



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

---

---

CARRERA DE BIOLOGÍA

**“Efecto del extracto del híbrido *Sechium*  
H387-07 sobre el perfil lipídico, función renal y  
hepática en ratones diabéticos”**

**TESIS**

Que para obtener el título de:

**Biólogo**

PRESENTA

**Altamirano Morales Ana María**

Directora de Tesis  
**Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez**

Ciudad de México, 2024



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: **ALTAMIRANO MORALES ANA MARIA** con número de cuenta **316111685** de la carrera **BIOLOGÍA** se le ha fijado el día **17 de Octubre de 2024** a las **09:00 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.	MENDOZA NUÑEZ VICTOR MANUEL	
VOCAL DRA.	AGUIÑIGA SANCHEZ ITZEN	
SECRETARIO DR.	SANTIAGO OSORIO EDELMIRO	
SUPLENTE DR.	RODRIGUEZ MERCADO JUAN JOSE	
SUPLENTE DRA.	ROSADO PEREZ JUANA	

El título del trabajo escrito que se presenta es:

Efecto del extracto del híbrido *Sechium* H387-07 sobre el perfil lipídico, función renal y hepática en ratones diabéticos

En la modalidad de: **TESIS**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
 CDMX, a 30 de Septiembre de 2024

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

## **Apoyo financiero**

Este 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: IA205324 e IA205222, así como la beca de titulación con folio IA205222.

## **Agradecimientos**

A la Dra. Itzen Aguiñiga, por su paciencia, confianza y apoyo que siempre me ha brindado durante mi estancia en el laboratorio dentro y fuera de éste, por qué siempre fomento ese cariño a hacer investigación.

Al Dr. Edelmiro Santiago por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, su apoyo, guía y paciencia durante mi estancia en el laboratorio.

A la licenciada María Guadalupe Ramírez (Malú) por enseñarme a hacer investigación, por sus consejos y ayudarme a resolver ver dudas, pero sobre todo por brindarme una gran amistad.

Al Dr. David Hernández Álvarez, Dra. Graciela Gavia García, Dra. Juana Rosado Pérez por ayudarme a resolver dudas, reforzar mi conocimiento dentro de la investigación y su apoyo en las pruebas realizadas.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por las facilidades de trabajar en su laboratorio

A los MVZ Román Hernández Meza Adriana y Adriana Altamirano Bautista por su gran apoyo en el cuidado y manejo de los animales dentro del Bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, además de las facilidades para la realización de este trabajo.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia por su compañerismo, solidaridad y disposición en la parte experimental del trabajo.

## Dedicatoria

Primeramente a mis padres porque siempre me apoyaron en esta aventura que es la Biología pero sobre todo a mi madre que siempre me motivó a seguir adelante, a perseguir mis sueños y luchar por conseguir mis metas; con su paciencia, amor, educación, la confianza que ha brindado toda la vida y su apoyo en momentos difíciles no hubiera llegado hasta aquí, gracias por todo lo que me has dado, así como a mí hermana Tania María por siempre estar conmigo, confiar en mí, apoyarme incondicionalmente y estar feliz por mis logros.

A mi tía Isabel† (mamá chave) quien formó una parte importante de mi vida, tu resiliencia me ayudó a seguir adelante, a luchar y perseguir mis sueños no rendirme y dar lo mejor de mí, por motivarme, cuidarme, quererme tanto y siempre estar para mí, que sepas que siempre estarás en mi corazón.

A todos mis primos y tías, por qué siempre se preocupan por mí y me brindan todo el apoyo necesario, además de animarme y motivarme a cumplir mis metas.

Al amor de mi vida Diego, mi mejor amigo, mi confidente, mi compañero, por todo tu amor, apoyo, paciencia, ser mi centro cuando sentía que me abrumaba, por ser mi compañero en este inmerso viaje, siempre estuviste motivando a superarme para alcanzar mis metas, ayudándome cuanto podías, te amo.

A la “pandilla maravilla”, Jasz, Salma, Charly y Dany por qué siempre fueron mi mejor motivación para seguir superándome, gracias por apoyarme, por qué me hacen sentir reconfortante, cálida, querida y estar ahí aun en la distancia.

A mis amigos y compañeros del laboratorio que siempre me apoyaron, ayudaron e hicieron los días más ligeros y divertidos, gracias por su cariño y esas tardes de risas sin importar que tan larga fuera la jornada Sac, Malú, Ángel, Nadia, Daniel, Mariana, Karen, Katia, Amanda, Naomy, Adrián, Diego, Jessy, Jimena, Lichy, Nancy, Misael y Zaula.

“Los que mueren por la vida no pueden llamarse muertos”

Alí Primera

# Abreviaturas

<b>DG</b>	Diabetes gestacional
<b>D1</b>	Diabetes tipo 1
<b>D2</b>	Diabetes tipo 2
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>CAD</b>	Cetoacidosis diabética
<b>RI</b>	Resistencia a la Insulina
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TC</b>	Colesterol total
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>VLDL</b>	Lipoproteínas de muy baja densidad
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>NAFLD</b>	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
<b>MAFLD</b>	Enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo
<b>MASH</b>	Esteatohepatitis no alcohólica
<b>MAFL</b>	Esteatosis
<b>HCC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>CETP</b>	Ésteres de colesterol
<b>ND</b>	Nefropatía Diabética
<b>GBM</b>	Membrana basal glomerular
<b>STZ</b>	Estreptozotocina
<b>VEH</b>	Vehículo

<b>GLI</b>	Glibenclamida
<b>GISeM</b>	Grupo Interdisciplinario de <i>Sechium edule</i> en México
<b>Hb1Ac</b>	Hemoglobina A glicada
<b>INEGI</b>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
<b>PBS</b>	Solución amortiguadora de fosfato
<b>iSGLT2</b>	Sodio-glucosa tipo 2
<b>GLP1-RA</b>	agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1
<b>DPP4i</b>	inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
<b>TZD</b>	tiazolidinedionas
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>ROS</b>	Especies reactivas de oxígeno
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>CNVV</b>	Catálogo Nacional de Variedades Vegetales de México
<b>SNICS</b>	Servicio Nacional de Inspección y Certificación de Semillas de México

# Índice de figuras y tablas

<b>Figura 1.</b> Histología del hígado.	16
<b>Figura 2.</b> Ejemplos de clases de nefropatía diabética en la histología	20
<b>Figura 3.</b> Tratamiento farmacológico de pacientes con diabetes tipo 2.	22
<b>Figura 4.</b> Diversidad de chayotes en México	25
<b>Figura 5.</b> Híbrido de chayote H387-07	30
<b>Figura 6.</b> Niveles de parámetros lipídicos	39
<b>Figura 7.</b> Valores de niveles de albúmina, bilirrubina y enzimas hepáticas	40
<b>Figura 8.</b> Valores de creatinina, urea y ácido úrico	41
<b>Figura 9.</b> Corte histológico de riñón con tinción H&E	42
<b>Figura 10.</b> Corte histológico de hígado con tinción H&E	44
<b>Tabla 1.</b> Especies incluidas en las monografías de la OMS con indicación de uso para la diabetes	24

# Índice

1. Resumen	9
<b>2. Summary</b>	<b>10</b>
3. Introducción	11
4. Marco Teórico	12
4.1 Diabetes	12
4.2 Epidemiología	14
4.3 Complicaciones	15
4.4 Dislipidemia	16
4.5 Daño Hepático	18
4.6 Daño renal	21
4.7 Tratamientos farmacológicos actuales	24
4.8 Fitofármacos para el tratamiento de DM	26
4.9 <i>Sechium edule</i>	28
4.10 Híbrido S. H387-07	32
5. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.	34
6. Hipótesis	35
7. Objetivo	36
<b>7.1 Objetivos Específicos</b>	<b>36</b>
<b>8. Variables</b>	<b>37</b>
<b>8.1 Independiente:</b>	<b>37</b>
<b>8.2 Dependientes:</b>	<b>37</b>
9. Material y métodos.	38
9.1 Material biológico	38
9.2 Extracción	38
9.3 Manejo de ratones	38
9.4 Inducción a DM	39
9.5 Tratamiento de ratones en un modelo de diabetes	39
9.6 Posterior al tratamiento	39
9.7 Evaluación de parámetros bioquímicos	40
9.8 Histología:	41
<b>Resultados</b>	<b>42</b>
<b>10.1 Intervención sobre el perfil lipídico</b>	<b>42</b>
<b>10.2 Intervención sobre función hepática</b>	<b>43</b>
<b>10.3 Intervención sobre función renal</b>	<b>45</b>
8. Análisis de resultados	49
<b>9. Conclusiones</b>	<b>53</b>
10. Referencias	54

# 1. Resumen

La diabetes es una patología derivada de una alteración en el metabolismo de la glucosa, causada por una deficiencia en la secreción de insulina o bien por una resistencia a ésta, que se caracteriza por hiperglucemia crónica que puede desencadenar un daño multiorgánico y por tanto alta morbilidad, dentro del daño multiorgánico se encuentran un trastorno del metabolismo lipídico, enfermedad renal y hepática. A pesar de las múltiples opciones terapéuticas sigue siendo un problema de salud pública mundial, debido que presentan efectos adversos por lo que sigue vigente la necesidad de encontrar opciones de control diabético más seguros. La planta derivada de *Sechium edule*, el híbrido de *Sechium H387-07*, tiene diferentes beneficios para la salud entre ellos un efecto hipoglucémico en un modelo de ratón diabético. Objetivo. Determinar el efecto de *Sechium H387-07* sobre el perfil lipídico, hepatoprotector y nefroprotector en un modelo in vivo de diabetes inducido con estreptozotocina. Método. En grupos de cinco ratones, se probaron dosis de 8, 50, 125, 250 mg/kg de peso de ratón, administrados cada 24 horas vía oral. Resultados. Se encontró una mejora en el control lipídico reduciendo las concentraciones de colesterol, triglicéridos, LDL, así como el aumento del HDL. Respecto a los parámetros de AST, ALT, creatinina y ácido úrico, su concentración fue más alta en el control con diabetes, mientras que en los grupos tratados con el híbrido de *Sechium H387-07* fueron más bajos, sin alteraciones de la albúmina, bilirrubina y urea; estos hallazgos sugieren que el híbrido de *Sechium H387-07* tiene un efecto benéfico sobre el control lipídico, y un efecto hepatoprotector y nefroprotector en un modelo de ratón diabético. Conclusiones el extracto metanólico del *híbrido de Sechium H387-07* parece una alternativa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, para la prevención de las posibles complicaciones lipídicas, hepáticas y renales que surgen de esta enfermedad.

**Palabras clave:** *Sechium edule*; *híbrido de Sechium H387-07*; diabetes; control metabólico

## 2.Summary

Diabetes is a pathology derived from an alteration in glucose metabolism, caused by a deficiency in insulin secretion or by insulin resistance. It is characterized by chronic hyperglycemia that can trigger multi-organ damage and therefore high morbidity. This multi-organ damage includes lipid metabolism disorders, kidney disease, and liver disease. Despite multiple therapeutic options, it remains a global public health problem due to adverse effects, so the need to find safer options for diabetes control persists. The plant derived from *Sechium edule*, the *Sechium H387-07* hybrid, has various health benefits including a hypoglycemic effect in a diabetic mouse model.

**Objective.** To determine the effect of *Sechium H387-07* on the lipid profile, hepatoprotective and nephroprotective effects in an *in vivo* model of diabetes induced with streptozotocin. **Method.** In groups of five mice, doses of 8, 50, 125, 250 mg/kg of mouse weight were tested, administered every 24 hours orally. **Results.** An improvement in lipid control was found, reducing the concentrations of cholesterol, triglycerides, LDL, as well as increasing HDL. Regarding AST, ALT, creatinine, and uric acid parameters, their concentration was higher in the diabetic control, while in the groups treated with the *Sechium H387-07* hybrid they were lower, without alterations in albumin, bilirubin, and urea; these findings suggest that the *Sechium H387-07* hybrid has a beneficial effect on lipid control, and a hepatoprotective and nephroprotective effect in a diabetic mouse model. **Conclusions.** The methanolic extract of the *Sechium H387-07* hybrid appears to be an alternative in the treatment of type 2 diabetes mellitus, for the prevention of possible lipid, hepatic, and renal complications arising from this disease.

### 3.Introducción

La Diabetes es una afección endocrino-metabólica crónica caracterizada por la presencia elevada de glucosa en sangre, compleja que requiere continua atención médica a través de estrategias multifactoriales de reducción de riesgos más que solo un control glucémico (OMS). Tiene una gran presencia afectando hasta el 9.2% de la población mundial, posicionándose dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial únicamente desplazada por la COVID-19 (INEGI, 2021).

Se clasifica en (Diabetes tipo 1) DT1, (Diabetes tipo 2) DT2, (Diabetes gestacional) DG y otros tipos derivados de otras causas: genética, desórdenes del páncreas exocrino y medicamentos. Las complicaciones de la DT2 como resultado a los altos niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) se dividen en micro y macro vasculares afectando diversos órganos; debido a que es una enfermedad progresiva cada vez será necesario producir más insulina y por consiguiente el desgaste de las células  $\beta$  pancreáticas por lo que se hará necesario el uso de insulina exógena para la sobrevivencia del paciente, es por eso la necesaria y continua búsqueda de nuevos tratamientos que ayuden a regularizar los niveles de glucosa en sangre mejorando la calidad de vida de los pacientes. Desde tiempos ancestrales se ha utilizado la fitoterapia para el tratamiento de la enfermedad (Governa et al., 2018). En la medicina tradicional se utiliza *Sechium edule* mejor conocido como “chayote”, cuyo extracto contiene diferentes compuestos bioactivos como peroxidasas, alcaloides, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides, carotenoides, triterpenoides, cucurbitacina y fitoesteroles, que se ha demostrado en diferentes estudios que tienen efectos antialérgicos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos e hipoglucemiantes. El grupo interdisciplinario de *Sechium edule* en México (GISeM) desarrolló un híbrido a partir de *Sechium edule* y presenta mayor concentración de metabolitos secundarios en comparación con sus variedades parentales (Aguñiga et al., 2017). También se reporta un efecto hipoglucemiante del híbrido en ratones sanos en bajas dosis, mientras que Montiel García (2023) reporta un efecto hipoglucemiante en un modelo de ratón diabético, sin embargo, se desconoce si tiene algún efecto en el perfil lipídico, hepático y renal en ratones diabéticos, de ahí la importancia de la presente investigación.

## 4. Marco Teórico

### 4.1 Diabetes

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, es decir hiperglucemia crónica, que, en un estado constante conduce a daños graves en distintos órganos del cuerpo. (OMS, 2024).

La gluconeogénesis es un proceso bioquímico de síntesis de glucosa a través del piruvato, se lleva a cabo en hígado y es la principal fuente de glucosa cuando se agotan las reservas de glucógeno; mientras que la glucogenólisis hace referencia a la degradación de glucógeno a glucosa o glucosa-6-fosfato, se lleva a cabo especialmente en el músculo e hígado debido a que estos tejidos tienen como reserva de energía el glucógeno. En personas diabéticas son procesos con gran importancia debido a que en DT2 la gluconeogénesis excesiva puede favorecer la hiperglucemia, y la alteración en el proceso de glucogenólisis hace que exista un déficit en el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en hígado por lo que acentúa un estado de hiperglucemia (González Mujica, 2019).

Algunos de los factores que causan hiperglucemia son la deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización o aumento de la producción de glucosa (Papatheodorou et al., 2018).

Su clasificación depende de sus características y fisiopatologías genéticas y metabólicas, a diferencia de anteriores criterios como edad de inicio o tipo de tratamiento de ahí el uso del término insulino dependiente y no insulino dependiente que actualmente quedó en desuso, debido a que muchos individuos con DT2 llegarán al punto de requerir insulina para el control de la glucemia (Rojas & Rodríguez, 2012). Las categorías más comunes de la diabetes son el tipo 1 y el tipo 2, sin embargo, se reconocen otras formas de diabetes cuya fisiopatología puede compartir características del tipo 1 o 2 (Ahlqvist et al., 2018).

Las categorías generales son las siguientes:

1. Diabetes tipo 1: Hay una destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que resulta en una deficiencia de insulina.

