



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

BIOMEDICINA

**ESTUDIO CRÓNICO DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO  
ACUOSO DE LA PARTE AÉREA DE *Ageratina petiolaris* (Moc. & Sessé ex DC.)**

**R.M. King & H. Rob. EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS STZ**

# TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

PRESENTA:

**GABRIELA SÁNCHEZ VILLASEÑOR**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ADOLFO ANDRADE CETTO**

FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM

**COMITÉ TUTOR: DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ**

FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM

**DRA. NADIA JUDITH JACOBO HERRERA**

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO ENERO, 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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





# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

BIOMEDICINA

**ESTUDIO CRÓNICO DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO  
ACUOSO DE LA PARTE AÉREA DE *Ageratina petiolaris* (Moc. & Sessé ex DC.)**

**R.M. King & H. Rob. EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS STZ**

# TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

PRESENTA:

**GABRIELA SÁNCHEZ VILLASEÑOR**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ADOLFO ANDRADE CETTO**

FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM

**COMITÉ TUTOR: DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ**

FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM

**DRA. NADIA JUDITH JACOBO HERRERA**

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO ENERO, 2019

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DIVISIÓN ACADÉMICA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

OFICIO FCIE/DEP/0010/2019

ASUNTO: Oficio de Jurado

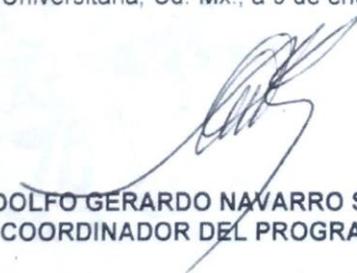
M. en C. Ivonne Ramírez Wence  
Directora General de Administración Escolar, UNAM  
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **22 de octubre de 2018** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** de la alumna **SÁNCHEZ VILLASEÑOR GABRIELA** con número de cuenta **300208793** con la tesis titulada **"Estudio crónico del efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* (Moc. & Sessé ex DC.) R.M. King & H. Rob. en ratas hiperglucémicas STZ"**, realizada bajo la dirección del (la) **DR. ADOLFO ANDRADE CETTO**:

Presidente:	DRA. RACHEL MATA ESSAYAG
Vocal:	DRA. TATIANA FIORDELISIO COLL
Secretario:	DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ
Suplente:	DRA. SONIA MARLEN ESCANDÓN RIVERA
Suplente:	DRA. ALICIA ENRIQUETA BRECHÚ FRANCO

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"**  
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 9 de enero de 2019

  
DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA  
COORDINADOR DEL PROGRAMA



AGNS/VMVA/ASR/mnm

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM, por la oportunidad que me brindó para realizar mis estudios de posgrado.

Al CONACYT por la beca (CVU: 774525) que me otorgó para la realización del presente proyecto.

Al Proyecto de Investigación: PAPIIT IN228216 que lleva por título: “Estudios etnofarmacológicos de plantas mexicanas útiles en el control de la diabetes tipo 2” por el apoyo económico para la realización de los experimentos de este proyecto.

Al Dr. Adolfo Andrade Cetto, ser el Tutor Principal de este proyecto, por brindarme su apoyo, asesoría, el espacio y los consejos necesarios para la realización de este proyecto.

Al Dr. René de Jesús Cárdenas Vázquez y a la Dra. Nadia Judith Jacobo Herrera, miembros de mi Comité Tutor, por brindarme su apoyo, tiempo, guía, experiencia y consejos necesarios durante la realización de este trabajo para complementarlo.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>I</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>II</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
GENERAL.....	5
PARTICULARES.....	5
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>7</b>
GENERALIDADES DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	7
IMPORTANCIA DE LA BÚSQUEDA ETNOFARMACOLÓGICA DE ESPECIES VEGETALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 .....	21
<i>AGERATINA PETIOLARIS</i> (MOC. EX DC.) R.M. KING & H. ROB. ....	30
IMPORTANCIA DE LOS MODELOS <i>IN VIVO</i> PARA EL ESTUDIO DE LA DIABETES .....	40
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>45</b>
MATERIAL .....	45
METODOLOGÍA.....	47
OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS SANGUÍNEOS .....	55
DISEÑO EXPERIMENTAL (DIAGRAMA DE FLUJO).....	57
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>58</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>LITERATURA CITADA .....</b>	<b>68</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. NÚMERO DE PERSONAS CON DIABETES EN TODO EL MUNDO Y POR REGIÓN EN 2017 Y 2045 .....	8
FIGURA 2. PAÍSES/TERRITORIOS CON MAYOR NÚMERO DE PERSONAS CON DIABETES, 2017 Y 2045 .....	8
FIGURA 3. PREVALENCIA DE DIABETES EN MÉXICO DE 2000 A 2016.....	9
FIGURA 4. PATOFISIOLOGÍA DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 [TOMADO DE STUMVOLLET AL., 2005].....	15
FIGURA 5. <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> [TOMADA DE WWW.TROPICOS.ORG, 2018] .....	33
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> [MODIFICADA DE CONABIO, 2018].....	34
FIGURA 7. ÁCIDO CLOROGÉNICO.....	37
FIGURA 8. D- <i>CHIRO</i> -INOSITOL .....	38
FIGURA 9. STZ (2-DESOXI-2(3-METIL-3-NITROSUREA)-D GLUCOPIRANOSA).....	43
FIGURA 10. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA STZ [MODIFICADO DE SZKUDELSKI, 2001] .....	43
FIGURA 11. EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE EN EL MODELO STZ DIAGRAMA DE FLUJO.....	57

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> [MODIFICADA DE ADA, 2018] .....	11
TABLA 2. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES [ADA, 2018].....	17
TABLA 3. COMPUESTOS DE ORIGEN VEGETAL DE IMPORTANCIA MÉDICA .....	24
TABLA 4. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> .....	30
TABLA 5. SINONIMIAS DE <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> .....	30
TABLA 6. NOMBRES COMUNES DE <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> .....	31
TABLA 7. USOS DE <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> .....	35
TABLA 8. ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS DE <i>AGERATINA PETIOLARIS</i> .....	39
TABLA 9. TIPOS DE MODELOS EXPERIMENTALES PARA DIABETES .....	40
TABLA 10. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS CON SU TRATAMIENTO Y DOSIS CORRESPONDIENTE.....	53
TABLA 11. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CADA GRUPO.....	54
TABLA 12. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA TODOS LOS GRUPOS.....	54
TABLA 13. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA TODOS LOS GRUPOS .....	54
TABLA 14. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE AP SOBRE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN RATAS STZ.....	59
TABLA 15. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE AP SOBRE LOS NIVELES DE HB1C EN RATAS STZ .....	61
TABLA 16. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE AP SOBRE LOS NIVELES DE TG EN RATAS STZ .....	62

## ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANOVA	Análisis de varianza
Ap	<i>Ageratina petiolaris</i>
Ca <sup>2+</sup>	Calcio
Hg	Control Hiperglucémico
Hg+F	Control Hiperglucémico+Fármaco
Ng	Control Normoglucémico
CONABIO	Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DER	<i>Drug extract ratio</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
Hg+Ap	Experimental Hiperglucémico + extracto acuoso de <i>Ageratina petiolaris</i>
FMD	Federación Mexicana de Diabetes
FPG	Glucosa plasmática en ayuno ( <i>Fasting plasma glucose</i> )
GLUT2	Transportador de glucosa isoforma 2
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glicada
HO	Hipoglucemiantes Orales
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IR	Receptor de insulina
i.v.	Intravenosa
K <sup>+</sup>	Potasio
MT	Medicina Tradicional
OGTT	Prueba oral de tolerancia a la glucosa ( <i>oral glucosetolerance test</i> )
OMS	Organización Mundial de la Salud
PG	Glucosa plasmática ( <i>Plasma glucose</i> )
PM	Plantas medicinales
RI	Resistencia a la insulina
STZ	Estreptozotocina
SUR 1	Receptor de sulfonilureas
SU	Sulfonilureas
SSA	Secretaría de Salud/México
WE	Extractoetanol-agua
WHO	<i>World Health Organization</i>



## RESUMEN

El presente trabajo se enfocó en determinar el efecto hipoglucemiante crónico del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob. Dicha planta es empleada de forma tradicional para tratar la diabetes *mellitus* tipo 2 en México. Para ello, se desarrolló un estudio, en el cual se administró dicho extracto a una dosis de 160 mg/kg de peso corporal por día, durante 42 días, en ratas con hiperglucemia inducida químicamente (STZ). Como fármaco control se utilizó Glucovance® 500 mg/5 mg, metformina/glibenclamida. El análisis del efecto hipoglucemiante se realizó con base en la determinación cuantitativa semanal de los niveles de glucosa en sangre. Además, cada dos semanas se realizó la medición del porcentaje de hemoglobina glicada en sangre y de los niveles de triglicéridos en sangre. El análisis de los resultados mostró que la administración diaria del extracto acuoso de *A. petiolaris* ejerce un efecto hipoglucemiante significativo sobre los niveles de glucosa en sangre de ratas STZ durante el periodo de administración. El extracto administrado también presentó un efecto hipoglucemiante sobre el porcentaje de hemoglobina glicada en ratas hiperglucémicas. Los resultados obtenidos corresponden con el uso tradicional de la planta como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, lo que permite contribuir al entendimiento de los aspectos etnofarmacológicos de la planta.



## ABSTRACT

This document was focused on determining the hypoglycemic effect of the aqueous extract of the aerial part of *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex. DC.) R.M. King & H. Rob., in the long-term. This plant is used in a traditional way to treat diabetes *mellitus* type 2 in Mexico. For this, a chronic test was developed, in which the extract was administered at a dose of 160 mg / kg of body weight, for 42 days, in STZ rats with chemically induced hyperglycemia. As a control drug, Glucovance® (500 mg / 5 mg, metformin / glibenclamide) was used. The analysis of the hypoglycemic effect were made based on the quantitative determination of weekly blood glucose levels. In addition, the percentage of glycated hemoglobin in blood and triglyceride levels in blood was measured every two weeks. The analysis of the results showed that the daily administration of the extract of *A. petiolaris* exerts a significant hypoglycaemic effect on the blood glucose levels of STZ rats during the administration period. The administered extract also had a hypoglycemic effect on the percentage of glycated hemoglobin in hyperglycemic rats. The results obtained correspond to the traditional use of the plant as a coadjuvant in the treatment of diabetes, contributing to the understanding of the ethnopharmacological aspects of the plant.



## INTRODUCCIÓN

Tanto el número de casos como la prevalencia de diabetes han aumentado progresivamente en los últimos decenios, la diabetes *mellitus* (**DM**) presentándose a edades más tempranas y afectando a gran parte de la población mundial (*World Health Organization (WHO)*, 2016<sup>a</sup>).

La diabetes *mellitus* es una afección crónica que se produce cuando se presentan niveles elevados de glucosa en sangre debido a que el organismo deja de producir o no produce suficiente insulina, o no logra utilizar dicha hormona de modo eficaz (*International Diabetes Federation (IDF)*, 2017).

La diabetes *mellitus* tipo 2 (**DM2**) representa alrededor del 90 % del total de casos de dicha afección, (*American Diabetes Association (ADA)*, 2018<sup>a</sup>).

En la DM2 la hiperglucemia es el resultado de una producción inadecuada de insulina y a la incapacidad del organismo de responder plenamente a dicha hormona, a la que se le denomina resistencia a la insulina (**RI**), influida por factores tanto genéticos como ambientales. A medida que aumenta la RI, se presenta un aumento compensatorio en la secreción pancreática de insulina y la función de las células  $\beta$  del páncreas disminuye gradualmente. Este estado de glucemia elevada se encuentra asociado a complicaciones vasculares (*WHO*, 2016; Pinhas-Hamiel & Zeitler, 2007).

Para retrasar y disminuir estas complicaciones, se requiere de un control óptimo de la glucemia dentro de los parámetros recomendados: modificando el estilo de vida, empleando un tratamiento con hipoglucemiantes orales (**HO**), ya sea en monoterapia, en combinación con otros HO o en combinación con insulina (*American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology - Medical Guidelines (AAACE/ACE)*, 2015; Cheng & Fantus, 2005).

Entre los principales HO se encuentran: la glibenclamida que se caracteriza por promover la secreción de insulina preformada de las células  $\beta$  pancreáticas; y la metformina que inhibe la gluconeogénesis y aumenta la captación de glucosa por el músculo esquelético (Lebovitz, 2007; Escorcía, 2009). Estos mismos fármacos se utilizaron como control positivo en el presente trabajo.



Las plantas han representado una potencial fuente de tratamientos, la metformina es un ejemplo de un fármaco cuya historia está ligada a *Galega officinalis* (planta que John Hill, en 1772, la reportó para tratar los síntomas de la diabetes) así como a la síntesis de la guanidina (presente en *G. officinalis*) y de sus derivados (Shenfield, 2013; Bailey, 2017).

Se estima que a nivel mundial hasta un 60 % de la población emplea medicamentos tradicionales herbarios para su atención primaria de salud (WHO, 2018<sup>a</sup>; Correa, 2002; Gupta, *et al.*, 2016).

En México también se emplean las plantas medicinales para el tratamiento de algunas enfermedades como la diabetes. Aunado a esto, en México las instituciones educativas y de investigación muestran un desarrollo progresivo en el campo de la investigación de las plantas medicinales, la etnofarmacología, la cual señala un número creciente de especies vegetales empleadas para el tratamiento de la DM2. Éstas presentan un potencial de desarrollo de conocimiento que contribuye a la búsqueda y comprensión de nuevos tratamientos contra la enfermedad.

Entre las principales 306 especies de plantas con reporte de uso tradicional para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, se encuentra la *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005).

Adicionalmente, se cuenta con antecedentes etnofarmacológicos que han determinado que el extracto acuoso de *A. petiolaris* tiene efecto hipoglucemiante en ensayos agudos y antecedentes fitoquímicos que han logrado identificar y probar sus compuestos mayoritarios en ensayos agudos. Hasta el momento no existen estudios que evalúen el efecto hipoglucemiante a largo plazo del extracto de *Ageratina petiolaris*.

Por dicha razón, el planteamiento de la presente investigación se establece, se define y se desarrolla como parte de un proyecto que se centra en la búsqueda de especies vegetales de uso tradicional para tratar la diabetes, y en probar su potencial efecto hipoglucemiante.

Se tiene como objetivo determinar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob., administrado de forma crónica en ratas STZ.



## OBJETIVOS

### GENERAL

- **Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob. administrado crónicamente a ratas STZ.**

### PARTICULARES

- Determinar y comparar los niveles de glucosa en sangre semanalmente, el porcentaje de la hemoglobina glicada (% HbA<sub>1c</sub>) y la concentración de triglicéridos a lo largo de 42 días, tanto en las ratas incluidas en los grupos controles como en las ratas del grupo experimental.



## HIPÓTESIS

- La administración crónica, vía oral, del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris*, a una dosis de 160 mg/kg al día durante un periodo de 42 días, tendrá un efecto hipoglucemiante significativo, ejercerá una disminución significativa sobre los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> y disminuirá los niveles de triglicéridos en sangre en ratas del modelo STZ con hiperglucemia inducida durante el experimento crónico.



## ANTECEDENTES

### GENERALIDADES DE LA DIABETES MELLITUS

#### **Diabetes mellitus**

De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes (**IDF**, por sus siglas en inglés), la diabetes *mellitus*, es una afección crónica que se produce cuando se tienen niveles elevados de glucosa en sangre (*International Diabetes Federation (IDF)*, 2017). Esto se debe a que el organismo deja de producir o no produce suficiente insulina o no logra utilizar dicha hormona de modo eficaz.

#### **Epidemiología**

La diabetes *mellitus* es una epidemia global. Se trata de una de las mayores emergencias sanitarias del siglo XXI. Se encuentra entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial. La *IDF* estimó que en el año 2000 era de aproximadamente 151 millones el número de personas adultas con diabetes (en el grupo de edad de 20 a 79 años) y para 2017, se reportaron 425 millones de personas que vivían con esta enfermedad (lo que representó el 8.8 % de la población adulta) (*IDF*, 2015; *IDF*, 2017).

Asimismo, la *IDF* proyecta que para el 2045 el número de personas diabéticas se podría incrementar a 693 millones si no se implementan medidas adecuadas. Se calcula que más de un tercio de los casos de diabetes se debe al crecimiento y envejecimiento de la población; un 28 %, a un aumento de la prevalencia por edades; y un 32 %, a la interacción de estos dos factores (*IDF*, 2015; *IDF*, 2017).

La **diabetes mellitus tipo 2** es el tipo de diabetes más común; presente entre el 90 % de la población que padece algún tipo de diabetes, por lo que representa un problema sanitario mundial. Además se asocia con los cambios culturales, sociales y con el envejecimiento de la población (*World Health Organization (WHO)*, 2016).

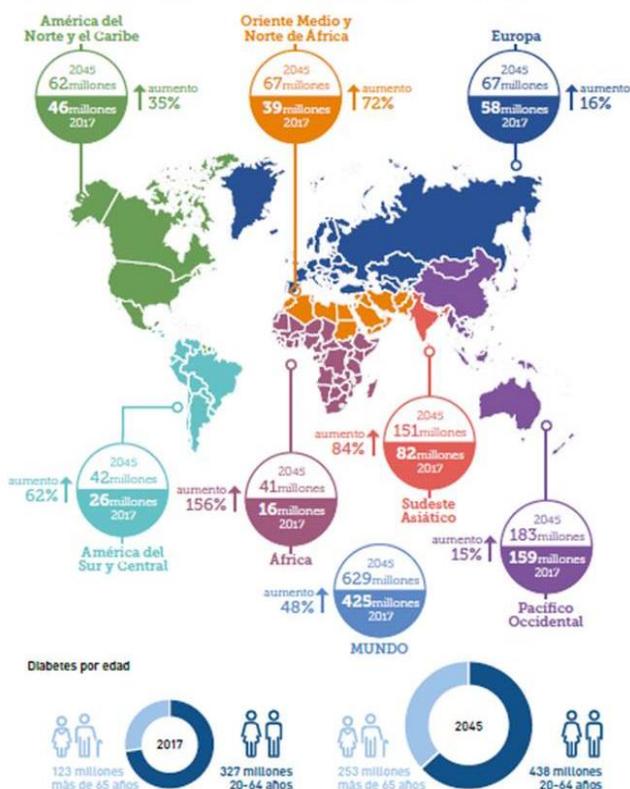


Figura 1. Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región en 2017 y 2045 (20-79 años)  
[Tomado de *IDF*, 2017]

México ocupó el lugar número 5 en 2017, con 12 millones de adultos con diabetes (20-79 años) y se estima que para el año 2045 ocupará el lugar número 4 con 21.8 millones de personas con diabetes (*IDF*, 2017).

Países/territorios con mayor número de personas con diabetes (20 a 79 años). 2017 v 245.

