



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EFFECTO DE LA ADICIÓN DE NOPAL (*Opuntia ficus-indica*) A LA DIETA DE RATAS SPRAGUE DAWLEY DIABÉTICAS SOBRE LOS ANALITOS ENERGÉTICOS Y LIPÍDICOS Y LA CITOARQUITECTURA PANCREÁTICA

TESIS QUE PRESENTA:

CYNTIA MICHELLE GONZÁLEZ BORJA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Asesor

MCS Manuel López Rodríguez

Co-asesor

MC Ruy Ortiz Rodríguez

Morelia, Michoacán, México, Agosto de 2022.





UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EFFECTO DE LA ADICIÓN DE NOPAL (*Opuntia ficus-indica*) A
LA DIETA DE RATAS (Sprague Dawley) DIABÉTICAS SOBRE
LOS ANALITOS ENERGÉTICOS Y LIPÍDICOS Y LA
CITOARQUITECTURA PANCREÁTICA**

TESIS QUE PRESENTA

CYNTIA MICHELLE GONZÁLEZ BORJA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA

Morelia, Michoacán, México, agosto de 2022.

DEDICATORIAS

A mi mamá y a mi papá, por protegerme toda la vida, por brindarme su amor siempre y alentarme a ser mejor todos los días, por apoyar durante más de 20 años mi sueño de niña para poder llegar a cumplirlo. Gracias por siempre estar. Sin ustedes no estaría donde estoy ah.

A mis abuelos, Lucha y Marco, por su amor y apoyo durante toda mi vida. Por hacerme sentir importante y amada incondicionalmente. Por apoyar también mi sueño de niña. Por estar siempre presentes en los momentos más importantes.

A todas las ratitas que fueron parte de este trabajo, al igual que a todos los animales utilizados que han dado su vida por la ciencia.

AGRADECIMIENTOS

Al Mtro. Manuel por todo su apoyo tanto académico como personal. Por su paciencia, conocimientos y enseñanza. Por siempre estar al pendiente del experimento, de los animales, y de nosotras. Por toda la confianza.

Al Dr. Ruy porque sin él no hubiese conocido lo grandioso de la investigación. Gracias por sus regaños que me sirvieron como guía y por su paciencia para poder culminar este trabajo.

A Andrea, por ser mi amiga y apoyo durante todo el proceso, por compartir conmigo los mejores y peores momentos, por entenderme y aguantarme también. Por la gran amistad que formamos y que perdurará. Porque sin ti, no hubiese podido llegar hasta donde estamos.

A Paola por enseñarme tanto, por su paciencia, por su apoyo, por su amistad, porque a pesar de los problemas y discusiones, nunca negó su ayuda. Por permitirme trabajar juntos y por confiar tanto en mí. Gracias.

Al Dr. José Miguel Cervantes Alfaro por permitirnos acceder a su laboratorio, por el apoyo y la confianza que brindó a pesar de no conocernos. Por sus atenciones y amabilidad, por todo el conocimiento que nos ofreció. Gracias.

A Josué, Javier, Victor, Denilson, Diana, Adolfo, Alex, Aarón, Kimberly y todos los que nos ayudaron en el proceso, aunque no fuera su obligación. Por el gran apoyo y su amistad. Gracias.

ÍNDICE

Resumen	i
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles	4
2.1.1 Implicaciones económicas, políticas y sociales de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles	5
2.2 Diabetes Mellitus	6
2.2.1 La Diabetes Mellitus en México	7
2.3 Tipos de Diabetes Mellitus	8
2.4 Principales órganos involucrados en la DM	9
2.4.1 Páncreas	9
2.4.2 Hígado	9
2.4.3 Histoarquitectura pancreática y hepática	10
2.5 Fisiopatología de la DM	11
2.6 Tratamientos convencionales para la DM	13
2.7 Tratamientos no convencionales complementarios para la DM	14
2.7.1 Plantas medicinales para el tratamiento de DM	15
2.7.2 El nopal	16
2.8 La rata como modelo experimental	18
2.8.1 Modelos experimentales de la DM en ratas	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. HIPÓTESIS	21
5. OBJETIVOS	21
5.1 Objetivo general	21
5.2 Objetivos específicos	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
7.1 Consumo de alimento y agua de ratas sanas vs diabéticas	26
7.2 Dinámica del comportamiento de la glucosa en ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas	28
7.3 Dinámica del comportamiento del colesterol en ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas	33
7.4 Dinámica del comportamiento de los triglicéridos en ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas	36
7.5 Citoarquitectura pancreática de ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas	38
8. CONCLUSIÓN	42
9. BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Acción de cada insulina según su tipo	13
Tabla 2. Análisis químico proximal de <i>Opuntia ficus-indica</i> y Nutricubos®	23
Tabla 3. Estadísticos descriptivos para las variables consumo de alimento y agua y metabolitos energéticos en ratas diabéticas y sanas	26
Tabla 4. Medias de mínimos cuadrados para los metabolitos energéticos en ratas de acuerdo con su estado fisiológico y dieta	28
Tabla 5. Valores promedio de glucosa sanguínea en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de la fase experimental.	29
Tabla 6. Medias de mínimos cuadrados para la cantidad de células β pancreáticas	39
Tabla 7. Medias de mínimos cuadrados para la cantidad de células α pancreáticas	41
Figura 1. Corte histológico de páncreas de rata Sprague Dawley (10X). Tinción de Gomori	10
Figura 2. Corte histológico de hígado de rata Sprague Dawley (10X). Tinción Hematoxilina y Eosina	11
Figura 3. Curva de tolerancia a la glucosa rata ⁻¹ Sprague Dawley 24 h post-inducción a diabetes con aloxano	23
Figura 4. Predicción a través de los estimadores de la regresión lineal y cuadrática de la dinámica de la glucosa sanguínea en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada	30
Figura 5. Dinámica del consumo de alimento rata ⁻¹ establecido a partir de los coeficientes de la regresión cuadrática de acuerdo con grupo y días de la fase experimental.	31
Figura 6. Predicción a través de los estimadores de la regresión cuadrática de la dinámica del consumo de alimento y glucosa sanguínea en ratas diabéticas de acuerdo con el día de la fase experimental.	32
Figura 7. Medias de mínimos cuadrados de Colesterol total en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada	35
Figura 8. Medias de mínimos cuadrados de triglicéridos en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada	37
Figura 9. A) Islotes de Langerhans de rata diabética (10X); B) Islotes de Langerhans en rata diabética con consumo de nopal (10X); C) Islotes de Langerhans en rata sana (10X); D) Islote de Langerhans de rata diabética (63X); E) Islote de Langerhans en rata diabética con consumo de nopal (63X); F) Islote de Langerhans en rata sana (63X).	40

