



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Carrera de Biología

“Participación del extracto del híbrido de
Sechium H387-07 como hipoglucemiante
en un modelo de ratón diabético”

TESIS

Que para obtener el título de:

BIÓLOGO

P R E S E N T A

Montiel García Luis Daniel

Directora de Tesis

Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez

Ciudad de México, Septiembre del 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE BIOLOGÍA
FORMATO F-5



OFICIO DE FECHA DE EXAMEN

QFB GRACIELA ROJAS VÁZQUEZ
JEFA DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 Presente

Le comunico que al alumno: **MONTIEL GARCIA LUIS DANIEL** con número de cuenta **316338529** de la carrera **BIOLOGÍA** se le ha fijado el día **6 de Septiembre de 2023** a las **11:00 hrs.**, para presentar la réplica oral de su examen profesional, que tendrá lugar en esta facultad, ante el siguiente jurado:

CARGO	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE DR.	SANTIAGO OSORIO EDELMIRO	
VOCAL DRA.	AGUIÑIGA SANCHEZ ITZEN	
SECRETARIO DRA.	ROSADO PEREZ JUANA	
SUPLENTE MTRO.	MACIAS ZARAGOZA VICTOR MANUEL	
SUPLENTE DRA.	ARISTA UGALDE TAIDE LAURITA	

El título del trabajo escrito que se presenta es:

Participación del extracto del híbrido de *Sechium* H387-07 como hipoglucemiante en un modelo de ratón diabético.

En la modalidad de: **TESIS**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 CDMX, a 3 de Agosto de 2023

DR. VICENTE JESUS HERNÁNDEZ ABAD
 DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES ZARAGOZA

Apoyos financieros

El trabajo se realizó en el laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia, perteneciente a la Unidad de Investigación de Diferenciación Celular y Cáncer (UIDCC), de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación (UMIEZ), en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México.

El presente trabajo se realizó gracias al apoyo del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPITT), DGAPA UNAM con clave: IA205222.

El presente trabajo contó con el apoyo otorgado por el Programa de beca: Becas de Titulación para Proyecto de Investigación para la UNAM 2022-2023. Con folio 989739 del Gobierno de México en colaboración con la UNAM.

Agradecimientos

A la Dra. Itzen Aguilera por su paciencia y apoyo que siempre me ha brindado, además de su amistad incondicional, pocos maestros tienen el impacto que usted brinda a sus alumnos, gracias por todo.

Al Dr. Edelmiro Santiago por su guía y apoyo, además de su amistad, gracias por estar al pendiente de mí.

A la Biol. M. Guadalupe Ramírez (Malu) por todo el conocimiento y apoyo que me brindaste durante el tiempo que estuviste.

Dra. Juana Rosado y a la M en C. Taide Arista por su apoyo en las pruebas realizadas y disposición.

A la M. en C Guadalupe Gómez y a la Dra. Sandra Aguilar por la disposición a enseñar cosas nuevas y la paciencia que me dieron.

Al Maestro Víctor Macías por su disposición y apoyo.

A los MVZ. Adriana Altamirano y Román Hernández, por su apoyo en el cuidado de los animales del Bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, además de su accesibilidad para la realización de este trabajo

A todos los integrantes del Laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia, por su apoyo y disposición en la parte experimental del trabajo, así como de su compañerismo y solidaridad durante mi estancia en el laboratorio.

Dedicatoria

“¿Qué hemos hecho para merecer a alguien como él?” comento el tío Daniel.

Aunque no le pude contestar, puedo decir que no han hecho nada extraordinario, pero estando para mí cada día y apoyándome en cada decisión, fruto de ese amor familiar, es lo que han hecho. Por ello quiero dedicar y agradecer este trabajo, fruto del esfuerzo y trabajo de todos los que me aman.

A mis padres Luis y Alejandra que cada mañana, aun estando cansados salen a trabajar por amor a mí, dándome todo lo necesario para alcanzar mis metas.

A mis hermanos Aline y José, que con sus palabras de aliento siempre me han animado a seguir mis sueños.

A mis abuelitos José, Isabel, Guadalupe, Antonia y Carmen, que siempre me han demostrado su apoyo y guiándome con sus consejos y cariño.

A todos en la casa por siempre preocuparse de mí con sus palabras y acciones, gracias tías Guadalupe, Mercedes, Ángeles y tío Daniel.

A esos amigos extraordinarios que siempre me han ayudado y en los momentos difíciles me alentaron a seguir, Mario, Daniela, Erick, Leslie, Minerva, David, Ehecatl, Ximena, Padre Mundo y Padre Toño.

A mis amigos y compañeros del laboratorio, que a pesar de mi carácter y temperamento siempre estaban presentes ayudándome y aligerando cada día, con sus risas, cariño y apoyo, Mariana, Malu, Ana, Diego, Katy, Naomi, Amanda, Karen M., Karen B., Hilary, Jessy, Demian, Emmanuel, Sr. Jose y Jury.

“Ten fe ciega, no en tu capacidad para el triunfo,
sino en el ardor con que lo deseas”

Horacio Quiroga

1. Abreviaturas

°C	Grados Celsius
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosíndifosfato
αPKC	Proteína quinasa C atípica
ATP	Adenosíntrifosfato
Ca ²	Calcio molecular
cm ²	Centímetro cuadrado
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
GABA-A	Ácido gamma aminobutírico
GISeM	Grupo Interdisciplinario de <i>Sechium</i> en México
GLUT1	Transportador de glucosa 1
GLUT2	Transportador de glucosa 2
GLUT3	Transportador de glucosa 3
GLUT4	Transportador de glucosa 4
HbA1c	Hemoglobina A glucosilada
IDF	Federación Internacional de la Diabetes
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IR	Resistencia a Insulina

IRS 1	Receptor de insulina 1
K _{ATP}	Canales de potasio sensibles a ATP
Kg	Kilogramo
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógeno
mg/dL	Miligramos/decilitro
Na ⁺	Sodio molecular
NEC2	Neuroendocrina convertasa-2
nm	Nanómetros
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	Solución amortiguadora de fosfato
PI3K	Fosfatidilinositol-3–cinasa
S.	<i>Sechium</i>
STZ	Estreptozotocina
uL	Microlitro
uUI/mL	Microlitro por unidad internacional/ mililitro

Índice

1. Abreviaturas	6
2. Resumen	12
3. Introducción	13
4. Marco Teórico	14
4.1 Páncreas.....	14
4.1.1 Páncreas Exocrino	14
4.1.2 Páncreas Endocrino.....	15
4.2 Glucagón.....	17
4.3 Insulina.....	18
4.4 Parámetros normales y alteraciones en glucagón e insulina	20
4.5 Clasificación de los tipos de diabetes mellitus	22
4.6 Fisiopatología de la diabetes mellitus	24
4.7 Tratamientos de la diabetes mellitus.....	26
4.8 Complicaciones en la diabetes mellitus	27
4.9 Estadística Nacional.....	27
4.10 Plantas en el tratamiento de la diabetes mellitus	30
4.11 <i>Sechium edule</i> (Jacq.) Swartz.....	32
4.12 Híbrido <i>Sechium</i> H387-07	33
5. Planteamiento del Problema.	34
6. Justificación.....	35
7. Objetivos	36
8. Material y Método.....	37
8.1 Obtención del extracto	37

8.2 Adquisición de ratones.....	37
8.3 Inducción de modelo diabético en ratón.....	38
8.4 Tratamiento de ratones diabéticos.....	38
8.5 Evaluación como hipoglucemiante.....	38
8.7 Análisis histopatológico del páncreas.....	40
8.8 Análisis estadístico.....	40
9. Resultados y Análisis de resultados.....	41
9.1 Establecimiento del modelo diabético.....	41
9.2 Niveles de glucosa y peso durante el tratamiento con el híbrido S. H387-07	44
9.3 Niveles de HbA1c e insulina durante el tratamiento con el híbrido S. H387-07	49
9.4 Análisis histopatológico del páncreas de los ratones diabéticos tratados o no con el híbrido <i>Sechium</i> H387-07.....	52
10. Conclusión.....	58
11. Recomendaciones.....	59
12. Referencias.....	60

Índice de Figuras

Figura 1. Páncreas en el ser humano	14
Figura 2. Corte histológico del páncreas	15
Figura 3. Páncreas endocrino, islote de Langerhans	16
Figura 4. Activación e inhibición de procesos fisiológicos en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo mediado por la insulina	20
Figura 5. Niveles de insulina, glucagón y glucosa en personas no diabéticas y en diabéticas después de una comida rica en carbohidratos	22
Figura 6. Prevalencia de diabetes en México (14 000 000) contra la población en general (130 262 220) datos extraídos de IDF (2022)	28
Figura 7. Tabla de estadística de muertes por diabetes mellitus de 2012 - 2021 (INEGI, 2022)	29
Figura 8. Defunciones en México durante 2022	29
Figura 9. Alimentos comunes con presencia de flavonoides que interactúan como reductores de glucosa en sangre	31
Figura 10. Niveles de glucosa (mg/dL) pre inducción y a los 15 días post inducción	41
Figura 11. Preparación y cuidados de los ratones pre y post inducción con estreptozotocina en una sola dosis de 175 mg/kg	43
Figura 12. Eficiencia de la estreptozotocina en una sola dosis de 175 mg/kg en ratones machos	43
Figura 13. Procedimiento pre tratamiento, al inicio, durante y fin del mismo y tomas de glucosa	16
Figura 14. Promedios de peso (gramos) de los ratones tratados con el híbrido S. H387-07	46

Figura 15. Niveles de glucosa (mg/dL) de los ratones, al inicio del tratamiento y durante el tratamiento de los animales tratados con híbrido S. H387-07	48
Figura 16. Diagramas de tipo “caja y bigote” con niveles de HbA1c (%) en ratones inducidos con estreptozotocina tratados con diferentes dosis del híbrido de S. H387-07	50
Figura 17. Niveles de Insulina (uIU/mL) en ratones inducidos con estreptozotocina y tratados con diferentes dosis del híbrido de S. H387-07	51
Figura 18. Teñido de tejido de páncreas (HyE) con los diferentes tratamientos del híbrido de S. H387-07	54
Figura 19. Número de islotes de Langerhans por cm ² en muestras representativas de páncreas de ratones inducidos con estreptozotocina en una dosis de 175 mg/kg	57

2. Resumen

La diabetes mellitus es una de las afecciones con mayor relevancia a nivel nacional, es la segunda causa de muerte por las complicaciones que se presentan, esta proviene de una disfunción de la secreción de insulina por las células β pancreáticas lo que provoca elevados niveles de glucosa en sangre, a pesar de que hay tratamientos en el mercado para esta enfermedad, tienden a perder efectividad mediante la progresión de la enfermedad, de ello surge la necesidad de buscar alternativas que ayuden el manejo de la enfermedad, en el siglo XXI los científicos han presentado gran interés por las plantas medicinales, debido a los componentes químicos que poseen conocidos como flavonoides, debido a estos compuestos y cómo interactúan con el organismo, se han conocido plantas con efecto hipoglucemiante como es el caso del Chayote (*Sechium edule*) que ha demostrado tener efectos antialérgicos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos e hipoglucemiantes, mientras el híbrido de *Sechium* H387-07 tiene una actividad hipoglucemiante en ratones sanos y mayor concentración de flavonoides en comparación de *Sechium edule*, por lo que es necesario conocer su efecto en un modelo de ratón diabético, en este sentido se evaluó el efecto hipoglucemiante en un modelo *in vivo* de ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina en una sola dosis de 175 mg/kg, en donde se probó el extracto del híbrido S. H387-07 en dosis de 0, 8, 50, 125 y 250 mg/kg de peso de ratón, administrando una dosis vía oral cada 24 horas por 30 días, mostrando que en los grupos no tratados con el extracto los niveles de glucosa en sangre se mantienen en una mayor concentración, además de que los niveles de insulina son menores, las células del páncreas contienen un mayor daño y el número de islotes de Langerhans es menor, mientras los grupos tratados con el extracto disminuyeron su concentración de glucosa en sangre, elevaron sus niveles de insulina en suero, mostraron una mejora significativa en las células pancreáticas y aumentaron el número de islotes de Langerhans hasta en un 45%, así demostrando su actividad como hipoglucemiante en un modelo ratón diabético.

3. Introducción

En México la diabetes mellitus afecta a un 10.44% de la población, siendo la segunda causa de muerte, después de las enfermedades del corazón, esta enfermedad está clasificada en cuatro tipos, DM1, DM2, DM gestacional y DM de otros tipos, debido a los altos niveles de azúcar en sangre que la caracterizan, produciendo daños macro y microvasculares que van desde la pérdida en la sensibilidad en extremidades hasta paros cardíacos. La diabetes mellitus se presenta de forma progresiva, dando como primer paso a la resistencia a insulina, provocando en el organismo una compensación en los niveles de insulina, es decir, las células encargadas de producir la insulina (células β pancreáticas) producen más insulina para compensar los niveles de glucosa que entra a la célula, al ser una enfermedad progresiva cada vez necesitará producir más insulina provocando apoptosis de la células β haciendo necesario la administración de insulina exógena para la sobrevivencia del paciente. Los tratamientos para esta enfermedad comienzan con el cambio de dieta y ejercicio, posterior a ello comienza un tratamiento farmacológico con secretagogos como glibenclamida o estimuladores de los receptores de insulina como metformina, si el tratamiento no funciona se deberá comenzar el tratamiento con insulina exógena en última instancia, por eso es necesario la búsqueda de tratamientos alternativos o coadyuvantes que detengan el progreso y/o mejoren la calidad de vida de las personas con la enfermedad, los investigadores han puesto gran interés en la fitoterapia, desde tiempo ancestrales se han utilizado diversas plantas en la ayuda de la enfermedad. Una de las plantas utilizadas en la medicina tradicional es el chayote (*Sechium edule*), se ha demostrado que el extracto del fruto tiene diversas actividades en el organismo como antialérgicos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos e hipoglucemiantes, mientras el híbrido de S. H387-07 tiene efecto hipoglucemiante en ratones sanos en bajas dosis reportado por Aguiñaga, 2017, además presenta mayor concentración de metabolitos secundarios en comparación de *Sechium edule*, muchos de ellos responsables de actividad hipoglucemiante, sin embargo se desconoce el efecto de S. H387-07 en un modelo de ratón diabético.

4. Marco Teórico

4.1. Páncreas

En el humano encontramos una glándula en forma de pera (Figura 1), a nivel de la primera y segunda vértebra, en una posición profunda en el abdomen, por detrás del estómago. Este se divide en dos partes, una exocrina que tiene relevancia en la parte digestiva y otra endocrina con función metabólica (GEPAC,2017).

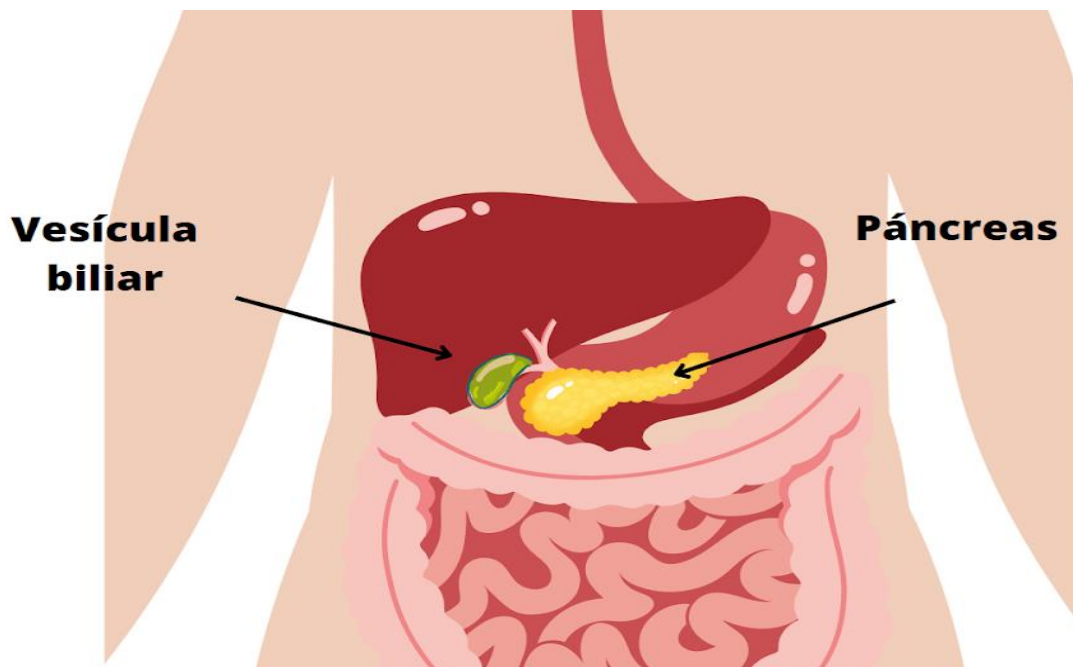


Figura 1. Páncreas en el ser humano.

4.1.1 Páncreas Exocrino

Entre las principales funciones del páncreas exocrino se encuentran el neutralizar ácidos y el abastecimiento de enzimas (Ej. amilasa y lipasa) para la digestión de los macronutrientes en moléculas más pequeñas para que el intestino pueda absorberlas. Dentro de este se encuentran pequeños cúmulos celulares acinosas

conectadas por conductos intercalados que convergen en túbulo colector (Figura 2). Estas secreciones dependen de la fase digestiva (Preston y Wilson, 2013; GEPAC,2017).