2. Diabetes tipo 2: Se presenta a una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción de insulina de las células  $\beta$ , que frecuentemente se está relacionada con resistencia a la insulina y síndrome metabólico.
3. Tipos específicos de diabetes debidos a otras causas:
  - Síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes juvenil de inicio en la madurez),
  - Enfermedades del páncreas exocrino (algunos ejemplos son la fibrosis quística y pancreatitis; o bien puede ser inducida por sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos)
4. Diabetes mellitus gestacional: Diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no se presenta antes de la gestación. (ADA, 2024).

Tanto la DT1 como la DT2 son enfermedades heterogéneas en la progresión de la enfermedad puede variar considerablemente, a su vez diversos factores genéticos y ambientales pueden provocar una progresiva pérdida de masa y/o función de las células  $\beta$  que deriva a una hiperglucemia. Cuando se produce hiperglucemia, las personas con cualquier tipo de diabetes corren el riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir.

Como consecuencia de defectos en las vías de señalización de la insulina, se condiciona un requerimiento hasta 90 veces mayor en comparación con sujetos sanos. Eventualmente las células  $\beta$  son incapaces de mantener la secreción ocasionando disfunción y su pérdida por apoptosis del 40%-80%, lo que favorece la hiperglucemia, que a su vez obliga al uso de vías alternas para el metabolismo de la glucosa, generando productos avanzados de la glucosilación y especies reactivas del oxígeno que comprometen la integridad celular además de la activación de la proteína cinasa C inhibiendo el estímulo de la insulina y favoreciendo vías inflamatorias como IL-6 y TNF que perpetúan dicha resistencia. El daño es multiorgánico, describiendo la “Docena Deletérea” con compromiso de las células alfa y beta pancreáticas, tejido adiposo, muscular, hepático, renal, cerebro, tracto gastrointestinal, inflamación crónica, desregulación inmunitaria y disbiosis intestinal; además de favorecer la progresión de enfermedades como esteatosis hepática de

origen metabólico y enfermedad renal crónica incrementando así su morbilidad (Ahmad et al., 2022; DeFronzo et al., 2015; Galicia et al., 2020).

Es una enfermedad con un inicio asintomático que eventualmente manifestará pérdida de peso, aumento de sed (poliuria), aumento de orina (polidipsia) y problemas visuales (Banday et al., 2020). Para su diagnóstico la ADA considera 4 pruebas bioquímicas que son: glucosa plasmática en ayuno con  $\geq 126$  mg/dL, un test de tolerancia a la glucosa a dos horas  $\geq 200$  mg/dL después de recibir 75 g de glucosa, una HbA1c  $> 6.5\%$  y por último una glucosa plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dL (ADA, 2024). Se le da prioridad al manejo no farmacológico (dieta y ejercicio), en cuando a él farmacológico se considera de primera línea Metformina, sulfonilureas, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1-RA), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4i), tiazolidinedionas (TZD) e insulina (Samson et al., 2023).

## 4.2 Epidemiología

La diabetes es una enfermedad metabólica que afecta a 62 millones de personas hasta el 2019; la International Diabetes Federation (IDF) reporta una prevalencia de 529 millones de personas a nivel mundial (GBD, 2021), se estima que aumenta a 643 millones para el año 2030 y a 783 millones para el año 2045. Es la sexta causa de muertes en América con 244,084 defunciones causadas directamente por la diabetes (OPS, s.f.). Para el año 2020 se reportó como una de las primeras causas de muerte a nivel mundial siendo desplazada únicamente por la COVID-19 (INEGI, 2021).

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México reporta que para el año 2018 había 8,542,718 personas diagnosticadas con diabetes (INEGI, 2021), en el año 2020 se reportaron 151,019 defunciones correspondientes a diabetes mellitus lo cual equivale a 14 % del total de defunciones (1,086,743) ocurridas en el país. Durante el año 2022 se posicionó como la segunda causa de muerte a nivel nacional aún por encima de la COVID-19 (cuarto lugar a nivel nacional) (INEGI, 2022).

Los datos reportados por la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) son que el 73 % de las personas que saben que tienen diabetes acudieron a una consulta médica en el último año, el 93 % de las personas con diabetes tienen un tratamiento indicado mientras que el 78 % de las personas con diabetes toman su tratamiento de manera regular de las cuales el 26 % de las personas con diabetes tienen la enfermedad bajo control, por lo que se presenta un nivel de control de la enfermedad del 34 % (ENSANUT, 2023).

Se estima que del 50% al 70% no lleva un control de dicha enfermedad. Para el año 2021 se estimó que alrededor de 6 millones 710 mil personas (47.5%) vivían con diabetes sin ser diagnosticadas.(OPS, s.f.), y han vivido entre 5 a 10 años con alteraciones en su nivel de glucosa en sangre, debido a su tardío diagnóstico (en especial en DT2) o a su inadecuado control; como consecuencia se desencadenan otras patologías relacionadas con procesos fisiológicos como la gluconeogénesis, glucogenólisis y lipólisis llevando a otros padecimientos relacionados con estas señalizaciones (daño hepático, daño renal y alteración en los valores del perfil lipídico), lo que convierte a la DM una enfermedad de alto impacto e importancia en el sector salud (Papatheodorou et al., 2018).

La DM constituye un problema de salud con gastos por 966 billones de dólares anuales (GBD, 2021) un aumento del 316 % en los últimos 15 años, además de favorecer eventos cardiovasculares, renales, retinopatía, cáncer, deterioro cognitivo y esteatosis hepática (Tomic et al., 2022).

El paciente diabético diagnosticado, en cuanto a las complicaciones a nivel microvascular, el 2.6 % presentaron nefropatía, el 13.6 % neuropatía y el 3.5 % retinopatía, en cuanto a las macrovasculares el 4.8 % presenta arteriopatía coronaria, el 0.2 % enfermedad de las arterias periféricas, 1.8 % enfermedad cerebrovascular, el 4 % una insuficiencia cardíaca (Banday et al., 2020).

### **4.3 Complicaciones**

Como se mencionó anteriormente el descontrol glucémico característico de la diabetes tendrá como consecuencia alteraciones fisiopatológicas secundarias en diversos tejidos y órganos que influyen sobre la morbilidad y mortalidad. Retrasar la

progresión de dichas complicaciones es posible con una detección temprana, un control glucémico y minimizando el riesgo de complicaciones. Estas se dividen en vasculares y no vasculares siendo similares para diabetes tipo 1 como para tipo 2 (Papatheodorou et al., 2018).

Las complicaciones vasculares involucran vasos sanguíneos a nivel microvasculares como las retinopatías, neuropatía y nefropatía que son características de la diabetes. A nivel macro vasculares como la cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica y enfermedad vascular cerebral, éstas a diferencia de las microvascular se puede presentar en otro tipo de padecimientos, aunque con mayor frecuencia en diabetes (Ahmad et al., 2022). Las complicaciones no vasculares van a incluir gastroparesia, infecciones, alteraciones cutáneas y pérdida de la audición (Galicia, et al., 2020).

Una de las principales causas de muerte en los pacientes diabéticos es la enfermedad cardiovascular, especialmente de tipo coronario, ya que hasta un 80 % de los diabéticos va a fallecer a causa de esta razón o bien en un porcentaje similar también puede ser la causa de hospitalización (Pedro et al., 2012). La diabetes también es la principal causa del desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC) (DeFronzo et al., 2015), así como la cetoacidosis diabética (CAD) es una afección potencialmente mortal causada por una sobrecarga de cetonas, una sustancia química que se desarrolla cuando el cuerpo descompone la grasa para utilizarla como energía (González Mujica, 2019). Por otro lado, la principal causa de discapacidad y muerte en la diabetes son las enfermedades vasculares coronarias, periféricas y cerebrales debidas principalmente a anomalías metabólicas de los lípidos (Ada & Rodrigo, 2016).

#### **4.4 Dislipidemia**

En personas diabéticas hay una mayor presencia de trastornos cardiovasculares que resulta aumentar la mortalidad en comparación con el resto de la población. La llamada dislipidemia diabética va a afectar a un estimado de la población de entre el 20 % al 25 %, es por eso que a los pacientes diabéticos en ocasiones se les trata como si hubieran sufrido un episodio cardiovascular puesto que tienen una alta probabilidad de una enfermedad aterosclerótica (Pedro et al., 2012).

El origen de las anomalías lipídicas en la diabetes es multifactorial e involucra tejido adiposo, resistencia a la insulina, inflamación y otros mediadores (Bahiru et al., 2021). Para poder definir a todo este conjunto de alteraciones bioquímicas, recientemente se propuso el término complejo de dislipidemia aterogénica que inicia con el curso de hipertrigliceridemia (Lazarte & Hegele, 2020).

La resistencia a la insulina (RI) es caracterizada por defectos en la captación y oxidación de la glucosa, una disminución en la síntesis de glucógeno, así como la capacidad de suprimir la oxidación de lípidos. La RI conduce a un almacenamiento deficiente de grasa en el tejido adiposo (Gupta & Gupta, 2023), a su vez también puede inducir un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa generando hiperglucemia crónica, lo que a su vez desencadena estrés oxidativo y provoca una respuesta inflamatoria que conduce al daño celular (Gupta & Gupta, 2023); altera el metabolismo de los lípidos aumentando la producción y secreción de triglicéridos (TG) tanto hepáticas como intestinales, la disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como el aumento de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), apolipoproteína B y colesterol (Lazarte & Hegele, 2020).

Normalmente la insulina inhibe la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del hígado, pero cuando se presenta una resistencia a la insulina, el aumento de esta hace que el hígado sea resistente a sus efectos, por lo que, aunque los niveles de insulina sean altos los valores de VLDL también serán altos, esto genera un círculo vicioso ya que la resistencia a la insulina y ácidos grasos libres se potencian entre sí (Ada & Rodrigo, 2016). Además, VLDL cederá un triglicérido a HDL a cambio de un éster de colesterol de HDL, la HDL rica en triglicéridos sufre hidrólisis por lo que se reduce el colesterol HDL, la cantidad de apo AI y por lo tanto el número de partículas HDL (Ada & Rodrigo, 2016).

En la resistencia a la insulina el nivel de LDL suele ser ligeramente elevado, en ella se conduce a partículas de LDL reducidas en colesterol que son más pequeñas y densas, estas están más asociadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria; tienen la capacidad para penetrar en las paredes de los vasos sanguíneos más rápidos que las partículas de LDL más grandes, son más susceptibles a la oxidación y su mayor absorción por los macrófagos. Los niveles elevados de triglicéridos

VLDL pueden promover la transferencia de triglicéridos y LDL a cambio de un estero de colesterol de LDL muy similar a lo que sucede con HDL (Gupta & Gupta, 2023).

El patrón más común de dislipidemia incluye hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de colesterol unido a HDL. Como resultado de la IR en tejido adiposo, la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres desde los adipocitos aumenta y como consecuencia se incrementa la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos en los hepatocitos, este almacenamiento de lípidos o esteatosis del hígado puede ocasionar hepatopatía grasa no alcohólica, dislipidemia provocando un desequilibrio en las pruebas de función hepática, así como un aumento del riesgo cardiovascular en los diabéticos (Ada & Rodrigo, 2016).

Con base en las normas proporcionadas por la ADA, las prioridades en el tratamiento de la dislipidemia son las siguientes: I) disminuir las concentraciones de colesterol LDL, II) elevar la concentración de colesterol HDL y III) reducir los triglicéridos.

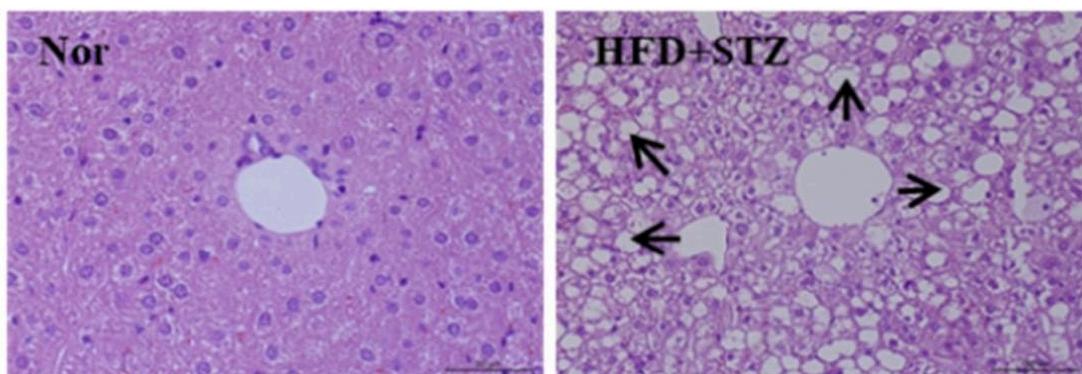
## **4.5 Daño Hepático**

El hígado juega un papel fundamental en la diabetes debido a que es uno de los órganos encargados en la regulación de la glucosa en sangre, ya que es uno de los principales objetivos de hormonas como la insulina y su contraparte reguladora el glucagón (Blendea et al., 2010). En casos de diabetes el hígado libera más glucosa de la necesaria al torrente sanguíneo conocido como sobreproducción hepática de glucosa, esto es resultado de una resistencia a la insulina o de un déficit en el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.

Cuando existe una acumulación de gotas de lípidos citoplasmáticos en ausencia de otras causas como el consumo de alcohol en más del 5% de los hepatocitos se tiene lo que se conoce como enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), término que desde el año 2021 se determinó a través de un consenso internacional (Mack & Kahn, 2021) que sería cambiado por enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo (MAFLD por sus siglas en inglés) (Coman et al., 2021) cuya acumulación ectópica de lípidos hepáticos se ha relacionado claramente con el desarrollo de resistencia hepática a la insulina.

La MAFLD es una de las principales causas de enfermedad hepática en todo el mundo. Para clasificar a la población, la MAFLD se puede dividir en dos grupos: MAFL (solo esteatosis) o esteatohepatitis metabólica (MASH), donde la esteatosis se acompaña de inflamación y abombamiento. MASH frecuentemente progresa a fibrosis hepática, que es el principal factor de riesgo de mortalidad relacionada con el hígado. Las probabilidades de progresión a enfermedad hepática avanzada, incluida la descompensación hepática y el carcinoma hepatocelular (HCC), son más altas entre las personas con MASH en comparación con las personas con MAFL. El aumento de la edad, la obesidad, la diabetes se han identificado como factores de riesgo de progresión a cirrosis (Chris et al., 2018).

La MAFLD es un término más apropiado acerca la enfermedad el hígado graso a la diabetes, ajustándose mejor a la desregulación metabólica siendo una nueva forma de interpretar NAFLD, ya que suele tener la misma fisiopatología presentando esteatosis hepática, sobrepeso u obesidad, diabetes o peso normal con alteraciones metabólicas como presentar una prediabetes, IR, inflamación, niveles disminuidos de colesterol HDL o niveles elevados de triglicéridos (Coman et al., 2021), además de que histológicamente se presenta gotas de lípidos en gran cantidad y tamaño (Ma et al., 2020), en comparación con la histología de un hígado sano en donde se muestran lóbulos hepáticos y hepatocito definidos con núcleos claros y sin cambios generales de la arquitectura (Figura 1).



**Figura 1.** Histología del hígado. Sano (izquierda) e inducido a diabetes con STZ (derecha). Tomado de Ma et al., 2020

En una DT1 mal controlada conduce a complicaciones como la hepatopatía glucogénica y la hepatoesclerosis diabética una forma no cirrótica de microangiopatía hepática (Coman et al., 2021).

La enfermedad hepática crónica suele estar asociada a la intolerancia a la glucosa, ligado a un deterioro significativo del homeostasis de la glucosa teniendo un impacto en el metabolismo de está dependiendo de su etiología (Blendea et al., 2010); los pacientes con dicha enfermedad en especial los que presentan cirrosis, tienen una deficiente reserva de glucógeno por lo que corren con un mayor riesgo de tener episodios hipoglucémicos graves, además de que el tratamiento predilecto para los pacientes cirróticos con diabetes es la insulina debido a que la mayoría de los hipoglucemiantes orales tienen un cierto porcentaje de toxicidad hepática (Blendea et al., 2010).