RESUMEN

Dentro de las principales Enfermedades Crónico-degenerativas No Transmisibles (ECNT) se encuentra la Diabetes Mellitus (DM); principal causa de muertes prematuras en el mundo. La DM se define como un grupo de alteraciones del metabolismo de la glucosa y se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la alteración en la acción o secreción de insulina. Esta enfermedad se clasifica principalmente en tres tipos: tipo I o insulino dependiente, tipo II o no insulino dependiente y gestacional. Por su importancia en la salud pública se investigan distintos tratamientos para el control de la glucemia en individuos que presentan esta patología, por ejemplo, el uso de plantas medicinales, dentro de las cuales el nopal (*Opuntia ficus-indica*) ha adquirido relevancia por sus efectos hipoglucemiantes y su propiedad antioxidante. En la mayoría de las investigaciones sobre DM (fisiopatología y/o tratamientos) se utilizan principalmente los modelos biológicos en los que están incluidas las ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), ello debido a su similitud metabólica con el humano. Sin embargo, para dichas investigaciones se ha requerido de la inducción a DM en estos animales mediante la administración ya sea de estreptozotocina o aloxano. Para el caso de esta investigación se optó por utilizar el aloxano; compuesto químico que destruyen selectivamente las células β pancreáticas, generando DM tipo I y, además, existen pocos estudios con animales inducidos a DM con aloxano. Por ello el objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de *O. ficus-indica* sobre los analitos energéticos y los cambios en la citoarquitectura pancreática post-inducción a DM con aloxano. Se utilizaron 25 ratas (Sprague Dawley) macho seleccionados al azar; la edad y el peso vivo promedio de estos animales fue de 90 ± 10 días y 350 ± 35 g. Con el total de ratas se formaron cinco grupos ($n=5$ grupo⁻¹): G1 o testigo, ratas sanas bajo una dieta a base de alimento comercial específico para estos animales (Nutricubo®); G2, ratas sanas expuestas a Nutricubo® más nopal (*OFI*) en base fresca (BF); G3, ratas inducidas a DM tipo I con tratamiento de insulina y una dieta conformada únicamente con Nutricubo®; G4, ratas inducidas a DM tipo I, tratadas con insulina y bajo dieta compuesta por Nutricubo® más nopal y, G5, ratas inducidas a DM tipo I alimentadas con Nutricubo® y eutanasiadas a 48 h post-inducción a DM. Se evaluó rata⁻¹ grupo⁻¹ consumo de alimento (CA) y agua (CAg), glucosa sanguínea (GS), colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y citoarquitectura pancreática. Las muestras sanguíneas para la determinación de los analitos energéticos se obtuvieron de la vena caudal en los días 1, 8, 15 y 22 rata⁻¹ y la muestra de páncreas se obtuvo inmediatamente después de la eutanasia (día 28 de la fase experimental). La información recabada se analizó a través de la metodología de mediciones repetidas y la diferencias entre grupos se obtuvo mediante la prueba de medias de mínimos cuadrados (LsMeans) a un $\alpha < 0.05$. Se encontró que los grupos de ratas DM mostraron concentraciones de GS, CT y TG superiores ($p < 0.05$) al de los grupos de ratas sanas independientemente del consumo de nopal o no. En cuanto al número de células β pancreáticas, el G3 mostró menor cantidad de estas células vs el resto de los grupos ($p < 0.05$) analizados. Mientras que, el número promedio de células α fue mayor en ratas diabéticas ($p < 0.05$). La adición de nopal (*O. ficus-indica*) a la dieta de ratas diabéticas no disminuye los niveles de glucemia a tal grado que pudiera relacionarse con el control de la hiperglicemia, además de la aparente regeneración de las células β pancreáticas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, rata, hiperglucemia, aloxano, células pancreáticas.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is one of the main Non-Communicable Chronic Degenerative Diseases (NCD) the main cause of premature deaths in the world. DM is defined as a group of alterations in glucose metabolism and is characterized by chronic hyperglycemia due to alterations in insulin action or secretion. This disease is mainly classified into three types: type I or insulin-dependent, type II or non-insulin-dependent and gestational. Due to its importance in public health, different treatments are being investigated for glycemic control in individuals with this pathology, for example, the use of medicinal plants, among which nopal (*Opuntia ficus-indica*) has acquired relevance due to its hypoglycemic effects and its antioxidant property. Most research on DM (pathophysiology and/or treatments) mainly uses biological models in which laboratory rats (*Rattus norvegicus*) are included, due to their metabolic similarity with humans. However, for such research, induction of DM has been required in these animals through the administration of either streptozotocin or alloxan. In the case of this research, we chose to use alloxan; a chemical compound that selectively destroys pancreatic β -cells, generating type I DM and, in addition, there are few studies with animals induced to DM with alloxan. Therefore, the aim of this work was to determine the effect of *O. ficus-indica* on energetic analytes and changes in pancreatic cytoarchitecture post-induction to DM with alloxan. Twenty-five randomly selected male (Sprague Dawley) rats were used; the average age and live weight of these animals were 90 ± 10 days and 350 ± 35 g. Five groups were formed with the total number of rats ($n=5$ group⁻¹): G1 or control, healthy rats on a diet based on specific commercial food for these animals (Nutricube®); G2, healthy rats exposed to Nutricube® plus nopal (*O. ficus-indica*) in fresh base (BF); G3, rats induced to type I DM with insulin treatment and a diet composed only of Nutricube®; G4, rats induced to type I DM, treated with insulin and under a diet composed of Nutricube® plus nopal and, G5, rats induced to type I DM fed with Nutricube® and euthanized at 48 h post-induction to DM. Rat⁻¹ group⁻¹ food (CA) and water (CAg) consumption, blood glucose (GS), total cholesterol (CT), triglycerides (TG) and pancreatic cytoarchitecture were evaluated. Blood samples for the determination of the energetic analytes were obtained from the caudal vein on days 1, 8, 15 and 22 rat⁻¹ and the pancreas sample was taken immediately after euthanasia (day 28 of the experimental phase). The information collected was analyzed through repeated measurements methodology and the differences between groups were obtained by least squares means test (LsMeans) at an $\alpha < 0.05$. It was found that the groups of DM rats showed higher GS, TC and TG concentrations ($p < 0.05$) than that of the groups of healthy rats regardless of nopal consumption or not. Regarding the number of pancreatic β -cells, G3 showed lower numbers of these cells vs. the rest of the groups ($p < 0.05$) analyzed. Whereas the average number of α -cells was higher in diabetic rats ($p < 0.05$). The addition of nopal (*O. ficus-indica*) to the diet of diabetic rats does not decrease blood glucose levels to such a degree that it could be related to the control of hyperglycemia, in addition to the apparent regeneration of pancreatic β -cells.

Key words: Diabetes Mellitus, rat, hyperglycemia, alloxan, pancreatic cells.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles (ECNT) son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo; al año causan la muerte de alrededor de 15 millones de personas entre 30-69 años y la mayor prevalencia (75% del total de las muertes por ECNT) se registra en los países de bajos y medianos ingresos. En cuanto a las principales ECNT se encuentran las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus (DM) (OMS, 2021).

Dentro de los costos más elevados de los sistemas de salud a nivel mundial se encuentra el tratamiento de las ECNT (Serra *et al.*, 2018); pero, además, estas enfermedades ponen en riesgo la economía de las familias, ya que los gastos por atención médica y tratamientos continuamente se incrementan, obstaculizando así las iniciativas de reducción de la pobreza en los países de ingresos bajos. Aunado a ello, las personas con mayor vulnerabilidad son las socialmente desfavorecidas ya que están más expuestas a productos nocivos o a hábitos alimenticios no adecuados que predisponen o desencadenan estas enfermedades (OMS, 2021).

Como ya se mencionó, la DM es una de las principales ECNT que causa la mayoría de las muertes prematuras en el mundo. Esta enfermedad se puede definir como un grupo de alteraciones del metabolismo de la glucosa que se caracteriza por una hiperglucemia crónica (>100 mg/dl preprandial), debido a una alteración en la acción o secreción de la insulina (Rojas *et al.*, 2012).

En México, la prevalencia de DM fue de 8.4% en el 2016 (Federación Mexicana de Diabetes, 2018); en el 2019, se registraron entre 10 a 20 millones de personas (9-12% respectivamente) de la población total con diabetes; estimándose que para el 2045 existan 22.3 millones de personas que padezcan DM (Federación Internacional de Diabetes, 2019). Además de este incremento de DM en la población, en México esta enfermedad es considerada como la tercera causa de muerte (13.9%) más común en el país (INEGI, 2020).

La DM se divide principalmente en tres tipos: tipo I o insulinodependiente, tipo II o no insulinodependiente y gestacional. En estos tres tipos existe una alteración en la secreción o utilización de la insulina. Siendo la insulina una de las hormonas encargadas del acceso a la glucosa que se obtienen de los alimentos hacia el interior de las células de todo el organismo para que pueda ser utilizada en el metabolismo de estas. En la DM puede ocurrir lo siguiente: que la insulina no se produzca o que no se produzca en cantidad suficiente o que no se pueda utilizar; aspectos de los cuales va a depender el tipo de diabetes que se presente; pero, en los tres casos la glucosa seguirá circulando en la sangre (Montagna *et al.*, 2010; Federación Internacional de Diabetes, 2019) y origina en el organismo una hiperglucemia (>100 mg/dl preprandial), misma que puede provocar daños en tejido nervioso, retinopatías y nefropatías, principalmente (Cervantes-Villagrana y Presno-Bernal, 2013).

El páncreas juega un papel preponderante dentro de la regulación de la insulina, puesto que es la glándula encargada de la producción de esta hormona y su función principal es la regulación de la glucosa en la sangre; por ello se le considera la llave para el paso de este carbohidrato hacia las células. En el hígado la insulina favorece la captación y almacenamiento de glucosa, pero también se inhibe su producción. Además, en este órgano se incrementa la síntesis de glucógeno y de ácidos grasos, por lo que el páncreas e hígado están sumamente relacionados en el metabolismo y regulación de la glucosa (Hall, 2007).

En la actualidad se investigan distintos tratamientos alternativos para el control de la glucemia en pacientes que padecen DM. Puesto que, el conocimiento de la fisiopatología de enfermedades crónicas no transmisibles ha hecho que la dieta, los estilos de vida saludables y el autocuidado sean la parte fundamental de las estrategias para su prevención, esto se debe en parte a que la terapéutica farmacológica tradicional puede traer consigo efectos adversos no deseados, por lo que se prefieren nuevas alternativas con menores efectos adversos, más seguras y con la misma efectividad (Rojas *et al.*, 2015).