2017			2045		
Clasif.	País/ territorio	Número de personas con diabetes	Clasif.	País/ territorio	Número de personas con diabetes
1	China	114,4 millones (104,1-146,3)	1	India	134,3 millones (103,4-165,2)
2	India	72,9 millones (55,5-90,2)	2	China	119,8 millones (86,3-149,7)
3	Estados Unidos	30,2 millones (28,8-31,8)	3	Estados Unidos	35,6 millones (33,9-37,9)
4	Brasil	12,5 millones (11,4-13,5)	4	México	21,8 millones (11,0-26,2)
5	México	12,0 millones (6,0-14,3)	5	Brasil	20,3 millones (18,6-22,1)

Figura 2. Países/territorios con mayor número de personas con diabetes (20 a 79 años), 2017 y 2045  
[Tomado de *IDF*, 2017]



De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en 2016 la prevalencia de diabetes fue del 9.4 % en adultos con diagnóstico médico previo de la enfermedad, mientras que en 2012 constituyó el 9.2 % en adultos, y en 2006 fue del 7.3 %, lo que mostró un incremento con respecto a la cifra estimada en la encuesta realizada en el 2000 que dio el 4.6 %. En total, la prevalencia de diabetes en México se ha duplicado en tan solo 16 años (Encuesta Nacional de Salud (ENSA), 2000; ENSANUT, 2006; ENSANUT, 2012; ENSANUT MC, 2016).

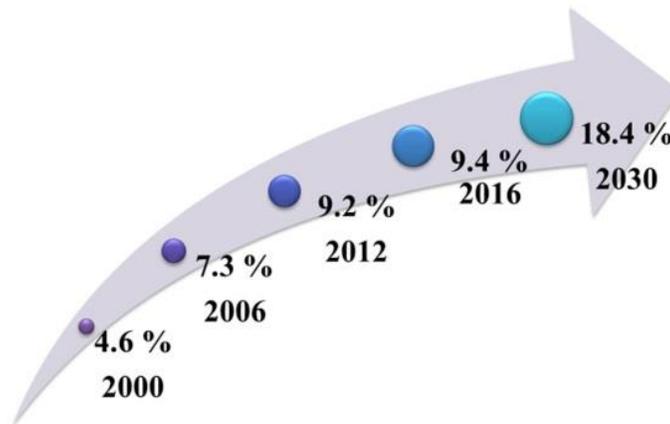


Figura 3. Prevalencia de diabetes en México de 2000 a 2016

Por tratarse de una enfermedad crónica los pacientes con diabetes requieren de tratamiento a lo largo de toda su vida. Por sus características, la diabetes es una enfermedad asintomática principalmente al inicio de la patología; debido a esto, el diagnóstico se establece tardíamente y, como consecuencia, no se trata adecuadamente, lo que ocasiona a su vez más complicaciones. Otro factor que se suma al problema es que la incidencia de la enfermedad cada vez ocurre a edades más tempranas, lo que aumenta el tiempo requerido de tratamiento y el número de personas enfermas en edad laboral. En general, las personas diagnosticadas no presentan mejoría en la calidad de vida (Flores Hernández, Reyes Morales, Reynoso Noverón y Hernández Ávila, 2012; Hernández-Ávila, Gutiérrez y Reynoso-Noverón, 2013).



La *IDF* indica que en el año 2017 la diabetes había generado un impacto económico mundial de 727 000 millones de dólares, lo que corresponde a uno de cada ocho dólares empleados en sanidad (*IDF*, 2017).

En México, se estimó un costo promedio anual por paciente de 707 dólares en 2010, un mayor costo para el paciente con complicaciones. Por otro lado, la ENSANUT estimó un gasto promedio anual en 2008 de 67,000 millones de pesos del sector salud para el tratamiento de pacientes con diabetes y otras enfermedades crónicas (ENSANUT MC, 2016; Rodríguez Bolaños, Reynales Shigematsu, Jiménez Ruíz, Juárez Márquez y Hernández Ávila, 2010).

En este mismo sentido, la Organización Mundial de la Salud (*WHO*, por sus siglas en inglés) considera como prioridad prestar atención especial al aumento de la prevalencia de diabetes y que, de manera extraordinaria, se presenta en los países de ingresos bajos y medianos (*WHO*, 2016). En México, dada la situación actual, surge la Estrategia Nacional para la Prevención y Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes, implementada en el país con un diseño estratégico basado en la promoción de la salud (Secretaría de Salud (*SSA*) México, 2013; ENSANUT MC, 2016).



## Clasificación

La clasificación clínica propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (*ADA*, por sus siglas en inglés) comprende cuatro categorías clínicas mostradas en la tabla 1 (*American Diabetes Association (ADA)*, 2018<sup>a</sup>).

**Tabla 1.**

**Clasificación de la diabetes *mellitus*:**

<b>Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (DM1)</b>	Se caracteriza por presentar destrucción de células $\beta$ del páncreas lo que generalmente conduce a un déficit absoluto de insulina. Afecta frecuentemente a la población joven. Requiere de la administración diaria de insulina.
<b>Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2)</b>	Se caracteriza por la pérdida progresiva de la secreción de insulina generalmente acompañada de resistencia a la insulina.
<b>Diabetes por otras causas</b>	Se caracterizan por otras causas como: <ul style="list-style-type: none"><li>• diabetes neonatal</li><li>• diabetes tipo MODY</li><li>• diabetes por enfermedades del páncreas exocrino</li><li>• diabetes inducida por fármacos</li><li>• diabetes inducida por productos químicos</li></ul>
<b>Diabetes gestacional (DG)</b>	Se caracteriza por presentar diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no fue claramente presente antes de la gestación.

(*ADA*, 2018)



## **Diabetes *mellitus* tipo 2**

La DM2 es una enfermedad metabólica crónico-degenerativa que presenta grados variables de predisposición hereditaria; en su aparición también intervienen diversos factores epigenéticos y ambientales. Se caracteriza por presentar hiperglucemia crónica, debido a trastornos en la secreción o acción de la insulina, con predominancia de cualquiera de las dos características, aunque generalmente se detectan ambas en su manifestación clínica, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Las personas con DM2 suelen presentar resistencia a la insulina en grados variables y, en forma concomitante, una deficiencia en la secreción de insulina de forma relativa, más que absoluta. Las concentraciones de insulina plasmática pueden ser normales o elevadas, pero la condición de resistencia a la misma impide el buen control de la glucemia (SSA, 2010; Barnett y Krell, 2007; DeFronzo *et al.*, 2015).

Este es el tipo más frecuente de diabetes. Al momento en el que se confirma el diagnóstico, los pacientes suelen ser mayores de 30 años, y en general, son pacientes obesos que presentan relativamente pocos síntomas clásicos. A menudo, a lo largo de su vida, ellos no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir, aunque podrían requerirlo en las etapas finales para el control de la glucemia (Barnett y Krell, 2007). La DM2 está relacionada con la obesidad en el momento en que los pacientes desarrollan la enfermedad, por lo que la obesidad es un factor que agrava la enfermedad. A su vez, esta condición sugiere la presencia de resistencia a la insulina; además, se vincula con hipertensión arterial, dislipidemia, aterosclerosis, entre otros (Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2013).



## Fisiopatología de la DM2

En condiciones normales el metabolismo de la glucosa está regulado por una retroalimentación entre la secreción de insulina realizada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans y los tejidos sensibles a la insulina como el hígado, músculo y tejido adiposo. El control de la secreción de insulina está mediado por la propia glucosa y por diversos factores metabólicos, nerviosos, hormonales y en algunos casos por algunos fármacos. La **insulina** y el **glucagon** son las principales hormonas responsables de mantener este control (Kuri Morales *et al.*, 2007). Esta regulación precisa una integración rápida por parte de las células pancreáticas; es decir, deben mantener constante la concentración de glucosa en sangre (**normoglucemia**), para que el organismo humano lleve a cabo de forma normal sus funciones. Por lo tanto, cualquier alteración en el funcionamiento de estas células tiene una repercusión importante en la homeostasis de la glucosa (Henquin, 2007; Kahn, Cooper & Del Prato, 2014). La homeostasis general normalmente se logra a través de un equilibrio del metabolismo de la glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos, con el fin de mantener la normoglucemia y para proporcionar un suministro ininterrumpido de glucosa al cerebro y al organismo (Surya, Salam, & Vallika, 2014; DeFronzo *et al.*, 2015).

La historia natural de la diabetes *mellitus* tipo 2, es decir, el periodo patogénico de la enfermedad, es compleja e implica muchos elementos que actúan en conjunto para causar la enfermedad. Resulta claro que los factores genéticos (predisposición genética) y los factores ambientales (estilo de vida) tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, así como los diferentes mecanismos de regulación génica en distintos órganos y tejidos bajo diferentes condiciones (factores epigenéticos) (Alonso-Magdalena, Quesada, & Nadal, 2011; Tusié Luna, Huerta, Vázquez y Cruz, 2015; Jyothi Kommoju & Mohan Reddy, 2011; Tomkin, 2008).

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes *mellitus* tipo 2 se encuentran: la obesidad, la susceptibilidad genética, los antecedentes obstétricos, una dieta inadecuada, el sedentarismo, el empleo de algunos fármacos y la edad (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 (GGPC), 2008; ALAD, 2013; Poretzky, 2010).



Se sabe que el inicio de la fisiopatología de la diabetes se presenta de 10 a 20 años antes que se determine el diagnóstico de la DM2 (Warram, Martin, MD, Krolewski, Soeldner & Kahn, 1990). Esto es debido a un estado conocido como resistencia a la insulina, que comprende una alteración patológica en la que las células que normalmente respondían ante la presencia de insulina dejan de hacerlo, por lo que se afecta la utilización de glucosa mediada por esta hormona; esto conlleva a la disminución de la efectividad de la hormona en los tejidos muscular, hepático y adiposo por deficiencia en su señalización (Leahy, 2005; Olivares Reyes y Arellano Plancarte, 2008; SSA, 2010). Sin embargo, la presencia de RI no necesariamente evoluciona a DM2 (Despres *et al.*, 1996).

El desarrollo de la enfermedad comprende una etapa de adaptación, en la que la glucemia se mantiene en los niveles normales gracias al aumento de la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas (hiperinsulinemia). Y una etapa en la que se establece el fallo de las células  $\beta$ , cuando los procesos de glucotoxicidad y de lipotoxicidad culminan en apoptosis de estas células. Esta etapa generalmente coincide, debido a sus efectos fisiológicos, con el establecimiento del diagnóstico.

Finalmente, durante la RI se presenta un descenso tanto en los efectos metabólicos de la insulina como en sus efectos supresores sobre la producción endógena de glucosa. Sus efectos estimuladores actúan sobre la captación periférica de glucosa (principalmente por el músculo esquelético), sobre la síntesis de glucógeno y sus efectos inhibidores, sobre la lipólisis en tejido adiposo. Lo que conduce al aumento anormal del nivel de glucosa en la sangre (Hawkins & Rossetti, 2007; Surya, Salam, & Vallika, 2014).

Una vez que las concentraciones de glucosa en sangre presentan un aumento, se deduce que la RI está establecida, debido a un descenso continuo en la función de las células  $\beta$ . El deterioro progresivo en la función de estas células es el resultado del avance progresivo de esta alteración, así como de la intolerancia a la glucosa. Por ello, la hiperglicemia postprandial es causada por la pérdida de secreción de insulina y la baja supresión de la producción hepática de glucosa después de las comidas, debido a la deficiencia de insulina y exceso de glucagón (Figura 4) (Stumvoll, Goldstein, & van H, 2005; Kahn, Cooper, & Del Prato, 2014).

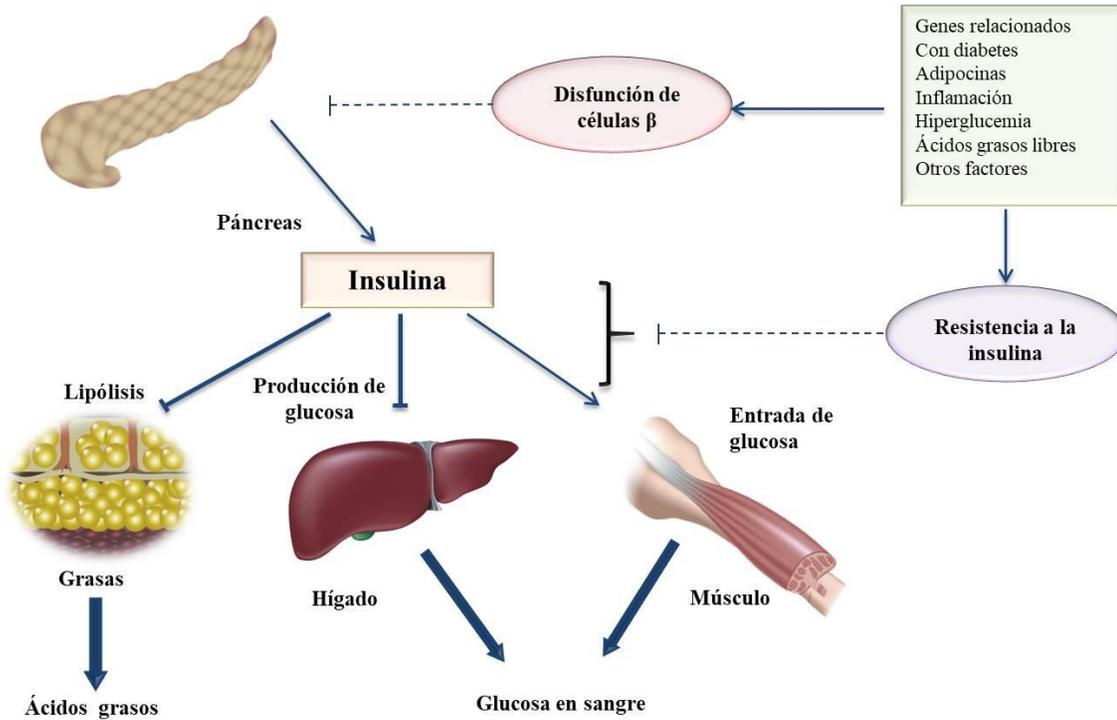


Figura 4. Patofisiología de la diabetes *mellitus* tipo 2 [Tomado de Stumvoll *et al.*, 2005]

La RI a nivel de los adipocitos conduce a la lipólisis sin restricciones y a la elevación de ácidos grasos libres circulantes. El aumento en los ácidos grasos libres, a su vez, disminuye aún más la respuesta de la insulina en músculo esquelético y la función de las células  $\beta$ , mientras que provoca el aumento en la producción hepática de glucosa, a lo que se le denomina lipotoxicidad. Asimismo, la glucosa genera toxicidad, lo que resulta en la hiperglucemia descontrolada que reduce aún más la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina pancreática, proceso conocido como glucotoxicidad (AACE, 2012).

En las personas con diabetes *mellitus* tipo 2 se presenta un patrón lipídico característico que repercute en el incremento de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que a su vez tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Se trata de un aumento moderado en la concentración de triglicéridos, descenso de la concentración del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y aumento en la concentración de partículas de baja densidad (colesterol LDL), a lo que se le conoce como **dislipidemia aterogénica** (Pedro-Botet, Benaiges y Pedrago, 2012).

La diabetes *mellitus* tipo 2 presenta una larga etapa asintomática preclínica que con frecuencia cursa sin ser detectada durante muchos años, debido a que la hiperglucemia se



presenta de forma gradual. Esto incrementa el riesgo de presentar complicaciones denominadas microvasculares o macrovasculares, dependiendo del tipo de vaso sanguíneo afectado (Barnett & Krell, 2007). Entre las complicaciones microvasculares se encuentran la retinopatía, nefropatía y la neuropatía. Las complicaciones macrovasculares comprenden las enfermedades: cerebrovascular, de las coronarias y vascular periférica (Pinhas-Hamiel & Zeitler, 2007; Isea, Vilorio, Ponte y Gómez, 2012; Secretaría de Salud (SSA, México), 2013).

### **Criterios de diagnóstico de la DM2**

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, los criterios de diagnóstico para determinar la presencia de diabetes en un paciente consisten en cuatro principales pruebas diagnósticas. Como recomendación adicional, la ADA sugiere que estas pruebas se realicen por duplicado para confirmar el diagnóstico (Tabla 2) (ADA, 2018<sup>a</sup>).

El *International Expert Committee*, integrado por representantes de la *American Diabetes Association (ADA)*, la *International Diabetes Federation (IDF)* y la *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, recomendó el uso de la HbA<sub>1c</sub>, como prueba para diagnosticar la diabetes conocida como **hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>)** desde el año 2009.

La prueba de HbA<sub>1c</sub> mide el promedio convertido en porcentaje de los niveles de glucosa en sangre presentes durante los 2 o 3 meses anteriores a la prueba. Esta prueba presenta varias ventajas, además de obtenerse con mayor comodidad, presenta mayor estabilidad preanalítica, y menos perturbaciones del día a día durante los periodos de estrés y las enfermedades. Sin embargo, no se recomienda su uso en el caso de que el recambio de eritrocitos esté aumentado, como en la anemia hemolítica e insuficiencia renal, ni en estados de aumento de glóbulos rojos (WHO, 2011).



Desde 2010, los criterios de diagnóstico de diabetes propuestos por la ADA quedan de la siguiente manera (Tabla 2):

**Tabla 2.**  
**Criterios de diagnóstico de diabetes**

<b>1.- Hemoglobina glicada</b> <b>(HbA<sub>1c</sub>) ≥ 6.5 %</b>	La prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares, utilizando un método que ha sido certificado por el <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) y estandarizado para el ensayo del <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (DCCT).
<b>2.- Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL</b> <b>(FPG por sus siglas en inglés)</b>	La prueba se debe llevar a cabo en ayuno, que se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas. <i>FPG</i> , Glucosa plasmática en ayuno ( <i>Fasting plasma glucose</i> ).
<b>3.- Glucosa plasmática a las 2 h después de una carga de glucosa de ≥ 200 mg/dL durante una OGTT</b>	La prueba debe realizarse como se describe por la <i>WHO</i> , utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua. <i>OGTT</i> , prueba oral de tolerancia a la glucosa ( <i>oral glucose tolerance test</i> )
<b>4.- Glucosa plasmática (PG) ≥ 200 mg/dL</b>	La prueba se realiza en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica con una toma de muestra al azar. <i>PG</i> , Glucosa plasmática ( <i>Plasma glucose</i> ).

(American Diabetes Association (ADA), 2018a) (Zamudio-Villarreal, 2010)



## Tratamientos de la DM2

Los tratamientos empleados para el manejo la diabetes *mellitus* tipo 2 se han enfocado en reducir los niveles de glucosa para mantenerlos en los niveles normales. A través de la implementación de una nutrición adecuada, de actividad física y del empleo de fármacos. Existe evidencia suficiente que indica que mantener un control adecuado de la glucemia reduce los riesgos de padecer complicaciones derivadas de la DM2 (Baynes, 2006; Subramoniam, 2016).

Los objetivos de los tratamientos deben incluir un peso adecuado, con el mantenimiento de los niveles de hemoglobina glicada lo más cercanos al rango de normalidad ( $HbA_{1c} < 6.5$  %), así como la mejoría del perfil lipídico y de la presión arterial. Para el desarrollo en el plan de tratamiento, se deben considerar: la edad, situación social, factores culturales y las condiciones generales del paciente, la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares y otras condiciones médicas. El régimen de ejercicios recomendado deberá ser individualizado, moderado y constante, de acuerdo a la edad y a la actividad física (GGPC, 2008; AACE, 2011).

