

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA



CARRERA DE BIOLOGÍA

**“EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE
DE *Sedum praealtum* Adolfo De Candul. (siempreviva)”**

TESIS

que para obtener
el título de Biólogo
presenta

José Luis Hernández Ramírez

No. de cuenta 9801377-1

Director de Tesis

M. en C. David Segura Cobos

Farmacología, UIICSE

seguracd@unam.mx

Tlalnepantla, Edo. de México, abril de 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 EL PÁNCREAS.....	3
1.2 GLUCAGÓN	4
1.3 INSULINA	5
1.4 SECRECIÓN DE LA INSULINA	6
1.5 EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA	7
2. DIABETES MELLITUS	9
2.1 CLASIFICACIÓN DE DIABETES MELLITUS	9
2.2 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS	12
2.3 ALTERACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA POR LAS CÉLULAS β	12
2.4 RESISTENCIA A LA INSULINA	13
2.5 TRATAMIENTOS	14
2.5.1 FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES	14
2.5.2 SULFONILUREAS	15
2.5.3 BIGUANIDAS	17
2.5.4 TIAZOLIDINEDIONAS	18
2.5.5 INHIBIDORES DE α - GLUCOSIDASA	18
2.5.6 REPAGLIMIDA	19
2.5.7 INYECTABLES (insulina)	19
3. ANTECEDENTES	21
4. BIOLOGÍA DE <i>Sedum praealtum</i> Adolfo De Candul (siempreviva)	22
4.1 TAXONOMIA	23
5. JUSTIFICACIÓN	25
6. OBJETIVO GENERAL	25
6.1 OBJETIVO PARTICULAR	25
7. MATERIALES Y MÉTODOS	26
7.1 ADQUISICIÓN DE LA PLANTA	26
7.2 IDENTIFICACIÓN DE LA PLANTA	26

7.3 MATERIAL BIOLÓGICO	26
7.4 ELABORACIÓN DE LOS EXTRACTOS HERBALES ACUOSO Y ETANÓLICO DE LAS HOJAS SECAS DE <i>S. praealtum</i>	26
7.4.1 FRACCIONAMIENTO QUÍMICO DEL EXTRACTO ACUOSO	27
7.5 INDUCCIÓN DE LA DM CON ESTREPTOZOTOCINA	27
7.6 DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA	27
7.7 FRACCIÓN CLOROFÓRMICA DEL EXTRACTO ETANÓLICO	27
7.8 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	28
7.9 CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA	28
8. PRUEBAS FITOQUÍMICAS	28
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
10. RESULTADOS	33
10.1 RENDIMIENTO	33
10.2 EFECTOS SOBRE EL PESO Y GLUCOSA SANGUÍNEA AL INDUCIR LA DIABETES.....	34
10.3 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LOS EXTRACTOS ACUOSOS.....	35
10.3.1 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO.....	35
10.3.2 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA DEL EXTRACTO ETANÓLICO.....	37
10.3.3 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA SEPARADA POR COLUMNA.....	38
10.4 LONGITUD DE LA FRACCIÓN EN CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA....	38
10.5 COLORACIÓN DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA BAJO LUZ UV.....	38
10.6. LONGITUD DE COLORACIÓN EN CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA.....	39
10.7 COLORACIÓN DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA BAJO LUZ UV	39
10.8 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA FRACCIÓN 2 CLOROFÓRMICA SEPARADA POR COLUMNA.....	39
10.9 PRUEBAS QUÍMICAS PARA IDENTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES.....	39
11. DISCUSIÓN	40
12. CONCLUSIÓN	43
13. BIBLIOGRAFÍA	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Secreción de las células pancreáticas.....	4
Tabla 2. Cuadro clínico de diabetes.....	12
Tabla 3. Duración del efecto farmacológico de las sulfonilureas.....	15
Tabla 4. Eficacia global de los hipoglucemiantes orales.....	19
Tabla 5. Tipos de insulina y su efecto.....	19
Tabla 6. Resultado de pruebas químicas a fracción clorofórmica.....	39

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Molécula de insulina.....	5
Figura 2. <i>Sedum praealtum</i> Adolfo De Candul.....	25
Figura 3. Efecto hipoglucemiante de los extractos acuosos <i>Sedum praealtum</i> Adolfo De Candul.....	33
Figura 4. Disminución de peso de las ratas al inducir la diabetes.....	35
Figura 5. Glucosa sanguínea usados para tratamiento con extracto etanólico.....	35
Figura 6. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico.....	35
Figura 7. Comparación del efecto hipoglucemiante entre extracto y tolbutamida.....	36
Figura 8. Glucosa sanguínea después de tratamiento con fracción clorofórmica.....	37
Figura 9. Separación cromatografica en placa de silica gel.....	38
Figura 10. Efecto de las fracciones separadas en cromatografía de columna.....	39

RESUMEN

La *Diabetes Mellitus* (DM), es un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Su característica distintiva es el defecto o el déficit de la respuesta de secreción de insulina con alteración del uso de los carbohidratos (glucosa) y la consiguiente hiperglucemia. Se estima que en la actualidad un 15% de la población mundial padece esta enfermedad y en México existen alrededor de 10 millones de personas con DM. El uso de las plantas medicinales ha sido una práctica siempre presente en la vida del hombre; en la actualidad ha resurgido el interés por las potencialidades que ofrece la herbolaria en la búsqueda de preparados a base del vegetal íntegro o de fracciones activas (fitofármacos), como estructuras prototipo atractivas para la industria farmacéutica. Las plantas medicinales continúan sirviendo como agentes terapéuticos en la medicina moderna y tradicional y debido a que muchas de estas no cuentan con una validez científica es necesario demostrar experimentalmente sus efectos. *Sedum. praealtum*, (siempreviva) de la familia *crassulaceae*, es un arbusto perenne, de hasta 5 m de altura en estado adulto, con hojas suculentas y floración amarilla; utilizada por algunas etnias como antidiabética y que en el presente estudio se probó su actividad hipoglucemiante en ratas normales y diabéticas. Para preparar los extractos se tomaron 60 g de las hojas y se les agregaron 50 ml de agua a 30 g y los otros 30 g se hirvieron con 200 ml de agua por 15 min. Posteriormente se probó el extracto acuoso (licuado), té, etanólico y su fracción soluble en agua y cloroformo, licuando 100 g de hojas en 1 litro etanol al 96%. Que luego fue secado en rotavapor a 80° C. Para probar el efecto hipoglucemiante del extracto licuado y el té de *S. praealtum* se utilizaron ratas normoglucémicas wistar machos de 180-200 g de peso y posteriormente se indujo diabetes con estreptozotocina 60 mg/kg vía intraperitoneal (i.p) y se midió el efecto hipoglucemiante 24 h después. Como fármaco de referencia se empleo tolbutamida 40 mg/kg. Los resultados demuestran que el extracto licuado de las hojas de *S. praealtum* en dosis de 100 mg/kg disminuyeron los niveles de glucemia en un 31% de 75 ± 7 a 51 ± 2 mg/dL a los 90 minutos. El extracto etanólico (40 mg/kg vía i.p) tuvo efecto hipoglucemiante reduciendo los niveles de glucosa sanguínea en un 24% en comparación con su grupo control de 133 ± 9 a 101 ± 18 mg/dL. Posteriormente se aplicaron 300 mg/kg vía i.p del precipitado del extracto etanólico (fracción clorofórmica) resuspendido en tween 80 al 1% reduciendo los niveles de glucosa sanguínea de 362 ± 8 a 158 ± 13 mg/dL, que equivale a un 56% menos de glucosa sanguínea. Estos resultados validan el uso en la

medicina tradicional de las hojas de *S. prealtum* usadas para el tratamiento de la diabetes mellitus.

1. INTRODUCCIÓN

En el mundo, el uso de las plantas medicinales ha sido una práctica que ha estado siempre presente en la vida del hombre. En la actualidad ha resurgido el interés por las potencialidades que ofrece la herbolaria, tanto para la búsqueda de preparados a base del vegetal íntegro o de fracciones activas (fitofármacos), como estructuras prototipo atractivas para la industria farmacéutica (Farnsworth, 1993).

La República Mexicana cuenta con un gran número de plantas medicinales de las cuales se han descrito 3000 hasta nivel taxonómico de especie, cerca de un 10% se han estudiado en el laboratorio y solo el 1% de esta flora se emplea en forma de extractos crudos principalmente por las 56 étnias que tiene el país, mismas que han generado una contribución muy importante por sus conocimientos y experiencias que poseen y que han heredado sobre el uso de las plantas medicinales empleándolas para combatir las enfermedades desde tiempos prehispánicos (Pozos, 2002).

Actualmente en México se ha desarrollado un vasto conocimiento sobre las propiedades curativas de los vegetales, conocimiento invaluable que ha llevado al medio académico nacional a emprender el estudio multidisciplinario de este recurso natural del país, ya que las plantas medicinales continúan sirviendo como agentes terapéuticos tanto en la medicina moderna como en la tradicional y las dudas generadas recientemente acerca de la eficacia y seguridad de los fármacos actuales utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades, ha promovido la búsqueda de fármacos más eficaces y seguros para su tratamiento, debido a que algunos de éstos producen reacciones secundarias adversas en su uso terapéutico (David, 2002; Alarcón *et.al.*, 1998).

Se sabe que en el país, alrededor de 269 especies de plantas medicinales son utilizadas empíricamente para el control de la diabetes mellitus las cuales pertenecen principalmente a las familias *Asteraceae* y *Leguminosae* con un alto número de especies reportadas, sin embargo, existen familias como la *Crassulaceae* de la cual se han estudiado científicamente, aunque con otros objetivos, algunos ejemplares del género *Sedum* (Hernández *et.al.*, 2002).

En México existen más de cuatro millones de personas enfermas con diabetes mellitus, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas. El tipo de diabetes más frecuente en la población mundial y en particular en la población mexicana es la de tipo 2. En general, la frecuencia de la correspondiente al tipo 1 es de 5 a 10%, la de tipo 2 varía entre 80 y 90%. Además, la mortalidad por diabetes se ha incrementado durante las últimas décadas, de manera que actualmente ocupa el tercer lugar dentro de la mortalidad general (Alberti, 1998).

El término Diabetes Mellitus (DM) tiene sus raíces en el griego y el latín. *Diabetes* (palabra griega) significa sifón, salir con fuerza y el signo más característico de la diabetes es orinar de forma excesiva. *Mellitus* (palabra latina) significa dulce como la miel y la orina de una persona diabética tiene demasiada glucosa.

Es una enfermedad quizás tan antigua como el hombre. La primera referencia histórica de la diabetes data del siglo XVI a.C. en un pequeño papiro que George Ebers descubrió en una tumba egipcia en Tebas en 1862 y donde se describía una enfermedad caracterizada por abundante emisión de orina. También la enfermedad fue descrita por chinos, hindúes y turcos, lo que nos indica que sus síntomas eran conocidos desde hace muchísimo tiempo. Pero no fue hasta 1889, con el descubrimiento de Mering y Minkowski de que los perros pancreatectomizados sufrían un cuadro similar al de la diabetes mellitus, cuando se creó un interés mundial en la búsqueda de una sustancia producida por el páncreas y cuya falta ocasionaba la enfermedad. Esa sustancia, llamada insulina, fue descubierta por Frederick Banting y Charles Best, en 1921, aunque su fórmula estructural y física no se conocieron hasta 1955 (Frederick Sanger) y 1969 (Dorothy Hodgkin), respectivamente.

La diabetes es un síndrome clínico producido por una alteración en la secreción y/o acción de la insulina y se caracteriza por alteraciones importantes en el metabolismo de las proteínas, lípidos y carbohidratos. Es, por tanto, una disfunción metabólica crónica y su importancia radica en su alta frecuencia y en las complicaciones vasculares (macro/microangiopatías) y neurológicas (neuropatías) que se producen a corto y largo plazo, constituyendo una de las

principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados, además de influir negativamente en la calidad de vida de las personas afectadas.

La principal acción de la insulina (hormona polipeptídica producida por las células beta del páncreas) consiste en permitir la entrada de la glucosa a las células, aunque también regula la mayor parte de las vías metabólicas conocidas ya que permite la síntesis de las proteínas inhibiendo su degradación, estimula la acumulación de grasa en el adipocito e interactúa con otros sistemas hormonales como las catecolaminas y los glucocorticoides (Merino, 1998).

1.1 EL PÁNCREAS

El páncreas es un órgano interno, de color gris rojizo, que se extiende transversalmente a la pared abdominal posterior en las regiones epigástrica e hipocondrial izquierda formado por glándulas exocrinas y endocrinas. La porción exocrina está compuesta principalmente por numerosas glándulas pequeñas (*acinos*) cuya función es secretar un líquido rico en bicarbonato y enzimas digestivas (tripsina, quimiotripsina, aminopeptidasas, amilasa, lipasa). La regulación de esta secreción depende un tanto de la estimulación nerviosa como de los factores humorales, de los que los más importantes son las hormonas *secretina* y *colecistocinina*. La secretina estimula la secreción de agua y bicarbonato mientras que la colecistocinina es secretada como respuesta, sobre todo, a los ácidos grasos y a las enzimas digestivas: péptidos y aminoácidos (Cotran *et.al.*, 2001).

