



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**"DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIDIABÉTICO
DEL LIOFILIZADO DEL EXTRACTO ACUOSO DE
Tamarindus indica Linn"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:
ROBERTO ALEJANDRO REYES VALDÉS



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profa. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
VOCAL: Prof. Alejandro Ortiz Osornio
SECRETARIO: Prof. Guillermo Celestino Cardoso Saldaña
1er. SUPLENTE: Profa. Claudia Ivonne Araiza Saldaña
2do. SUPLENTE: Profa. Martha Eugenia Albores Velasco

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO "A", LABORATORIO DE NEUROFARMACOLOGÍA 1/E Y DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, EDIFICIO "B" DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, UNAM.

ASESOR DEL TEMA

Dra. ELIA BROSLA NARANJO RODRÍGUEZ

SUPERVISOR TÉCNICO

Dra. MARTHA ALBORES VELASCO

SUSTENTANTE

ROBERTO ALEJANDRO REYES VALDÉS

*“Hermoso será el final,
aunque largo y tedioso el camino”*

*Frase que me ha acompañado durante los momentos más difíciles de
mi vida, y que ahora, después cruzar esta dura etapa, viene a
convertirse en una hermosa verdad*

A mi familia:

Para mi madre, eres la mujer que mas he admirado en la vida, te agradezco mucho el apoyo incondicional que me has brindado, es por eso y por lo mucho que te quiero, que tu ausencia me lastima mucho. Te quiero mucho mamá.

Para mi padre, por todo ese cariño que me has mostrado, las palabras que me has dedicado e incluso las lágrimas que por mí has derramado, sin tu ayuda nunca lo habría conseguido. Te quiero.

Para mi hermana, la peque de la casa, la chispa que a diario nos regalas es en gran parte la fortaleza que nos une como familia. Te quiero.

Para mi tía Cony y familia, no tengo palabras que expresen lo mucho que estoy agradecido con ustedes, por el apoyo y cariño que me han brindado, sin su presencia no sería el hombre que hoy soy. Los quiero.

A mi otra familia:

Arcadio, eres un tío tremendo, no tengo ni idea de cómo expresarte lo importante que eres para mí, eres mi gran amigo, el fiel caballero que lucha conmigo las batallas de la vida, gracias por estar siempre aquí y por apoyarme cuando mas lo necesité. Te quiero.

Maricela, después de tanto y tantas cosas vividas, eres la personita que mas lindo me ha hecho sentir la vida, tu presencia, cariño, abrazos y palabras se han convertido en una de las partes mas importantes de mi ser, el solo pensar en ti es para mí como una pequeña dosis de alegría diaria. Te quiero.

Mariel, siempre me has recibido con esa sonrisa tan sincera y esos brazos abiertos que me indican que siempre me apoyarán, agradezco al cielo por bendecirme con tu linda amistad. Te quiero.

Rosalba, por ese cariño tan lindo que me dedicaste, esa fuerza que me devolviste, pero sobretodo esos momentos tan especiales que conmigo compartiste, quiero decirte que fuiste y serás siempre una parte muy importante en mi vida. Te quiero.

Quisiera dedicarle a muchas tantas personas miles de palabras de agradecimiento ya que sin su presencia, esta vida simplemente carecería de sentido; a mi abuelita y toda la family, a Areli, Grecia, Carmen, Raúl, Anayeli, Consuelo, Araceli, Laura, Mariel Soto, Nataly, Mona, a la “Banda del Mezcal” y la “Chida la Banda”, por toda esa alegría que me regalaron, todo ese apoyo, esas palabras que me dedicaron, de verdad, muchas gracias. Los quiero.

A la Dra. Elia Brosla:

Le agradezco mucho el haberme dado la oportunidad de trabajar con usted, por darme un espacio en su laboratorio, por todo ese apoyo que me dio, por brindarme todo lo necesario para cumplir con el proyecto, por sus palabras, sus regaños, su paciencia, muchas gracias. La quiero.

A la Universidad Nacional Autónoma de México:

Gracias por permitirme formar parte de esta gran casa de estudios que se convirtió en un segundo hogar para mí, por haberme brindado todo lo necesario para desarrollarme profesionalmente. Brindo con un goya para ti.

ÍNDICE.

1.0 INTRODUCCIÓN.....	1
2.0 ANTECEDENTES.....	3
2.1 HISTORIA DE LA DIABETES MELLITUS.....	3
2.2. EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO Y EL MUNDO.....	5
2.3 PÁNCREAS.....	7
2.3.1 Anatomía general y función.....	7
2.3.2 Regulación de la secreción de insulina.....	10
2.4 DIABETES MELLITUS.....	11
2.4.1 DM1.....	12
2.4.2 DM2.....	12
2.5 TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS.....	14
2.6 MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA.....	19
2.7 <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	21
2.8 MODELOS ANIMALES.....	23
2.9 STREPTOZOTOCINA.....	24
3.0 JUSTIFICACIÓN.....	26
4.0 HIPÓTESIS.....	27
5.0 OBJETIVOS.....	27
6.0 MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
6.1 Determinación del perfil glucémico en ratones normoglucémicos.....	29
6.2 Obtención y liofilización del extracto acuoso de <i>Tamarindus</i> <i>indica</i> Linn.....	30
6.3 Determinación del efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	31
6.3.1 Inducción de Diabetes Mellitus en ratones normoglucémicos con streptozotocina.....	31

6.3.2 Tratamiento antidiabético comparativo entre insulina y liofilizado del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	32
6.4 Diagnóstico histopatológico.....	33
7.0 RESULTADOS.....	34
7.1 Determinación del perfil glucémico en ratones normoglucémicos.....	34
7.2 Obtención y liofilización del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn..	34
7.3 Determinación del efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	35
7.3.1 Inducción de Diabetes Mellitus en ratones normoglucémicos con streptozotocina.....	35
7.3.2 Tratamiento antidiabético comparativo entre insulina y liofilizado del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	37
7.4 Diagnóstico histopatológico.....	47
8.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	48
8.1 Determinación del perfil glucémico en ratones normoglucémicos.....	48
8.2 Obtención y liofilización del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn..	48
8.3 Determinación del efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	49
8.3.1 Inducción de Diabetes Mellitus en ratones normoglucémicos con streptozotocina.....	49
8.3.2 Tratamiento antidiabético comparativo entre insulina y liofilizado del extracto acuoso de <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	49
8.3.3 Diagnóstico histopatológico de diversos órganos implicados en la Diabetes Mellitus.....	51
9.0 CONCLUSIONES.....	52
10.0 BIBLIOGRAFÍA.....	53

ABREVIATURAS.

ADA. Asociación Americana de Diabetes. (por sus siglas en inglés)

DM. Diabetes Mellitus.

DM1. Diabetes Mellitus tipo 1.

DM2. Diabetes Mellitus tipo 2.

DVD. Diferencia Verdaderamente Significativa.

EEUU. Estados Unidos de Norteamérica.

FDA. Administración de Drogas y Alimentos. (por sus siglas en inglés)

GE1. Grupo experimental 1.

GE2. Grupo experimental 2.

GE3. Grupo experimental 3.

GE4. Grupo experimental 4.

GE5. Grupo experimental 5.

LEA-TiL. Liofilizado del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

MCA. Medicina Complementaria Alternativa.

OMS Organización Mundial de la Salud.

SNC. Sistema Nervioso Central.

STZ. Streptozotocina.

SU. Sulfonilureas.

TiL. *Tamarindus indica* Linn.

ÍNDICE DE IMÁGENES

ÍNDICE DE GRÁFICAS.

1.1 Relación entre Diabetes conocida y desconocida en personas.....	5
1.2 Prevalencia de complicaciones crónicas de Diabetes.....	6
1.3 Prevalencia de DM a nivel mundial respecto a edad y al sexo de los individuos..	6
2.1 valores medios de glucosa en ratones íntegros.....	34
2.2 Efecto del tratamiento con streptozotocina sobre los niveles de glucosa en sangre.....	36
2.3 Efecto del tratamiento con streptozotocina sobre el peso.....	37
2.4 Valores medios de concentración de glucosa para el GE1 (Control negativo)....	38
2.5 Valores medios de concentración de glucosa para el GE2 (Control del vehículo).....	38
2.6 Valores medios de concentración de glucosa para el GE3 (Control diabético positivo).....	39
2.7 Valores medios de concentración de glucosa para el GE4 (Grupo tratado con LEA-TiL).....	39
2.8 Valores medios de concentración de glucosa para el GE5 (Grupo tratado insulina).....	40
2.9 Valores medios de concentración de glucosa para todos los grupos experimentales.....	40
2.10 Efecto en porcentaje que disminuyó la glucosa en sangre para GE4 y GE5....	41
2.11 Valores medios de glucosa en sangre para el día cero de tratamiento.....	42
2.12 Valores medios de glucosa en sangre para el día 13 de tratamiento.....	42
2.13 Valores medios de glucosa en sangre para el día 22 de tratamiento.....	43
2.14 Valores medios de peso para todos los grupos experimentales.....	44
2.15 Valores medios de peso para el día cero de tratamiento.....	45
2.16 Valores medios de peso para el día 13 de tratamiento.....	45
2.17 Valores medios de peso para el día 22 de tratamiento.....	46

ÍNDICE DE TABLAS.

1.1 Composición anatómica del páncreas.....	9
1.2 Características diferenciales entre la DM1 y DM2.....	13
1.3 Características farmacocinéticas aproximadas de la insulina humana y de los análogos de la insulina tras la inyección subcutánea.....	15
1.4 Hierbas de uso común en la medicina tradicional china.....	20
2.1 Tratamiento de los grupos experimentales y forma de medición de glucosa.....	32
2.2 Valores medios de glucosa en sangre antes y después del tratamiento con streptozotocina.....	35
2.3 Valores medios de peso antes y después del tratamiento con streptozotocina...	36
2.4 Valores medios de concentración de glucosa en sangre durante el tratamiento.	37
2.5 Valores medios de glucosa en sangre \pm DS a diferentes días del tratamiento....	41
2.6 Valores medios de peso durante el tratamiento.....	43
2.7 Valores medios del peso \pm a diferentes días del tratamiento.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS.

1. Avance de la Diabetes en el mundo previsto por la OMS hasta el año 2025.....	7
2. Anatomía y ubicación del páncreas.....	8
3. <i>Tamarindus indica</i> Linn.....	21
4. Ratón ICR. Modelo inducido de DM.....	23
5. Liofilizador del Departamento de Alimentos.....	31
6. Extracto acuoso obtenido de la semilla de <i>TiL</i>	35

1.0 INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico crónico, caracterizado por niveles persistentemente elevados de glucosa en sangre como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina, que afecta además, al metabolismo del resto de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. El aumento de glucosa en sangre por encima de los niveles normales condiciona de forma inmediata unas manifestaciones clínicas características y a largo plazo, si no se corrige con el oportuno tratamiento, un daño irreversible a nivel de diversos tejidos.

La importancia de este problema deriva de su frecuencia y de sus complicaciones crónicas, micro y macrovasculares, constituyendo una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados, además de afectar la calidad de vida de las personas. En México, la Diabetes es la causa más frecuente de ceguera en adultos, de amputaciones no debidas a traumatismo y de insuficiencia renal crónica terminal. Los costos de hospitalización por diabetes y los gastos para el mantenimiento de programas de diálisis peritoneal ambulatoria consumen una proporción muy importante del presupuesto para la salud en las instituciones de seguridad social en México.

En la actualidad, la medicina moderna aún no tiene una terapia efectiva para curar la DM, sólo existen tratamientos que ayudan a controlar y retrasar la enfermedad. El tratamiento común es considerado como incómodo y molesto para el paciente, inicia desde la educación, un plan de nutrición efectivo, la realización de ejercicio y en algunos casos el uso de medicamentos, que presentan el inconveniente de que pueden producir algunos efectos adversos.

Durante siglos, las personas han buscado formas de curar diferentes dolencias y productos que les ayuden a mantener una salud óptima; en ocasiones su búsqueda se ha extendido más allá del ámbito de la práctica médica tradicional y también ha incluido los métodos de curación naturales, también conocidos como *Medicina Complementaria Alternativa* (MCA). Con la MCA, el usuario siente que el tratamiento es una solución segura, mientras utiliza la MCA tiene una sensación de bienestar. El hecho es que el paciente tiene un campo más amplio para la imaginación, y también una sensación de esperanza: estos factores tienen efectos positivos, tanto fisiológicos como psicológicos. Cuando el paciente tiene cierto control en lo que respecta al tratamiento, existe una sensación de paz y comodidad.

Esta creencia también es válida en los pacientes con diabetes. Como resultado, pueden participar de forma más abierta en el tratamiento o sentirse más motivados para cumplirlo.

El presente trabajo retoma diversos estudios previos y propone el uso del liofilizado del extracto acuoso de la semilla de *Tamarindus indica* Linn como un MCA en el tratamiento de la DM. Los objetivos inmediatos fueron el de evaluar y comparar el posible efecto antidiabético del LEA-TiL con la insulina en ratones diabéticos previamente inducidos con streptozotocina (STZ).

2.0 ANTECEDENTES.

2.1 HISTORIA DE LA DIABETES MELLITUS.

La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers encontrado en 1862 en Tebas (hoy Luxor). En el papiro se recoge una sintomatología que recuerda a la diabetes y unos remedios a base de determinadas decocciones.³³

La antigua literatura hindú en los Vedas describe la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas de los diabéticos. Súsruta, el padre de la medicina hindú describió la diabetes mellitus y llegó incluso a diferenciar una diabetes que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte y otras que se daba en personas de una cierta edad.³³

La medicina india ya distinguía dos formas de diabetes: una que se da en jóvenes delgados y que no sobreviven mucho tiempo y otra en personas mayores y obesas, que claramente corresponden con la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2 respectivamente de nuestros días.³³

Avicena, autor del *Canon*, traducido al latín y primer exponente de la medicina árabe, describe la diabetes, y recomienda un tratamiento con semillas de alholva y cedro, ambas con propiedades hipoglucemiantes.³³

Mathew Dobson (1725-1784) médico inglés de Liverpool hizo por primera vez estudios en grupos de pacientes. Después de tratar un grupo de pacientes Dobson informó que estos tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió los síntomas de la diabetes. Dobson pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar. Algunos años más tarde otro médico inglés, John Rollo, publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos, describiendo muchos de los síntomas y el olor a acetona (que confundió con olor a manzana) y proponiendo una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne, con complementos a base de antimonio, opio y digital. Con esta dieta anorética, Rollo observó que se reducía el azúcar en la sangre y consiguió una mejora de la sintomatología en algunos casos. Fue el primero en acuñar el término de Diabetes Mellitus para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria.³³

Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. En 1889, Oskar Minkowski y Josef von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatizaron a un perro. Después de la operación

ambos investigadores observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes, con poliuria, sed insaciable e hiperfagia. Minskowski observó, asimismo, hiperglucemia y glucosuria. De esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad.³³

Por otra parte, ya en 1869 un joven médico berlinés, Paúl Langerhans mientras trabajaba en su tesis doctoral, observó unos racimos de células pancreáticas bien diferenciadas de las otras y que podían ser separadas de los tejidos de los alrededores. Langerhans, que entonces tenía 22 años, se limitó a describir estas células sin entrar a tratar de averiguar cual era su función. Hubo que esperar hasta 1893, fecha en la que un médico belga, Edouard Laguesse, sugirió que estos racimos de células, que él había llamado "islotos de Langerhans" constituían la parte exocrina del páncreas. Sus ideas fueron continuadas por Jean de Meyer quien denominó "insulina" a la sustancia procedente de los islotes (en latín islote se denomina "ínsula") que debía poseer una actividad hipoglucemiante pero que todavía era hipotética.³³

En los últimos años del siglo XIX y los primeros del XX, se realizaron grandes esfuerzos para aislar la insulina. Uno de los primeros investigadores en obtener resultados fue el alemán Georg Zuelger quién obtuvo una serie de extractos pancreáticos que eran capaces de reducir los síntomas de diabetes en un perro previamente pancreatectomizado. Zuelger publicó sus resultados en 1907 e incluso patentó su extracto ("Acomatol"). Sin embargo, los graves efectos tóxicos que producía hicieron que renunciase a seguir sus experimentaciones.³³

La insulina fue descubierta en el verano 1921 por Sir Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos realizados en la cátedra del Prof. John J. R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto. Banting había mostrado bastante interés por la diabetes y había seguido de cerca los trabajos de diversos investigadores, quienes habían observado que la diabetes estaba ocasionada por la carencia de una proteína originada en las células de los islotes de Langerhans y que habían denominado insulina. Banting consiguió convencer a MacLeod para que, durante las vacaciones de este le asignara un ayudante y le permitiera utilizar sus laboratorios. Charles Best, estudiante de Química fue el encargado de aislar la presunta proteína. En tan solo 9 semanas, Roberto Alejandro Reyes Valdés

luchando contra reloj, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos. Habían descubierto la insulina. Como consecuencia de este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nóbel de Medicina. Banting protestó porque MacLeod compartiera el premio en lugar de Best, y repartió con este último su parte del Nóbel.³³

2.2 EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO Y EL MUNDO.

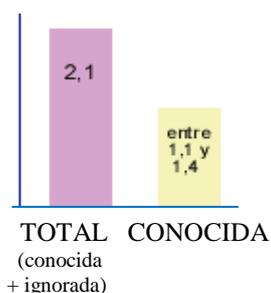
En el mundo occidental la prevalencia de DM conocida oscila entre 1-3% de la población. El número de diabéticos que no conocen la existencia de su enfermedad y que, por tanto no están siendo tratados, es enorme. Se requiere un gran esfuerzo para el diagnóstico precoz de estas personas, con el fin de iniciar un tratamiento que pudiera prevenir la presentación de complicaciones (gráfica 1.1).²

La prevalencia total de DM2 se estima en un 6% de la población. La prevalencia de la DM1 en 0.2% de la población. Existe un significativo aumento de la prevalencia de DM en relación con la edad: alcanza cifras entre el 10-15% en la población mayor de 65 años y el 20% si consideramos sólo a los mayores de 80 años.²

La primera causa de muerte entre los pacientes diabéticos es el infarto de miocardio, que causa el 50-60% de las muertes en pacientes con DM1. Mientras que la principal causa de defunción de pacientes con DM2 es la insuficiencia renal por neuropatía diabética.²