Con niveles bajos de insulina se aumenta la producción de glucosa y aumentan los niveles de glucagón desencadenando una serie de reacciones como la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis y en combinación con elevaciones de catecolaminas y la hormona del crecimiento se aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres (Papatheodorou et al., 2015).

Cuando se lleva a cabo la liberación de ácidos grasos libres estos son biotransformados en triglicéridos y VLDL en el hígado, pero en la DKA van a favorecer la formación de cuerpos cetónicos alterando el metabolismo hepático a través de la activación de una enzima llamada carnitina palmitoiltransferasa I.

Los niveles bajos de insulina más un estado de hiperglucemia hace que bajen los niveles de fructosa-2,6-fosfato, al presentarse mayor nivel de ácidos grasos libres aumenta la producción hepática de triglicéridos y VLDL; con altos niveles de VLDL se lleva a cabo el aumento de la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), lo que va a desencadenar una serie de intercambios de triglicéridos y ésteres de colesterol entre los HDL y las VLDL, LDL dando como resultado el enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de las partículas HDL, lo que se va a convertir en el sustrato para la lipoproteínas (lipasa endotelial, lipasa hepática), la lipasa hepática hidroliza los triglicéridos de las HDL lo que va a inducir la disociación de la ApoA1 que se encarga del filtrado y catabolismo renal teniendo como consecuencia concentraciones bajas de HDL (Bernal et al., 2019).

Hay una fuerte vinculación entre la EHGNA y la DT2 y la prevalencia de ambos trastornos está aumentando en relación con el aumento de la obesidad; ya que la obesidad visceral, así como la grasa hepática están correlacionadas con la

resistencia a la insulina. EHGNA puede ser un precursor de la cirrosis lo que a su vez podría tener un impacto en el metabolismo de la glucosa (Blendea et al., 2010).

Se cree que la secuencia de sucesos que derivan en EHGNA y cirrosis son el aumento de los ácidos grasos libres circulantes derivados de la resistencia a la insulina, la saturación de hepatocitos con colesterol VLDL y el aumento del estrés oxidativo que va a derribar a inflamación y posteriormente necrosis de los hepatocitos, así como el aumento de la producción de colágeno en el hígado (Blendea et al., 2010).

## **4.6 Daño renal**

Los riñones son órganos fundamentales para la regulación de los niveles de glucosa al filtrar la sangre y reabsorber la glucosa.

La diabetes es un factor de riesgo a la enfermedad renal crónica debido a que las personas con diabetes son considerablemente más vulnerables a desarrollar más complicaciones renales (Kumar et al., 2023) como la nefropatía diabética (ND) que afecta alrededor del 40 % de los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, aumentando el riesgo de muerte por causas cardiovasculares.

La ND es la principal causa de insuficiencia renal en todo el mundo y el predictor más fuerte de mortalidad en pacientes con diabetes, se considera una complicación microvascular de la diabetes cada vez hay más evidencia que indica que la pérdida de podocitos y la disfunción epitelial desempeñan papeles importantes. Es la principal causa de enfermedad renal crónica y terminal en todo el mundo y es el predictor más fuerte de mortalidad en pacientes con diabetes, el entorno metabólico desregulado (hiperglucemia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina).

La relación entre la diabetes y la enfermedad renal implica una serie de interacciones multifacéticas. Se sabe que dentro de las principales causas de la patología renal diabética es el aumento descontrolado de la glucosa, sumando la hipertensión arterial, algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de dicha patología es la historia familiar de enfermedad renal o de hipertensión, un mal control glucémico y el hábito del tabaco (Meza et al., 2017).

Otros factores de riesgos son la hiperfiltración glomerular, el tabaquismo, la dislipidemia, los niveles de proteinuria y factores dietéticos como la cantidad y la fuente de proteínas y grasas (Gross et al., 2005).

Uno de los principales mecanismos que causan la nefropatía diabética es la activación de la vía poliol, que metaboliza el exceso de glucosa en Sorbitol lo que lleva a un estrés osmótico celular y daño oxidativo, además de que la hiperglucemia induce la síntesis de productos finales de glicación avanzada lo que lleva a su acumulación en los tejidos renales ya que estos productos se unen a los receptores de las células renales y activan vías asociadas con la inflamación y la fibrosis, que cuando son persistentes conducen al daño y la disfunción renal, la hiperglucemia estimula la generación de ROS que dominan los mecanismos de defensa antioxidantes del cuerpo. La aparición posterior de estrés oxidativo, induce la peroxidación lipídica, daño al ADN e inflamación dentro de los tejidos renales. (Kumar et al., 2023).

Actualmente se ha demostrado que la fisiopatología de la ND se encuentran procesos inflamatorios e inmunitarios que derivan en la injuria renal (productos avanzados de la glicosilación) el estrés oxidativo, factores de crecimiento pro fibróticos y citoquinas (Papatheodorou et al., 2015), caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que resulta en un daño progresivo de la microvasculatura renal, que va a conducir a una infiltración comprometida y disfunción renal, definida por el aumento urinario de albúmina en ausencia de otras enfermedades renales (Gross et al., 2005).

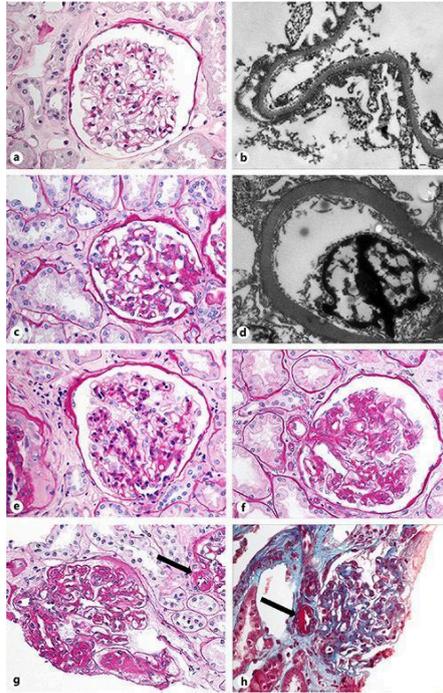
En la diabetes se presenta cambios en la estructura del riñón lo que conduce a una glomeruloesclerosis que es caracterizada por el aumento del ancho de la membrana basal (Gross et al., 2005) provocando una mayor tasa de filtración glomerular, lo que conduce a un aumento en el flujo sanguíneo elevando así la presión (Papatheodorou et al., 2015), también van a estar presentes cambios tubulares e intersticiales; con el tiempo si estas condiciones se mantienen constantes producen una hipertrofia glomerular, así como un aumento de la superficie del capilar glomerular (Figura 2), lo que causa alteraciones hemodinámicas que a su vez contribuyen en el desarrollo y progreso de dicha enfermedad. Con base en los

valores de albúmina en orina se ha logrado identificar tres fases del desarrollo de la nefropatía diabética:

1.- Fase capilar normal: las células mesangiales están normalmente montadas sobre los capilares del glomérulo. Cuando esta célula se contrae, fracciona la membrana basal y reduce el diámetro de los capilares.

2.- Fase de hiperfiltración/microalbuminuria: la hiperglucemia disminuye la contractilidad de las células mesangiales, debido a que esta condición de glucosa sanguínea elevada favorece la glicosilación de las fibras de F-actina en la célula mesangial. Por lo tanto, ocurre un aumento del diámetro capilar. Además, se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen una respuesta aumentada de vasoconstricción pos glomerular producto de la angiotensina II. Estos cambios se traducen en un aumento de presión en el glomérulo y en hiperfiltración. También, en esta etapa de desarrollo comienza la acumulación de lámina densa y matriz mesangial.

3.- Fase de macro albuminuria e insuficiencia renal: se llega a esta fase si la hiperglucemia persiste por años. Consecuentemente la célula mesangial se expande más y se sigue acumulando matriz y lámina densa. Estos cambios producen que el capilar glomerular sea aplastado por la célula mesangial y desencadenan insuficiencia renal (Meza et al., 2017).



**Figura 2.** Ejemplos de clases de nefropatía diabética en la histología. La clase 0 se caracteriza por glomérulos de apariencia normal ( **a** ), sin engrosamiento de la MBG en la TEM ( **b** ). La clase I se caracteriza por un engrosamiento variable de la MBG ( **c** ), que requiere confirmación en la TEM ( **d** ). La clase II se caracteriza por una expansión leve (clase IIa, cuadrado **e** ) o moderada/severa (clase IIb, cuadrado **f** ) del mesangio glomerular. La clase III se caracteriza por la presencia de una expansión mesangial grave, un aumento de la celularidad mesangial y nódulos de Kimmelstiel-Wilson; nótese la hialinosis arteriolar (flechas). Tinciones PAS ( **a** , **c** , **e-g** ) y tricrómico ( **h** ); aumento 40×. Aumento 13.500× ( **b** , **d** ). Tomada de Comai et al, 2019

La enfermedad renal crónica está estrechamente relacionada con la diabetes lo que contribuye significativamente con la creciente prevalencia de la enfermedad renal terminal, por otro lado, está también puede contribuir al desarrollo de la diabetes. La enfermedad renal crónica es caracterizada por una disminución gradual de la función renal y se encuentra en sociedad a la morbilidad y mortalidad significativas.

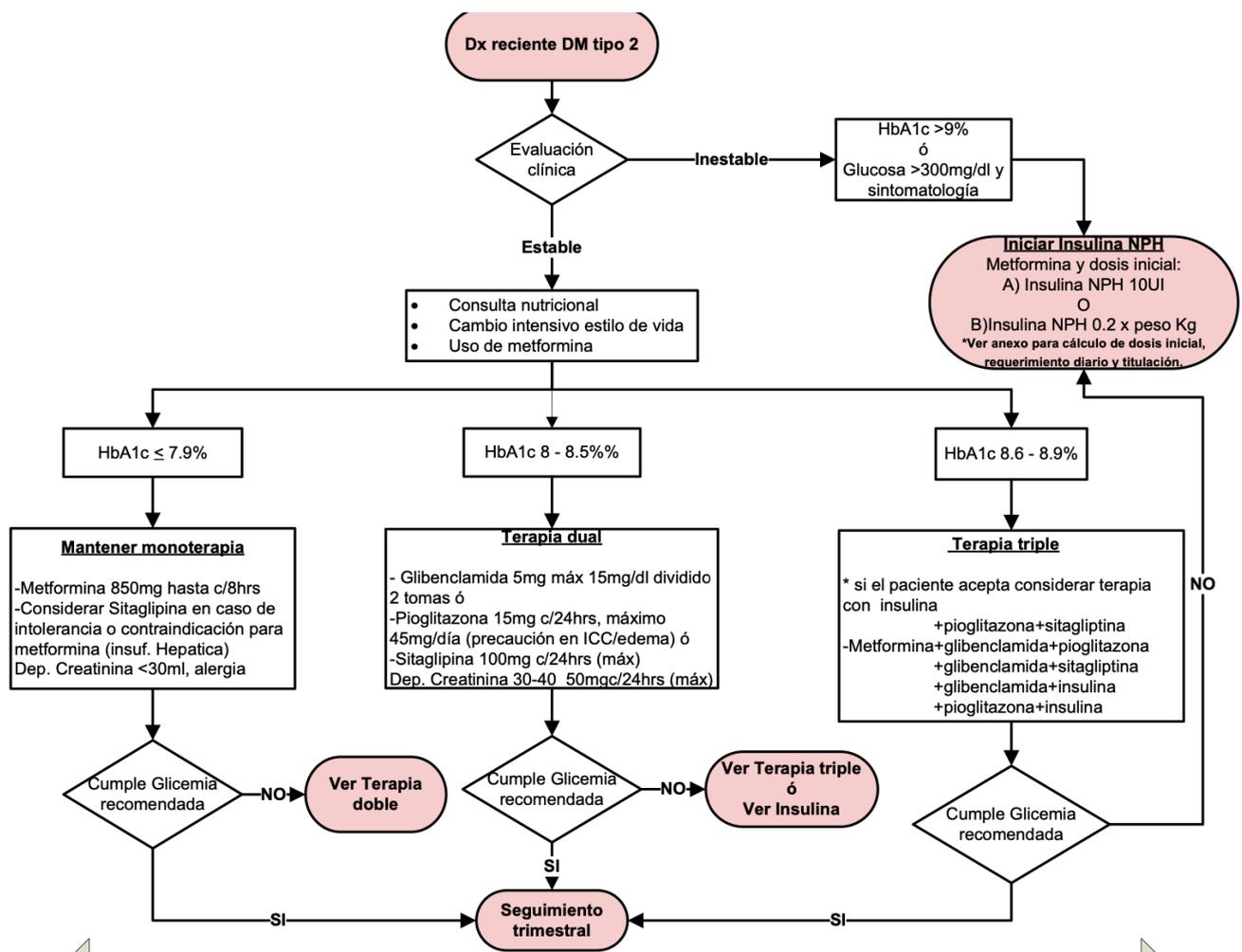
La mayoría de las opciones de tratamiento actuales son ineficaces e incluyen tratamientos de apoyo e inespecíficos, como el control del azúcar en la sangre, el control de la presión arterial y las restricciones dietéticas.

## 4.7 Tratamientos farmacológicos actuales

Para tener una buena calidad de vida, así como también un buen control glucémico es necesario una buena alimentación, ejercicio físico moderado y los agentes hipoglucemiantes pueden ayudar, cuando esto no llega a ser suficiente es necesario

el uso de otros fármacos orales como acarbosa ya que mejora los niveles de hemoglobina glicosilada (Sosa et al., 2021).

Anteriormente la administración del tratamiento depende del tipo de diabetes que se presentará, por eso el uso de los términos insulino dependientes y no insulino dependientes, actualmente los términos están en desuso. Los protocolos para el tratamiento de diabetes dependen del uso de insulina, pero principalmente de hipoglucemiantes de tipo oral como la Glibenclamida y la Metformina que bien son los tratamientos más utilizados en México (Figura 3) (IMSS, 2018).



**Figura 3.** Tratamiento Farmacológico de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Tomada de IMSS, 2018

Otro tipo de fármacos utilizados son los fármacos insulinosectores tal es el caso de la Tolbutamida, Clorpropamida, Gliclazida, Glipizida, Glimepirida; también las meglitinidas: Repaglinida, Nateglinida; Análogos del GLP 1 como Exenatide o los

inhibidores de la DPP-4 (Gliptinas): Sitagliptina, Vildagliptina, Metformina acción prolongada o glitazonas: Rosiglitazona, Pioglitazona (IMSS, 2018).

A pesar de que tienen varios beneficios se acompañan de distintos efectos adversos como reacciones alérgicas, hipoglucemia, diarrea, fatiga, hipokalemia, cefalea, entre otros; o están contraindicados en casos donde también se presenta cetoacidosis, DM 1, insuficiencia renal o hepática, embarazo o lactancia, falla cardiaca o pulmonar; por lo tanto, se necesitan agentes antidiabéticos alternativos con menos o ningún efecto secundario peligroso (Reyes et al. 2016).

Los tratamientos para las demás patologías derivadas de la diabetes mellitus aún no se estandarizan debido a que algunos de los tratamientos pueden llegar a causar hiperglucemia lo que sería perjudicial para un control glucémico en la diabetes o bien, algunos de los fármacos más utilizados para el control glucémico como se vio anteriormente están contraindicados para diferentes patologías como la nefropatía o la cetoacidosis no alcohólica (IMSS, 2018).

La glibenclamida es antidiabética al aumentar el calcio intracelular en las células  $\beta$ , lo que conduce a la estimulación de la liberación de insulina (Serrano et al., 2006).

Las estrategias terapéuticas eficaces que utilizan medicamentos antidiabéticos sintéticos suelen ir acompañadas de limitaciones y efectos secundarios desfavorables (Ma et al., 2020)

Además, todos estos tratamientos farmacológicos muestran ciertos efectos adversos como aumento de peso, edema, hipoglucemia, acidosis láctica, toxicidad hepática, trastornos gastrointestinales y resistencia a la insulina después del uso a largo plazo (Zhang et al., 2016)

## **4.8 Fitofármacos para el tratamiento de DM**

En comparación con los fármacos hipoglucemiantes sintéticos modernos y la insulina, generalmente se presume que las preparaciones a base de hierbas son más efectivas y seguras durante un período prolongado, sin ningún efecto secundario (Zhang et al., 2016).