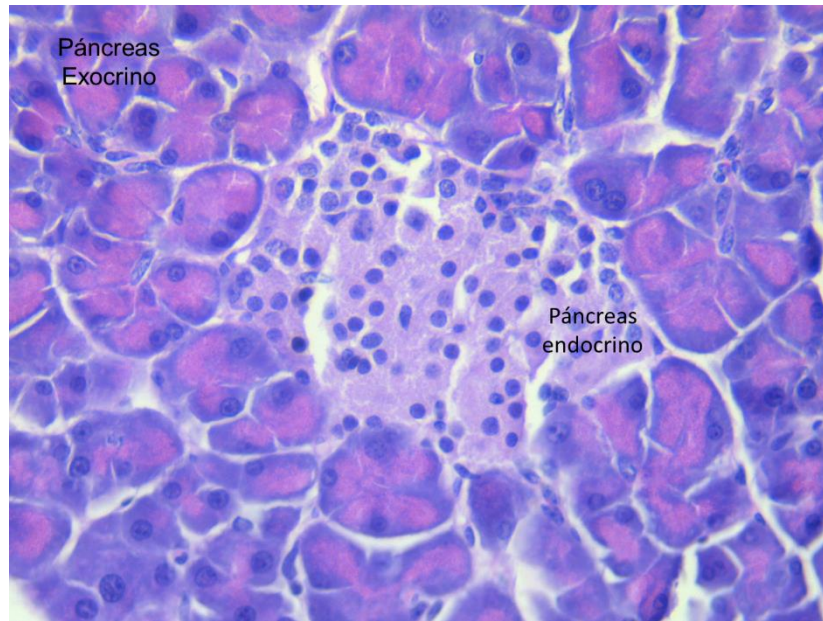


Figura 2. Histología del páncreas.

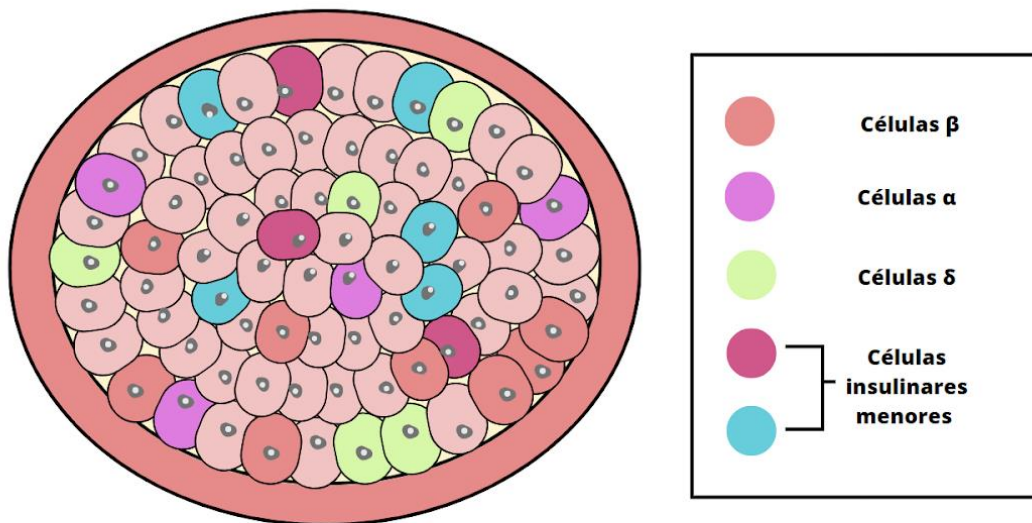
4.1.2 Páncreas Endocrino

El páncreas endocrino se encarga de la secreción de hormonas (GEPAC,2017). Está conformado en la mayoría de los casos por tres tipos celulares ya sean células α , β , δ y células insulares menores, todas ellas agrupadas que se les denomina islotes de Langerhans (Figura 3), estos se encuentran dispersos en el páncreas exocrino en humanos aproximadamente contiene un millón de estos islotes.

Las células β representan hasta un 70% del islote de Langerhans en la porción central y se encarga de la producción de insulina y amilina. Las células α representan entre 15-20% y se localizan en la periferia del islote y secretan el glucagón. Las células δ conforman entre el 5-10% también encontradas en la

periferia del islote y producen somatostatina, hormona idéntica a la secretada por hipotálamo que regula la liberación de la somatotropina de la adenohipófisis. Las células γ representan hasta el 5% del tejido tisular, entre ellas se encuentran las células PP que secretan polipéptido pancreático, células D1 que secretan péptido intestinal vasoactivo, células S que secretan secretina, motilina y sustancia P y finalmente las células Epsilon que secretan grelina, estas se van mediando conforme las demandas nutricionales del organismo (Habegger, 2022; Woods, *et al.*, 2006) y aunque estas hormonas individuales tienen numerosas funciones, se puede generalizar que una función principal de los islotes pancreáticos es el control de la homeostasis de la glucosa. Las uniones comunicantes hacen que las células sean eficientes, comunicando entre sí, pero además teniendo comunicación entre otros tipos celulares (Hædersdal *et al.*, 2018).

Páncreas Endocrino



Islote de Langerhans

Figura 3. Páncreas endocrino, islote de Langerhans.

4.2 Glucagón

En 1923 un factor pancreático fue descubierto y describió que se opone al efecto hipoglucemiante de la insulina. Se denominó “agonista de la insulina” o en su abreviación glucagón. Este efecto se debe a la capacidad para actuar sobre el hígado, donde estimula la producción de glucosa y descomposición del glucógeno (Zeigerer *et al.*, 2021). Esta hormona es secretada por las células α , en los islotes pancreáticos, que en ratones estas células constituyen del 15-20%, mientras en humanos corresponden del 30-40%, esto refleja una interacción mayor entre las células α y β , que sugiere que el glucagón tiene un papel fisiológico más relevante en humanos que en roedores (Hædersdal *et al.*, 2018; Habegger, 2022). El gen codificante para esta hormona es el proglucagon, este es procesado por la neuroendocrina convertasa-2 (NEC2) para producir el péptido de glucagón de 29 aminoácidos (Habegger *et al.*, 2010; Habegger, 2022).

Los elementos que controlan positiva o negativamente la expresión de ADN codificante para el proglucagon están dirigidos por proteínas homeodominio (Zeigerer *et al.*, 2021), a pesar de que estas proteínas están involucradas en la activación de la cascada de señalización, los estímulos por los cuales se activan son diversos, aunque el principal regulador es la glucosa, suprimiendo o aumentando su secreción, entre otros factores activadores o inhibidores se encuentran neurotransmisores circulantes, aminoácidos, ácidos grasos libres, hormonas como las incretinas (Wu *et al.*, 2021). Como se mencionó el principal estímulo de la secreción o supresión del glucagón es la glucosa en contexto de ayuno e hiperglucemia, esto hace que en las células α se vea expresado el transportador de glucosa 1 (GLUT1) y canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) en específico los canales Ca^{2+} y Na^{+} dependientes de voltaje, esta entrada de elementos provoca la liberación del glucagón, cuando los niveles de glucosa se ven aumentados provoca un aumento en la proporción de adenosin trifosfato (ATP) sobre adenosin difosfato (ADP) citosólico da como resultado el cierre de los canales K_{ATP} (Ca^{2+} y Na^{+}) que inhibe la secreción de la hormona (Janah *et al.*, 2019;

Zeigerer *et al.*, 2021; Habegger, 2022), los niveles de insulina pueden afectar la expresión de glucagón, debido a que las células α expresan los receptores de insulina en su membrana, la insulina tiene la capacidad de inhibir la secreción del glucagón a través de los canales de ATP (K_{ATP}) dependientes de la fosfoinositida 3 quinasa, además de que la insulina aumenta la translocación de receptores GABA-A en células α , inhibiendo su secreción, pero hay otras células del páncreas endocrino que regulan la secreción de glucagón y son las células δ , que secretan somatostatina que inhibe la secreción de glucagón (Hughes *et al.*, 2018; Zeigerer *et al.*, 2021; Habegger, 2022).

La expresión de la hormona de glucagón, es que su nivel de secreción, los niveles de expresión de esta hormona, provoca cambios en el organismo, desencadenando procesos fisiológicos, cuando el organismo entra en un estado hipoglucémico, se libera el glucagón, que al llegar al hígado promueve la descomposición del glucógeno en glucosa, es decir, la glucogenólisis, también promueve la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) e inhibe la formación de glucógeno (glucogénesis) esto con la finalidad de movilizar la glucosa a la sangre, dando el sustrato energético necesario, para adecuado funcionamiento del organismo (Hædersdal *et al.*, 2018).

4.3 Insulina

En 1921 fue descubierta la insulina, esta hormona es la principal encargada de promover la descomposición de la fuente de carbono en la dieta, compuesta por 51 aminoácidos. La síntesis, control, calidad y segregación, regulada por el sistema pancreático endocrino, ya que son las células β , de los islotes pancreáticos, las encargadas de expresar el gen codificante para esta hormona, esta expresión está mediada en respuesta a la concentración de glucosa, insulina autocrina, nutrientes como aminoácidos, ácidos grasos libres, neurotransmisores y las hormonas (Tokarz *et al.*, 2018; Rahman *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021), el proceso por el cual se da la secreción de esta hormona comienza la estimulación por parte de los niveles altos de glucosa a las células y entra gracias a los transportadores de glucosa 1 (GLUT1)

y el transportador 3 (GLUT3) en humanos, en cambio en ratones se ha observado que el encargado del mayor transporte de la glucosa es el transportador 2 (GLUT2). Una vez dentro de la célula, se lleva a cabo la fosforilación de la glucosa por la enzima glucoquinasa y se oxida en las mitocondrias, lo que lleva a la producción de ATP sobre ADP en las células, provoca la despolarización de la membrana celular por el cierre de los canales de ATP (K_{ATP}), permitiendo la entrada de Ca^{2+} , al elevarse los niveles de Ca^{2+} inducen la secreción de la insulina por exocitosis de los gránulos de insulina/proinsulina, la insulina almacenada en estos gránulos es de aproximadamente de 40 mM. (Fu *et al.*, 2013; Rahman *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021). Los cambios fisiológicos que genera la insulina, son diferentes, pero el más relevante es el control en la homeostasis de los niveles de glucosa en el organismo, que logra a través de inhibición de glucosa hepática (glucogenólisis) (Edgerton *et al.*, 2017), otro órgano que se ve estimulado por la insulina es el músculo esquelético en donde promueve la utilización y almacenamiento de la glucosa, al activar los translocadores de glucosa, principalmente GLUT4 y la síntesis de glucógeno, este órgano es responsable de consumir hasta el 70% de glucosa ingerida, mientras en el tejido adiposo se inhibe la lipólisis y aumenta el translocación de glucosa (principalmente por GLUT4 y la adipogénesis (Figura 4). Además, se ha observado que la insulina ejerce un efecto inhibitorio sobre la producción de glucagón (Guo 2014; Tokarz *et al.*, 2018; Rahman *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021).

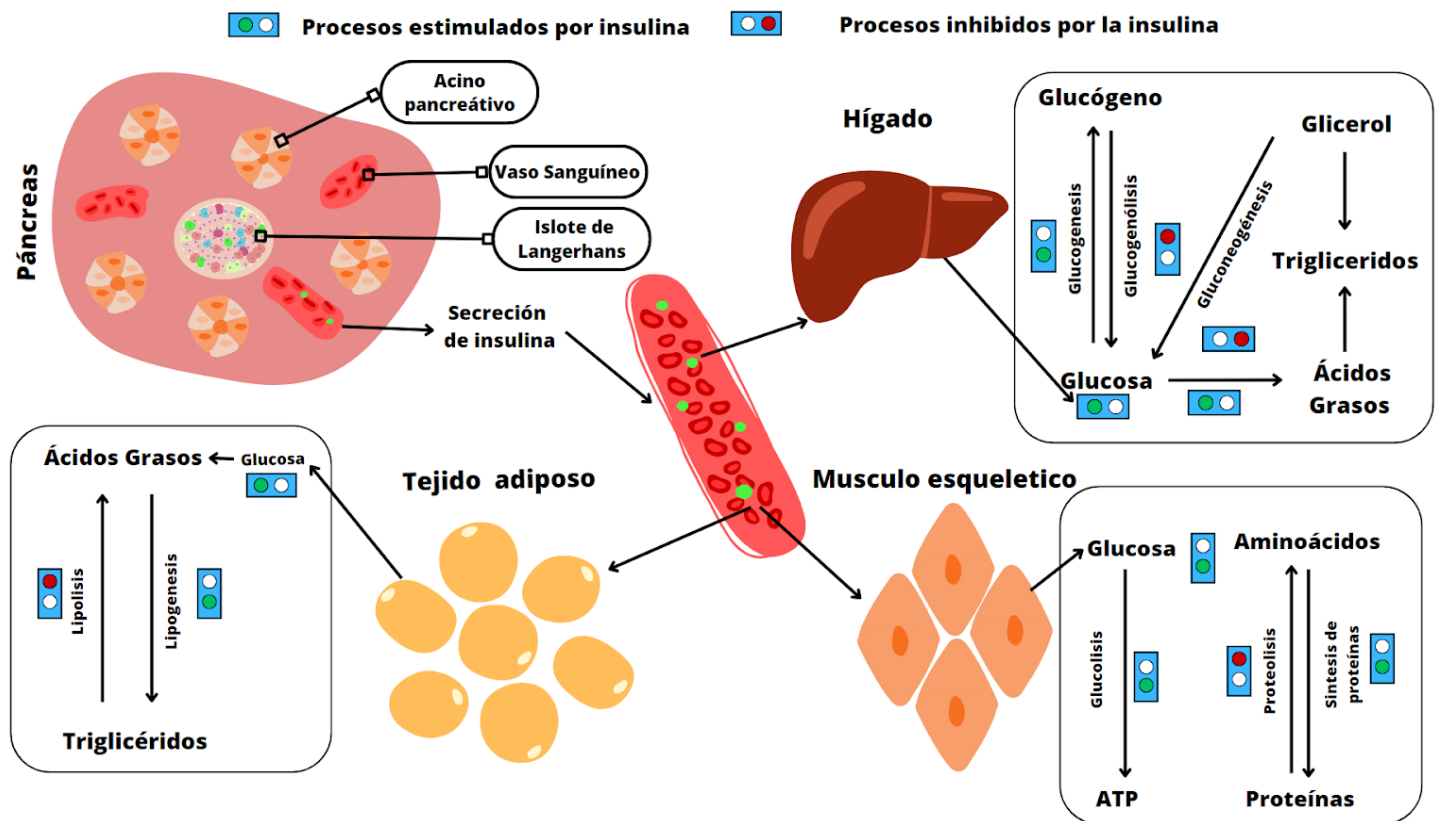


Figura 4. Activación e inhibición de procesos fisiológicos en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo mediado por la insulina.

4.4 Parámetros normales y alteraciones en glucagón e insulina

Aunque hace tiempo se ha documentado que la homeostasis de la glucosa depende de dos hormonas pancreáticas endocrinas que son la insulina y glucagón (Li y Zou 2013). La alteración de alguna de estas hormonas pueden generar hiperglucemia postprandial (altos niveles de glucosa después de comer), esto surge del retraso de la insulina en la secreción y/o deficiencia, así como la alteración de la supresión del glucagón, lo que genera una alteración en los niveles de glucosa circulante, aunque son varios los factores que pueden alterar independiente la insulina del glucagón o viceversa, se ha observado una relación de mutua supresión, es decir, los niveles de insulina pueden inhibir o estimular la secreción de glucagón y viceversa, aunque aún se necesita más evidencias para clarificar el proceso, por otro lado se ha observado que estas concentraciones dependen de los niveles de glucosa (Laurenti

et al., 2022). Aunque aún no se establezca si existe una relación de mutua supresión entre las dos hormonas, existe el hecho de su comportamiento en individuos sanos, en donde se observa el aumento o disminución de la insulina cuando el glucagón baja y una disminución de la insulina cuando el glucagón aumenta (Figura 5) (Adams *et al.*, 2021).

En cambio, en personas que padecen diabetes mellitus tienden a tener niveles de glucosa elevados mediados por el glucagón, es decir, tienen un nivel de glucagón elevado, impulsando una excesiva producción de glucosa hepática, lo que contribuye a la hiperglucemia en ayunas y una mayor concentración de glucosa postprandial (Hædersdal *et al.*, 2018; Zeigerer *et al.*, 2021). Otra hormona que se observa en descontrol es la insulina, que contribuye a las desregulaciones del organismo por aumentar la secreción de insulina por las células β e hiperinsulinemia (exceso de insulina) (Rachdaoui 2020; Zhang *et al.*, 2021), esto contribuye a resistencia a insulina (RI) por diferentes mecanismos, que incluyen la disminución de la expresión del receptor de insulina y alteración en cascadas de señalización, inhibiendo la actividad de la quinasa del receptor de insulina y los sustratos del receptor (Rachdaoui, 2020). En resumen, el conjunto de estas alteraciones impide la homeostasis de los niveles de glucosa desarrollando el padecimiento conocido como diabetes mellitus.