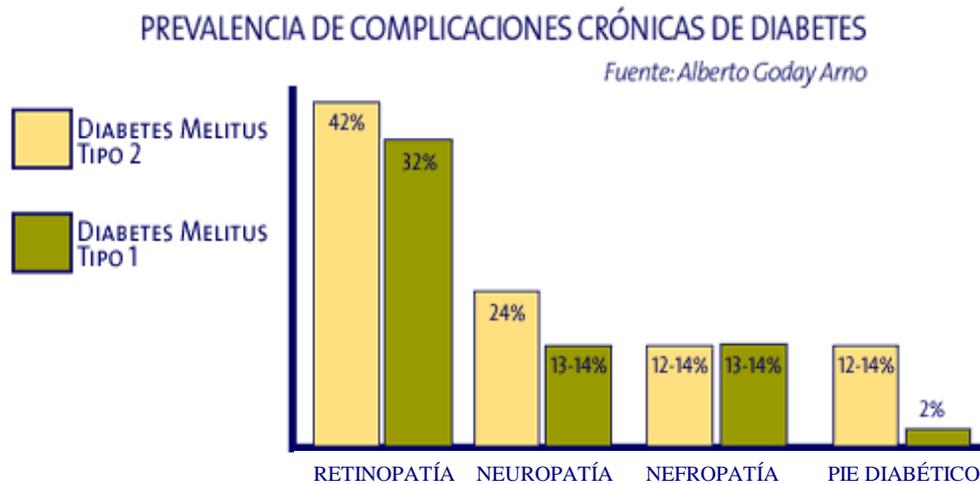
La DM es una de las más frecuentes alteraciones del metabolismo, solamente superada por la obesidad, con la cual coincide en muchas ocasiones.²

PREVALENCIA DE DIABETES
(en millones de personas)



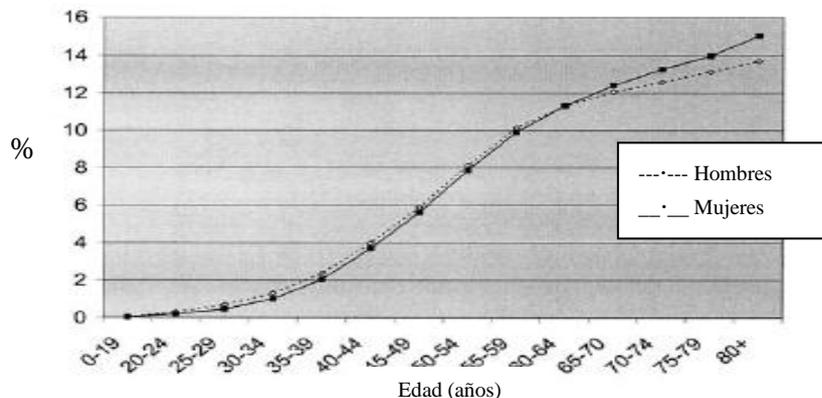
Gráfica 1.1. La relación entre Diabetes conocida y desconocida es de 1/1 y 2,2/1 dependiendo de los grupos de edad. Esto significa que la mitad de las personas que padecen diabetes lo desconocen.

En la gráfica 1.2 se muestra la prevalencia de las complicaciones crónicas producidas por la diabetes.³¹



Gráfica 1.2. Prevalencia de complicaciones crónicas de Diabetes

La gráfica 1.3 muestra una relación acerca de la prevalencia de DM a nivel mundial respecto a la edad y sexo de los individuos. Se puede observar que conforme el tiempo transcurre, la probabilidad de adquirir DM aumenta de una manera muy importante.⁶



Gráfica 1.3. Prevalencia de DM a nivel mundial respecto a edad y al sexo de los individuos.³⁵

En las últimas cinco décadas se ha observado en México un aumento progresivo en la prevalencia de la diabetes y en la tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad. Las complicaciones crónicas de la diabetes también ocupan un lugar importante y creciente entre las causas de atención médica. La tasa de mortalidad atribuible a Diabetes creció, de 5 a 31 casos por 100 mil habitantes entre 1950 y 1990, es decir, aumentó seis veces a lo largo de cuatro décadas. La tasa de

mortalidad por diabetes ha continuado creciendo, de manera que en 1996 ésta fue de 37.4 casos por cada 100 mil.⁶

Los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicados el pasado decenio han puesto de manifiesto un avance de la prevalencia de la diabetes en todo el mundo: 135 millones en 1995, 151 millones en 2000, se prevén 221 millones en 2010 y 324 millones en el 2025 (Figura 1).¹³

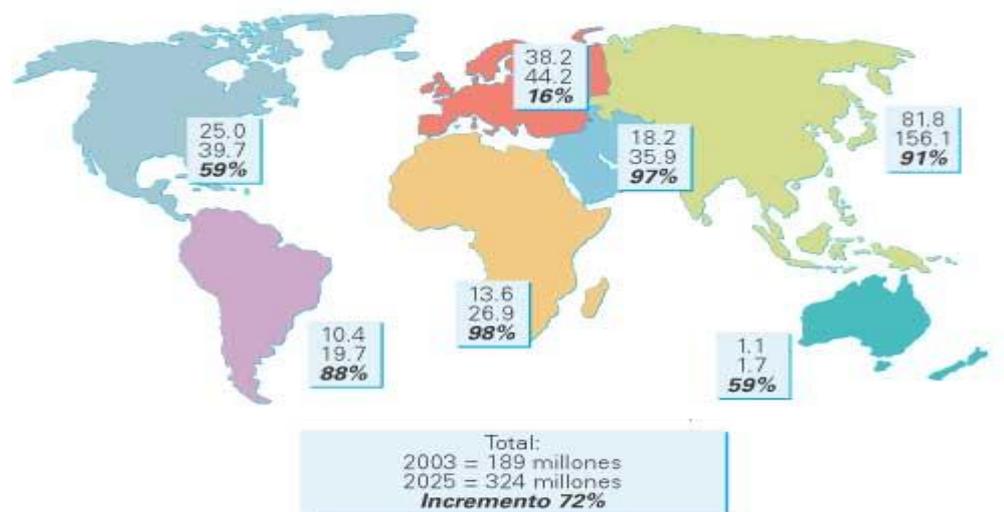


Figura 1. Avance de la Diabetes en el mundo previsto por la OMS hasta el año 2025.³⁰

2.3 PÁNCREAS.

2.3.1 Anatomía general y función.

El páncreas humano es una glándula lobulada que pesa entre 60 y 170 g, mide entre 13 y 25 cm de longitud y se localiza inmediatamente caudal al estómago y junto al hígado a lo largo del tubo digestivo (figura 2). Su cabeza (porción proximal) queda ubicada en el ángulo del duodeno y su cola (porción distal) contacta con el bazo. En los vertebrados es un órgano esencial, responsable de la digestión y la homeostasis de la glucosa. También, representa la única fuente de producción de insulina en los vertebrados y su alteración ocasiona un problema de salud importante, la DM.¹⁴

Es interesante hacer notar que el aspecto histológico del páncreas en el hombre es muy parecido al de otros animales y lo podemos dividir en cuatro porciones: cabeza, istmo, cuerpo y cola.²⁹

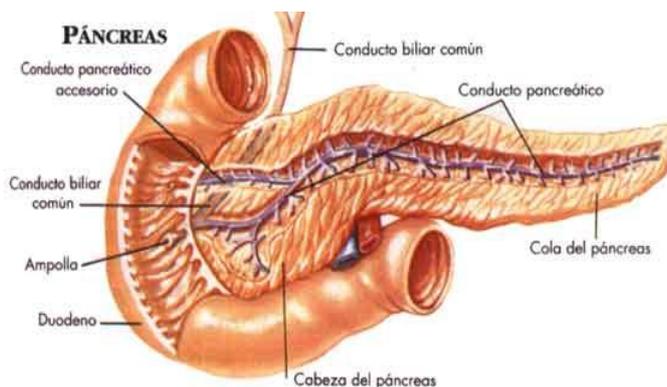


Figura 2. Anatomía y ubicación del páncreas

El páncreas es una de las glándulas de la especie humana y de numerosas especies animales que tiene secreción externa e interna y relación con la digestión intestinal, así como con el metabolismo de la glucosa. La unidad de secreción exocrina está representada por el acino pancreático, en tanto que el islote de Langerhans representa a la unidad de secreción interna. Además, de la estructura histológica se debe considerar todo el sistema de conductos, estroma, vasos y nervios.⁹

El páncreas humano cumple 2 funciones fundamentales:

1. *Función exocrina* que se encarga de producir y segregar diversas enzimas encargadas de la digestión de los alimentos.²
2. *Función endocrina* que se encarga de sintetizar y segregar hormonas que intervienen en el metabolismo fundamentalmente de los hidratos de carbono pero también de las grasas y las proteínas. La función endocrina del páncreas depende de los islotes de Langerhans.²

Los islotes de Langerhans son agrupaciones de tejido endocrino que se encuentran dispersos por el páncreas exocrino de todos los vertebrados superiores a los peces de esqueleto osificado (teleósteos) en la escala evolutiva. En los mamíferos adultos, los islotes representan entre el 1% y el 2% de la masa pancreática y, por tanto, suponen alrededor de 1 g de tejido en el ser humano adulto. Los islotes son estructuras complejas de células y actúan de forma independiente como microorganismos y en conjunto, como el páncreas endocrino.¹⁴

Los islotes están conformados por células epiteliales endocrinas separadas de la porción exocrina por una capa de fibras de colágena; miden alrededor de 150 a 200 μm de diámetro y se distinguen en su mayor proporción en la cola del páncreas.

En los islotes de Langerhans se han identificado cuatro tipos de células, en las cuales se secreta específicamente determinado tipo de hormonas (Tabla 1.1).⁹

Desde hace mucho tiempo se ha sabido que al quitar el páncreas de un animal se desarrolla Diabetes. Así también, desde el punto de vista experimental, al lesionar los islotes con algunas sustancias se ocasiona Diabetes, disminuye la insulina en la circulación, y por tanto no hay duda de la función endocrina de los islotes.⁹

Tabla 1.1. Composición anatómica del páncreas.⁹

		Composición	Secreción
Exocrino (99%)		Ácidos conductos	Enzimas digestivas
Endocrino (1%)	Islotes de Langerhans	Célula B (60-70%)	Insulina
		Célula A (10-20%)	Glucagón
		Célula D (5-10%)	Somatostatina
		Célula PP (10-20%)	Polipéptido pancreático

- **Células Beta.** En su mayor parte se localizan en el cuerpo, la cola y la porción anterior de la cabeza del páncreas y constituyen del 70 al 80% de las células endocrinas de los islotes. Su importancia radica en la producción de insulina y tienen la capacidad de secretar amilina o péptido amiloide de los islotes (PPAI), que se cosecreta con la insulina, lo que ocasiona concentraciones circulantes alrededor de 10% de las de insulina. Se encuentra en cantidades elevadas en el páncreas de muchos pacientes con DM2. Las altas concentraciones de PPAI disminuyen la captación de glucosa e inhiben la secreción endógena de insulina.⁹
- **Células Alfa.** Tienen la misma localización que las células beta, pero en menor cantidad (alrededor del 20% de las células de los islotes de esas zonas). Son las encargadas de secretar glucagón.⁹
- **Células Delta.** Estas células existen con la misma distribución que las células beta y alfa en un muy pequeño porcentaje de los islotes (3 al 5%). Tienen la capacidad de producir somatostatina de 14 aminoácidos.⁹
- **Células F.** Se localizan en su mayor parte (80 a 85%) en la porción posterior de la cabeza del páncreas. Son las encargadas de producir polipéptido pancreático, cuya función no se ha esclarecido aún. Dicho péptido se encuentra en mayores cantidades en hombres y ancianos, y es una respuesta

a la ingesta de alimentos, el alcoholismo, la diarrea, la hipoglucemia o enfermedades inflamatorias.⁹

2.3.2 Regulación de la secreción de insulina.

Se inicia con la entrada de glucosa a la célula beta mediante difusión pasiva facilitada por una proteína de membrana específica (transportadora de glucosa-2 o GLUT2). Este transportador tiene la capacidad de difundir la glucosa al interior de la célula en forma extremadamente rápida. Una vez dentro de la célula, el paso determinante del metabolismo de la glucosa como estímulo para la liberación de insulina es la fosforilación de la glucosa por medio de la glucocinasa. El calcio tiene participación importante en la regulación de la secreción de insulina. Los gránulos de las células beta que contienen insulina están unidos en forma lineal a microtúbulos, los cuales se contraen cuando se exponen a altas concentraciones de calcio intracelular.⁹

Como amplificadores de la liberación de insulina inducida por glucosa se encuentran las hormonas intestinales (péptido 1-glucagonoide, péptido gástrico inhibitorio, colecistocinina, secretina, gastrina), amplificadores neurales (estimulación beta adrenérgica) y arginina. Como principales factores inhibidores se encuentran el efecto alfa adrenérgico, catecolaminas, somatostatina y fármacos como diazóxido, fenitoína, vinblastina y colchicina.⁹

El receptor de insulina es una proteína tetramérica constituida por sus dos subunidades alfa y dos beta que pertenece a una subfamilia de tirosina cinasas receptoras. Se encuentra distribuido ampliamente por el organismo, incluso en los tejidos considerados clásicamente como "sensibles" e "insensibles" a la insulina.¹⁴

La insulina se une a la subunidad α del receptor y al hacerlo ocasiona un cambio conformacional de la subunidad β , cambio que estimula la actividad cinasa del receptor que induce la autofosforilación en 6 residuos de tirosina, lo cual promueve la fosforilación de la proteína IRS-1 (insulin receptor substrate 1), entonces se induce la unión covalente de IRS-1 con otras proteínas específicas como la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-cinasa). La PI3-cinasa activa una proteína de membrana, la GLUT-4 que toma la glucosa del medio extracelular y la transporta al interior de la célula.¹²

2.4 DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico crónico, caracterizado por niveles persistentemente elevados de glucosa en sangre, como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina, que afecta además al metabolismo del resto de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. El aumento de glucosa en sangre por encima de los niveles normales condiciona de forma inmediata unas manifestaciones clínicas características, y a largo plazo, si no se corrige con el oportuno tratamiento, un daño irreversible a nivel de diversos tejidos.²⁴

En Junio de 1997, se ha propuesto una nueva clasificación de la DM y nuevos criterios de cribado y diagnóstico, formulados tras el acuerdo del *Comité de Expertos* de la ADA y de la OMS. Se propone utilizar los términos DM tipo 1 y DM tipo 2 (DM1 y DM2 respectivamente).²

En cualquiera de los dos tipos las manifestaciones clínicas serán iguales, dado que resultan de una alteración similar: la elevación de la glucosa en sangre. La hiperglucemia condiciona:

1. El aumento de la eliminación de glucosa por la orina (*glucosuria*). Para eliminar la cantidad elevada de glucosa por la orina es indispensable que aumente la eliminación de agua en la cual diluir esa glucosa, ello condiciona *poliuria*.²
2. El organismo compensa ese aumento de eliminación de agua por la orina, aumentando la sensación de sed, ello condiciona *polidipsia*.²
3. La pérdida de glucosa por la orina lleva consigo una pérdida de calorías (por cada gramo de glucosa que se elimina se pierden 4 calorías), ello da lugar a la pérdida de peso.²
4. A la pérdida de calorías, el organismo la compensa aumentando la sensación de hambre, con lo cual el individuo come una mayor cantidad de alimento, *polifagia*.²

La poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso representan los síntomas fundamentales de la DM. Además de estos síntomas fundamentales, el mantenimiento de niveles elevados de glucosa durante tiempos prolongados, generalmente después de cinco o más años de evolución de la DM no controlada, da lugar a lesiones a nivel de la pared de pequeños vasos sanguíneos de diversos órganos, condicionando manifestaciones clínicas tardías, representadas

fundamentalmente por *retinopatía, neuropatía y neuropatía diabética*, que una vez iniciadas son irreversibles a pesar de cualquier tipo de tratamiento y que progresan en el tiempo siendo el origen respectivamente de *ceguera, insuficiencia renal y diversas manifestaciones neurológicas*.²

2.4.1 DM1

- Es causada por una destrucción autoinmune de la célula beta pancreática.²
- Aunque lo común es que comience en niños o adultos jóvenes, puede ocurrir a cualquier edad.²
- La tasa de destrucción de la célula beta es bastante variable, pudiendo ser rápida en algunos individuos (principalmente niños) y lenta en otros (principalmente adultos).²
- Habitualmente el peso es normal o por debajo de lo normal, pero la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico.²
- Estos pacientes son propensos a otras alteraciones autoinmunes, tales como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo y anemia perniciosa.²
- El comienzo suele ser de forma brusca, con cetoacidosis, en niños y adolescentes. Otros tienen moderada hiperglucemia basal que puede evolucionar rápidamente a hiperglucemia severa y/o cetoacidosis en presencia de infección o estrés. Estos individuos pueden volverse eventualmente dependientes de la insulina, presentando riesgo de cetoacidosis y precisando tratamiento insulínico para sobrevivir. En las fases tardías de la enfermedad hay poca o ninguna secreción insulínica.²

2.4.2 DM2.

- Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es habitual su comienzo en la vida adulta, después de los 40 años.²
- Caracterizada por resistencia insulínica asociada usualmente a un déficit relativo de insulina. Puede variar desde el predominio de la resistencia insulínica con un relativo déficit a un predominio del déficit en la secreción de insulina con resistencia insulínica.²
- La obesidad está presente en el 80% de los pacientes. Los pacientes que no se consideran obesos por los criterios tradicionales pueden presentar un

aumento en el porcentaje de grasa distribuida de forma predominantemente en la región abdominal.²

- El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física; es más frecuente en mujeres con antecedentes de DM gestacional y en individuos con hipertensión o dislipemia.²
- Representa el 90-95% de los casos de DM.²
- Suele tener un comienzo insidioso.²
- Son resistentes a la cetoacidosis, aunque pueden presentarla en situaciones de estrés o infección.²
- No precisan insulina para mantener la vida, aunque pueden requerirla para conseguir el control glucémico.²
- Está fuertemente asociada con una fuerte predisposición genética; sin embargo este factor genético es complejo y no claramente definido.²

Tabla 1.2. Características diferenciales entre la DM1 y DM2.²

	DM1	DM2
Sexo	H = M	M > H
Edad de diagnóstico	< 30 años (puede aparecer a cualquier edad)	> 40 años
Aparición	Brusca	Solapada
Peso	No obeso	Obesidad o sobrepeso (80%)
Período de remisión	A veces	Raro
Propensión a la cetosis	Si	No
Tratamiento insulínico	Frecuentemente indispensable*	Puede necesitar insulina para un correcto control metabólico o en situaciones de estrés (cetosis)
Herencia	Coincidencia gemelos idénticos (40-50%)	Coincidencia gemelos idénticos (90%)
Genética	Asociada ALA (cromosoma 6) (¿cromosoma 11?)	Constituye un grupo heterogéneo sin marcadores genéticos definidos
Autoanticuerpos	90% (Anticuerpos anticitoplasma de los islotes pancreáticos, ICA; Anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico, GAD)	No
Inmunidad celular pancreática	Si	No
Etiología viral	Posible	No
Insulinitis inicial	50-75%	No
Endocrinopatías múltiples asociadas	Si	No
Niveles de insulinemia	Descendidos o nulos	Variables

* En ausencia de tratamiento insulínico desarrolla rápidamente hiperglucemia-cetosis-coma con riesgo de fallecimiento.