Se han investigado las plantas como gran fuente de alternativas terapéuticas; recientemente se ha demostrado que los medicamentos activos de las plantas tienen una actividad antidiabética con más eficacia que los hipoglucemiantes químicos orales utilizados en la terapia estándar.

Se estima que hasta el 72.8 % de las personas diabéticas utilizan remedios herbales por su efectividad, menos efectos adversos y menor costo, estas tienen varios compuestos bioactivos que tienen múltiples actividades en la producción de insulina, acción de la insulina o ambos, muchos de estos remedios herbales han sido avalados a través de estudios clínicos (Tabla 1) (Governa et al., 2018).

La fitoterapia ha sido durante mucho tiempo una fuente de productos medicinales y ha habido muchos 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 herbaria y la diabetes tipo 2 aumenta continuamente (Vieira et al., 2019).

A pesar de la gran cantidad de literatura disponible, la eficacia clínica real de las plantas medicinales en el control de la diabetes sigue siendo controvertida y existe una necesidad crucial de datos más sólidos basados en la evidencia (Akdad et al., 2023).

Especies incluida en las monografías de la OMS con indicación de uso para la diabetes	
Uso respaldado por datos clínicos	Uso Descrito en Farmacopeas y en Sistemas Tradicionales de Medicina
<i>Ocimum tenuiflorum L., folium</i>	<i>Allium cepa L., bulbo</i>
	<i>Azadirachta indica A. Juss., folio</i>
	<i>Momordica charantia L., frutus</i>
<i>Trigonella foenum-graecum L., semen</i>	<i>Ocimum tenuiflorum L., hoja</i>
	<i>Panax ginseng CA Meyer, raíz</i>
	<i>Rehmannia glutinosa (Gaertn.) DC., raíz</i>

**Tabla 1.** Tomada de Governa et al., 2018

Además, el uso de productos a base de hierbas a menudo se basa en los efectos sinérgicos y multiobjetivo del fitocomplejo, lo que puede conducir a una eficacia clínica junto con una menor incidencia de eventos adversos.

## 4.9 *Sechium edule*

Es una planta herbácea, trepadora que presenta amplia variación morfológica que involucra frutos carnosos de diversas formas y dimensiones con un número variable de depresiones longitudinales, colores de epidermis, grados de espinosidad y polimorfismo en hojas y flores.

Es una especie neotropical endémica de México, actualmente se acepta la existencia de diez especies, ocho de las cuales son silvestres (*S. chinantlense*, *S. compositum*, *S. hintonii*, *S. talamancense*, *S. panamense*, *S. pittieri*, *S. venosum* y *S. vilosum*) y dos cultivadas. (*S. tabaco* y *S. edule*) con distribución desde México hasta Panamá (Saade, 1996).

Su mayor diversidad reside en Mesoamérica, particularmente en México debido a que tiene diferentes especies y variedades, semi domesticadas y silvestres (Hernández 1985; Rzedowski, 1991, Iñiguez-Luna et al., 2021). Las especies de *Sechium edule*, presentan una amplia variación en forma y color de frutos, de los cuales se conocen solo en mercados locales, (Vieira, et al., 2019).

*Sechium edule* es una planta herbácea perenne trepadora de zarcillo y raíces tuberosas, cultivada desde la época precolombina en México, los principales países productores de chayote incluyen México, Costa Rica, Brasil y República Dominicana, presenta una amplia variación en cuanto a la forma y color de los frutos, actualmente se acepta la existencia de diez especies, ocho de las cuales son silvestres (*S. chinantlense*, *S. compositum*, *S. hintonii*, *S. talamancense*, *S. panamense*, *S. pittieri*, *S. venosum* y *S. vilosum*) y dos cultivadas *S. tabaco* y *S. edule* (Figura 4).



graso (Wu et al. 2014) así como también pueden reducir el peso corporal, el tejido adiposo y regular el contenido de lípidos hepáticos.

La administración oral de extracto etanólico de frutos de chayote mostró una actividad antiulcerosa significativa en la ulceración gástrica inducida por aspirina en ratas; a su vez también mostró una actividad hepatoprotectora significativa contra la hepatotoxicidad inducida por tetraclorometano en ratas (Firdous et al. 2012).

El potencial antioxidante de los compuestos bioactivos del chayote se ha asociado con la capacidad de inhibir algunos tipos de cáncer; los extractos acuosos de chayote presentan actividad antimutagénica; los compuestos fenólicos presentes en el extracto fueron sugeridos como sustancias antimutagénicas termoestables (Yen et al. 2001).

Las partes comestibles del chayote contienen una amplia diversidad de compuestos bioactivos como peroxidasas, alcaloides, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides, carotenoides, triterpenoides, cucurbitanos y fitoesteroles, se han identificado un amplio espectro de polifenoles (ácidos fenólicos, taninos y estilbenos) su presencia está implicada en varios propósitos como proteger contra enfermedades fúngicas y ataques de insectos, se sabe que compuestos polifenólicos específicos tienen efectos antialérgicos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos e hipoglucemiantes (Aguñiga et al., 2020). La cromatografía permitió la identificación de varias cucurbitacinas en ocho variedades de chayote, entre ellas los glucósidos CuB, CuE, CuP, CuQ1 las variedades verde y silvestre mostraron concentraciones más altas que las variedades amarillas, lo que sugiere que el mayor contenido de cucurbitacinas puede estar relacionado con el sabor amargo del chayote (Aguñiga et al., 2017).

Estudios clínicos y epidemiológicos han establecido una relación inversa entre el consumo de chayote y la prevalencia de enfermedades crónicas, este vínculo depende de los compuestos bioactivos presentes en la composición del chayote, con propiedades antibacterianas, antioxidantes, antihipertensivos y antiepilépticas señaladas por estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* (Aguñiga et al., 2020).

Se demostró que los flavonoides presentes en los brotes de chayote disminuyen los lípidos séricos y el contenido de colesterol, previniendo la aterosclerosis y el hígado

graso, reducen la acumulación y modulan el metabolismo de lípidos hepáticos, además exhibieron actividad antihipertensiva, también presentó efecto hipotensión. En modelos de animales se determinó la actividad cardioprotectora del extracto etanólico de fruta. Los resultados mostraron que ratas Wistar tratadas con el extracto de fruto de chayote redujeron significativamente los niveles séricos de varias enzimas, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL colesterol VLDL y aumento los niveles de colesterol HDL (Yang et al. 2015).

La administración oral de extractos etanólicos del fruto de chayote exhibieron una actividad hepatoprotectora significativa contra la hepatotoxicidad inducida, los efectos observados incluyeron una reducción en los niveles en los niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y peroxidación de lípidos hepáticos y un aumento en los niveles de antioxidantes, marcadores como glutatión hepático, catalasa, superóxido dismutasa y proteína total, los componentes polifenólicos de los brotes de chayote atenuaron la acumulación de lípidos hepáticos que da como resultado un hígado graso. En estos modelos animales estos autores observaron que los extractos de brotes de chayote reducían la grasa del tejido adiposo y regulan el contenido de lípidos hepáticos (triglicéridos y colesterol) (Yang et al. 2015).

El chayote es ampliamente reconocido y utilizado en diferentes partes del mundo para el tratamiento de varias enfermedades, entre ellas diabetes, estreñimiento, lepra, asma, bronquitis, ictericia, dolor articular, cáncer y mastitis, el fruto de utiliza como laxante y como agente terapéutico contra enfermedades renales para disolver cálculos renales, así como en el tratamiento de arteriosclerosis, hipertensión, hipopotasemia severa en el embarazo, cicatrización de úlceras e inflamación intestinal y cutánea. En México también se reporta su uso para tratar síntomas de fuertes dolores de cabeza, nerviosismo y ansiedad (Vieira et al., 2019).

El chayote es fuente de varias enzimas como polifenoloxidasas, alcohol deshidrogenasas, catalasa, fosfatasa, lipoxigenasa y peroxidasas.

México es el principal centro de diversidad de chayotes, los estudios del fruto hablas hojas del chayote han informado sobre sus actividades diuréticas, antiinflamatorios e hipotensoras, además ayuda a eliminar los cálculos renales, favorece la

cicatrización de úlceras y alivia la inflamación intestinal y cutánea, contiene peroxidasa, esteroides, alcaloides, saponinas, fenoles, polifenoles, flavonoides y cucurbitacinas, existen varias variedades de chayote en México de éstas 8 variedades han sido registradas en el catálogo nacional de variedades vegetales, el cual es administrado por el servicio nacional de inspección y certificación de semillas de México, recientemente se generó un híbrido denominado H-387-07-GISeM a partir de chayote tipo II salvaje del grupo Varietal *Sechium edule* (Cadena et al., 2013).

*Sechium edule* posee compuestos bioactivos con efectos hipoglucemiantes, antiinflamatorio, antioxidante, hipotensores e inhibidores de la lipogénesis y que en pacientes con síndrome metabólico que consumieron cápsulas de *Sechium edule* se observó una disminución del peso corporal y de la masa grasa, un aumento de HDL así como un efecto hipoglucemiante al disminuir los niveles de Hb1Ac, se menciona que esto puede explicarse por mecanismos de aumento en la liberación de insulina atribuidos a distintos flavonoides, mientras que los polifenoles presentes en *Sechium edule* estarían regulando la vía de señalización de la insulina aumentando la sensibilidad a esta (Arista et al., 2022).

#### **4.10 Híbrido S. H387-07**

El Grupo Interdisciplinario de Investigación Mexicano en *Sechium edule* (GISeM) desarrolló un híbrido de *Sechium* que se generó a partir del grupo varietal *Sechium edule* tipo silvestre chayote II, dando como resultado el *Sechium* H387 07 híbrido (Figura 5) fue registrado en el Catálogo Nacional de Variedades Vegetales de México (CNVV), el cual es administrado por el Servicio Nacional de Inspección y Certificación de Semillas de México (SNICS).

El híbrido contiene 16 polifenoles, de los cuales ocho son flavonoides y ocho son ácidos fenólicos, contiene rutina, miricetina, quercetina y galangina, o ácido siríngico y ácido ferúlico, todos los cuales están ausentes en su progenitor; galangina, floretina y naringenina se encontraron en concentraciones más elevadas con respecto a *S. edule* var. *nigrum* *espinoso* (Aguñiga et al. 2020). Se llevó a cabo un análisis por cromatografía líquida de alta resolución en el que se reveló la presencia de cucurbitacinas I, D, B y E, así como la presencia de flavonoides, tales como la

rutina, la miricetina, la florentina y la quercetina (Iñiguez et al. 2021). Los fitoquímicos encontrados en el extracto del fruto del híbrido *Sechium* H387-07 han sido reportados por otras plantas como antioxidantes (Hernández et al. 2022).

El extracto del fruto de *Sechium* H387 07 fue identificado como mil veces más activo en la inhibición de células tumorales que el de su pariente comestible *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*. Además, cuatro de los polifenoles más abundantes en el extracto ingresa al torrente sanguíneo de los ratones tratados, lo que permite que el extracto ejerza un alcance sistémico. En los estudios in vivo, el extracto induce una reducción de las citocinas proinflamatorias en el suero de los ratones tratados y previene la disminución de los niveles de GPx en los eritrocitos de los ratones tratados con tetracloruro de carbono, un potente agente prooxidante. (Aguñiga et al. 2020).



**Figura 5.** Híbrido de chayote H387-07 desarrollado como fuente de agentes antineoplásicos para tratamiento de cáncer en humanos. Tomada de Cadena et al., (2013)

De acuerdo con (Aguñiga et al., 2020) el extracto deul híbrido de *Sechium* H387-07 tiene actividad antioxidante, induce una reducción de citosinas proinflamatorias en suero de ratón y previene la disminución de los niveles de GPx en los eritrocitos de ratones tratados con tetracloruro de carbono, un potente agente prooxidante.

## 5. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica no transmisible que afecta a gran parte de la población mundial con altas tasa de mortalidad; las complicaciones en el paciente diabético son varias, derivando a un daño multiorgánico lo que le lleva al paciente a una prescripción de medicamentos para cada afección, conduciendo a un tratamiento de polifarmacia. A pesar de los tratamientos actuales no existe la cura, por lo que continúa la búsqueda de alternativas terapéuticas eficientes para el control glucémico y sus complicaciones. *Sechium edule* tiene efecto antialérgico, antiinflamatorio, antiviral, antineoplásico e hipoglucemiante mientras que el híbrido *S. H387-07* presenta una actividad diez veces mayor en estos parámetros, pero se desconoce si este es capaz de regular los niveles del perfil lipídico y a su vez también ayuda reducir el daño renal y hepático en un modelo de ratón diabético. por lo cual se planteó la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es el efecto del híbrido de *Sechium H387-07* sobre el control lipídico, hepático y renal en un modelo de ratón diabetico?

## **6. Hipótesis**

Se ha demostrado que el híbrido Sechium H387-07 contiene diferentes metabolitos secundarios, los cuales tienen efecto hipoglucemiante, hepatoprotector, nefroprotector así como regulador de los marcadores del perfil lipídico en ratones, por lo que se espera que la administración del extracto del híbrido regulen los niveles de los marcadores del perfil lipídico, renal y de funcionamiento hepático en un modelo de ratones diabéticos.

## **7.Objetivo**

Determinar el efecto del tratamiento del híbrido *Sechium H387-07* sobre los marcadores del perfil lipídico, renal y hepático en ratones diabéticos.

### **7.1 Objetivos Específicos**

- Analizar el efecto del extracto del híbrido de *Sechium H387-07* sobre la regulación del perfil lipídico en ratones diabéticos.
- Analizar el efecto del extracto del híbrido de *Sechium H387-07* sobre la regulación de la función renal en ratones diabéticos.
- Analizar el efecto del extracto del híbrido de *Sechium H387-07* sobre la regulación de la función hepática en ratones diabéticos.

# 8. Variables

## 8.1 Independiente:

- ❖ Tratamiento:
  - Consumo del extracto metanólico del híbrido de *Sechium H387-07* 8, 50, 125, 250 mg/kg 1 vez cada 24 hrs durante 30 días.
  - Consumo de glibenclamida 50 mg/kg 1 vez cada 24 hrs durante 30 días.
  - PBS

## 8.2 Dependientes:

- ❖ Perfil lipídico evaluado a través de los siguientes marcadores:
  - Colesterol total
  - TG
  - HDL
  - LDL
- ❖ Perfil renal evaluado a través de los siguientes marcadores:
  - Creatinina
  - Urea
  - Ácido úrico
- ❖ Perfil hepático evaluado a través de los siguientes marcadores:
  - AST
  - ALT
  - Bilirrubina total
  - Albumina

## **9. Material y métodos.**

### **9.1 Material biológico**

Se utilizaron frutos del híbrido H387-07 procedentes del Banco Nacional de Germoplasma de *Sechium* en México (Cisneros, et al., 2011). Los frutos fueron colectados en madurez hortícola a los  $18 \pm 2$  días después de anthesis (Cadena Iñiguez et al., 2007), posteriormente se lavaron, secaron, pesaron y picaron en hojuelas incluyendo exocarpo, mesocarpo, espinas y semilla, y secados a 40°C en un horno con circulación de aire (BLUE-M, electronic company/blue Island, Illinois, USA) hasta deshidratación completa. Finalmente, los frutos secos fueron molidos a un tamaño de partícula de 2 mm, se pesaron y se calculó el porcentaje la pérdida de agua y porcentaje del material biológico.

### **9.2 Extracción**

Se realizó una extracción discontinua al sumergir 1.5 kg del macerado 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 filtra con papel Whatman No. 1 y evaporó en un rotaevaporador (IKA®RV10, control automático/BUCHI R-114 Equipan S.A. de C.V., Switzerland) a 45°C concentrando y recuperando el extracto, este procedimiento se repite veinticinco veces hasta que el solvente no muestre color, a este extracto se llamará extracto crudo. El extracto obtenido se mantuvo en frasco ámbar a temperatura ambiente.

### **9.3 Manejo de ratones**

Se utilizó ratones de la cepa CD-1 macho de 2 a 3 meses de edad, proporcionados por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, los cuales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a temperatura promedio de 22°C, con agua estéril y alimento estándar ad libitum. Los ensayos se realizaron bajo las pautas establecidas para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional (WHO, 2002) y la Norma Oficial Mexicana

NOM-062-ZOO-1999 de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.