Respuesta de insulina y glucagón a una comida rica en carbohidratos

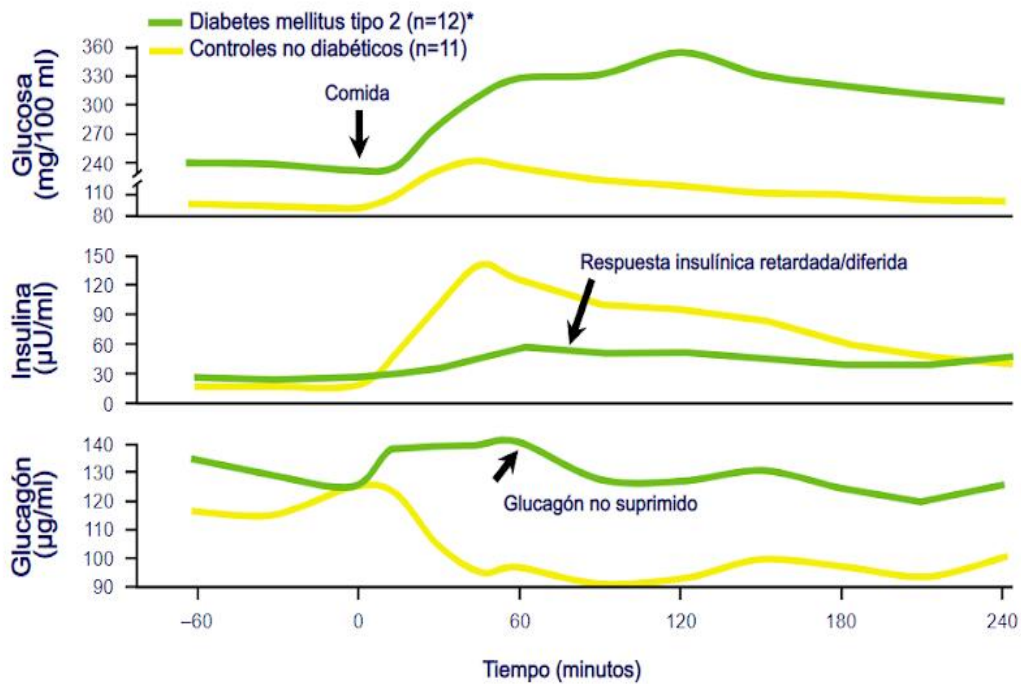


Figura 5. Niveles de insulina, glucagón y glucosa en personas no diabéticas y en diabéticas después de una comida rica en carbohidratos (Müller, *et al.*, 1970).

4.5 Clasificación de los tipos de diabetes mellitus

La enfermedad de diabetes mellitus es una alarmante preocupación a nivel mundial, debido al rápido aumento de los casos, en especial la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), 422 millones de personas en todo el mundo sufren de esta enfermedad (Shahwan *et al.*, 2022). Esta enfermedad es crónica que aparece cuando el páncreas no sintetiza suficiente insulina o cuando el organismo no es capaz de utilizar de forma efectiva la insulina sintetizada (Rachdaoui, 2020). La insuficiente actuación de la insulina, hormona responsable de regular el metabolismo de la glucosa, causa hiperglucemia que, si no se controla, provoca a lo largo del tiempo daños microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular, vascular periférica y cerebrovascular) (Díez 2016; Peer *et al.*, 2020). La diabetes mal

controlada aumenta las posibilidades de estas complicaciones y la mortalidad prematura (OPS, 2021).

Esta enfermedad no discrimina a ninguna persona y puede verse afectado cualquier individuo, su clasificación la divide en cuatro diferentes tipos, aunque dos son causante del 90-98% de los casos y son denominadas diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, aunque no son los únicos, también estarán presentes la diabetes mellitus gestacional y de otros tipos (Díez, 2016).

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1): Se trata de una situación de hiperglucemia secundaria a un déficit absoluto de insulina, que en la mayoría de los casos se debe a una reacción de autoinmunidad en la que se detectan anticuerpos frente a las células β pancreáticas, productoras de insulina. La prevalencia de la diabetes es mayor en varones con edades comprendidas entre 30 y 69 años y en mujeres mayores de 70 años (Díez, 2016).

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2): Se caracteriza por cierta resistencia a la insulina, que puede asociarse también a deficiencia relativa de la misma. Dado que las células β son funcionales, en la mayoría de estos pacientes no es necesario administrar la hormona exógena y pueden utilizarse en su lugar los antidiabéticos orales. Es frecuente que esté asociada a la obesidad, factor que por sí mismo causa resistencia a la insulina (Díez, 2016). La disminución de la respuesta a la insulina conduce a un aumento de la secreción de la hormona, que eventualmente es seguida por la falla de las células β pancreáticas para compensar la demanda elevada, lo que resulta en hiperglucemia (Rosenzweig y Sampson, 2021).

Un objetivo de la medicina personalizada de precisión en diabetes, en línea con el recientemente publicado “Documento ADA / EASD de consenso sobre la medicina de precisión para la diabetes, 2020”, es poder desarrollar nuevas clasificaciones que nos ayuden a simplificar los tratamientos consiguiendo la combinación más eficaz con los menores efectos secundarios. Específicamente, la estratificación de

las personas con DM2 en subgrupos con similares evoluciones y respuestas farmacológicas podría ayudar a seleccionar el mejor tratamiento para cada uno de ellos está sub-clasificación es la siguiente:

- diabetes autoinmune severa.
- diabetes con déficit severo de insulina.
- diabetes por resistencia severa a la insulina.
- diabetes leve relacionada con la obesidad.
- diabetes leve relacionada con la edad (Ahlqvist *et al.*, 2018; Adana y Blanco, 2022).

Cabe señalar que hay factores ambientales y personales pueden desencadenar el progreso de la enfermedad como es el caso de Infección persistente por enterovirus, obesidad o crecimiento rápido de la talla, alta ingesta de alimentos de alto índice glucémico, de fructosa, de nitratos o nitrosaminas, pubertad, tratamiento esteroideo, insulinoresistencia, respuesta autoinmune tardía y estrés psicológico que pueden provocar que la diabetes mellitus tipo 2 se convierte en tipo 1, principalmente por la muerte progresiva de células β pancreáticas provocando poca o nula producción de insulina haciendo que se necesite la administración de insulina exógena para la sobrevivencia del paciente (Naya y Álvarez, 2016).

4.6 Fisiopatología

La diabetes mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y consecuencia de la deficiencia en el efecto y/o producción de la insulina, esta enfermedad está relacionada con la obesidad que por sí sola provoca Resistencia a la Insulina (RI) pero no es este el único factor, también está relacionado con un deterioro en las células β pancreáticas. Para vencer la RI, las células β inician un proceso que termina en el aumento de la masa celular, llevando una producción mayor en la cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar la RI y logra mantener los niveles de glucosa normales, sin embargo,

con el tiempo, las células β pierden su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Aparece finalmente la hiperglucemia, inicialmente en los estados postprandiales (después de la ingesta de alimentos) y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece el diagnóstico de diabetes mellitus (Barcias y Miembro, 2015). Durante la diabetes mellitus, los valores de glucosa se elevan a valores anormales hasta alcanzar concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y en prácticamente el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla (Cervantes y Presno, 2013).

De acuerdo a diversos autores (Terres, 2012; Harreiter y Roden, 2019; OPS, 2020; Peer *et al.*, 2020) se coincide que el principal síntoma en las personas diabéticas, es el valor elevado de glucosa en sangre (126 mg/dL o mayor), aunque no es el único, hay otros síntomas que pueden manifestarse como:

- Polidipsia (más sed de la habitual).
- Poliuria (mayor necesidad de orinar).
- Polifagia (hambre incluso habiendo comido).
- Fatiga
- Pérdida de peso.
- Visión borrosa.
- Heridas que tardan más en sanar

Para el diagnóstico de la diabetes se requiere realizar análisis de glucemia basal y en ocasiones, una curva de glucemia. La determinación de la concentración de glucosa se puede realizar en sangre capilar o en sangre venosa (extracción con aguja en vena). En sangre capilar se obtienen valores más altos que en sangre venosa, aproximadamente 5 mg/dL. Para determinar la glucemia actualmente se realizan procedimientos fundamentalmente enzimáticos que son totalmente específicos para la glucosa como los métodos de la hexoquinasa o el de la glucosa

deshidrogenasa. Según estas determinaciones, se considera que padecen diabetes las personas que poseen un valor de la glucemia basal o glucemia tras un ayuno de 12 horas igual o superior a 126 mg/dL (Bosquet 2001; Terres, 2012; OPS, 2020; Rigalleau *et al.*, 2021)

4.7 Tratamientos

La diabetes es una enfermedad progresiva, en la cual la secreción de insulina disminuye con el transcurso del tiempo. A menudo hace falta introducir tratamientos hipoglucemiantes orales en los pacientes que han cambiado su alimentación e indicación de actividad física. Otras veces es necesario intensificar el tratamiento con insulina conforme avance la enfermedad, ya que los hipoglucemiantes orales ya no son suficientes para controlar las altas concentraciones de glucosa en sangre. Como primer paso en las personas diagnosticadas con esta enfermedad hacen un manejo no farmacológico que consiste en cambios en el estilo de vida, con una alimentación saludable baja en azúcares, lípidos y carbohidratos a fin de lograr o mantener un peso corporal normal y la realización de actividad física regular. Si el paciente no logra controlar sus niveles de azúcar o disminuirlos se prosigue con un tratamiento farmacológico, con una dosis inicial y que puede aumentar si no se controlan los niveles de glucosa, como es el caso de la metformina o las sulfonilureas de primera generación, en el caso de no tener un control adecuado con alguno de estos fármacos se debe de pasar a una sulfonilureas de segunda generación de preferencia gliclazida (glibenclamida), al pasar de los años la enfermedad prosigue y si alguno de los medicamentos y medidas que se toman no funcionan se debe de proceder a combinarlos con insulina exógena, lo cual implica un avance grave de la enfermedad en el organismo (Alfaro *et al.*, 2000; Reyes *et al.*, 2016; Gómez, *et al.*, 2018; OPS, 2020; Magkos *et al.*, 2020).

4.8 Complicaciones en la diabetes mellitus

Entre las complicaciones más alarmantes se encuentra la hipoglucemia asociado al tratamiento farmacológico, principalmente a personas que se les ha combinado tratamientos orales e insulina exocrina, esta condición se entiende como los bajos niveles de glucosa en sangre (<60 mg/dL), aunque no necesariamente tienen que llegar a estos niveles para causar estragos en el organismo, estos síntomas pueden ir desde taquicardia, sudoración, mareo, visión borrosa, convulsiones y hasta coma. Pero al contrario de la disminución de glucosa existe la complicación de hiperglucemia que es la concentración elevada de niveles de glucosa en sangre por la baja acción o nula de la insulina, esto se desarrolla en un cuadro de cetoacidosis diabética o un síndrome hiperglucémico hiperosmolar (Bravo, 2001; Díez 2016).

Hay complicaciones pueden llegar a sufrir personas con diabetes mellitus a su estilo de vida, como la hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, principalmente. Estas se clasifican en dos tipos macrovasculares (equivalente a arteriosclerosis) que se reflejan en la afección de arterias principalmente dando como resultado enfermedad cardíaca coronaria (principal causa de muerte), cerebrovascular y vascular periférica; las siguientes son las microvasculares causan retinopatía (ceguera), nefropatía (insuficiencia renal) y neuropatía, en este último puede dar como resultado el pie diabético debido a desensibilización del tejido (Bravo, 2001; Díez 2016).

4.9 Estadística Nacional

La diabetes es un trastorno metabólico pandémico no transmisible mundial, estrechamente relacionado con la obesidad y su incidencia está aumentando a un ritmo alarmante con una alta tasa de morbilidad debido a los cambios recientes en los hábitos alimentarios y el estilo de vida (INEGI, 2021). A nivel mundial la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) estimó que en 2021 había 7.9 billones de personas con diabetes y que esta cifra puede aumentar a 8.6 billones para 2030

y a 9.5 billones en 2045 a nivel mundial. En México, durante 2021 de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición había 130 262 220 personas en el país (INEGI, 2021), de las cuales hay una estimación de prevalencia de diabetes en México de 10.74% (14 000 000) según la IDF en 2022 (Figura 6) de la población total.

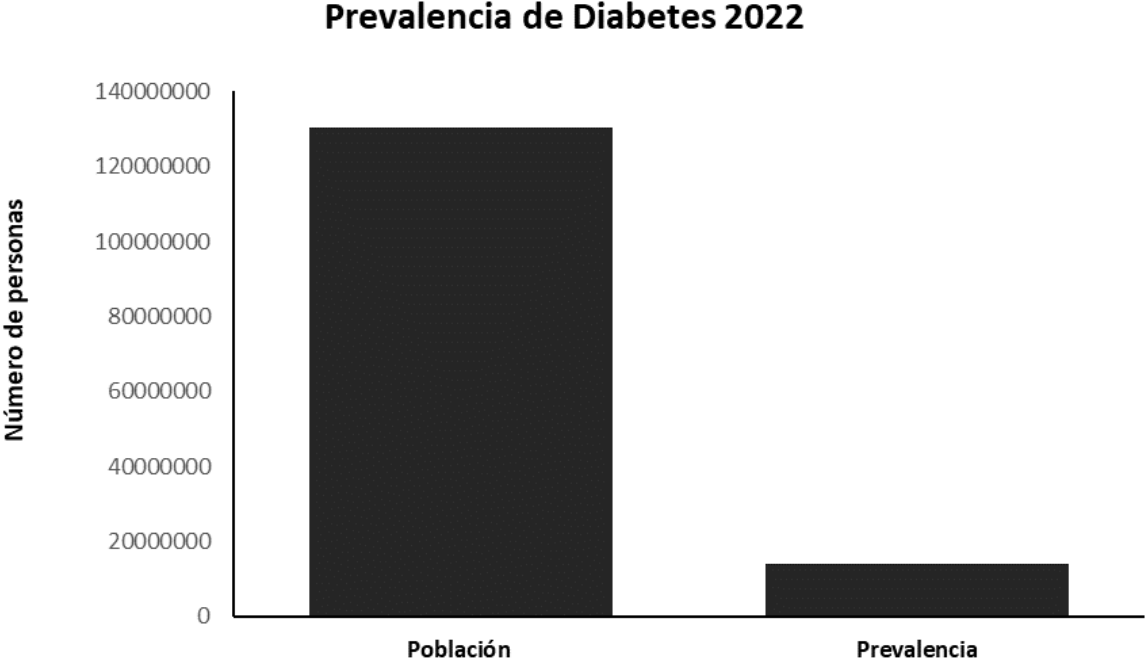


Figura 6. Prevalencia de diabetes en México (14 000 000) contra la población en general (130 262 220) datos extraídos de IDF (2022).

Se observa que hay un aumento exponencial de los casos de fallecimiento por diabetes en la sociedad mexicana (Figura 7). Esta tendencia ha provocado que sea la segunda causa de muerte en México (Figura 8), sólo superada por enfermedades cardíacas según datos de INEGI, 2022.

Tasas de defunciones por diabetes mellitus por cada 10,000 habitantes



Figura 7. Tabla de estadística de muertes por diabetes mellitus de 2012-2021 (INEGI, 2022).

Defunciones en México 2022

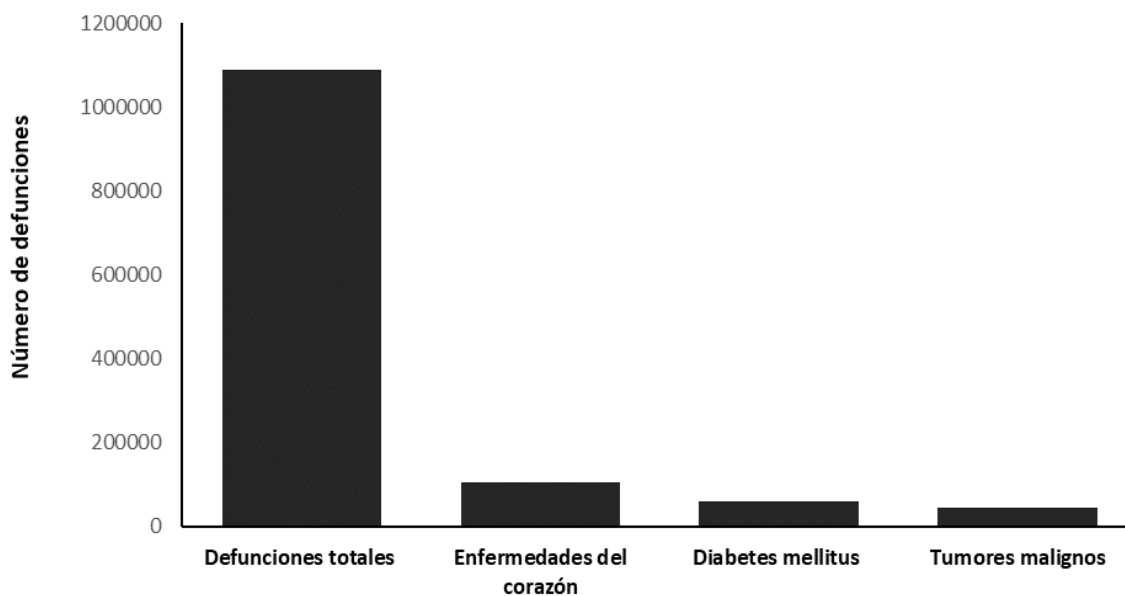


Figura 8. Defunciones en México durante 2022 (INEGI,2023).

En México, de acuerdo con los datos de mortalidad para 2022, se reportaron 1 086 743 fallecimientos, de los cuales 14% (151 019) corresponden a defunciones por diabetes mellitus. De estas, 52% (78 922) ocurrieron en hombres y 48% (72 094) en mujeres (INEGI, 2021).