El conocimiento de la fisiopatología de la DM2, ha permitido el estudio de diversos hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la enfermedad. El uso de los fármacos y las técnicas terapéuticas actuales puede establecer la normogluceemia en muchos pacientes (Lebovitz, 2007). Sin embargo, la búsqueda de nuevos tratamientos continúa, por diversos factores como: efectividad y por la presencia de efectos secundarios.

Entre los hipoglucemiantes orales se encuentran compuestos con estructuras químicas y mecanismos de acción diferentes que actúan disminuyendo las concentraciones de glucosa en sangre durante el tratamiento de la diabetes (González-Sánchez y Ortiz-Andrade, 2012). El uso de los hipoglucemiantes orales está indicado cuando la dieta prescrita y el ejercicio por sí solos no son suficientes para un control glucémico adecuado del paciente diabético. Puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales o insulina (ADA, 2018).



## Glibenclamida

Entre los principales fármacos empleados para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 se encuentra la **glibenclamida (GLI)**, perteneciente a los secretagogos de insulina más empleados: las sulfonilureas (SU).

La glibenclamida es una SU de segunda generación. Por su mecanismo de acción, ejerce un efecto hipoglucemiante agudo. Adicionalmente, tiene actividad hipoglucemiante crónica debido a la potenciación de la acción de esta hormona, a través de un aumento en el número de receptores. Mejora la primera y la segunda fase de la secreción de insulina (Ghadge & Kuvalekar, 2017). Por sus características es empleada habitualmente para estudios comparativos (Amaya, 2007). En estudios *in vitro* se han confirmado sus efectos extrapancreáticos, como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos, aunque la relevancia clínica de estas acciones no es significativa (Lebovitz, 2007). La glibenclamida compensa la deficiencia de las células  $\beta$  pancreáticas al estimular la secreción de insulina; sin embargo, no aumentan la biosíntesis de insulina.

Su mecanismo de acción consiste en estimular la secreción de insulina por las células  $\beta$  mínimamente funcionales. Su acción está mediada por la unión al receptor de las sulfonilureas (**SUR1**), una subunidad del  $K_{ATP}$  situado en la membrana plasmática de las células  $\beta$ . Esta interacción origina el cierre de dichos canales, lo cual reduce la salida de potasio y ocasiona la despolarización de la membrana y provoca la apertura de los canales de  $Ca^{+}$  dependientes de voltaje con el consecuente aumento de  $Ca^{+}$  intracelular lo que, finalmente, provoca la fusión de los gránulos transportadores de insulina con la membrana celular, estimulando la secreción de la insulina (Cheng & Fantus, 2005; Lebovitz, 2007; Del Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008; González-Sánchez y Ortiz-Andrade, 2012).

Entre sus efectos secundarios se encuentran el riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemias, ganancia de peso, reacciones cutáneas, hepatitis y también se informó que aumentó la mortalidad cardiovascular entre pacientes diabéticos (Ghadge & Kuvalekar, 2017; GGPC, 2008). La glibenclamida aumenta la fase tardía de secreción de insulina, lo que incrementa la posibilidad de hipoglucemia posprandial tardía y en ayunas (Lebovitz, 2007).



## **Metformina**

La metformina es una biguanida de primera línea. En un estudio, se mostró que reduce las complicaciones y mortalidad propias de la diabetes en un 32 % y 42 % respectivamente. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la absorción periférica de glucosa en músculo esquelético. Los informes sugieren un efecto favorable de la metformina sobre el peso corporal, hiperinsulinemia, perfil lipídico, enfermedad vascular arterial, extirpación de pequeños coágulos de sangre y disfunción endotelial. La metformina es efectiva para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes obesos con DM2.

Entre los mecanismos de acción propuestos de la metformina están: el incremento de la sensibilidad a la insulina atribuido a sus efectos sobre la expresión del receptor de insulina sobre la actividad de tirosina quinasa e inhibición de la gluconeogénesis al interrumpir la producción de glucosa. Se informa que la metformina aumenta niveles plasmáticos de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Entre los efectos secundarios están reportados: lesión hepática, diarrea, náuseas, vómitos, hinchazón y reducción de la absorción de la vitamina B12, la deficiencia de vitamina B12 también está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento (Ghadge & Kuvalekar, 2017).



## **IMPORTANCIA DE LA BÚSQUEDA ETNOFARMACOLÓGICA DE ESPECIES VEGETALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Como se ha puntualizado, en la actualidad se han realizado grandes avances en la comprensión de la fisiopatología de la diabetes y en el tratamiento de la misma, gracias a lo cual está disponible una creciente gama de tratamientos y medicamentos orales para manejar la diabetes *mellitus*, entre ellos los hipoglucemiantes orales. A pesar de ello, esta enfermedad y las complicaciones asociadas a ella continúan representando un riesgo de mortalidad y morbilidad en las personas que la padecen, lo cual ocasiona repercusiones a nivel personal, familiar y nacional.

Aunado a la falta de un tratamiento definitivo para erradicar la enfermedad, los efectos secundarios de los medicamentos disponibles que son capaces de controlar la diabetes, hasta cierto punto, eventualmente superan a los efectos positivos (Gupta *et al.*, 2016). Con la creciente gama de agentes farmacológicos disponibles, el tratamiento de esta enfermedad se ha vuelto más desafiante y controvertido debido a sus indeseables efectos secundarios o por su falta total de eficacia (Ghadge & Kuvalekar, 2017). Como por ejemplo: las sulfonilureas que pierden hasta el 44 % de efectividad en los pacientes diabéticos dentro un periodo aproximado de seis años, podrían empeorar la enfermedad cardíaca, bajar los niveles de glucosa por debajo del rango normal y provocar el aumento de peso corporal; o los tratamientos con tiazolidina que están asociados con toxicidad hepática; entre otros efectos secundarios los tratamientos con.

En concreto, no existe una terapia efectiva disponible que derive en la curación del paciente con diabetes o que evite todas las complicaciones asociadas a la misma enfermedad. Tampoco existe ningún agente hipoglucemiante oral que controle adecuadamente la hiperlipidemia que se presenta con la enfermedad (Jarald, Joshi & Jain, 2008).

De manera adicional a dicha situación, la prevalencia de personas que padecen diabetes va en aumento en México y en todo el mundo, como lo informa la 8ª edición del Diabetes Atlas de la FID 2017 (ENSANUT MC, 2016; *IDF*, 2017).



La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hasta un 80 % de la población mundial ha comenzado a utilizar la medicina tradicional como su forma principal de atención de la salud, y que hasta un 60 % de la población mundial emplea medicamentos tradicionales herbarios. Actualmente el número de pacientes que recurre a la medicina basada en plantas para la atención primaria de su salud se ha incrementado. Esta misma medicina forma parte importante en la atención primaria de salud pero con frecuencia es subestimada, aunque en algunos países está ampliamente incorporada al sistema público de salud (Correa, 2002; WHO, 2013; Gupta *et al.*, 2016; WHO, 2018a).

Adicionalmente, algunos estudios revelan que los pacientes que sufren determinados trastornos crónicos recurren con mayor frecuencia a la medicina tradicional y a remedios herbales (WHO, 2013). En un periodo en el que las enfermedades crónicas no transmisibles ya han superado a las enfermedades infecciosas como la principal causa de muertes del mundo el estudio de la medicina herbal adquiere mayor importancia (WHO, 2018b). También se debe tomar en cuenta que la mayoría de las infraestructuras médicas fueron diseñadas para manejar agentes infecciosos, y han llevado a cabo eficazmente su función. Sin embargo, sus resultados en cuanto a prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles (ENT) no han sido tan satisfactorios (WHO, 2015).

La creciente popularidad en el uso de la medicina tradicional y de las plantas medicinales tanto en países desarrollados como en países en desarrollo se debe a algunos de los ya mencionados inconvenientes de los resultados que ofrece la medicina moderna, a la idea de que son más seguras por la creencia de que son menos tóxicas, libres de efectos secundarios y menos costosas. También se debe a los patrones de su utilización en función de diversos factores tales como la tradición cultural, la importancia histórica y a la baja disponibilidad de los servicios de salud. Por ejemplo, en México, la arraigada tradición desde la época prehispánica se conserva actualmente en diversas regiones geográficas, la cual fomenta el uso de las plantas medicinales (WOH, 2000; WOH, 2013; WOH, 2015; Arulselvana, Abdul Ghofar, Karthivashan, Abdul Halim, Abdul Ghafar, & Fakurazi, 2014).



Dentro de este contexto, la búsqueda de agentes hipoglucemiantes con mayor eficacia y seguridad está creciendo de manera persistente y se hace evidente la necesidad del desarrollo de estrategias alternativas para la terapia de la diabetes *mellitus*. Una estrategia potencialmente eficaz que permita cumplir con este objetivo a través de la investigación y evaluación de forma integral e interdisciplinaria de la medicina tradicional a base de plantas es la etnofarmacología (Marles & Farnsworth, 1995; Phillipson, 2001; 2007; Jarald, Joshi, & Jain, 2008; Gupta *et al.*, 2016).

La etnofarmacología es una disciplina científica próspera que tiene un rápido desarrollo; es además un campo interdisciplinario que se apoya principalmente en la investigación experimental a través de la observación, identificación y descripción de los metabolitos secundarios de los organismos de uso tradicional y de sus efectos sobre el cuerpo en el campo de la farmacología y la toxicología, que se fortalece con la contribución de diversos campos, tales como: la antropología, etnografía, etnobotánica, taxonomía y fitoquímica (Holmstedt & Bruhn, 1983; Adzet Porredón, 1998; Etkin, 2001; Phillipson J. , 2007; Gertsch, 2009; Heinrich & Jäger, 2015; Gupta *et al.*, 2016; Naman, Benatrehina & Kinghorn, 2017), con el fin de rescatar y documentar un patrimonio cultural, además de investigar, evaluar y entender las propiedades terapéuticas de los agentes empleados. De igual forma cumple con ofrecer estudios integrados que puedan resultar en el uso de fármacos derivados de este conocimiento (Holmstedt, 1991). En este sentido, la etnofarmacología ha resurgido como un enfoque innovador para el descubrimiento de fármacos (Chaguturu & Patwardhan, 2017).

Los productos naturales conformaron la fuente más importante de los fármacos antes del siglo XX (Harvey, 2002). Entre ellos las plantas son una gran fuente para el descubrimiento de nuevos productos de valor medicinal para el desarrollo de fármacos (Wink, 2003).

Desde hace unos 200 años la investigación detallada de plantas medicinales ha producido compuestos químicos puros, sus derivados o sus análogos con marcadas actividades farmacológicas que se usan como fármacos en la llamada “medicina moderna” o como principales moléculas para el descubrimiento y desarrollo de estos, mismos que se utilizan actualmente en uno o más países del mundo (Harvey, 2002; Wink, 2003; Chaguturu &



Patwardhan, 2017; Naman, Benatrehina, & Kinghorn, 2017). Algunos ejemplos de estos compuestos o sus derivados de importancia medicinal se nombran la siguiente tabla (Tabla 3):

**Tabla 3.**

**Compuestos de origen vegetal de importancia médica**

Compuesto	Aislamiento	Principal especie vegetal de origen
Artemisinina	1972	Parte aérea de la <i>Artemisia annua</i>
Aspirina acetilsalicílico)	(ácido 1828	Sauce blanco ( <i>Salix alba</i> )
Atropina	1831	Belladona ( <i>Atropa belladonna</i> )
Cafeína	1819	Café ( <i>Coffea arabica</i> )
Cocaína	1855	Planta de coca ( <i>Erythroxylum coca</i> )
Colchicina	1884	género <i>Colchicum</i>
Digitoxina	1844	<i>Digitalis purpurea</i>
Efedrina	1897	<i>Ephedradistachya</i>
Morfina	1804	Amapola ( <i>Papaver somniferum</i> )
Quinina	1820	Algunas especies del género <i>Cinchona</i>
Tubocurarina	1935	<i>Strychnos nux-vomica</i>

(Chaguturu & Patwardhan, 2017) (Harvey, 2002) (Naman, Benatrehina, & Kinghorn, 2017) (Wink, 2003)

La metformina es otro notable ejemplo acerca del descubrimiento de un fármaco relacionado al uso empírico de una planta, la *Galega officinalis* L.; esta planta se usó durante siglos para tratar diversas dolencias incluyendo poliuria (Bailey, 2017).



En 2012, un grupo de expertos en diabetes en los Estados Unidos y Europa declaró que la metformina es el medicamento de primera elección para todos los pacientes con diabetes tipo 2 (Shenfield, 2013). Por ello, actualmente, se considera un hipoglucemiante oral de primera línea para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 recomendado por la “American Diabetes Association” (ADA) y la “European Association for the Study of Diabetes” (EASD) (Inzucchi *et al.*, 2015; ADA, 2018). Además es considerado el menos tóxico de las biguanidas (Baron y Márquez, 2010; Jarald, Joshi & Jain, 2008).

Tomando en cuenta lo anterior y los numerosos logros que la etnofarmacología ha tenido dentro de la historia de la medicina moderna con más de 120 medicamentos de origen vegetal en el mercado mundial (Naman, Benatrehina & Kinghorn, 2017), que aproximadamente el 40 % de los medicamentos de la farmacopea actual son derivados de productos naturales (Esquivel-Gutiérrez, Noriega-Cisneros, Saavedra-Molina & Salgado-Garciglia, 2013), que al menos el 25 % de estos medicamentos provienen de plantas, que además muchos otros son constituidos a partir de prototipos de compuestos aislados de plantas (Bourgaud, Gravot, Milesi & Gontier, 2001; Surya, Salam, Tomy, Carla, Kumar & Sunil, 2014; Chaguturu & Patwardhan, 2017), que esta tendencia va en aumento porque la mayor parte de la investigación en este campo se realiza sobre especies vegetales y que además existe un amplio número de especies botánicas, la búsqueda de compuestos farmacológicos y en particular de compuestos con posible efecto hipoglucemiante a través de un enfoque etnofarmacológico presenta innumerables posibilidades de éxito.

Es decir, existe una amplia gama de compuestos químicos que se encuentran en los organismos que están en la naturaleza que aún están sin describir ni descubrir.

La dimensión de dicha gama de compuestos se visualiza al tomar en cuenta que tan sólo el número de plantas vasculares en el mundo asciende a 366,000 especies (13,000 especies de helechos y licofitas, 1,000 gimnospermas y 352,000 angiospermas) entre ellas, la estima que cerca de 21,000 especies son empleadas en la medicina tradicional (Parikh, Parikh, & Kothari, 2014) (Phillipson, 1994) tan solo NAPRALERT citó 11,353 publicaciones diferentes que contenían datos etnomédicos para más de 15,000 especies distintas (Graham & Farnsworth, 2010).



Concerniente al uso de las plantas para tratar la diabetes *mellitus* la base de datos NAPRALERT enumera a más de 1 200 plantas para este fin alrededor del mundo, de las cuales casi 800 han sido utilizadas en la medicina tradicional como tratamiento para la diabetes. Se ha descrito que más del 80 % de los remedios tradicionales que se han estudiado han mostrado actividad hipoglucemiante, lo que ratifica el valor de estudiar los remedios tradicionales como fuente de nuevos agentes hipoglucemiantes bajo un enfoque etnofarmacológico (Marles & Farnsworth, 1995; Alarcon-Aguilar, Roman-Ramos, Perez-Gutierrez , Aguilar-Contreras, Contreras-Weber, & Flores-Saenz , 1998; Jarald, Joshi, & Jain, Diabetes and Herbal Medicines, 2008; Parikh, Parikh, & Kothari, 2014). Sin embargo, en menos de la mitad del total de las plantas utilizadas de forma tradicional para el tratamiento de la diabetes se han realizado estudios científicos (Subramoniam, 2016). De tal forma que se necesitan estudios detallados sobre la eficacia, el mecanismo de acción y la seguridad de los fitoextractos. Por consiguiente y en respuesta a dicha necesidad, recientemente se han realizado numerosas investigaciones de los valores medicinales de diversos extractos de plantas y sus compuestos en el campo de la diabetes (Arulselvana, Abdul Ghofar, Karthivashan, Abdul Halim, Abdul Ghafar & Fakurazi, 2014). Cabe mencionar que la mayoría de estas investigaciones en plantas con potencial para el tratamiento de la diabetes han sido a nivel experimental, el 90 % de éstos han estudiado los efectos agudos, asimismo sólo el 10 % de estos estudios han sido a nivel clínico y toxicológico. Específicamente, en menos del 10 % de las plantas estudiadas se han realizado estudios enfocados a la determinación de su actividad biológica a largo plazo (Alarcón-Aguilar, Hernández-Galicia & Román-Ramos, 2008).

Considerando nuevamente la diversidad como fuente de compuestos farmacológicos, en particular, México es un país “megadiverso” ya que cuenta con casi el 70 % de la diversidad mundial de especies y con una alta diversidad de plantas vasculares, por lo que ocupa el cuarto lugar a nivel mundial por su número de especies con 23,314 (1,039 especies de helechos y licofitas, 149 gimnospermas y 22,126 angiospermas) y el segundo lugar por su número de especies endémicas (Villaseñor, 2016). Se estima que la flora medicinal mexicana con potencial terapéutico oscila entre 3,000 y 5,000 especies (Esquivel-Gutiérrez, Noriega-Cisneros, Saavedra-Molina, & Salgado-Garciglia, 2013). Más de 3,000 especies



han sido documentadas como plantas medicinales en México (Heinrich & Jäger, 2015; Argueta, 1994). Se estima que en México hay más de 500 especies vegetales que son empleadas en la medicina tradicional para tratar la diabetes (Jarald, Joshi, & Jain, 2008). Es importante recalcar que en México están presentes más del 10 % de las plantas de las más de 1,200 plantas reportadas para tratar la diabetes en el mundo (Alarcón-Aguilar, Hernández Galicia, & Román-Ramos, 2008). Desde 2005 se ha reportado el uso de al menos 383 especies de plantas empleadas para este fin en el país. En dichos reportes señalan a *Ageratina petiolaris* como una especie vegetal de uso tradicional para tratar la DM2 (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005; Jarald, Joshi & Jain, 2008; Mata, Cristians, Escandón-Rivera, Juárez-Reyes & Rivero-Cruz, 2013).

Aunado a la perspectiva que el número de especies vegetales nos proyecta, es importante tomar en cuenta que en cada una de estas plantas se encuentran bibliotecas naturales de diversos andamios y estructuras químicas con cientos de moléculas y compuestos bioactivos convencionalmente denominados metabolitos secundarios. Además cada uno de estos compuestos puede tener la capacidad de modular uno o varios objetivos. Cada objetivo puede tener un efecto sobre uno o más genes y vías metabólicas, que pueden estar implicados en una o más enfermedades. Esto se convierte en un sistema biológico muy complejo con redes interactivas que amplía las posibilidades de nuevos descubrimientos, entre ellos nuevos fármacos contra la diabetes (Chaguturu & Patwardhan, 2017).