## **9.4 Inducción a DM**

Los ratones se pesaron. Posteriormente fueron inducidos con estreptozotocina vía intraperitoneal (500 uL) en oscuridad con un tiempo no mayor a 5 min diluida en citrato de sodio; posterior a la administración de STZ se mantuvieron con agua glucosada al 10 % durante 5 días, al 5+1 se les realizó un cambio del agua por agua estéril (Furman, 2015); en el día 15 después de la inducción se realizó una toma de glucosa para corroborar que son diabéticos con un glucómetro *Accucheck Performa* donde los valores considerados diabéticos deberán ser mayores a 200 mg/dL. Una vez corroborada el nivel de glucosa se procedió a realizar la formación de grupos de forma homogénea y al azar.

## **9.5 Tratamiento de ratones en un modelo de diabetes**

Se utilizaron ratones macho de la cepa CD-1, las cuales se dividirán en 8 grupos (n= 5): Basal (Sin tratamiento ni inducción), Control (Inducidos con STZ), Vehículo (STZ + PBS), Tratamientos de H387-07 (8, 50, 125, 250 mg/kg + STZ) y Glibenclamida (50 mg/kg + STZ) como control hipoglucemiante. El tratamiento se administró vía oral cada 24 horas durante 30 días, al día 30+1 se llevará a cabo el sacrificio.

## **9.6 Posterior al tratamiento**

Al término del tratamiento los ratones estuvieron en ayuno de 4 horas, posteriormente fueron anestesiados con pentobarbital sódico al 10% (PISA, México) vía intraperitoneal. Una vez sedados los ratones, se obtuvo la sangre mediante plexo axilar y se recolectó en tubos vacutainer con gel de separación para la obtención de suero (BD, USA) además se obtuvieron los órganos (hígados y riñones) por disección, se pesaron y posteriormente se fijaron en formaldehído amortiguado

## 9.7 Evaluación de parámetros bioquímicos

**9.7.1 Control de la glucosa:** para el control de la glucosa se llevaron a cabo mediciones con la ayuda de un glucómetro en punción vía cola durante todo el experimento cada 7 días.

**9.7.2 Perfil lipídico:** Se llevó a cabo el análisis de los siguientes parámetros:

**a) colesterol total:** Se empleó un estuche de uso comercial para la determinación de colesterol. El colesterol se determinó colorimétricamente midiendo la absorbancia a 546.

**b) Triglicéridos:** Se empleó el estuche comercial para la determinación de triglicéridos mediante colorimetría midiendo la absorbancia a 500 nm.

**c) HDL:** Se empleó el estuche comercial para la determinación de HDL-directo, colorimétricamente midiendo la absorbancia a 578 nm.

**d) LDL:** La concentración de LDL-colesterol se calcula a partir de las concentraciones de colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos mediante la ecuación de Friedewald:  $LDL = \text{Colesterol total} - (\text{Triglicéridos} / 5 + \text{HDL-Col})$ .

**9.7.3 Función hepática:**

**a) AST:** Se realizó la cuantificación de AST en suero por medio de un método enzimático y medido en espectro UV,

**b) ALT:** Alanina aminotransferasa (ALT/TGP): Se realizó la cuantificación de ALT en suero por medio de un método enzimático y medido en espectro UV.

**c) ALP:** La fosfatasa alcalina fue determinada fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en la muestra ensayada.

**d) Bilirrubina total:** Fue calculada espectrofotométricamente; el color formado en la reacción es proporcional a la concentración de la bilirrubina presente en la muestra. En la determinación de la bilirrubina indirecta también se determina la directa y el resultado corresponde a la bilirrubina total.

**e) Albúmina:** Fue calculada colorimétricamente utilizando un estuche de uso comercial medido a una absorción máxima a 600 nm.

#### **9.7.4 Función renal:**

**a) Urea:** Fue empleado un estuche comercial para la determinación de urea en plasma.

**b) Creatinina:** Se utilizó un estuche comercial para la determinación de creatinina en plasma haciendo 2 lecturas de absorbancia 490-510 nm la primera a los 30 segundos y la segunda exactamente después de 2 min "A2" a la misma longitud de onda.

**c) Ácido úrico:** Estuche comercial para la determinación de ácido úrico, evaluadas colorimétricamente leídas a una absorbancia de 520 nm.

Para realizar las determinaciones se utilizó un equipo automatizado marca Vitalab Selectra Junior (Vital Scientific, Holanda).

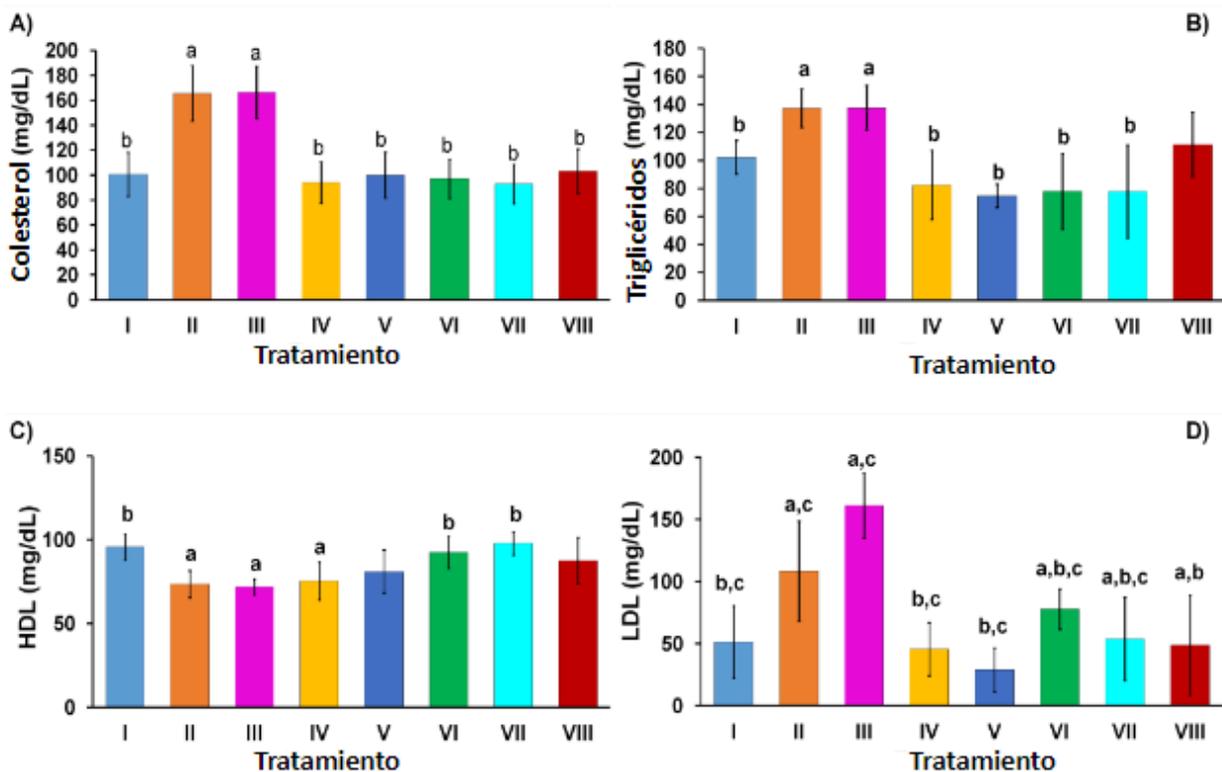
### **9.8 Histología:**

Se fijaron muestras de hígado de ratones CD-1 de diferentes grupos se colocaron en frascos con paraformaldehído tamponado al 4% para su fijación, luego el tejido se hidrato en una serie de etanol y se enjuago con xileno. Finalmente, se embebido en parafina y se realizaron secciones de 3 - 4 micras del bloque de tejido incluido en parafina en el microtomo (Leica Biosystems, Barrington, EE. UU.) y se tiñeron con hematoxilina y eosina, y se montaron con resina para su conservación. Los portaobjetos se prepararon y analizaron en el microscopio DM750 (Leica Microsystems, Barrington, EE. UU.). Las imágenes se capturaron con un aumento original de 40x (Leica Microsystems, Barrington, EE. UU.).

# 10. Resultados

## 10.1 Intervención sobre el perfil lipídico

El grupo de ratones tratados solo con los grupos STZ o STZ+VEH tienen aumento significativo de los niveles séricos de Colesterol (TC), Triglicéridos (TG) y Lipoproteínas de baja densidad (LDL), con disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en comparación al control normal (Figura 6). En los ratones diabéticos que recibieron tratamiento de extracto del híbrido H387-07 se redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) los niveles de TC, TG y LDL, mientras los que recibieron tratamiento de 125 y 250 mg/kg elevaron significativamente ( $p < 0.05$ ) los niveles de HDL en forma similar a la de los controles normales (Figura 6C). La glibenclamida, empleada como control hipoglucemiante, únicamente redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) los niveles de TC similar a los controles normales, mientras que disminuyó los niveles de LDL a comparación del control diabético sin alcanzar los valores de ratones sanos (Figura 6A y 6D).

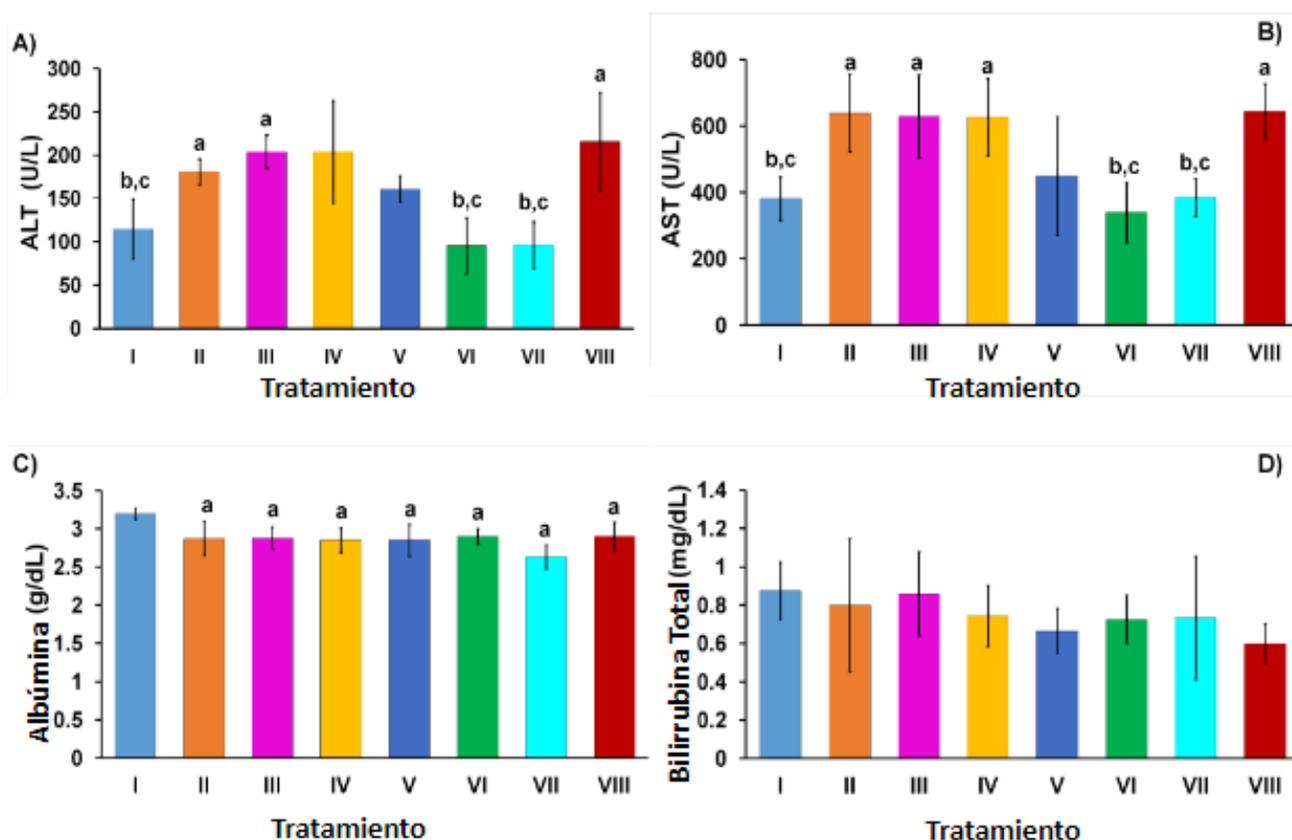


**Figura 6.** Niveles de parámetros lipídicos. Normal Control (CTL); II – Streptozotocin (STZ); III – STZ + Vehicle (VEH); IV – STZ + Sechium H-387-07 (8 mg/kg); V – STZ + Sechium H-387-07 (50 mg/kg); VI – STZ + Sechium H-387-07 (125 mg/kg); VII – STZ + Sechium H-387-07 (250 mg/kg); VIII – STZ +

Glibenclamide (GLI). a) Variación con respecto a control normal; b) Diferencia significativa con respecto a estreptozotocina; c) Diferencia con respecto al control de glibenclamida  $p < 0.05$ .

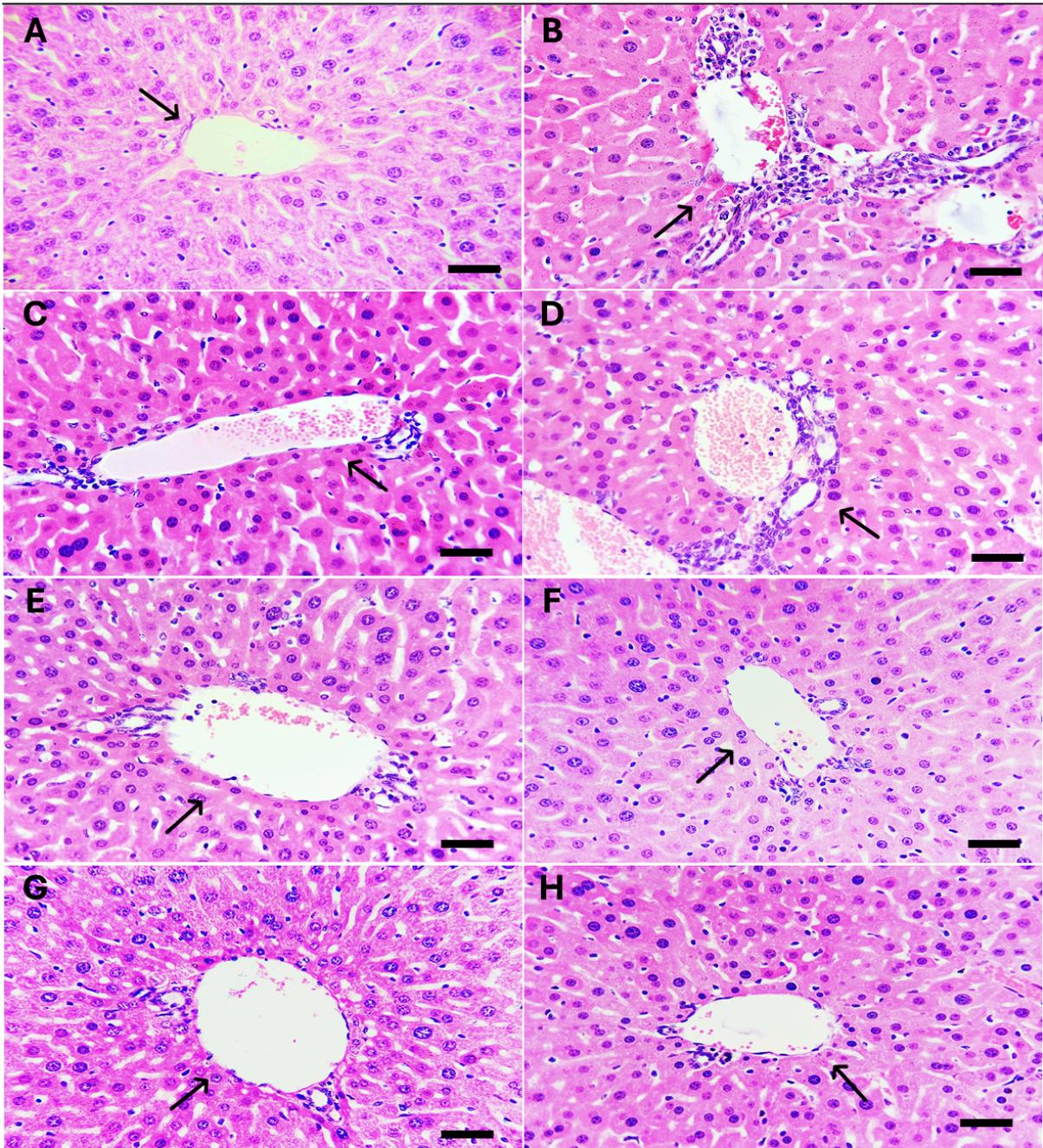
## 10.2 Intervención sobre función hepática

La inducción a diabetes por estreptozotocina elevó significativamente ( $p < 0.05$ ) los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT) (Figura 7A) así como de Aspartato aminotransferasa (AST) (Figura 7B) pero redujo mínima pero significativamente diferente los niveles de Albúmina a comparación de ratones normales (Figura 7C). En los ratones que recibieron tratamiento de 125 y 250 mg/kg de extracto del híbrido H387-07 se redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) los valores de AST y ALT en comparación con el control glibenclamida, llegando a valores del grupo control sano. Los niveles de bilirrubina no cambiaron tanto en ratones diabéticos tratados o no con híbrido o GLI (Figura 7D).