4.10 Plantas en el tratamiento de la diabetes mellitus

La fitoterapia ha sido durante mucho tiempo una fuente de productos medicinales y se han hecho múltiples intentos de usar hierbas medicinales para el tratamiento de la diabetes a lo largo de los años. Además, el número de publicaciones científicas sobre la medicina tradicional y la DM2 aumenta continuamente, los científicos del siglo XXI han desarrollado diversos intereses por productos naturales y sus derivados, entre estos se encuentran los flavonoides por su demostrada actividad biológica (González *et al.*, 2011). Los flavonoides se hallan en organismos vegetales en forma de metabolitos secundarios, que en organismo animales como nosotros causan acciones beneficiosas en el sistema, se han descrito efectos protectores en patologías como: cáncer, diabetes mellitus, cáncer, infecciones víricas, úlceras e inflamaciones (González *et al.*, 2011). En nuestro interés la actividad antidiabética se encuentra en más de 400 especies de plantas y es atribuible a diversos mecanismos de acción que incluyen la estimulación en la secreción de insulina, la inhibición de las actividades de α -amilasa y β -glucosidasa y la función antioxidante (Rosenzweig y Sampson, 2021), además de otros aspectos celulares como el caso de la translocación de la proteína GLUT4 (Miranda *et al.*, 2021). Entre estas especies vegetales se encuentran los especificados en la siguiente tabla (Figura 9).

Nombre común	Nombre científico	Flavonoide	Forma de acción	Referencia
Cebolla blanca	<i>Allium cepa</i>	Rutina	Estimula la captación de glucosa en músculo sóleo a través de las vías de PI3K, aPKC y MAPK que conducen a un efecto estimulante sobre la captación de glucosa por la translocación del transportador de glucosa, activando directamente la síntesis del transportador GLUT4	(Ikechukwu y Ifeanyi, 2016; Kappel <i>et al.</i> , 2013)
Arándano rojo	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Quercetina, Mirecetina y Kaempferol	Mejora la capacidad de producción de las células B pancreáticas, además se observó un incremento del receptor de insulina 1 (IRS 1) y un incremento de las proteínas GLUT 1,2,3 y 4.	(Blumberg <i>et al.</i> , 2013; Sandeep y Nandini, 2017)
Uvas	<i>Vitis vinifera</i>	Quercetina	Regulación en la función secretora de insulina	(Babu <i>et al.</i> , 2013)
Frijol negro	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Naringenina y naringin	Disminución de glucosa en sangre	(Mojica <i>et al.</i> , 2017)
Cítricos	Género <i>Citrus</i>	Naringenina y Hesperidina	Reducción de niveles de Glucosa en sangre	(Babu <i>et al.</i> , 2013)
Manzanilla	<i>Chamaemelum nobile</i>	Apigenina	Reduce los niveles de glucosa en sangre	(Babu <i>et al.</i> , 2013)

Figura 9. Alimentos comunes con presencia de flavonoides que interactúan como reductores de glucosa en sangre

4.11 *Sechium edule* (Jacq.) Swartz

Una de las familias botánicas altamente utilizada en la dieta y medicina tradicional es la Cucurbitácea, dentro de ella se encuentra el género *Sechium edule* (Jacq.) Swartz es una planta trepadora herbácea perenne con zarcillos y raíces tuberosas, cultivada desde la época precolombina en México, el fruto de esta planta es conocido como Chayote, este está constituido por ocho especies silvestres y dos cultivadas: *S. chinantlense*, *S. compositum*, *S. hintonii*, *S. talamancense*, *S. panamense*, *S. pittieri*, *S. venosum* y *S. villosum* y dos cultivadas: *S. tabaco* y *S. edule* (Gómez, 2013; Vieira *et al.*, 2019). En México hay presencia de tres *S. chinantlense*, *S. compositum* y *S. edule*, esta última especie contiene 12 grupos varietales, debido a la variación intraespecífica que presenta, las cuales son: *nigrum levis*, *albus levis*, *albus dulcis*, *nigrum conus*, *albus minor*, *nigrum minor*, *amarus sylvestris*, *nigrum máxima*, *nigrum xalapensis*, *virens levis*, *nigrum spinosum*, y *albus spinosum* (Iñiguez *et al.*, 2021).

Las partes comestibles del chayote contienen una amplia diversidad de compuestos bioactivos, como peroxidases, alcaloides, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides, carotenoides, triterpenoides, cucurbitacinas y fitoesteroles, que como ya se ha mencionado, esto representa un amplio e interesante campo de investigación, se han encontrado compuestos de polifenoles específicos que tienen efectos antialérgicos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos e hipoglucemiantes algunos ellos identificados en *Sechium* (Diré *et al.*, 2007; Vieira, *et al.*, 2019) como es el caso de la quercetina, rutina, mirecitina, galangina, naringenina (Iñiguez *et al.*, 2021) que se han reportado como responsables de la disminución de los niveles de glucosa en sangre en ratones sanos (Aguñiga *et al.*, 2017). Se han descrito diferentes propiedades terapéuticas para el pariente varietal *Sechium edule*, gracias a los flavonoides presentes en sus frutos, estos estudios han descrito su actividad hipoglucemiante en humanos (Sakung *et al.*, 2018; Rosado *et al.*, 2018; Vieira *et al.*, 2019; Gavia *et al.*, 2020; Arista *et al.*, 2022), ratas y ratones (Fernandes *et al.*, 2006; Maity *et al.*, 2013; Lukiati *et al.*, 2019; Senoadji 2019; Siahaan *et al.*, 2020;

Hutagalung *et al.*, 2021). Siendo esta variedad efectiva, hace cuestionar la actividad del híbrido de *Sechium* H387-07, gracias a su actividad mil veces mayor en células cancerígenas y mayor concentración de flavonoides que posee a comparación de *Sechium edule*.

4.12 Híbrido *Sechium* H387-07

Sechium edule en México presenta una gran diversidad biológica de la que han surgido híbridos de distintas variedades, confiriendo no solo características morfológicas distintas sino también metabolitos secundarios diferentes y/o en proporciones variables (Iñiguez *et al.*, 2021). Gracias a esto, recientemente se generó un híbrido denominado H387-07 proveniente de la cruce entre *S. edule madre negra* y *S. edule virens levis 290* (Cadena *et al.*, 2013), se ha identificado un potencial mil veces mayor en la inhibición de células tumorales (Aguñiga *et al.*, 2020) lo que abre un nicho importante en la investigación por su potencial en enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a daño oxidativo inflamatorio. Además de que esta variedad contiene 6 polifenoles más frente a los 10 detectados en el *Sechium* comestible y todos estos se encontraron en concentraciones más altas en H387-07 (Aguñiga *et al.*, 2020).

Como ya se mencionó se han descrito diferentes propiedades terapéuticas para el pariente varietal *Sechium edule*, gracias a los compuestos químicos presentes en sus frutos, estos estudios han descrito su actividad hipoglucemiante en humanos, ratas y ratones. Siendo esta variedad efectiva, hace resaltar la actividad del híbrido S. H387-07, gracias a su actividad diez veces mayor en células cancerígenas y la mayor concentración de flavonoides que este posee a comparación de *Sechium edule*. Sin embargo, este posible efecto hipoglucemiante no había sido evaluado, de ahí la importancia de este trabajo.

5. Planteamiento del Problema.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible, pandemia que aqueja al 10% de la población mundial, en México es la segunda causa de muerte sólo superada por enfermedades del corazón, además de las complicaciones macro y microvasculares, por lo que sigue vigente la necesidad de alternativas terapéuticas que coadyuven en reducir los niveles de glucosa en pacientes diabéticos y con ello prevenir los efectos secundarios de la enfermedad aumentando su calidad de vida. En este sentido *Sechium edule* presenta actividad antialérgica, antiinflamatoria, antiviral, nefroprotector, hepatoprotector antitumoral, hipoglucemiante y antidiabética, mientras que el híbrido de *Sechium* H387-07 ha mostrado tener un mayor potencial como antiinflamatorio, antitumoral e hipoglucemiante en ratones sanos, en dosis menores que *Sechium edule*. Pero se desconoce si el extracto del híbrido *Sechium* H387-07 mantiene el efecto hipoglucemiante en un modelo de ratón diabético.

6. Justificación

La diabetes es una enfermedad degenerativa con diversas complicaciones macro y microvasculares, siendo uno de los problemas de salud más graves en México, actualmente en el 2023 es la segunda causa de muerte. Por ello surge la necesidad de buscar alternativas terapéuticas naturales para evitar daños graves y/o reducir los estragos ocasionados. El híbrido de *Sechium* H387-07 ha mostrado tener un mayor potencial como antiinflamatorio, antitumoral e hipoglucemiante en ratones sanos, en dosis menores que *Sechium edule*, efectos relacionados con un mayor contenido de metabolitos secundarios como flavonoides que tienen actividad hipoglucemiante tal es el caso de rutina, quercetina, naringenina, apigenina y galangina, por lo que se espera que en el modelo de ratón diabético se mantenga el efecto hipoglucemiante, además de ayudar a elucidar el mecanismo de acción.

7. Objetivos

- General

Determinar la participación del extracto del híbrido de *Sechium* H387-07 como hipoglucemiante en un modelo de ratón diabético.

- Particulares
 - a. Establecer el modelo de diabetes en ratones.
 - b. Evaluar los niveles de glucosa en sangre de los ratones diabéticos tratados o no con el híbrido *Sechium* H387-07.
 - c. Evaluar los niveles de insulina en sangre de los ratones diabéticos tratados o no con el híbrido *Sechium* H387-07.
 - d. Evaluar los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre de los ratones diabéticos tratados o no con el híbrido *Sechium* H387-07.
 - e. Analizar la histopatología del páncreas de los ratones diabéticos tratados o no con el híbrido *Sechium* H387-07.

8. Material y Método

8.1 Obtención del extracto

Los frutos del híbrido de *Sechium* H387-07 se obtuvieron del Grupo Interdisciplinario de Investigación en *Sechium edule*, los cuales fueron lavados, rebanados y secados a 40°C en una estufa con circulación de aire y molidos hasta obtener un polvo fino, el cual se sumergió 1.5 kg de polvo en metanol por 48 horas a temperatura ambiente ($20 \pm 2^\circ\text{C}$), después de este tiempo se realizó un cambio de solvente, para ello se filtró con papel Whatman No.1 y evaporó en un rota vapor (IKA® RV10, control automático/BUCHI R-114 Equipan S.A. de C.V., Switzerland) a 45 °C para concentrar y recuperar el extracto, este procedimiento se repite 25 veces hasta que el solvente no mostro color, a este extracto se le llamó extracto alcohólico (Che *et al.*, 1985; Afifi *et al.*, 1999; Cadena, 2005). El extracto obtenido se mantuvo en frascos ámbar a temperatura ambiente hasta su uso. El extracto en diferentes concentraciones se diluyó en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) para la administración gástrica en los ratones o aplicación en cultivos in vitro.

8.2 Adquisición de ratones

Los ratones (*Mus musculus L.*) de la cepa CD-1 de 08 a 10 semanas de edad, con peso 30-40g en promedio, todos machos, estos fueron proporcionados por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas, a una temperatura promedio de 22°C, agua estéril y alimento estándar ad libitum bajo las condiciones establecidas por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, siguiendo esta misma norma se obtuvieron las técnicas para el cuidado y manejo de los animales.

8.3 Inducción de modelo diabético en ratón

Los protocolos se realizaron bajo la NOM-062-ZOO-1999 y bajo la aprobación del comité de ética de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Para la inducción del modelo de ratón diabético se utilizaron ratones de la cepa CD-1 a los que se les administró estreptozotocina (STZ) (MERCK, USA) como lo establece Furman 2015. Se determinó la condición de diabetes cuando los ratones presentaron niveles de glucosa de 200 mg/dL o más en el torrente sanguíneo.

8.4 Tratamiento de ratones diabéticos

Una vez establecidos como diabéticos los ratones se integraron en grupos de cinco individuos, bajo el siguiente esquema: vehículo solución tamponada de fosfato (0), 8, 50, 125 y 250 mg/kg del extracto del híbrido de *Sechium* H387-07, como control de hipoglucemiante glibenclamida en dosis de 50 mg/kg, ratones diabéticos sin tratamiento y ratones sanos como basales. Todos los tratamientos fueron administrados vía gástrica cada 24 horas durante 30 días, durante el tratamiento los ratones se mantuvieron con agua purificada y alimento *ad libitum*. Los experimentos descritos se realizaron por quintuplicado.

8.5 Evaluación como hipoglucemiante

Los niveles de glucosa fueron evaluados en los días 0, 7, 14, 21 y 31 en los que previamente se mantuvieron en ayuno durante cuatro horas y agua *ad libitum*. La muestra de sangre fue tomada por punción coccidia y analizada con glucómetro (Accu Chek, Performa, USA).

Al término del tratamiento los ratones se mantuvieron en ayuno durante cuatro horas y fueron anestesiados con pentobarbital al 10% y se tomaron muestras de sangre por plexo axilar donde se obtuvo sangre total para en un tubo con EDTA (BD, USA) para el análisis de HbA1c y para suero la muestra se obtuvo en un tubo con SST (BD, USA) para el análisis de insulina.

La HbA1c fue analizada con el estuche de Spinreact (HbA1c Turbidimetría Látex, USA) se agregó un mililitro de reactivo hemolizante en un tubo etiquetado con el número de muestra y se le agregó 20uL de sangre total, una vez mezclado se dejó reposar durante cinco minutos a temperatura ambiente, mediante un analizador automático de bioquímica clínica (Selectra Junior, Vital Scientific, Dieren, Países Bajos).

La insulina se analizó en suero por la técnica de ELISA (Thermo Fisher Scientific Inc., EMINS, USA), para lo cual se agregaron 100uL de muestra por pocillo dejando incubar durante dos y media horas a temperatura ambiente y agitación constante, transcurrido el tiempo se procedió a realizar cuatro lavados con solución amortiguadora, una vez terminados los lavados se retiró lo mejor posible los restos de solución amortiguadora y procedió a añadir 100uL de conjugado de biotina preparado previamente a cada pocillo, dejando incubar durante una hora en temperatura ambiente y agitación constante, transcurrido el tiempo se procedió a descartar el conjugado y realizar cuatro lavados con solución amortiguadora y retirar el exceso una vez terminados los lavados, posteriormente se añadió 100uL de estreptavidina-HRP preparada a cada pocillo y se dejó incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente y agitación constante, pasado el tiempo se realizaron cuatro lavados con solución amortiguadora y retiro al máximo los restos para añadir 100uL de sustrato TMB que comenzaron a poner azul las muestras, se dejaron incubar durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente y agitación constante, terminado el tiempo de incubación se agregaron 50uL de solución de alto a cada pocillo, cambiando la tonalidad de azul a amarillo, con ayuda de un espectrofotómetro (Thermo Fisher Scientific, Multiskan Go, USA) se leyó la placa a 450 nm de absorbancia.

8.7 Análisis histopatológico del páncreas

Después del tratamiento los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical donde se obtuvo el páncreas por disección y se colocó en frascos con paraformaldehído amortiguado al 4%, para su fijación, luego el tejido se deshidrató en series de etanol y se realizó el aclarado en xileno. Finalmente, se incluyó en parafina y realizaron los cortes de 3-4 micras del bloque de tejido incluido en parafina en el micrótopo (Leica Biosystems, Barrington, U.S.A) y se tiñó con hematoxilina y eosina, y fueron montados con resina para su conservación. Los portaobjetos fueron preparados y analizados en el microscopio DM750 (Leica Microsystems, Barrington, U.S.A). Las imágenes fueron capturadas usando la cámara Flexacam C3 en un aumento original a 10x y 40x (Leica Microsystems, Barrington, U.S.A). Posterior a ello se procedió al análisis morfológico y se realizó el conteo de islotes de Langerhans por laminilla.

8.8 Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Los datos de peso se analizaron por una ANCOVA y los datos de tratamiento por un análisis de medidas repetidas y también sometidas para el análisis unidireccional de varianza (ANOVA) entre tratamientos y diferencias entre las muestras se determinaron por comparación múltiple de Dunnett, mediante el software SPSS. Los resultados se consideraron significativos con valores de $p \leq 0.05$.

9. Resultados y Análisis de resultados

9.1 Establecimiento del modelo diabético

El establecimiento del modelo diabético se realizó en primera instancia siguiendo tal cual el protocolo de Furman (2015): una dosis de 200 mg/kg de STZ vía intraperitoneal, bajo nuestras condiciones, se encontró una alta tasa de mortalidad (>70%) con esta dosis, por lo que fue necesario modificar y buscar una dosis menor para evitar los decesos, se decidió emplear una dosis de 125 mg/kg, obteniendo solo cerca del 30% de ratones diabéticos. Una dosis de 175 mg/kg permitió aumentar los niveles de glucosa respecto al basal (Figura 10).