En general, los tratamientos convencionales para la DM incluyen: dieta adecuada, ejercicio físico, educación diabetogénica y administración de fármacos

(hipoglucemiantes y/o insulina), si así se requiere (Mediavilla, 2002; Montagna *et al.*, 2010). Sin embargo, entre las nuevas alternativas terapéuticas se encuentra el uso de plantas medicinales (Federación Internacional de Diabetes, 2019; Cuenca-Villalobos *et al.*, 2020). De aquí el término "nutracéutico", establecido para referirse a ciertos componentes de las plantas con propiedades farmacológicas específicas (Pérez, 2006).

Es un hecho que el uso de plantas medicinales se ha extendido desde las comunidades rurales hasta las ciudades, tanto que la OMS ha reconocido este tipo de medicina tradicional dando lugar así al estudio e investigación de los nutracéuticos para conocer sus verdaderos beneficios y en ciertos casos, las posibles complicaciones y contraindicaciones para su uso (Gallego y Ferreira, 2015; Cuenca-Villalobos *et al.*, 2020).

Un nutracéutico bastante utilizado en México es el nopal (*O. ficus-indica*) el cual ha demostrado ser una alternativa viable tanto en la alimentación animal como humana; por su efecto hipoglucemiante (Ortiz *et al.*, 2017). En países como Korea, Italia y México se han estudiado los efectos de esta variedad, tanto de sus cladodios como de sus frutos, reportando efectos positivos sobre la hiperglucemia, acidosis y aterosclerosis; así como facilitar la digestión, estimular el proceso de desintoxicación y poseer capacidad antioxidante (Guevara, 2009).

En este sentido, el nopal (*O. ficus-indica*) es una cactácea de bajo costo, autóctona de México y utilizada para el control de la hiperglucemia tanto en animales como en humanos. Por ello el objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de esta cactácea sobre los cambios en la citoarquitectura pancreática post-inducción en un modelo experimental de DM.

2. ANTECEDENTES

2.1 Enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles (ECNT) son un grupo de enfermedades que no son causadas por una infección, es decir, que se dan como resultado de la combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales generando una necesidad de tratamientos y cuidados a largo plazo (OPS, 2021; OMS, 2021). Además, es importante destacar que este tipo de enfermedades (ECNT), son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo; al año las ECNT causan la muerte de alrededor de 15 millones de personas entre 30-69 años y la mayor prevalencia (75% del total de las muertes por ECNT) se registra en los países de bajos y medianos ingresos (OMS, 2021).

En lo que respecta a las principales ECNT se encuentran las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus (DM), las cuales son la causa de más del 80% de todas las muertes prematuras por ECNT. En este sentido, mundialmente las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte (17.9 millones de muertes al año), seguidas del cáncer (9 millones) y de las enfermedades respiratorias (3.9 millones) y en cuarto lugar se encuentra la diabetes (1.6 millones de muertes al año) (OMS, 2021). Como se puede observar, estas cuatro ECNT producen al año aproximadamente 32.4 millones de muertes humanas. Por ello, el tratamiento de este tipo de enfermedades actualmente constituye uno de los principales retos de los sistemas de salud a nivel mundial; no únicamente por la discapacidad y muertes que genera, sino porque, además, estas enfermedades afectan a los individuos independientemente de la edad y género, región, país o grado de desarrollo (Serra *et al.*, 2018).

2.1.1 Implicaciones económicas, políticas y sociales de las Enfermedades Crónicas No Trasmisibles

El tratamiento de las ECNT representan uno de los costos más elevados para los sistemas de salud a nivel mundial (Serra *et al.*, 2018); pero, además, estas enfermedades ponen en peligro la economía de las familias ya que los gastos por atención médica y tratamientos continuamente se incrementan, influyendo de forma negativa sobre las iniciativas dirigidas a la reducción de la pobreza en los países de ingresos bajos. Aunado a ello, las personas con mayor vulnerabilidad son principalmente las socialmente desfavorecidas ya que corren un mayor riesgo de exposición a productos nocivos que desencadenan estas enfermedades, o a prácticas alimentarias no adecuadas (OMS, 2021). Por estas razones, la OMS junto con la Asamblea General de las Naciones Unidas se comprometieron a reducir las muertes por ECNT en un 33% para el 2030, a través de planes de control y prevención a nivel mundial (Serra *et al.*, 2018).

Para el caso de Latinoamérica y el Caribe, la OPS implementó el “Plan de acción para la prevención y el control de las ECNT en las Américas 2013-2019” en el cual se buscó reducir la morbilidad y mortalidad de las cuatro principales enfermedades de este tipo. Además, implementar acciones para reducir al mínimo la exposición a los factores predisponentes y aumentar la exposición a factores protectores para reducir la carga socioeconómica, esto mediante enfoques multisectoriales (OPS, 2014). Sin embargo, aún no se ha logrado la concientización de la población, impidiendo así la mejoría respecto a las ECNT. Por lo que, aún es necesaria la educación continua sobre estas enfermedades abarcando distintos sectores como el sector salud, el gobierno, el sector educativo y la población (Córdova-Villalobos, 2008; Serra *et al.*, 2018).

El impacto en la economía de las ECNT, específicamente en lo que se refiere a DM, se puede medir en términos de costos directos e indirectos: los costos directos, se relacionan al gasto por consultas, medicamentos y hospitalización por descompensación; aspectos que desde el cálculo de los costos económicos, son cuantiosos y pueden variar desde 242 dólares en México a 11,917 dólares en los Estados Unidos, mismos que no incluyen gastos por complicaciones, tales como: nefropatía diabética, enfermedades cardiovasculares, neuropatías, enfermedad

vascular periférica, entre otras. Complicaciones que solo son consideradas para la atención en instituciones públicas de salud. Por otro lado, los costos indirectos, están relacionados a gastos por mortalidad prematura o discapacidad permanente (Ayala *et al.*, 2020).

Durante el período 2006-2015, los cálculos de pérdidas acumulativas del producto interno bruto (PIB) de Argentina, Brasil, Colombia y México causada únicamente por cardiopatías, accidentes cerebrovasculares y DM fue de 13,540 millones de dólares. En Brasil, que representa la segunda economía más importante del continente americano, el costo entre el tratamiento y la pérdida de productividad causada por este tipo de enfermedades fue de 72,000 millones de dólares. Para México (el tercer país más grande de la de la región de acuerdo a el tamaño de su población y su economía), se calcula que, si las ECNT siguen incrementando conforme a lo proyectado, el presupuesto sanitario tendría que incrementarse entre el 5% y 7% cada año (FAO, 2011). Para contextualizar dicha magnitud del gasto ocasionado por este tipo de enfermedades, el gasto educativo es la erogación más grande que realiza el gobierno federal, por arriba del 15.0% del Presupuesto de Egresos de la Federación o alrededor de 3.8% del Producto Interno Bruto (CIEP, 2016).

Los costos directos en México representan el 45.0% del monto total destinado a la atención de la DM (3 billones y medio de dólares anuales), donde el 50.0% del costo de tratamiento es cubierto por el paciente o su familia, y el resto por las instancias de salud. Por su parte, los costos indirectos de las tres principales instancias de salud pública en el país representan un total de 4.3 billones de dólares anuales (55.0% del monto total de la atención a la DM) (Ayala *et al.*, 2020).

2.2 Diabetes Mellitus

Como ya se mencionó anteriormente, la diabetes mellitus es una de las principales ECNT que causa la mayoría de las muertes prematuras en el mundo. Esta enfermedad se puede definir como un grupo de alteraciones del metabolismo de la glucosa que se caracteriza por una hiperglucemia crónica (>100 mg/dl preprandial), debido a una alteración en la acción o secreción de la insulina (Rojas *et al.*, 2012) y, la insulina es una hormona producida por los islotes de Langerhans en el páncreas.

La insulina es la encargada del acceso a la glucosa que se obtienen de los alimentos hacia al interior de las células de todo el organismo para que pueda ser utilizada en el metabolismo energético. En la DM no se produce esta hormona, no hay suficiente o no puede utilizarse, dependiendo del tipo de diabetes que se presente, provocando que la glucosa siga circulando en la sangre (Montagna *et al.*, 2010; Federación Internacional de Diabetes, 2019); por lo tanto, una hiperglucemia (>100 mg/dl preprandial) pueden provocar daños en tejido nervioso, retinopatías y nefropatías, principalmente (Cervantes-Villagrana y Presno-Bernal, 2013).