**Figura 7.** Valores de niveles de albumina, bilirrubina y enzimas hepáticas. – Normal Control (CTL); II – Streptozotocin (STZ); III – Streptozotocin + Vehicle (VEH); IV – STZ + Sechium H-387-07 (8 mg/kg); V – STZ + Sechium H-387-07 (50 mg/kg); VI – STZ + Sechium H-387-07 (125 mg/kg); VII – STZ + Sechium H-387-07 (250 mg/kg); VIII – STZ + Glibenclamide (GLI). a) Variación con respecto a control normal; b) Diferencia significativa con respecto a estreptozotocina; c) Diferencia con respecto al control de glibenclamida  $p < 0.05$ .

En los cortes histológicos de hígado (Figura 8) del grupo ratones sanos (Figura 8 A), se observan los componentes esenciales, con la triada portal al centro con sus componentes vasculares y biliares, con los cordones hepáticos bien delimitados conformando a su vez el lobulillo hepático característico. Posteriormente se valoran los grupos VEH (Figura 8B) y STZ (Figura 8C) en donde se destacan los infiltrados leucocitarios perivasculares, la degeneración en balón, zonas de fibrosis y un mínimo de zonas de necrosis y presencia de cuerpos de Mallory-Denk. En el grupo tratado con glibenclamida (Figura 8D) hay una disminución importante de los infiltrados leucocitarios con persistencia de degeneración en balón. En los grupos tratados con *Sechium H387* desaparecen los cuerpos de Mallory-Denk, además de una delimitación de la arquitectura hepática que mejora al conforme incrementada la dosis. Así el grupo tratado con 8 mg/kg (Figura 8E) muestra aún importantes infiltraciones y zonas de degeneración. El grupo tratado con 50 y 125 mg/kg (Figura 8F y 8G) muestra disminución de las zonas de degeneración y en la infiltración leucocitaria de forma importante. El grupo tratado con 250 mg/kg (Figura 8H) es el que muestra mejores cambios benéficos al ser distinguible adecuadamente sus componentes, con un mínimo infiltrado y zonas de degeneración, además del menor número de zonas de fibrosis en comparación con el resto de los grupos.

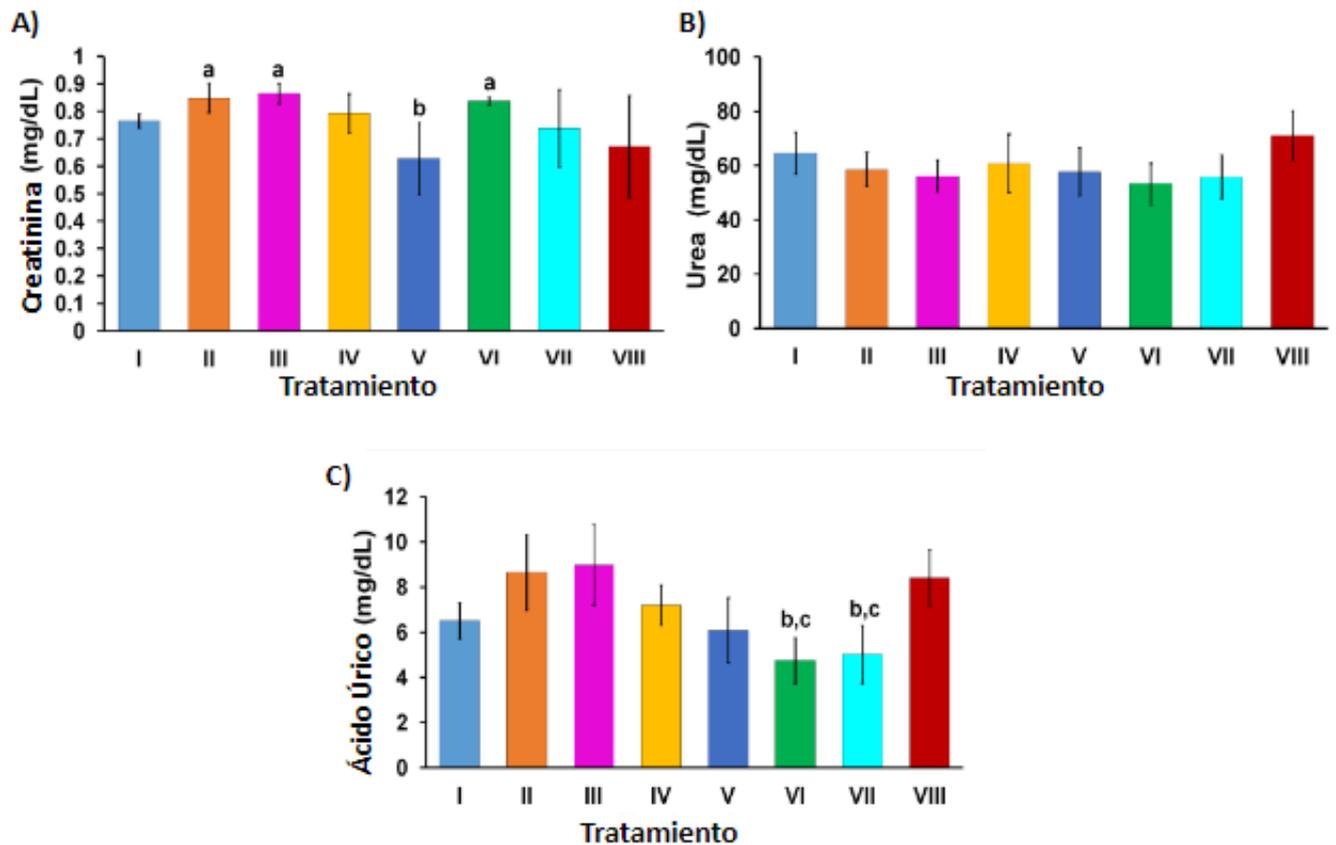


**Figura 8:** Corte histológico de hígado con tinción H&E. Las flechas negras muestran la tríada portal encontrando una importante infiltración leucocitaria, así como daño en los hepatocitos proximales con abombamiento. Además, es posible encontrar zonas de fibrosis difusa y pérdida generalizada de la arquitectura en la estructura de la tríada en VEH, STZ y dosis bajas de Sechium (Escala = 50  $\mu$ m). A – Control Normal (CTL); B – Estreptozotocina (STZ); C – Estreptozotocina + Vehículo (VEH); D – STZ + Sechium H-387-07 (8 mg/kg); E – STZ + Sechium H-387-07 (50 mg/kg); F – STZ + Sechium H-387-07 (125 mg/kg); G – STZ + Sechium H-387-07 (250 mg/kg); H – STZ + Glibenclamida (GLI).

### 10.3 Intervención sobre función renal

La inducción a diabetes por estreptozotocina elevó significativamente ( $p < 0.05$ ) los niveles de creatinina, pero 50 mg/kg de peso de híbrido lo reduce (Figura 9A). Los niveles de urea en ratones diabéticos tratados o no se mantuvieron y similares a los

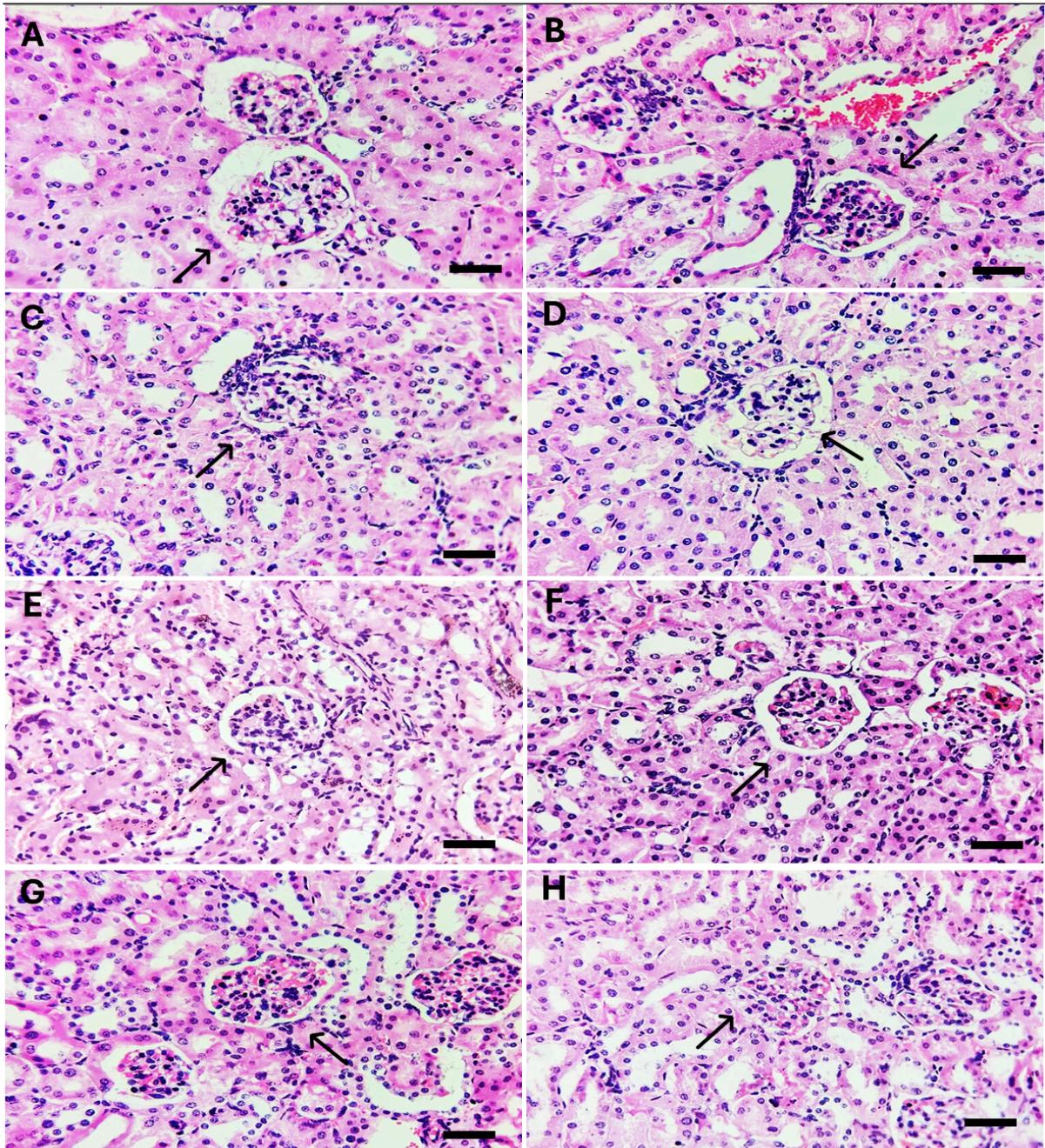
de ratones normales (Figura 9B). En los ratones que recibieron tratamiento de 125 y 250 mg/kg de extracto del híbrido H387-07 se redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) los valores de Ácido úrico en comparación con el control glibenclamida o ratones diabéticos sin tratamiento (Figura 9C).



**Figura 9.** – Valores de creatinina, urea y ácido úrico. Normal Control (CTL); II – Streptozotocin (STZ); III – Streptozotocin + Vehicle (VEH); IV – STZ + Sechium H-387-07 (8 mg/kg); V – STZ + Sechium H-387-07 (50 mg/kg); VI – STZ + Sechium H-387-07 (125 mg/kg); VII – STZ + Sechium H-387-07 (250 mg/kg); VIII – STZ + Glibenclamida (GLI). a) Variación con respecto a control normal; b) Diferencia significativa con respecto a estreptozotocina; c) Diferencia con respecto al control de glibenclamida  $p < 0.05$

En ratones normales, el corte histológico de riñón (FIGURA 10) se aprecia el glomérulo renal con su polo vascular y el espacio urinario bien definido, también se conserva la morfología de los túbulos contorneados (Figura 10A). En comparación, en aquellos sujetos bajo STZ (Figura 10B) y STZ+VEH (Figura 10C) se observa una abundante infiltración leucocitaria y expansión mesangial que dificulta la visualización del espacio urinario, se presenta un discreto engrosamiento de la membrana glomerular, la presencia de nódulos de Kimmelstiel-Wilson. En la periferia se encuentra dilatación de los túbulos contorneados, con edema intersticial, infiltración leucocitaria y necrosis tubular. Estos mismos cambios que se encuentran

en el grupo tratado con Glibenclamida (Figura 10H), aunque estos sin ser tan acentuados. En los grupos tratados con *Sechium H387* se permite la distinción de los polo urinario y vascular donde aún se encuentra infiltración leucocitaria, aunque en menor proporción en comparación con los grupos previos, de estos, el tratado a 8 y 50 mg/kg (Figura 10E y 10F) son los que presenta menores beneficios en la periferia, mostrando dilatación tubular y edema intersticial, inclusive zonas con necrosis tubular. En los grupos tratados con 125 y 250 mg/kg (Figura 10G y 10H) se encuentra mayor conservación de la morfología tubular, disminución de los infiltrados leucocitarios y del edema, aunado a la conservación del glomérulo renal.



**Figura 10:** Corte histológico de riñón con tinción H&E. Las flechas negras muestran el corpúsculo renal con importante deformación en VEH, STZ y bajas dosis de Sechium limitando la distinción entre los espacios urinario y vascular, con un porcentaje variable de infiltración leucocitaria. Además, el sistema tubular pierde su arquitectura con importante edema, infiltración y necrosis tubular (Escala = 50  $\mu$ m). A – Control Normal (CTL); B – Estreptozotocina (STZ); C – Estreptozotocina + Vehículo (VEH); D – STZ + Sechium H-387-07 (8 mg/kg); E – STZ + Sechium H-387-07 (50 mg/kg); F – STZ + Sechium H-387-07 (125 mg/kg); G – STZ + Sechium H-387-07 (250 mg/kg); H – STZ + Glibenclamida (GLI).