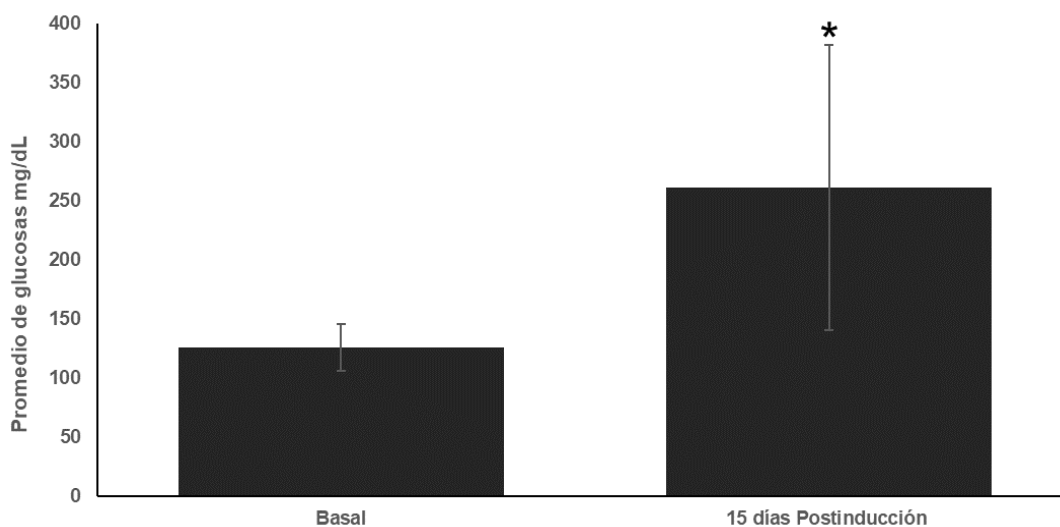


Figura 10. Niveles de glucosa (mg/dL) pre inducción y a los 15 días post inducción. Promedio de ratones inducidos, \pm desviación estándar. * diferencia significativa con respecto al basal ($p < 0.01$, prueba Tukey).

El éxito descrito se logró con los siguientes ajustes que consistieron en ratones (*Mus Musculus L.*) macho de 08-10 semanas de edad. Una semana antes de la inducción se pesaron y cambiaron de sala para que no resintieran el cambio y al momento de la inducción el estrés fuera menor, una estrategia de aclimatación. La segunda

semana se realizó la inducción con una sola inyección vía intraperitoneal de 500uL de STZ en una concentración de 175 mg/kg diluido en un tampón de citrato de sodio en una concentración de 20 mg/mL (pH 4.5), previo ayuno de cuatro horas. La STZ se disolvió, filtró (membrana de 0.22 um) y se inyectó en los primeros cinco minutos, en condiciones de la mayor oscuridad posible, esto con la finalidad de reducir la alta reactividad a la oxidación de la STZ. Furman estableció un periodo de 15 minutos después de la preparación de la disolución (Furman, 2015), pero ensayos preliminares, bajo nuestras condiciones, este tiempo redujo el éxito de la generación de ratones diabéticos.

Por otro lado, Furman (2015) establece que después de la administración de STZ, inmediatamente se les proporcione agua con sacarosa al 10% durante cinco días, monitoreando su estado de salud y contabilizando los decesos (Figura 11) y a los 10 días medir los niveles de glucosa en sangre. Siguiendo este protocolo se detectó que bajo nuestras condiciones a los 10 días el número de ratones diabéticos fue reducido, por lo que se midió a los 15 días y se encontró un aumento en el número de ratones diabéticos. Este ajuste permitió que más ratones alcanzarán tener concentraciones de 200 mg/mL o más de glucosa en sangre y considerados como diabéticos (Figura 11), tal como los establece Furman (2015). A partir de estos niveles de glucosa se terminó la eficacia de la dosis única administrada de 175 mg/kg de STZ, en donde el 67.26% desarrollaron diabetes mellitus, el 15.74% ratones a los que se les suministró el fármaco (STZ) no desarrollaron la enfermedad y 17.40% de ratones murieron antes de la toma de glucosa para observar si desarrollan la enfermedad (Figura 12). Estos datos concuerdan con lo establecido por Furman (2015) quien establece que la dosis administrada debe de alcanzar una eficacia mayor al 60% de ratones diabéticos y menos del 20% en mortalidad, por lo anterior se consiguió una alta eficiencia en la inducción de diabetes.

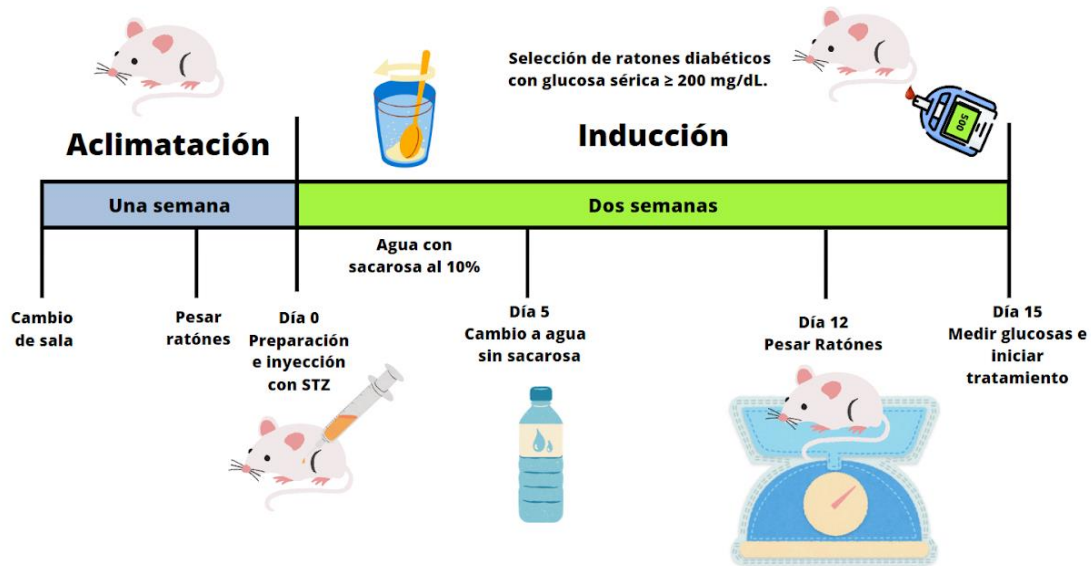


Figura 11. Preparación y cuidados de los ratones pre y post inducción con estreptozotocina en una sola dosis de 175 mg/kg.

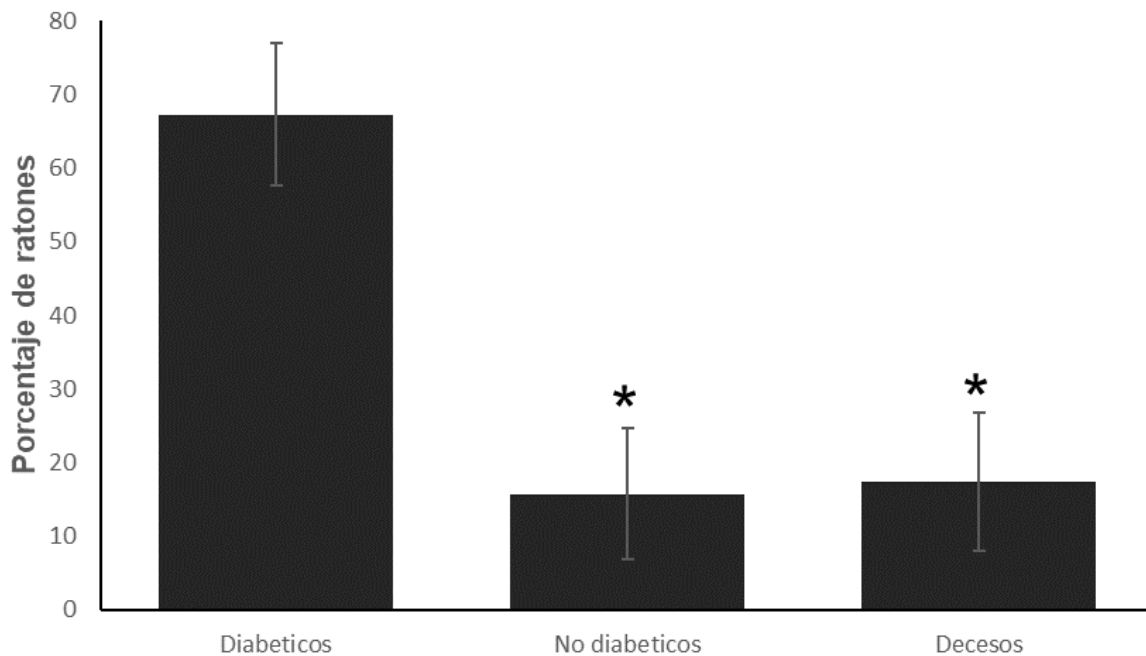


Figura 12. Eficiencia de la estreptozotocina en una sola dosis de 175 mg/kg en ratones machos. Promedio de cinco experimentos independientes de ratones inducidos, \pm desviación estándar. * diferencia significativa con respecto a los ratones diabéticos ($p < 0.01$, prueba Tukey).

9.2 Niveles de glucosa y peso durante el tratamiento con el híbrido S. H387-07

Una vez establecida la diabetes en los ratones se realizaron los grupos correspondientes y se dio inicio al tratamiento. Durante los 30 días del tratamiento con el híbrido de S. H387-07 se cuantificó el peso de los ratones cada 7 días, así como los niveles de glucosa para observar la dinámica del tratamiento con respecto a la enfermedad (Figura 13).

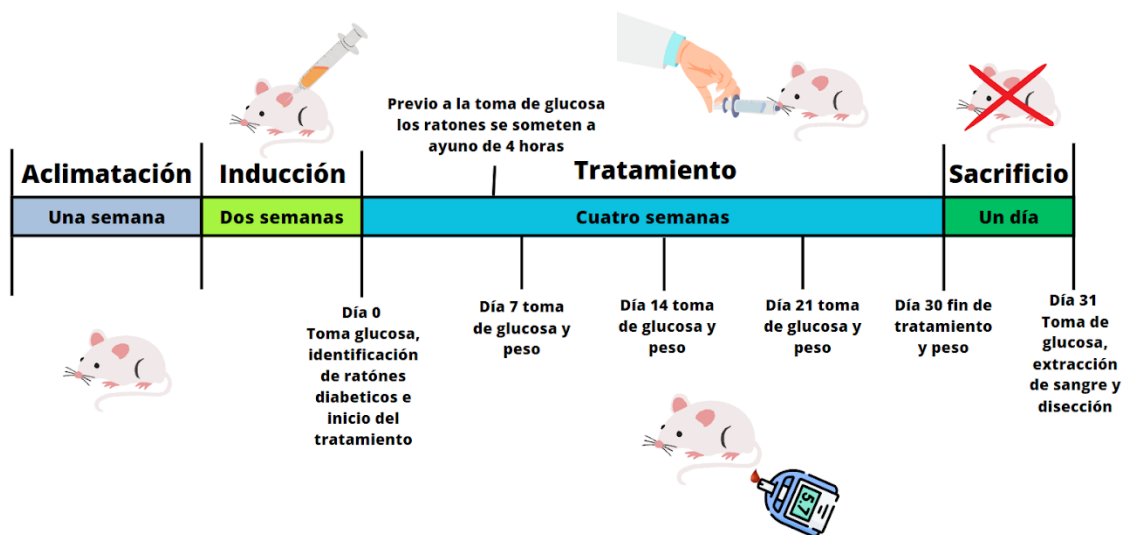


Figura 13. Procedimiento pre tratamiento, al inicio, durante y fin del mismo y tomas de glucosa.

Con respecto al peso de los ratones se tuvo en promedio de $39.8 \pm 1\text{g}$, pre inducción, mientras que en los post inducción se muestra que todos los grupos de ratones diabéticos perdieron peso de hasta un 10.5% respecto al grupo sano, esta reducción es similar a lo reportado en ratas tratadas con STZ (Meng *et al.*, 2022).

El grupo control que solo tuvo inducción con STZ mantuvo un peso promedio de $36 \pm 1\text{g}$ con una pérdida de peso de 7.69% respecto al grupo sano durante el tratamiento, mientras el grupo vehículo mantuvo un promedio de $33 \pm 2\text{g}$ disminuyendo su peso en un 15.38%, respecto al grupo sano, en los grupos tratados con el extracto del híbrido de S. H387-07 tienen una tendencia a la

pérdida de peso, en la dosis de 8 mg/kg un peso promedio durante el tratamiento de $35 \pm 2.7g$, mientras la dosis de 50 mg/kg tuvo un peso de $32 \pm 4.3g$, en la dosis de 125 mg/kg tenemos un peso promedio de $33 \pm 4.5g$, en cambio en la dosis de 250 mg/kg mantienen un peso de $32.5 \pm 4.5g$, los ratones tratados con el híbrido disminuyeron su peso corporal hasta en un 17.94% respecto a los ratones sanos, mientras los ratones tratados con glibenclamida mantuvieron un peso de $35 \pm 3g$ teniendo una pérdida de peso en un 10.2% respecto al grupo sano.

La concentración de híbrido con mayor similitud respecto a la pérdida de peso entre fármaco (glibenclamida) y el extracto, fue la de 8 mg/kg (Figura 14), sin embargo, al realizar la comparación estadística de medias repetidas Bonferroni-Tukey no se muestra una diferencia significativa ($p < 0.05$) que implique que las concentraciones del extracto del híbrido de S. H387-07 disminuyen de peso respecto al grupo control (STZ) y el grupo glibenclamida, mientras el grupo control muestra similitud respecto al grupo sano. Por lo tanto, aunque las diferentes concentraciones del híbrido reducen el peso de los ratones diabéticos, estadísticamente no son diferentes (Figura 14).

En los estudios realizados por Aguiñiga (2017) en ratones sanos, se concluye que el extracto de S. H387-07 es inocuo en la administración oral e intraperitoneal durante 30 días. La pérdida de peso la podemos atribuir a la dinámica de la enfermedad, ya que es acompañada de resistencia a insulina, esto provoca la pérdida de peso por la ineficiente entrada de glucosa a las células, promoviendo la disminución mitocondrial, inflamación y estrés del retículo endoplasmático que llevan a la muerte celular (Gutiérrez *et al.*, 2017). Debido a que el organismo necesita glucosa para las células, pero esta no entra, se promueve que las reservas de energía almacenada en el tejido adiposo se vayan desgastando para cubrir la demanda de azúcar (lipólisis) estimulado por el glucagón, resultando en los altos niveles de glucosa en sangre (Carbajal, 2015), aunque no es la única causa de pérdida de peso, la cual también se debe a un descenso progresivo de la masa muscular que puede llegar hasta el 75% en casos mal controlados (Luis *et al.*, 2023).

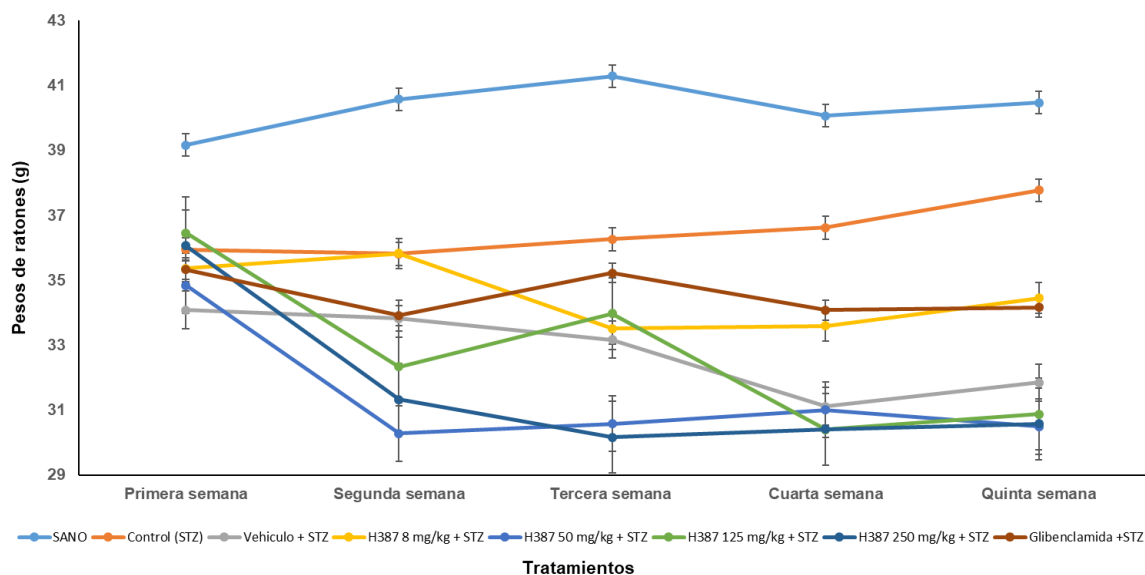


Figura 14. Promedios de peso (gramos) de los ratones tratados con el híbrido S. H387-07. Promedio de cinco experimentos independientes de ratones inducidos, \pm error típico. Medias repetidas Bonferroni-Tukey ($p < 0.05$).

La STZ es usada como inductor de diabetes en animales de experimentación (Chen *et al.*, 2020), por lo tanto, los ratones diabéticos inducidos por STZ desarrollan hiperglucemia y deficiencia de insulina (Furman, 2015; 2021), debido a estos factores es necesario que durante todo el tratamiento se tomen los niveles de glucosa en sangre por punción coccígea con un ayuno previo de cuatro horas y agua a disposición. Así la administraron las dosis de 0 (PBS), 8, 50, 125 y 250 mg/kg del extracto del híbrido de S. H387-07 vía gástrica, como control positivo glibenclámda (50 mg/kg), cada 24 horas por 30 días en total (Figura 13).

Bajo este esquema de tratamiento, se encontró que, en los ratones sanos, los niveles de glucosa, evaluados cada siete días, se mantuvieron entre 117 a 138 mg/dL durante las cuatro semanas de tratamiento, los ratones diabéticos del grupo control (STZ) mantuvieron parámetros de 397 a 433 mg/dL, mientras el grupo de vehículo mantuvo niveles de 377 a 457 mg/dL, muy similar al grupo control (STZ).

