheer, F. (2020). Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*, *63*(3), 462-472. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
- Mateos, N., & Zacarías, R. (2002). Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus. *Hosp Gral Dr. M Gea González*, *5*(2), 33-41.
- Mendoza, A., Perez, A. E., Aggarwal, A., & Drewnowski, A. (2017). Energy density of foods and diets in Mexico and their monetary cost by socioeconomic strata: analyses of ENSANUT data 2012. *J Epidemiol Community Health*, *71*(7), 713-721. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207781>
- Misra, A., Chaudhary, D., Vikram, N. A., Mittal, V., Rama, D. J., & Pandey, R. (2002). Insulin resistance and clustering of atherogenic risk factors in women belonging to low socioeconomic strata in urban slums of North India.

- Morgane, P., Austin, R., & Bronzino, J. (1993). Prenatal Malnutrition and Development of the Brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 17, 91-128.
- Morgane, P., Mokler, D., & Galler, J. (2002). Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. 26, 471-483.
- Morimoto, S., Sosa, T. C., Calzada, L., Reyes-Castro, L. A., Diaz-Diaz, E., Morales, A., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2012). Developmental programming of aging of isolated pancreatic islet glucose-stimulated insulin secretion in female offspring of mothers fed low-protein diets in pregnancy and/or lactation. *J Dev Orig Health Dis*, 3(6), 483-488. <https://doi.org/10.1017/S2040174412000463>
- Nathan, B. M., & Moran, A. (2008). Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 15, 21-29.
- Nivoit, P., Morens, C., Van Assche, F., Jansen, E., Poston, L., Remacle, C., & Reusens, B. (2009). Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*, 52, 1133-1142.
- Noawaboot, J., Pannangpetch, P., Kukongviriyap, V., Prawan, A., Kukongviriyapan, U., & Itharat, A. (2012). Mulberry Leaf Extract Stimulates Glucose Uptake and GLUT4 Translocation in Rat Adipocytes. *The American Journal of Chinese Medicine*, 40(1), 163-175.
- OMS. (2004). <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/index.html>.
- OMS. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023.*, 10-75.
- OMS. (2020). *Malnutrición*. Retrieved 27/04 from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
- OPS. (2019). *Alimentos ultraprocesados ganan más espacio en la mesa de las familias latinoamericanas*. Retrieved 24/04 from https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15530:ultra-processed-foods-gain-ground-among-latin-american-and-caribbean-families&Itemid=1926&lang=es
- Osorio, J. H. (2003). EMBARAZO Y METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS. *REVISTA COLOMBIANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA*, 54(2), 97-106.
- Palacin, M., Lasunción, M., & Herrera, E. (1983). Transfer from mother to foetus of L-alanine and glycerol in fed and 48 h-starved pregnant rats. *Biochem Soc Trans*, 11, 731-732.
- Pardo, E., & Gómez, E. (2003). <Pardo et al 2003.pdf>. 60(1), 171-182.
- Pomar, C. A., van Nes, R., Sanchez, J., Pico, C., Keijer, J., & Palou, A. (2017). Maternal consumption of a cafeteria diet during lactation in rats leads the offspring to a thin-outside-fat-inside phenotype. *Int J Obes (Lond)*, 41(8), 1279-1287. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.42>
- Popkin, B. M., & Reardon, T. (2018). Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obes Rev*, 19(8), 1028-1064. <https://doi.org/10.1111/obr.12694>
- Pozo, M., & Claret, M. (2018). Hypothalamic Control of Systemic Glucose Homeostasis: The Pancreas Connection. *Trends Endocrinol Metab*, 29(8), 581-594. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.001>
- Punithavathi, V., Stanely, P., Kumar, M., & Selvakumari, C. (2011). Protective Effects of Gallic Acid on Hepatic Lipid Peroxide Metabolism, Glycoprotein Components and Lipids in Streptozotocin-Induced Type II Diabetic Wistar Rats. *J BIOCHEM MOLECULAR TOXICOLOGY*, 25, 68-76.