El **páncreas endocrino** consta de alrededor de 1 millón de grupos microscópicos de células, los islotes de Langerhans; formados por cuatro tipos principales de células y otros dos tipos menos importantes (Tabla 1). Los cuatro principales son las α , β , δ y *PP* (polipéptido pancreático), que representan alrededor del 68%, 20%, 10% y 2% respectivamente, de la población total celular del islote. Las β son las encargadas de la producción de *insulina*, las α secretan *glucagón*, sustancia que provoca hiperglucemia debido a su actividad glucogenolítica en el hígado. Las células δ contienen *somatostatina*, sustancia que inhibe la acción tanto

de la insulina como de glucagón. Por su parte, las células PP tienen un *polipéptido pancreático peculiar*, que ejerce diversos efectos en el aparato digestivo, como son la estimulación de la secreción de gastrina y de enzimas intestinales y la inhibición de la motilidad intestinal (*op.cit.*).

Tabla 1. Secreción de las células pancreáticas

Tipo de célula	Sustancia secretada
A (α)	Glucagón, proglucagón, polipéptidos similares al glucagón.
B (β)	Insulina, péptidos C, proinsulina, amilina, ácido γ -aminobutírico (GABA).
D (δ)	Somatostatina.
(PP)	Polipéptido pancreático.

1.2 GLUCAGÓN

El glucagón es un polipéptido que contiene 29 restos aminoácidos, actúa fundamentalmente en el hígado y ejerce su acción uniéndose a sitios específicos de la membrana del hepatocito; también se le conoce como hormona glucogenolítica-hipergluceante, la cual es una hormona polipeptídica del páncreas, secretada a la sangre por las células α de los islotes de Langerhans cuando el nivel de glucosa en sangre desciende por debajo del valor normal, que es aproximadamente de 80 mg por 100 ml. Entonces el glucagón liberado provoca en el hígado la degradación del glucógeno, para así restaurar el nivel de glucosa en sangre a su valor normal. Por tanto, el glucagón compensa la acción de la insulina, la cual es secretada a la sangre cuando el nivel de glucosa es grande, en consecuencia, hace que la glucosa sea eliminada del torrente circulatorio por los tejidos periféricos (Meyer, 1985).

1.3 INSULINA

El gen de la insulina se manifiesta en las células beta de los islotes pancreáticos. La *preproinsulina* se sintetiza a partir del mRNA de la insulina en el retículo endoplásmico rugoso, desde donde se libera al aparato de Golgi. Allí, una serie de reacciones proteolíticas producidas por las convertasas de la prohormona generan la *insulina* madura y un péptido procedente de la rotura de la preproinsulina, el *péptido C29* (Figura 1).

En base a los estudios realizados por Steiner, cuyo objetivo consistía en determinar cómo se sintetizan las cadenas A y B de la insulina y cómo se construyen sus característicos enlaces disulfuro transversales, se pudo obtener información relativa a la producción, almacenamiento y liberación de la insulina. Otros estudios de degradación química y enzimática de la gran molécula del análogo de la insulina formado por el páncreas han demostrado que la molécula denominada *proinsulina*, consta de una sola cadena polipeptídica con unos 81 a 86 restos aminoácidos, según la especie de origen. Contiene ambas cadenas, A y B, de la insulina; la cadena A constituye el extremo carboxilo terminal de la cadena de la proinsulina, y la B es la del extremo amino terminal (Cotran *et.al.*, 2001).

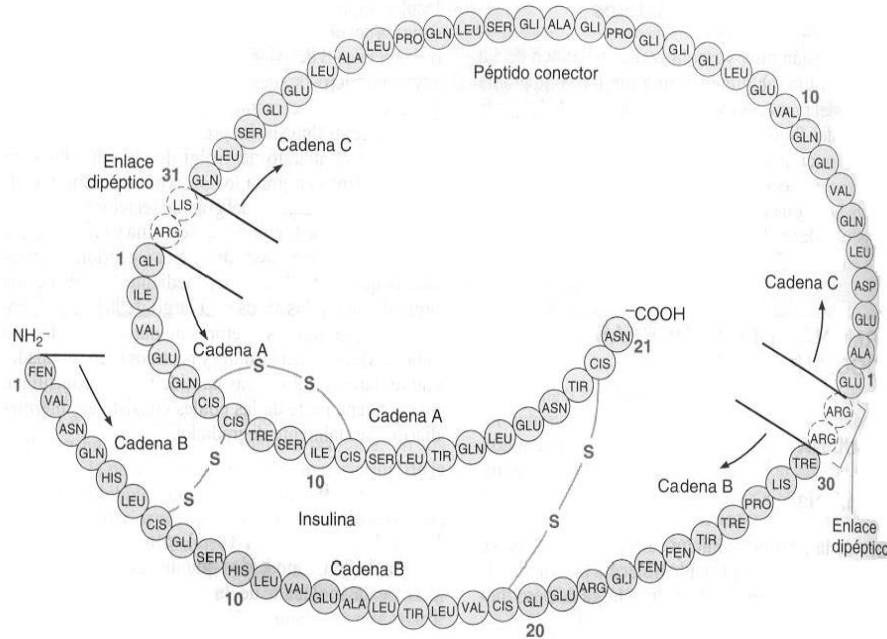


Figura 1. Molécula de insulina.

La molécula de la proinsulina contiene 3 enlaces disulfuro cruzados en las mismas posiciones que las cadenas A y B de la insulina nativa. La proinsulina es el precursor biosintético de la insulina; su transformación en insulina parece estar efectuada por las acciones de peptidasas del tejido de los islotes. Esta conversión constituye un ejemplo del esquema de síntesis y de la activación de varias proteínas cuyas funciones biológicas son, principalmente, extracelulares. Tales proteínas, como lo son la tripsina y la quimotripsina, se convierten en formas activas, con 2 o más cadenas polipeptídicas que se mantienen unidas por puentes disulfuro transversales (Lehninger, 1996).

1.4 SECRECIÓN DE LA INSULINA

El páncreas humano normal contiene unos 10 mg de insulina, pero la cantidad diaria secretada a la sangre es sólo de 1 a 2 mg. Por la sangre circula también péptido C y una pequeña cantidad de proinsulina libres, que parece que son liberados junto con la insulina (Stuart, 2003).

El estímulo más importante para la síntesis y liberación de la insulina es la glucosa, ya que la elevación de los niveles sanguíneos de glucosa conlleva la

captación de ésta por las células beta, captación facilitada por una proteína transportadora de la glucosa que es independiente de la insulina y a la que se denomina GLUT-2. Este proceso pone en marcha una liberación inmediata de insulina, probablemente la que existía almacenada en los gránulos de las células beta. Cuando el estímulo persiste y se asocia a la estimulación colinérgica normal procedente del sistema nervioso autónomo, se produce una respuesta tardía y prolongada, consistente en la *síntesis activa de insulina*. Otros agentes, como las hormonas intestinales y determinados aminoácidos (leucina y arginina), además de las sulfonilureas, estimulan la liberación de insulina, pero no su síntesis.

La insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes. Es necesaria para: 1) el transporte de glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares, 2) la formación de glucógeno en el hígado y en los músculos esqueléticos, 3) la conversión de la glucosa en triglicéridos, 4) la síntesis de ácidos nucleicos y 5) la síntesis de proteínas. Su principal función metabólica consiste en aumentar la velocidad del transporte de glucosa hacia el interior de determinadas células del organismo tales como las musculares estriadas, los fibroblastos y los adipocitos (*op.cit*).

1.5 EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA

La acción de la insulina en las células diana se ejerce, en primer lugar, mediante la *unión de la insulina a su receptor*, lo que hace que el número y la función de éstos sea importante para la regulación de la acción de la hormona. El receptor de la insulina está formado por dos subunidades glucoproteicas, *alfa* y *beta*, de las que la subunidad beta posee actividad de tirosina cinasa en la región situada en el citosol celular. La unión entre la insulina y el receptor desencadena una cascada de respuestas intracelulares como la activación del DNA la síntesis de proteínas, la activación de las vías metabólicas anabólicas y la inhibición de las vías catabólicas (Cotran *et.al.*, 2001).

En las células del tejido adiposo, la captación de insulina va acompañada de efectos metabólicos característicos, especialmente de un incremento de la

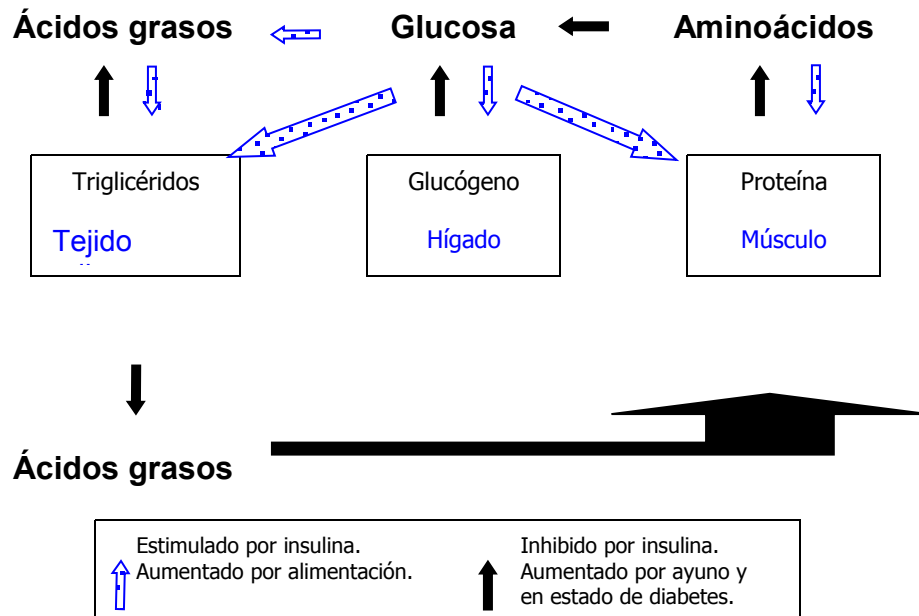
biosíntesis de triglicéridos a partir de la glucosa y de una disminución en la hidrólisis enzimática de los lípidos, como se observa en la figura 1.

La unión de la insulina etiquetada tiene lugar sobre la superficie exterior de la célula, que en primer lugar se unió covalentemente a grandes gránulos de agarosa, que es un polisacárido inerte utilizado en la cromatografía de afinidad. El mezclado de la perlitas de insulina agarosa con una suspensión de células adiposas provoca la adhesión de las células a dichos gránulos. Las células adiposas normales contienen solo 10 centros receptores de insulina por micrómetro cuadrado de superficie celular; basta la unión de insulina a tan solo 100 centros de recepción por célula para permitir la medición de un efecto metabólico (Stuart, 2003).

A la acción de la insulina se oponen otras cuatro hormonas: 1) el glucagón, 2) la hormona pituitaria del crecimiento, 3) las hormonas glucocorticoides y 4) la adrenalina. Una característica de la hormona del crecimiento es el estimular la secreción del glucagón por las células α , provocando un aumento de glucosa sanguínea. Uno de los glucocorticoides adrenales, el cortisol, provoca a la vez una liberación de glucosa por el hígado y un aumento del depósito de glucógeno según mecanismos desconocidos. El juego recíproco entre la insulina, la pituitaria del crecimiento y el córtex adrenal con respecto al metabolismo de la glucosa, es de la mayor complejidad, y su fundamento bioquímico es todavía desconocido (*op. cit*).

Uno de los primeros efectos importantes de la insulina en los tejidos efectores consiste en la translocación de las proteínas (o unidades) de transporte de glucosa (GLUT) del aparato de Golgi a la membrana plasmática, lo que facilita la captación celular de glucosa. Existen distintas formas de GLUT, que difieren según su distribución en los tejidos, su afinidad por la glucosa y su sensibilidad a la estimulación por la insulina. La GLUT-4, presente en el músculo estriado y en el tejido adiposo, es el principal transportador regulado por la insulina. Por otra parte la GLUT-2, existente en los hepatocitos y en las células beta del páncreas, no depende de la insulina y actúa facilitando el rápido equilibrio de la glucosa entre los compartimientos extracelular e intracelular. Por tanto, mientras los tejidos periféricos utilizan GLUT-4 para extraer la glucosa de la sangre, la GLUT-2 actúa

fundamentalmente como un conducto para la función pancreática y hepática en el asa de retroalimentación entre glucosa e insulina (Cotran *et.al.*, 2001).



Generalidades del efecto de la insulina. La insulina estimula el almacenamiento de la glucosa en el hígado como glucógeno, y en el tejido adiposo como triglicéridos, así como el almacenamiento de aminoácidos en los músculos como proteína; también favorece la utilización de glucosa en el músculo para la obtención de energía. Esas vías, que también aumentan mediante alimentación, están indicadas por flechas punteadas. La insulina bloquea el desdoblamiento de triglicéridos, glucógeno y proteína, y la conversión de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis), según lo indican las flechas en negro. Esas vías están aumentadas durante el ayuno y en estado de diabetes. La conversión de aminoácidos en glucosa, y de esta última en ácidos grasos ocurre de manera primaria en el hígado (Goodman-Gilman, 1996).