2.5 TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS.

La terapia nutricional y el ejercicio físico están integrados en el plan de cuidados generales de un paciente con DM, ambos constituyen dos pilares básicos que junto con la farmacopea, permiten diseñar un plan terapéutico, dirigido al control y mejora de la calidad de vida de los pacientes con DM.²

Una dieta apropiada es esencial. De hecho para muchos pacientes con DM1 un buen programa de control de peso es suficiente por si solo para tratar la enfermedad. Es necesario elaborar una dieta específica para cada individuo orientada, básicamente, hacia la reducción de peso mediante un control individual y el establecimiento de unos patrones de comida. Los diabéticos deben regular cuidadosamente el consumo de hidratos de carbono (azúcar y almidones), grasas y proteínas. Las bebidas alcohólicas tienden a agravar la diabetes. Así que se debe de limitar el consumo de alcohol. Además el alcohol es una fuente de calorías concentrada, y su consumo puede complicar el control del peso.⁵

El ejercicio es otra parte importante en el tratamiento de los diabéticos. El ejercicio regular ayuda a mantener el peso adecuado, pero más importante todavía es el beneficio sobre el aparato circulatorio.⁵

El tabaco es un importante factor de riesgo cardiovascular en todos los ciudadanos pero el aumento de riesgo que origina en los diabéticos es mucho mayor.¹⁰

En principio, la insulina es una hormona utilizada por diabéticos menores de 40 años, mientras que los hipoglucémicos orales los utilizan personas que han desarrollado la diabetes después de esta edad, aunque hay excepciones a esta regla.³²

El efecto de la insulina en el hígado consiste principalmente en promover el anabolismo por síntesis y almacenamiento de glucógeno, así como al inhibir su liberación; aumenta la recomposición de triglicéridos, proteínas y VLDL; inhibe la gluconeogénesis y promueve la glucólisis. También tiene efecto inhibitor del catabolismo al bloquear la glucogenólisis y la cetogénesis. En el músculo estimula la síntesis de proteínas, y aumenta el transporte de aminoácidos y la síntesis ribosómica de proteínas. Asimismo, promueve la conformación de glucógeno al activar la glucogenosintetasa e inhibir la enzima glucogenofosforilasa. En el tejido adiposo, la insulina tiene la capacidad de promover el almacenamiento de

triglicéridos por aumento de la lipasa lipoproteínica, del glicerolfosfato alfa y por inhibición de la lipólisis intracelular de triglicéridos mediante supresión de la lipasa intracelular.¹⁴

La falta de insulina puede ser: *Cuantitativa*, por disminución de la producción de insulina por la célula B, como consecuencia de una lesión directa de la propia célula B, que hace que el número de células capaces de producir insulina se vea cuantitativamente disminuido. También puede ser *Relativa*, como consecuencia de una falta de acción de la insulina que a pesar de producirse en cantidades normales a nivel de las células B, no es capaz de ejercer su acción: facilitar el paso de la glucosa desde la sangre a los tejidos.¹³

En cualquiera de los dos casos el resultado final será el mismo: una elevación de los niveles de glucosa en sangre por falta de utilización de glucosa en los tejidos. Esta diferencia permite distinguir los dos tipos de DM.¹³

La producción de insulina humana en el laboratorio, a principios del decenio de los años ochenta ha motivado gradualmente la sustitución de las insulinas animales como elección terapéutica viable para diabéticos. Las insulinas humanas y los nuevos análogos de la insulina producidos por tecnología de ADN recombinante se están convirtiendo en las principales insulinas utilizadas en el tratamiento actual de la diabetes en la mayoría de países. Las insulinas de uso clínico pueden caracterizarse con arreglo a sus perfiles farmacocinéticos. Están disponibles en preparaciones de acción ultrarrápida, de acción rápida, de acción intermedia y de acción prolongada. En la tabla 1.3 se muestra el inicio, el máximo y la duración de la acción tras la acción subcutánea de las insulinas frecuentemente utilizadas en el tratamiento. Los diferentes perfiles de tiempo-acción posibilitan la consecución del objetivo de simular la secreción insulínica fisiológica.¹⁴

Tabla 1.3. Características farmacocinéticas aproximadas de la insulina humana y de los análogos de la insulina tras la inyección subcutánea.¹⁴

Insulina	Inicio de acción	Acción máxima	Duración de la acción
Insulinas prandiales			
Lispro	10-15 min	1-1.5 h	4-5 h
Asparta	10-15 min	1-2 h	4-6 h
Rápida	15-60 min	2-4 h	5-8 h
Insulinas basales			
NPH	2.5-3 h	5-7 h	13-16 h
Lente	2.5-3 h	7-12 h	Hasta 18 h
Glarginab	2-3 h	Sin pico	Hasta 30 h
Ultralente	3-4 h	8-10 h	Hasta 20 h

Las insulinas prandiales son los análogos de acción ultrarrápida o las insulinas humanas de acción rápida. Estas insulinas se han utilizado para intentar simular las altas concentraciones de insulina observadas en sujetos sin diabetes tras la ingestión de una comida. Las insulinas basales son las insulinas humanas y análogos de acción intermedia y de acción prolongada.¹⁴

El perfil tiempo-acción de la insulina rápida humana no puede imitar adecuadamente la secreción insulínica fisiológica. La insulina en solución se autoagrega formando grandes agregados denominados hexámeros. Estos grandes agregados deben disociarse tras la inyección subcutánea antes de que sea posible la difusión de la insulina hacia la circulación. Por lo tanto, se han desarrollado análogos de la insulina humana que pueden disociarse rápidamente de hexámeros a monómeros o que se mantienen menos agregados en solución, lo que permite una absorción y un inicio de acción más rápidos. Dada la naturaleza de la "acción corta" de la insulina rápida, se utiliza principalmente como insulina prandial. Por tanto, la insulina rápida debe administrarse aproximadamente 30 a 45 minutos antes de una comida para equiparar la cinética de la absorción de insulina con el pico de absorción de hidratos de carbono tras la comida.¹⁴

Las insulinas humanas de acción intermedia están modificadas en forma de suspensión para retrasar su absorción desde los puntos subcutáneos, con lo cual se prolonga su acción. La función de la insulina de acción prolongada es prestar una cobertura insulínica basal con una acción farmacológica/biológica máxima relativamente pequeña o inexistente. La mayoría de los pacientes (75%) requiere una única inyección de insulina basal al día, a la hora de acostarse.¹⁴

El uso de insulina precombinada evita los posibles problemas de la autocombinación y reduce en número de pasos antes de la inyección, con lo que se reduce el número de posibles errores. Las insulinas precombinadas están indicadas preferentemente en pacientes ancianos, así como pacientes con trastornos visuales o de la motricidad fina. Sin embargo, las insulinas precombinadas no permiten un fácil ajuste de la dosis de insulina prandial y basal y son inadecuadas para pacientes con DM1, aunque son útiles y se utilizan frecuentemente en el tratamiento de la DM2.¹⁴

Los antidiabéticos orales son fármacos administrados por vía oral capaces de mejorar el control glucémico en determinados tipos de DM, mediante la amplificación de los efectos metabólicos de la insulina endógena. Se clasifican en:²

- a) Sulfonilureas (SU).
- b) Biguanidas.
- c) Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal.
- d) Fibra dietética.

a) *Sulfonilureas*. Son estimulantes de la liberación de insulina (secretagogos). Las SU tienen un efecto hipoglucemiante porque estimulan a la célula β para que aumente la secreción de insulina. Se ligan a un receptor y cierran el canal de potasio ATP dependiente, a medida que el potasio se acumula dentro de la membrana de la célula β , ésta se despolariza y produce un ingreso rápido de calcio. El calcio produce la migración de los gránulos de insulina hacia la superficie de la membrana celular, en este sitio los gránulos se rompen y se libera la insulina. La reducción en los niveles de glucemia disminuye la toxicidad de la glucosa, lo que mejora la sensibilidad a la insulina en músculos y en tejido adiposo.⁶

Las indicaciones de las SU son:

- ~ DM2 con mal control glucémico a pesar de dieta y ejercicio físico, con un cierto grado de reserva pancreática.⁵
- ~ Tratamiento de elección de la DM2 sin sobrepeso que no se controla con dieta y ejercicio cuando existen contraindicaciones o efectos secundarios que impiden el uso de metformina.⁵
- ~ Tratamiento combinado con otros fármacos.⁵

Sus contraindicaciones son para DM1, embarazo y lactancia, cirugía menor, infecciones severas, estrés, traumatismos, insuficiencia renal o hepática, alergia a SU o sulfamidas, existencia de cetosis, cirugía y traumatismos, infarto agudo al miocardio.⁵

El efecto secundario más frecuente es la *hipoglucemia*, que puede ser grave y prolongada. Otros efectos secundarios menos frecuentes suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento.²

b) *Biguanidas*. Son antidiabéticos orales con acción exclusivamente extrapancreática. Ejercen su efecto a distintos niveles:

- ~ Aumentan la capacitación periférica de glucosa.²⁴
- ~ Disminuyen la producción hepática de glucosa.²⁴
- ~ Disminuyen la absorción intestinal de glucosa.²⁴
- ~ Poseen cierto efecto anorexígeno.²⁴

Sus indicaciones son:

- ~ DM2 con obesidad que no responden a la dieta y ejercicio físico.²⁴
- ~ DM2, asociándolos a SU.²⁴

Sus contraindicaciones son para enfermedad renal o hepática, insuficiencia cardíaca, embarazo y ancianos.²⁴

Sus efectos adversos son acidosis láctica (fenformina), molestias gastrointestinales, no producen hipoglucemia.²⁴

La metformina es la única biguanida recomendada. Su mecanismo parece ser la disminución de la gluconeogénesis hepática y en menor grado, el aumento de la captación de glucosa a nivel muscular. No estimula la secreción pancreática de insulina, por tanto no produce aumento de peso ni hipoglucemia. No se han descrito interacciones con otros fármacos.²

A diferencia de la insulina, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas, la metformina es capaz de conseguir en pacientes obesos una reducción del peso corporal cuando se alcanza un buen control glucémico. Se atribuye este efecto, en parte, a sus efectos secundarios a nivel gastrointestinal y a una anorexia inducida, lo que hace de este fármaco una de las principales opciones terapéuticas en los pacientes obesos. Se han conseguido reducciones significativas en la grasa corporal total.⁴

c) *Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal*. Son fármacos que inhiben las enzimas intestinales encargadas de desdoblar los glúcidos en azúcares simples. Tal inhibición produce 2 efectos:

1. Retrasar la absorción de glucosa y disminuir la glucemia postprandial.²
2. Disminuir la secreción de polipéptidos intestinales.²

Sus indicaciones son:

- ~ Tratamiento de primera elección en pacientes con DM2 e hiperglucemia postprandial intensa y básales moderadas. En ancianos son fármacos seguros, por no producir hipoglucemia.²
- ~ Tratamiento complementario a la insulina en el DM1 y a los antidiabéticos orales/insulina en DM2.²

Como efectos secundarios en un 60% de los pacientes puede aparecer, al inicio del tratamiento, flatulencia y meteorismo. La intensidad esta relacionada con la dosis y se acentúa por el consumo de edulcorantes, legumbres y algunas verduras (coles). Ocasionalmente pueden aparecer dolor abdominal y diarrea.¹

d) *Fibra dietética*. Es un conjunto de sustancias de origen vegetal que no pueden ser digeridas por el tracto digestivo humano. Dentro de los tipos de fibra dietética, la fibra soluble es la que presenta un mayor efecto metabólico, reduciendo la absorción de glucosa y lípidos a nivel intestinal. Se encuentra indicado como tratamiento complementario a la dieta y ejercicio físico en diabéticos obesos.⁷

2.6 MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA.

Durante siglos, las personas han buscado formas de curar diferentes dolencias y productos que les ayuden a mantener una salud óptima; en ocasiones su búsqueda se ha extendido más allá del ámbito de la práctica médica tradicional y también ha incluido los métodos de curación naturales, también conocidos como *Medicina Complementaria Alternativa* (MCA). Se entienden por MCA las medicinas que pueden utilizarse conjuntamente con los tratamientos tradicionales, ejerciendo una función complementaria.¹

Se han realizado estudios para analizar el uso de la MCA y los tratamientos no tradicionales con vistas a contribuir a aliviar las complicaciones de la diabetes. Por ejemplo, en octubre de 2002 la *American Journal of Public Health* indicó que, según los cálculos de una encuesta nacional que contenía datos de 1997 a 1998, hasta el 57% de las personas con diabetes utilizaban MCA. Uno de los motivos de este aumento del uso de la MCA es que tiene en cuenta la totalidad del organismo (el denominado *enfoque integral*), con lo que le ayuda a mitigar las complicaciones asociadas a la diabetes que afectan a varios sistemas orgánicos. En el caso de una enfermedad crónica como la diabetes, el objetivo de la MCA es conseguir un alivio sintomático, más que tratar la enfermedad en sí.¹

Esto implica que las personas siguen buscando en la MCA el remedio de diversas dolencias antes de acudir a su profesional sanitario. Sin embargo, pueden surgir problemas cuando los consumidores ven en la etiqueta de un producto que es “completamente natural” y suponen que esta condición de natural garantiza automáticamente su seguridad y que no puede ser perjudicial.¹

El paciente diabético necesita información exacta antes de decidir utilizar la medicina complementaria y alternativa (MCA), ya que esta puede presentar diversos inconvenientes tales como:

- Supone el uso de productos que no están normalizados ni regulados oficialmente por la *Food and Drug Administration* de EEUU.¹

- No es utilizada ni conocida por todos los profesionales sanitarios.¹
- Carece de medidas adecuadas que regulen los productos medicinales de herboristería.¹
- Carece del respaldo de la investigación.¹

Aunque los productos herbolarios pueden utilizarse para combatir dolencias comunes, habrá que considerar sus posibles repercusiones en el control de la glucemia en pacientes diabéticos. En algunos estudios se ha demostrado que determinados productos herbolarios ayudan a mantener concentraciones óptimas de glucosa en el paciente con Diabetes (tabla 1.4). Tales productos también pueden aumentar la respuesta de las células del organismo a la insulina, con lo que mejorarían el aprovechamiento de esta hormona y reducirían las necesidades de insulina y medicación. La eficacia de los productos herbolarios debe apreciarse en 1 o 2 meses; si la glucemia del paciente desciende, la dosis de su medicación debe reducirse pero no interrumpirse. Si los valores de glucemia no descienden, el paciente debe dejar de tomar el producto herbolario.¹⁹

La MCA no se limita al uso de productos herbolarios. Los pacientes con diabetes pueden utilizar además otras prácticas como el yoga, la meditación y la oración. El enfermo diabético puede utilizar otros tipos de MCA basándose en sus creencias personales. Por ejemplo, puede creer que es necesario restablecer el equilibrio del cuerpo para ayudar a restablecer el control de la glucosa.

Tabla 1.4. Hierbas de uso común en la medicina tradicional china.

Nombre común	Nombre Botánico	Consideraciones
Astrágalo	<i>Astragalus membranaceus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencia la tolerancia a la glucosa y eleva la concentración sérica de insulina; no se debe usar en pacientes sometidos a transplante de órganos.
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la glucemia, favorece la digestión y ayuda a eliminar la fatiga.
Fu ling	<i>Poriae cocos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la glucemia; actúa como tónico, sedante y diurético.
Corteza de cambronera china	<i>Lycium chinense</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la glucemia (acción lenta y duradera)
Fruto de cambronera china	<i>Lycium chinense</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Produce un descenso sostenido de la glucemia; aumenta la tolerancia de los hidratos de carbono; favorece la circulación sanguínea.
Rehmannia	<i>Rehmannia glutinosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencia la tolerancia a la glucosa y eleva la concentración sérica de insulina.
Escrofularia	<i>Scrophularia ningpoensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencia la tolerancia a la glucosa y eleva la concentración sérica de insulina, pero no tanto como la Rehmannia.
Raíz de trichosanthes	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencia la tolerancia a la glucosa y eleva la concentración sérica de insulina,

¿Cómo se mide el grado de éxito de la MCA? Los usuarios pueden tener diferentes opiniones sobre los resultados de los tratamientos. No obstante, la opinión común entre los científicos es que el paciente mejora porque espera hacerlo. El usuario siente que el tratamiento es una solución segura. Mientras utiliza la MCA, se siente bien. Que se trate de una sensación de bienestar psicológica o real es algo discutible. El hecho es que el paciente tiene un campo más amplio para la imaginación, y también una sensación de esperanza: estos factores tienen efectos positivos, tanto fisiológicos como psicológicos. Cuando el paciente tiene cierto control en lo que respecta al tratamiento, existe una sensación de paz y comodidad. Esta creencia también es válida en los pacientes con diabetes. Como resultado, pueden participar de forma más abierta en el tratamiento o sentirse más motivados para cumplirlo. Debe existir una sólida relación paciente-profesional para mejorar los resultados de todas las intervenciones terapéuticas.¹

2.7 *Tamarindus indica* Linn.