Esta posibilidad se explica porque muchos compuestos químicos que las plantas producen con bioactividad secundaria (metabolitos secundarios), los cuales representan caracteres adaptativos que han sido sometidos a procesos evolutivos (Wink, 2003) los cuales son importantes para la supervivencia de la planta y para la aptitud reproductiva, en general la gran mayoría de los cuales no parecen participar directamente en el crecimiento y desarrollo de la misma (Bourgau, Gravot, Milesi, & Gontier, 2001). Algunos ejemplos de estas sustancias son: las que actúan contra herbívoros, contra plantas competidoras, como compuestos señal para atraer animales polinizadores o a dispersores de semillas, como antifúngicas, antibióticas o antivirales. Por consiguiente, han sido fuentes principales de productos naturales empleados como productos agroquímicos, cosméticos, para fragancias, saborizantes, aditivos alimentarios, pesticidas y además como farmacéuticos por su



actividad sobre la fisiología en el organismo humano, descubiertos a través de la medicina tradicional y aceptados por los estudios clínicos y de laboratorio (Balandrin & Klocke, 1988; Arnason, 1995; Bourgaud, Gravot, Milesi, & Gontier, 2001; Phillipson, 2001; 2007; Naman, Benatrehina, & Kinghorn, 2017).

Específicamente, entre los fitoconstituyentes con datos de la investigación básica y clínica que tienen efecto hipoglucemiante se encuentran: los flavonoides, alcaloides, carbohidratos, glucosidos, esteroides, péptidos, lípidos, etc. (Surya, Salam, Tomy, Carla, Kumar, & Sunil, 2014). Dichos constituyentes no se encuentran por separado en la naturaleza, para muchos investigadores, la gran complejidad de las interacciones entre los diferentes componentes de los compuestos herbarios es la base de la eficacia de las medicinas tradicionales (WHO, 2012); pues, a diferencia de las terapias convencionales, la mayoría de los compuestos herbales son ricos en diversos constituyentes, los cuales son capaces de mostrar su actividad hipoglucemiante a través de la regulación simultánea de múltiples vías lo que aumenta aún más su fuerza competitiva (Gupta *et al.*, 2016). Es por ello que el efecto hipoglucemiante observado empíricamente en la medicina tradicional puede estar dado por la interacción sinérgica o aditiva del o los compuestos de la planta, por lo que es necesario tomar en cuenta dichos factores durante su estudio (Soumyanath, 2006; Esquivel-Gutierrez, 2013).

Algunos de los tratamientos herbales para diabetes han demostrado proporcionar alivio sintomático y ayudar en la prevención de las complicaciones secundarias de la enfermedad. Algunas plantas han demostrado ayudar en la regeneración de las células  $\beta$ , en la superación de la resistencia a la insulina, en restaurar el nivel de glucógeno hepático, en mantener el nivel normal de glucosa en la sangre, asimismo, se informa que algunas de estas poseen actividad para reducir el colesterol. Algunas plantas han mostrado su efecto en varias vías (Jarald, Joshi, & Jain, 2008). Adicionalmente, existen informes en los que una terapia de combinación (polifarmacia) de medicina convencional y herbal ha mostrado un mejor efecto (sinérgico) que cualquier medicamento solo (Gupta *et al.*, 2016). Por lo tanto, dicha complejidad, lejos de ser un obstáculo para la investigación farmacéutica, es lo que hace que la investigación de estos componentes sea enriquecedora (WHO, 2012).



Cabe mencionar que la amplia gama de posibilidades de futuros tratamientos contra la diabetes y otros padecimientos se encuentra en riesgo de disminuir por los cambios culturales y ambientales. En efecto, el conocimiento de los tratamientos tradicionales a base de plantas se encuentra en la memoria heredada étnica, de indígenas y campesinos en México y en el mundo; sin embargo, la pérdida de su cultura, de sus territorios y de la diversidad pone en riesgo ese conocimiento y con ello el futuro descubrimiento de otras moléculas y compuestos que deriven en el desarrollo de nuevos fármacos (CONABIO, 2012; Naman, Benatrehina, & Kinghorn, 2017).

Con respecto a los avances de la investigación en el campo de la etnofarmacología, se calcula que en México y en todo el mundo tan solo el 5 % de las propiedades plantas medicinales están determinadas y por su parte tan solo en el 1 % se han estudiado a fondo sus propiedades medicinales, químicas farmacológicas y biomédicas (Huerta, 1997; Esquivel-Gutiérrez, Noriega-Cisneros, Saavedra-Molina, & Salgado-Garciglia, 2013). Es decir, el mecanismo de acción de la mayoría de los compuestos de las plantas utilizadas no se ha determinado científicamente (Arulselvana, Abdul Ghofar, Karthivashan, Abdul Halim, Abdul Ghafar, & Fakurazi, 2014). Esto debido a que éste campo, la investigación experimental y clínica, en nuestro país son relativamente recientes. Ahora bien, en los últimos años, varios investigadores de diversas instituciones y universidades del país se han dedicado al establecimiento de modelos adecuados y de estudios dirigidos para el estudio experimental y clínico de las plantas mexicanas empleadas para el tratamientos de la diabetes con apoyo de nuevas tecnologías para la identificación de sus principios activos (Alarcón-Aguilar, Hernández Galicia, & Román-Ramos, 2008).

Finalmente, el presente trabajo es un ejemplo de dichos esfuerzos por el estudio experimental de una planta (*Ageratina petiolaris*) que se encuentra entre las especies vegetales reportadas para tratar la diabetes en México y que, además, tiene estudios que reportan su efecto hipoglucemiante en ensayos agudos (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005; Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016). Por ello, a continuación se abordan los antecedentes de la planta.

***Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob.****Información taxonómica de *Ageratina petiolaris*****Tabla 4.****Clasificación taxonómica de *Ageratina petiolaris***

Reino	Plantae
Subreino	Tracheophyta
Filo	Magnoliophyta
Clase	Equisetopsida C. Agardh
Subclase	Magnoliidae Novák ex Takht.
Superorden	Asteranae Takht.
Orden	Asterales Link
Familia	Asteraceae Bercht. & J. Presl
Subfamilia	Asteroideae
Tribu	Eupatorieae
Género	<i>Ageratina</i> Spach
Especie	<i>Ageratina petiolaris</i> (Moc. ex DC.) R.M. King & H. Rob.

(Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO), 2018) (Tropicos, 2018) (The Plant List, 2013) (Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), 2016)

**Sinonimia científica****Tabla 5.****Sinonimias de *Ageratina petiolaris***

*Eupatorium petiolare* Moc. & Sessé ex DC.

*Bustamenta cordata* DC. [Ilegítima]

(The Plant List, 2013) (Tropicos, 2018)



## Sinonimia popular

**Tabla 6.**

**Nombres comunes de *Ageratina petiolaris***

Yolochíchitl	Nahuatl	México
Yolochóchitl	Nahuatl	México
Amargocilla	Español	México
Hierba del ángel	Español	México
Amargosillo	Español	México
Hierba amargosa	Español	México
Hierba del burro	Español	México
Hierba del perro	Español	México
Pestó	Español	México
Peistó grande	Español	México
Sopa	Español	México
Coñesdá	Mazahua	Estado de México
Co-ye-sa	Mazahua	Estado de México
Coyes-da	Mazahua	Estado de México
Cunisha	Mazahua	Estado de México
Peshtó	Mazahua	Estado de México
Ejutho	Otomí	Estado de México
Pecho	Otomí	Estado de México
Colochichi	Español	Hidalgo
Yolochichi	Español	Hidalgo
Huirapen	Español	Michoacán
Pexto	Español	Michoacán

(Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO), 2018)(Espinoza Hernández, 2017)(Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016) (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005)(Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009)



## Descripción morfológica

Es un arbusto hermafrodita perenne, de porte erecto que puede medir hasta dos metros de altura (Figura 5) (Rojo y Rodríguez, 2002).

Los **tallos** de la planta son gruesos, leñosos, cilíndricos, de 2 a 5 mm de diámetro hacia la parte superior, estriados, blanco-amarillentos, puberulentos.

Las **hojas** son opuestas, con peciolo de 1.5 a 8 cm de largo, pubescente, lámina ovada, de 3.5 a 10 cm de largo por 2.5 a 10 cm de ancho, más largas que anchas, triangulares, ápice agudo u obtuso, borde crenado-dentado, base cordada, haz puberulento, envés pubescente, con pelitos de color verde en ambas caras, con abundantes glóbulos resinosos, tría pentanervada desde la base, membranácea.

La **inflorescencia** cuenta con capítulos numerosos de 7 a 8 mm de largo dispuestos en corimbos compuestos terminales, pedicelos pubescentes.

El **involucro** es turbinado, de 5 a 7 mm de largo por  $\pm 5$  mm de ancho, cubre la mitad basal o más de las corolas, sus brácteas dispuestas en 3 series de la misma longitud, linear-lanceoladas, agudas, verdes, pubescentes.

Las **flores** son blancas en número de 35 a 40 por cabezuela, parecen copitas con un penacho.

La **corola** es de 4 a 5 mm de largo, blanca, glabra, con glóbulos resinosos en los lóbulos.

El **aquenio** es de 2 a 3 mm de largo, muy pubescente, vilano casi del largo de la corola, cerdas blanco-rosadas (Rzedowski, Rzedowski *et al.*, 2005; Argueta, 1994).



Figura 5. *Ageratina petiolaris* [Tomada de [www.tropicos.org](http://www.tropicos.org), 2018]

### **Importancia ecológica**

*A. petiolaris* crece frecuentemente en ambientes perturbados, especialmente a lo largo de caminos y carreteras (Rojo y Rodríguez, 2002; Rzedowski, Rzedowski *et al.*, 2005).

### **Fenología**

Como parte del ciclo de vida de *A. petiolaris* se sabe que florece de enero a mayo y fructifica de mayo a junio (Rojo y Rodríguez, 2002). Forma de vida fanerofita y ciclo de vida perenne (Castillo-Argüero *et al.*, 2009).

### **Hábitat**

*Ageratina petiolaris* habita desde los climas templado, semicálido, cálido y semiseco. Puede habitar desde los 900-3900 msnm. Se encuentra asociada a bosque tropical caducifolio, bosque tropical subcaducifolio, matorral xerófilo, bosque mesófilo de montaña, bosque de pino, encino y *Juniperus* (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009; Rzedowski, Rzedowski *et al.*, 2005).



## Distribución

Con base en la literatura, la distribución de *A. petiolaris* en la República Mexicana, abarca los siguientes estados: Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Durango, Zacatecas, San Luis Potosí, Aguascalientes, Guanajuato, Jalisco, Michoacán, Hidalgo, Estado de México, Ciudad de México, Morelos, Tlaxcala, Puebla, Veracruz, Guerrero, Oaxaca y Chiapas (Figura 6) (Tropicos, 2018) (CONABIO, 2018) .



Figura 6. Distribución de *Ageratina petiolaris* [Modificada de CONABIO, 2018]

## Antecedentes de *Ageratina petiolaris*

### Origen e historia

Es una especie vegetal endémica de la República Mexicana. En el siglo XVI se relató que “es de naturaleza caliente y astringente, detiene las diarreas, aprovecha a los riñones, vuelve a su sitio la matriz caída, alivia la indigestión y cura las fiebres provocando sudor”. En el siglo XX, se consideró como antipirética, para la gastroenteritis, en padecimientos hepáticos. Posteriormente, la Sociedad Farmacéutica de México la reportó para la gastroenteritis, padecimientos hepáticos y como tónico (Rojo y Rodríguez, 2002; Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009; Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2013; Villaseñor, Ortiz, Beutelspacher, & Gómez-López, 2013).



### Antecedentes etnobotánicos

Se conoce de Chihuahua y Tamaulipas a Chiapas (Rzedowski, Rzedowski *et al.*, 2005; Villaseñor J. L., 2016; Tropicos, 2018).

### Etnobotánica y antropología (Usos)

**Tabla 7.**

**Usos de *Ageratina petiolaris***

Trastornos digestivos	Para el tratamiento de estas afecciones se aprovechan las hojas y ramas, preparadas en cocimiento administrado por vía oral
Afecciones hepáticas	
Disentería	
Gastritis	
Indigestión	
Empacho	
Cólicos en los riñones	
Purgante	Se toma antes de los alimentos hasta que ya no se sientan molestias
Disentería	
Dolor de estómago	Se utiliza en baños
Reumatismo	
Para contrarrestar la irritación dolorosa causada al tocar la ortiguilla ( <i>Cnidocolussp.</i> )	Se aplica en la parte afectada
Dismenorrea	N/E
Posparto	En baños
Contra los nervios	N/E
Tos	
Para subir de peso	
Contra el espanto	
Propiedades antibacterianas contra <i>Helicobacter pylori</i>	

(Argueta, 1994) (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009)



## Como tratamiento para la diabetes

Particularmente, entre los usos medicinales de *A. petiolaris* mencionados por Argueta se encuentra su uso para el tratamiento contra la diabetes (Argueta, 1994).

En 2005, Andrade-Cetto y Heinrich señalaron a *Ageratina petiolaris* como una de las 306 especies entre las principales plantas utilizadas para el tratamiento contra la diabetes. Para dicho tratamiento del padecimiento se utiliza la parte aérea de la planta en una infusión administrada por vía oral durante el día (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005).

Por otra parte, esta planta se encuentra a la venta en el “Mercado de Sonora”, establecido desde 1957 en el centro de la Ciudad de México, en el cual, desde sus inicios, se han comercializado numerosas y diversas especies de plantas medicinales. Para el tratamiento de la diabetes, los comerciantes de dicho mercado recomiendan utilizar 20 gramos de la parte aérea de la hoja seca de *Ageratina petiolaris* en medio litro de agua. El lugar de colecta de la planta fue proporcionado por los mismos comerciantes entrevistados; el sitio se ubica en el pueblo de Tenancingo, Estado de México (Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016; Espinoza Hernández, 2017).

## Fitoquímicos

En estudios fitoquímicos en extractos menos polares de *A. petiolaris* se encontraron principalmente terpenos como: derivados del timol, lactonas sesquiterpénicas, triterpenoides y derivados de *ent*-labdano (Bohlmann, Jakupovic, & Loni, 1977; Calderón, Quijano, Garduño, Gómez, & Rios, 1983; Andrade-Cetto & Heinrich, 2005).

El trabajo de investigación realizado por Bustos-Brito y colaboradores en 2016 para el aislamiento, determinación estructural y evaluación de la actividad biológica aguda de los metabolitos secundarios de *Ageratina petiolaris* condujo a la identificación de los seis principales compuestos del **extracto acuoso** de la planta, de los cuales: el **ácido clorogénico** y el **L-chiro-inositol** se propusieron como probables responsables de la actividad hipoglucemiante aguda *in vivo* (Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016).



## Ácido clorogénico

El ácido clorogénico (ACG) pertenece a los ácidos fenólicos que han mostrado diversos efectos biológicos y farmacológicos. El ACG es un metabolito secundario fenólico producido por ciertas especies de plantas de forma natural en diversos extractos como en el del café o en el extracto de *Ageratina petiolaris*. Este compuesto muestra actividad: antibacteriana, hepatoprotectora, cardioprotectora, antiinflamatoria, antioxidante, antihipertensiva, estimuladora del sistema nervioso, entre muchas otras. Además, se ha encontrado que el ACG podría estar involucrado en la modulación del metabolismo de lípidos y de glucosa en presencia de desórdenes metabólicos. Con ello podría ayudar a tratar muchos trastornos como la esteatosis hepática, desórdenes cardiovasculares, diabetes y obesidad, entre otros. Se han sugerido diferentes mecanismos de acción con los que ejerce su efectiva actividad en el metabolismo tales como: la inhibición de la glucosa 6 fosfatasa lo que reduce la gluconeogénesis hepática y reactiva la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) estimulando la captación de glucosa en el músculo esquelético (Rodríguez de Sotillo & Hadley, 2002; Johnston, Clifford, & Morgan, 2003; Nicasio, Aguilar-Santamaría, Aranda, Ortiz, & González, 2005; Wei Ong, Hsu, & Kwong Huat Tan, 2013; Meng, Cao, Feng, Peng, & Hu, 2013; Naveed *et al*, 2018).

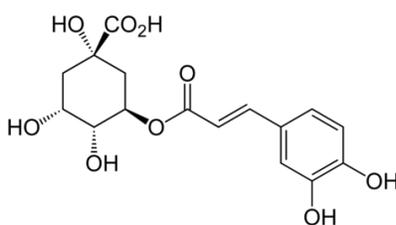


Figura 7. Ácido clorogénico

## L-chiro-inositol

Los inositoles son compuestos orgánicos pertenecientes a la familia de los polioles, tienen diversas funciones biológicas como segundos mensajeros incluidos el anclaje de proteínas la comunicación intercelular, crecimiento celular, apoptosis, migración celular, endocitosis y diferenciación celular, entre otras funciones. Sin embargo, son relativamente escasos (Rendle *et al*, 2006; Larner, Brautigan, & Thorner, 2010; Kılbas & Balci, 2011)



Otra forma natural del inositol es el *chiro*-inositol. Esta molécula tiene un doble eje de simetría que conduce a la existencia de dos enantiómeros, es decir, *D-chiro*-inositol y *L-chiro*-inositol. Ambos son productos biológicamente activos. Sin embargo, a comparación del *D-chiro*-inositol el *L-chiro*-inositol, es más raro en la naturaleza (Nuissier, Diaba, & Grigno, 2008; Larner, Brautigan, & Thorner, 2010). En diversos trabajos se ha demostrado que los dos enantiómeros presentan actividad hipoglucemiante (Ostlund, 1993; Xia, 2007; Adams, 2014; Gao, 2016; Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016).

El papel como un mimético de insulina del enantiómero *D-chiro*-inositol, fue demostrado por su acción *in vivo* al disminuir la glucosa en sangre elevada de ratas hiperglucémicas inyectadas con estreptozotocina (Larner *et al*, 2003).

El metabolismo del *D-chiro*-inositol se asocia con la sensibilidad ante la resistencia a la insulina, lo que respalda el concepto de que los segundos mensajeros tienen un papel en las respuestas ante la resistencia a la insulina (Larner, Brautigan, & Thorner, 2010).

Las acciones tipo insulina del *D-chiro*-inositol parecen estar mediadas por múltiples tejidos y por diferentes objetivos metabólicos (Rendle *et al*, 2016).

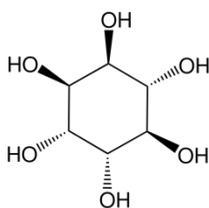


Figura 8. *D-chiro*-inositol

## Toxicológicos

Actualmente no se tiene conocimiento de estudios toxicológicos de la planta.

## Farmacológicos

En la tabla 8 se muestran los antecedentes farmacológicos de la planta.