2. DIABETES MELLITUS

La *Diabetes Mellitus* (DM), es un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Su característica distintiva es el defecto o el déficit de la respuesta de secreción de insulina con alteración del uso de los carbohidratos (glucosa) y la consiguiente hiperglucemia. Puede ser secundaria a cualquier enfermedad que produzca una destrucción masiva de los islotes pancreáticos como sucede en la pancreatitis, los tumores, algunos fármacos, la sobrecarga de hierro, determinadas endocrinopatías genéticas o adquiridas y la extirpación del órgano. Sin embargo, las formas más frecuentes e importantes de

diabetes mellitus se deben a trastornos primarios en los sistemas de señalización entre las células de los islotes y la insulina (Cotran *et.all.*, 2001; Alberti y Zimmet, 1998).

2.1 CLASIFICACIÓN DE DIABETES MELLITUS

Estas formas pueden dividirse en dos variantes comunes (tipo 1 y tipo 2), que difieren en sus patrones de herencia, sus respuestas a la insulina y sus causas y estrechamente regulada por tres procesos relacionados entre si: *la producción de glucosa en el hígado, la captación y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos y la secreción de insulina* (Tabla 2).

En la diabetes Tipo 1 (DM1) existe una carencia de insulina por una reducción de las células beta debido a mecanismos interrelacionados como la susceptibilidad genética, la auto-inmunidad y los factores ambientales (Guyton y Hall., 1987).

La diabetes tipo 2 (DM2) se caracteriza por un déficit de insulina; la secreción de insulina es normal en las primeras fases, posteriormente se produce una hiperglucemia crónica, debido en parte a la disminución de los transportadores GLUT-2, que se va complicando por la obesidad, generando una resistencia a la insulina que se debe a la disminución del número de receptores de insulina y defectos posreceptor con alteraciones en el sistema de señales (Gabriel, 2002). La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 son mayores de 40 años y presenta obesidad (Guyton y Hall., 1987).

Una característica peculiar de la DM es la alteración de la tolerancia a la glucosa, fenómeno que puede ponerse de manifiesto mediante un estudio de sobrecarga, como la prueba de tolerancia oral a la glucosa, en la que se determinan los niveles de la glucemia minutos a horas después de la administración de una dosis oral del carbohidrato. En las personas normales, la elevación de la glucemia es solo moderada, y una neta respuesta de insulina

pancreática garantiza el retorno a la normoglucemia en el plazo de una hora. En los diabéticos y en los pacientes con estadios preclínicos de la enfermedad, la glucemia alcanza niveles excesivamente elevados que se mantienen durante periodos prolongados. Este fenómeno puede ser debido por una falta absoluta de liberación de insulina pancreática, a una alteración de la respuesta de los tejidos a la insulina o a ambas cosas (Hardman *et.al.*, 1996).

Cuando el nivel de glucosa en sangre se eleva por encima del valor normal de 80 a 90 mg por 100 ml, como por ejemplo después de una comida, el contenido de las vesículas secretoras situadas más cerca de la membrana plasmática de las células β se vierte al torrente circulatorio. Entonces la concentración de glucosa desciende hasta su nivel normal, una hora o dos después de la comida. El promedio de vida de las moléculas de insulina en la sangre es de sólo 3 a 4 minutos; por tanto, la liberación de insulina por el páncreas constituye una respuesta muy sensible a las fluctuaciones del nivel de la glucosa sanguínea.

A pesar de los múltiples estudios realizados para conocer la patogenia de la DM2, no existen pruebas de que en ella intervenga un mecanismo autoinmunitario. Está claro que la forma de vida desempeña un papel importante, como lo demuestra la obesidad.

Los dos defectos metabólicos que caracterizan a la diabetes tipo 2 son: 1) alteración de la secreción de insulina por las células beta y 2) una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina). La primacía del defecto de secreción o de la resistencia a la insulina es objeto de un debate continuo (*op.cit*).

Tabla 2. Cuadro clínico de diabetes.

DIABETES	TIPO 1	TIPO 2
Edad de comienzo	Antes de los 20 años	Después de los 30 años
Tipo de comienzo	Abrupto, a menudo grave	Gradual, progresivo
Peso corporal usual	Normal	Excesivo
Antecedentes familiares	En menos de 20% de casos	En 60% de casos
Anticuerpos contra células insulares	Sí	No
Lesiones insulares tempranas	Inflamación	-----
Lesiones insulares tardías	Atrofia y fibrosis	Fibrosis y amiloidosis
Células beta	Muy disminuidas	Normales o algo disminuidas
Insulina sanguínea	Muy disminuida	Elevada o normal
Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad	Sí	No

2.2 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

El diagnóstico se debe confirmar mediante determinantes de glucosa de sangre y orina; de estas dos pruebas, la más importante es la determinación de la glucosa en la sangre venosa totalmente en ayunas y posprandial de dos horas.

Se considera como diagnóstico cuando las cifras de glucosa venosa sobrepasan los 126 mg/dl (normal <110mg/dl). Por lo tanto se requieren exámenes con resultados anormales para hacer el diagnóstico.

También son de utilidad las pruebas de tolerancia a la glucosa oral. Para evitar falsos positivos, el diagnóstico de diabetes se limita a si se comprueba hiperglucemia mediante los siguientes criterios:

-Después de ayuno nocturno, 140 mg/dl de glucosa plasmática, en dos ocasiones durante un período de dos horas, a la mañana siguiente.

Después de ingerir 75 g de glucosa, glucemia 200 mg/dl en ambas determinaciones, durante una prueba de dos horas (Alberti y Zimmet, 1998).

2.3 ALTERACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA POR LAS CÉLULAS β

En las poblaciones con riesgo de desarrollo de la diabetes tipo 2 (parientes de enfermos) se observa una discreta hiperinsulinemia que se atribuye a la respuesta excesiva de las células β a las elevaciones fisiológicas de la glucemia. Cuando la enfermedad se manifiesta clínicamente, el patrón de secreción de la insulina experimenta un cambio sutil. En las primeras fases de la enfermedad, parece que la secreción de la hormona es normal, sin descenso de sus niveles plasmáticos. Sin embargo, se pierde el patrón pulsátil, oscilante, normal de la secreción de insulina, mientras que la primera fase rápida de secreción hormonal desencadenada por la glucosa que esta amortiguada. En conjunto, éstas y otras observaciones indican que, más que un déficit de la síntesis de insulina, lo que se produce desde el comienzo de la diabetes tipo 2 es una alteración de las respuestas de las células β a la hiperglucemia. A diferencia de la diabetes tipo 1, no hay pruebas de que las células de los islotes sufran daños causados por virus o de tipo inmunitario.

Según algunos autores, todas las células somáticas de las personas predispuestas, incluidas las células beta del páncreas, son genéticamente

vulnerables a las lesiones, lo que provoca un recambio celular acelerado y un envejecimiento prematuro, que termina por causar una reducción moderada de la masa de las células beta. La hiperglucemia crónica podría agotar la capacidad de éstas células para ejercer su función (fenómeno denominado con poca fortuna – toxicidad de la glucosa-), debido a su estimulación persistente (Cotran *et.al.*, 2001).

2.4 RESISTENCIA A LA INSULINA

Aunque en las fases avanzadas de la diabetes tipo 2 se encuentra un déficit de insulina, su magnitud no basta para explicar los trastornos metabólicos de la enfermedad. Existe además, una disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos periféricos (resistencia a la insulina), que constituye un factor importante en el desarrollo de esta enfermedad. Hay que señalar que la resistencia a la insulina es un fenómeno complejo, que no se limita al síndrome diabético. Tanto en la obesidad como en el embarazo (diabetes gestacional) puede observarse una disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos efectores (incluso en ausencia de diabetes), y es posible demostrar una elevación de la glucemia que compensa esta resistencia a la insulina (Stuart, 2003).

No se conoce con precisión cuales son las bases moleculares de la resistencia a la insulina. Es posible que exista una disminución en el número de receptores de la hormona y, lo que es más importante, una alteración en la señalización posreceptor de la insulina. Recuérdese que la unión de la insulina a su receptor provoca la translocación de las GLUT hacia la membrana celular, lo que a su vez, facilita la captación celular de glucosa. Se sospecha que, bajo la resistencia a la insulina observada en la obesidad y la diabetes tipo 2, subyace una disminución de la síntesis y la translocación de las GLUT en las células musculares y adiposas. Se han descrito además, otros defectos de la señalización posreceptor (*op.cit*)

Desde un punto de vista fisiológico, la resistencia a la insulina, sea cual sea su mecanismo, produce: 1) incapacidad para que la insulina circulante dirija de forma adecuada la distribución de la glucosa (y otras fuentes de energía

metabólica), 2) una hiperglucemia más persistente y 3) una estimulación más prolongada de las células β del páncreas (Cotran *et.al.*, 2001).

La presencia de niveles de glucosa elevados en la sangre en diabéticos provoca alteraciones en el riñón, alteraciones de la vista producida por la ruptura de pequeños vasos en el interior de los ojos, alteraciones circulatorias en las extremidades que pueden producir pérdida de sensibilidad y en ocasiones necrosis, y alteraciones sensitivas por lesiones del sistema nervioso. Los diabéticos tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiacas y accidentes vasculares cerebrales (Hernández-Galicia *et al.*, 2002).

2.5 TRATAMIENTOS

El principal propósito del tratamiento es la prevención de complicaciones crónicas y agudas. El tratamiento de la diabetes tipo 1 se basa en la administración de insulina, aunque también se pueden usar otros fármacos para sustituir la función de las células β del páncreas, como es la nicotinamida, la cual ha mostrado un efecto promisorio aunque aún se encuentra en etapa de investigación. También se utiliza la inmunosupresión con ciclosporinas y azatioprina para reducir el curso de la destrucción de las células β del páncreas, sin embargo, los efectos adversos imposibilitan su uso por tiempo prolongado. El tratamiento para la diabetes tipo 2 usualmente es progresivo, desde un manejo adecuado de la dieta e incremento del ejercicio, hasta el uso de uno o mas agentes hipoglucemiantes y finalmente, combinaciones de éstos con insulina (Hardman *et.al.*, 1996).

2.5.1 FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Los hipoglicemiantes orales debiesen en estricto rigor denominarse normoglicemiantes orales, ya que este es su verdadero efecto farmacológico. Son tres los grupos principales de normoglicemiantes: (*op. cit*).

2.5.2 SULFONILUREAS

Corresponden a derivados de las sulfamidas. Se conocieron gracias a una reacción adversa que provocaba una sulfa utilizada como antibiótico, que consistía en convulsiones e hipoglucemia. Las sulfonilureas que primero se descubrieron (sulfonilureas de primera generación) fueron la clorpropamida y la tolbutamida. De segunda generación son la glibencamida, la glipizida, la glicazida y la glimepirida.

El efecto inicial de estos fármacos consiste en aumentar la liberación de insulina y reducir la glucosa plasmática (Hardman *et.al.*, 1996).

Mecanismo de acción

Las sulfonilureas causan hipoglucemia actuando fundamentalmente en la estimulación de las células pancreáticas β para la liberación de insulina la reducción de la glucosa plasmática, lo cual permite que la insulina circulante tenga efectos más pronunciados sobre sus tejidos blancos también pueden estimular la liberación de somatostatina y pueden disminuir un poco la secreción de glucagón. El efecto inicial de estos fármacos consiste en aumentar la liberación de insulina y reducir la glucosa plasmática (Hardman *et.al.*, 1996).

Existen receptores específicos de sulfonilureas en la célula β , que son canales iónicos asociados a canales de calcio. Además disminuyen la liberación de glucagón. En consecuencia de la acción pancreática se logra una hiperinsulinemia portal y con ello disminuye la síntesis hepática de glucosa, y aumenta el transporte y uso de glucosa en los tejidos periféricos. No se conoce bien si la acción es a nivel de un aumento de receptores.

Son propiedades farmacológicas generales de las sulfonilureas su absorción rápida y completa, su alta unión a proteínas plasmáticas (70 a 99%), su metabolismo hepático y su excreción renal por secreción tubular. El metabolismo hepático convierte a las sulfonilureas a metabolitos inactivos, salvo en el caso de la clorpropamida y la glimepirida. La tabla 3 nos muestra la vida de cada sulfonilurea y la duración de su efecto farmacológico, lo que determina las dosis posibles de usar:

Tabla 3. Duración del efecto farmacológico de las sulfonilureas

Fármaco	Vida media (horas)	Duración de efecto farmacológico (horas)	Dosis al día (mínima-máxima, mg.)
Clorpropamida	30	20-60	100-500
Tolbutamida	5	6-12	500-3000
Glibencamida	3-5	10-24	2,5-20
Glipizida	3-5	10-24	2,5-30
Glicazida	5	6-24	80-240
Glimepirida	3-5	24	2-8

Las sulfonilureas se administran treinta minutos antes de la comida, siendo lo mejor administrarlas antes del desayuno. Si la dosis es menor al 50% de la dosis máxima, se ingiere una vez al día. Si la dosis es mayor al 50% de la dosis máxima, se ingiere dos veces al día. El efecto terapéutico máximo se ve entre 5 a 10 días.