Tamarindus indica Linn (TiL) es un árbol de gran tamaño, larga vida y usualmente siempre verde, nativo a los trópicos del Viejo Mundo que pertenece a las leguminosas, la familia *Caesalpinaceae*. Conocido comúnmente como tamarindo, este árbol se ha plantado y naturalizado extensamente en las regiones tropicales y subtropicales. El TiL por lo usual comienza a producir fruta entre los 7 y los 10 años de edad, con la producción de vainas estabilizándose alrededor de los 15 años. Las semillas son ovoides-orbiculares, comprimidas, de color pardo brillante, de aproximadamente 1.6 cm de largo, con alrededor de 850 a 1,000 semillas por kilogramo.²³



Figura 3. *Tamarindus indica* Linn.

Usos. En sus áreas de distribución natural o artificial, la madera se tiene en gran estima. La pulpa de la fruta, que comprende alrededor de la mitad del peso de la vaina y tiene un sabor agridulce, contiene azúcares (del 30 al 40 por ciento a base del peso); ácidos orgánicos tales como cítrico, acético, tartárico y ascórbico (vitamina C); pectina; vitaminas, y minerales. Es también, una fuente rica en calcio. La pulpa se usa extensamente en la cocina del sur de la India para la preparación de refrescos, confituras y helados a través de las áreas de distribución natural y artificial de la especie. También se ha demostrado que su extracto puede actuar en la disminución en los niveles de colesterol total (50%), colesterol no-HDL (73%) y triglicéridos (60%).³

Los productos derivados de TiL son usados extensamente en la medicina tradicional de la India y África. Una cocción de la corteza se usa como una loción para los ojos y como un astringente en el tratamiento de la diarrea. Se usa una cataplasma de las hojas para lavar las heridas y reducir la inflamación. Las semillas molidas son astringentes y se usan para el tratamiento de la disentería.³

La cáscara de la semilla de TiL, es casi completamente digerible y una rica fuente de taninos. A pesar de los taninos se consideran generalmente como antinutricionales, ciertas clases de taninos en bajas concentraciones son conocidos por alterar la fermentación de los carbohidratos y proteínas. Esto conllevó a que en el sistema tradicional indio de medicina, los remedios herbolarios sean prescritos para el tratamiento de enfermedades como la diabetes mellitus. En los últimos años, las plantas están siendo debidamente tratadas en una variedad de estados fisiopatológicos. Diversos estudios realizados al extracto acuoso de las semillas de *Tamarindus indica* Linn han demostrado que puede reducir el nivel de azúcar en sangre de ratas diabéticas inducidas con streptozotocina, por lo que ha sido utilizado en medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes mellitus.²¹ Estos estudios realizados han demostrado además que es a las tres horas después de la administración del extracto cuando se alcanza un pico máximo en la disminución de los niveles de glucosa en sangre, es por esto que incluso se recomienda en la medicina tradicional india que su consumo sea unas 2 horas antes de cada alimento.^{21 y 37}

Incluso también se ha demostrado que el extracto de corteza de la semilla de *Tamarindus indica* presenta propiedades antioxidantes. El extracto se compone de los flavonoides incluidos los taninos, polifenoles, antocianidinas y proantocianidinas

Roberto Alejandro Reyes Valdés Página 22

oligoméricas, sin embargo presenta el inconveniente de ser sensible a factores externos como la temperatura y la luz. Muchos de estos flavonoides también son componentes de Pycnogenol1, un suplemento nutricional que ha demostrado tener actividad vasodilatadora, aumento de la permeabilidad capilar y participar en la red antioxidante celular.²⁶

Estos estudios sugieren además, que el extracto de TiL, en concentraciones de hasta 500 mg/kg puede ser capaz de modular la producción de óxido nítrico sin llegar a manifestarse algún tipo de toxicidad aguda en ratones. Además, las semillas de TiL se utilizan como antihelmíntico, antidiarreico, y un vomitivo, y la cubierta de la semilla se utiliza para tratar quemaduras y ayuda en la cicatrización de heridas.²⁶

2.8 MODELOS ANIMALES.

La experimentación con animales es fundamental, no sólo para comprender los mecanismos celulares, sino también para favorecer el desarrollo de mejores métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que afectan al ser humano y a los animales. Su uso también es indispensable para las pruebas de potencia, alcance y seguridad de sustancias biológicas utilizadas en medicina y para la determinación de la toxicidad de los compuestos cuyo uso puede representar un riesgo para la salud. Un modelo animal es aquel que posee determinadas características que le permitan ser asociado con alguna patología humana y para su elección es importante tener en cuenta algunas características generales como el costo, disponibilidad, generación de resultados, facilidad y adaptabilidad a la manipulación experimental, tiempo de vida, sexo y edad.²⁵



Figura 4. Ratón ICR. Modelo inducido de DM

Los modelos animales con DM han contribuido para mantener las causas, consecuencias y tratamiento de este síndrome metabólico, aunque no representan exactamente los aspectos de la enfermedad en el ser humano. Se caracterizan por adquirir hiperglucemia inicialmente moderada, que con el tiempo se torna severa y se acompaña de hiperinsulinemia, pérdida de peso y en ocasiones cetosis. La DM se puede presentar de forma espontánea o inducida por distintos métodos como la manipulación genética, por cirugía, inducción hormonal y empleo de sustancias químicas.¹¹

2.9 STREPTOZOTOCINA

La streptozotocina (STZ) pertenece al grupo de sustancias o fármacos antineoplásicos alquilantes conocidas como alquilnitrosauras. La STZ incrementa la generación del radical libre O^{2-} por el sistema xantina oxidasa de las células β pancreáticas y estimula la generación de H_2O_2 causando fragmentación del DNA en islotes pancreáticos aislados de rata. Con la administración de la STZ se ha demostrado la generación de radicales OH^- en ratas diabéticas.¹⁵

Las dosis altas de aloxano, STZ y el raticida Vacor son citotoxinas selectivas de la célula beta pancreática. La STZ se utiliza como quimioterapia en los insulinomas. No existen indicios epidemiológicos de que éstas u otras sustancias ambientales provoquen a menudo la DM al aniquilar directamente a las células beta. Sin embargo, se supone que alguna alteración química oculta de estas células podría hacerlas inmunógenas. En el contexto, las toxinas ambientales iniciarían, activarían o amplificarían la autorreactividad contra las células beta. Este proceso se ha estudiado en modelos de diabetes provocada por dosis reducidas de STZ.⁸

Cuando los ratones reciben múltiples dosis subdiabetógenas de STZ sobreviene insulinitis pancreática, destrucción selectiva de las células beta y DM después de varios días. El proceso depende del transportador de glucosa GLUT2 en las células beta, quizá comprende el gen de la polimerasa poly (ADP-ribosa) y abarca también la vía coestimulante CD28-B7 para la activación de linfocitos T. Después del tratamiento con STZ surgen autoanticuerpos contra los islotes, pero no existen indicios de que participe la inmunidad humoral.¹⁵

La investigación sobre la patogenia primaria de la diabetes por dosis reducidas de STZ sugiere que el proceso inmunitario depende de una alteración química en la célula beta. Para la transferencia de esta variedad de diabetes es

necesario tratar previamente a los receptores con dosis pequeñas "preparatorias" de STZ. Los resultados comprueban que las dosis pequeñas y múltiples de STZ son citotóxicas para las células beta en forma inherente.¹⁵

Estos resultados indican que el modelo de diabetes provocada por STZ tiene dos componentes distintos. Uno de ellos es un efecto citotóxico directo en la célula beta, que se supera con terapéutica antioxidante. El otro es la generación del reconocimiento inmunitario de células beta residuales alteradas, ya sea que estas células hayan sido lesionadas mortalmente o no por la STZ.¹⁵

3.0 JUSTIFICACIÓN

La prevalencia y mortalidad por DM son altas y han ido en aumento en las últimas décadas. La mayoría de los individuos afectados están actualmente en la edad más productiva de su vida. La frecuencia de DM en personas jóvenes es relativamente alta y se espera en ellos un largo tiempo de exposición a factores de riesgo que pueden desarrollar complicaciones crónicas. Puesto que la población en México envejece gradualmente, se espera que la cantidad de personas con diabetes aumente en el futuro aún cuando se mantengan constantes las tasas de prevalencia por grupo de edad.⁶

Actualmente, en México, la diabetes ocupa el primer lugar como causa de muerte en mujeres y el segundo lugar como causa de muerte en hombres.⁶ A pesar de que hay medicamentos que ayudan a controlar y retrasar el avance de la enfermedad, el uso de estos puede no ser bien aceptado por el paciente, ya que su administración en ocasiones, resulta incómoda o por los efectos adversos que estos pueden producir.¹

Desde hace ya mucho tiempo, las personas han buscado formas de curar diferentes dolencias y productos que les ayuden a mantener una salud óptima; en ocasiones su búsqueda se ha extendido más allá del ámbito de la práctica médica tradicional y también ha incluido los métodos de curación naturales, como la MCA.¹

Diversos estudios demuestran que el extracto acuoso del *TiL* posee un efecto antidiabético significativo^{3, 21, 26, 36 y 37}, por lo que el presente trabajo pretende retomar el concepto y comprobar así el efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso de *TiL* en ratones tratados con streptozotocina.

4.0 HIPÓTESIS.

Tomando en cuenta que el extracto acuoso de *Tamarindus indica Linn* es utilizado como una MCA en el tratamiento para la DM:

1. Si la insulina es considerada como un antidiabético en el tratamiento de la DM1 y el extracto acuoso de la semilla de *TiL* también, entonces se espera que el efecto de ambos disminuyan la glucemia de ratones diabéticos.

5.0 OBJETIVOS.

Objetivo General.

- ~ Evaluar la actividad antidiabética del liofilizado del extracto acuoso de *TiL* en ratones diabéticos inducidos con streptozotocina.

Objetivos particulares.

- ~ Obtener el liofilizado del extracto acuoso de la semilla de *Tamarindus indica* Linn.
- ~ Caracterizar un perfil glucémico en ratones normoglucémicos durante un día normal (24 horas) y determinar la hora del día en que estos presentan una concentración mayor y una menor de glucosa en sangre.
- ~ Inducir la Diabetes Mellitus tipo 1 en los ratones normoglucémicos.
- ~ Realizar un tratamiento con el liofilizado del extracto acuoso de *TiL* en ratones diabéticos y comparar su efecto antidiabético con uno de insulina.

Observación. Para cubrir los objetivos previamente planteados, el presente trabajo se ha desarrollado en cuatro fases experimentales:

1. Determinación del perfil glucémico de 24 horas en ratones normoglucémicos.
2. Obtención y liofilización del extracto acuoso de las semillas del *TiL*.
3. Inducción de DM en ratones normoglucémicos con STZ.
4. Comparar los efectos de la insulina y de *TiL* sobre la concentración de glucosa en sangre de ratones con DM.

6.0 MATERIAL Y MÉTODOS.

Material biológico.

- Para la parte experimental 1 se utilizaron 6 ratones macho, cepa ICR, de aproximadamente 5 semanas de vida, provenientes del Laboratorio Biosupply. Los cuales tuvieron acceso a alimento y agua *ad libitum*. Con un ciclo diario de 12:12.
- Para la parte experimental 3 y 4, se utilizaron 30 ratones macho cepa ICR, de aproximadamente 3 semanas de edad, provenientes del Laboratorio Biosupply. Los cuales tuvieron un periodo de aclimatación al laboratorio de 1 semana. También tuvieron libre acceso a alimento y agua *ad libitum*. Con un ciclo diario de 12:12.

Material vegetal.

- 500 g de fruto de tamarindo.

Material diverso.

- 1 Agitador de vidrio.
- 1 Mechero Büchner.
- 2 Vasos de precipitados de 600 mL Pyrex.
- 1 Agitador magnético
- 1 Embudo de vidrio Pyrex.
- Papel filtro.
- 1 frasco ámbar de 250 mL con tapa.
- Tiras reactivas Accu-Check Sensor Comfort. Laboratorios Roche.
- 1 Pipeta graduada de 10 mL Pyrex.
- 1 Pipeta graduada de 5 mL Pyrex.
- 2 vasos de precipitados de 100 mL Pyrex.
- 1 nave de pesado Pyrex.
- 5 cajas contenedoras de acrílico con rejilla.
- 1 Espátula.
- 1 navaja de afeitar Gillette.
- 1 Sonda pequeña para administración esofágica Miltex.
- Jeringas insulínicas.
- 1 rejilla de metal.
- 1 Probeta de 50 mL Pyrex.

Equipo.

- Balanza granataria. Básculas finas Casa Valles, S.A.
- Balanza analítica Mettler Toledo AG204.
- Glucómetro ACU-Chek Sensor. Laboratorios Roche.
- Parrilla Modelo PC-420. Corning.
- Rotavapor Büchi Switzerland R-114.
- Licuadora Philips.
- Liofilizador LABCONCO.
- Equipo de disección Miltex.
- Lámpara.

Reactivos.

- Metanol.
- Streptozotocina. Mezcla anómera (Laboratorios Sigma Chemical Co).
- Insulina de acción rápida 100 regular Insulex R. Laboratorios Pisa, solución inyectable de 100 UI/mL (origen DNA recombinante).
- Pentobarbital sódico de uso veterinario Anestesal (Laboratorios Pfizer).
- Acetona
- Hielo seco.

6.1 Determinación del perfil glucémico en ratones normoglucémicos.

Para determinar el perfil se comenzó el experimento a las 16:00 hrs. y se llevó a cabo durante 24 horas. Las tomas de muestra de sangre se realizaron cada 3 horas y la forma en que se realizó la determinación fue mediante la utilización de un glucómetro y tiras reactivas.

A cada ratón, previamente pesado y marcado, se le cortó un pequeño pedazo de la punta de la cola de tal forma que sangrara un poco. La sangre se puso en contacto con la tira reactiva ya instalada en el glucómetro, después de unos segundos de espera, el resultado de la prueba aparece en la pantalla en unidades de mg/dL. Posteriormente se realizó el mismo procedimiento para el resto de los ratones.

Los resultados fueron promediados para cada hora del día en que se realizó la determinación y posteriormente graficados.

6.2 Obtención y liofilización del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

La obtención del extracto acuoso se llevó a cabo en colaboración con la Dra. Martha Albores Velasco en el laboratorio de Química Orgánica 203 de la División de Estudios de Postgrado, de la Facultad de Química de la UNAM.

Primero se limpió y eliminó la cáscara y pulpa del tamarindo hasta obtener las semillas del mismo. Con ayuda de una licuadora se procedió a molerlas hasta obtener un polvo fino. Después se tomaron 5 g del polvo y se diluyeron en 500 mL de agua a temperatura ambiente.

Posteriormente, se llevó la mezcla a ebullición hasta evaporar aproximadamente 250 mL de agua. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. Después se le agregaron 250 mL de metanol, con lo que se formó un precipitado, así que se filtró nuevamente.

Por último se procedió a evaporar completamente el metanol mediante una destilación a presión reducida con el rotavapor.

Para conservar al extracto acuoso, se vació en un frasco color ámbar con tapa, se cubrió con papel aluminio completamente y se guardó a 4°C.

La liofilización se llevo a cabo en colaboración con el Maestro en Ciencias Agustín Reyó Herrera, del Departamento Alimentos, en el anexo del laboratorio 4-A.

Primero se encendió el liofilizador (Figura 5) y se programó para que alcanzara condiciones de alto vacío. Mientras esto ocurría, se vertió el extracto acuoso en un vaso especial del aparato y se preparó por separado una mezcla de hielo seco con acetona. Cuando el hielo terminó por disolverse, se formó una solución de muy baja temperatura (aproximadamente -78°C), la cual se puso en contacto con el vaso y el extracto hasta que este último se congelara completamente.

Después se instaló el vaso con el extracto congelado en el liofilizador y se dejó operar por aproximadamente 12 horas.

El polvo obtenido de este proceso se pesó considerándose como el equivalente de extracto acuoso del *TiL* que normalmente consumiría una persona de aproximadamente 70 kg de peso. El polvo se almacenó protegido de la luz.



Figura 5. Liofilizador del Departamento de Alimentos

6.3 Determinación del efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

Para esta parte del proyecto se experimentaron 30 ratones, los cuales se separaron en 5 grupos experimentales, cada grupo experimental se conformó por 6 ratones seleccionados al azar.

:

- Grupo experimental 1 (GE1): Grupo control íntegro.
- Grupo experimental 2 (GE2): Grupo control del vehículo.
- Grupo experimental 3 (GE3): Grupo diabético control positivo.
- Grupo experimental 4 (GE4): Grupo diabético tratado con el LEA-TiL.
- Grupo experimental 5 (GE5): Grupo diabético tratado con insulina.

6.3.1 Inducción de Diabetes Mellitus en ratones normoglucémicos con streptozotocina.

Esta etapa del experimento tiene por objetivo inducir la DM1 a los grupos experimentales 3, 4 y 5. La duración de esta primera etapa fue por los primeros 5 días del experimento.

Se tomaron, marcaron y pesaron a todos los ratones de los grupos experimentales 3, 4 y 5. Se les administró una dosis diaria de 40 mg/kg de streptozotocina vía intraperitoneal a lo largo de los 5 días que duró la prueba.

6.3.2 Tratamiento antidiabético comparativo entre insulina y liofilizado del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

Esta etapa del experimento se realizó después de la inducción de DM y tuvo una duración de 24 días adicionales a la misma. Se realizó un tratamiento distinto para cada grupo experimental, el cual se representa en la tabla 2.1.

A lo largo de todo el experimento se llevaron a cabo diversos controles de peso y de concentración de glucosa en sangre en todos los grupos experimentales. La determinación de glucosa se realizó en todos los grupos experimentales cada tercer día, a las 7 de la mañana y de la manera en que se ve representado en la tabla 2.1.

Los resultados fueron promediados, graficados y analizados con las pruebas estadísticas: ANDEVA, t de Student pareada y de la diferencia verdaderamente significativa mediante Tukey.

Tabla 2.1. Tratamiento de los diferentes grupos experimentales y la forma de medición de la concentración de glucosa en sangre.

Grupo experimental	Tratamiento	Hora de la determinación de concentración de glucosa en sangre inicial y final
GE1 Grupo control íntegro	Sin tratamiento	7 de la mañana.
GE2 Grupo control del vehículo	Todos los días se les administró agua destilada a una dosis de 10 mL/Kg, vía intragástrica.	7 de la mañana y 10 de la mañana.
GE3 Grupo diabético control positivo	Sin tratamiento	7 de la mañana.
GE4 Grupo diabético tratado con LEA-TiL	Todos los días se les administró el LEA-TiL a una dosis de 4.28 mg/Kg, vía intragástrica.	7 de la mañana y 10 de la mañana.
GE5 Grupo diabético tratado con insulina	Todos los días se les administró 0.06 UI de insulina de acción rápida, vía subcutánea.	7 de la mañana y 7:30 de la mañana.