- Restrepo, P. (2006). *Metabolismo, Nutrición y Shock* (E. M. Panamericana, Ed.) https://www.google.com.mx/books/edition/Metabolismo_Nutrici%C3%B3n_y_Shock/byrA9axJu4kC?hl=es&gbpv=1&dq=metabolismo+energetico+de+la+glucosa&printsec=frontcover
- Rivera-Ramirez, F., Escalona-Cardoso, G. N., Garduno-Siciliano, L., Galaviz-Hernandez, C., & Paniagua-Castro, N. (2011). Antiobesity and hypoglycaemic effects of aqueous extract of

- Ibervillea sonorae in mice fed a high-fat diet with fructose. *J Biomed Biotechnol*, 968984. <https://doi.org/10.1155/2011/968984>
- Rivera, J. A., Colchero, M. A., Fuentes, M. L., Gonzalez, T., Aguilar, C. A., Hernandez, L., & Barquera, S. (2018). *La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control*.
- Rosemary, R., & Daisy, P. (2011). Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from Terminalia bellerica Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 189.
- Salazar, E., Ponce, E., Jiménez, I., Cervantes, A., & Jiménez, J. (2018). Mitos y creencias sobre la diabetes en pacientes de una unidad médica de atención primaria en la Ciudad de México. *Archivos en medicina familiar* 20(1), 15-21.
- Semotiuk, A. J., Hernández-Romano, E. F., Colunga-GarcíaMarín, P., Salazar-Olivo, L. A., & Ezcurra, E. (2020). The mechanisms of the myth: Ibervillea sonorae inhibits α -glucosidase and stimulates the secretion of insulin in vitro. *Journal of Herbal Medicine*, 23. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100354>
- Shambaugh, G. E., Koehler, R. R., & Yokoo, H. (1978). Fetal fuels. III: Ketone utilization by fetal hepatocyte. *American Physiological Society*, 235.
- Shanley, P., & Luz, L. (2003). The Impacts of Forest Degradation on Medicinal Plant Use and Implications for Health Care in Eastern Amazonia. *BioScience*, 53(6), 573-584.
- Stanirowski, P. J., Szukiewicz, D., Pyzlak, M., Abdalla, N., Sawicki, W., & Cendrowski, K. (2017). Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine*, 55(3), 799-808. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1202-4>
- Teji3n, J. M., Guarrido, A., Blanco, D., Villaverde, C., Mendoza, C., & Ram3rez, J. (2006). *Fundamentos de bioqu3mica metab3lica* (E. T3bar, Ed. 2 ed.) https://www.google.com.mx/books/edition/Fundamentos_de_bioqu%C3%ADmica_metab%C3%B3lica/Iw_z2TPXvZgC?hl=es&gbpv=1&dq=anabolismo&pg=PA14&printsec=frontcover
- Theys, N., Ahn, M. T., Bouckennooghe, T., Reusens, B., & Remacle, C. (2011). Maternal malnutrition programs pancreatic islet mitochondrial dysfunction in the adult offspring. *J Nutr Biochem*, 22(10), 985-994. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.08.015>
- Wang, N., Lv, B., Guan, L., Quiao, H., Sun, B., Luo, X., Jia, R., & Chen, K. (2020). Maternal low protein exposure alters glucose tolerance and intestinal nutrient-responsive receptors and transporters expression of rat offspring. *Life Sciences*, 243, 1-11.
- Wells, J. C., Sawaya, A. L., Wibaek, R., Mwangome, M., Poullas, M. S., Yajnik, C. S., & Demaio, A. (2020). The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*, 395(10217), 75-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32472-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32472-9)
- Zapata-Bustos, R., Alonso-Castro, A. J., Gomez-Sanchez, M., & Salazar-Olivo, L. A. (2014). Ibervillea sonorae (Cucurbitaceae) induces the glucose uptake in human adipocytes by activating a PI3K-independent pathway. *J Ethnopharmacol*, 152(3), 546-552. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.041>
- Zhang, Y., Xi, X., Mei, Y., Zhao, X., Zhuo, L., Ma, M., Liu, S., Zha, X., & Yang, Y. (2019). High-glucose induces retinal pigment epithelium mitochondrial pathways of apoptosis and inhibits mitophagy by regulating ROS/PINK1/Parkin signal pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 1315-1325.