Entre el 20 a 25% de los pacientes no responde a las sulfonilureas (falla primaria). También existen pacientes en tratamiento que desarrollan falla secundaria (5 a 20% anual). En ellos se cambia el tratamiento por insulina, lo que lleva a mejoría de los niveles de HbA1c (hemoglobina glicosilada). Luego de esta mejoría se reducen las dosis de tratamiento (Osabede, 2004).

Las reacciones adversas de las sulfonilureas se dan en un 3 a 6% de los pacientes y corresponden a hipoglucemia (la más importante); reacciones alérgicas como dermatitis, fotosensibilidad y problemas hematológicos; síndrome de secreción inapropiada de ADH, hepatitis colestásica y efecto Antabus (eritema facial e hipotensión al ingerir alcohol). Las tres últimas están descritas solo para clorpropamida.

Las sulfonilureas son los únicos fármacos contra la diabetes que provocan hiperinsulinemia.

Entre las interacciones importantes de las sulfonilureas está la potenciación del efecto hipoglicémico que provoca el alcohol, los AINEs, los salicilatos, los

fibratos y los simpaticolíticos. En general estas interacciones son mínimas salvo para los antiinflamatorios; si bien no contraindican su empleo, es recomendable controlar con mayor frecuencia al paciente durante las primeras semanas.

La clorpropamida es la sulfonilurea de mayor potencia y de eliminación más lenta. Se usa como reemplazo cuando no se obtiene el control metabólico con sulfonilureas de menor acción. La tolbutamida y la glicazida son sulfonilureas de acción moderada, indicadas en diabetes estables que no responden a la dieta, especialmente en ancianos. La glibencamida y la glipizida son los hipoglucemiantes más usados en la actualidad. Tienen acción potente y rápida (Kecskemeti, 2002).

2.5.3 BIGUANIDAS

Son antihiperglucemiante no hipoglucemiante, no causan liberación de insulina, a partir del páncreas ni producen hipoglucemia, incluso a dosis elevadas, su mecanismo de acción se da al parecer en un aumento del efecto de la insulina en los tejidos periféricos, así como la reducción de la producción hepática de glucosa debido a la inhibición de la gluconeogénesis. La más importante es la metformina. También existe la buformina, pero ya no se usa por toxicidad.

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de las biguanidas se centra en los tejidos periféricos, aumentando el metabolismo de glucosa por aumento de la sensibilidad a la insulina. Ello ocurre porque aumenta la actividad del receptor de la insulina, que está ligado a tirosina cinasa. La biguanida aumenta la translocación del transportador GLUT4. Los otros focos de acción son el hígado, donde aumenta la gluconeogénesis y disminuye la glucogenólisis; y el intestino, inhibiendo la absorción de glucosa y algunos aminoácidos. De estos mecanismos de acción se deduce una propiedad importante de este grupo de fármacos: no producen hipoglucemia.

Un efecto secundario importante de las biguanidas es que alteran el perfil lipídico porque disminuyen los triglicéridos plasmáticos y los HDL (Hardman, 1996).

Entre las propiedades farmacológicas de las biguanidas están: absorción rápida y completa, no se unen a proteínas plasmáticas, no se biotransforman y se excretan por vía renal en forma activa. Su vida media es de dos a cuatro horas, lo que lleva a la pregunta ¿con qué intervalo administrarlas? Si bien debiesen prescribirse 2 o 3 veces al día, se prefiere darlas una vez al día, asociadas a una comida fuerte como el almuerzo, para lograr una mejor adherencia al tratamiento. Los efectos adversos que ocurren son molestias abdominales, diarreas, náusea, sabor metálico y anorexia (*op.cit*).

2.5.4 TIAZOLIDINDIONAS

Corresponden a la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona.

Mecanismo de acción

Se unen al receptor nuclear del proliferador activado de los peroxisomas PPAR γ . Con ello se estimula la transcripción de genes de enzimas que participan en el metabolismo de glucosa y lípidos, mejorando así la sensibilidad a la insulina. No aumentan la secreción de insulina. Finalmente logran aumentar la captación de glucosa y la fijación de insulina. Otros efectos son disminuir la resistencia periférica total en pacientes con hipertensión arterial, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir la oxidación de LDL.

Tienen buena absorción, alta unión a proteínas plasmáticas (99%), biotransformación hepática y excreción renal como metabolitos. Su vida media se encuentra entre 16 a 34 horas, por lo que se entregan una vez al día.

Sus reacciones adversas son hepatotoxicidad, anemia y edema; éstas dos últimas por aumento del volumen plasmático (en general son de poca cuantía). Están contraindicadas en insuficiencia cardíaca porque el pequeño edema que provocan puede causar problemas.

2.5.5 INHIBIDORES DE α - GLUCOSIDASA

No son un fármaco de primera línea. Solo un fármaco se encuentra en este grupo la acarbosa.

Mecanismo de acción

Es la inhibición de la enzima α -glucosidasa, con lo que se impide la absorción de almidón y sacarosa, disminuyendo la glicemia postprandial. No se absorbe, actúan en forma local en el lumen intestinal. En el 30% de los pacientes se dan reacciones adversas gastrointestinales de flatulencia, meteorismo o diarrea. Si la dosis es progresiva, se evitan efectos colaterales. Sus usos son como alternativa terapéutica en diabetes con hiperglucemias leves o en asociación a sulfonilureas (Hardman, 1996).

2.5.6 REPAGLIMIDA

Es un fármaco nuevo que favorece la secreción de insulina. Actúa a nivel pancreático pero no se conoce cómo. No existe mucha información sobre él en Chile.

La tabla 4 muestra la eficacia global de los hipoglicemiantes orales:

Tabla 4. Eficacia global de los hipoglicemiantes orales

Fármaco	Reducción de glicemia en ayuno (mg/ml)	Mejoría en HbAC1 (%)
Sulfonilureas	60-70	1,5-2
Metformina	60-70	1,5-2
Acarbosa	25-30	0,7-1
Tiazolidinedionas	35	0,6

En la tabla observamos las características que llevan a que la acarbosa y las tiazolidinedionas rara vez se ocupen como monoterapia.

Los hipoglicemiantes orales llegan un 90% de su efecto total a la mitad de su dosis máxima. De allí en adelante se gana muy poco al llegar a la dosis máxima (Kecskemeti, 2002).

2.5.7 INYECTABLES (insulina)

La insulina disminuye el nivel de glucosa sanguínea, aumentando la captación de glucosa y el metabolismo, por los tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo) y suprimiendo la producción hepática de glucosa.

Tabla 5. Tipos de insulina y su efecto

Tipo de insulina	Inicio del efecto	Efecto máximo	Duración del efecto
Acción corta (regular)	30min	2-5 h	5-8h
Acción intermedia (lenta)	1-3h	6-12h	16-24h
Acción prolongada (ultra lenta)	4-6h	8-20h	24-28h
Mezclas (70/30,50/50)	30min	7-12h	16-24h

La principal complicación de la insulina es la hipoglucemia . Las consecuencias de la hipoglucemia pueden ser mayores en las personas de edad avanzada. También pueden presentarse lipodistrofias, formación de anticuerpos e inclusive resistencia a la insulina y alergias (Hardman *et.al*, 1996).

Debido a esto la gente recurre frecuentemente a nuevos tratamientos hechos a base de plantas y que pueden ayudar a la producción o absorción de la insulina a las células y de las cuales se tienen algunos registros tales como los que se mencionan en el siguiente párrafo.

3. ANTECEDENTES

Actualmente la medicina tradicional popular está teniendo un gran auge debido principalmente a que las plantas medicinales son aplicadas con éxito en la vida diaria, ya sea en forma de infusión, tintura, extracto que son usadas en la terapéutica en base a determinadas sustancias con efectos benéficos contenidas en ellas (Aguilar *et.al.*,1994).

En la medicina tradicional se utilizan una gran variedad de plantas para la DM como son: *Opuntia streptacantha*, (nopal), *Ocimum basilicum* (albahaca), *Momordica charantía* (sandillita), *Musa sapientum* (plátano), *Medicago sativa* (alfalfa), *Phaseolus vulgaris* (frijol), *Psacalium peltatum* (matarique) entre otras (Alarcón *et.al*, 1998).

Para el tratamiento de está enfermedad se está utilizando los llamados hipoglucemiantes orales, a base de extractos de plantas debido a que éstas poseen metabolitos secundarios que actúan en la estimulación de las células beta pancreáticas para la liberación de la insulina.

Los recursos terapéuticos empleados por la herbolaria constituyen una alternativa viable para el descubrimiento de nuevos medicamentos hipoglucemiantes.

Alarcón y *col.* en 1998 probó el efecto antihiper glucemico de los extractos acuosos de 24 plantas mexicanas usadas como antidiabéticas, de las cuales *Guazuma ulmifolia* (guázima), *Tournefortia hirsutissima* (nigüilla), *Lepechinia caulescen* (bretónica), *Rhizophora mangle* (mangle), *Trigonella foenum-graceum* (fenogreco), *Turnera difusa* (damiana), y *Euphorfia prostrata* (golondrina), disminuyeron el pico de hiper glucemia y/o el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa. Entre ellas el extracto acuoso de los tallos de *Tournefortia hirsutissima* redujo el pico hiper glucémico en un 21.7% y el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa en un 18% a la dosis de 45 mg/kg administrado intragástricamente a conejos temporalmente hiper glucémicos. En estos experimentos se administró tolbutamida (40 mg/kg, vía oral) como fármaco hipoglucemiante control y redujo el pico de hiper glucemia en un 15.7% y el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa en un 16.6%.

Gabriel-Suárez en el 2002 estudió el efecto hipoglucemiante de las hojas de *Tournefortia hirsutissima* y mencionó que el extracto acuoso de las hojas frescas de la planta tiene actividad hipoglucemiante en ratas normales y en ratas diabéticas. El principio activo es estable al calor, por lo cual no se trata de una sustancia de naturaleza proteínica, parecida a la insulina.

En lo que corresponde a estudios científicos realizados al género *Sedum* resaltan los siguientes:

Dong Wook en 2003 probó el efecto antiinflamatorio de la especie *Sedum kamtschaticum* aplicando los extractos crudos en ratones.

Silva en 1996 realizó un estudio etnobotánico, fitoquímico y toxicológico de *Sedum praealtum*, empleándola como medio anticonceptivo.

Ésta última es también utilizada en la medicina tradicional en padecimientos de Diabetes Mellitus en algunas regiones de nuestro país como Puebla y Veracruz. Es principalmente preparada haciendo un té de las hojas frescas y la dosis puede variar a criterio del médico tratante.

4. BIOLOGÍA DE *Sedum praealtum* Adolfo De Candul. (siempreviva)

4.1 TAXONOMIA:

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Rosales
Familia	Crassulaceae
Género	<i>Sedum</i>
Especie	<i>praealtum</i>

NOMBRES POPULARES:

Siempreviva.

En lenguas nativas de México: Tonalchichi caquilitl, Xoxouhcapatli, Tetzmitl, Texiotl, Texiote, Lipacum-mauai

DESCRIPCIÓN:

Arbusto erecto o colgante, perenne de 60 cm a 5 m de longitud; tallo liso, ramificado dicotómicamente, de color café claro o grisáceo, hojas sésiles, pero con frecuencia con la base angosta, alternas, dispuestas en espiral, enteras, aplanadas, obovadas a espatulazas, de 1 a 6 (a 9) cm de largo por alrededor de 1 (a 3) cm de ancho, ápice redondeado, a veces mucronato, de color verde lustroso con manchas rojizas, sobre todo en el borde; inflorescencias en el ápice de ramas axilares, mimoso-paniculadas, de 5 a 15 cm de largo por 10 cm o menos de ancho; flores sésiles o cortamente pediceladas, generalmente pentámeras, cáliz de 5 lóbulos ovados de 1.5 a 3 (a 8) mm de largo; pétalos de color amarillo fuerte, lanceolados, mucronados, de 2 a 9 mm de largo por 2 a 3.5 mm de ancho; nectarios cortos y anchos; estambros 10, ovario de 5 carpelos amarillos, erectos o divergentes, estilo manifiesto, estigma pequeño, globoso; folículos cafés, ampliamente divergentes, con engrosamiento manifiesto en la parte ventral; semillas numerosas, elípticas, cafés, de casi 1 mm de largo, finamente verrucosas. “Siempreviva amarilla” (Figura 2).

FOTOPERIODO:

Menor a 10 h-día y a una temperatura de entre 15 y 30 °C.

COLOR DE FLORACIÓN:

Amarillo

USOS:

Los usos frecuentes de esta especie son ornamental y medicinal. Ha sido utilizada por los médicos tradicionales mexicanos para padecimientos como la úlcera, enfermedades del riñón, diabetes (Aguilar *et.al.*, 1994) y ha sido científicamente investigada como agente espermaticida ya que algunas étnias del Edo. de Morelos la emplean de esa manera.