**Tabla 8.**  
**Antecedentes farmacológicos de *Ageratina petiolaris***

Tipo de ensayo	Sustancia probada	Resultado
<b>Ensayo agudo<sup>1</sup></b>	Extracto acuoso de <i>Ageratina petiolaris</i> (A dosis de 40 mg/kg)	Efecto hipoglucemiante agudo a los 60 minutos de la administración
<b>Ensayo agudo<sup>1</sup></b>	Extracto metanólico de <i>Ageratina petiolaris</i> (A dosis de 670 mg/kg)	Efecto hipoglucemiante agudo a los 120 minutos de la administración
<b>Ensayo agudo<sup>1</sup></b>	Extracto acuoso de <i>Ageratina petiolaris</i> (A dosis de 160 mg/kg)	Efecto hipoglucemiante agudo a los 180 minutos de la administración
<b>Ensayo agudo<sup>1</sup></b>	L-quirositol (A dosis de 3.73mg/kg)	Efecto hipoglucemiante agudo a los 120 minutos de la administración
<b>Pruebas de tolerancia a glucosa oral de dos horas<sup>1</sup></b>	Extracto acuoso (A dosis de 160 mg/kg)	No inhibe el pico hiperglucémico después de una carga de glucosa; se observa luego de 30 minutos de la prueba
<b>Pruebas de tolerancia a piruvato<sup>2</sup></b>	Extracto acuoso de <i>Ageratina petiolaris</i> (A dosis de 160 mg/kg)	Presentaron un efecto antihiperglucemiante al mostrar una tendencia a controlar los niveles de glucosa plasmática
<b>Inhibición de la actividad de la G6Pasa (<i>in vitro</i>)<sup>2</sup></b>	Extracto acuoso de <i>Ageratina petiolaris</i> (A dosis de 160 mg/kg)	Presentó inhibición del complejo enzimático de la G6Pasa desde los 30 minutos de iniciada la reacción (enzimas reguladoras de la gluconeogénesis)

<sup>1</sup>(Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016)

<sup>2</sup>(Espinoza Hernández, 2017)

**IMPORTANCIA DE LOS MODELOS *IN VIVO* PARA EL ESTUDIO DE LA DIABETES**

El estudio de la **diabetes** implica un amplio número de factores genéticos, ambientales y fisiológicos que contribuyen para desarrollar la enfermedad. Asimismo, el análisis de los diversos factores que interactúan con la enfermedad es complejo. Por ello, y para facilitar su estudio, se han establecido diversos tipos de **modelos experimentales** que simulan los síntomas clínicos del padecimiento, lo que permite la observación y análisis de algunos aspectos de la fisiopatología de la diabetes.

Los diversos modelos experimentales que se utilizan para el estudio de la diabetes se encuentran divididos dependiendo de su nivel de organización (Fernández Saavedra, Jardón Delgado y Figueroa-Hernández, 2005):

**Tabla 9.****Tipos de modelos experimentales para diabetes**

<b>Nivel de organización</b>	<b>Características del modelo</b>
<b>Sub celulares</b>	Se adquieren en forma de Kit Son productos sintéticos y semisintéticos que están diseñados para reaccionar con algún tipo específico de molécula o durante una reacción química.
<b>Celulares</b>	Se obtienen de animales íntegros. Se cultivan y se pueden hacer muchas repeticiones en un solo experimento.
<b>Órganos y tejidos</b>	Se obtienen de animales diabéticos. También se pueden manipular las condiciones ambientales “ <i>in vitro</i> ” para originar una condición fisiológica específica.
<b>Animales (<i>in vivo</i>).</b>	Son los que más se emplean porque se les evalúa como una entidad ya que se pueden apreciar aspectos variados Modelos espontáneos Modelos intrínsecos

(Fernández Saavedra, Jardón Delgado, & Figueroa-Hernández, 2005)



A pesar de la gran variedad de modelos experimentales, los **modelos animales íntegros** representan herramientas indispensables para la comprensión de las complicaciones, de su fisiopatología y de los factores de riesgo que intervienen en su desarrollo, como los factores: genéticos, ambientales y epigenéticos (Srinivasan & Ramarao, 2007). Las ventajas de estos modelos son: económicas, técnicas y disponibilidad de espacio.

Las características que presentan los modelos animales incluyen algunas similares a la diabetes como: la hiperglucemia, los síntomas físicos de la enfermedad (poliuria, polifagia y polidipsia) y las alteraciones metabólicas semejantes a las de pacientes diabéticos (Fernández Saavedra, Jardón Delgado, & Figueroa-Hernández, 2005; Srinivasan & Ramarao, 2007; Méndez & Ramos, 2010).

Los **modelos animales hiperglucémicos** se pueden clasificar según su mecanismo en:

**Espontáneos:** Son animales propensos a la enfermedad en condiciones que favorecen el desarrollo de la misma.

**Inducidos:** Son los animales a los que se les modifican factores como la dieta o la administración de algún agente para que se establezca la hiperglucemia.

Los modelos animales se han utilizado ampliamente para investigar factores como: la actividad hipoglucémica, el modo de acción y los efectos secundarios de las plantas y de sus principios activos *in vivo*.

La gran diversidad de modelos animales se debe a la heterogeneidad de las condiciones de la diabetes en el hombre. Es por ello que ningún modelo animal individual es totalmente representativo de un tipo particular de enfermedad en el humano. De igual forma, el efecto hipoglucemiante mostrado en algunos agentes no es necesariamente eficaz en el hombre y viceversa. Por lo tanto, cada modelo muestra diferentes características que se observan en los estados diabéticos humanos (Day & Bailey, 2006; Eddouks, Chattopadhyay, & Zeggwagh, 2012).



Los **modelos experimentalmente** más empleados actualmente son:

- **Los animales inducidos de forma química (aloxana o estreptozotocina)**
- Los animales inducidos de forma hormonal
- Los animales inducidos nutricional y químicamente
- Los animales que desarrollan espontáneamente la enfermedad
- Los animales inducidos de forma quirúrgica (reduciendo el páncreas)
- Los animales transgénicos como el ratón ob/ob

Entre los modelos *in vivo*, los **modelos inducidos químicamente** presentan como principal ventaja, que el grado de alteración de las células  $\beta$  puede ser regulado por la dosis administrada (Arias-Díaz & Balibrea, 2007).

La administración de un agente o sustancia  $\beta$  citotóxica para producir hiperglucemia permite realizar estudios precisos de los acontecimientos bioquímicos, hormonales y morfológicos ocurridos durante la inducción de un estado hiperglucémico y después de esta. Los principales agentes químicos con citotoxicidad específica que destruyen las células  $\beta$  del páncreas y causan un estado de deficiencia de insulina son la aloxana y la estreptozotocina (STZ). La STZ con respecto a la aloxana tiene mayor vida media y, por sostener durante más tiempo la hiperglucemia, es más adecuada para desarrollar estudios crónicos. Además, provoca menor mortalidad y cetosis.

La STZ (2-desoxi-2(3-metil-3-nitrosurea)-D glucopiranos) Es una nitrosureaglucasamina, aislada de *Streptomyces-Achromogenes*, una bacteria del suelo. Es un fármaco  $\beta$  citotóxico altamente específico.



El estudio del mecanismo de acción de la STZ, muestra evidencias de que la fracción D glucopiranososa facilita su transporte a través de las membranas por el transportador de glucosa (GLUT2). Mientras que la fracción nitrosurea es la que tiene efecto citotóxico.

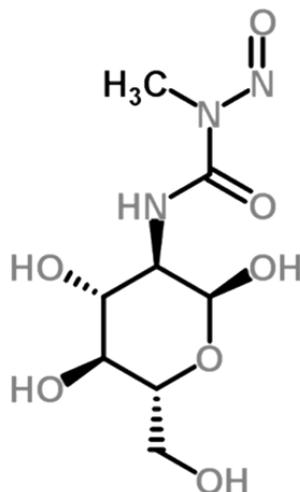
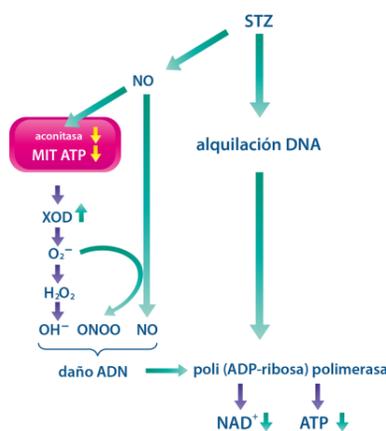


Figura 9. STZ (2-desoxi-2-(3-metil-3-nitrosurea)-D glucopiranososa))

La STZ alquila al ADN, lo que produce un incremento en la actividad de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, lo cual produce un descenso del NAD y con ello disminuye el aporte energético de la célula; finalmente, se produce la muerte celular (Szkudelski, 2001).



NO óxido nítrico  
 XOD oxidasa xantina  
 UA ácido úrico  
 O<sub>2</sub><sup>-</sup> Aniones superóxido  
 O<sub>2</sub> radical superóxido  
 OH<sup>-</sup> radicales hidroxilo  
 ONOO peroxinitrito

Figura 10. Mecanismo de acción de la STZ [Modificado de SZkudelski, 2001]



El modelo que se empleó en este estudio fue: la administración intravenosa de estreptozotocina (**STZ**). La STZ produce la destrucción progresiva de las células  $\beta$  en la rata, lo que resulta en insulinismo pancreático.

El modelo se caracteriza por la destrucción parcial de las células  $\beta$ , que conduce a una disminución de insulina y a un aumento de glucosa en la sangre de la rata; esto, a su vez, genera hiperglucemia, que no requiere insulina exógena. El modelo STZ es adecuado para estudios crónicos, ya que permanece estable durante meses y permite el análisis de compuestos naturales y nuevos medicamentos de carácter hipoglucemiante (Amaya-Chávez, 2007; Skudelski, 2012).

Aunque se procura que el modelo sea lo más semejante al padecimiento, reproduciendo sus características, se aspira únicamente a una extrapolación de lo observado con respecto a la enfermedad.



## METODOLOGÍA

### MATERIAL

#### Material biológico

- 125 g de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob. deshidratada.
- Ejemplares de herbario de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob.
- Se emplearon 24 ratas de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) de dos meses de edad, con un peso aproximado entre 200 g a 250 g de peso de ambos sexos. Se emplearon 6 animales por grupo (N=24).

#### Soluciones y reactivos

- Agua destilada
- Solución fisiológica 0.9 % (Pisa®)
- Estreptozotocina (STZ), (Sigma S0130-1G)
- Fármaco control (Glucovance® 500 mg/5 mg, metformina/glibenclamida)
- Extracto acuoso de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob.

#### Programas de cómputo

- *IBM SPS Statistics 25*
- *Microsoft Excel 2010*



## **Material de campo, de laboratorio y consumibles**

- Machete, costales
- Prensa, piola y hojas de papel periódico
- Tijeras y marcadores
- Vaso de precipitados de 1L, espátula y cuchara
- Matraz Kitasato
- Filtro Büchner
- Papel filtro (Whatman®)
- Tierra diatomacea (J.T. Baker®)
- Guantes de nitrilo

## **Equipo e instrumentos de laboratorio**

- Cámara de secado
- Balanza granataria de tres brazos para canastilla de roedores
- Balanza analítica OHAUS Mod. PA323C
- Balanza analítica ADAM PW 254 Max 250g d=0.0001g
- Agitador magnético con placa de calentamiento (Bande, C-MAG HS 4 IKA®MAG)
- Analizador DCA Vantage TM Analyzer SIEMENS
- CardioChek™ analizador (Polymer Technology Systems, Inc.)
- Glucómetro Accutrend® (Roche)
- Refrigerador y ultracongelador (REVCO)
- Potenciómetro ORION A-002
- Micropipeta de 100-1000 µL Marca ICB
- Rotavapor Buchi R-205 c/refrigerante y matraz de bola
- Bomba de vacío Buchi V-800



## **METODOLOGÍA**

### **1. Planta de estudio**

#### **1.1. Elección de las especies vegetales**

La elección de material biológico de estudio se realizó con base en una revisión bibliográfica de las plantas con antecedentes etnofarmacológicos como tratamiento para la diabetes; con precedentes en estudios agudos de su efecto hipoglucemiante y con antecedentes químicos de la determinación de los metabolitos secundarios mayoritarios responsables del efecto hipoglucemiante.

#### **1.2. Colecta de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob.**

*Ageratina petiolaris* fue recolectada por la Dra. Celia Bustos Brito en el municipio de Tenancingo, Estado de México, en marzo de 2015.

#### **1.3. Acondicionamiento del material vegetal**

Al finalizar cada una de las colectas, el total de ejemplares recolectados fue colocado en la cámara de secado del Laboratorio de Ambientes Controlados de la Facultad de Ciencias, UNAM, la cual se encuentra bajo condiciones controladas de temperatura (alrededor de 40 °C) lo que permite conservar las propiedades químicas de los metabolitos de las plantas. Con el fin de acelerar el deshidratado del material vegetal, éste se extendió sobre toda la superficie de la cámara de secado; se fragmentaron las partes más grandes.

Una vez que los ejemplares de *Ageratina petiolaris* se deshidrataron por completo, se fragmentaron para su extracción y aumentar la superficie de contacto con el solvente (agua) y así favorecer la extracción (Gaedcke F, 2003).

#### **1.4. Identificación de las plantas**

La identificación taxonómica fue realizada por José Luis Villaseñor. Un ejemplar fue depositado en el Herbario Nacional del Instituto de Biología, UNAM (MEXU-1333 471).



### **1.5. Obtención del extracto acuoso de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.)R.M. King & H. Rob.**

Una vez que la planta se recolectó se secó, el extracto acuoso de la parte aérea de *A. petiolaris* se obtuvo mediante la técnica de extracción discontinua con solvente (H<sub>2</sub>O), con la finalidad de solubilizar y concentrar los principios activos contenidos en la planta (Osorio, 2009). Para ello se pesaron 25 g de la parte aérea de la planta (5 g de flores, 10 g de hojas y 10 g de tallos) para colocarlos en un vaso de precipitados de 1 L con 800 mL de agua destilada en ebullición. De inmediato, se apagó la fuente de calor y se mantuvo en agitación en el agitador magnético con calefacción (IKA<sup>®</sup> C-MAG HS7); se mantuvo en agitación durante quince minutos más, para que la difusión de los principios activos se produjera en todas las direcciones del solvente (Osorio, 2009).

La infusión se filtró con ayuda de vacío, montando un dispositivo compuesto por un matraz Kitasato y un embudo Büchner en el cual se colocó papel filtro (Whatman<sup>®</sup>) y tierra diatomácea (J.T. Baker<sup>®</sup>) humedecida con agua destilada. Una vez montado el dispositivo, se vertió la infusión mientras se ejercía succión por el orificio del matraz, con ayuda de una bomba de vacío.

Con el fin de eliminar la mayor cantidad de agua destilada utilizada en la extracción, el filtrado resultante (fracción líquida) se vertió, equitativamente, en dos matraces de bola de 500 ml, los cuales se acoplaron a un Rotavapor BÜCHI<sup>®</sup> para su concentración a una presión reducida.

Posteriormente, se colocó el resto de la fracción líquida en un cristalizador; se envolvió en una película plástica y se congeló a -40 °C durante 24 horas en un ultracongelador (REVCO<sup>TM</sup>); una vez que el filtrado se congeló por completo, se colocó en el liofilizador (LABCONCO<sup>®</sup> FreeZone 2.5) para eliminar el solvente mediante una sublimación.

Finalmente se pesó el pulverizado resultante; se colocó en un frasco y se calculó su rendimiento.



### 1.6. Cálculo del *DER* (*Drug extract ratio*)

Finalizada la elaboración del extracto de la planta para el presente estudio, se calculó el *DER* para la caracterización de la preparación herbal.

El *DER* o *DEV* (*Droge Extrakt Verhältnis*) por sus siglas en alemán, determina la relación entre la cantidad de material inicial utilizado para la preparación del extracto (droga herbal, sustancia herbal o hierba) y la cantidad de la preparación obtenida a base de hierbas (preparación herbal o extracto) (*European Medicines Agency* (EMA), 2009).

La cantidad y composición tanto del extracto como del *DER* están determinados principalmente por los siguientes parámetros: hierba inicial, solvente y procedimiento y aparatos utilizados durante la extracción (Vlietinck, 2009) (EMA, 2009).

$$DER = \frac{\text{Hierba (g)}}{\text{Extracto(g)}} = x:1$$

Donde hierba es el total en gramos del material seco que se empleará en la preparación del extracto y donde extracto es el total en gramos del material que se obtendrá.



### 1.7. Cálculo de la dosis de extracto acuoso de *Ageratina petiolaris*

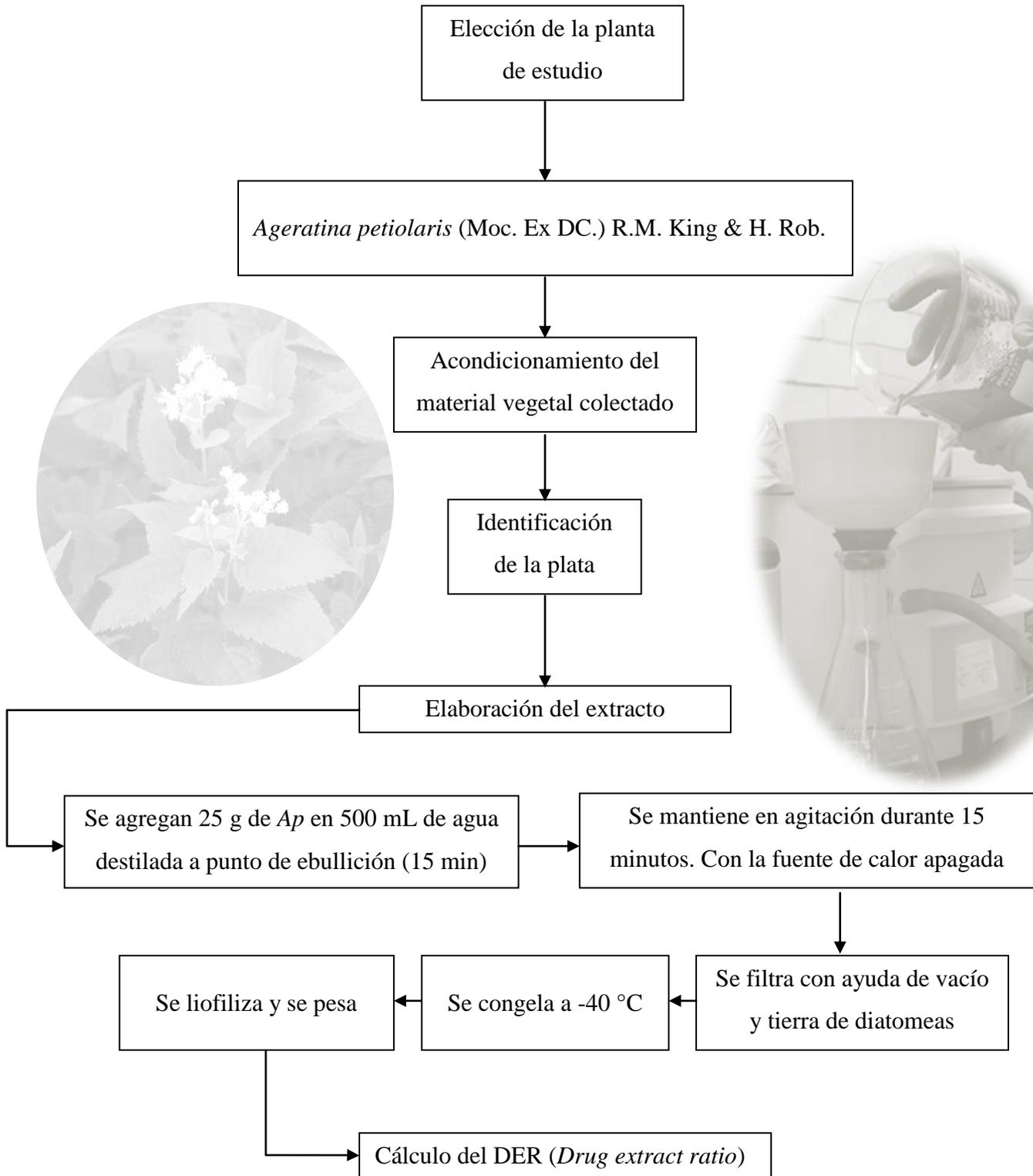
El cálculo de la Dosis Diaria tradicional de Extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* por cada kilogramo de peso (DDEA) se realizó con base en la porción promedio aproximada (25g) que se ocuparía para la preparación de una infusión tradicional diaria, aproximadamente para una persona de 70 kilogramos de peso.

$$\text{DDEA} = \frac{\text{extracto (g)}}{70 \text{ (kg)}}$$

Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas y Quijano, en 2016, observaron que a la dosis de 160 mg/kg del extracto acuoso de *A. petiolaris*, los niveles de glucosa disminuyen significativamente desde los 60 minutos y permanecen constantemente bajos hasta los 180 cuando se comparan contra el grupo control hiperglucémico. En cambio, a la dosis de 40 mg/kg del mismo extracto la disminución significativa se observa hasta los 120 minutos posteriores a la administración (Bustos-Brito, Andrade-Cetto, Giraldo-Aguirre, Moreno-Vargas, & Quijano, 2016). Por esta razón, se decidió emplear la dosis de 160 mg/kg en el presente trabajo.