La razón por la cual se realizó una segunda determinación al GE4 3 h después de la administración del liofilizado y 30 min después al GE5, al que se le administro insulina de acción rápida, de acuerdo a lo reportado^{14, 36 y 37}.

6.4 Diagnóstico histopatológico.

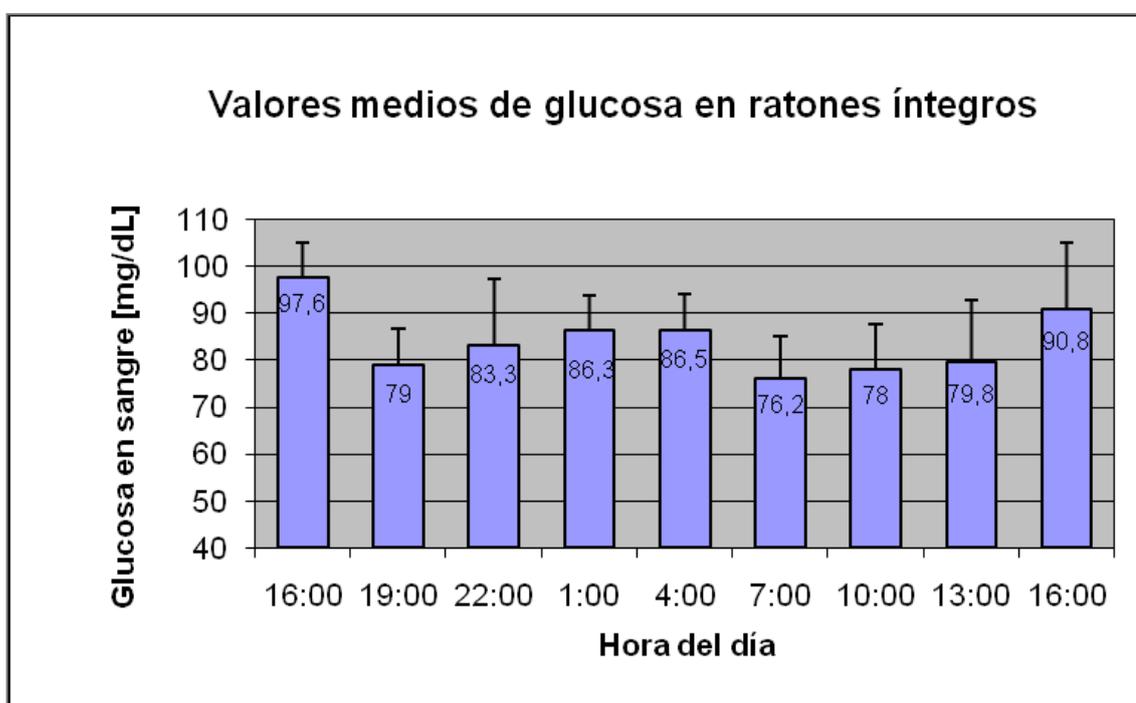
Una vez concluida la etapa del tratamiento antidiabético se realizó un análisis histopatológico de los tejidos hígado y páncreas en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, en colaboración con la Dra. Laura Romero Romero.

Para el aislamiento de los órganos mencionados se tomó un ratón de cada grupo experimental seleccionado al azar, se anestesió con una dosis de 80 mg/kg de pentobarbital sódico a una concentración de 8.0 mg/mL y se sometió a una perfusión con formol bufferado al 10%. Una vez finalizada, se disecaron los diferentes tejidos con el equipo de disección y se colocaron en un frasco con formol bufferado al 10% para llevarlos posteriormente a su respectivo análisis histopatológico en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

7.0 RESULTADOS.

7.1 Determinación del perfil glucémico en ratones normoglucémicos.

En la gráfica 2.1 se muestran los resultados obtenidos en la determinación del perfil glucémico en ratones íntegros, se muestra además como es que oscilan los valores de glucosa en el transcurso de un día. Se observa a las 7:00 h el valor más bajo de concentración de glucosa en sangre, mientras que el valor más alto se observa a las 16:00 h. El perfil tuvo una duración de 24 h.



Gráfica 2.1. Valores medios de glucosa en sangre \pm DS en ratones íntegros durante 24 horas ($n = 6$)

7.2 Obtención y Liofilización del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

Al final del procedimiento realizado, se obtuvo un volumen total del extracto acuoso de 110 mL (figura 6) el cual, según la medicina tradicional es lo que tendría que ingerir una persona con un peso promedio de 70 kg.

El volumen total anterior se liofilizó inmediatamente después de obtenido. Una vez liofilizado se obtuvo un polvo fino color café-rojizo, con un olor característico. Se obtuvo un peso total de polvo de 0.3 g, que sería el equivalente del extracto acuoso el cual tendría que consumir una persona de peso promedio, por lo que la dosis utilizada durante el experimento en los ratones fue de 4.28 mg/Kg.



Figura 6. Extracto acuoso obtenido de la semilla de *TiL*.

7.3 Determinación del efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso del *Tamarindus indica* Linn.

7.3.1 Inducción de Diabetes Mellitus en ratones normoglucémicos con streptozotocina.

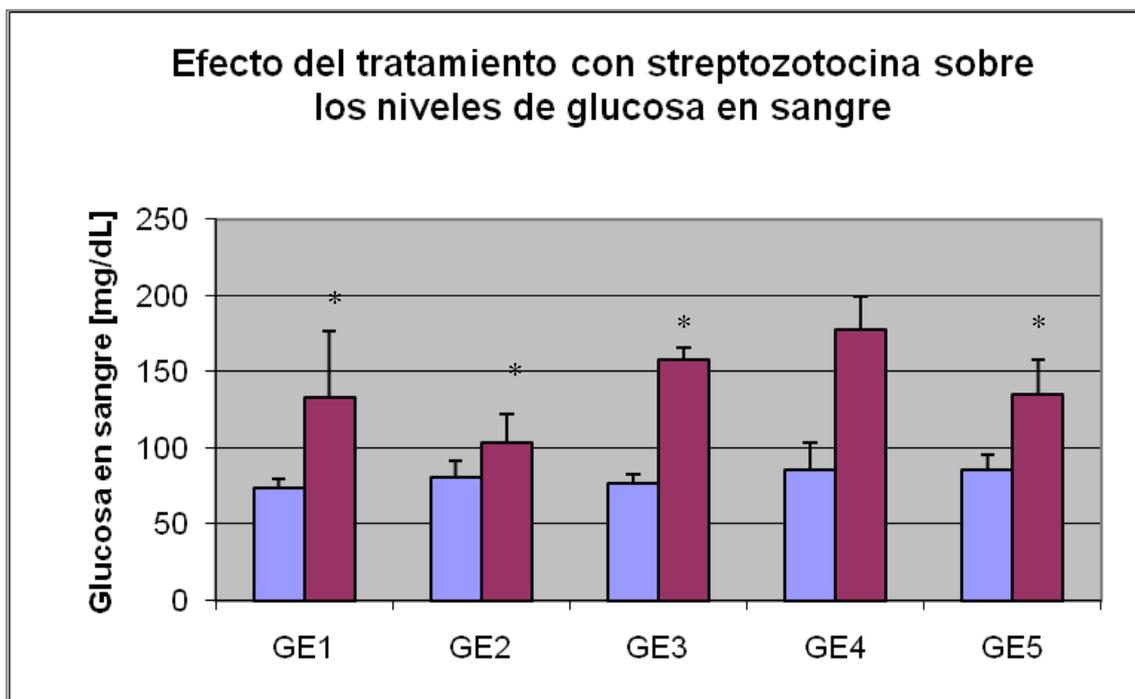
Para poder llevar a cabo el experimento, es necesario inducir DM en los grupos experimentales 3, 4 y 5 que fueron los grupos control y grupos tratados con LEA-TiL e insulina respectivamente. Los grupos experimentales 1 y 2 no fueron sometidos al tratamiento con STZ, sin embargo, también se les determinó su concentración de glucosa al primero y quinto días del experimento (tabla 2.2).

En la tabla 2.2 y gráfica 2.2 además se observa el incremento en los niveles de glucosa en sangre de los grupos inducidos junto con los controles después del 5to. día del tratamiento con la streptozotocina.

Tabla 2.2. Valores medios de glucosa en sangre antes y después del tratamiento con streptozotocina.

Grupo experimental	Antes de la administración de streptozotocina (n =6)	Después del 5to día de tratamiento (n = 6)
GE1	73.833 ± 5.6	133.333 ± 43.05
GE2	80.666 ± 10.51	103.666 ± 18.86
GE3	77 ± 5.53	158 ± 22.58
GE4	85.5 ± 18.17	178 ± 33.8
GE5	86.166 ± 9.06	135 ± 23.81

Valores expresados en mg/dL ± DS. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina.



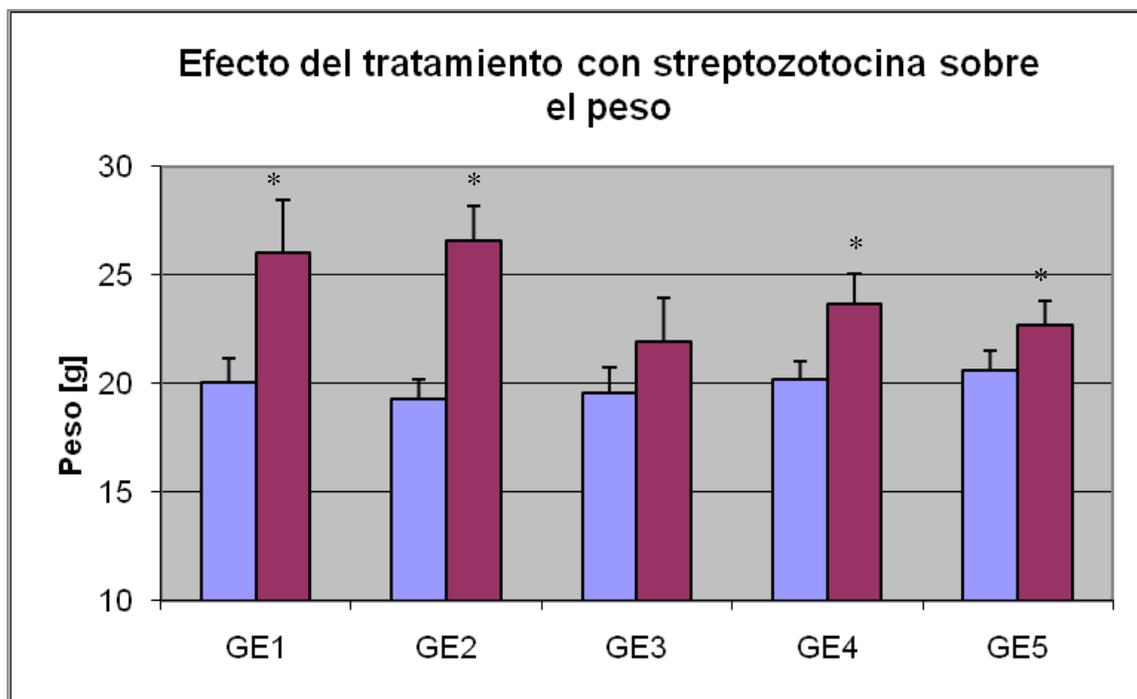
Gráfica 2.2. Valores medios de la concentración de glucosa en sangre \pm DS. La barra clara indica el valor antes del tratamiento y la oscura después del mismo. *P = 0.05 con prueba t de Student. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina (n = 6).

Simultáneo a las determinaciones de concentración de glucosa en sangre, también se realizaron mediciones de peso. En la tabla 2.3 y gráfica 2.3 se observa el incremento de peso de los grupos inducidos y de los controles después del 5to. día de tratamiento con la streptozotocina.

Tabla 2.3. Valores medios de peso antes y después del tratamiento con streptozotocina.

Grupo experimental	Antes de la administración de streptozotocina (n = 6)	Después del 5to día de tratamiento (n = 6)
GE1	20.016 \pm 1.23	26.016 \pm 2.46
GE2	19.3 \pm 0.88	26.583 \pm 1.55
GE3	19.533 \pm 1.19	21.916 \pm 2
GE4	20.2 \pm 0.8	23.633 \pm 1.39
GE5	20.6 \pm 0.89	22.7 \pm 1.06

Valores expresados en gramos \pm DS. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina.



Gráfica 2.3. Valores medios de peso \pm DS. La barra clara indica el peso antes del tratamiento y la oscura después del mismo. * $P < 0.02$ con prueba t de Student. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina (n =6).

7.3.2 Tratamiento antidiabético comparativo entre insulina y liofilizado del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

Después de la inducción de DM a los grupos experimentales 3, 4 y 5, se inició el tratamiento con el LEA-TiL al GE4 y con insulina al GE5. El tratamiento tuvo una duración total de 21 días, en los cuales se monitorearon los niveles de concentración de glucosa cada tercer día a todos los ratones de todos los grupos experimentales.

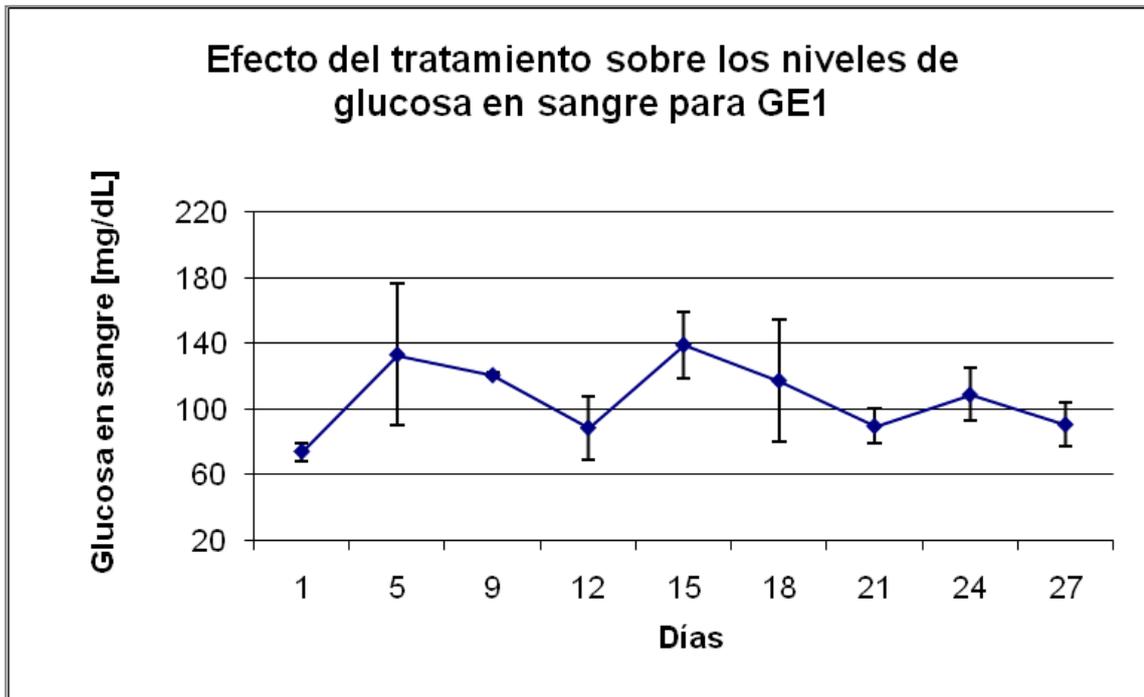
En la tabla 2.4, se observan los resultados de concentración de glucosa en sangre durante toda la fase de tratamiento. En las gráficas 2.4-2.10 se muestran los resultados obtenidos para cada tratamiento realizado.

Tabla 2.4. Valores medios de concentración de glucosa en sangre durante el tratamiento.

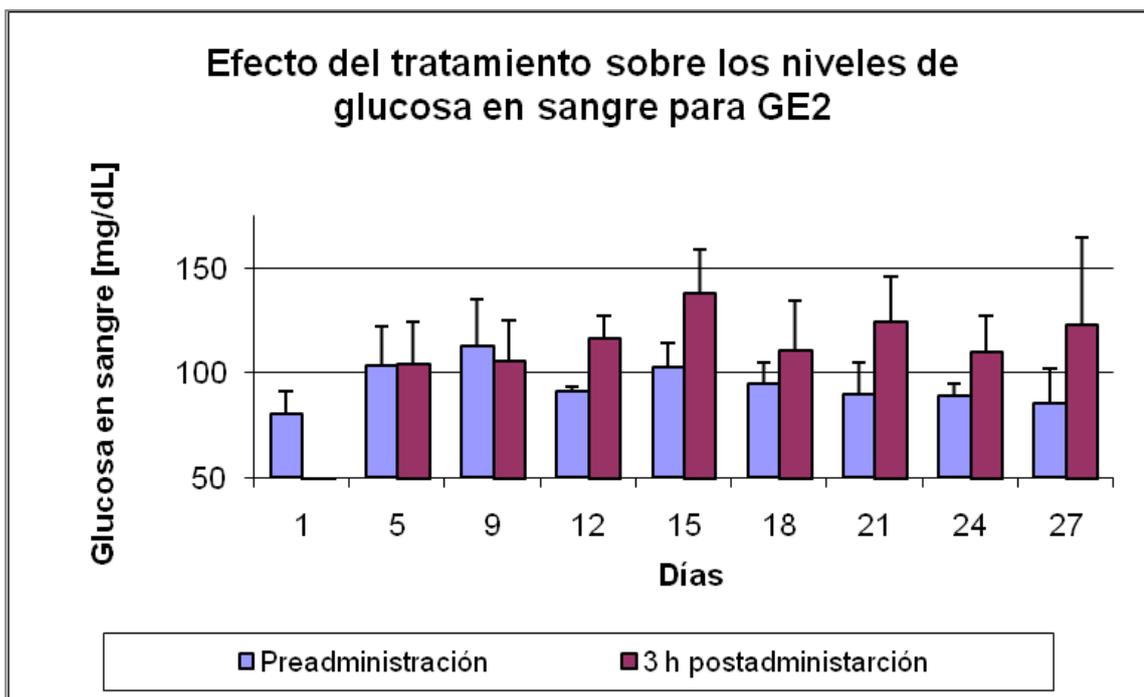
Día	GE1	GE2	GE2*	GE3	GE4	GE4*	GE5	GE5*
1	73.83	80.66	-----	77	85.5	-----	86.16	-----
5	133.33	103.66	104.5	158	178	118.4	135	77.83
9	120.66	113.16	105.66	173	200.6	110.33	141	84.4
12	88.33	91	116.66	176	222.5	126.66	161	76.5
15	139.33	103	138	184.66	232	160	136	61
18	117.33	94.66	111	350.66	282.8	224.2	222	100.55
21	89.33	89.66	124.66	337.66	271.8	237.6	218	107.5
24	108.66	89.33	110	362.33	289.4	254.6	140.66	75.66
27	90.33	85.33	123.33	399.37	289	257	183.66	121.22

Valores expresados en mg/dL GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina.