El jugo de sus hojas, natural o diluido con agua es muy apreciado para curar los ojos enrojecidos, infectados y con cataratas; para el lavado de encías inflamadas y de fácil sangrado, para tratar infecciones y ampollas de la mucosa bucal y de la piel, combatir los dolores de muelas, para tratar las úlceras (se prepara cruda en agua), así como para la inflamación en amígdalas. Se ha reportado que el extracto crudo de esta especie tiene actividad anticonceptiva en ratas. Las pruebas químicas preliminares mostraron la presencia de flavonoides, esteroides, azúcares, quinonas y taninos (Silva *et.al.*,1996).

HÁBITAT:

Especie de hábito terrestre común en bosques de pino-encino, también puede ser cultivada en jardines.

MANEJO:

Se puede propagar mediante esquejes de tallo y hoja.

RECOLECTA:

Se recolecta a lo largo del año.

COMERCIALIZACIÓN:

Autoconsumo

DISTRIBUCIÓN:

Se distribuye en los Estados de Michoacán, Edo. de Méx, Oaxaca, Hidalgo, Veracruz, Morelos, D.F. y debido a su manejo, es posible que se encuentre en la mayoría de los estados del país.



Figura 2.- *Sedum praealtum* Adolfo De Candul

5. JUSTIFICACIÓN

Las plantas son una fuente de nuevas moléculas con actividades biológicas y terapéuticas, que pueden ser más específicas, eficaces y con menos efectos colaterales adversos (vómito, mareos, taquicardia, entre otros) que los medicamentos actuales empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus.

También la búsqueda de nuevos fármacos ofrece la posibilidad de encontrar sustancias con novedosos mecanismos de acción que podrán utilizarse en la disección farmacológica de las vías metabólicas involucradas en el control de la glucemia.

Se han realizado investigaciones para encontrar fármacos hipoglucemiantes que no tengan dichos efectos, sin embargo no difieren mucho de los originales, además de ser fármacos de alto costo. Por lo que es necesario realizar la búsqueda de nuevos medicamentos con acción hipoglucemiante, y una buena alternativa son las plantas utilizadas en la medicina tradicional popular, tal es el caso de *Sedum praealtum* que se ha reportado a nivel empírico por algunas étnias del país para el control de la diabetes. Sin embargo, no existen evidencias farmacológicas experimentales que validen este uso. Razón por la cual plantearon los objetivos siguientes:

6. OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la actividad hipoglucemiante de *Sedum praealtum* A. DC. en ratas diabéticas.

6.1 OBJETIVOS PARTICULARES:

- Obtener el espécimen de siempreviva en el JABRIZ para realizarle extractos herbales.
- Preparar los extractos herbales de *Sedum praealtum* (acuoso, etanólico y clorofórmico).
- Inducir Diabetes Mellitus con estreptozotocina en ratas.

- Evaluar la actividad hipoglucemiante de los extractos utilizando las ratas diabéticas.
- Fraccionar el extracto con actividad hipoglucemiante.
- Probar el efecto hipoglucémico de cada fracción.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 ADQUISICIÓN DE LA PLANTA

Ramas frescas de *Sedum praealtum* fueron proporcionadas por el Biól. Marcial García Pineda, responsable del Jardín Botánico de la FES Iztacala, para su posterior procesamiento en el laboratorio.

7.2 IDENTIFICACIÓN DE LA PLANTA

La identificación de la planta fue realizada por el Biól. Marcial García Pineda, encargado del JABRIZ de la FES Iztacala, UNAM.

7.3 MATERIAL BIOLÓGICO

Se utilizaron las hojas frescas de organismos adultos de siempreviva y ratas Wistar machos de 200-250 g de peso corporal (4 grupos de 5 ratas cada uno), los cuales se mantuvieron en cautiverio bajo un régimen de dieta estándar con toma libre de agua.

7.4 ELABORACIÓN DE LOS EXTRACTOS HERBALES ACUOSOS DE LAS HOJAS SECAS DE *S. praealtum*

- 1) Licuado: Las hojas frescas se pesaron y se licuaron con agua destilada a temperatura ambiente.
Té: se colocaron hojas frescas trituradas en agua a ebullición durante 15 min.
- 2) Ambos preparados se filtraron y secaron en un horno a una temperatura de 60°C durante 24 h, aproximadamente.
- 3) Se determinó el peso del extracto seco para después ser resuspendido en solución salina estéril al 0.9%.
- 4) Se determinó el pH del extracto acuoso y se ajustó a 7.4. Luego se envasó en viales guardándose en congelación hasta el momento de ser utilizado.

7.4.1 FRACCIONAMIENTO QUÍMICO DEL EXTRACTO ACUOSO

Hojas frescas de siempreviva se licuaron con etanol al 96% a temperatura ambiente. El licuado alcohólico se filtro y se concentro en un rotavapor a presión reducida. El extracto etanólico macerado se secó en horno a 60° C (de modo que los compuestos no se alterarán) durante aproximadamente 24 h; este extracto se mantuvo seco a temperatura ambiente y cubierto.

7.5 INDUCCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS CON ESTREPTOZOTOCINA

Para probar el efecto hipoglucemiante de los extractos en ratas diabéticas, se formaron 4 grupos de 5 organismos cada uno; primero se les indujo la patología por administración de estreptozotocina (Sigma-Alarich Química. Co.) 65 mg/kg, vía i.p.; al quinto día se determinó la glucosa en sangre y los organismos que tuvieron un nivel de 200 mg/dl o más se emplearon en los experimentos. Al sexto día, después de un período de ayuno de 18 h, se les determinó la glucosa en sangre y en seguida se les administraron los extractos de *S. praealtum* por vía oral e i.p.; se registró la glucemia a las 2, 3, 4 y 24 h. Se tuvo un grupo control sin tratamiento y otro tratado con un hipoglucemiante oral como la tolbutamida (40 mg/kg).

7.6 DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA

Las muestras de sangre se colocaron en las tiras reactivas y los niveles de glucosa sanguínea se determinaron empleando el equipo del sistema ONE TOUCH BASIC (Lifescan a Johnson & Johnson Co.) Ver apéndice 1

7.7 FRACCIÓN CLOROFÒRMICA DEL EXTRACTO ETANÒLICO

El extracto etanólico se lavo con cloroformo; el extracto clorofòrmico se concentró en rotavapor a presión reducida y se llevó a secar en el horno a 50° C. Se mantuvo seco a temperatura ambiente y se resuspendió en Tween 80 al 1% y solución salina al 0.9%.

7.8 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Se realizó la separación cromatográfica de los extractos de las hojas de *Sedum praealtum* que mostraron actividad hipoglucemiante mediante capa fina (20 x 20cm x 0.3 mm de espesor) de sílica gel G60 (Merck) empleando mezclas de eluyentes como: metanol:cloroformo 4:1, cloroformo: acetato de etilo 6:1, cloroformo: benceno 9:1.

7.9 CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

Se realizó la separación cromatográfica del extracto clorofórmico de las hojas de *S. praealtum* que presentaron efecto hipoglucemiante mediante una columna (60 cm x 2 cm) de sílica gel (Sigma Chem Co.) empleando la mezcla de eluyentes cloroformo: benceno 9:1. Las fracciones que se colectaron se llevaron a sequedad y se conservaron en congelación hasta su uso.

8. PRUEBAS FITOQUÍMICAS

Para conocer que grupos fitoquímicos se encontraron en los extractos activos se realizaron las siguientes pruebas:

Prueba de Mayer (reacción genérica para reconocimiento de alcaloides .

Disolver 1.36 g de HgCl_2 en 60 ml de H_2O ; y 5 g de KI en 10 ml de H_2O ; se mezclan las dos soluciones y se aforan a 100 ml con agua destilada. Se usa sobre soluciones aciduladas con HCl o H_2SO_4 diluídos (sólo usar unas gotas).

Coloración con el reactivo de Emerson. (Reacción genérica para reconocimiento de coumarinas).

Reactivo de Emerson : Na_2CO_3 al 0.5%, 4- aminoantipirina al 0.9%, ferrocianuro de potasio al 5.4% en agua destilada.

(Harborne, 1984).

Prueba de Salkowsky (reacción genérica para reconocimiento de esteroides).

1.2 mg de muestra de extracto de *S. praealtum* seco en 1 ml de cloroformo, se ponen en contacto con 1 mL de H₂SO₄. La reacción positiva produce coloraciones amarillas o rojas.

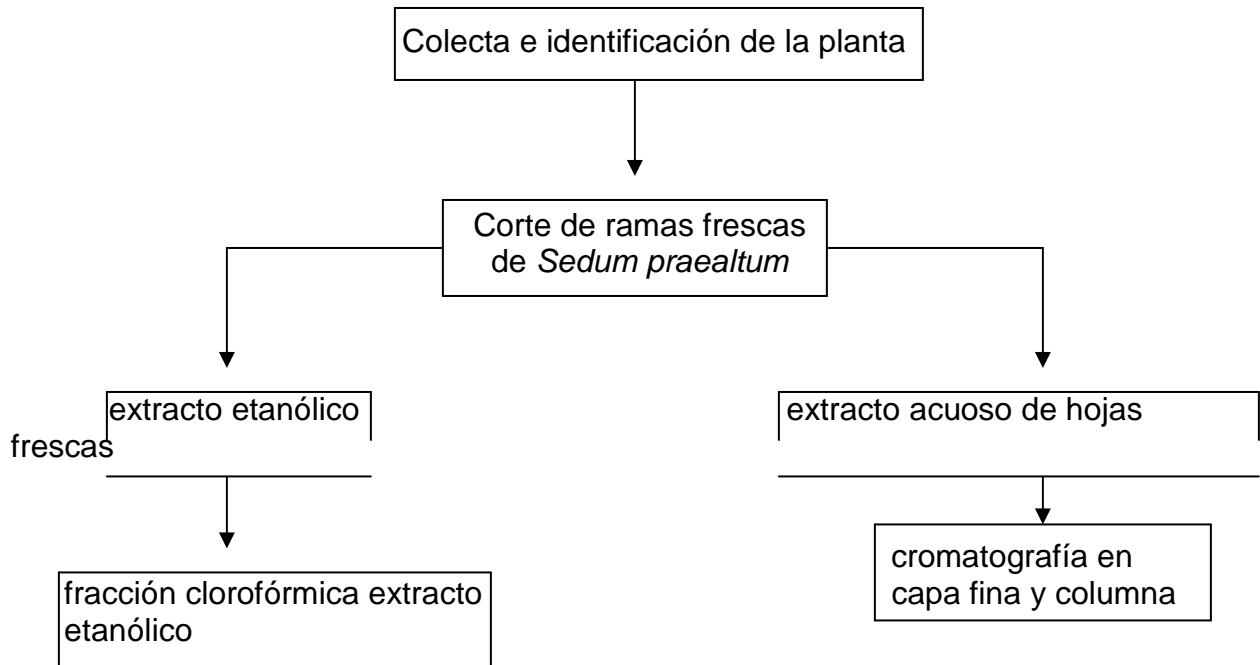
Prueba de Shinoda (Reacción genérica para reconocimiento de flavonoides).

Se utiliza una pequeña muestra del extracto, 1 trozo de magnesio y unas gotas de HCl concentrado. La reacción positiva produce coloraciones rojizas, rojo-azulosas o violetas en presencia de flavonas.

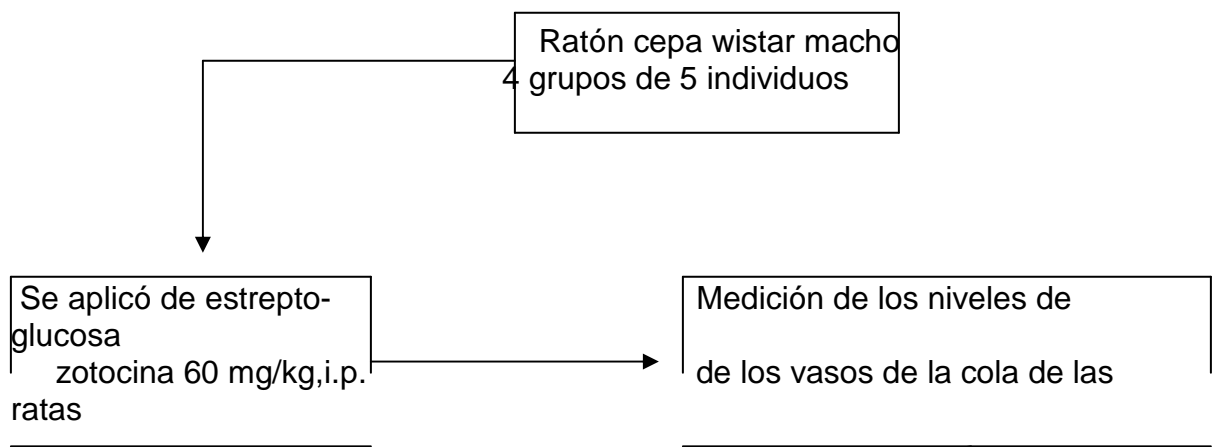
Prueba de Baljet (reacción genérica para reconocimiento de sesquiterpenolactonas).