Los ratones diabéticos tratados con el extracto del híbrido S. H387-07 se observa que a partir de la primera semana de tratamiento hay un descenso paulatino en todas las dosis. La dosis de 8 mg/kg inicia con niveles de glucosa en 451 mg/dL y al término del tratamiento de 312 mg/dL, con una reducción de un 30.66%. El grupo tratado con 50 mg/kg inició con 372 mg/dL y un término de 261 mg/dL, teniendo una reducción de 29.83% en los niveles de glucosa al finalizar el tratamiento. El siguiente grupo fue tratado con una dosis de 125 mg/kg e inició con 440 mg/dL y al final fue de 189 mg/dL, con una reducción de hasta un 57% de glucosa. El grupo tratado con 250 mg/kg se observa un valor de inicio de 420 mg/dL y al final del tratamiento de 323 mg/dL con una reducción en los niveles de glucosa de 23%. Finalmente, los niveles de glucosa utilizando el fármaco de glibenclamida (50 mg/kg) al inicio del tratamiento fueron de 421 mg/dL y al finalizar de 234 mg/dL con una reducción total de 44% (Figura 15).

Para conocer si la reducción de glucosa por el extracto del híbrido de S. H387-07 es estadísticamente significativo, se llevó a cabo una prueba de Covarianza, esta prueba permite conocer el efecto de los diferentes tratamientos de S. H387-07 sobre los niveles de glucosa, arrojando como resultado que solo la dosis de 125 mg/kg presenta una reducción significativa ($p < 0.01$) en los niveles de glucosa, respecto al grupo control (STZ), aunque todas las concentraciones del híbrido de S. H387-07 tienen una tendencia a la reducción de los niveles de glucosa (Figura 15).

Lo mencionado anteriormente se había observado en ratones sanos, en donde el extracto de S. H387-07 en dosis de 8 y 250 mg/kg logra una disminución en los niveles de glucosa (Aguñiga, 2017), sin embargo, no se conocía el efecto del S. H387-07 en un modelo de ratón diabético, donde encontramos que los niveles de glucosa en sangre disminuyen comprobando que al menos la dosis de 125 mg/kg del extracto del híbrido de S. H387-07 tiene actividad hipoglucemiante significativa en ratones diabéticos inducidos con STZ en una dosis única de 175 mg/kg, sin embargo, surge el cuestionamiento de conocer el comportamiento en la reducción de glucosa un periodo más prolongado.

Con respecto a la literatura podemos encontrar el uso de extractos de plantas contra la diabetes mellitus como es el caso de *Momordica charantia* en ratones diabéticos inducidos por STZ con un tratamiento de 200 mg/kg de extracto vía oral durante ocho semanas, reportando una reducción del 38.27% en los niveles de glucosa, a la cuarta semana de tratamiento respecto al grupo STZ, sin embargo, a la octava semana la reducción de los niveles de glucosa sólo fue de 8.1% respecto al grupo STZ, aunque tales reducciones no son significativamente diferentes del grupo S2T en una dosis de 200 mg/kg (Wang *et al.*, 2014), en tanto en humanos diabéticos con tratamiento vía oral de 200 mg/kg durante 12 semanas logra realizar una disminución del 4% en los niveles de glucosa en sangre (Kim *et al.*, 2020).

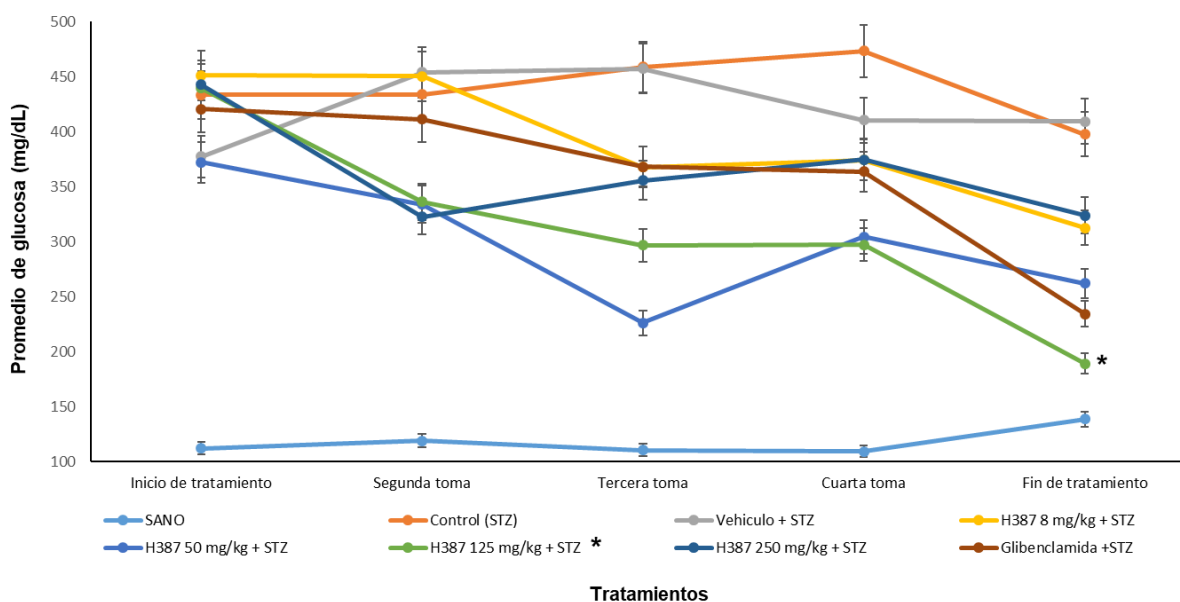


Figura 15. Niveles de glucosa (mg/dL) de los ratones, al inicio del tratamiento y durante el tratamiento de los animales tratados con híbrido S. H387-07. Promedio de cinco experimentos independientes de ratones inducidos, \pm error típico. Prueba de Covarianza ($p < 0.01$). * estadísticamente diferente respecto al grupo control (STZ).

9.3 Niveles de HbA1c e insulina durante el tratamiento con el híbrido S. H387-07

Al identificar que el tratamiento con las diferentes dosis de S. H387-07 existe una tendencia a la reducción de los niveles de glucosa en los ratones diabéticos, se dio a la tarea de analizar los niveles de Hb1Ac e insulina de los ratones diabéticos tratados. Los niveles de HbA1c se midieron después de 30 días de tratamiento, los promedios de los valores de los ratones sanos alcanzaron un parámetro de 4.6% de Hb1Ac, estos son parecidos a los reportados por diferentes investigadores como el caso de Poucher *et al.* (2012) y Sorensen *et al.* (2019) que evalúan la HbA1c en un grupo de ratones sanos con valores de 5.25%. En los ratones control (STZ), se tiene un promedio de 11.5% de HbA1c, elevándose un 60% respecto al grupo sano, en cambio el grupo vehículo tienen una elevación del 63.77% respecto al grupo sano, pero manteniéndose muy parecido al grupo control (STZ) (Figura 16).

En relación a la administración del extracto del híbrido de S. H387-07 se presentan niveles de HbA1c de 10, 10.5 y 11% con la dosis de 8, 50 y 250 mg/kg respectivamente, una tendencia a la reducción, sin embargo, la dosis 125 mg/kg presenta una reducción significativa con un promedio de 5.25% de HbA1c, en comparación con el grupo de ratones diabéticos. Por lo anterior la dosis de 125 mg/kg tiene valores de HbA1c similares al grupo sano. En cambio, el grupo glibenclamida presenta un promedio de 10.8% de HbA1c, valores similares al obtenido con la administración del híbrido excepto la dosis de 125 mg/kg.

La reducción de HbA1c que encontramos al administrar el híbrido, es similar al reportado con el extracto (500 mg/kg) de *Momordica charantia* en ratas inducidas con STZ durante ocho semanas reduce significativamente los niveles de HbA1c en comparación con el grupo diabético (STZ) (Abdel *et al.*, 2019), pero su administración en humanos no se tiene una disminución significativa en los niveles de HbA1c en una dosis de 200 mg/kg durante 12 semanas en comparación al grupo placebo (Kim *et al.*, 2020).

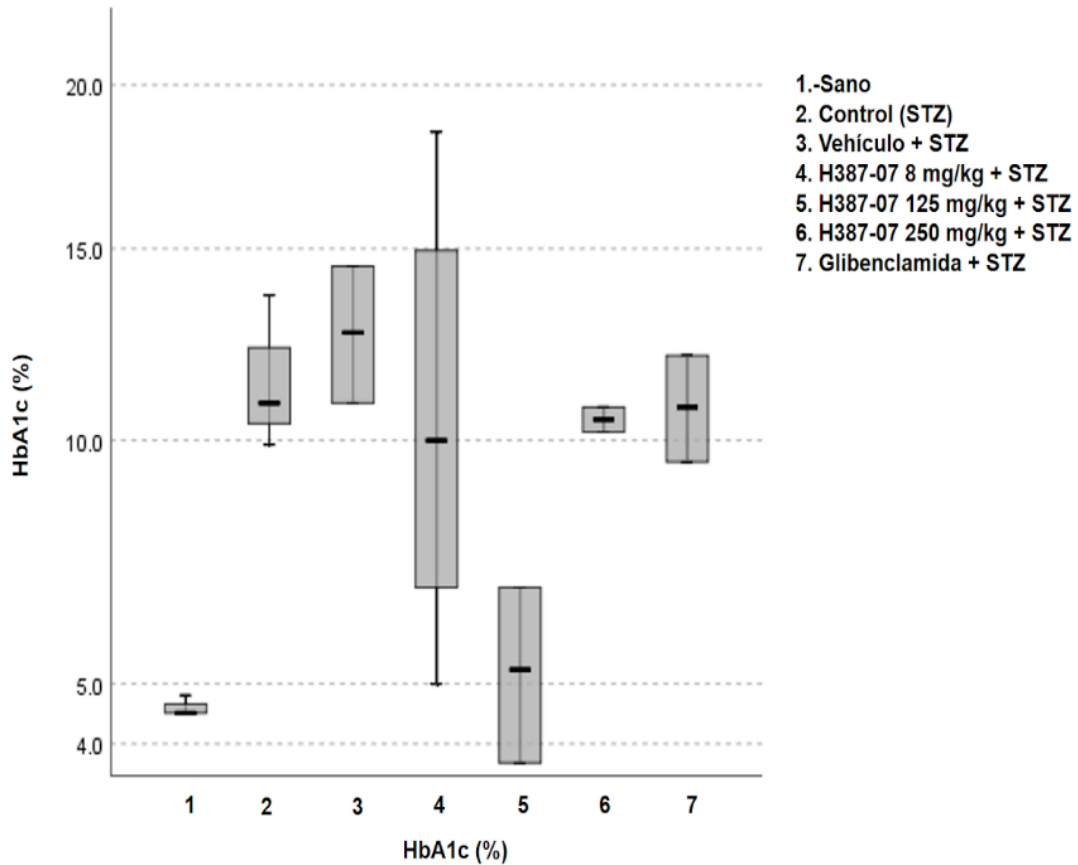


Figura 16. Diagramas de tipo “caja y bigote” con niveles de HbA1c (%) en ratones inducidos con estreptozotocina tratados con diferentes dosis del híbrido de S. H387-07. Prueba de Kruskal Walls.

El nivel de insulina de los ratones sanos se encuentra en un parámetro de 1 uUI/mL, mientras el nivel del grupo control (STZ) es de 1.2 uUI/mL presentando una elevación de 23.07% respecto al grupo sano, pero carece de significancia estadística, mientras el grupo de vehículo no presenta una diferencia significativa respecto al grupo control (Figura 17).

Los niveles de insulina en ratones diabéticos tratados con las dosis de 8 y 250 mg/kg del híbrido de S. H387-07, respecto al grupo sano, tienden a incrementarla, mientras la dosis de 50 y 125 mg/kg presentan un aumento significativo ($p < 0.05$) respecto al grupo sano, control (STZ) y glibenclamida. Por otra parte, el grupo de glibenclamida presenta un aumento de 50% respecto al grupo sano, esto concuerda con lo

esperado, debido a que el fármaco es un secretagogo (Jonh y Mei, 2005). Así, la dosis de 50 y 125 mg/kg del híbrido, aumenta los niveles de insulina por encima de nuestro control glibenclamida.

Nuestros datos coinciden en el incremento de insulina mediado por el híbrido, considerando que el tratamiento con *Momordica charantia* administrada a ratas con diabetes, se encontró un aumento significativo ($p < 0.05$) en los niveles de insulina con 57.14% en una dosis de 200 mg/kg, en la siguiente toma (semana ocho) se mantiene un promedio de 60% superior al grupo control (STZ) en los niveles de insulina. Sin embargo, los valores de insulina son mucho menores pasando de 0.5 ug/L a 0.25 ug/L de insulina, esto no puede estar asociado a un mejoramiento en las condiciones del páncreas, ya que el grupo control (STZ) pasa de 0.9 ug/L a valores de 0.1 ug/L de insulina, este grupo no tienen tratamiento y bajan sus niveles de insulina, lo que se relaciona con un deterioro de los islotes pancreáticos (Wang *et al.*, 2014).

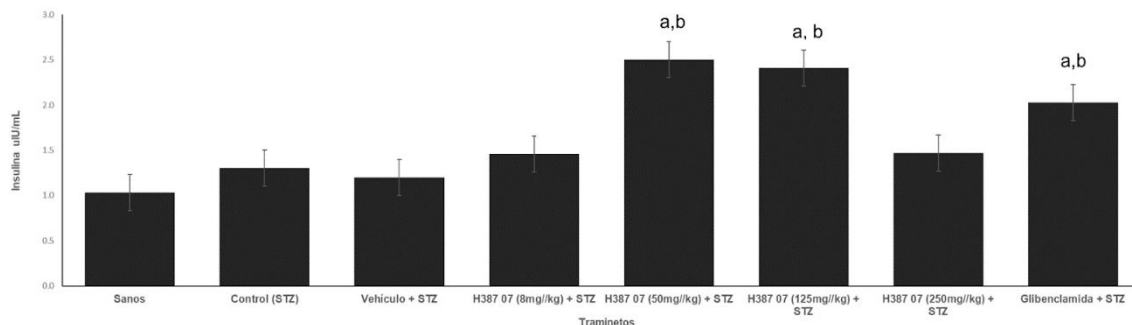


Figura 17. Niveles de Insulina (uIU/mL) en ratones inducidos con estreptozotocina y tratados con diferentes dosis del híbrido de S. H387-07. Promedio de cinco experimentos independientes de ratones inducidos, \pm error típico. Prueba de medias repetidas ANOVA-Tukey ($p < 0.05$) “a” es estadísticamente diferente al grupo sano y “b” es estadísticamente diferente al grupo STZ.

9.4 Análisis histopatológico del páncreas de los ratones diabéticos tratados o no con el híbrido *Sechium* H387-07

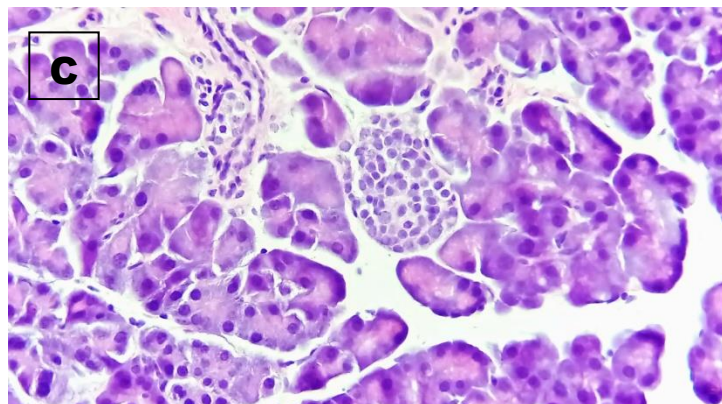
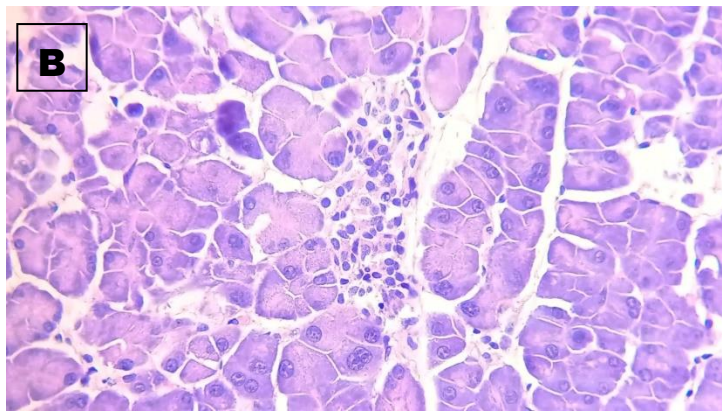
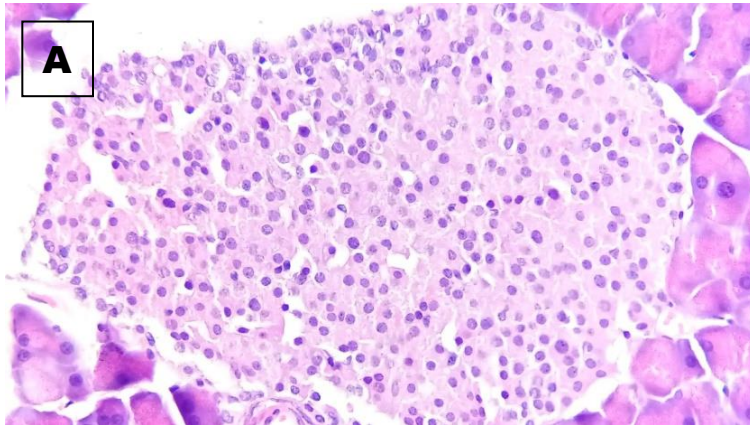
Es conocido que la STZ induce daño al páncreas (Chen *et al.*, 2020), para corroborar, se realizaron preparaciones de tejido (H&E) para conocer el estado del páncreas y observar los cambios morfológicos con los diferentes tratamientos. En el grupo de ratones sanos se observan acinos con células uniformes, redondeadas y núcleo bien definido, además de islotes bien definidos, de gran tamaño y límites claros, con cromatina bien teñida (Figura 18.A), con un número de islotes por cm^2 16 ± 1 (Figura 19), en cambio los cortes pertenecientes al grupo control (STZ) y vehículo presentaron acinos con células inflamadas, con grandes separaciones entre células, límites poco claros entre la zona endocrina y exocrina, los islotes se muestran en menor tamaño, difusos, con menor cantidad de citoplasma y disgregados (Figuras 18.B y 18.C), con una disminución significativa del 60% de islotes por cm^2 respecto al grupo sano, ninguno de estos grupos es estadísticamente diferente entre ellos ni con el grupo de glibenclamida (Figura 19).