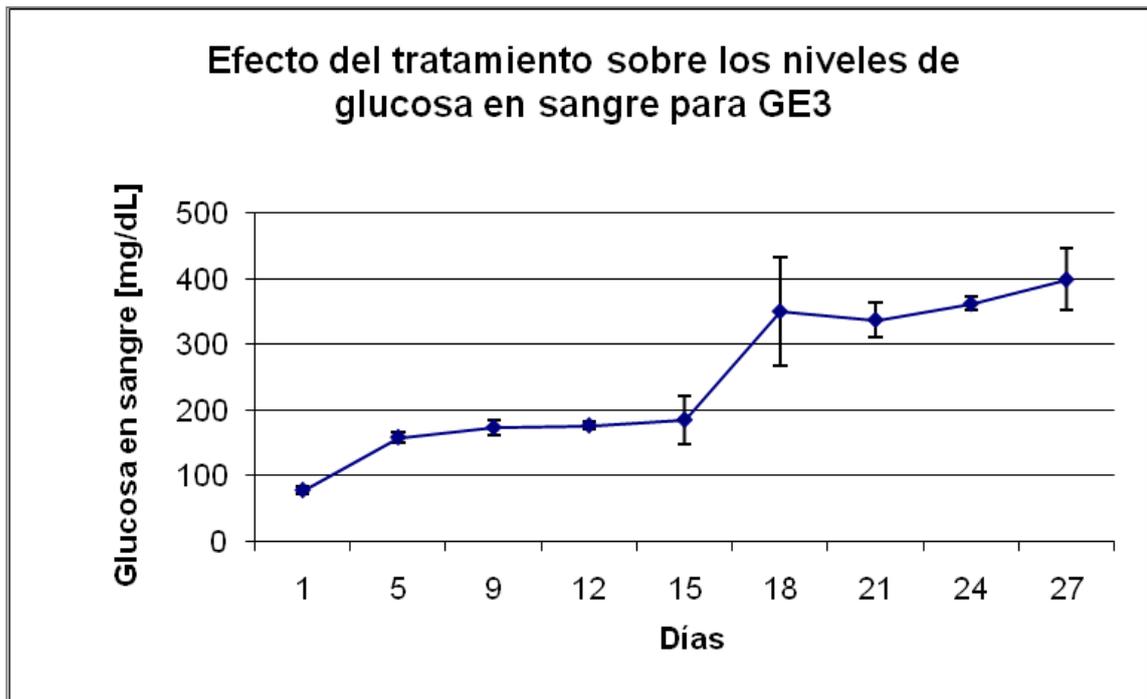
*Valores medios tomados después de la administración de STZ; para el GE2 y GE4 se realizó tres horas después del mismo; para el GE5 se realizó a la media hora post-administración de STZ.



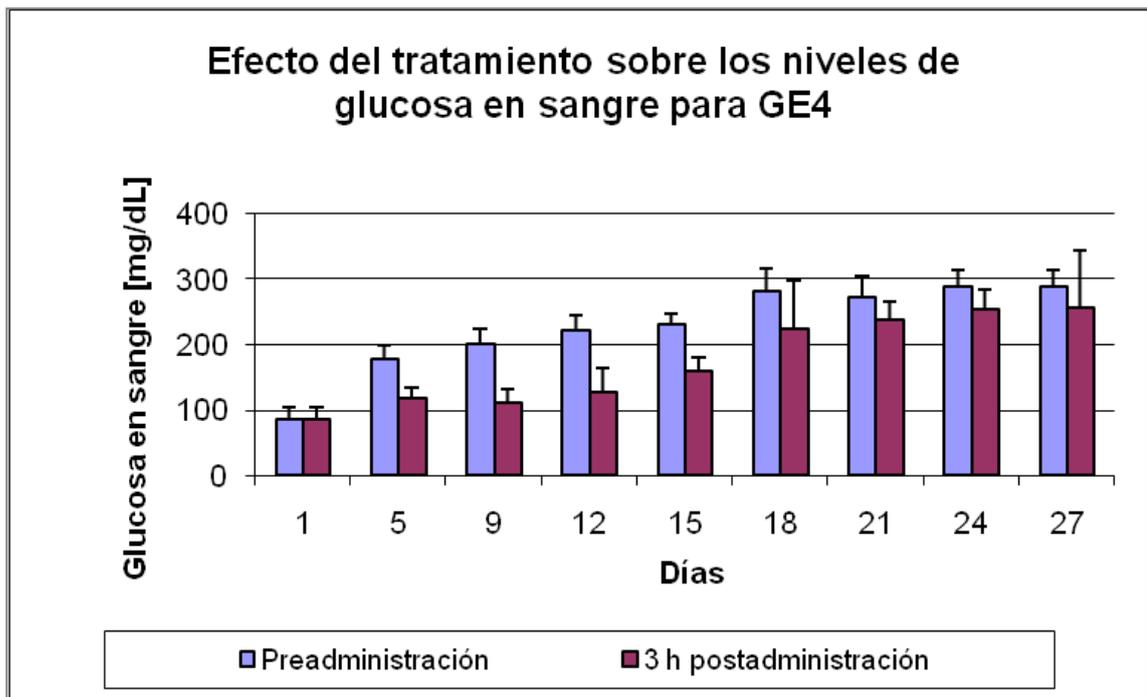
Gráfica 2.4. Valores medios de concentración de glucosa en sangre \pm DS para el grupo íntegro (n = 6).



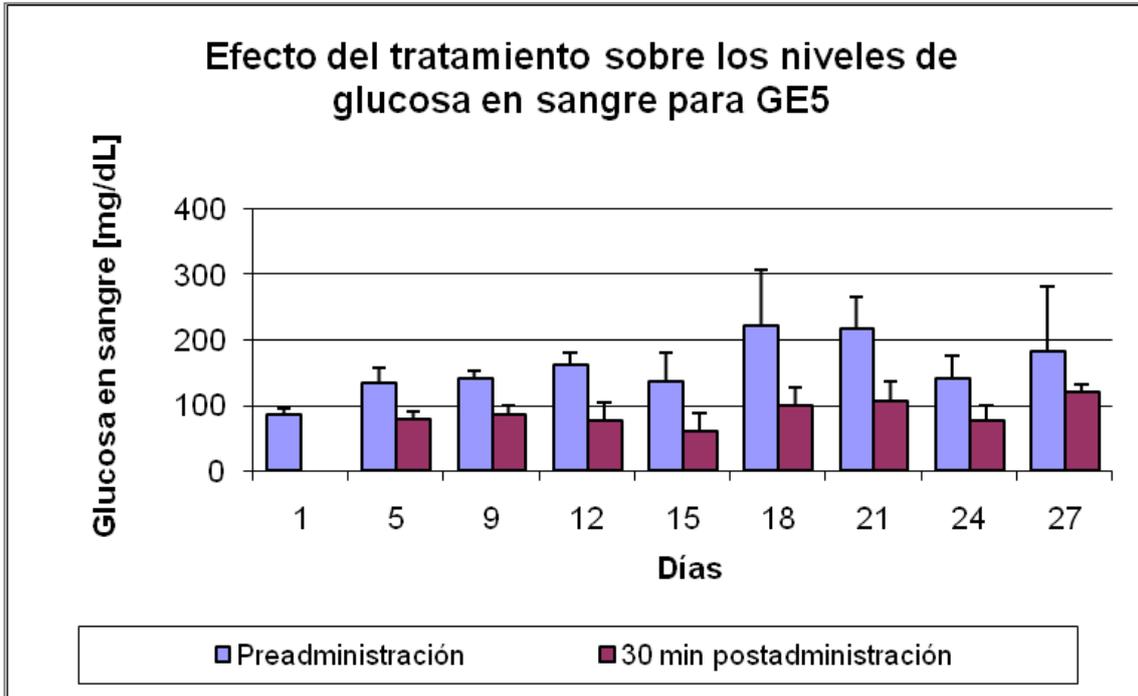
Gráfica 2.5. Valores medios de concentración de glucosa en sangre \pm DS para el grupo control vehículo (n = 6).



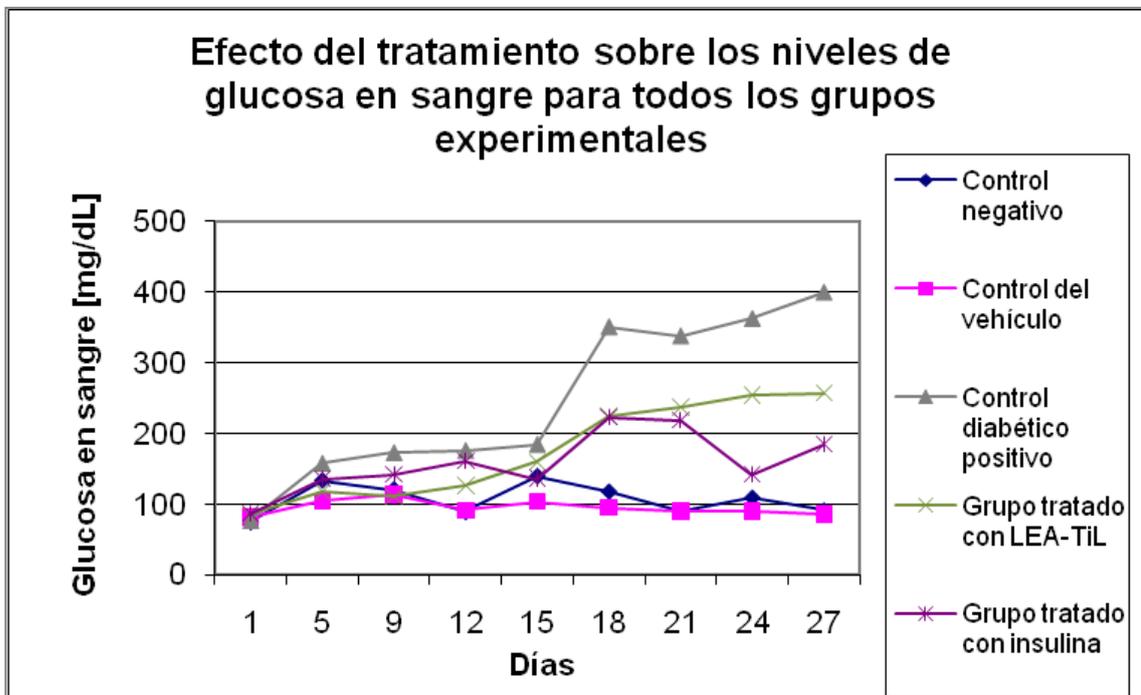
Gráfica 2.6. Valores medios de concentración de glucosa en sangre \pm DS para el grupo control diabético positivo (n = 6).



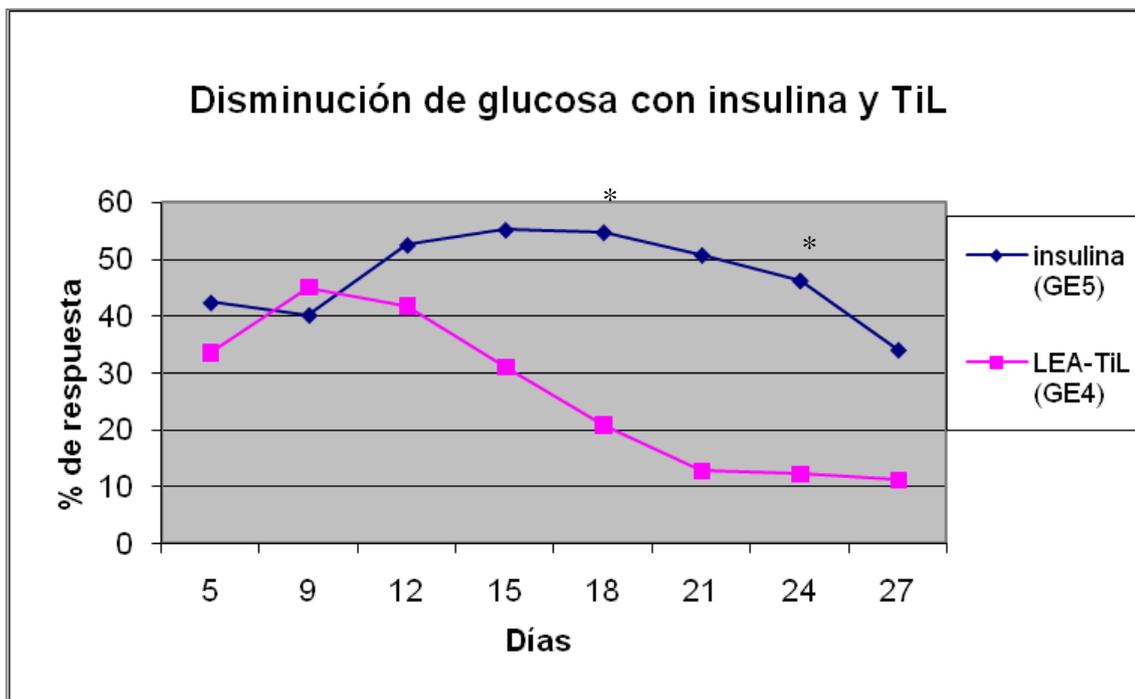
Gráfica 2.7. Valores medios de concentración de glucosa en sangre \pm DS para el grupo diabético tratado con LEA-TiL (n = 6).



Gráfica 2.8. Valores medios de concentración de glucosa en sangre \pm DS para el grupo diabético tratado con insulina (n = 6).



Gráfica 2.9. Valores medios de concentración de glucosa en sangre \pm DS para todos los grupos experimentales (n = 6).



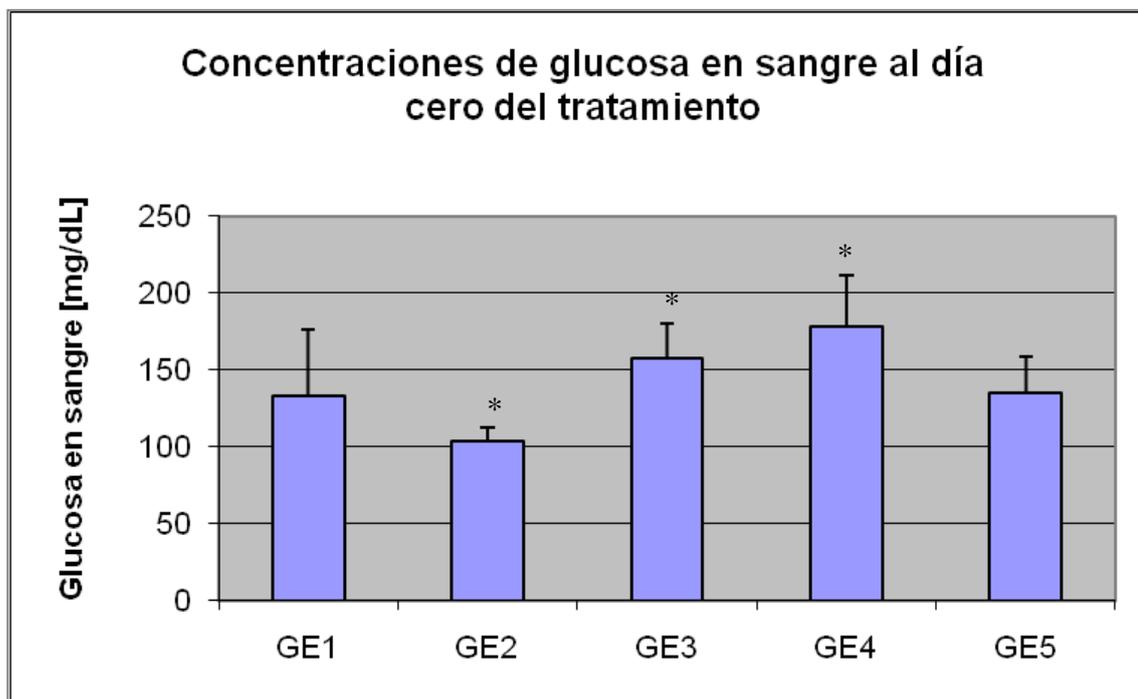
Gráfica 2.10. Se observa una disminución en la concentración de glucosa en sangre para los grupos GE4 y GE5. *P = 0.05 con prueba t de Student pareada (n = 6).

De manera simultánea se realizó también un análisis estadístico comparando las medias de la concentración de glucosa en sangre de todos los grupos experimentales para los días 0, 13 y 22 de iniciado su respectivo tratamiento (al inicio, a la mitad y al final del mismo). En la tabla 2.5 y gráficas 2.11-2.13 se observan los valores de concentración de glucosa en sangre para los días mencionados. Se utilizó la Prueba de la Diferencia Verdaderamente Significativa de Tukey con un α de 0.05.