2.2.1 La Diabetes Mellitus en México

En cuanto a las estadísticas de la DM, la OMS, establece que es una de las enfermedades no transmisibles más importantes. Para el 2019, aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo padecían diabetes y se estima que para el 2030 se llegue hasta 578 millones y 700 millones para el año 2045 si se continua con esta tendencia (Federación Internacional de Diabetes, 2019).

En México, en el 2016, la prevalencia de DM era de 8.4% de la población (Federación Mexicana de Diabetes, 2018); en el 2019, se calculó que entre 10 a 20 millones de personas (9-12% de la población total) eran diabéticas y se estima que para el 2045 existan 22.3 millones de personas que padezcan DM (Federación Internacional de Diabetes, 2019). Con respecto a la DM gestacional, se establece que entre el 8.0 y 12.0% de los embarazos en el país presentan complicaciones debidos a este padecimiento, cifra que al igual que los otros tipos de DM continua en aumento (Medina-Pérez, 2017).

En el periodo 2006-2016, la prevalencia nacional de diabetes fue similar: 14.4 y 13.7%, respectivamente. Sin embargo, los casos de diabetes aumentaron de 7.3 a 9.1 millones; este aumento de casos está asociado con el crecimiento poblacional y no con un aumento en el riesgo de diabetes. Por otra parte, el porcentaje de pacientes no diagnosticados se redujo de 50 a 30%, lo que sugiere un avance en la detección oportuna de esta patología; entre las estrategias de detección oportuna se encuentran: campañas de difusión para su autocuidado y detección y capacitación del personal de salud para diagnosticarla. No obstante, las autoridades de salud del país debe revisar:

la operación de las estrategias de diagnóstico oportuno en adultos jóvenes y las políticas para aumentar el consumo de alimentos saludables y la actividad física para mejorar el control de la diabetes y disminuir su incidencia (Basto-Abreu *et al.*, 2020). Dado, la relación entre la DM y la mortalidad en México, de acuerdo con el INEGI (2020), provocó que esta enfermedad sea la tercera causa de muerte más común en el país (13.9%), el segundo y primer lugar les pertenece a las muertes por COVID-19 (18.5%) y enfermedades cardiovasculares (20.2%), respectivamente.

2.3 Tipos de Diabetes Mellitus

En cuanto a los tipos de DM, se puede clasificar a grandes rasgos en tres tipos: tipo I (DM I), tipo II (DM II) y gestacional. La DM I, también conocida como insulino dependiente, se caracteriza por la destrucción total o parcial por un proceso autoinmune de las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas, dando como consecuencia, la incapacidad de producir insulina. Este tipo de diabetes se puede presentar a cualquier edad, aunque es más común que se presente durante la niñez o la adolescencia (Rojas *et al.*, 2012; Ferraro *et al.*, 2013).

En lo referente a la DM II, esta se caracteriza por una hiperglucemia crónica causada por la insuficiente producción de insulina y/o falta de respuesta para su utilización (Federación Internacional de Diabetes, 2019), que posteriormente puede provocar otro tipo de problemas cardiovasculares y renales (Rafael-Heredia e Iglesias-Osores, 2020). La mayor incidencia de DM II es en la edad adulta, aunque se ha observado un incremento en la cantidad de pacientes a edades más tempranas (Federación Internacional de Diabetes, 2019).

Finalmente, la DM gestacional, se puede definir como cualquier grado de intolerancia a la glucosa identificado por primera vez en el embarazo (Barquilla, 2017). Esta resistencia se da como consecuencia de una elevación de las hormonas placentarias (lactógeno humano placentario, progesterona, cortisol, prolactina); esto y el daño en la función de las células β del páncreas por las altas demandas de insulina durante el embarazo son los principales mecanismos que inducen la generación de este tipo de diabetes (Medina-Pérez *et al.*, 2017).

2.4 Principales órganos involucrados en la DM

2.4.1 Páncreas

El páncreas es una glándula mixta elongada de consistencia blanda y coloración gris-rosada que se encuentra en la cavidad abdominal adyacente a la primera asa duodenal. Está constituido por dos tipos de tejido glandular bien diferenciados. La mayor porción del parénquima lo constituye el tejido exocrino que secreta enzimas digestivas hacia el duodeno (Vázquez, 2015). Luego la porción minoritaria es el tejido endócrino, que corresponde, los islotes de Langerhans, los cuales poseen distintos tipos celulares que liberan hormonas hacia el torrente sanguíneo entre ellas, la insulina y el glucagón (encargadas del metabolismo energético). En el ser humano existen alrededor de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans (Hall, 2007), que representan aproximadamente el 1.0% del peso de la glándula (Olvera-Granados *et al.*, 2008).

Como ya se mencionó anteriormente, el páncreas se encarga de la producción de insulina. Esta hormona es un polipéptido de dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos conectadas por puentes disulfuro (Olivares y Arellano, 2008). Su función principal es la regulación de la glucosa en la sangre, ya que es la llave para el paso de este carbohidrato hacia las células, sin embargo, sus funciones pueden clasificarse de acuerdo con su tiempo de acción. La captación de glucosa es de acción rápida; como acción intermedia causa la síntesis de proteínas y a la vez, la disminución de su degradación, y como acción tardía se encuentra el aumento de la transcripción. En el hígado la insulina favorece la captación, el almacenamiento de glucosa y la inhibición de su producción, además de que aumenta la síntesis de glucógeno y de ácidos grasos, por lo que estos órganos (páncreas e hígado) están sumamente relacionados (Hall, 2007).

2.4.2 Hígado

El hígado es el órgano interno más grande del organismo. Su función principal es tomar los nutrientes para almacenarlos y proveer a otros órganos de esos nutrientes. Entre sus funciones se destaca el almacenar glucosa en forma de glucógeno hepático, esto lo realiza mediante el proceso de gluconeogénesis, de igual manera libera glucosa a la circulación sanguínea a partir del proceso de glucogenólisis. Al mismo tiempo este

órgano atrapa sustancias dañinas, como las drogas, o incluso microorganismos que provienen del sistema porta; en otras palabras, puede decirse que también es un órgano de limpieza o depuración. Una alteración común en el hígado de pacientes con DM es el hígado graso no alcohólico, esta alteración se relaciona también con otras como son: dislipemia, hipertrigliceridemia, e hipertensión arterial (Hall, 2007; Ramadori *et al.*, 2008).

2.4.3 Histoarquitectura pancreática y hepática

El tejido endocrino del páncreas contiene cuatro tipos celulares diferentes: células productoras de insulina (β), que representan 70%; células productoras de glucagón (α), que representan 20% (Hall, 2007); las células productoras de somatostatina (δ), que representan entre 5 a 10%, y las células productoras del polipéptido pancreático (PP), que abarcan alrededor de 2% (Riccillo, 2007). Estos grupos están englobados en una estructura altamente organizada, donde las células β están en el interior del islote y el resto de los grupos celulares se encuentra en la periferia (Figura 1) (Olvera-Granados *et al.*, 2008).

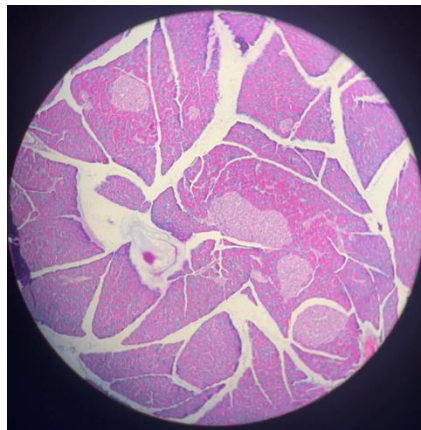


Figura 1. Corte histológico de páncreas de rata Sprague Dawley (10X). Tinción de Gomori.

Por otro lado, en el hígado la unidad funcional es el lobulillo hepático. Cada lobulillo presenta una forma hexagonal y en cada esquina del hexágono se encuentra una triada portal (vena porta interlobulillar, arteria hepática interlobulillar y conducto biliar). La base del lobulillo está compuesta por hepatocitos (70-80% del hígado), que tienen membranas apicales y basolaterales fisiológicamente distintas (Ramadori *et al.*, 2008). El espacio entre el lumen sinusoidal y la membrana basolateral circundante de los hepatocitos se denomina espacio de Disse. Este espacio está ocupado por microvellosidades que se extienden desde la membrana basolateral de los hepatocitos y que se comunican con el capilar, permitiendo que el hepatocito llegue a su suministro de sangre. El espacio de Disse alberga una matriz extracelular compuesta por una variedad de colágenos, proteoglicanos y otras proteínas que ayudan a proporcionar un andamiaje a los hepatocitos, lobulillos y lóbulos en su conjunto. Además, también contiene células de Kupffer (macrófagos hepáticos) y células Ito (células estrelladas) que ayudan como sistema de defensa (Figura 2) (Kalra *et al.*, 2021).