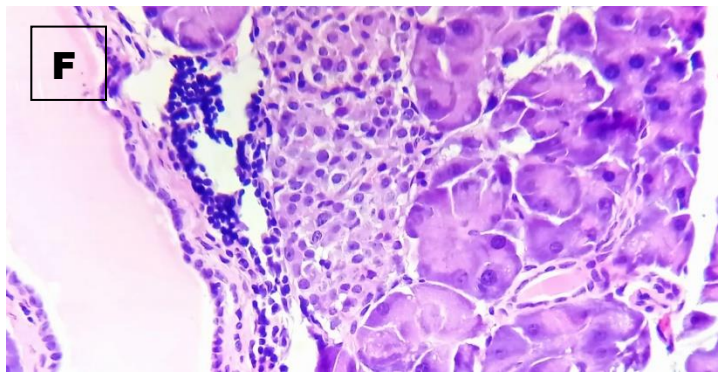
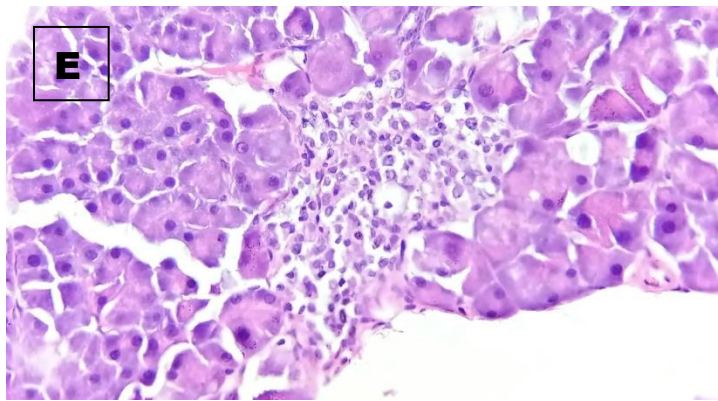
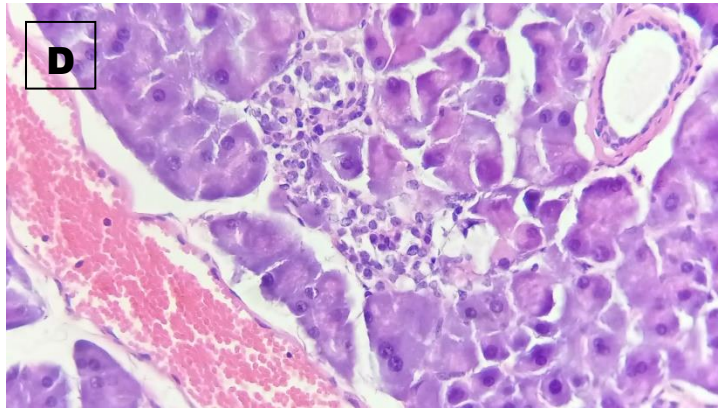
La administración de las dosis de 8 y 50 mg/kg, el tejido en la parte exocrina y endocrina, las células se observan más definidas, con menor inflamación, aunque en el interior de los islotes las células se observan disgregadas con núcleos bien teñidos, pero con poco citoplasma (Figuras 18.D y 18.E), presentando un incremento en el número de islotes respecto al grupo control del 40 y 45%, respectivamente, en (STZ) (Figura 19).

Por otra parte, el tratamiento con 125 mg/kg e3 híbrido, reduce la inflamación y se delimita mejor el tejido, los islotes se observan con un mayor tamaño y mejor definidos, más redondeadas y poco disgregadas, tienen semejanza con los islotes del grupo sano (Figura 18.F). En cuanto al número de islotes se incrementa en un 45% respecto grupo control (STZ) (Figura 19), en el corte hay presencia de invasión de leucocitos a los islotes, lo que sugiere una respuesta autoinmune que puede estar dañando los islotes debido a la necrosis celular y procesos de inflamación (Boadas *et al.*, 2015), debido a esto se sugiere realizar ensayos que permitan

conocer su efecto, además de conocer mediante histoquímica las células presentes en los islotes (Kim *et al.*, 2017). En el caso de la dosis de 250 mg/kg no hubo mejora en cuanto a la morfología del páncreas. Los islotes se observan con un menor tamaño, aunque poco disgregados y compactos, teniendo un aumento del 50% en el número de islotes respecto al grupo control (STZ) (Figura 18.H). Por último, tenemos el grupo glibenclamida (50 mg/kg), en este corte se observan acinos inflamados con menor definición, islotes poco definidos, disgregados y con menor confluencia entre ellas (Figura 18.H.), no hay un incremento significativo en número respecto.

Se ha reportado que el extracto de *Sechium edule* ha logrado disminuir los daños en los islotes pancreáticos y aumentado su diámetro (Hutagalung, 2021), lo que se relaciona con nuestros resultados, además de que esta regeneración se ha reportado en plantas que poseen flavonoides en común, como es el caso de apigenina y quercetina, una de estas plantas es el berro (*Lepidium sativum*) que se ha administrado extracto a ratones diabéticos inducidos con STZ, logrando un efecto regenerativo en las células del páncreas logrando que tengan un citoplasma más abundante, límites claros, núcleos bien teñidos, esto se reporta como un efecto significativo en la condición física de los islotes pancreáticos según lo reportado por Chen *et al.*, (2020).





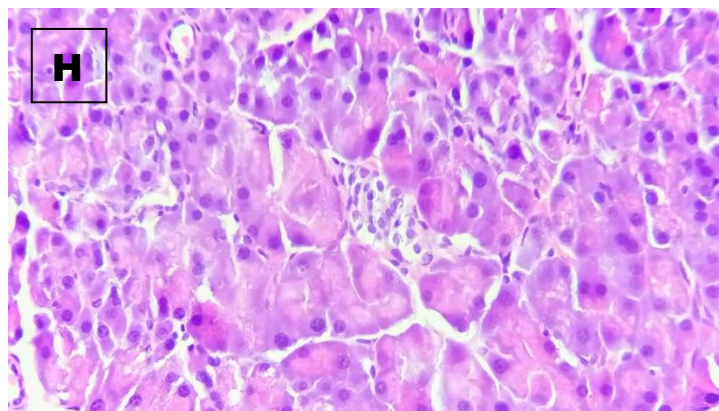
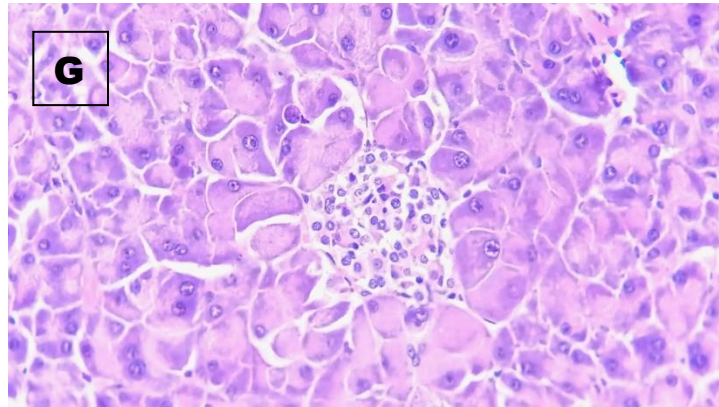


Figura 18. Teñido de tejido de páncreas (HyE) con los diferentes tratamientos del híbrido de S. H387-07. (A) Sano; (B) Control (STZ); (C) Vehículo + STZ; (D) H387 (8 mg/kg) + STZ; (E) H387 (50 mg/kg) + STZ; (F) H387 (125 mg/kg) + STZ; (G) H387 (250 mg/kg) + STZ; (H) Glibenclamida + STZ.

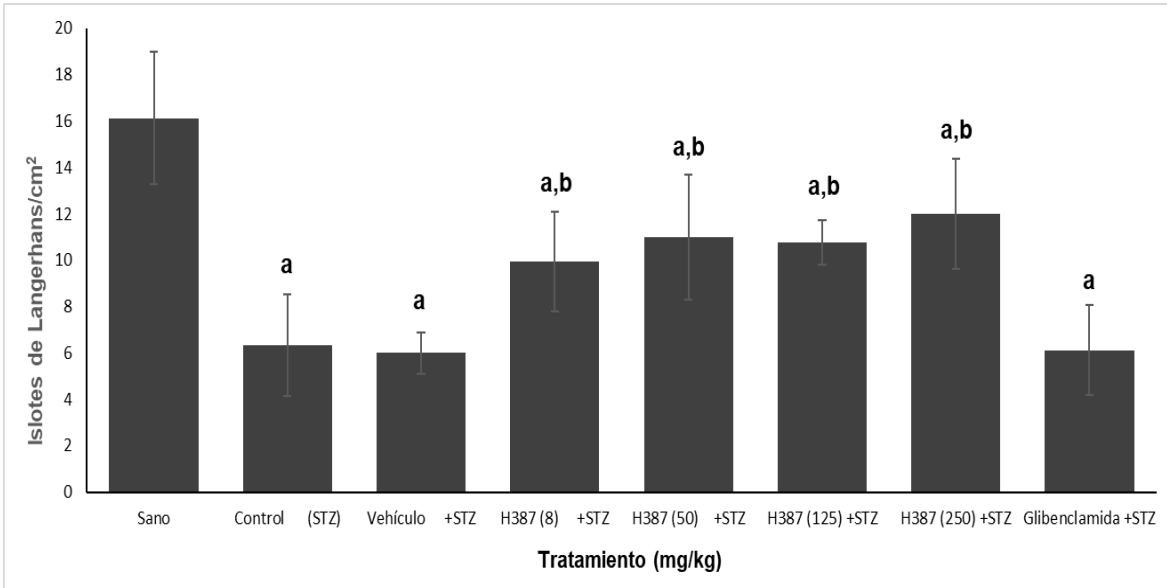


Figura 19. Número de islotes de Langerhans por cm² en muestras representativas de páncreas de ratones inducidos con estreptozotocina en una dosis de 175 mg/kg. Promedio de cinco experimentos independientes de ratones inducidos, ± error típico. Prueba de medias repetidas Bonferroni-Tukey ($p < 0.05$). “a” es estadísticamente diferente al grupo sano y “b” es estadísticamente diferente al grupo STZ.

10. Conclusión

Los resultados presentados muestran que la ingesta oral del extracto del híbrido de *Sechium* H387-07 tiene propiedades hipoglucemiantes por lo menos en la dosis de 125 mg/kg en ratones diabéticos, además de mostrar una mejora significativa en el páncreas de ratones diabéticos, aumenta el número de islotes de Langerhans, lo cual se correlaciona con el incremento de los niveles de insulina. Por lo anterior, el híbrido de *Sechium* H387-07, parece una alternativa natural en el tratamiento de la diabetes mellitus.

11. Recomendaciones

Furman establece que hasta un 20% de ratones tienden a morir debido a la rápida y masiva necrosis de las células β que da como resultado la liberación de grandes cantidades de insulina, lo que provoca hipoglucemia mortal y aunque no se alcanzó este parámetro, nosotros sugerimos retomar la sugerencia de Furman que consiste en un 1 mL de inyección intraperitoneal de sacarosa al 5% posterior a las 6 horas de la inducción para reducir la mortalidad en el modelo.

12. Referencias

Abdel-Rahman R., Soliman G., Saeedan A., Ogaly H., Abd-Elsalam R., Alqasoumi S. y Abdel-Kader M. (2019). Molecular and biochemical monitoring of the possible herb-drug interaction between *Momordica charantia* extract and glibenclamide in diabetic rats. *Revista farmacéutica saudita*, 27 (6), 803-816.

Adams J., Egan A., Laurenti M., Schembri-Wismayer D., Bailey K., Cobelli C., Dalla-Man C. y Vella A. (2021). Insulin secretion and action and the response of endogenous glucose production to a lack of glucagon suppression in nondiabetic subjects. *American journal of physiology, Endocrinology and metabolism*, 321(5).

Adana Navas M. y Blanco Carrasco A. (2022) ¿Puede la genética ayudar a identificar diferentes formas de diabetes tipo 2?, *Sociedad Española de Diabetes*, Enero.

Afifi M., Ross S., Sohly M., Naeem Z. y Halaweish F. (1999). Cucurbitacins of *Cucumis prophetarum*. *Journal of chemical ecology*, 25(4):847-859.

Aguiñiga-Sánchez I. 2017. Efecto antitumoral in vivo de *Sechium* P. Browne (Cucurbitaceae). Tesis Doctoral. Colegio de Postgraduados, México.

Aguiñiga-Sánchez I., Soto-Hernández M., Cadena-Iñiguez J., Suwalsky M., Colina J., Castillo, I., Rosado-Pérez, J., Mendoza-Núñez, V., y Santiago-Osorio, E. (2020). Phytochemical Analysis and Antioxidant and Anti-Inflammatory Capacity of the Extracts of Fruits of the *Sechium* Hybrid. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4637.

Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A., Vikman P., Prasad R., Aly D., Almgren P., Wessman Y., Shaat N., Spégel P., Mulder H., Lindholm E., Melander O., Hansson O., Malmqvist U., Lernmark Å., Lahti K., Forsén T., Tuomi T., Rosengren A. y Groop L. (2018) Novel subgroups of adult-onset

diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*, May;6(5):361-369.

Alfaro J., Simal A. y Botella F. (2000). Tratamiento de la diabetes mellitus. *Sistema Nacional de Salud del Gobierno de España*, 24(2), 33-43.

Arista-Ugalde T., Santiago-Osorio E., Monroy-García A., Rosado-Pérez J., Aguiñiga-Sánchez I., Cadena-Iñiguez J., Gavia-García G. y Mendoza-Nuñez V. (2022). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effect of the Consumption of Powdered Concentrate of *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* in Mexican Older Adults with Metabolic Syndrome. *Antioxidants*, 11(6), 1076.

Babu P., Liu D. y Gilbert E. (2013) Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Nov; 24(11):1777-89.

Barcias A. y Miembro M. (2015). Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). *Revista Médica Endocrino Colombia*, 10 (sSuppl).

Blumberg J., Camesano T., Cassidy A., Kris-Etherton P., Howell A., Manach C., Ostertag L., Sies H., Skulas-Ray A. y Vita J. (2013) Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health, *Advances in Nutrition*, 4(6), 618-632

Boadas J., Balsells J., Busquets J., Codina-B A., Darnell A., García-Borobia F., Gornals J., Gruartmoner, G., Ilzarbe L., Merino M., Oms L., Puig I., Puig-Diví V., Vaquero E., Vida F. y Molero X. (2015). Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterología y Hepatología*, 38(2), 82-96.

Bosquet L. (2001). Características, diagnóstico y tratamiento de la diabetes. *Offarm: farmacia y sociedad*, 20(7), 72-78.

Bravo, J (2001). Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN-Medicina de familia*, 27(3), 132-145.

Bryant N. y Gould G. (2020). Insulin stimulated GLUT4 translocation - Size is not everything! *Current opinion in cell biology*, 65, 28–34.

Cadena J. (2005) Caracterización morfoestructural, fisiológica, química y genética de diferentes tipos de chayote (*Sechium edule* (Jacq.) Sw). Tesis doctoral. Colegio de Postgraduados, México.

Carvajal Carvajal Carlos. (2015). Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 32 (2), 138-144.

Cervantes-Villagrana R. y Presno-Bernal J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Endocrinol and Nutrition*, 21(3), 98-106.

Charron M., Gorovits N., Laidlaw J., Ranalletta M. y Katz E. (2005). Use of GLUT-4 null mice to study skeletal muscle glucose uptake. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 32(4), 308–313.

Che C., Fang X., Phoebe C., Kinghorn D. y Farnsworth N. (1985). High-field ^1H -NMR spectral analysis of some cucurbitacins. *Journal of Natural Produce*, 48(3):429-434.

Chen X., Yuan H., Shi F. y Zhu Y. (2020). Effect of garden cress in reducing blood glucose, improving blood lipids, and reducing oxidative stress in a mouse model of diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Journal of the science of food and agriculture*, 100(5), 2074–2081.