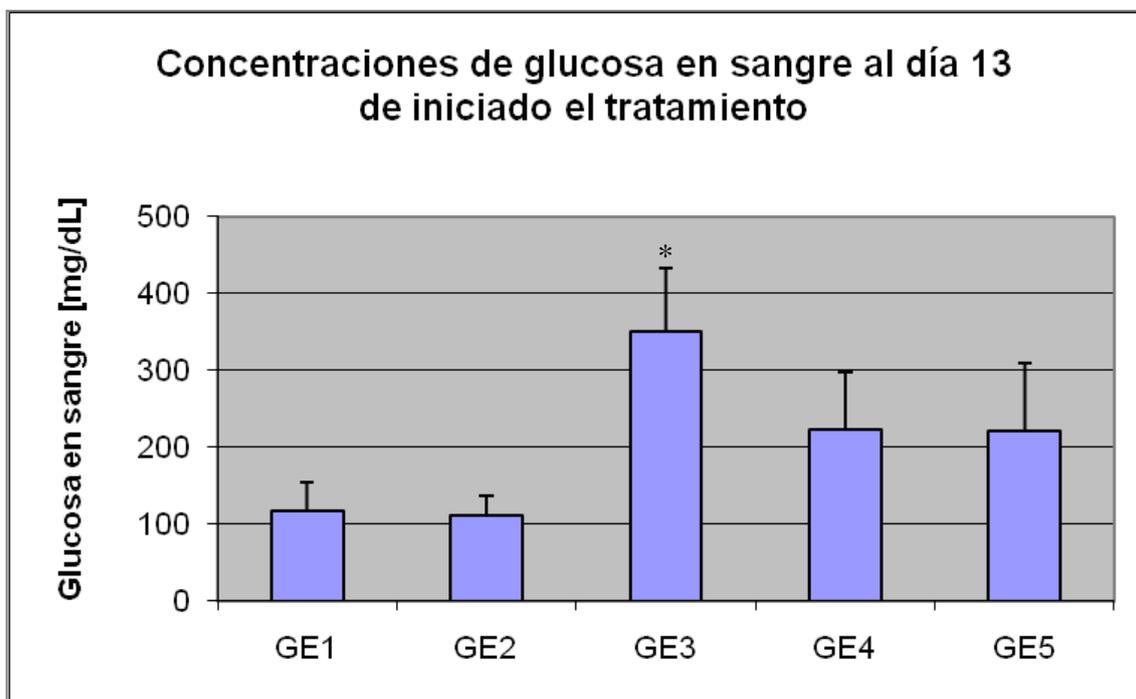
Tabla 2.5. Valores medios de glucosa en sangre \pm DS a diferentes días del tratamiento.

	0 (después de la inducción)	13 días	22 días
GE1	133.33 \pm 43.05	117.33 \pm 37.6	90.33 \pm 13.4
GE2	103.66 \pm 8.86	111 \pm 25.2	123.33 \pm 41.74
GE3	158 \pm 22.58	350.66 \pm 82.7	399.37 \pm 47.6
GE4	178 \pm 33.8	224.2 \pm 73.5	257 \pm 88.2
GE5	135 \pm 23.81	222 \pm 86.64	183.66 \pm 98.33

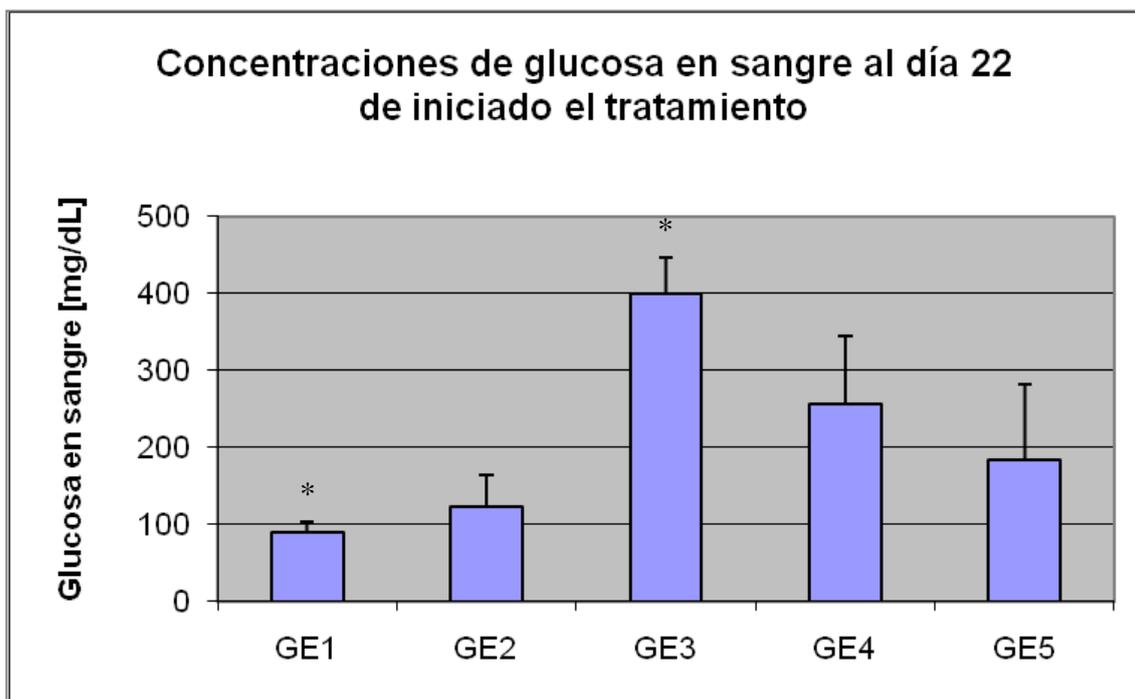
Valores expresados en mg/dL. n = 6; GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina.



Gráfica 2.11. Valores medios de glucosa en sangre \pm DS para el día cero de tratamiento. La prueba de Tukey muestra una $*P = 0.05$ como diferencia entre GE2 con GE3 y de GE2 con GE4. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina ($n = 6$).



Gráfica 2.12. Valores medios de glucosa en sangre \pm DS para el día 13 de tratamiento. La prueba de Tukey muestra una $*P = 0.05$ como diferencia entre GE3 con los demás grupos experimentales. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina ($n = 6$).



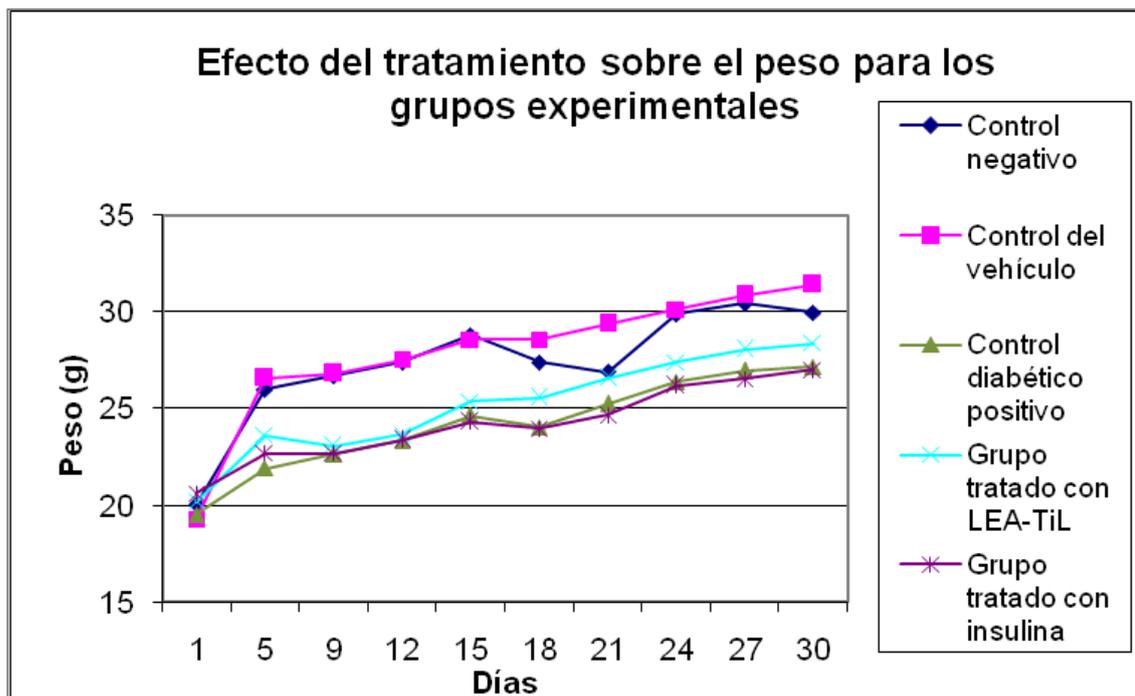
Gráfica 2.13. Valores medios de glucosa en sangre \pm DS para el día 22 de tratamiento. La prueba de Tukey muestra una $*P = 0.05$ como diferencia entre GE3 con GE1, GE2 y GE5; también entre GE1 y GE4. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina ($n = 6$).

Simultáneo a las determinaciones de concentración de glucosa en sangre, también se realizaron distintas determinaciones de peso a lo largo del experimento. En la tabla 2.6, se observan los resultados del control de peso durante toda la fase de tratamiento. En la gráfica 2.14 se observan representados los resultados obtenidos para cada tratamiento realizado.

Tabla 2.6. Valores medios de peso \pm DS durante el tratamiento para cada grupo experimental.

Día	GE1	GE2	GE3	GE4	GE5
1	20.016 \pm 1.12	19.3 \pm 0.88	19.533 \pm 1.19	20.2 \pm 0.8	20.6 \pm 0.89
5	26.016 \pm 2.46	26.583 \pm 1.55	21.916 \pm 2	23.633 \pm 1.39	22.7 \pm 1.06
9	26.708 \pm 2	26.82 \pm 1.6	22.638 \pm 1.5	23.08 \pm 2	22.7 \pm 1.2
12	27.4 \pm 2.7	27.54 \pm 1.8	23.36 \pm 1.8	23.66 \pm 2	23.383 \pm 1.3
15	28.8 \pm 2.8	28.56 \pm 2.5	24.616 \pm 1.9	25.36 \pm 1.3	24.33 \pm 1.5
18	27.416 \pm 3.92	28.56 \pm 2.6	24.033 \pm 2.56	25.58 \pm 1.7	23.966 \pm 1.6
21	26.916 \pm 4.3	29.38 \pm 2.3	25.2666 \pm 2.5	26.58 \pm 1.6	24.666 \pm 0.7
24	29.916 \pm 3.6	30.14 \pm 2.4	26.383 \pm 2.3	27.4 \pm 1.5	26.2 \pm 0.6
27	30.45 \pm 4.3	30.86 \pm 2.97	26.966 \pm 2.45	28.08 \pm 1.9	26.55 \pm 1.3
30	30 \pm 4.1	31.42 \pm 2.1	27.1666 \pm 2.3	28.4 \pm 1.7	27.0166 \pm 1.5

Valores expresados en gramos; $n = 6$; GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina.



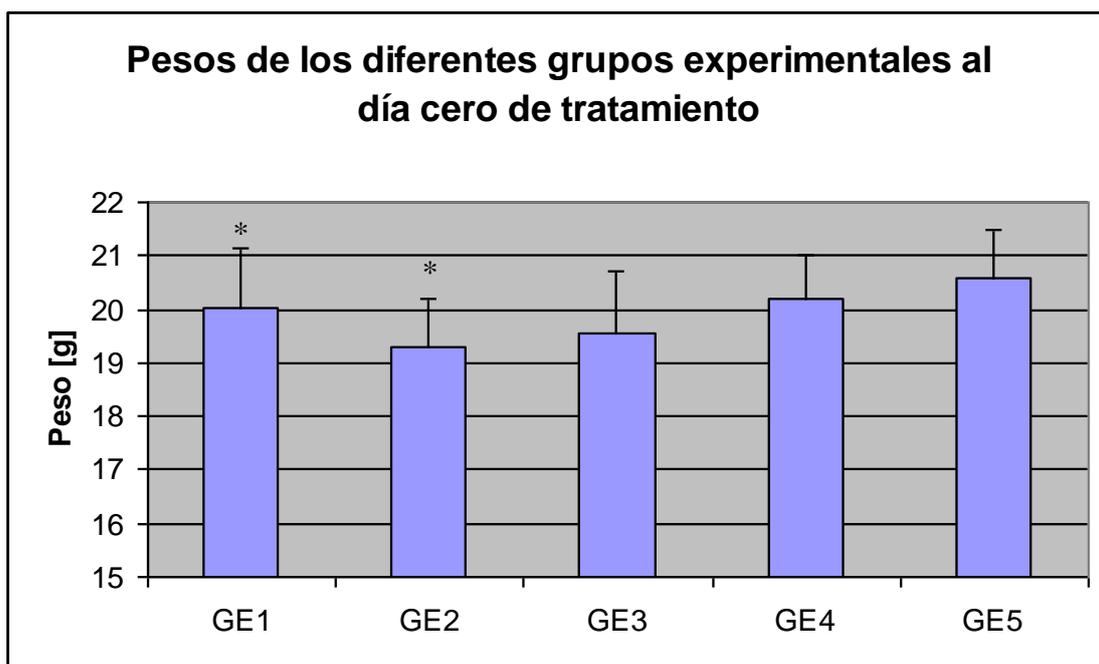
Gráfica 2.14. Valores medios de peso \pm DS para todos los grupos experimentales ($n = 6$).

También se realizó un análisis estadístico comparando las medias de los diferentes pesos para todos los grupos experimentales entre sí. En la tabla 2.7 y gráficas 2.15, 2.16 y 2.17 se observan los valores del peso para todos los grupos experimentales a los días 0, 13 y 22 de tratamiento (al inicio, a la mitad y al final del mismo). Se utilizó la Prueba de la Diferencia Verdaderamente Significativa de Tukey con un α de 0.05.

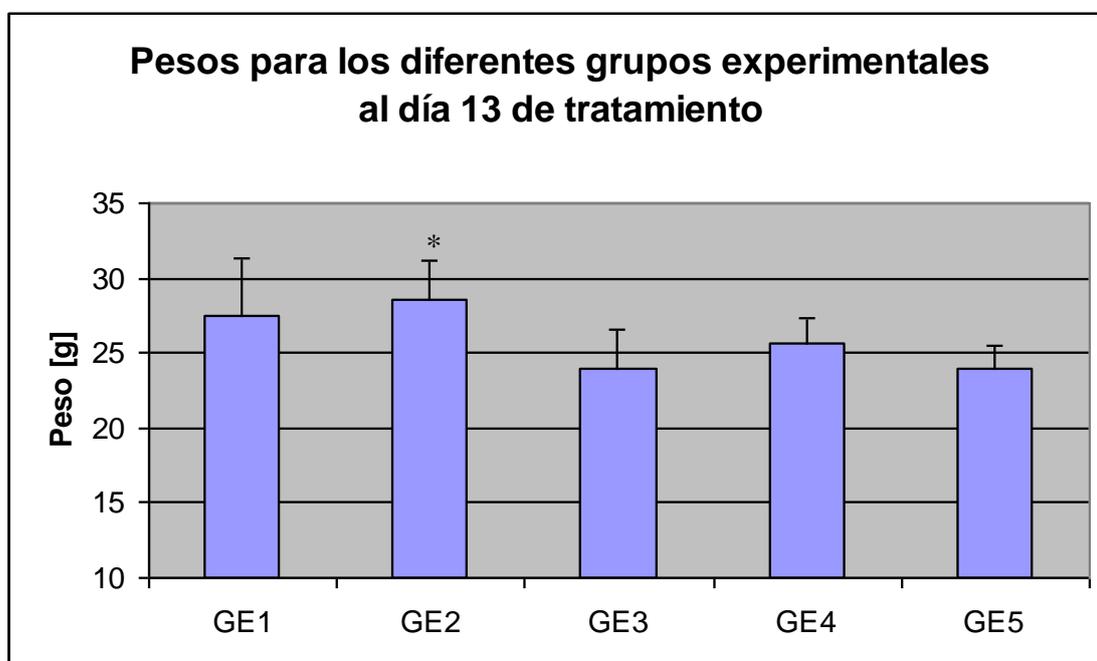
Tabla 2.7. Valores medios de peso \pm DS a diferentes días del tratamiento.

	0 (después de la inducción)	13 días	22 días
GE1	20.016 \pm 1.123	27.416 \pm 3.92	30.45 \pm 4.3
GE2	19.3 \pm 0.88	28.56 \pm 2.6	30.86 \pm 2.91
GE3	19.533 \pm 1.192	24.033 \pm 2.56	26.966 \pm 2.45
GE4	20.2 \pm 0.8	25.58 \pm 1.7	28.43 \pm 1.7
GE5	20.6 \pm 0.89	23.966 \pm 1.6	27.0166 \pm 1.5

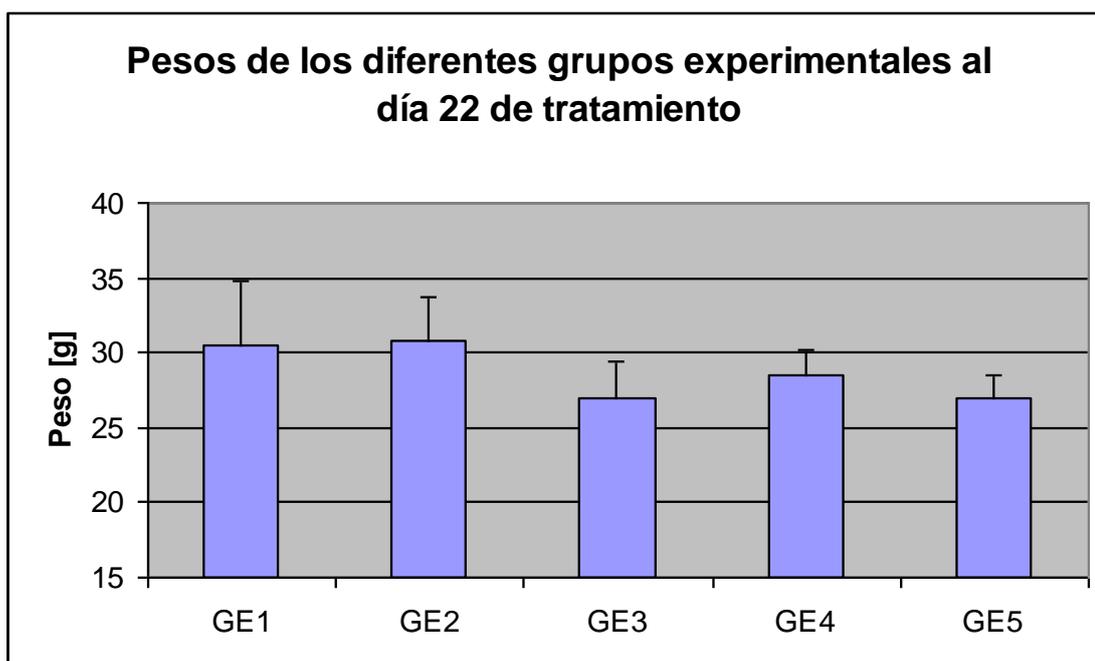
Valores expresados en gramos. $n = 6$; GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina.