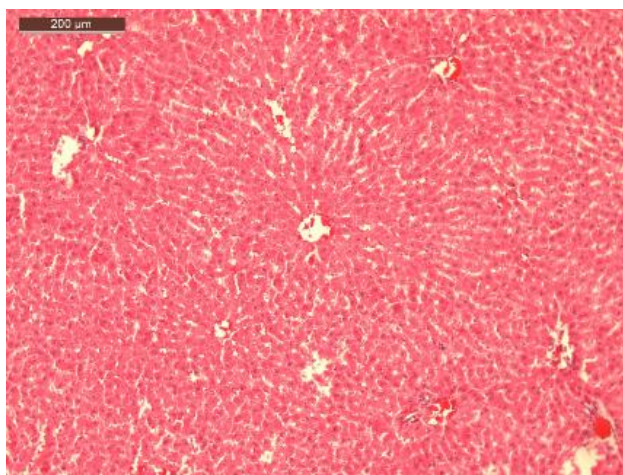


Figura 2. Corte histológico de hígado de rata Sprague Dawley (10X). Tinción Hematoxilina y Eosina.

2.5 Fisiopatología de la DM

Cuando la capacidad para secretar insulina disminuye, se presenta la hiperglucemia, que puede propiciar la acumulación de radicales libres a través de la auto oxidación y de la glucosilación no enzimática de las proteínas. Por tanto, la generación de radicales libres a partir de las citoquinas que se generan en el proceso autoinmune junto con la cronicidad de la enfermedad, hacen que el paciente diabético esté expuesto a un

aumento del estrés oxidativo, ocasionando daños a biomoléculas como los lípidos, carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos y macromoléculas del tejido conectivo, interfiriendo de esta manera con la función celular (Olvera-Granados *et al.*, 2008).

En condiciones de hiperglucemia (como en el caso de la DM), el 30% de la glucosa no es fosforilada por la hexocinasa y se dirige a la vía de los polioles, lo que genera sorbitol y posteriormente fructosa. La vía de los polioles contribuye a generar un exceso de radicales libres, ya que la primera enzima, la 'aldosa reductasa', requiere de NAD(P)H para su actividad, pero esta coenzima reducida la emplea el sistema antioxidante del glutatión y si no se puede regenerar el glutatión reducido, el sistema deja de funcionar. Ante esto, el exceso de fructosa puede transformarse en fructosa-3-fosfato y 3-deoxyglucosona, que resulta ser un metabolito no utilizable por la vía glucolítica, lo que da como resultado que se acumulen los metabolitos, mismos que ocasionan daño en diversos órganos y tejidos, uno de los primeros que se daña es el ojo (Ottum y Mistry, 2015).

En órganos y tejidos que no requieren insulina para la captación de la glucosa se presentan las principales complicaciones crónicas en condiciones de hiperglucemia, debido a que la glucosa intracelular se transforma en fructosa por la vía del sorbitol (vía de los polioles), en la cual se utilizan 2 enzimas: la primera es la 'aldosa reductasa' (AR) que se activa cuando existen altos niveles de glucosa, y que reduce de forma irreversible este monosacárido formando sorbitol, para que esto ocurra se utiliza como coenzima la nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH); la segunda enzima es la 'sorbitol deshidrogenasa' (SDH), que cataliza la transformación del sorbitol a fructosa con la formación de nicotinamida adeninucleótido reducido (NADH) (Chávez *et al.*, 2016).

Hablando de la histoarquitectura, esta enfermedad (DM) se asocia que en el hígado existan cambios en los lípidos hepáticos, además de necrosis de los hepatocitos, infiltración leucocitaria y desarrollo de fibrosis (Ramadori *et al.*, 2008). Y en el páncreas se encuentra el número de células β por debajo de su porcentaje normal (70%).

2.6 Tratamientos convencionales para la DM

En general, el tratamiento para la DM debe abarcar ciertos aspectos, los cuales son: dieta adecuada, ejercicio físico, educación diabetogénica y administración de fármacos (hipoglucemiantes y/o insulina), si así se requiere (Mediavilla, 2002; Montagna *et al.*, 2010). Puesto que, el objetivo de estos tratamientos es mantener el valor glicémico a entre 70-126 mg/dL de glucosa preprandial para evitar complicaciones u otros padecimientos (Licea, 2006).

Dentro de los tratamientos, citados anteriormente, la administración de insulina dependerá de cada paciente, sin embargo, en todos los casos las dosis administradas deberán acercarse a la producción normal de insulina por las células β del páncreas. No obstante, existen distintos tipos de insulina (Tabla 1) exógena, mismos que están determinados por el tipo de acción que ejercen en el organismo como son: rápida, corta, prolongada e intermedia (Licea, 2006; Montagna *et al.*, 2010). Así mismo el número de dosis de insulina y el lapso entre cada una dependerá del tipo de insulina que se deba administrar y la severidad de la DM en cada paciente (Ferraro *et al.*, 2013).

Tabla 1. Acción de cada insulina según su tipo.

Tipo	Inicio	Pico de acción	Duración
Acción rápida	15 minutos	30-60 minutos	3-4 h
Acción corta	30 minutos	2-3 h	6-8 h
Acción intermedia	1-2 h	6-12 h	8-22 h
Acción prolongada	1-2 h	-	24 h

Fuente: Ferraro *et al.*, 2013

De acuerdo con el tipo de acción de la insulina se clasifica en: insulinas de acción rápida de las cuales se encuentran la insulina aspártica, lispro y glulisina; las de acción prolongada como la insulina glargina y la detemir (Montagna *et al.*, 2010); de acción intermedia se encuentra la NPH o insulina isófana (Saéz de la Fuente *et al.*, 2008), y dentro de las insulinas de acción corta se encuentra la insulina humana regular (Licea, 2006).

Además de la insulina, existen otros fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento de la DM como son los hipoglucemiantes, mismos que se clasifican en cinco tipos: sulfonilureas (glibornuride, gliclazide, glimepiride, gliopizide, glyburide y

glycopyramide), glinidas (nateglinde, repaglinde y mitiglinid), biguanidas (metformina), tiazolidinedionas (rosiglitazone y pioglitazone) e inhibidores de α -glucosidasa. Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina a largo plazo; las glinidas, las biguanidas y las tiazolidinedionas reducen la producción hepática de insulina; y los inhibidores de α -glucosidasa reducen la absorción de carbohidratos intestinales (Rodríguez-Rivera *et al.*, 2017; Rojas y Villata, 2017).

2.7 Tratamientos no convencionales complementarios para la DM

Aún y cuando existen tratamientos convencionales para la DM, tales como insulina o hipoglucemiantes, en la actualidad se investigan distintos tratamientos alternativos para el control de la glucemia en pacientes que padecen DM. Puesto que, el conocimiento de la fisiopatología de enfermedades crónicas no transmisibles ha hecho que la dieta, los estilos de vida saludables y el autocuidado hagan parte de las estrategias para su prevención, esto se debe a que la terapéutica farmacológica tradicional puede traer consigo efectos adversos no deseados, por lo que se prefieren nuevas alternativas menos lesivas, más seguras y con la misma efectividad (Rojas *et al.*, 2015). Entre las nuevas alternativas terapéuticas se encuentra el uso de plantas medicinales (Federación Internacional de Diabetes, 2019; Cuenca-Villalobos *et al.*, 2020). De aquí el término "nutracéutico", establecido para referirse a ciertos componentes de las plantas con propiedades farmacológicas (Pérez, 2006).

La introducción formal del término nutracéutico fue planteada por el Dr. Stephen DeFelice en 1989, el cual combina dos términos básicos: nutricional y farmacéutico. Es decir, "un alimento (o parte de este) que proporciona beneficios a la salud, que incluye la prevención y/o tratamiento de una enfermedad". Así, los productos nutracéuticos pueden ser: nutrientes aislados, suplementos dietarios e incluso, productos diseñados genéticamente" (González *et al.*, 2013).

Varios nutracéuticos han sido estudiados y han demostrado ser eficaces en el control y tratamiento de enfermedades metabólicas como la DM, la eficacia del uso de estos se ha demostrado en la práctica clínica y se ha dirigido a determinar la modificación de valores bioquímicos favorablemente, además se han determinado los componentes

de los nutraceuticos y su efecto en la fisiopatología de varias enfermedades como la diabetes (Davi *et al.*, 2010).