Costanzo L, Palacios Martínez J. y Costanzo L. (2015). *Fisiología* (6a edición). Wolters Kluwer Health.

Dhanya R., Arya A., Nisha P. y Jayamurthy P. (2017). Quercetin, a Lead Compound against Type 2 Diabetes Ameliorates Glucose Uptake via AMPK Pathway in Skeletal Muscle Cell Line. *Frontiers in pharmacology*, 8, 336.

Díez Gutiérrez B. (2016) Curso básico sobre diabetes clasificación, diagnóstico y complicaciones. *Farmaceutic CIM del COFBI*, 30(1) Enero-Febrero.

Dimitriadis G., Maratou E., Boutati E., Kollias A., Tsegka K., Alevizaki M., Peppas M., Raptis S. y Hadjidakis D. (2008). IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. *European journal of endocrinology*, 158(3), 361–366.

Dimitriadis G., Maratou E., Boutati E., Psarra K., Papasteriades C. y Raptis S. (2005). Evaluation of glucose transport and its regulation by insulin in human monocytes using flow cytometry. *Cytometry. Part A : The journal of the International Society for Analytical Cytology*, 64(1), 27–33.

Diré G., Rodrigues J., Oliveira J., Vasconcelos S., Siqueira P., Duarte R., Bernardo-Filho M. (2007). Biological effects of a chayotte extract in Wistar rats with induced diabetes: a radiopharmaceutically analysis. *Pakistan journal of biological sciences*, 10(4), 568-574.

Edgerton D., Kraft G., Smith M., Farmer B., Williams P., Coate K., Printz R., O'Brien R., y Cherrington A. (2017). Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *The Journal of Clinical Investigation*, 2(6).

Fernandes M., Diré G., Dias L., Vilela G., Brito L., Soares S. y Bernardo-Filho M. (2006). Effect of a Chayote (*Sechium edule*) extract on the radiolabelling of blood elements in diabetic rats. *Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 5(2), 36-41.

Fu Z., Gilbert E., y Liu D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25–53.

Furman B. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology*, 70(1), 5-47.

Furman B. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current protocols in pharmacology*, 1(4), e78.

Gavia-García G., Rosado-Pérez J., Aguiñiga-Sánchez I., Santiago-Osorio E., y Mendoza-Núñez V. (2020). Effect of *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* (Chayote) on Telomerase Levels and Antioxidant Capacity in Older Adults with Metabolic Syndrome. *Antioxidants*, 9(7), 634.

Gómez García Guadalupe (2013) Valoración de parámetros bioquímicos y hematológicos en ratones sanos tratados con extractos *Sechium* spp. Universidad Nacional Autónoma de México.

Gómez-Huelgas, R., Peralta, F., Mañas, L., Formiga, F., Domingo, M., Bravo, J. y Ena, J. (2018). Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Revista clínica española*, 218(2), 74-88.

Gómez-Zorita, S. y Urdampilleta, A. (2012). El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*, 28(1), 19-26.

González-Sánchez A., Cabañas-Wuan Á. Arana-Argáez V. Hernández-Núñez E, Ortiz-Andrade R. (2011) Citroflavonoides como posible alternativa en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(3) Jul-Sep 2011.

Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) (2017). Páncreas, guía para pacientes y familiares. GEPAC.

Gu J., Zheng Z., Yuan J., Zhao B., Wang C., Zhang L., Xu Q., Yin G., Feng L. y Jia X. (2015). Comparison on hypoglycemic and antioxidant activities of the fresh and dried *Portulaca oleracea* L. in insulin-resistant HepG2 cells and streptozotocin-induced C57BL/6J diabetic mice. *Journal of ethnopharmacology*, 161, 214–223.

Guo S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *The Journal of endocrinology*, 220(2).

Gutiérrez-Rodelo C., Roura-Guiberna A. y Olivares-Reyes J. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gaceta médica de México*, 153(2), 214-228.

Habegger K., Heppner K., Geary N., Bartness T., Di Marchi R., y Tschöp M. (2010). The metabolic actions of glucagon revisited. *Nature reviews. Endocrinology*, 6(12), 689–697.

Habegger Kirk (2022) Cross Talk Between Insulin and Glucagon Receptor Signaling in the Hepatocyte. *Diabetes*, 71(9): 1842–1851.

Hædersdal S., Lund A., Knop F., y Vilsbøll T. (2018). The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Mayo Clinic proceedings*, 93(2), 217–239.

Harreiter J. y Roden M. (2019) Diabetes mellitus: definición, clasificación, diagnóstico, detección y prevención. *Viena Klin Wochenschr*, 131 (Suplemento 1), 6-15.

Huang S. y Checo M. (2007). El transportador de glucosa GLUT4. *Metabolismo celular*, 5 (4), 237-252.

Hughes J., Ustione A., Lavagnino Z., y Piston D. (2018). Regulation of islet glucagon secretion: Beyond calcium. *Diabetes, obesity and metabolism*, 20 Suppl 2, 127–136.

Hutagalung S., Siahaan J. y Silitonga H. (2021). The Effectiveness of Ethanol Extract Chayote (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz) Fraction and Juice on Pancreatic β -Cell Diameter of Male White Rats Wistar Strain with Type 2 Diabetes Mellitus Induced by STZ-NA-HFD. *Indonesian Journal of Medicine*, 6(3), 239-245.

Ikechukwu Ogonna y Ifeanyi Ofoefule (2016) The Antidiabetic Effects of The Bioactive Flavonoid (Kaempferol-3-O---D-6{P-Coumaroyl} Glucopyranoside) Isolated From *Allium cepa*, *Nigeria Bentham Science*, 2016, 11, 44-52.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2022) Estadística de Defunciones Registradas de Enero a Junio de 2021 (PRELIMINAR) comunicado de prensa NÚM. 24/22 24 DE ENERO DE 2022.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) Estadística a propósito del día mundial contra la diabetes (2021) Comunicado de Prensa NÚM. 645/2112 DE NOVIEMBRE DE 2021.

International Diabetes Federation (2022) IDF Diabetes Atlas 2021. Ed. IDF, 10 edición, ISBN: 978-2-930229-98-0

Iñiguez-Luna M., Cadena-Iñiguez J., Soto-Hernández R., Morales-Flores F., Cortes-Cruz M. y Watanabe K. (2021). Natural Bioactive Compounds of *Sechium* spp. for Therapeutic and Nutraceutical Supplements. *Frontiers in plant science*, 12, 772389.

Iñiguez-Luna M., Cadena-Iñiguez J., Soto-Hernández R., Morales-Flores F., Cortes-Cruz M., Watanabe K., Machida-Hirano R., y Cadena-Zamudio J. (2021). Bioprospecting of *Sechium* spp. varieties for the selection of characters with pharmacological activity. *Scientific reports*, 11(1), 6185.

Janah L., Kjeldsen S., Galsgaard K., Winther-Sørensen M., Stojanovska E., Pedersen J., Knop F., Holst J. y Wewer-Albrechtsen N. (2019). Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3314.

Jong-Yuh C. y Mei-Fen S. (2005). Potential hypoglycemic effects of *Chlorella* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Life sciences*, 77(9), 980–990.

Kappel V., Cazarolli L., Pereira D., Postal B., Zamoner A., Reginatto F. y Silva F. (2013). Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 65(8), 1179–1186.

Kim S., Jung J., Jung J., Yoon N., Kang S., Roh G. y Hahm J. (2020). Hypoglycemic efficacy and safety of *Momordica charantia* (bitter melon) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Complementary therapies in medicine*, 52, 102524.

Kipmen-Korgun D., Bilmen-Sarikcioglu S., Altunbas H., Demir R. y Korgun, E. (2009). Type-2 diabetes down-regulates glucose transporter proteins and genes of the human blood leukocytes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 69(3), 350–358.

Laurenti M., Arora P., Dalla Man, C., Andrews J., Rizza R., Matveyenko A., Bailey K., Cobelli C. y Vella A. (2022). The relationship between insulin and glucagon concentrations in non-diabetic humans. *Physiological reports*, 10(13).

Li X., y Zhuo J. (2013). Current insights and new perspectives on the roles of hyperglucagonemia in non-insulin-dependent type 2 diabetes. *Current hypertension reports*, 15(5), 522–530.

Livadas S., Voutetakis A., Bourhis J., Maratou E., Dimitriadis G., Margeli A., Chandrinou H., Goussetis E., Papassotiriou I. y Dacou-Voutetakis C. (2012). Severe hyperinsulinemia, decreased GLUT3 and GLUT4 expression, and increased retinol binding protein 4 in a patient with chronic graft-versus-host disease post bone marrow transplantation. *Pediatric transplantation*, 16(6), E221–E224.

Loizzo M., Boynesi M., Menichini F., Tenuta M., Leporini M., y Tundis, R. (2016). Antioxidant and carbohydrate-hydrolysing enzymes potential of *Sechium edule* (Jacq.) Swartz (Cucurbitaceae) peel, leaves and pulp fresh and processed. *Plant Foods for Human Nutrition*, 71(4), 381-387.

Luis-Román D., Garrachón-Vallo F., Carretero-Gómez J., López-Gómez J., Tarazona-Santabalbina F., Guzmán-Rolo G., García-Almeida J. y Sanz-Paris A. (2023). La masa muscular disminuida en la diabetes de tipo 2. Una comorbilidad oculta que debemos tener en cuenta. *Nutrición Hospitalaria*, 40(1), 59-66.

Lukiati B., Nugrahaningsih N. y Arifah S. (2019). The role of *Sechium edule* fruits ethanolic extract in insulin production and malondialdehyde level in stz-induced diabetic rat. *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 4(1), 11.

Machado Olano K., Cárdenas Rodríguez A., Navarro López E. (2019) Transportadores de glucosa: características genéticas, moleculares y fisiopatológicas. *Acta Médica del Centro*, 13(4), Octubre-Diciembre.

Magkos F., Hjorth M. y Astrup A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(10), 545–555.

Maity S., Firdous S. y Debnath R. (2013). Evaluation of antidiabetic activity of ethanolic extract of *Sechium edule* fruits in alloxan-induced diabetic rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(5), 3612-3621.

Mavros Y., Simar D. y Singh M. (2009). Glucose Tranporter-4 expression in monocytes: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*, 84(2), 123–131.

Megías M, Molist P, Pombal MA. Atlas de histología vegetal y animal. <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Meng X., Liu S., Liu Q., Zhang Y., Jing L., Huang X., Sun Y. y Ye, L. (2022). Anti-oxidative stress properties by *Lactiplantibacillus plantarum* SCS3 in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Food*, 20(1), 297-304.

Millán-Silgado, C. (2015) Absorción intestinal de la glucosa. Transportadores de glucosa. Universidad de Zaragoza. España.

Miranda-Nuñez B., Zamilpa-Alvarez A., Fortis-Barrera A., Alarcon-Aguilar F., Loza-Rodriguez H., Gomez-Quiroz L., Salas-Silva S., Flores-Cruz M., Zavala-Sanchez M., Blancas-Flores G. (2021) GLUT4 translocation in C2C12 myoblasts and primary mouse hepatocytes by an antihyperglycemic flavone from *Tillandsia usneoides*. *Phytomedicine*, Aug;89:153622.

Mojica L., Berhow M., Gonzalez de Mejia E. (2017) Black bean anthocyanin-rich extracts as food colorants: Physicochemical stability and antidiabetes potential. *Food Chemistry*, 2017, 229, 628–639

Müller W., Faloona G., Aguilar-Parada E. y Unger R. (1970). Abnormal alpha-cell function in diabetes: response to carbohydrate and protein ingestion. *New England Journal of Medicine*, 283(3), 109-115.

Naya L., y Álvarez E. (2016). Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(17), 935-946.

Organización Panamericana de la Salud (2020) Diagnóstico y manejo de la diabetes de tipo 2. *World Health Organization*. 12-26.

Palmer C., Anzinger J., Zhou J., Gouillou M., Landay A., Jaworowski A., McCune J., y Crowe, S. (2014). Glucose transporter 1-expressing proinflammatory monocytes are elevated in combination antiretroviral therapy-treated and untreated HIV+ subjects. *Journal of immunology* (Baltimore, Medical : 1950), 193(11), 5595–5603.

Park S., Gautier J., y Chon S. (2021). Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes & metabolism journal*, 45(5), 641–654.

Peer N., Balakrishna Y. y Durao S. (2020). Detección de diabetes mellitus tipo 2. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas*, (5).

Poucher S., Cheetham S., Francis J., Zinker B., Kirby M. y Vickers S. (2012). Effects of saxagliptin and sitagliptin on glycaemic control and pancreatic β -cell mass in a streptozotocin-induced mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*, 14(10), 918–926.

Powell L., Crowe P., Kankara C., McPeake J., McCance D., Young I., Trimble E. y McGinty A. (2012). Restoration of adipose function in obese glucose-tolerant men following pioglitazone treatment is associated with CCAAT enhancer-binding protein β up-regulation. *Clinical science (London, England : 1979)*, 123(3), 135–146.

Preston R. y Wilson T. (2013). *Fisiología*. Wolters Kluwer Health.

Rachdaoui N. (2020). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1770.

Rahman M., Hossain K., Das S., Kundu S., Adegoke E., Rahman M., Hannan M., Uddin M., y Pang M. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6403.

Rey D., Fernandes T., Sulis P., Gonçalves R., Sepúlveda R., Silva Frederico, M., Aragón M., Ospina L., Costa G., y Silva F. (2020). Cellular target of isoquercetin from *Passiflora ligularis* Juss for glucose uptake in rat soleus muscle. *Chemico-biological interactions*, 330.

Reyes Sanamé, F., Pérez Álvarez, M., Alfonso Figueredo, E., Ramírez Estupiñan, M. y Jiménez Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo científico médico*, 20(1), 98-121.

Rigalleau, V., Monlun, M., Foussard, N., Blanco, L. y Mohammedi, K. (2021). Diagnóstico de diabetes. *EMC-Tratado de Medicina*, 25(2), 1-7.

Rosado-Pérez J., Aguiñiga-Sánchez I., Arista-Ugalde T., Santiago-Osorio E., y Mendoza-Núñez, V. (2018). The biological significance of oxidative stress, effects of fruits as natural edible antioxidants. *Current Pharmaceutical Design*, 24(40), 4807-4824.

Rosenzweig T., Sampson S. (2021) Activation of Insulin Signaling by Botanical Products. *International Journal of Molecular Sciences*, Apr 18;22(8):4193.

Sakung J., Sirajuddin S., Zulkifli A., Rahman S. y Palutturi S. (2018). The effect of chayote (*Sechium edule*) on blood glucose level of high school teachers of pre-diabetes. *Executive Editor*, 9(5), 245.

Sandeen S. y Nandini C. (2017) Influence of quercetin, naringenin and berberine on glucose transporters and insulin signalling molecules in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine y pharmacotherapy*, 94, 605–611.

Senoadji A. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Labu Siam (*Sechium edule*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Journal of Nutrition and Health*, 7(3).

Shahwan M., Alhumaydhi F., Ashraf G., Hasan P. y Shamsi A. (2022). Role of polyphenols in combating Type 2 Diabetes and insulin resistance. *International journal of biological macromolecules*, 206, 567–579.

Siahaan J., Illyas S., Lindarto D. y Nainggolan M. (2020). The effect of ethanol and ethyl acetate fraction of chayote fruit (*Sechium edule* jacq. swartz) on the oxidative stress and insulin resistance of male white rat model type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medical Sciences*, 8(A), 962-969.

Song X., Zhu Y., Dai Z., Ling G., Tang H., Xu Q. y Guo T. (2020). Correlation of GLUT1 and GLUT4 with prognosis of patients with hypothyroidism and cardiac insufficiency. *American journal of cardiovascular disease*, 10(5), 585–592.

Sørensen L., Jeppesen P., Christiansen C., Hermansen K. y Gregersen S. (2019). Nordic Seaweed and Diabetes Prevention: Exploratory Studies in KK-Ay Mice. *Nutrients*, 11(6), 1435.

Terrés-Speziale A. (2012). Detección, diagnóstico y control de la diabetes mellitus sobre la base de una tabla de nueve campos: GBA, HBa1c, GPT. *Latinoamericana Patología Clínica*, 59(2), 69-79.

Tokarz V., MacDonald P. y Klip A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *The Journal of cell biology*, 217(7), 2273–2289.

Vieira E., Pinho O., Ferreira I. y Delerue-Matos C. (2019). Chayote (*Sechium edule*): A review of nutritional composition, bioactivities and potential applications. *Food chemistry*, 275, 557–568.

Wang H., Kan W., Cheng T., Yu S., Chang L., y Chuu J. (2014). Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 69, 347–356.

Woods S., Lutz T., Geary N. y Langhans W. (2006). Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 361(1471), 1219–1235.

Wu C., Hilgendorf K., Bevacqua R., Hang Y., Demeter J., Kim S. y Jackson, P. (2021). Discovery of ciliary G protein-coupled receptors regulating pancreatic islet insulin and glucagon secretion. *Genes and development*, 35(17-18), 1243–1255.

Yaribeygi H., Maleki M., Butler A., Jamialahmadi T. y Sahebkar A. (2022). Molecular mechanisms linking stress and insulin resistance. *Experimental and clinical sciences journal*, 21, 317–334.

Zeigerer A., Sekar R., Kleinert M., Nason S., Habegger K. y Müller T. (2021). Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. *Comprehensive Physiology*, 11(2), 1759–1783.

Zhang A., Wellberg E., Kopp J, y Johnson J. (2021). Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes and metabolism journal*, 45(3), 285–311.