Gráfica 2.15. Valores medios de peso \pm DS para el día cero de tratamiento. La prueba de Tukey muestra una $*P = 0.05$ como diferencia entre *GE1* con *GE3* y *GE5* y de *GE2* con *GE3* y *GE5*. *GE1* = Grupo íntegro; *GE2* = Grupo control del vehículo; *GE3* = Grupo control DM(+); *GE4* = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; *GE5* = Grupo diabético tratado con insulina ($n = 6$).



Gráfica 2.16. Valores medios de peso \pm DS para el día 13 de tratamiento. La prueba de Tukey muestra una $*P = 0.05$ como diferencia entre *GE2* con *GE3* y *GE5*. *GE1* = Grupo íntegro; *GE2* = Grupo control del vehículo; *GE3* = Grupo control DM(+); *GE4* = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; *GE5* = Grupo diabético tratado con insulina ($n = 6$).



Gráfica 2.17 Valores medios de peso \pm DS para el día 22 de tratamiento. No se observa una diferencia estadísticamente significativa. GE1 = Grupo íntegro; GE2 = Grupo control del vehículo; GE3 = Grupo control DM(+); GE4 = Grupo diabético tratado con LEA-TiL; GE5 = Grupo diabético tratado con insulina ($n = 6$).

7.4 Diagnóstico histopatológico de órganos implicados en la Diabetes Mellitus.

GE1 (Grupo control íntegro).

- Hígado. Los sinusoides se encuentran moderadamente dilatados por la presencia de eritrocitos, así como de algunas venas centrales y periportales. La mayoría de los hepatocitos exhiben vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma.
- Páncreas. Sin cambios morfológicos significativos.

GE2 (Grupo control del vehículo).

- Hígado. Algunos hepatocitos exhiben vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma.
- Páncreas. Sin cambios morfológicos significativos.

GE3 (Grupo control positivo).

- Hígado. Por debajo de la cápsula y alrededor de algunos espacios portales se aprecian discretos agregados de linfocitos, neutrófilos e histiocitos; estos últimos exhiben en el citoplasma escaso material granular ligeramente basofílico. Se realizaron tinciones de Gram y PAS, las cuales fueron negativas para demostrar bacterias y hongos. La mayoría de los hepatocitos exhiben vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma.
- Páncreas. Hay ausencia total de islotes; algunas de las células acinares exhiben citoplasma con aspecto cristalino.

GE4 (Grupo diabético tratado con LEA-TiL).

- Hígado. Algunos hepatocitos exhiben vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma.
- Páncreas. Se aprecian escasos islotes, y las células que los conforman exhiben cambios degenerativos. Hay escasos linfocitos en la periferia del tejido pancreático, los cuales pueden corresponder a tejido linfoide (linfonodo peripancreático).

GE5 (Grupo diabético tratado con insulina).

- Hígado. Por debajo de la cápsula se aprecian discretos agregados de macrófagos y linfocitos, por lo que se realizaron tinciones de Gram y PAS, las cuales fueron negativas para demostrar la presencia de bacterias y hongos. La mayoría de los hepatocitos exhiben vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma.
- Páncreas. Se aprecian escasos islotes y sus células muestran el citoplasma cristalino.

8.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1 Determinación del perfil glucémico en ratones normoglucémicos.

La determinación del perfil se realizó para poder contar con un punto de referencia acerca de los valores de glucosa sanguínea en ratones íntegros, normoglucémicos cada 3 h por 24 h (gráfica 2.1). En tal gráfica se observa una variación cíclica de los valores de concentración de glucosa a lo largo de un día normal, cabe mencionar que en todo momento los animales contaron con agua y alimento disponible, además de que se sometieron a 12 horas de luz por 12 horas de oscuridad. Respecto a los resultados, los valores de concentración de glucosa observados a los diferentes intervalos de tiempo para este tipo de animales, concuerdan con lo reportado en estudios previos realizados^{36 y 37}.

8.2 Obtención y liofilización del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

Como se ha comentado, el tamarindo es muy utilizado en todo el mundo por las diversas propiedades que presenta^{3, 21, 23, 26 y 37}. Incluso en México suele utilizarse para mantener los niveles de glucosa dentro de un rango normal. La metodología seguida para la obtención del extracto fue similar a la planteada en algunos estudios previos^{20, 36 y 37}, sólo varía en la adición de metanol, la cual se realiza para precipitar a los xiloglicanos que pudieran estar presentes en la semilla.

Como resultado se tiene una solución color café translúcido con un olor característico. Se obtuvo un volumen de 110mL, que sería el mismo que consumiría una persona diabética de aproximadamente 70 Kg de peso antes de cada alimento según la Medicina Tradicional India^{20 y 37}. El volumen obtenido fue sometido al proceso de liofilización, del cual se tuvo como resultado 0.3 g de un polvo fino con un color y olor característicos y que sería el equivalente al volumen del extracto acuoso que igualmente consumiría una persona diabética de peso promedio, es decir, que esta persona consumiría una dosis de 4.28 mg/kg del extracto acuoso, dato que nos sirvió para poder calcular la dosis a administrar para cada ratón. Este valor no sobrepasa al reportado en la literatura que pueda presentar algún tipo de toxicidad en ratones (500 mg/kg)²⁶.

8.3 Determinación del efecto antidiabético del liofilizado del extracto acuoso del *Tamarindus indica* Linn.

8.3.1 Inducción de Diabetes Mellitus en ratones normoglucémicos con streptozotocina.

Para realizar el estudio del efecto antidiabético en ratones con DM, fue necesario primero inducirla en ellos. Ésta se realizó con la administración de STZ (40 mg/kg vía intraperitoneal) y tuvo una duración de 5 días. La forma de conocer y controlar ésta inducción con éxito, fue el monitoreo constante de aquellos parámetros que en teoría deben de cambiar, en este caso los parámetros a evaluar fueron: la concentración de glucosa en sangre y el peso.

En la tabla 2.2 se observa claramente que los ratones (GE3, GE4 y GE5), después del 5to. día de la inducción, presentaron un incremento mayor al 100% en la concentración de glucosa inicial, comparada con el grupo control vehículo (GE2), evidenciando así que los ratones se encontraban diabéticos. El grupo íntegro (GE1) mostró concentraciones de glucosa sin una diferencia estadísticamente significativa respecto a las de los grupos diabéticos, esto puede deberse a que este grupo de animales no se encontraba en ayuno.

En las gráficas 2.2 y 2.3 se observa además, que en cada grupo experimental hay una diferencia estadísticamente significativa (t-Student pareada), tanto en la determinación de la concentración de glucosa antes y después, como en el peso respectivamente. La estadística nos señala que tanto el GE4 de la gráfica 2.2, como el GE3 de la gráfica 2.3, no muestran diferencia significativa, esto puede deberse a la variabilidad biológica que presentan los organismos vivos.

Una vez realizadas las pruebas de ANDEVA y t-Student pareada a los datos, se aplicó la prueba de Tukey, donde se compararon los resultados de los diferentes grupos experimentales entre sí. Los resultados obtenidos con la prueba de Tukey no mostraron diferencia significativa.

8.3.2 Tratamiento antidiabético comparativo entre insulina y liofilizado del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn.

En el caso del grupo GE1 (control, negativo), que no recibieron tratamiento alguno, presenta una tendencia oscilante de los valores en la concentración de glucosa y un incremento con relación al peso, parámetro que se evaluó desde que los animales llegaron al laboratorio hasta que finalizó el experimento. (gráfica 2.4). El

mismo comportamiento de concentración de glucosa y peso fue presentado por el grupo GE2, el cual también se encontraba libre de la inducción de la DM (gráfica 2.5).

Respecto al grupo GE3 (control positivo), presentó una diferencia de incremento significativo esperado en la concentración de glucosa (gráfica 2.6). Esta diferencia se muestra en las gráficas 2.9, 2.12 y 2.13, donde se observa que incluso los niveles son hasta 3 veces mayores que el grupo control negativo (GE1). También, se observa que este grupo mostró una diferencia significativa de incremento en la concentración de la glucosa en sangre respecto a los grupos experimentales. Con relación al peso, este grupo de animales mostró un incremento del mismo por el crecimiento normal de los ratones, sin embargo, este aumento no fue significativo comparado con el peso de los otros grupos (gráficas 2.14, 2.15 y 2.16).

En la gráfica 2.7 (grupo GE4) se presenta el comportamiento de los valores de la concentración de glucosa del grupo tratado con el LEA-*TiL* (pre y 3 horas post-administración).³⁷

En la gráfica 2.10, se muestran los valores en porcentaje de la concentración de glucosa en sangre en los grupos GE4 y GE5, la cual presenta una disminución no significativa conforme avanzaban los días del tratamiento, sin embargo, en los días 18 y 24, estos valores son estadísticamente significativos, obtenidos mediante la prueba de Tukey.

También, se aplicó la prueba de Tukey (gráficas 2.11, 2.12 y 2.13) para los valores de concentración de glucosa en los grupos experimentales. Respecto a los resultados del grupo GE4, observamos una diferencia comparada con el grupo GE2 en el inicio del tratamiento, una diferencia con el grupo GE3 a la mitad del tratamiento y otra con el grupo GE1 al final del mismo (a los días 0, 13 y 22 respectivamente).

En la tabla 2.7 y gráficas 2.15, 2.16 y 2.17 correspondientes al peso determinado a lo largo del experimento, se demuestra que no hay una diferencia significativa del peso de este grupo experimental tratado con *TiL* (GE4) respecto a los demás grupos durante todo el experimento, sin embargo, se puede observar que aunque su peso fue menor que el de los grupos experimentales GE1 y GE2, es mayor al de los grupos GE3 y GE5.

Por último, para el GE5, se presenta en la gráfica 2.8 el efecto de la administración diaria de insulina sobre la concentración de glucosa en sangre, se observa una disminución de la concentración de glucosa postadministración de insulina.

En las gráficas 2.11, 2.12 y 2.13, se observa que el comportamiento en los niveles de glucosa del GE5 respecto a los grupos control negativos y al grupo tratado con LEA-TiL, en general, no presentan una diferencia estadísticamente significativa, no así respecto al grupo control positivo (GE3) cuya diferencia se ve reflejada desde los primeros días de iniciado el tratamiento, esto muestra que la insulina es útil como antidiabético aunque la administración sea incómoda para el paciente. Respecto al control de peso realizado, se observa en las gráficas 2.15, 2.16 y 2.17, que este grupo presenta diferencias significativas respecto a los grupos controles negativos y que su comportamiento es muy similar al del grupo control positivo; es decir, que se corrobora lo señalado en la literatura, de que la insulina no ayuda a recuperar el peso perdido provocado por la enfermedad.

8.3.3 Diagnóstico histopatológico de órganos implicados en la Diabetes Mellitus.

Este análisis se basó en la información proporcionada por la Doctora Laura Romero Romero de Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, donde se analizó al páncreas de cada ratón representativo de los diferentes grupos experimentales de estudio, podemos confirmar el estado patológico de aquellos que fueron inducidos a la DM mediante la STZ, pues reportó una escasa o nula presencia de los islotes pancreáticos, que son los productores de la insulina en el organismo. Esto se ve reflejado en las elevadas concentraciones de glucosa en sangre de estos individuos. Los resultados mostrados también, permiten suponer que el LEA-TiL no es capaz de regenerar los islotes pancreáticos después de su destrucción con STZ, por lo que su actividad antidiabética parece limitarse al efecto hipoglucemiante que produce.

En el caso del hígado, podemos observar en todos los grupos experimentales la presencia de vacuolas en el citoplasma, sin embargo, como estas también se encuentran presentes en los grupos control negativos, no lo podemos asociar a la enfermedad en si, ni al tratamiento realizado.

9.0 CONCLUSIONES.

- ~ Se obtuvo el perfil glucémico en ratones normoglucémicos en un curso de 24 horas (cada 3 h).
- ~ Se obtuvo el liofilizado del extracto acuoso del *Tamarindus indica* Linn con sus propiedades organolépticas correspondientes.
- ~ Se logró inducir la DM en ratones con la administración de 40 mg/kg de streptozotocina a lo largo de 5 días por vía intraperitoneal.
- ~ Se observó un trastorno metabólico muy evidente en los grupos inducidos con STZ como la elevación de glucosa en sangre y el aumento de peso respecto a los grupos no inducidos.
- ~ Se determinó el efecto antidiabético del LEA-TiL en ratones diabéticos inducidos con STZ.
- ~ Se determinó que una administración de 4.28 mg/kg produce el efecto hipoglucemiante esperado en ratones diabéticos.
- ~ La disminución del porcentaje de la concentración de glucosa en sangre, por la administración continua del liofilizado del extracto acuoso de *Tamarindus indica* Linn hasta el día 18, no es estadísticamente significativo respecto al de la insulina.
- ~ La administración constante del LEA-TiL ayuda a recuperar el peso disminuido por la DM.

10.0 BIBLIOGRAFÍA.

1. Altshuler, L. "Balanced Healing Combining Modern Medicine with Safe & Effective Alternative Therapies". Gig Harbor, Wash Harbor Press, 2004.
2. Ceballos Atienza Rafael, "Novedades en Diabetes: Atención Integral y Tratamiento", Editorial Formación Alcalá, 3ra. Edición, Impreso en España (2005), Pág. 12, 13, 19-21, 77-99.
3. Champion, H.G. 1936. "A preliminary survey of the forest types of India and Burma". Indian Forest Records (Silviculture). New Delhi: Government of India Press. pp 286.
4. Costa B, Utgér P. Monclús JF, Gomis T, "Consumo de Medicación de la DM1: Estimación del Perfil Terapéutico y la Prevalencia en las Comarcas de Tarragona" Editorial Med. Clin., Impreso en Barcelona (1992), Pág. 99, 294-299.
5. Guidelines Subcommittee. 1999 WHO-ISH. "Guidelines for the Management of Hypertension", pp 151-183
6. Gómez Pérez F., Aguilar Salinas C. "Diabetes. Actualizaciones Terapéuticas", Primera Edición, Impreso en México (2004), Pág. 13, 14, 24, 125, 140, 141, 148 y 153.
7. Gries FA, Jervell J, European NIDDM Policy Group. "Manual para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente" 1993.
8. Halim Eshrat M. "Reversal Of Diabetic Retinopathy In Streptozotocin Induced Diabetic Rats Using Traditional Indian Anti-Diabetic Plant, Azadirachta Indica". Indian Journal of Clínica Biochemistry, 2002, 17 (2) 115-123.
9. Herrera M, Uscang L, "Campoazano. Páncreas", Editorial McGraw-Hill Interamericana. Impreso en México (2000), Pág. 11, 14, 15, 55-58, 60-62.
10. Homes N, Robinson J, "Diabetes Mellitus. Guía para el Manejo del Paciente", Pág. 319-323.
11. Hugos Hernandorena B, Rodríguez González J. C., "Animales de Experimentación Como Modelos de Diabetes Mellitus Tipo 2", Instituto Nacional de Endocrinología, Rev. Cubana Endocrinol 2002;13(2):160-168.
12. Jack L. Leahy, William T. Caefalo, "Insulin Therapy"
13. Josep M. Calvet, "Como tratar la Diabetes con Insulina: Libro de Divulgación para Diabéticos y Familiares".
14. Kahn C. Ronald, Weir G. "Joslin's Diabetes Mellitus", Editorial Williams & Wilkins, Primera Reimpresión (2007), Impreso en España, pp. 14, 15, 21-23, 147-150 y 659-663.
15. Le Roith D, Taylor S. "Diabetes Mellitus. Texto Básico y Clínico", Editorial McGraw-Hill, 2da. Edición, Impreso en México (2003), Pág. 540 y 541.
16. Lehninger Albert, "Principles of Biochemistry", 3ra Edición. Library of Congress Cataloging-in-Publicatio Data. USA 2000, pp. 882-885.
17. Lerman Garber Israel, "Atención Integral del Paciente Diabético", Editorial Mc Graw Hill, 3ra. Edición, Impreso en México (2003).
18. Luque Otero Manuel, "Situaciones Clínicas en Hipertensión Arterial y Alteraciones Metabólicas".
19. Nettleton, J.A., and Katz, R. "n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Type 2 Diabetes; A Review", Journal of the American Dietetic Association 105 (3):428-40, 2005.
20. Parviz M. Pour, "Toxicology of the Pancreas".
21. R. Maiti, D. Jana. "Antidiabetic effect of aqueous extract of seed of Tamarindus indica in streptozotocin-induced diabetic rats", Journal of Ethnopharmacology. 85-91p
22. Rajender Reddy K, William B. Long, "Conducto Hepatobiliar y Páncreas".
23. Rama Rao, M. 1975. "Flowering plants of Travancore. Dehra Dun", India: Bishen Singh Mahendra Pal Singh. 484 p.
24. Ruiz Maximino, Ruiz Morosini M, "Diabetes Mellitus", Editorial Librería Akadia, 3ra. Edición, Impreso en Buenos Aires, Argentina (2004).

25. Slobodanka Klein. "El uso de Animales de Investigación Biomédica". *Revista de divulgación Científica y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy. Instituto de Oncología A. H. Roffo, UBA; Vol. 10 - Nº 55 - Febrero/marzo 2000.*
26. T. Komutarin, S. Azadi, "Extract of the seed coat of Tamarindus indica inhibits nitric oxide production by murine macrophages in vitro and in vivo", *Food and Chemical Toxicology.* 649-658p
27. "Treating Typo 2 Diabetes with Dietary Supplements". *Research Report. National Center for Complementary and Alternative Medicine.*
28. Tsuji T, Noma T, "Departamento de Medicina Interna Universidad de Medicina Kawaga", Japón, *Cardiovasc Drug Rev* 2002 Winter: 20, 329-40.
29. <http://www.anatomia.tripod.com/pancreas.htm>.
30. <http://www.economiadelasalud.com/Ediciones/07/07 analisis/07 analisis diabetes.htm>
31. <http://www.fundaciondiabetes.org/box02.htm>
32. <http://www.geosalud.com/diabetesmellitus/diabetes.htm>
33. http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/h01.htm.
34. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000320.htm>
35. <http://www.who.int/diabetes/facts/en/diabcare0504.pdf>.
36. Esquivel Delgado José Antonio. TESIS: "Actividad Antidiabética y Toxicidad del Extracto Acuoso Percolado de Tamarindus indica Linn (TiL) en Ratones" (2007).
37. Zamora Hernández Sandra Ivonne. TESIS: "Efecto Antidiabético comparativo de extractos acuosos de la semilla de Tamarindus indica Linn con insulina y glibenclamida" (2005).