Ante el reconocimiento terapéutico de los nutraceuticos, las ciencias de la salud han realizado diversas investigaciones para ofrecer alternativas complementarias a los tratamientos empleados en el manejo de la diabetes y cuyo fin es mejorar la calidad de vida de las personas que cursan esta enfermedad. Partiendo de la hipótesis que el consumo de estos componentes logra una atenuación en la hiperglucemia sanguínea y con esto, disminuir la generación de radicales libres. Como ejemplos de plantas que pueden atenuar la hiperglucemia se encuentra: Aloe Vera, la metil-hidroxi-chalcona (compuesto presente en la canela), que es capaz de favorecer la captación de glucosa al interior de la célula a través de la fosfatasa de tirosina, enzima implicada en la señalización de la insulina (Suárez-Diéguez *et al.*, 2018).

Es un hecho que el uso de plantas medicinales se ha extendido desde las comunidades rurales hasta las ciudades, tanto que la OMS ha reconocido este tipo de medicina tradicional dando lugar así al estudio e investigación de los nutraceuticos para conocer sus verdaderos beneficios y en ciertos casos, sus complicaciones y advertencias (Gallego y Ferreira, 2015; Cuenca-Villalobos *et al.*, 2020).

2.7.1 Plantas medicinales para el tratamiento de DM

Una de las plantas comúnmente utilizadas como tratamiento para DM es la planta de insulina (*Costus igneus*), esta planta es conocida comúnmente como planta de la insulina, *costus* ardiente, escalera y byera en espiral. Es originaria de Centro y Sudamérica y tradicionalmente se utiliza como planta ornamental (Guzmán *et al.*, 2017). Sacoto y Cabrera (2014) establecieron que esta planta demuestra su efectividad para controlar los valores de glucosa en sangre sin algún reporte de toxicidad, sin embargo, recalcan que es necesario que se realicen más investigaciones con *Costus igneus*.

Por otro lado, López (2006) menciona otras plantas como la goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus* L.); puesto que además de hipoglucemiante, también es hipocolesterolémico. Otras plantas referidas por estos investigadores, con efecto

hipoglucemiante, son: Alholva (*Trigonella foenum-graecum* L.), Anemarrhena (*Anemarrhena asphodeloides* Bunge), Gimnema (*Gymnema sylvestre*) y Momórdica o Melón amargo. Otra alternativa en el control de la hiperglucemia y que se ha estudiado es el nopal (*Opuntia* spp), ya que es una cactácea muy común en México. Gallegos y Ferreyra (2015) establecen que, específicamente el nopal *O. Streptacantha* es la cactácea con la cual han hecho mayor cantidad de estudios experimentales.

2.7.2 El nopal

La gran diversidad de especies del nopal está presente en zonas áridas y semiáridas y su principal distribución geográfica se encuentra en México. Las cactáceas presentan el metabolismo del ácido crusaláceo (MAC): las estomas captan el CO₂ durante la noche y lo utilizan para la síntesis de carbohidratos. Esta actividad nocturna, permite a las cactáceas menor pérdida de agua, debido a que la síntesis de carbohidratos ocurre en las h más frescas del día (Torres-Ponce *et al.*, 2015).

La composición nutrimental del nopal permite que se le considere un buen producto alimenticio, así como una buena opción de forraje en zonas desérticas. Se han descrito también muchas propiedades funcionales, incluyendo el contenido de fibra dietética y de pectina, que sugiere su uso como alimento funcional. Además, se han descrito propiedades medicinales, en el control de la diabetes (la fibra soluble y la pectina del nopal son los elementos que pueden asociarse a la absorción intestinal de la glucosa), como antioxidante, antiviral, anticancerígeno y como anticolesterolémico, por lo que es utilizado en la medicina tradicional. En relación con su efecto hipoglucemiante e hipocolesterolémico, los cladodios del nopal han demostrado en animales (pancreatectomizados o no pancreatectomizados) reducir los niveles de glucosa en plasma (Torres-Ponce *et al.*, 2015; Gallegos y Ferreyra, 2015; Ortiz *et al.*, 2020).

O. ficus-indica es una variedad que ha demostrado ser una alternativa viable tanto en la alimentación animal como humana; pero, además, se le reconoce como hipoglucemiante (Ortiz *et al.*, 2017; Ordaz *et al.*, 2021). El uso en la alimentación (humana o animal) se debe a su composición química: posee 91% agua, 0.66% proteínas, 0.11% grasas, 5.5% de carbohidratos, 1.15% celulosa y 1.58% cenizas (Aguilar *et al.*, 2008). Pero, se considera a *O. ficus indica* como un alimento

principalmente por su contenido en minerales, proteínas, fibra dietética y fitoquímicos (presentes tanto en la fruta como en el vegetal) (Feungang *et al.*, 2006; El-Mostafa *et al.* 2014; Fernández-López *et al.* 2010).

En países como Korea, Italia y México se han estudiado los efectos de esta variedad, tanto de sus cladodios como de sus frutos, reportando efectos positivos sobre la hiperglucemia, acidosis y arterosclerosis, además de que su consumo mejora la digestión, estimula de manera general el proceso de desintoxicación y puede ser antioxidante (Guevara, 2009). En humanos *O. ficus-indica* reduce el porcentaje de grasa corporal, presión sanguínea y de colesterol (Onakpoya *et al.*, 2014).

Ordaz (2018) sugiere que el mecanismo por el cual el nopal reduce los niveles de glucemia es que las pectinas y el mucílago hacen más lento el tránsito intestinal incrementando la absorción de glucosa. Núñez-López *et al.* (2013) por su parte, sugieren un mecanismo más complejo, puesto que su hipótesis es: "la fibra dietética no fermentable del nopal produce un incremento en la liberación intestinal de un péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que provoca la inhibición de la liberación de glucagón en el páncreas y, por lo tanto, la disminución de la producción de glucosa". Sin embargo, las propiedades del nopal sobre el control o disminución de la glucemia requieren de un estudio a mayor profundidad de la fitoquímica de la planta, así como de los mecanismos de acción involucrados en dichos usos (Torres-Ponce *et al.*, 2015).

En cuanto al consumo óptimo de nopal (*O. ficus-indica*), sin que se pierdan sus efectos positivos (hipoglucemiante, incremento de consumo de alimento, incremento de la productividad) en el individuo que lo consume, se ha demostrado que el 1% de adición de *O. ficus-indica* (con respeto al peso vivo del animal) a la dieta de los animales es el óptimo deseable; puesto que, el incremento >1.0% provoca hipofagia por efecto de la distensión gástrica y tránsito intestinal lento del bolo alimenticio, debido al mayor volumen del contenido alimenticio e incremento de los niveles de fibra. Aspectos que repercuten en el consumo de alimento y en la productividad de los animales que consumen cantidades mayores del 1.0% de nopal como parte de la dieta (Aguilar, 2019; Pérez-Sánchez *et al.*, 2015).

2.8 La rata como modelo experimental

Actualmente el uso de animales como modelos experimentales es de importancia en muchos campos de la investigación como en la salud humana, animal y biotecnología, entre muchas otras áreas que contribuyen en alternativas y/o mejoras para tratamientos médicos (Granados, 2010). En estas investigaciones se prefiere como modelo animal a la rata (*Rattus norvegicus*), puesto que sus procesos bioquímicos y metabólicos se asemejan al de los humanos (Benavides y Guénet, 2004). De aquí la importancia de estos animales para entender la fisiopatología, causas, consecuencias, tratamientos y control de distintas enfermedades como los síndromes metabólicos, entre los que se encuentra la diabetes mellitus (Aleixandre y Miguel, 2008; Figueroa *et al.*, 2013).

2.8.1 Modelos experimentales de la DM en ratas

Para el estudio de la fisiopatología, tratamientos, validación de fármacos y tratamientos complementarios de la DM se han creado modelos experimentales en ratas. Hugués *et al.* (2002) establecieron que la inducción a esta enfermedad a través de la administración de fármacos como el Alozano¹⁹® y la Estreptozotocina® (los fármacos más utilizados) se debe a que estos compuestos químicos provocan la destrucción de las células β del páncreas, por lo tanto, la nula producción de insulina que origina induce a padecer DM (Cubillos *et al.*, 2008; Bequer *et al.*, 2016). Así, estos fármacos contribuyen al estudio de la DM (Justil *et al.*, 2015; Herrera-Calderón *et al.*, 2015).