## 11. Análisis de resultados

La DM es una patología endocrino-metabólica crónica más prevalente en la población mexicana, afectando a 8,542,718 personas que han sido diagnosticadas con DM (INEGI, 2021), por lo que representa un problema de salud pública. Es caracterizada por elevados niveles de glucosa en sangre, que deriva a daño multiorgánico y una alta mortalidad como consecuencia de una hiperglucemia constante (Papatheodorou, et al. 2018). En la actualidad existen múltiples opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento del control glucémico (Samson et al., 2023) sin embargo no hay una técnica de tratamiento o fármaco eficaz para controlar la diabetes y sus complicaciones, además que muchos de ellos con severos efectos adversos (Reyes et al. 2016). Las plantas medicinales han mostrado ser un recurso valioso para el desarrollo de nuevos medicamentos ya que algunas de ellas muestran efecto hipoglucemiante (Zheng, G., et al, 2017; Zhang, Y., et al, 2016; Rahman, S., et al 2022), son más accesibles por ello alrededor del 72% de las personas diabéticas utilizan remedios herbales (Governa et al. 2018). Muchos remedios herbales contienen metabolitos secundarios que intervienen en la producción de insulina, en la acción de esta o ambos; reduciendo así los niveles de glucosa en sangre de varias maneras, incluso al contener compuestos que actúan como la insulina o al inducir la producción y acción de la insulina al promover la regeneración de las células beta pancreáticas (Rahman et al., 2022) y que han sido ampliamente estudiados por su potencial farmacológico (Huerta, R., 2022). En este sentido *Sechium edule* tiene fuertes propiedades medicinales ya que contiene polifenoles como ácidos fenólicos, taninos y estilbenos del cual se ha demostrado sus efectos antibacterianos (Ordoñez, Gómez et al 2003; Ordoñez, Ordoñez et al. 2009; Noumedem et al. 2013); antioxidantes (Ordoñez et al. 2006; Dire et al., 2007; Ibarra et al., 2010; Yang et al. 2015); antihipertensivas (Gordon et al. 2000; Ibarra et al., 2010) así como también se demostró que los flavonoides presentes en brotes de chayote disminuyen los lípidos séricos y el contenido de colesterol (Wu et al. 2014).

Recientemente el grupo GISEM desarrolló un híbrido que es mil veces más activo a comparación de sus variedades parentales (Aguñiga et al. 2020); se ha reportado su actividad como hipoglucemiante similar al del fármaco glibenclamida (Montiel D.,

2023), sin embargo, los efectos sobre diversos parámetros bioquímicos en un modelo de ratón diabético no han sido abordados.

Dentro de la fisiopatología de la diabetes el descontrol metabólico ocasiona la hiperglucemia, la dislipidemia diabética, la MAFLD y ND (Zheng, G.,2017). El fármaco estreptozotocina es ampliamente utilizado para inducir diabetes en modelos in vivo (Zheng, G.,2017; Mehdar, K., 2023; Langroudi, F. E., 2023), lo que se confirma en este estudio ya que la administración de STZ elevó los niveles de glucosa como se establece en la literatura (Furman, 2021), demostrando que se tiene un modelo de ratones diabéticos.

La dislipidemia es prevalente en diabetes por ello aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y con ello la mortalidad. Los niveles de triglicéridos suelen tener una buena correlación con el control glicémico; es decir, suelen disminuir con un adecuado control de la diabetes mellitus. (Ada et al., 2016), por lo que diversas guías de manejo de dislipidemias coinciden en que la reducción del colesterol LDL es uno de los principales objetivos terapéuticos en estos pacientes (Ada et al., 2016).

En este sentido, los resultados de esta investigación muestran que los grupos diabéticos tratados o no con solo vehículo mostraron una elevación de colesterol, triglicéridos y LDL y, disminución de HDL lo que coincide con lo reportado por (Rahman et al., 2022; Ma et al., 2020; Zhang, Y., et al, 2016). mientras que la administración del extracto metanólico del híbrido regulariza los niveles a valores similares al de los ratones normales. Demostrando así que el extracto del híbrido de *Sechium H387-07* es un buen regulador del perfil lipídico en ratones diabéticos.

El hígado es uno de los órganos más importantes para el metabolismo de la glucosa debido a que es uno de los principales objetivos de hormonas como la insulina y su contraparte reguladora el glucagón (Mahfoz & Gawish, 2022). En casos de diabetes se presenta la MAFLD resultado de la desregulación metabólica, IR, inflamación, niveles disminuidos de colesterol HDL o niveles elevados de triglicéridos (Coman et al., 2021), además MAFLD puede evolucionar a una hepatopatía diabética, una de las complicaciones más graves en pacientes diabéticos (Mahfoz & Gawish, 2022; Barrera et al, 2024). Los altos niveles de AST y ALT, enzimas que revelan daño

hepáticos, en ratones diabéticos sin tratamiento indican daño hepático diagnóstico de enfermedades hepáticas (Rahman et al., 2022). Al respecto, la administración del extracto del híbrido de *Sechium H387-07* redujo los valores de AST y ALT lo que revela reducción de daño como ha sido reportado en casos de enfermedades hepáticas (Rahman et al., 2022). En cuanto a los valores de albúmina y bilirrubina total no variaron entre los diferentes grupos tratados o no con *Sechium H387-0*, o *GLI* lo que coincide con la histología del hígado. Los grupos que recibieron el extracto del híbrido mostraron una arquitectura histológica mejor conservada en comparación con los grupos diabéticos y los tratados únicamente con vehículo o glibenclamida. Con estos resultados podemos decir que el extracto del híbrido H387-07 logra nivelar los valores de AST y ALT acentuando su efecto en dosis de 125 y 250 mg/kg, a pesar de que no se observó un cambio en los valores de albúmina o bilirrubina total podemos decir que el extracto logra atenuar los daños causados por la hiperglucemia en hígado.

El riñón al igual que el hígado sufre de lesiones derivadas de la hiperglucemia constante de la diabetes. La nefropatía diabética se caracteriza por un nivel elevado de creatinina sérica e hipertrofia renal (Eleazu 2014; Elendu, C., et al., 2023) lo que impacta en los cambios hemodinámicos dentro del riñón y un mayor estrés oxidativo (Kaur et al., 2017). Los resultados de daño renal revelados por niveles de creatinina, urea y ácido úrico en ratones diabéticos coinciden con el daño renal como previamente se ha reportado (Kaur et al., 2017), mientras que la administración de *Sechium H387-07* reduce este nivel en creatinina y ácido úrico, lo que se correlaciona con la histología de las estructuras glomerulares y tubulares que conservan su estructura y muestran menores lesiones inflamatorias, además de reducir los niveles de ácido úrico similares al grupo de ratones normales, en comparación con la glibenclamida que presenta una histología similar a STZ, lo que indica que el extracto del híbrido conserva una tasa de filtración y función renal, coincidente con la literatura (Kumar et al., 2023). Con base en los resultados obtenidos en la bioquímica así como en la histología se revela que el híbrido tiene capacidad para inducir nefroprotección en casos de hiperglucemia, una prioridad de cuidado en cuanto a las complicaciones renales inducidas por la diabetes (Meza et al., 2017; Elendu, C., et al., 2023).

Los efectos mostrados por el híbrido de Sechium H387-07 puede deberse a que contiene varios compuestos bioactivos como alcaloides, saponinas, peroxidasas, ácidos fenólicos, flavonoides, carotenoides, cucurbitacinas, fitoesteroles, además de altas concentraciones de antioxidantes, a los cuales se les ha atribuido propiedades distintas actividades farmacológicas con propiedades hipotensoras, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, antioxidantes así como de inhibidor de la lipogénesis.

## 12. Conclusiones

La ingesta oral del extracto metanólico del híbrido de *Sechium H387-07* mejora el perfil lipídico, al reducir la concentración de colesterol total, triglicéridos, LDL, y aumentar la fracción HDL. Tiene efecto hepatoprotector al disminuir AST y ALT, sin generar cambios en albúmina y bilirrubina total. Así mismo regularizar los valores de creatinina y ácido úrico lo que indica que actúa como nefroprotector no solo a nivel bioquímico sino también al inducir la conservación de la arquitectura del glomérulo renal. Por lo anterior, el híbrido de *Sechium H387-07*, parece una alternativa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, para la prevención de las posibles complicaciones lipídicas, hepáticas y renales que surgen de esta enfermedad.

## 13. Referencias

- Cuevas Ada M & Alonso Rodrigo K. (2016). Dislipidemia Diabética. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27, 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.004>
- Aguiñiga Sánchez, I., Soto Hernández, M., Cadena Iñiguez, J., Suwalsky, M., Colina, J. R., Castillo, I., Rosado Pérez, J., Mendoza Núñez, V. M., y Santiago-Osorio, E. (2020). Phytochemical Analysis and Antioxidant and Anti-Inflammatory Capacity of the Extracts of Fruits of the *Sechium* Hybrid. *Molecules*, 25(20), 4637. <https://doi.org/10.3390/molecules25204637>
- Aguiñiga-Sánchez, I., Cadena-Íñiguez, J., Santiago-Osorio, E., Gómez-García, G., Mendoza-Núñez, V. M., Rosado-Pérez, J., Ruíz-Ramos, M., Cisneros-Solano, V. M., Ledesma-Martínez, E., Delgado-Bordonave, A. J., & Soto-Hernández, R. M. (2017). Chemical analyses and in vitro and in vivo toxicity of fruit methanol extract of *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1638–1645. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1316746>
- Ahangarpour, A., Oroojan, A. A., Khorsandi, L., Kouchak, M., & Badavi, M. (2019). Antioxidant, anti-apoptotic, and protective effects of myricitrin and its solid lipid nanoparticle on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in type 2 diabetic male mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(12), 1424–1431. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.13990>
- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., Vikman, P., Prasad, R. B., Aly, D. M., Almgren, P., Wessman, Y., Shaat, N., Spégel, P., Mulder, H., Lindholm, E., Melander, O., Hansson, O., Malmqvist, U., Lernmark, Å., Lahti, K., Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D. R., & Davies, M. J. (2022). Type 2 diabetes. *Lancet*, 400(10365), 1803–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01655-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01655-5)
- Akdad, M., Ameziane, R., Khallouki, F., Bakri, Y., y Eddouks, M. (2023). Antidiabetic Phytocompounds Acting as Glucose Transport Stimulators.

- Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 23(2), 147–168.  
<https://doi.org/10.2174/1871530322666220510093720>
- American Diabetes Association. (2024). Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement 1), S1-S195.  
<https://doi.org/10.2337/dc24-Sint>
- Arista-Ugalde, T. L., Santiago-Osorio, E., Monroy-García, A., Rosado-Pérez, J., Aguiñiga-Sánchez, I., Cadena-Iñiguez, J., Gavia-García, G., & Mendoza-Núñez, V. M. (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. <https://doi.org/10.3390/antiox11061076>
- Bahiru, E., Hsiao, R., Phillipson, D., & Watson, K. E. (2021). Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Current Cardiology Reports*, 23(4), 26. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01455-w>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174–188.  
[https://doi.org/10.4103/ajm.ajm\\_53\\_20](https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20)
- Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, Rivera JA, Romero-Martínez M, Barquera S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65 (supl 1):S163-S168.  
<https://doi.org/10.21149/14832>
- Bernal-Reyes, R., Castro-Narro, G., Malé-Velázquez, R., Carmona-Sánchez, R., González-Huezo, M. S., García-Juárez, I., Chávez-Tapia, N., Aguilar-Salinas, C., Aiza-Haddad, I., Ballesteros-Amozurrutia, M. A., Bosques-Padilla, F., Castillo-Barradas, M., Chávez-Barrera, J. A., Cisneros-Garza, L., Flores-Calderón, J., García-Compeán, D., Gutiérrez-Grobe, Y., Higuera de la Tijera, M. F., Kershenobich-Stalnikowitz, D., Ladrón de Guevara-Cetina, L., Velarde-Ruiz Velasco, J. A. (2019). The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de Mexico*, 84(1), 69–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2018.11.007>
- Blendea, M. C., Thompson, M. J., & Malkani, S. (2010). Diabetes and Chronic Liver

- Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clinical Diabetes*, 28(4).  
<https://doi.org/10.2337/diaclin.28.4.139>
- Cadena Iñiguez, J., Avendaño Arrazate, CH., Cisneros Solano, VM., Arévalo Galarza, MLC., y Aguirre Medina, JF., (2013). Modelo de mejoramiento genético participativo en chayote (*Sechium spp*). *Colegio de Postgraduados*.
- Chris Estes, Quentin M. Anstee, Maria Teresa Arias-Loste, Lai Wei, Stefan Zeuzem, Homie Razavi (2018) Modelado de la carga de enfermedad de NAFLD en China, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos para el período 2016-2030. *Journal of Hepatology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
- Cisneros-Solano, V.; Cadena-Iñiguez, J.; Avendaño-Arrazate, C.; Arévalo-Galarza, L. Rescatando y aprovechando los recursos fitogenéticos de Mesoamérica. Grupo Interdisciplinario de Investigación en *Sechium edule* en México, AC. *El Chayote* 2011 , 2 , 1–21.
- Comai, G., Malvi, D., Angeletti, A., Vasuri, F., Valente, S., Ambrosi, F., Capelli, I., Ravaioli, M., Pasquinelli, G., D'Errico, A., Fornoni, A., & La Manna, G. (2019). Histological Evidence of Diabetic Kidney Disease Precede Clinical Diagnosis. *American Journal of Nephrology*, 50(1), 29–36.  
<https://doi.org/10.1159/000500353>
- Coman, L. I., Coman, O. A., Bădărău, I. A., Păunescu, H., & Ciocîrlan, M. (2021). Association between Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus: A Review on Hepatic Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 262.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10020262>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Diré, G. F., Almeida, M. C., Coura, M. F., Vasconcelos, S. D., Siqueira, P. R., Duarte, R. M., ... & Bernardo-Filho, M. (2007). Effects of a chayotte (*Sechium edule*) extract (macerated) on the biochemistry of blood of Wistar rats and on the action against the stannous chloride effect. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(5), 823-827.
- Eleazu, Chinedum & Okafor, P.N. & Ijeh, Ifeoma. (2014). Biochemical basis of the use of cocoyam (*Colocassia esculenta* L.) in the dietary management of

- diabetes and its complications in streptozotocin induced diabetes in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 4. S705-S711. 10.1016/S2222-1808(14)60711-8.
- Firdous, S., Sravanthi, K. A., Debnath, R. A., & Neeraja, K. A. (2012). Protective effect of ethanolic extract and its ethylacetate and n-butanol fractions of *Sechium edule* fruits against carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(1), 354-9.
- Furman B. L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current protocols in pharmacology*, 70, 5.47.1–5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- GBD 2021 Diabetes Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* (London, England), 402(10397), 203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
- González-Mujica, F. (2019). Glucagón y la hipótesis bihormonal de la diabetes. *Vitae*, (78).
- Gordon, E. A., Guppy, L. J., & Nelson, M. (2000). The antihypertensive effects of the Jamaican Cho-Cho (*Sechium edule*). *The west indian medical journal*, 49(1), 27-31.
- Governa, P., Baini, G., Borgonetti, V., Cettolin, G., Giachetti, D., Magnano, A. R., Miraldi, E., y Biagi, M. (2018). Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(1), 105. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>
- Gross, J. L., de Azevedo, M. J., Silveiro, S. P., Canani, L. H., Caramori, M. L., & Zelmanovitz, T. (2005). Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*, 28(1), 164–176. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.164>
- Gupta, A., Gupta, R. (2023) Comprensión actual de la dislipidemia diabética: una revisión. *J Indian Inst Sci* 103 , 287–307.