### Planta de estudio (diagrama de flujo)





## 2. Evaluación del efecto hipoglucemiante en el modelo STZ

### 2.1. Animales de experimentación

Para el ensayo crónico del presente proyecto, se emplearon 6 ratas de la cepa Wistar de ambos sexos de aproximadamente 2 meses de edad para cada grupo del ensayo crónico.

El total de 24 animales de experimentación fueron mantenidos y proporcionados por el Bioterio de la Facultad de Ciencias, U.N.A.M., bajo condiciones controladas de temperatura (25 °C), con una humedad relativa del 50 %, bajo un fotoperiodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (12:12), alimentadas acorde a sus requerimientos nutricionales, con acceso *ad libitum* al agua potable y al alimento (pellets de alimento comercial *Harlan Laboratories Inc.* con 18 % de proteína).

El cuidado, el manejo y la producción de los animales se realizaron bajo las especificaciones técnicas de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”.

### 2.2. Inducción química del modelo hiperglucémico experimental STZ

Para la inducción química de la hiperglucemia se verificó que los animales empleados tuvieran un ayuno de doce horas. Posteriormente se administró una dosis de **40** mg/kg de peso corporal de STZ (SIGMA S0130) disuelta en 1 mL de solución buffer de acetatos por kg de peso corporal (0.9 % de acetato de sodio en 105 mL de ácido acético a un pH de 4.5, la cual fue preparada 24 horas antes de su administración y refrigerada a 4°C hasta el momento de su utilización) por vía intravenosa (i.v.) específicamente en la vena caudal. Se les permitió el libre acceso a su alimento una vez que transcurrió una hora de la inyección.

Cuando transcurrieron setenta y dos horas de la inyección, se midieron los niveles séricos de glucosa, se compararon los niveles de glucosa en sangre inicial ( $T_{\text{inicial}}$ ) contra sus niveles de glucosa a las 72 horas post inyección ( $T_0$ ) y se tomó como criterio de inclusión a los animales que tuvieron niveles de glucosa en sangre en un rango de 400 - 480 mg/dL.



## Diseño experimental

Para la evaluación crónica de la actividad hipoglucemiante del extracto de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* (Moc. Ex DC.) R.M. King & H. Rob., en ratas STZ, se efectuó un ensayo de 42 días. Durante ese periodo se realizó la administración oral de media dosis del tratamiento correspondiente a cada grupo dos veces al día (8 a.m. y 4 p.m.).

En cada administración, la ingesta de las dosis exactas se aseguró con la utilización de una cánula esofágica para roedor.

### Tabla 10.

#### Diseño experimental. Descripción de los grupos con su tratamiento y dosis correspondiente

Grupos		Tratamiento
Ng	Normoglucémico	Solución fisiológica
Hg	Hiperglucémico	Solución fisiológica
Hg+F	Hiperglucémico + fármaco (Glibenclamida/Metformina)	5 mg/kg/500 mg/kg
H+ Ap	Hiperglucémico + extracto acuoso de <i>A. petiolaris</i>	160 mg/kg al día

**Criterio de selección**

- **Criterios de inclusión**

**Tabla 11. Criterios de inclusión para cada grupo**

<b>Ng<sub>(n=6)</sub></b>	<b>Hg<sub>(n=6)</sub></b>	<b>Hg+F<sub>(n=6)</sub></b>	<b>Hg+Ap<sub>(n=6)</sub></b>
Niveles de glucosa en sangre en un rango de <b>135 a 155 mg/dL</b> al T0	Niveles de glucosa en sangre en un rango de <b>400 a 480 mg/dL</b> al T0	Niveles de glucosa en sangre en un rango de <b>400 a 480 mg/dL</b> al T0	Niveles de glucosa en sangre en un rango de <b>400 a 480 mg/dL</b> al T0

Para todos los grupos del presente trabajo, se utilizaron ratas de la cepa Wistar, ratas hembra y macho en igual proporción, con una edad aproximada de 2 meses y con un peso en un rango de 180 a 210 gramos. (N=24)

- **Criterios de exclusión**

**Tabla 12. Criterios de exclusión para todos los grupos**

Ratas con menos de 7 semanas de edad

Ratas con más de 10 semanas de edad

Ratas con peso inferior a 180 gramos

Ratas con peso superior a 250 gramos

Ratas con anomalías en su estado de salud

- **Criterios de eliminación**

**Tabla 13. Criterios de eliminación para todos los grupos**

Presencia de algún cualquier trastorno o enfermedad que afecte a la rata y por lo tanto también repercute sobre los parámetros bioquímicos (glucosa, %HbA<sub>1c</sub> y triglicéridos).



## **OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS SANGUÍNEOS**

### **Obtención de muestras**

Para la obtención de cada muestra sanguínea necesaria para la determinación de los niveles séricos de glucosa, HbA<sub>1c</sub> y triglicéridos se realizó a través del siguiente procedimiento:

- Vía vena caudal: A ésta se le realizó un corte transversal de 1 milímetro aproximadamente en la punta de la cola de la rata con tijera quirúrgica, previamente desinfectada. Una vez obtenida la muestra, el área donde se realizó el corte se desinfectó con antiséptico Merthiolate<sup>MR</sup> tintura de cloruro de benzalconio marca *Bayer* de México.

### **Determinación cuantitativa de la glucemia en sangre**

La toma de muestra se realizó cada semana. En la tira reactiva para la determinación de la concentración de glucosa (Acutrend<sup>®</sup> Glucose), se colocó la segunda gota, la cual se extrajo para asegurar el buen estado de la muestra y con ello una lectura correcta. Posteriormente, se limpió la punta de la cola con antiséptico para evitar infecciones.

### **Determinación para el porcentaje de concentración de HbA<sub>1c</sub>**

Cada dos semanas se realizó el procedimiento para la obtención de las muestras sanguíneas. Para esta prueba también se realizó un corte en la vena caudal, con la particularidad de que a la muestra se colocó en un capilar de vidrio, unido a un soporte plástico, donde se le agregó 1µL de sangre completa. Una vez colocada la muestra en el capilar, éste se introdujo al cartucho de test de reactivo; finalmente, se insertó en el analizador DCA<sup>TM</sup>.

El principio químico de la prueba consiste en la medición de la concentración de A<sub>1c</sub> de forma específica y la concentración de hemoglobina total.

### **Determinación cuantitativa de los triglicéridos**

Las muestras sanguíneas se obtuvieron con el procedimiento descrito. Para la obtención de la lectura de la concentración de cada parámetro, se colocaron 15µl de sangre en una tira



reactiva (PTS PANELS™ Triglicérido), para usar con los sistemas de análisis de la marca CardioChek.

### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se ordenaron los datos obtenidos y se caracterizaron por medio de estadística descriptiva. De la misma forma, se realizaron pruebas de normalidad (*Smirnov-Kolmogorov*) y pruebas de homocedasticidad de varianzas (*Levene*). Posteriormente se llevaron a cabo pruebas de ANOVA y finalmente, para contrastar y determinar las diferencias significativas entre los grupos y para analizar, contrastar y determinar las diferencias significativas entre los tiempos de cada grupo con respecto a su tiempo cero se aplicó la prueba *post hoc* Bonferroni. Para los análisis, el valor de significancia se estableció en  $p \leq 0.05$ . La caracterización de los datos y las pruebas subsecuentes se elaboraron en el programa *IBM SPS Statistics 25*. Por último, se realizaron las gráficas en el programa *Microsoft Excel 2010*.

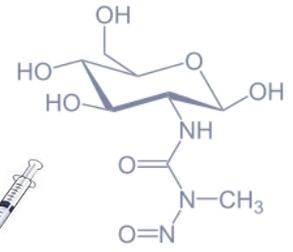
Para determinar el efecto hipoglucemiante que la administración crónica del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* tuvo sobre los niveles de glucosa en sangre, se efectuó la comparación de cada grupo con respecto a su tiempo cero (T0), para determinar los cambios significativos de la glucosa en sangre a lo largo del ensayo crónico. También se confrontaron las medias del grupo Hg contra las del grupo Ng, para saber el efecto que la aplicación del modelo experimental STZ tuvo sobre éstas. Para conocer el comportamiento que cada tratamiento tuvo sobre las mismas, se realizó el contraste del grupo Hg+F contra el grupo Hg para conocer el efecto que el fármaco ejerció sobre los niveles de glucosa en sangre.

Finalmente, se realizó la comparación del grupo Hg+Ap contra el Hg, para determinar el efecto que la administración del extracto acuoso de *A. petiolaris* tuvo sobre los niveles séricos de glucosa. De manera complementaria, se llevó a cabo la comparación de las medias del grupo Hg+F contra las glucemias medias el grupo Hg+Ap para determinar si hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.



**DISEÑO EXPERIMENTAL (DIAGRAMA DE FLUJO)**

Evaluación del efecto hipoglucemiante en el modelo STZ



- 1 Ratas Wistar de ≈200g y 2 meses de edad
- 2 Solución fisiológica
- 3.(Glibenclámda 5 mg /Metformina 500 mg) /kg
- 4.160 mg/kg al día extracto acuoso de *A. petiolaris*
- 5.Administración oral durante 42 días, dos veces por día
- 6.Toma de muestra con: Acutrend®Glucose
- 7.Toma de muestra con: Analizador DCA™

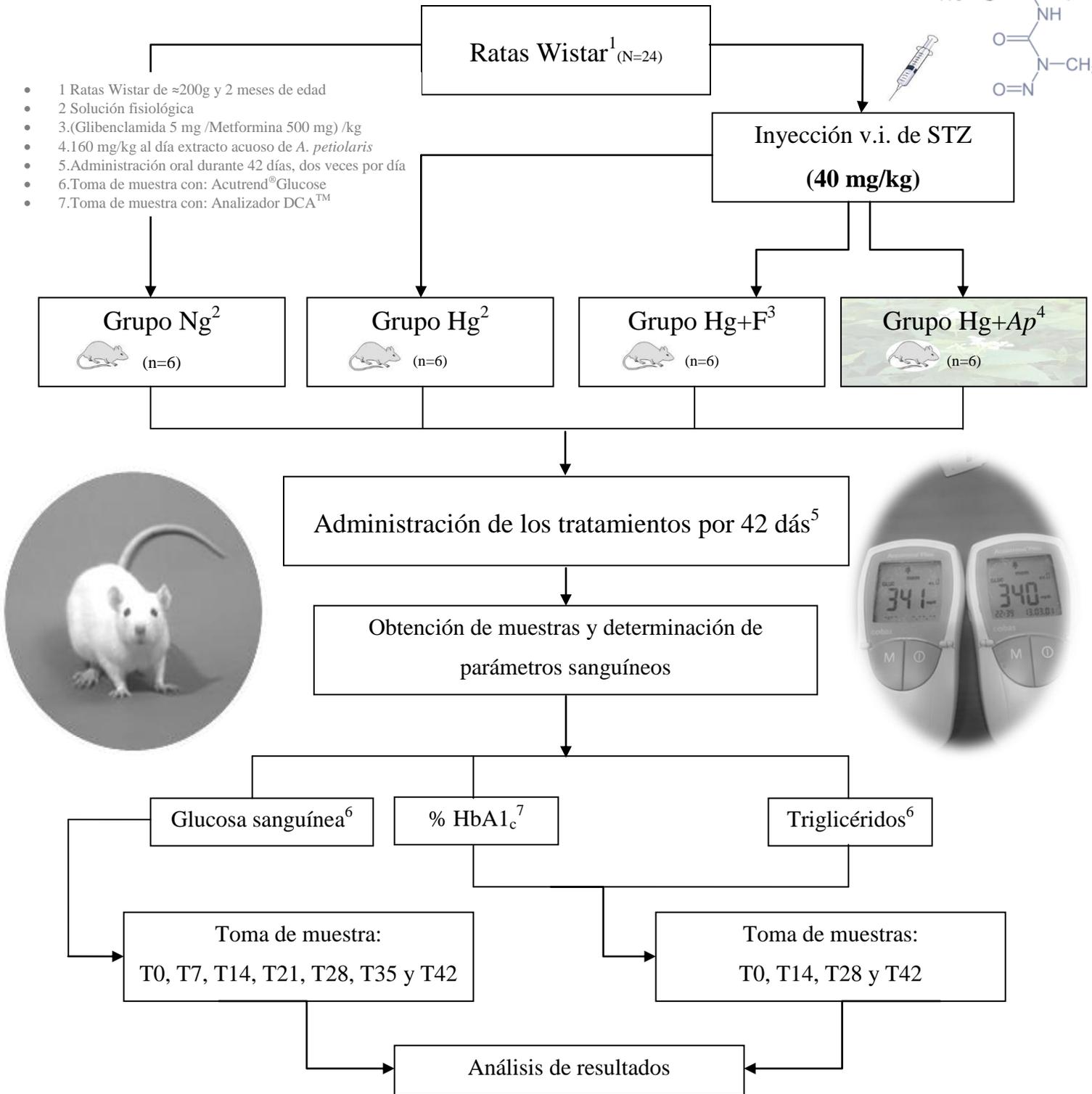


Figura 11. Evaluación del efecto hipoglucemiante en el modelo STZ  
Diagrama de flujo (Diseño experimental)



## RESULTADOS

### Obtención del rendimiento del extracto acuoso de *Ageratina petiolaris*

El cálculo del *DER*, para el extracto acuoso *A. petiolaris*, se determinó al obtener 6.1 gramos de extracto a partir de 25 gramos de hierba. Aquí el cálculo:

$$DER = \frac{\text{Hierba (g)}}{\text{Extracto (g)}} = \frac{25 \text{ g}}{6.1 \text{ g}} = \mathbf{4.09 : 1}$$

El resultado del rendimiento (*DER*), indica que se requieren aproximadamente cinco partes de la parte aérea seca y triturada de *Ageratina petiolaris* para la obtención de una parte de extracto acuoso. Es decir, el porcentaje del rendimiento del extracto de la sustancia inicial con respecto al producto final (extracto), fue del 24.4 % obtenido, mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de rendimiento} = \frac{\text{Extracto (g)}}{\text{Hierba (g)}} \times 100 = \frac{6.1 \text{ g}}{25 \text{ g}} \times 100 = 24.4 \%$$

### Concentración de glucosa en sangre (mg/dL)

Los resultados de las medias semanales de los niveles de glucosa en sangre en los grupos experimental y controles, a lo largo de 42 días, se muestra en la tabla 14. Cada cifra representa el valor medio de seis muestras (n=6),  $\pm$  error estándar de cada valor medio (Media  $\pm$  E.E.).

**Tabla 14.****Efecto de la administración oral de *Ap* sobre los niveles de glucosa en sangre (mg/dL) en ratas STZ**

Grupos	Niveles de glucosa en sangre (mg/dL)						
	T0	T7	T14	T21	T28	T35	T42
Ng	146 ± 2 <sup>b</sup>	144 ± 4 <sup>b</sup>	141 ± 5 <sup>b</sup>	146 ± 4 <sup>b</sup>	139 ± 3 <sup>b</sup>	141 ± 3 <sup>b</sup>	143 ± 3 <sup>b</sup>
Hg	434 ± 11	449 ± 12	475 ± 16	467 ± 18	511 ± 17	495 ± 22	508 ± 23
Hg+F	444 ± 11	300 ± 51 <sup>ab</sup>	349 ± 19 <sup>b</sup>	296 ± 21 <sup>ab</sup>	279 ± 23 <sup>ab</sup>	298 ± 22 <sup>ab</sup>	270 ± 28 <sup>ab</sup>
Hg+ <i>Ap</i>	425 ± 10	286 ± 22 <sup>ab</sup>	303 ± 10 <sup>ab</sup>	292 ± 10 <sup>ab</sup>	251 ± 23 <sup>ab</sup>	287 ± 22 <sup>ab</sup>	286 ± 25 <sup>ab</sup>

**Tabla 14.** Promedios ± error estándar de los valores de glucosa sanguínea (mg/dL) a los diferentes tiempos de medición de cada grupo (n=6).

- a) Diferencia significativa con respecto a su tiempo cero ( $p \leq 0.05$ ).  
 b) Diferencia significativa con respecto al grupo Hg en ese tiempo ( $p \leq 0.05$ ).

Al comparar los valores de glucosa en sangre de cada tiempo del grupo **Ng** contra su tiempo cero (**T0**), se determinó que no presentan diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los 42 días del experimento crónico. Por otro lado, se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los valores de este grupo con los valores de los grupos Hg, Hg+F e Hg+*Ap* en el T0. Con estos resultados se confirma que el un grupo normoglucémico es adecuado, desde el inicio del ensayo, para realizar las comparaciones del presente proyecto por su estabilidad en los niveles glucémicos.

Se equipararon los valores promedio de glucosa en sangre, entre todos los tiempos del grupo **Hg** contra el valor de su tiempo cero (**T0**), por lo que se determinó que hay un aumento en la glucemia a partir del T7, al presentar diferencias significativas a lo largo del ensayo hasta el T42. Los resultados anteriores confirman el establecimiento de la hiperglucemia elevada a lo largo de los 42 días del experimento, estableciendo un grupo experimental hiperglucémico adecuado para iniciar las comparaciones entre los otros grupos controles y experimental.