En cuanto al alozano, este es un compuesto químico, estructuralmente similar a la urea con acción necrosante específica y selectiva sobre las células β de los islotes de Langerhans. En la acción de este fármaco (a nivel pancreático), se postulan dos teorías: la primera, describe la interacción de los metabolitos del Alozano con el zinc pancreático, responsables de la destrucción de las células β ; la segunda, se sustentan en la formación de radicales de oxígeno que desempeñan una función significativa en la acción diabetogénica de esta sustancia (Fleitas *et al.*, 2000; citado por Cubillos *et al.*, 2008). En la actualidad, se establece que el alozano genera una destrucción selectiva de las células β del páncreas debido a la producción de radicales libres. Aunado a ello, el alozano afecta la actividad de la glucoquinasa, disminuye la

concentración del transportador de la glucosa (GLUT2) con acción a nivel nuclear (DNA) y/o mitocondrial (Vázquez y Hisano, 2011).

Por su parte, la estreptozotocina produce insulínismo pancreático debido a la destrucción progresiva de las células β en la rata. En este sentido, se han propuesto diferentes mecanismos de acción, tales como: a) metilación del DNA; la estreptozotocina al operar como donador de óxido nítrico en los islotes pancreáticos induce la muerte de las células β , b) destrucción autoinmune de células β y, c) inhibición de la enzima N-acetil-beta-D-glucosaminidasa que cataliza la ruptura de N-acetilglucosamina unida a una proteína de 135 kD enlazada por un oxígeno (O-glicosilación). Comparadas con otras células, las β producen más cantidad de esta enzima por lo que pueden ser particularmente sensibles al efecto del compuesto (Amaya-Chávez *et al.*, 2007).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una enfermedad que se ha incrementado constantemente en todo el mundo; a tal grado que, es la causante de 1.6 millones de muertes al año y por ello, el tratamiento de este tipo de enfermedad es el reto principal de los sistemas de salud a nivel mundial; no únicamente por la discapacidad y muertes que genera, sino porque, además, estas enfermedades afectan a los individuos independientemente de la edad y género, región, país o grado de desarrollo.

En la actualidad, existen tratamientos para la DM, tales como insulina o hipoglucemiantes, pero aún se investigan tratamientos alternativos o complementarios para el control de la glucemia en pacientes que padecen DM; en los cuales, la dieta, los estilos de vida saludables y el autocuidado son parte de las estrategias para su control. Por ello, el uso de insumos hipoglucemiantes naturales (plantas medicinales), como parte de la dieta en pacientes con DM, pueden ser alternativas menos lesivas y económicas; más seguras y con la misma efectividad que los tratamientos farmacológicos convencionales en el control de la DM.

En este sentido, el nopal (*O. ficus-indica*) es una cactácea de bajo costo, autóctona de México y utilizada para el control de la hiperglucemia tanto en animales como en humanos. Pero existen escasos trabajos sobre el efecto del nopal y su efecto hipoglucemiante en los modelos biológicos experimentales inducidos a DM con aloxano, por ello es importante determinar el efecto de esta cactácea sobre los cambios en la citoarquitectura pancreática post-inducción en un modelo experimental de DM.

4. HIPÓTESIS

La adición de nopal (*O. ficus-indica*) a la dieta de ratas inducidas a diabetes disminuye los niveles de glucemia, trigliceridemia y colesterolemia, así mismo el nopal por poseer metabolitos con actividad antioxidante puede restaurar la citoarquitectura de los islotes de Langerhans y cantidad de células β en el páncreas dañadas por la producción de radicales libres originados por la administración del aloxano para inducir la diabetes en las ratas.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Evaluar el efecto del nopal (*O. ficus-indica*) adicionado a la dieta de ratas inducidas a diabetes sobre los niveles sanguíneos de glucosa, colesterol, triglicéridos y restauración de la citoarquitectura pancreática.

5.2 Objetivos específicos

- Establecer el efecto del nopal (*O. ficus-indica*) adicionado a la dieta de ratas diabéticas sobre niveles sanguíneos de glucosa, triglicéridos y colesterol.
- Determinar el efecto del nopal (*O. ficus-indica*) adicionado a la dieta de ratas sanas sobre niveles sanguíneos de glucosa, triglicéridos y colesterol.
- Comparar los niveles sanguíneos de glucosa, triglicéridos y colesterol en ratas diabéticas sometidas a una dieta adicionada con *O. ficus-indica* vs ratas sanas.
- Determinar el efecto del nopal (*O. ficus-indica*) adicionado a la dieta de ratas diabéticas sobre la cantidad viable de células β en los islotes de Langerhans.
- Establecer el efecto del nopal (*O. ficus-indica*) adicionado a la dieta de ratas sanas sobre la cantidad viable de células β en los islotes de Langerhans.
- Comparar la cantidad de células β y α en los islotes de Langerhans en ratas diabéticas sometidas a una dieta adicionada con *O. ficus-indica* vs ratas sanas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se realizó en el Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH), el cual está ubicado en la "Posta Zootécnica" de la FMVZ-UMSNH dentro del municipio de Tarímbaro, Michoacán, México, a la altura del km 9.5 de la carretera Morelia, Zinapécuaro (INEGI, 2010).

Los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-032-ZOO-1999) de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio y la guía de los Institutos de Salud Nacional (NIH) para el cuidado y uso de los animales de laboratorio, publicación N01-OD-4-2139, 2011, teniendo siempre en cuenta reducir al mínimo el dolor y sufrimiento de los animales.

Animales y conformación de grupos: Se utilizaron 25 ratas macho de la cepa Sprague Dawley, seleccionados al azar, con una edad de 90 ± 10 días y con un peso vivo de 350 ± 35 g. Con el total de ratas se formaron cinco grupos ($n=5$ grupo⁻¹): G1 o testigo, ratas sanas sometidas a una alimentación de tipo comercial (Nutricubo®); G2, ratas sanas expuestas a una dieta comercial más nopal (*O. ficus-indica*) en base fresca (BF); G3, ratas que se indujeron a diabetes y fueron tratadas con insulina. Este grupo recibió únicamente Nutricubo®; G4, ratas inducidas a diabetes y tratadas con insulina y nopal (BF) más Nutricubo®; G5, ratas inducidas a diabetes alimentadas con Nutricubo® que se eutanasiaron 48 h post-inducción.

Confinamiento: Las ratas se confinaron individualmente en jaulas de plástico (23x33x15 cm), mismas que poseen con una rejilla superior (23x33 cm) en donde se colocó el alimento y un bebedero de plástico graduado cada 25 mL con puntas de cristal y una capacidad de 700 mL.

Alimentación de las ratas: Se proporcionaron 40 g de alimento comercial (Nutricubo®) rata⁻¹grupo⁻¹ día (Tabla 1) a las 9:00 am. La cantidad de nopal en BF suministrado fue del 1.0% respecto al peso vivo rata⁻¹ y acorde al diseño experimental. Diariamente se proporcionó el nopal licuado y mezclado con el alimento comercial a las 9:00 h. El

nopal se pesó en una báscula digital OHAUS modelo CS200-001 con una capacidad de 200±0.1 g. Mientras que el agua de bebida se administró *ad libitum* rata⁻¹ grupo⁻¹.

Tabla 2. Análisis químico proximal de *Opuntia ficus-indica* y Nutricubos®

Componente	<i>Opuntia ficus-indica</i> ⁺	Nutricubos [#]	Nutricubo+OFI
Humedad (%) [*]	88.9%	12%	18.57%
Cenizas (%) ^t	26.5%	7.0%	6.64%
Fibra (%) ^t	32.9%	6.0%	13.19%
Proteína cruda (%) ^t	5.2%	23.0%	18.8%
Grasa (%) ^t	0.5%	3.0%	2.95%
E.L.N (%) ^t	34.6%	49.0%	53.04%

* = Base fresca.

t = Base seca.

Fuente: ⁺Ortiz, 2017; [#]Purina, 2021.

Obtención de nopal: Los cladodios de nopal (*O. ficus-indica*) se obtuvieron de la parcela ubicada en la Posta zootécnica de la FMVZ-UMSNH. La edad de los cladodios utilizados fue de un mes aproximadamente (cladodio joven o inmaduro). Puesto que a esa edad, se considera apto para consumo. Cada cladodio se lavó únicamente con agua; se retiraron las espinas para posteriormente fraccionarse en trozos pequeños e introducirse en una licuadora (uso doméstico) y licuarlos. La cantidad de nopal licuado (1% con base en el peso vivo rata⁻¹) suministrado a las ratas se ajustó al peso rata⁻¹ semana.

Inducción de las ratas a diabetes: De acuerdo con el diseño experimental, las ratas del G3, G4 y G5 se indujeron a diabetes (Figura 3) con aloxano al momento que las ratas llegaron a un peso vivo de 350 g.