<https://doi.org/10.1007/s41745-022-00346-5>

- Hernández Navia, S. E., Figueroa-Hernández, J. L., Rodríguez-Zavala, J. L., Rodríguez-Sosa, M., y Martínez-Vázquez, M., (2022). Anti-Diabetic Effects of Cucurbitacins from *Ibervillea lindheimeri* on Induced *Mouse* Diabetes. *Journal of Chemistry* , <https://doi.org/10.1155/2022/3379557>
- Hernández, X. (1985). *Biología agrícola: los conocimientos biológicos y su aplicación a la agricultura*. CECSA
- Huerta-Reyes, M., Tavera-Hernández, R., Alvarado-Sansininea, J. J., & Jiménez-Estrada, M. (2022). Selected Species of the Cucurbitaceae Family Used in Mexico for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(11), 3440. <https://doi.org/10.3390/molecules27113440>
- Instituto Mexicano del Seguro Social (2018) Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2021). *Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes*. [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP\\_Diabetes2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf)
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2022). *Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2022 (Preliminar)*. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/DR/DR-Ene-jun2022.pdf>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edition*. <https://www.diabetesatlas.org>
- Iñiguez Luna MI., Cadena Iñiguez J., Soto Hernández RM., Morales Flores FJ., Cortes Cruz M., y Watanabe KN.(2021). Natural Bioactive Compounds of *Sechium* spp. for Therapeutic and Nutraceutical Supplements. *Front Plant* <https://doi:10.3389/fpls.2021.772389>.
- Iñiguez Luna, MI., Cadena Iñiguez, J., Soto Hernández, RM., Morales Flores, FJ., Cortes Cruz, M., Watanabe, KN., Machida Hirano, R., y Cadena Zamudio, JD., (2021) Bioprospecting of *Sechium* spp. varieties for the selection of characters with pharmacological activity. *Scientific reports* <https://doi.10.1038/s41598-021-85676-7>

- Iñiguez-Luna, M. I., Cadena-Iñiguez, J., Soto-Hernández, R. M., Morales-Flores, F. J., Cortes-Cruz, M., Watanabe, K. N., ... & Cadena-Zamudio, J. D. (2021). Bioprospecting of *Sechium* spp. varieties for the selection of characters with pharmacological activity. *Scientific Reports*, 11(1), 1-12
- Kaur, N., Kishore, L., & Singh, R. (2017). *Dillenia indica* L. attenuates diabetic nephropathy via inhibition of advanced glycation end products accumulation in STZ-nicotinamide induced diabetic rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 8(1), 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.06.005>
- Kumar, M., Dev, S., Khalid, M. U., Siddenth, S. M., Noman, M., John, C., Akubuiro, C., Haider, A., Rani, R., Kashif, M., Varrassi, G., Khatri, M., Kumar, S., & Mohamad, T. (2023). The Bidirectional Link Between Diabetes and Kidney Disease: Mechanisms and Management. *Cureus*, 15(9), e45615. <https://doi.org/10.7759/cureus.45615>
- Lazarte, J., & Hegele, R. A. (2020). Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 44(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.07.003>
- Ma, J., Meng, X., Liu, Y., Yin, C., Zhang, T., Wang, P., Park, Y. K., & Jung, H. W. (2020). Effects of a rhizome aqueous extract of *Dioscorea batatas* and its bioactive compound, allantoin in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice and the regulation of liver, pancreas and skeletal muscle dysfunction. *Journal of ethnopharmacology*, 259, 112926. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112926>
- Mack, C. L., & Kahn, A. (2021). *Defining the role of pediatric hepatologists in the management of patients with liver disease*. *Liver International*, 41(5), 982-994. <https://doi.org/10.1111/liv.14788>
- Mahfoz, A. M., & Gawish, A. Y. (2022). Insight into the hepatoprotective, hypolipidemic, and antidiabetic impacts of aliskiren in streptozotocin-induced diabetic liver disease in mice. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00935-5>
- Meza Letelier, CE., San Martín Ojeda, CA., Ruiz Provoste, JJ., Frugone Zaror, CJ., (2017) *Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura*. *Revista Medica Revisada por Pares*. <http://doi.org/10.5867/medwave.2017.01.6839>

- Montiel García, Luis Daniel, sustentante "Participación del extracto del híbrido de *Sechium H387-07* como hipoglucemiante en un modelo de ratón diabético"/ 2023
- NOM-062-ZOO-1999, N. O. M., & LA PRODUCCION, E. T. P. (1999). Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- Noumedem, J. A., Mihasan, M., Lacmata, S. T., Stefan, M., Kuate, J. R., & Kuete, V. (2013). Antibacterial activities of the methanol extracts of ten Cameroonian vegetables against Gram-negative multidrug-resistant bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 1-9.
- Ordoñez, A. A., Ordoñez, R. M., Zampini, I. C., & Isla, M. I. (2009). Design and quality control of a pharmaceutical formulation containing natural products with antibacterial, antifungal and antioxidant properties. *International journal of pharmaceutics*, 378(1-2), 51-58.
- Ordoñez, AAL; Gomez, JD; Cudmani, NM; Vattuone, MA; Isla, MI Actividad antimicrobiana de nueve extractos de *Sechium edule* (Jacq.) Swartz. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2003 , 15 , 33–39.
- Ordoñez, AAL; Gomez, JD; Vattuone, MA Actividades antioxidantes de extractos de *Sechium edule* (Jacq.) Swartz. *Food Chem.* 2006 , 97 , 452–458.
- Organización Panamericana de la Salud s.f. *Diabetes*. Organización Mundial de la Salud, consultada el 27 de mayo de 2024, disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20es%20una%20enfermedad>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Edmonds, M., Papanas, N., y Papazoglou, D. (2018). Complications of Diabetes. *Journal of diabetes research*, 189525. <https://doi.org/10.1155/2015/189525>
- Pedro Botet, J., Benaiges, D., y Pedragosa, À. (2012). Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 24(6), 299-305.
- Rahman, S., Jan, G., Jan, F. G., & Rahim, H. U. (2022). Phytochemical Investigation and Therapeutical Potential of *Cotinus coggygia* Scop. in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 8802178. <https://doi.org/10.1155/2022/8802178>
- Reyes Sanamé, F. A., Pérez Álvarez, M. L., 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.
- Rojas de P, Elizabeth, Rojas, Rusty, & Rodríguez, Cruz. (2012). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(Supl. 1), 7-12. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102012000400003&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400003&lng=es&tlng=es).
- Rzedowski, J. (1991). Diversidad y orígenes de la flora fanerogámica de México. *Acta botánica mexicana*, (14), 3-21.
- Saade, R. L. (1996). Chayote, *Sechium edule* (Jacq.) Sw (Vol. 8). Bioersivity International.
- Samson, S. L., Vellanki, P., Blonde, L., Christofides, E. A., Galindo, R. J., Hirsch, I. B., Isaacs, S. D., Izuora, K. E., Low Wang, C. C., Twining, C. L., Umpierrez, G. E., & Valencia, W. M. (2023). American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 29(5), 305–340. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>
- Serrano-Martín, X., Payares, G., & Mendoza-León, A. (2006). Glibenclamide, a blocker of K<sup>+</sup> ATP channels, shows antileishmanial activity in experimental murine cutaneous leishmaniasis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(12), 4214-4216.
- Sosa Crespo, I., Chel Guerrero, L., Acevedo Fernández, J. J., Negrete León, E., & Betancur Ancona, D. (2021). Evaluación del efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de las semillas de chía (*Salvia hispanica* L.) en ratas macho Wistar inducidas con aloxano [Evaluation of the hypoglycemic effect of a peptide fraction of chia seeds (*Salvia hispánica* L.) in male Wistar rats induced with alloxan]. *Nutricion hospitalaria*, 38(6), 1257–1262. <https://doi.org/10.20960/nh.03622>
- Tomic, D., Shaw, J. E., & Magliano, D. J. (2022). The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(9), 525–539. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>
- Vieira, E. F., Pinho, O., Ferreira, I. M. P. L. V. O., & Delerue-Matos, C. (2019).

- Chayote (*Sechium edule*): A review of nutritional composition, bioactivities and potential applications. *Food chemistry*, 275, 557–568. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.146>
- Wu, C. H., Ou, T. T., Chang, C. H., Chang, X. Z., Yang, M. Y., & Wang, C. J. (2014). The polyphenol extract from *Sechium edule* shoots inhibits lipogenesis and stimulates lipolysis via activation of AMPK signals in HepG2 cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(3), 750-759.
- Yang, M. Y., Chan, K. C., Lee, Y. J., Chang, X. Z., Wu, C. H., & Wang, C. J. (2015). *Sechium edule* shoot extracts and active components improve obesity and a fatty liver that involved reducing hepatic lipogenesis and adipogenesis in high-fat-diet-fed rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(18), 4587-4596.
- Yen, G. C., Chen, H. Y., & Peng, H. H. (2001). Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of emerging edible plants. *Food and Chemical toxicology*, 39(11), 1045-1053.
- Zhang, Y., Feng, F., Chen, T., Li, Z., & Shen, Q. W. (2016). Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl (fruit) in streptozotocin-induced diabetes mice. *Journal of ethnopharmacology*, 192, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.002>

# 14. ANEXOS

## 14.1 CONGRESOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



otorgan la presente

### CONSTANCIA a:

**Luis Daniel Montiel García, Ana María Altamirano Morales, Victor Manuel Macías Zaragoza, Juana Rosado Pérez, Edelmiro Santiago Osorio e Itzen Aguiñiga Sánchez**

Por su participación en la modalidad de **Cartel**, con el Tema: *"Efecto hipoglucemiante del extracto del híbrido de *Sechium H387-07* en un modelo de ratón con diabetes mellitus"*, en el marco del **19º Congreso de Investigación en la FES Zaragoza**; organizado por la División de Estudios de Posgrado e Investigación, del 4 al 8 de septiembre del año en curso.

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

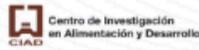
Ciudad de México, 15 de diciembre del 2023.

4756030777281059153450512

**Dr. Vicente Jesús Hernández Abad**  
Director FES Zaragoza



¡Todos Unidos  
**FES Zaragoza!**



La Red de Alimentos Funcionales y Nutraceuticos  
otorga el presente

# RECONOCIMIENTO

a:

**Aguñiga-Sánchez, I., Montiel-García, L.D.,  
Santiago-Osorio, E., Mendoza-Núñez, V.M.,  
Altamirano-Morales, A.M., Rosado-Pérez, J.,  
Macías- Zaragoza, V.M., Cadena-Iñiguez, J.**

Por su valiosa participación en la **presentación presencial de póster científico**  
con el trabajo titulado "Efecto hipoglucemiante de extractos del híbrido  
*Sechium* H387-07 en un modelo de ratones diabéticos"

Nuevo Vallarta, Nayarit; 12 al 14 de noviembre de 2023

**Gustavo A. González Agullar**  
Lider de la Red  
Alfanutra

**Aarón F. González Córdova**  
Coordinador  
de la Red Alfanutra

**Janet Alejandra Gutiérrez Uribe**  
Comité técnico  
académico de  
la Red Alfanutra

**Sonia Guadalupe Sáyago Ayerdi**  
Comité organizador  
del 6º Congreso

**Adrián Hernández Mendoza**  
Comité científico  
del 6º Congreso



## Formato para resumen de trabajos libres

Sólo se aceptarán trabajos enviados al correo electrónico [trabajoslibressmo@gmail.com](mailto:trabajoslibressmo@gmail.com)

Fecha límite de recepción: **13 de agosto de 2024.**

Ver bases en: <http://www.smobesidad.com.mx/cio2024>

Datos personales			
<b>Autor principal:</b>	Dra. Aguiñiga-Sánchez Itzen		
<b>Otros autores:</b>	Biol. Altamirano-Morales Ana María, Biol. Arreola-Gómez Nadia Alejandra, Dr. Santiago-Osorio Edelmiro, Dr. Macias-Zaragoza Víctor Manuel, Dra. Rosado-Pérez Juana, Dra. Arista-Ugalde Taide Laurita, Dr. Mendoza-Núñez Víctor Manuel, Dr. Cadena-Ifiguez Jorge		
<b>Dirección:</b>	Batalla 5 de Mayo S/N, esq. Fuerte de Loreto, Ejercito de Oriente, Iztapalapa, Ciudad de México, México, 09230.		
<b>Teléfono autor principal:</b>	5530854804	<b>E-mail autor principal:</b>	liberitzen@yahoo.com.mx
<b>Centro de trabajo:</b>	Laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia, Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer. Unidad de Investigación en Gerontología Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. Colegio de Postgraduados, Campus San Luis Potosí, Salinas de Hidalgo, México		
Área temática (marcar con una x):			
<b>Clinica</b>	<b>Epidemiológica</b>	<b>Ciencias básicas</b>	<b>Educativa</b>
		X	
Título del trabajo:			
EL EXTRACTO DEL HÍBRIDO DE <i>Sechium</i> H387-07 MEJORA PARÁMETROS BIOQUÍMICOS, ANTROPOMÉTRICOS E HISTOLÓGICOS EN RATONES DIABÉTICOS INDUCIDOS CON ESTREPTOZOTOCINA			

## 14.2 Artículos



Article

# *Sechium* Hybrid Extract Has Hypoglycemic and Lipid Metabolic Control in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice

Itzen Aguiñiga-Sánchez <sup>1,2,3,\*</sup>, Ana María Morales-Altamirano <sup>1</sup>, Edelmiro Santiago-Osorio <sup>1,5</sup>, Juana Rosado-Pérez <sup>3</sup>, Jorge Cadena-Iñiguez <sup>4,5</sup>, Víctor Manuel Mendoza-Núñez <sup>3</sup>, Benny Weiss-Steider <sup>1</sup>, Graciela Gavia García <sup>3</sup>, Taide Laurita Arista-Ugalde <sup>3</sup>, Nadia Alejandra Arreola-Gómez <sup>1</sup>, Ángel Iván Amador-Gómez <sup>1</sup> and Luis Daniel Montiel García <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Hematopoiesis and Leukemia Laboratory, Research Unit on Cell Differentiation and Cancer, FES Zaragoza, National Autonomous University of Mexico, 09230 Mexico City, MEX, Mexico; [amy.morales3107@gmail.com](mailto:amy.morales3107@gmail.com) (A.M.M.A.); [edelmiro@unam.mx](mailto:edelmiro@unam.mx) (E.S.-O.); [steider@unam.mx](mailto:steider@unam.mx) (B.W.-S.); [nadia24444ale@gmail.com](mailto:nadia24444ale@gmail.com) (N.A.A.-G.); [angelivan.98@outlook.com](mailto:angelivan.98@outlook.com) (A.L.A.-G.); [ldmontiel956@gmail.com](mailto:ldmontiel956@gmail.com) (L.D.M.G.)
- <sup>2</sup> Department of Biomedical Sciences, School of Medicine, FES Zaragoza, National Autonomous University of Mexico, Mexico City 09230, Mexico
- <sup>3</sup> Research Unit on Gerontology, FES Zaragoza, National Autonomous University of Mexico, 09230 Mexico City, MEX, Mexico; [juanarosadoperez@gmail.com](mailto:juanarosadoperez@gmail.com) (J.R.P.); [mendovici@unam.mx](mailto:mendovici@unam.mx) (V.M.M.-N.); [ggg1501@hotmail.com](mailto:ggg1501@hotmail.com) (G.G.G.); [tdlarista@gmail.com](mailto:tdlarista@gmail.com) (T.L.A.-U.)
- <sup>4</sup> Postgraduate College, Campus San Luis Potosí, Iturbide No. 73 Street, Salinas de Hidalgo, C.P. 78600 San Luis Potosí, Mexico; [jocadena@colpos.mx](mailto:jocadena@colpos.mx)
- <sup>5</sup> Interdisciplinary Research Group of *Sechium edule* in Mexico (GISeM), Texcoco, Agustín Melgar 10 Street, C.P. 56153 Texcoco, Mexico
- \* Correspondence: [liberitzen@comunidad.unam.mx](mailto:liberitzen@comunidad.unam.mx)

**Abstract:** Diabetes is a chronic metabolic disease caused by hyperglycemia due to a deficiency in insulin production or utilization, leading to multi-organ damage and high morbidity and mortality. Despite the multiple therapeutic options available, diabetes remains one of the leading causes of death, highlighting the ongoing need for new diabetes control options. This study demonstrates, in a streptozotocin induced diabetic mouse model, that the administration of the methanolic extract of the fruit of the *Sechium* H387 07 hybrid acts as a hypoglycemic agent by reducing blood glucose levels, HbA1c, insulin, and insulin resistance. Additionally, it regulates lipid control levels, reduces cardiovascular and atherogenic risk with values similar to those of the drug glibenclamide. *Sechium* H387 07 also improves parameters of the hepatic, renal, and pancreatic profile as reflected by the histological preservation of the islets of Langerhans, hepatocytes, and renal glomeruli. Therefore, the methanolic extract of the *Sechium* H387 07 hybrid functions as a phytopharmaceutical for the control of diabetes and its metabolic complications.

**Keywords:** *Sechium edule*; *Sechium* H387 07 hybrid; diabetes; nutraceuticals; metabolic control; phytochemicals

**Citation:** To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname Last-name

Received: date

Revised: date

Accepted: date

Published: date



Copyright © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Diabetes, according to the World Health Organization [1], is a chronic metabolic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body cannot use it effectively, resulting in a hyperglycemic state. The International Diabetes Federation [2] estimates a global prevalence of 529 million, equivalent to 6.1% of the population [3, 4], making it a significant health issue with annual costs of 966 billion dollars [3]. Moreover, it predisposes individuals to the development of cardiovascular, renal, hepatic, oncological, and neurological diseases [5]. Its etiology is multifactorial, involving