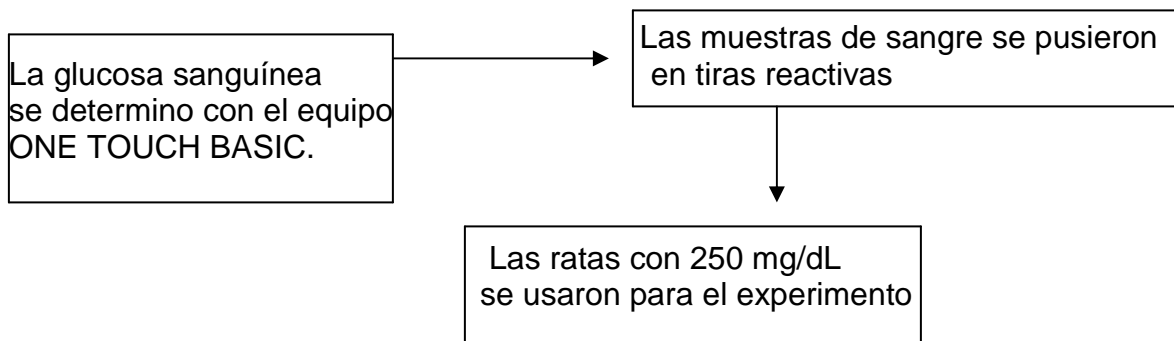
En un tubo de ensaye de 4 × 50 mm o un microcrisol se coloca una gota de solución metanólica de clorhidrato de hidroxilamina 2N con una gota de solución metanólica de hidróxido de potasio. La mezcla se calienta en un micromechero por espacio de 1 a 2 minutos, se enfría, se acidula con HCl 0.5 N se añade una gota de FeCl₃ al 1%, la reacción positiva produce coloraciones violáceas. (Domínguez, 1979).

PREPARACIÓN DE LOS EXTRACTOS HERBALES:

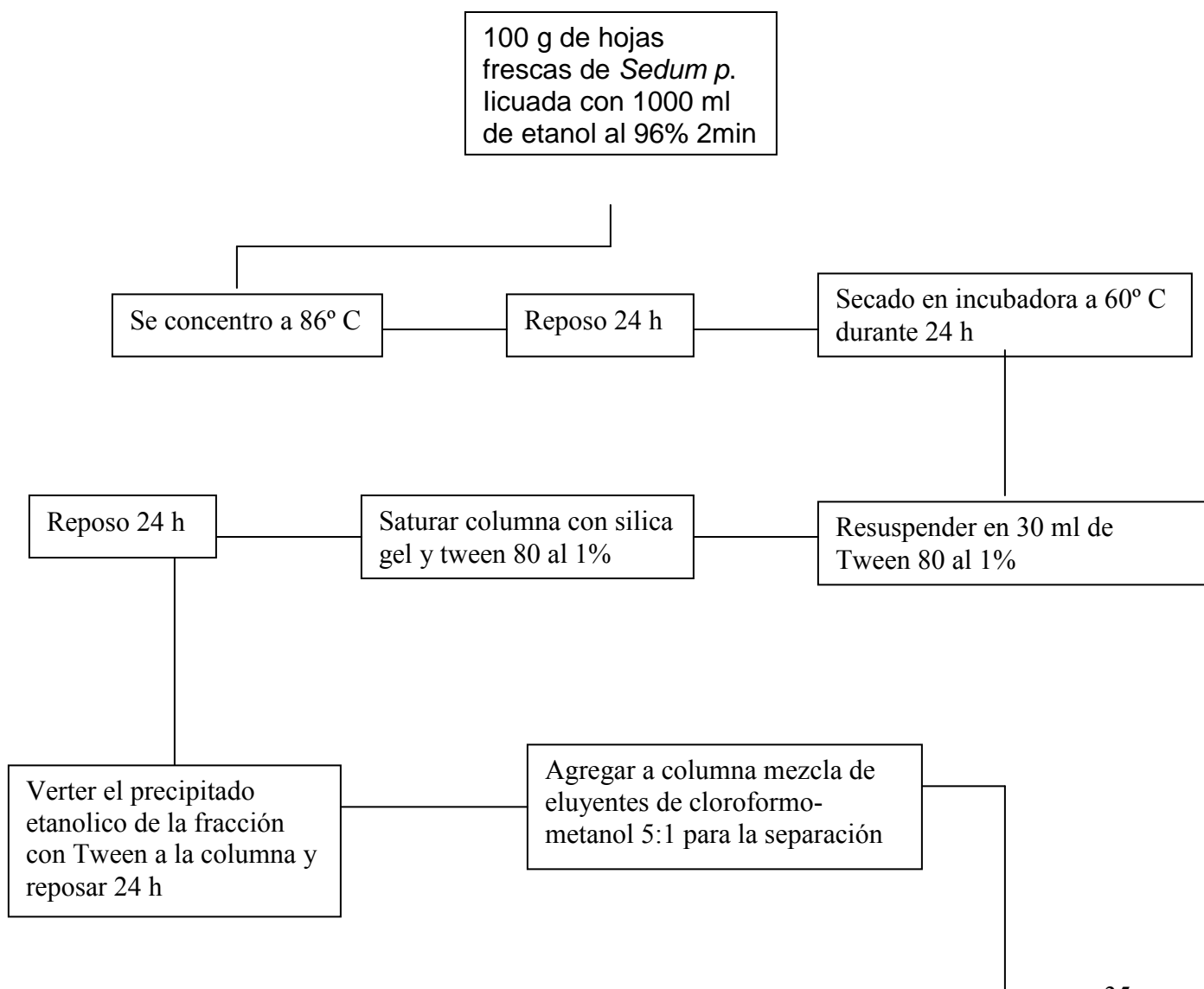


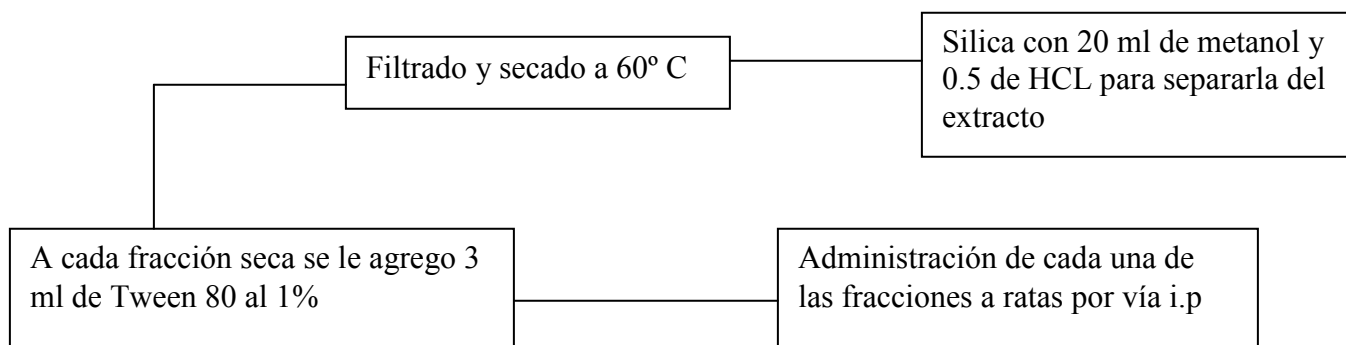
INDUCCIÓN DE LA DIABETES





SEPARACIÓN DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA DEL EXTRACTO ETANÓLICO





9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de los cuatro experimentos se expresaron como la media \pm error estándar. Las diferencias entre grupos se consideraron significativas en $P < 0.05$ empleando la prueba de "t" de Student.

10. RESULTADOS

10.1 RENDIMIENTO.

El rendimiento promedio de los extractos acuosos por 100 g de planta fresca fue de 19.26 g de extracto seco (19.6%).

En el caso del extracto etanólico el rendimiento fue de 8.26 g por cada 200 g de planta fresca (4.13%).

Del extracto clorofórmico el rendimiento fue de 200 mg por cada 200 g de planta fresca (0.1%).

10.2 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LOS EXTRACTOS ACUOSOS.

Se probaron los preparados acuosos, (licuado y té) de las hojas frescas de *S. praealtum* en ratas normoglucémicas en dosis de 100 mg/kg vía oral y del cual se observó una disminución de la glucemia de 77 ± 7 a 59.5 ± 5.5 para el té y de 77 ± 5 a 53 ± 2 en el caso del licuado, lo que corresponde a una disminución del 31% a los 90 minutos (Figura 3).

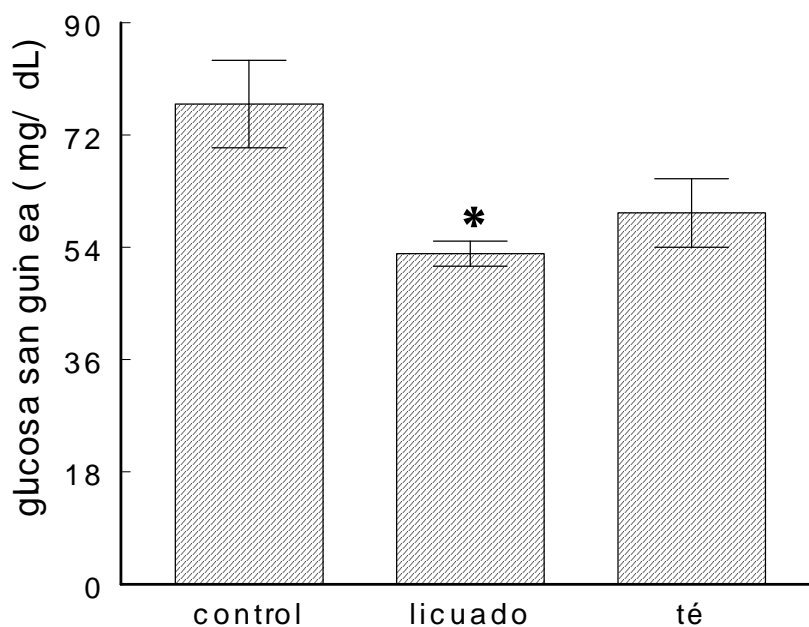


Figura 3. Se muestra el efecto hipoglucemiante de los preparados acuosos de *Sedum praealtum* (licuado y té). en dosis de 100 mg/kg, vía oral en ratas normoglucémicas. (* n=4; p< 0.05).

10.3 EFECTOS SOBRE EL PESO Y LA GLUCOSA SANGUÍNEA AL INDUCIR LA DIABETES

Durante el tratamiento con estreptozotocina, los organismos mostraron una pérdida de peso de 281 g (día 3) a 241 g (día 6) (Figura 4) y una glucemia superior a 200 mg/dl (Figura 5).

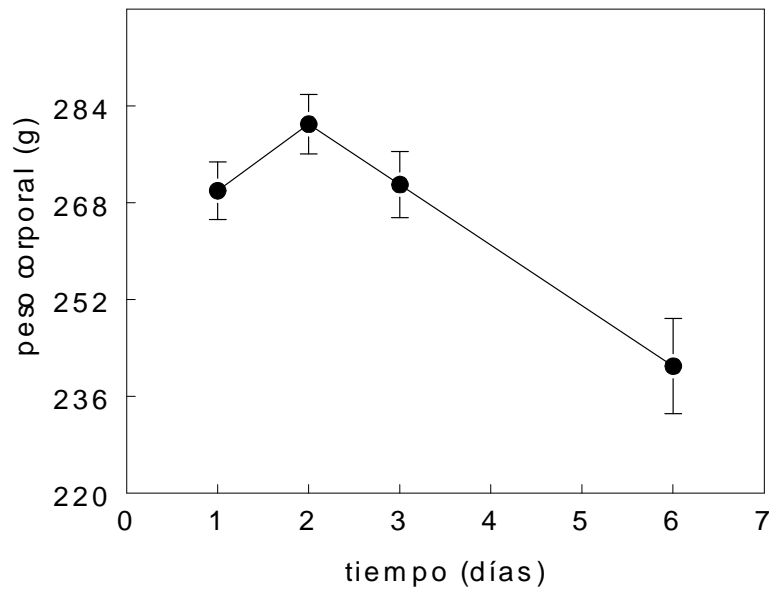


Figura 4. Disminución de peso de las ratas durante la inducción de la DM con estreptozotocina. (* n=4; p< 0.05).