Asimismo, se compararon los niveles de glucosa en sangre del grupo **Hg+F** con su tiempo cero (**T0**), con lo cual se observó una disminución de la glucemia con diferencia estadísticamente significativa durante todos sus tiempos, a partir del T7, al mostrar una tendencia decreciente de los niveles glucémicos por el efecto que el fármaco ejerció sobre estos a lo largo del ensayo crónico.

Del mismo modo, se contrastaron los valores de glucosa en sangre al comparar todos los tiempos del grupo **Hg+Ap** con su tiempo cero (**T0**), donde se encontró una disminución estadísticamente significativa en todos sus tiempos a partir del T7, lo cual mostró un marcado descenso de la glucemia por el efecto que la administración del extracto acuoso de *A. petiolaris* tiene sobre ésta a lo largo 42 días.

Como resultado de la comparación estadística entre el grupo **Ng** contra grupo **Hg** los valores de glucosa plasmática presentaron diferencias estadísticamente significativas durante todos tiempos durante los 42 días del experimento. Por lo tanto, se obtuvieron dos grupos experimentales adecuados para realizar un análisis a largo plazo.

Adicionalmente, se confrontaron los valores de glucemia del grupo **Hg+F** contra los valores del grupo **Hg**, donde se observa una disminución significativa a lo largo del experimento, por lo tanto se confirma el efecto hipoglucemiante del fármaco sobre estos niveles.

Finalmente, al comparar los valores del grupo experimental **Hg+Ap** contra los valores medios del grupo **Hg** se encontró que hay una disminución significativa en todos sus tiempos a partir del T7 y a lo largo de la administración del extracto. Por ende, queda confirmado el efecto hipoglucemiante que el extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* ejerce sobre los niveles de glucosa en sangre.

De manera adicional, después de comparar los valores promedio del grupo **Hg+F** contra los valores del grupo **Hg+Ap**, se observó que no hay diferencia significativa en ninguno de sus tiempos, con lo que se corrobora el efecto hipoglucemiante crónico que el extracto acuoso de *A. petiolaris* tiene sobre los niveles de glucosa en sangre.



### Porcentaje de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>)

Los resultados de las medias quincenales de los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> de los grupos experimental y controles, a lo largo de 42 días, se muestra en la tabla 15. Cada cifra representa el valor medio de seis muestras (n=6), ± error estándar de cada valor medio (Media ± E.E.). Las diferencias significativas se muestran con un nivel de significancia de p≤0.05.

**Tabla 15.**  
**Efecto de la administración oral de *Ap* sobre los niveles de hemoglobina glicada en ratas STZ.**

Grupos	Porcentajes de hemoglobina glicada en sangre ( % HbA <sub>1c</sub> )			
	T0	T14	T28	T42
Ng	3.4 ± 0.1 <sup>b</sup>	3.5 ± 0.1 <sup>b</sup>	3.5 ± 0.1 <sup>b</sup>	3.7 ± 0.1 <sup>b</sup>
Hg	4.3 ± 0.1	7.7 ± 0.4 <sup>a</sup>	9.3 ± 0.5 <sup>a</sup>	10.5 ± 0.6 <sup>a</sup>
Hg+F	3.9 ± 0.1	6.0 ± 0.2 <sup>ab</sup>	7.1 ± 0.3 <sup>ab</sup>	7.5 ± 0.3 <sup>ab</sup>
Hg+Ap	3.8 ± 0.1	5.9 ± 0.2 <sup>ab</sup>	6.8 ± 0.4 <sup>ab</sup>	7.6 ± 0.3 <sup>ab</sup>

**Tabla 15.** Promedios ± E.E. de los valores en porcentajes de hemoglobina glicada en sangre ( %HbA<sub>1c</sub>) de cada grupo (n=6).

a) Diferencia significativa con respecto a su tiempo cero (p≤0.05).

b) Diferencia significativa con respecto al grupo Hg en ese tiempo (p≤0.05).

La HbA<sub>1c</sub> a diferencia de la determinación cuantitativa de la glucemia en sangre que proporciona el nivel de glucosa presente en el organismo al momento de tomar la muestra; este parámetro es proporcional al nivel de glucosa en sangre durante un periodo largo. Por ello, este indicador, junto al nivel de glucosa en sangre, proporciona un mejor referente al estado de glucemia de los animales incluidos en el presente ensayo.

Se compararon los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> del grupo **Ng** con los valores del grupo **Hg**; con lo cual se determinó que hubo incrementos estadísticamente significativos en el grupo Hg en todos los tiempos a partir del tiempo 14 de la HbA<sub>1c</sub>.



Al confrontar estadísticamente los valores de HbA<sub>1c</sub> de los tres tiempos de cada grupo con respecto a su tiempo cero, se observó que se presentan diferencias significativas en los grupos **Hg**, **Hg+Fe** y **Hg+Ap** en todos sus tiempos a partir del T14, lo que muestra una elevación persistente de glucosa a lo largo del tiempo.

Finalmente, se corroboró el efecto hipoglucemiante en los niveles porcentuales de HbA<sub>1c</sub> del grupo **Hg+F** y en el grupo experimental **Hg+Ap**, al presentar diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos a partir del tiempo 14 y hasta el tiempo 42 con los niveles de %HbA<sub>1c</sub> del grupo **Hg**.

### Concentración de triglicéridos en sangre

En la tabla 16 se muestran los resultados de los niveles de triglicéridos en sangre de forma porcentual con respecto a valor máximo en cada grupo.

**Tabla 16.**  
**Efecto de la administración oral de Ap sobre los niveles de Tg en ratas STZ.**

Grupos	Niveles de triglicéridos en sangre (mg/dL)			
	T0	T14	T28	T42
Ng	87	86	78	100
Hg	95	100	84	96
Hg+F	89	100	80	99
Hg+Ap	78	75	82	100

**Tabla 16.** Porcentajes de los niveles de triglicéridos de cada grupo (n=6).

Debido a las variaciones en los resultados de los niveles de triglicéridos en sangre en el tiempo 0 de cada individuo experimental se representó de forma porcentual cada uno de los valores promedio de cada tiempo. Se le otorgó el valor del 100% al valor máximo promedio, a partir de ese valor se calculó el porcentaje de los otros valores de cada tiempo, de forma independiente en cada grupo.



## DISCUSIÓN

*Ageratina petiolaris* es una planta con reporte de uso tradicional desde el siglo XVI para el tratamiento de diversos padecimientos. En 2005, se le consideró entre las 306 especies principales plantas utilizadas para el tratamiento tradicional de la diabetes *mellitus* tipo 2, empleada de forma regular como “agua de uso”. Diversos estudios etnofarmacológicos y fitoquímicos muestran que los compuestos de los extractos de esta especie vegetal ejercen un efecto hipoglucemiante agudo en modelos *in vivo*. Entre los compuestos más relevantes que se señalan como los principales constituyentes implicados en el efecto hipoglucemiante se encuentran el *L-chiro*-inositol y el ácido clorogénico. Como resultado de la evaluación del potencial hipoglucemiante de la planta, se publicó que el extracto acuoso de la parte aérea de *A. petiolaris*, a una dosis de 160 mg/kg, tuvo un mayor efecto agudo que el extracto metanólico a una dosis mayor de la misma planta. Sin embargo, no había hasta el momento estudios que evalúen el efecto hipoglucemiante a largo plazo del extracto de *Ageratina petiolaris*. Dicha evaluación resulta importante por tratarse de una planta empleada para el tratamiento de un padecimiento crónico y por tratarse de una enfermedad cuya prevalencia va en aumento en México y en el mundo.

Al tener en cuenta los antecedentes fitoquímicos y farmacológicos de la planta se evaluó, en el presente trabajo, el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris*, administrado de forma crónica en ratas STZ.

Con el fin de determinar dicho efecto se empleó exitosamente como estrategia metodológica un **modelo experimental STZ** *in vivo* ajustado a una dosis de **40 mg/kg** de peso corporal que cumplió con las siguientes características:



- **Establecimiento de la hiperglucemia elevada**
  - Los tres grupos (Hg, Hg+F e Hg+Ap) a los que se les indujo hiperglucemia presentaron niveles de glucosa en sangre significativamente altos a las 72 horas posteriores a la inyección con respecto al Ng.
  - Los tres grupos con hiperglucemia presentaron niveles de %HbA<sub>1c</sub> más elevados a las 72 horas de realizada la inyección en comparación con el Ng.
- **Hiperglucemia crónica.**
  - El grupo Hg presentó elevación significativa de los niveles promedio de glucosa en sangre en todos sus tiempos a partir del día 7 en comparación al grupo Ng.
  - Los niveles promedio de %HbA<sub>1c</sub> del grupo Hg presentaron una elevación sostenidamente alta de forma significativa en todos sus tiempos a partir del día 14 con respecto a los niveles del grupo Ng.
- **Respuesta hipoglucemiante ante el fármaco.**
  - El grupo Hg+F presentó respuesta hipoglucemiante crónica ante la administración del fármaco *Glucovance*®, compuesto por dos fármacos: metformina de 500 mg y glibenclamida de 5 mg, lo cual disminuyó significativamente los niveles de glucosa en sangre en todos sus tiempos a partir del día 7 en comparación al grupo Hg. Con esto, se corroboró la respuesta hipoglucemiante ante el fármaco administrado.
  - El análisis de resultados de los niveles promedio de %HbA<sub>1c</sub> mostró una disminución sostenidamente significativa a lo largo de todo el experimento crónico partir del día 14 contra los niveles de %HbA<sub>1c</sub> del grupo Ng.
- Los animales STZ presentaron los **signos físicos ante la presencia de hiperglucemia** como la polidipsia, polifagia y poliuria.



Los resultados de las medias de niveles de glucosa plasmática y de los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> a lo largo del experimento crónico, manifiestan el efecto  $\beta$ -citotóxico que la STZ ejerció, tras la inyección i.v., sobre estas células de STZ.

Establecer un grupo control con **respuesta hipoglucemiante** ante la administración del fármaco permite establecer un adecuado punto de comparación para el análisis del efecto que la administración del tratamiento experimental tenga sobre los parámetros medidos. La disminución de la glucemia y de los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> en el grupo Hg+F está dado por los compuestos activos del fármaco: **metformina** y **glibenclamida**. Por sus mecanismos de acción el control glucémico lo ejercen de forma aguda y crónica.

La glibenclamida mejora la primera y la segunda fase de la secreción de insulina lo que mejora el efecto hipoglucemiante agudo, mientras que debido a la potenciación de la acción de la insulina se provee al organismo de un efecto hipoglucemiante crónico, aunque esta acción no es significativa. Sin embargo, el efecto que ejerce la metformina, al reducir la producción de glucosa hepática y al aumentar la absorción periférica de glucosa en músculo esquelético, provee al organismo de un efecto crónico (Ghadge & Kuvalekar, 2017).

Tras el análisis de los resultados del grupo Hg+Ap se confirma que la administración crónica del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* a una dosis de 160 mg/kg de peso, presentó un efecto hipoglucemiante significativo sobre los niveles de glucosa plasmática y sobre los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> en ratas STZ a partir del día 7 y del día 14 respectivamente, al compararlos con los datos del grupo control Hg.

Como se mencionó en los antecedentes del presente trabajo escrito, en el año 2016, en el trabajo de investigación realizado por Bustos-Brito y colaboradores: para el aislamiento, determinación estructural y evaluación de la actividad biológica aguda de los metabolitos secundarios de *Ageratina petiolaris*, se comprobó el efecto hipoglucemiante agudo de *A. petiolaris*. Los resultados obtenidos en el presente trabajo soportan dicho efecto hipoglucemiante que el extracto acuoso de *A. petiolaris* tiene sobre los niveles de glucosa en sangre en rata, tanto de forma aguda como de forma crónica.



Adicionalmente, Bustos-Brito (2016) reportó la identificación de los seis principales compuestos del **extracto acuoso** de la planta, de los cuales: el **ácido clorogénico** y el **L-chiro-inositol** se propusieron como probables responsables de la actividad hipoglucemiante aguda *in vivo*. En ese mismo trabajo, probó que el compuesto L-chiro-inositol que se aisló de *A. petiolaris* tuvo efecto hipoglucemiante a los 120 minutos de su administración oral en ratas STZ-NA. En otro estudio farmacológico realizado por Espinoza-Hernández, en el 2017: para el estudio del efecto del extracto acuoso de *A. petiolaris* sobre la gluconeogénesis hepática en ratas se atribuye la inhibición la gluconeogénesis hepática que presentó el extracto acuoso de *A. petiolaris* a la presencia del ácido clorogénico.

Con base en los antecedentes fitoquímicos de *A. petiolaris*, el efecto hipoglucemiante significativo que se observa en el presente trabajo se atribuye principalmente a la presencia de **ácido clorogénico** y de **L-chiro-inositol**. Por el efecto sostenido que el extracto de la planta tuvo sobre los niveles de % HbA<sub>1c</sub> se propone que el mayor efecto es dado por el L-chiro-inositol, por su papel como un mimético de insulina (Larner *et al.*, 2003). El resultado observado podría estar apoyado por el ácido clorogénico porque reduce la producción de glucosa hepática, por la inhibición de glucosa 6 fosfatasa, inhibiendo la gluconeogénesis hepática (Naveed *et al.*, 2018). Es decir, el efecto hipoglucemiante crónico se atribuye al efecto complementario de los dos compuestos.

Para el presente trabajo se registraron los niveles en sangre de triglicéridos; sin embargo, no hubo un descenso de estos en el grupo con fármaco ni en el grupo con extracto de *Ap*. Esta falta de efecto se explica porque el modelo experimental que se indujo para este trabajo tiene un efecto  $\beta$  citotóxico, sin embargo no produce resistencia a la insulina, por lo cual no presenta efectos sobre el metabolismo lipídico.

Con base en los resultados del presente trabajo se infiere que pueden estar implicados varios mecanismos de acción de diversos compuestos en el control de los niveles de glucosa en sangre de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que recurren al tratamiento herbal con *A. petiolaris*.



## CONCLUSIONES

- La administración crónica del extracto acuoso de la parte aérea de *Ageratina petiolaris* a una dosis de 160 mg/kg de peso, presentó un efecto hipoglucemiante significativo sobre los niveles de glucosa plasmática en ratas STZ en los tiempos evaluados a partir del día 7 hasta el día 48 con respecto al grupo control Hg.
- El extracto acuoso *A. petiolaris* a una dosis de 160 mg/kg de peso, administrado de forma crónica ejerció un efecto hipoglucemiante en los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> en los tiempos evaluados a partir del día 14 hasta el día 48.
- La administración de forma crónica del extracto acuoso de *A. petiolaris* no tuvo efecto sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas STZ.
- Finalmente, con los resultados de la presente investigación etnofarmacológica, se confirma el efecto hipoglucemiante de forma crónica de *Ageratina petiolaris*.



## LITERATURA CONSULTADA

- Adams, G. G. (2014). The Hypoglycemic Effect of Pumpkin Seeds, Trigonelline (TRG), Nicotinic Acid (NA), and D-Chiroinositol (DCI) in Controlling Glycemic Levels in Diabetes Mellitus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*(54), 1322–1329.
- Adzet Porredón, T. (1998). Etnofarmacología. *NATURA MEDICATRIX*(49), 13.
- Alarcón-Aguilar, F., Hernández Galicia, E., & Román-Ramos, R. (2008). Diabetes mellitus y plantas medicinales en México. En J. Rivas Vilchis, *ANUARIO DE INVESTIGACIÓN EN ETNOMEDICINA, MEDICINAS COMPLEMENTARIAS Y UTILIZACIÓN DE PLANTAS MEDICINALES 2008* (pág. 106). México, D.F.: © Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa 2008.
- Alarcon-Aguilar, F. J., Roman-Ramos, R., Perez-Gutierrez, S., Aguilar-Contreras, A., Contreras-Weber, C. C., & Flores-Saenz, J. L. (1998). Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* (61), 101–110.
- Alonso-Magdalenalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 7, 346–353.
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). (2011). AACE Task Force for Developing a Diabetes Comprehensive Care Plan. *Endocrine Practice*, 17(2), 1–53.
- American Association of Clinical Endocrinologists/Medical Guidelines for Clinical Practice (AACE). (2012). Lipid and Atherosclerosis Guidelines. *Endocr Pract.*, 18(Suppl 1), 1–78.
- American Diabetes Association (ADA). (01 de 2018a). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S13–S27.
- Andrade-Cetto, A., & Heinrich, M. (2005). Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3), 325–348.
- Argueta, V. (1994). *Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana* (Vol. 3). México D.F.: Instituto Nacional Indigenista.
- Arias-Díaz, J., & Balibrea, J. (2007). Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. *Nutrición Hospitalaria*, 22(2), 160–68.
- Arnason, J. (1995). Phytochemistry of medicinal plants: [proceedings of the Thirty-fourth Annual Meeting of the Phytochemical Society of North America on Phytochemistry of Medicinal Plants. *Recent advances in phytochemistry*, 29, 15–19.
- Arulselvana, P., Abdul Ghofar, H., Karthivashan, G., Abdul Halim, M., Abdul Ghafar, M., & Fakurazi, S. (2014). Antidiabetic therapeutics from natural source: A systematic review. *Biomedicine & Preventive Nutrition*(4), 607–617.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). (2013). *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013*. Latinoamérica: Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.
- Bailey, C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*(60), 1566–1576.
- Balandrin, M. F., & Klocke, J. A. (1988). Medicinal, Aromatic, and Industrial Materials from Plants. En I. B. Y.P.S., *Medicinal and Aromatic Plants I. Biotechnology in Agriculture and Forestry*. Heidelberg, Berlin: Springer.
- Barnett, D. M., & Krell, L. P. (2007). Historia de la diabetes. En C. R. Kahn, & Y Colaboradores, *Joslin's Diabetes Mellitus 14.a. ed.* (págs. 1–17). Barcelona, España: Lippincott William & Wilkins.
- Baron, P. F., & Márquez, E. (enero-febrero de 2010). Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. *Medicina Interna de México*, 26(1), 36–47.
- Baynes, K. (2006). Introduction to Diabetes Mellitus. En A. Soumyanath, & A. Soumyanath (Ed.), *Traditional Medicines for Modern Times: Antidiabetic Plants* (Vol. 6, pág. 314). Boca Raton, Florida, U.S.A.: Taylor & Francis Group.
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009). *Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana*. (UNAM, Ed.) Recuperado el 12 de 04 de 2018, de <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>
- Bohlmann, F., Jakupovic, J., & Loni, M. (Junuar de 1977). Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 76. Über Inhaltsstoffe der Eupatorium-Gruppe. *CHEMISCHE BERICHTE*, 110(1), 301–314.
- Bourgaud, F., Gravot, A., Milesi, S., & Gontier, E. (2001). Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. *Plant Science*(161), 839–851.
- Bustos-Brito, C., Andrade-Cetto, A., Giraldo-Aguirre, J., Moreno-Vargas, A., & Quijano, L. (2016). Acute hypoglycemic effect and phytochemical composition of *Ageratina petiolaris*. *Journal of Ethnopharmacology*, 185, 341–346.
- Calderón, J. S., Quijano, L., Garduño, M., Gómez, F., & Rios, F. (1983). 2 $\alpha$ -iso-Valeroyloxyeperuic acid, a diterpene from *Eupatorium petiolare*. *Phytochemistry*, 22(11), 2617–2619.
- Castillo-Argüero, S., Martínez-Orea, Y., Meave, J. A., Hernández-Apolinar, M., Nuñez-Castillo, O., Santibañez-Andrad, G., et al. (2009). Flora: susceptibilidad de la comunidad a la invasión de malezas nativas y exóticas. *Diversidad biológica e inventarios*, 107–133.
- Chaguturu, R., & Patwardhan, B. (2017). Drug Discovery Impasse: Pharmacognosy Holds the Key. En R. Chaguturu, & B. Patwardhan, *Innovative Approaches in Drug Discovery* (págs. 1–22). London EC2Y 5AS, 125 London Wall, United Kingdom: Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Cheng, A., & Fantus, I. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 172(2), 213–26.
- Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO). (2012). [www.biodiversidad.gob.mx](http://www.biodiversidad.gob.mx). Recuperado el 04 de 2018, de Biodiversidad mexicana: [www.biodiversidad.gob.mx](http://www.biodiversidad.gob.mx)
- Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO). (2018). *naturalista*. Recuperado el 11 de 04 de 2018, de <http://www.naturalista.mx>
- Correa, C. (2002). *Protección y promoción de la medicina tradicional: Consecuencias para la salud pública en los países en desarrollo*. Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires.
- Day, C., & Bailey, C. J. (2006). Preclinical and Clinical Methods for Evaluating Antidiabetic Activity of Plants. En R. Hardman, *Traditional Herbal Medicines for Modern Times* (pág. 331). Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group.
- DeFronzo, R. A., & cols. (23 de July de 2015). Type 2 diabetes mellitus. (M. P. Limited, Ed.) *NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS*, 1–25.



- Del Olmo González, E., Carrillo Pérez, M., & Aguilera Gumpert, S. (2008). Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *IT del Sistema Nacional de Salud*, 32(1), 3-11.
- Despres, J.-P., & cols. (1996). HYPERINSULINEMIA AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR ISCHEMIC HEART DISEASE. *The New England Journal of Medicine*, 952-957.
- Eddouks, M., Chattopadhyay, D., & Zeggwagh, N. A. (2012). Animal Models as Tools to Investigate Antidiabetic and Anti-Inflammatory Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-14.
- EMA, European Medicines Agency. (2009). *Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*. London: European Medicines Agency.
- Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA). (2000). *Vivienda, población y utilización de servicios de salud*. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT). (2006). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT). (2012). *Resultados nacionales*. México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino, 2016 (ENSANUT MC, 2016). (2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino, 2016 (ENSANUT MC, 2016) Informe final de resultados*. Secretaría de Salud. México: Secretaría de Salud del proyecto No. RPCINYS/1603 y financiamiento complementario de Bloomberg Philanthropies y del Instituto Nacional de Salud Pública.
- Escorcía, S. (2009). Hipoglucemia por fármacos antidiabéticos. *Endocrinología y Nutrición*, 3(17), 120 -128.
- Espinoza Hernández, F. A. (2017). *Efecto de los extractos de la raíz de Smilax moranensis M. Martens y Galeotti y de la parte aérea de ageratina petiolaris (moc. y sessé ex dc.) R.M. King y H. Rob sobre la gluconeogénesis hepática en ratas STZ-NA*. Tesis que para obtener el grado de Maestría en Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas: Ciudad de México.
- Esquivel-Gutiérrez, E., Noriega-Cisneros, R., Saavedra-Molina, A., & Salgado-Garciglia, R. (2013). Plants used in Mexican folk medicine with antidiabetic and antihypertensive properties. *PharmacologyOnLine*, Vol. 2 (<http://pharmacologyonline.silae.it>), 15 - 23.
- Etkin, N. (2001). Perspectives in ethnopharmacology: forging a closer link between bioscience and traditional empirical knowledge. *Journal of Ethnopharmacology*, 76, 177–182.
- Fernández Saavedra, G., Jardón Delgado, A., & Figueroa-Hernández, J. (2005). Modelos experimentales utilizados para el estudio e investigación de la diabetes mellitus., (pág. 4). México D.F.
- Flores Hernández, S., Reyes Morales, H., Reynoso Noverón, N., & Hernández Ávila, M. (2012). *Diabetes en adultos: urgente mejorar la atención y el control (ENSANUT,2012)*. México: Instituto Nacional de Salud Pública/Secretaría de Salud.
- Gaedcke F, S. B. (2003). *Herbal medicinal products*. Stuttgart, Germany: Medpharm Scientific Publishers.
- Gao, Y.-f. (2016). Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 433, 26-34.
- Gertsch, J. (2009). How scientific is the science in ethnopharmacology? Historical perspectives and epistemological problems. *Journal of Ethnopharmacology*, 122, 177–183.
- Ghadge, A. A., & Kuvalekar, A. A. (2017). Controversy of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes mellitus: Novel move towards combination therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*(11S), S5–S13.
- González-Sánchez, A., & Ortiz-Andrade, R. (2012). ¿Qué sabe usted acerca de...los antidiabéticos orales (ADO's)? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 1(43), 78-84.
- Graham, J. G., & Farnsworth, N. R. (2010). The NAPRALERT Database as an Aid for Discovery of Novel Bioactive Compounds. En Elsevier, *Comprehensive Natural Products II* (Vol. 3: Development & Modification of Bioactivity, pág. 1315 Vol. 3 ). Illinois, Chicago, USA: Elsevier.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 (GGPC). (2008). *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Madrid, España: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco.
- Gupta, P., Balaa, M., Gupta, S., Duaa, A., Daburb, R., Injeti, E., et al. (2016). Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs—A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacological Research*, 113, 636–674.
- Harvey, A. L. (2002). Natural products for high-throughput screening. En M. M. Iwu, & J. C. Wootton, *Advances in Phytomedicine: Ethnomedicine and Drug Discovery* (Vol. 1, págs. 39-44). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.
- Hawkins, M., & Rossetti, L. (2007). Resistencia a la insulina y su función en la patología de la diabetes tipo 2. En C. R. Kahn, & et al., *Joslin's Diabetes Mellitus 14a. ed.* (pág. 1207). Barcelona, España: lippincott Williams & Wilkins.
- Heinrich, M., & Gibbons, S. (2001). Ethnopharmacology in drug discovery: an analysis of its role and potential contribution. *Journal of Ethnopharmacology in drug discovery*, 53, 425–432.
- Heinrich, M., & Jäger, A. K. (2015). *Ethnopharmacology* (Primera ed.). West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- Henquin. (2007). Biología celular de la secreción de insulina. En C. R. Kahn, *Joslin's Diabetes Mellitus 14a. ed.* (pág. 1207). Barcelona, España: lippincott Williams & Wilkins.
- Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J., & Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *salud pública de méxico*, vol. 55(suplemento), S129-S136.
- Holmstedt, B. (1991). Historical perspective and future of ethnopharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*(32), 7-24.
- Holmstedt, B., & Bruhn, J. (1983). ETHNOPHARMACOLOGY -A CHALLENGE. *Journal of Ethnopharmacology*, 8, 251-256.
- Huerta, C. (1997). La herbolaria: mito o realidad. *CONABIO. Biodiversitas*, 12, 1-7.
- International Diabetes Federation (IDF). (2017). *DIABETES ATLAS DE LA FID Octava edición 2017*. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation (IDF).
- International Diabetes Federation (IDF). (2015). *IDF Diabetes Atlas* (Seventh edition, 2015 ed.). Karakas Print: International Diabetes Federation.
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., et al. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149.



- Isea, J., Vilorio, J., Ponte, N., & Gómez, M. (2012). COMPLICACIONES MACROVASCULARES DE LA DIABETES MELLITUS: CARDÍACAS, VASCULOCEREBRALES Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(1), 96-110.
- Jarald, E., Joshi, S. B., & Jain, D. C. (2008). Diabetes and Herbal Medicines. *IRANIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*(7), 97-106.
- Jyothi Kommoju, U., & Mohan Reddy, B. (2011). Genetic etiology of type 2 diabetes mellitus: a review. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 31(2), 51–64.
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*, 383, 1068–83.
- Kilbas, B., & Balci, M. (2011). Recent advances in inositol chemistry: synthesis and applications. *Tetrahedron*(67), 2355-2389.
- Kuri Morales, P., & cols. (Abril-Junio de 2007). Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, Vol. 15(No. 2), pp 75-103.
- Larner, J., Brautigam, D. L., & Thorner, M. O. (2010). D-Chiro-Inositol Glycans in Insulin Signaling and Insulin Resistance. *Mol.Med.*, 16, 543-551.
- Larner, J., Price, J. D., Heimark, D., Smith, L., Rule, G., Piccarriello, T., y otros. (2003). Isolation, Structure, Synthesis, and Bioactivity of a Novel Putative Insulin Mediator. A Galactosamine chiro-Inositol Pseudo-Disaccharide Mn2+ Chelate with Insulin-like Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(5), 3283-3291.
- Leahy, J. L. (2005). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Medical Research*, 36, 197–209.
- Lebovitz, H. E. (2007). Tratamiento de la hiperglucemia con antidiabéticos orales en la diabetes tipo 2. En C. R. Kahn, *Joslin's Diabetes Mellitus 14a. ed.* (pág. 1207). Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins.
- Marles, R. J., & Farnsworth, N. R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2(2), 137-189.
- Mata, R., Cristians, S., Escandón-Rivera, S., Juárez-Reyes, K., & Rivero-Cruz, I. (2013). Mexican antidiabetic herbs: Valuable sources of inhibitors of  $\alpha$ -glucosidases. *Journal of Natural Products*, 76(3), 468–483.
- Méndez, J., & Ramos, H. (2010). *Modelos experimentales para el estudio de la Diabetes Mellitus*. Editorial Prado, S.A. de C.V.
- Meng, S., Cao, J., Feng, Q., Peng, J., & Hu, Y. (2013). Roles of Chlorogenic Acid on Regulating Glucose and Lipids Metabolism: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-12.
- Naman, C. B., Benatrehina, P. A., & Kinghorn, A. D. (2017). Pharmaceuticals, Plant Drugs. En B. Thomas, D. J. Murphy, & B. G. Murray, *Encyclopedia of Applied Plant Sciences* (2da ed., Vol. 2, págs. 1706 (93-99)). Elsevier Ltd.
- Naveed, M., Hejazi, V., Abbas, M., Kamboh, A. A., Khan, G. J., Shumzaid, M., y otros. (2018). Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 67–74.
- Nicasio, P., Aguilar-Santamaría, L., Aranda, E., Ortiz, S., & González, M. (2005). Hypoglycemic effect and chlorogenic acid content in two *Cecropia* species. *Phytotherapy Research*, 19(8), 661-664.
- Nuissier, G., Diaba, F., & Grigno, M. (2008). Bioactive agents from beach waste: *Syringodium flotsam* evaluation as a new source of L-chiro-inositol. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*(9), 396–400.
- Olivares Reyes, J. A., & Arellano Plancarte, A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la Insulina. *Revista de Educación Bioquímica*, 27(1), 9-18.
- Osorio, E. J. (2009). *Aspectos Básicos de Farmacognosia*.
- Ostlund, R. E. (1993). D-chiro-Inositol metabolism in diabetes mellitus. *Medical Sciences*, 9988-9992.
- Parikh, N. H., Parikh, P. K., & Kothari, C. (20 de may de 2014). Indigenous plant medicines for health care: treatment of Diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(5), 0335–0344.
- Pedro-Botet, J., Benaiges, D., & Pedrago, Á. (2012). Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*, 24(6), 299–305.
- Phillipson, D. (2001). *Aksum: An African Civilisation in its World Contexts*. Cambridge Academy.
- Phillipson, J. (2007). Phytochemistry and pharmacognosy. *Phytochemistry*, 68, 2960–2972.
- Phillipson, J. D. (junio de 1994). Natural products as drugs. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(Supplement 1), 17–19.
- Pinhas-Hamiel, O., & Zeitler, P. (2007). Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*(369), 1823–31.
- Poretzky, L. (2017). *Principles of Diabetes Mellitus* (Third Edition ed.). Switzerland: Springer International Publishing AG 2017.
- Rendle, P. M., Kassibawi, F., Johnston, K. A., Hart, J. B., Cameron, S. A., Falshaw, A., y otros. (2006). Synthesis and biological activities of D-chiro-inositol analogues with insulin-like actions. *European Journal of Medicinal Chemistry*(122), 442-451.
- Rodríguez Bolaños, R. A., Reynales Shigematsu, L. M., Jiménez Ruíz, J. A., Juárez Márquez, S. A., & Hernández Ávila, M. (2010). Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 28(6), 412-420.
- Rodríguez de Sotillo, D. V., & Hadley, M. (2002). Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*(13), 717–726.
- Rojo, A., & Rodríguez, J. (2002). *La flora del Pedregal de San Angel* (Primera ed.). México, D.F.: Instituto Nacional de Ecología (INE-SEMARNAT).
- Rzedowski, G. C., Rzedowski, J., & colaboradores. (2005). *Flora fanerogámica del Valle de México* (2a. ed., 1a reimp. ed.). Michoacán, Pátzcuaro, México: Instituto de Ecología, A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (2013). *Programa de Manejo Reserva de la Biosfera Tehuacán-Cuicatlán*. México, D. F.: Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales/Comisión Nacional de Áreas Naturales Protegidas.
- Secretaría de Salud (SSA) México. (2010). NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. *Diario Oficial de la Federación (DOF)*, 1-41.
- Secretaría de Salud (SSA, México). (2013). *Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes*. México, D.F.: IEPSA, Entidad paraestatal del Gobierno Federal.
- Shenfield, G. (2013). Metformin: myths, misunderstandings and lessons from history. *Australian Prescriber*, Vol. 36(2), 38–39.



- Soumyanath, A. (2006). *Traditional Medicines for Modern Times: Antidiabetic Plants* (Vol. 6). (A. Soumyanath, Ed.) Boca Raton, FL, Florida, U.S.A.: Taylor & Francis Group.
- Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res*, 451-472.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van H, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*(365), 1333-46.
- Subramoniam, A. (2016). *Plants with Anti-Diabetes Mellitus Properties*. Florida, Boca Raton, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
- Surya, S., Salam, A. D., Tomy, D. V., Carla, B., Kumar, R. A., & Sunil, C. (2014). Diabetes mellitus and medicinal plants-a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(5), 337-347.
- Szkudelski, T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*(50), 536-546.
- Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. *Experimental Biology and Medicine*, 237, 481-490.
- The International Expert Committee. (July de 2009). International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, Vol. 32(no. 7 ), 1327-1334.
- The Plant List . (2013a). *Version 1.1. Published on the Internet*. Obtenido de <http://www.theplantlist.org>
- The Plant List. (2013b). *The Plant List*. Recuperado el 2018 de 04 de 11, de <http://www.theplantlist.org>
- Tomkin, G. H. (2008). Targets for Intervention in Dyslipidemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 31 (Suppl. 2), S241-S248.
- Tropicos. (2018). *Tropicos.org. Missouri Botanical Garden*. Recuperado el 2018 de 04 de 11, de <http://www.tropicos.org>
- Tusié Luna, M. T., Huerta Chagoya, A., Vázquez Cárdenas, P., & Cruz López, M. (2015). La genómica en la predicción de la diabetes tipo 2. En Aguilar-Salinas, *Acciones para enfrentar a la diabetes*.
- Villaseñor, J. L. (September de 2016). Checklist of the native vascular plants of Mexico. Catálogo de las plantas vasculares nativas de México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 87(3), 559-902.
- Villaseñor, J. L., Ortiz, E., Beutelspacher, C. R., & Gómez-López, J. A. (2013). La familia Asteraceae en el municipio de San Cristóbal de Las Casas, Chiapas, México. *LACANDONIA*, 7(1), 31-55.
- Vlietinck A, P. L. (2009). Legal Requirements for the Quality of Herbal Substances and Herbal Preparations for the Manufacturing of Herbal Medicinal Products in the European Union. *Planta Med*(75), 683-688.
- Warram, J. H., Martin, M. D, Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., & Kahn, R. (1990). Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Precede the Development of Type II Diabetes in the Offspring of Diabetic Parents. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 909-915.
- Wei Ong, K., Hsu, A., & Kwong Huat Tan, B. (2013). Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation. *Biochemical Pharmacology*(85), 1341-1351.
- Wink, M. (2003). Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry*(64), 3-19.
- World Health Organization (WHO). (1999). *Definition, diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications*. Geneva: World Health Organization 1999.
- World Health Organization (WHO). (2000). *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. Geneva: © World Health Organization 2000.
- World Health Organization (WHO). (22 de JUNIO de 2004). *Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales*. Recuperado el 2016 de febrero de 29, de Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales: <http://www.WHO.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
- World Health Organization (WHO). (2011). *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2013). *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*. World Health Organization (WHO). Hong Kong SAR, China: World Health Organization (WHO).
- World Health Organization (WHO). (2016a). *Informe mundial sobre la diabetes*. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services.
- World Health Organization. (2016b). INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES. *Resumen de orientación*, 4.
- World Health Organization (WHO). (7 de abril de 2016). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 2017 de febrero de 15, de Día Mundial de la Salud 2016: diabetes: <http://www.WHO.int/campaigns/world-health-day/2016/event/es/>
- World Health Organization (WHO). (2018a). *World Health Organization*/<http://www.WHO.int/globalchange/ecosystems/biodiversity/en/>. Recuperado el 18 de 06 de 09, de <http://www.WHO.int/globalchange/ecosystems/biodiversity/en/>
- World Health Organization (WHO). (1 de 06 de 2018b). *World Health Organization/Noncommunicable diseases*. Recuperado el 6 de 06 de 2018, de <http://www.WHO.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- World Health Organization (WHO)/Dr. Margaret Chan. (19 de 08 de 2015). *World Health Organization/WHO Director-General addresses traditional medicine forum*. Recuperado el 09 de 06 de 2018, de <http://www.WHO.int/dg/speeches/2015/traditional-medicine/en/>
- World Health Organization. (1999). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Part 1: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. *WHO/NCD/NCS/99.2 ed.*, Geneva, 1-59.
- World Health Organization. (2016). INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES. *Resumen de orientación*, 4.
- Xia, T., & Wang, Q. (2007). D-CHIRO-INOSITOL FOUND IN MOMORDICA CHARANTIA FRUIT EXTRACT PLAYS A ROLE IN REDUCING BLOOD GLUCOSE IN STREPTOZOTOCIN-DIABETIC RATS. *Journal of Food Biochemistry*(31), 551-562.
- Zamudio-Villarreal, J. F. (2010). Diagnóstico de diabetes con hemoglobina glicosilada. *Revista d e Evidencia e Investigación Clínica*, 3(1), 58-60.