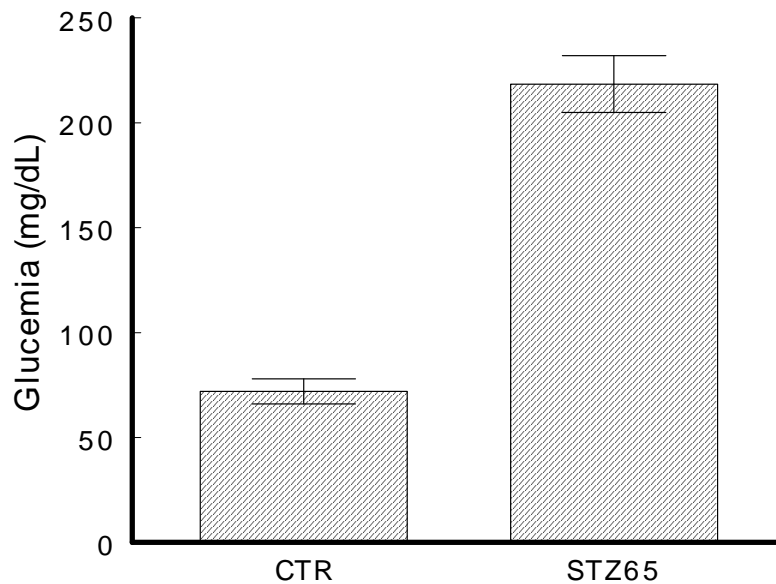


Figura 5. Glucosa sanguínea de las ratas tratadas con estreptozotocina (65 mg/kg, vía i.p.).(* n=4; p< 0.05). CTR= Grupo Control STZ= Grupo tratado con estreptozotocina

10.4 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO

El extracto etanólico tuvo una disminución de la glucosa sanguínea de un 16.7% en ratas diabéticas con una dosis de 40 mg/kg, vía i.p. (Figura 6). La disminución de la glucemia al administrar tolbutamida 40 mg/kg, vía oral, fue de 377 ± 42 a 291 ± 29 en comparación con la obtenida de la fracción clorofórmica del extracto etanólico de *Sedum praealtum* a las 24 horas (Figura 6).

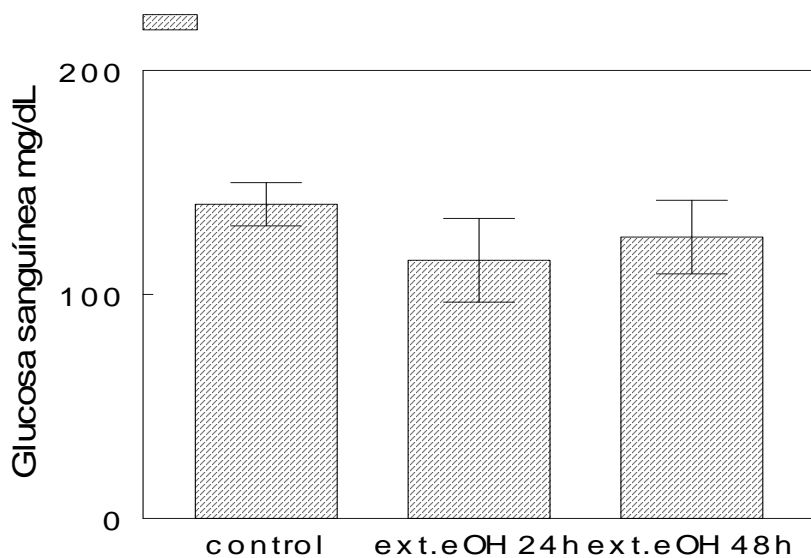


Figura 6. Muestra los niveles de glucosa sanguínea después de la aplicación del extracto etanólico en dosis de 40 mg/kg vía i.p de *Sedum praealtum* en ratas diabéticas. (* n=4; p< 0.05).

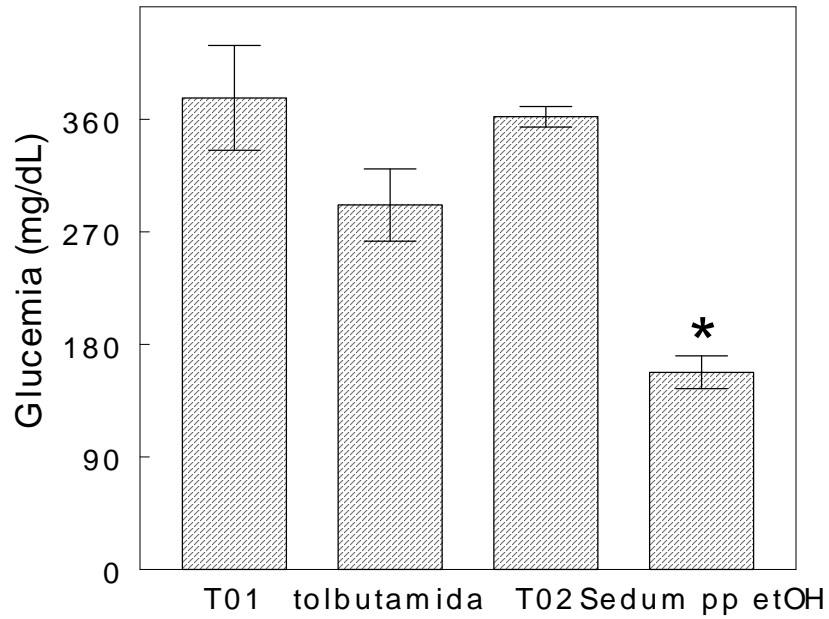


Figura 7. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *S. praealtum*. Comparación del efecto hipoglucemiante de la fracción clorofórmica de *S. praealtum* (40 mg/kg), con el de la tolbutamida (40 mg/kg). (* n=4; p< 0.05).

T01= Niveles de glucosa sanguínea a las 24 horas con tolbutamida. T02= Niveles de glucosa a las 24 horas con extracto etanólico.

10.5 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA DEL EXTRACTO ETANÓLICO

La fracción clorofórmica del extracto etanólico mostró una reducción del 41.3% en dosis de 300 mg/kg, vía i.p., en ratas diabéticas disminuyendo la glucosa sanguínea de 218 ± 18 a 128 ± 16 a las 24 h (Figura 8).

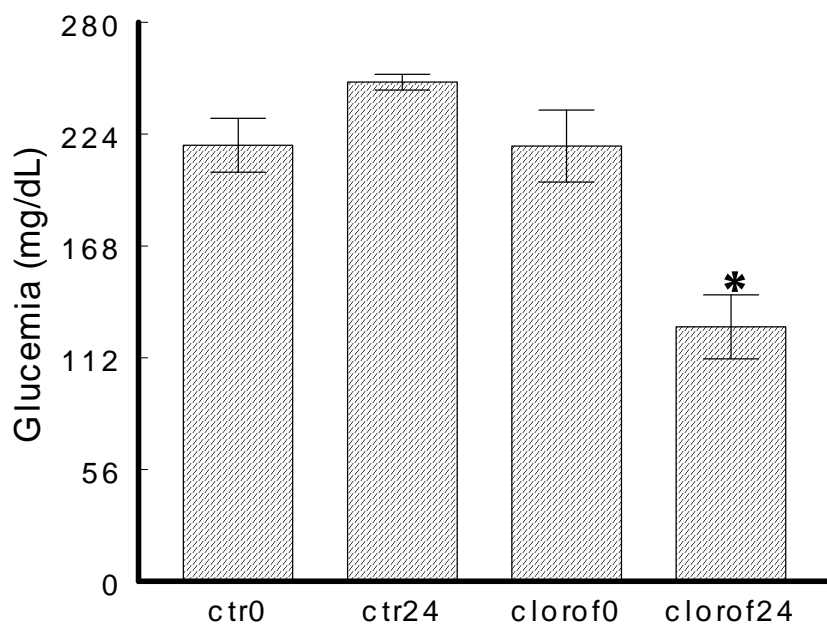


Figura 8. Efecto hipoglucemiante de la fracción clorofórmica de *S. praealtum*. Glucemia de ratas diabéticas después del tratamiento con *S. praealtum* (fracción clorofórmica) 300 mg/kg (vía i.p.) (* n=4; p< 0.05).

10.6 Longitud de coloración en cromatografía de capa fina

Al realizar la cromatografía en capa fina de la fracción soluble en cloroformo del extracto etanólico y medir su longitud al ser arrastrada por la mezcla de diferentes eluyentes se obtuvieron los siguientes datos:

Mezcla de eluyentes	Proporción	Valor de Rf.
CHCl ₃ -CH ₃ OH	3:2	1.0
CHCl ₃ -C ₆ H ₆	9:1	0.66

Tabla 6. Cromatografía en capa fina de sílica gel 660 de la fracción clorofórmica del extracto etanólico de *Sedum praealtum*.

10.7 COLORACIÓN DE LA FRACCIÓN CLOROFÓRMICA BAJO LUZ UV

Al realizar la cromatografía en capa fina de la fracción soluble en cloroformo del extracto etanólico y medir su razón de frente (Rf) al ser arrastrada por la mezcla de eluyentes se obtuvo lo siguiente:



Figura 9. Se realizó la separación cromatográfica en capa fina de sílica gel G60 con mezcla de eluyentes cloroformo-metanol 9:1 y se observó la fracción mostrada que al parecer corresponde a la clorofila con un valor de Rf de 0.45.

10.8 Efecto hipoglucemiante de la fracción 2 clorofórmica separada por columna.

De la cromatografía en columna en Sílica gel de la fracción soluble en cloroformo del extracto etanólico de las hojas de *S. praealtum* se obtuvieron 13 fracciones; de las cuales, al ensayar su efecto hipoglucemiante, se observó que las fracciones 2 y 12 tuvieron disminuciones de 140 ± 14 a 70.5 ± 20 (49.6%) para la fracción 2 a las 24 h y de 128 ± 15 a 119 ± 43 en la fracción 12 al mismo tiempo, mostrando con ello un mejor resultado con la fracción 2 (figura 10).

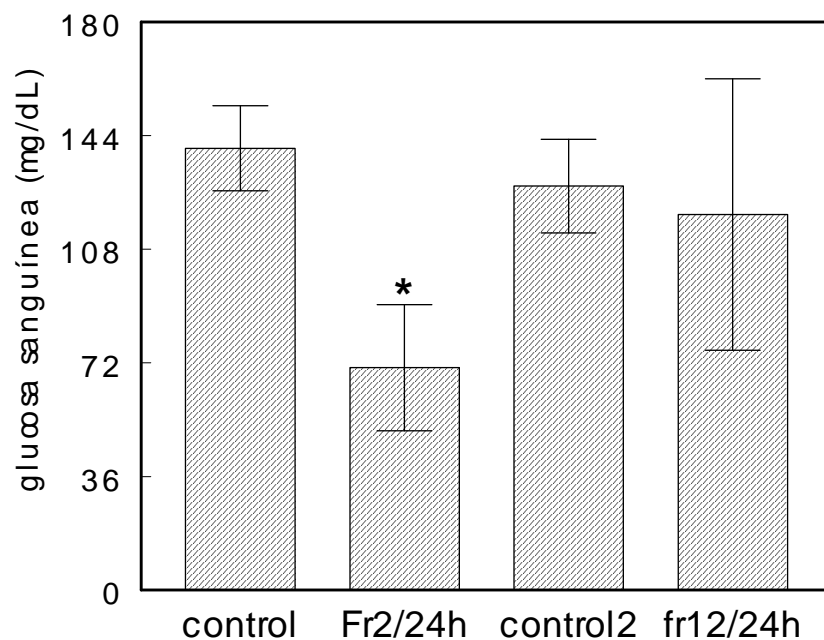


Figura 10. Efecto hipoglucemiante de las fracciones 2 y 12 separadas por cromatografía en columna con la mezcla de eluyentes cloroformo metanol 5:1 de la fracción clorofórmica del extracto etanólico de *Sedum praealtum* sobre la glucemia de ratas diabéticas por inducción con estreptozotocina (65 mg/kg, vía i.p.) (* n= 4; p<0.05).

10.9 Pruebas químicas para identificación de flavonoides

Al realizar las pruebas cualitativas se encontró lo siguiente:

Reacción	Resultado
Flavonoides Hidróxido de amonio (sol. Alcalina)	Negativo
Flavonoides HCL	Positivo
Flavonoides Sol. Etanólica de Cloruro Férrico	Positivo
Reactivo de Folin en medio alcalino	Positivo para grupos fenólicos
Alcaloides Reactivo de Dragendorft	Negativo, sin precipitado

Tabla 7. Resultado de las pruebas químicas realizadas a la fracción clorofórmica del extracto etanólico de *Sedum praealtum*.

11. DISCUSIÓN

En forma general se observó que los extractos acuosos (licuado y té) de las hojas frescas de *Sedum praealtum* mostraron una disminución significativa de un 39% a los 90 minutos en la glucosa sanguínea en dosis de 100 mg/kg siendo el licuado el responsable de este efecto, probablemente debido a que los compuestos activos actúan con mayor eficacia al no someterlos a temperaturas elevadas (figura 1). Por lo que se refiere al extracto etanólico este mostró un efecto hipoglucemiante de un 16.7% y de un 56% en su fracción clorofórmica en dosis de 40 mg/kg y 300 mg/kg (Fig. 4 estreptozotocina y 6 ext. Etanólico 40 mg/Kg) respectivamente, por la vía intraperitoneal, manteniéndose el efecto a las 24 y 48 h.

Los resultados obtenidos de la fracción 2 aislada de la fracción clorofórmica del extracto etanólico mostró una disminución del 50% en la glucosa sanguínea en dosis de 65 mg/kg lo que indica que, en efecto, el metabolito responsable de dicha actividad se encuentra en esta fracción, ya que al probar anteriormente toda la fracción clorofórmica sin subfraccionar también se obtuvieron resultados similares y ahora al separarla y probarla fraccionadamente se corrobora ese dato.

El efecto obtenido del extracto acuoso administrado por vía oral en ratas normoglucémicas puede deberse a que la absorción de los compuestos activos de *S. praealtum* es más retardada por dicha vía (Fig. 1). Por lo que corresponde a la fracción clorofórmica ésta mostró una disminución significativa en los niveles de glucosa sanguínea, pudiera deberse a que la vía de absorción intraperitoneal es más eficaz que la oral ya que se observaron resultados en un periodo de tiempo menor al mostrado por la vía oral. Cabe señalar que posiblemente el compuesto hipoglucemiante activo se deba a la participación de algún metabolito secundario que debido a su absorción se requiera una dosis mayor para que se observen mejores resultados por la vía oral.

Tal metabolito identificado correspondiente a la fracción 2 pertenece al grupo de los flavonoides, según las pruebas químicas específicas realizadas al extracto y las obtenidas en las cromatografías de capa fina al ver su patrón de coloración bajo luz UV y separadas mediante cromatografía en columna. Además

se tienen referencias de que algunos flavonoides participan en la disminución de los niveles de glucosa sanguínea.

La quercetina normaliza el nivel de la glucosa sanguínea, aumenta el contenido de glucógeno hepático y reduce la concentración de colesterol y LDL sérico en ratas diabéticas por aloxana. Un efecto benéfico de la quercetina es mejorar las cataratas diabéticas por inhibir la aldosa reductasa. Tiene actividad agonista de los PPAR γ . El papel fisiológico del PPAR- γ es la de mantener los niveles de expresión adecuados de moléculas clave en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como de otras proteínas involucradas en la transducción de las señales desencadenadas por la insulina. Por ejemplo la producción y traslocación de transportadores de glucosa (GLUT 1 y 4) lo cual podría explicar la disminución de la resistencia a la insulina en individuos que utilizan estas drogas (Osabede *et al.*, 2005).

Otro flavonol es la kaempferitrina, encontrada como el principio activo hipoglucemiante en la planta antidiabética *Bauhinia forficata* (pata de vaca) (de Sousa y col., 2004). Kim y col. (2004) determinaron que el mecanismo de acción de los glucósidos de flavonol (derivados de la quercetina y del kaempferol) encontrados en la planta antidiabética *Eucommia ulmoides* era inhibir el proceso de glicación de proteínas.

La aparición de este grupo de metabolitos secundarios es de suma importancia ya que algunos estudios como los de Andrade-Cetto y col, (2005) atribuyen el efecto hipoglucemiante a plantas con este tipo de compuestos, así como al ácido clorogénico y la isoorientinina con propiedades antioxidantes y se sabe que algunas especies que originalmente se usan para desordenes del hígado también se emplean como diuréticos.

Sin embargo, aún no es posible conocer el mecanismo de acción de cómo los flavonoides pueden actuar como antioxidantes y ayudar a la secreción de insulina del páncreas, por lo cual se deben realizar más estudios para desarrollar fitomedicina usada en el control de la DM tipo 2 y así poder reducir considerablemente el número de personas con este padecimiento, ya que en el

servicio de urgencias del Hospital General de México se registro que alrededor de un tercio de los casos en un año fue por problemas relacionados a la diabetes..

Para determinar el o los mecanismos de acción de un producto vegetal antidiabético, como los extractos de *Sedum praealtum* se requiere que se aísle e identifique el o los principios activos hipoglucemiantes presentes en el extracto. Según Ivora y col, (1989), el mecanismo de acción de las plantas hipoglucemiantes puede ser:

- Actuando sobre las células β pancreáticas y estimulando la secreción de insulina .
- Inhibiendo las células α en la secreción de glucagón.
- Inhibiendo la acción de algunos factores u hormonas hiperglucemiantes.
- Incrementando los efectos de la insulina a nivel de receptores.
- Inhibiendo la enzima que degrada a la insulina (supresión de la insulinaasa).
- Modificando directamente al metabolismo de la glucosa.

Actuando como sustituto de la acción de la insulina.

Cabe mencionar que es necesario también crear un acuerdo entre las instituciones de salud pública y la sociedad en general para tomar medidas respecto al consumo excesivo de productos con un alto contenido de azúcar como los comúnmente llamados “refrescos” que prácticamente se consumen en casi cualquier hora y lugar a lo largo de la República Mexicana. Es por eso que se hace necesario que exista una estricta regulación gubernamental en cuanto al contenido de azúcar en estas bebidas, así como promover el ejercicio y el no sedentarismo entre los habitantes de las ciudades.

Es también necesario que las unidades de investigación en el país fomenten el estudio de las plantas popularmente usadas en el tratamiento de la DM con proyectos en los que se incluyan el estudio de los mecanismos de acción así como las dosis recomendadas y su mejor modo de preparación de dichas plantas y así poder combatir de manera más eficiente y con menos costos algunos de los problemas crónicos de salud pública de la actualidad, además de que también se podrían crear instituciones apropiadas que garanticen el desarrollo

sustentable de las especies usadas y crear además beneficios económicos al poder exportarse.

Se sabe que México es uno de los países megadiversos que por contar con una gran variedad de recursos biológicos y ser un crisol de muchas culturas, permite suponer que no existen estudios realizados de todas las plantas ni de todos los remedios de la medicina tradicional popular, por ello, es necesario generar mayor información en publicaciones de divulgación popular y científica que hablen acerca de la utilización de la planta *Sedum praealtum* Adolfo De Candul, conocida como “siempreviva” y de muchas más de las cuales no existen registros oficiales para validar su uso y efecto hipoglucemiante.

Los estudios que se realizan en torno a las propiedades medicinales de las plantas permiten conocer el acervo florístico con el que cuenta nuestro país para llevar a cabo los tratamientos que se usan en la medicina tradicional popular, así como las propiedades terapéuticas que están presentes en ellas, sin embargo, éste estudio nos permitió también conocer que, a pesar de que existen trabajos realizados en México de algunas plantas ya mencionadas; el nopal, la sábila, el níspero y la tronadora son las plantas que más se utilizan para tratar la DM, haciendo evidente que se conoce poco la utilización de otro tipo de plantas con el mismo fin, y debido a que tampoco se saben las dosis suficientes para que estas produzcan su efecto son necesarios estudios más detallados y completos para poder llevar a cabo su utilización con fines terapéuticos y de manera benéfica a la sociedad.

12. CONCLUSIONES.

La fracción clorofórmica del extracto etanólico de las hojas frescas de *S. praealtum* por vía intraperitoneal tiene efecto hipoglucemiante en dosis de 300 mg/kg en ratas diabéticas.

La fracción 2 de la fracción clorofórmica del extracto etanólico contiene flavonoides y tiene actividad hipoglucemiante en dosis de 65 mg/kg por vía intraperitoneal.

Se valida el uso de las hojas de *S. praealtum* para el control de la DM en la medicina tradicional.

Como perspectiva a desarrollar se encuentra la purificación del flavonoide situado en la fracción activa, así como la estructura y su método de acción en el organismo.

APENDICE 1

El Principio del procedimiento es el siguiente:

La glucosa y el oxígeno reaccionan en presencia de glucosa oxidasa produciendo ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. Posteriormente, el peróxido de hidrógeno oxida a los colorantes, en una reacción mediada por la peroxidasa, produciendo un color azul (Marks y Dawson, 1965). La intensidad de este color es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

COMPOSICIÓN

Cada cm de la tira reactiva contienen los ingredientes reactivos en las siguientes concentraciones:

-Glucosa oxidasa	14UI
- Peroxidasa	11UI
-3-metil-2 benzotiazolinona clorhidrato de hidrazona	0.06 mg
-Ácido 3-dimetilaminobenzoico	0.12 mg

13. BIBLIOGRAFÍA

Aguilar, A., Camacho, J.R., Chino, V.S., Jácquez, P., López, V.E. 1994. Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social. Información Etnobotánica. México.

Alarcón-Aguilar, F.J., Roman-Ramos, R. Pérez-Gutiérrez, S. Aguilar-Contreras, A. Contreras-Weber, C y Flores-Sánchez, J.L. 1998. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology.*, 61: 101-110.

Alberti K.G, Zimmet. P.Z. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a who consultation. *Diabetic Med.* 15: 539-53.

Andrade-Cetto, A. 2005. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in treatment of diabetes. *Journal of ethnopharmacology.* 99, 325-348

Cotran, R., Kumar, V., Collins, T. 2001. Patología estructural y funcional. 6ª ed. McGraw Hill interamericana. México.

David, R. 2002. Actividad antiinflamatoria de los extractos de 7 plantas medicinales y del ácido Nordihidroguayaretico, compuesto activo del extracto de *Larrea tridentata* (D.C.) Cov. Tesis de licenciatura en biología. FES Iztacala UNAM.

De Sousa E., Zanatta L., Seifriz I., Creczynski-Pasa TB., Pizcolatti MG., Szpoganicz B., Silva FR. 2004. "Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-(alpha)-diclannoside from *Bauhinia forticata* leaves" *J. Nat. Prod.*; 67 (5) : pag. 829-832.

Dong Wook Kim, Kun Ho Son, Hyeun Wook Chang, KiHwan Bae, Sam Sik Kang and Hyun Pyo Kim. 2003. Anti-inflammatory activity of *Sedum kamtschaticum*. College of Pharmacy, Kangwon National University, Chunchon 200-701, South Korea.

Domínguez, A. 1979. Métodos de investigación fitoquímica. Ed. Limusa. México.

Farnsworth.1993 (en Magos,1999). Estudio farmacológico y químico de los metabolitos secundarios de las semillas de *Casimiroa edulis* responsable de la actividad cardiovascular en roedores. Tesis Medicina. División de estudios de posgrado. UNAM

Gabriel-Suárez, M.A. 2002. Actividad hipoglucemiante de *Tournefortia hirsutissima*. Tesis de licenciatura en biología. FES Iztacala, UNAM.

Guyton,A.C. Hall, J.E. 1997. Tratado de Fisiología Médica. McGraw-Hill Interamericana , México.

Harborne, J.B. 1984. Phytochemical methods. Second Edition. Springer New York. USA.

Hardman, J.G, Limbird, L.E, Molinoff, P.B. Ruddon, R.W. 1996. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. Mac Graw Hill Interamericana. 9ª ed. México.

Hernández-Galicia ,A. Aguilar-Contreras, L. Aguilar-Santamaria, R. Roman-Ramos, A. Chavez-Miranda, L.M. Garcia-Vega, J.L. Flores-Saenz, y Alarcón-Aguilar F,J. 2002. Studies on hypoglycemia activity of mexican medicinals plants. Proc. West. Pharmacol., Soc. 45: 118-124.

Islas-Andrade, S., Revilla-Monsalve, M.C., De la Peña, J.E., Polanco, A.C., Palomino, M.A., Velasco, A.F. 2000. Streptozotocin and alloxan in experimental

diabetes : comparison of the two models in rats. *Acta histochemica et cytochemica* 33, 201-208.

Ivora , M., Payá, M., Villar , A., (1989). A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 27: 243-275.

Kecskemeti, V., Bagi, Z. Pacher, P., Posa, I., Kocsis, E., Koltai, M.Z. 2002. New trends in the development of oral antidiabetic drugs. Department of pharmacology and pharmacotherapy. Semmelweis University. Budapest. Hungary 1: 53-71

Kim,H., Moon,B., Lee, H., Choi, D. 2004. Flavonol glycosides from leaves of *Eucommia ulmoides* O. with glycation inhibitory activity. *Journal of ethnopharmacology* 93:227-230

Lehninger, A. 1996. *Bioquímica*. Omega. México.

Marcks V, Dawson A.1965. Rapid stick method for determining blood glucose concentration. *British Medical Journal*. 1: 293.

Merino,F. Dura,Ma. 1998. *Enfermería medico-quirúrgica*. 66: 1684-1704.

Meyer, P. 1985. *Fisiología Humana*. Salvat. Barcelona.España

Osadebe, P.O. Okide, G.B. Akabogu. I.C. 2004. Study on anti-diabeticactivities of crude methanolic extracts of *Loranthus micranthus* (Linn.) sourced from five different hot trees. *Journal of Pharmacology* 95: 133-137.

Pozos, R. 2002. *Las plantas medicinales del Jardín Botánico (JABRIZ)*. Tesis de licenciatura en Biología. FES Iztacala. UNAM.

Silva, T. Montellano, H. Castro, E. 1996. Estudio fitoquímico y actividad farmacológica anticonceptiva del extracto crudo de *Sedum praealtum*. Departamento de Farmacia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Apartado 42-186, México, D.F. 11340, México.

Stuart, C.A., Furlanetto, R.W., Lebovitz, H.E.1979. The Insulin receptor of embryonic chicken cartilage. *Journal of Endocrinology* 105: 1293-1302.

<http://www.inegi.gob.mx>

<http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/publicaciones/sintesis/EfectosCI E.pdf>