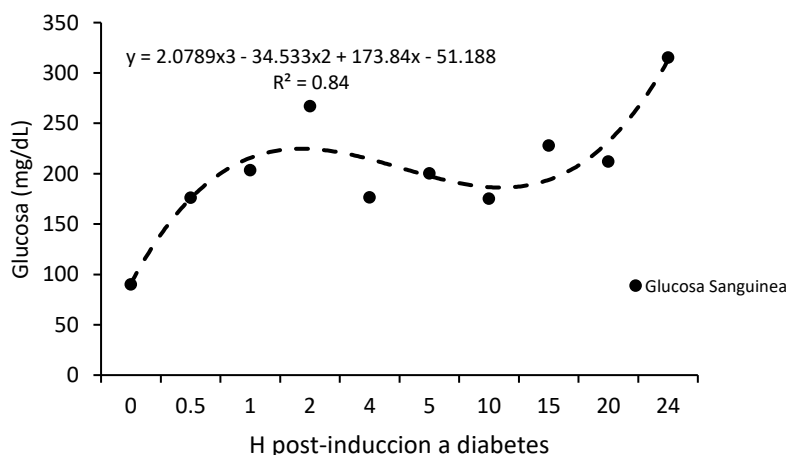


Figura 3. Curva de tolerancia a la glucosa rata⁻¹ Sprague Dawley 24 h post-inducción a diabetes con aloxano

Determinación de glucosa: Para la determinación de glucosa se obtuvo una muestra sanguínea mediante una punción en el ápice de la cola de la rata desechando la primera gota. Se utilizó un glucómetro de uso humano (Accu Check Performa®). Este procedimiento se realizó a los 30 minutos, a las 2 y 24 h post-inducción.

Tratamiento de las ratas con insulina: De acuerdo con el diseño experimental, se les administró a los grupos de ratas diabéticas (G3 y G4) insulina® NPH a una dosis de 3 UI rata⁻¹ 24 h⁻¹ por vía subcutánea con jeringas para insulina BD Ultra-Fine de 0.3 mL y aguja 31G x 6mm durante toda la fase experimental.

Toma de muestras para serología: Las muestras sanguíneas se tomaron de la vena caudal los días 1, 8, 15 y 22. Se obtuvo 1 mL por muestra rata⁻¹ con una jeringa de insulina y se colocó inmediatamente después en tubos BD Vacutainer® para suero con gel separador (tapón amarillo).

Consumo de alimento: Para el consumo de alimento se pesó el sobrante de lo administrado el día anterior con una báscula digital AGLAN modelo BAS-01 con capacidad de 5kg±1 g.

Consumo de agua: Se administro agua purificada y para determinar el consumo de agua se midió diariamente la cantidad de agua sobrante de la que se administró el día anterior utilizando la graduación de los bebederos.

Eutanasia: La eutanasia de los animales se realizó el día 28 experimental con una sobredosis de pentobarbital sódico (60 mg kg⁻¹rata⁻¹) vía intraperitoneal como lo establece Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 a los grupos G1, G2, G3 y G4; y a las 48 h post-inducción al G5.

Obtención de tejidos para histología: Para la obtención de muestras de páncreas se obtuvo todo el tejido y se fijó por inmersión en un frasco con 150 mL de formalina al 10% y se identificaron de acuerdo con el grupo⁻¹ rata⁻¹.

Procesamiento de las muestras para histología: Para el análisis histológico las muestras de páncreas, hígado y riñón se fijaron e induraron por 48 h posteriormente

se realizó la deshidratación, aclaramiento e inclusión en parafina utilizando un procesador de tejidos o Histokinette Microm®; para la realización de los bloques de parafina se utilizó un incluidor de parafina Ecoshel®, a partir de los cuales se obtuvieron los cortes histológicos con un espesor de 5 micras utilizando un microtomo de avance Microm®. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina y eosina y tinción de Gomori.

Análisis de los cortes histológicos: Para el análisis histológico se utilizaron cortes de 5 micras de espesor teñidos con tinción de Gomori, utilizando un microscopio Leica DM750P y un analizador de imágenes LAS®. De cada corte de páncreas se realizaron 3 micrografías de los islotes de Langerhans a un aumento de 100x y 400x, de los cuales se realizó un conteo y se obtuvo el promedio de la cantidad de células α y β .

Análisis estadísticos: La información recabada se analizó a través de la metodología de mediciones repetidas utilizando para ello el modelo de efectos fijos y la diferencias entre grupos se obtuvo mediante la prueba de medias de mínimos cuadrados (LsMeans) a un $\alpha < 0.05$. La curva de glucosa se construyó a partir de mediciones repetidas, utilizando para ello un modelo de efectos fijos (Littell *et al.*, 1998).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El incremento en la incidencia de la DM representa un problema para los gobiernos a nivel mundial; de aquí la importancia de investigar tratamientos alternativos que ayuden en el control de la glucosa a nivel sanguíneo. Dentro de los tratamientos alternativos se encuentra el nopal (*Opuntia* spp.) por su alto contenido de fibra soluble y pectinas, mismas que pueden coadyuvar en el control de la DM o auxiliar en el control de peso. Sin embargo, se requieren de más estudios del efecto del nopal sobre la regulación de la dinámica del comportamiento de la glucosa sanguínea en pacientes con DM (Torrez-Ponce *et al.*, 2015).

7.1 Consumo de alimento y agua de ratas sanas vs diabéticas

De acuerdo con el análisis de la información se encontró que en el grupo de ratas sanas el consumo de alimento fue de 26.1 ± 3.0 g rata⁻¹, mientras que en el grupo de ratas diabéticas el consumo fue de 27.06 ± 9.85 g rata⁻¹. En lo referente al consumo de agua, se observó mayor consumo en el grupo de ratas diabéticas (99.85 mL rata⁻¹) ello en comparación con las ratas sanas (63.8 ± 18.35 mL rata⁻¹) (Tabla 3).

Tabla 3. Estadísticos descriptivos para consumo de alimento y agua y metabolitos energéticos de acuerdo con el grupo

Variable	Grupo			
	Ratas Sanas		Ratas Diabéticas	
	Media ± D.E.	CV	Media ± D.E.	CV
Consumo de alimento (g/día)	26.1±3.0	11.48	27.06±9.85	36.83
Consumo de agua (mL/día)	63.8±18.35	28.75	99.85±41.6	41.45
Glucosa (mg/dL)	123.2±20.9	17.01	372.97±161	43.30
Colesterol (mg/dL)	102.9±52.35	51.18	161.0±32.2	20.04
Triglicéridos (mg/dL)	81.35±71.02	78.06	285.15±72.8	25.54

Con respecto al consumo de alimento, Kumaresan *et al.* (2018) reportan un consumo de alimento promedio de 11.57 ± 2.98 g rata⁻¹; mientras que, Rodiles-López *et al.* (2019), observaron un consumo promedio de 25 g rata⁻¹ el cual se acerca al valor promedio obtenido en este trabajo (Tabla 3). Sin embargo, las diferencias entre el consumo de alimento promedio reportado por los autores anteriores pueden deberse a distintos factores, dentro de los cuales se incluyen: variaciones en la composición

nutrimental, características organolépticas del alimento y alteraciones físicas o de salud del animal (Ortega y Rueda, 2011; Garcinuño, 2013).

En lo referente a la variabilidad del consumo de alimento día⁻¹ en ratas asociado a alteraciones patológicas, tal como la diabetes, Montenegro *et al.* (2005) y Valdés *et al.* (2019) establecen en sus investigaciones que en ratas diabéticas el consumo fue de 26.5±3.0 g día⁻¹ rata⁻¹ y 25.06±1.84 g día⁻¹ rata⁻¹, respectivamente; promedios similares a lo obtenido en esta investigación en el grupo de ratas diabéticas (Tabla 3).

Es un hecho que existe una estrecha asociación entre el consumo de alimento y agua, en este sentido, los resultados del consumo de agua (63.8 ±18.35 mL día⁻¹ rata⁻¹), de acuerdo con los grupos evaluados (Tabla 3) concuerdan con lo reportado por López-Espinoza *et al.* (2004), quienes observaron un consumo de agua en ratas sanas entre 45-60 mL día⁻¹ rata⁻¹.

De igual manera que la variabilidad del consumo de alimento, el consumo de agua puede estar determinado por alteraciones químicas de esta, alteraciones físicas y/o de salud del animal (Ortega y Rueda, 2011; Guadarrama-Tejas *et al.*, 2016). En cuanto a la salud del animal, específicamente a la alteración de consumo de agua, Valdés *et al.* (2019) observaron que las ratas con DM consumieron 96.15 ±4.55 mL de agua día⁻¹ rata⁻¹, mientras que en la presente investigación las ratas diabéticas consumieron 99.85 ±41.6 mL de agua día⁻¹ rata⁻¹; promedio similar a lo establecido por los anteriores investigadores. Sin embargo, Valdés *et al.* (2019) proporcionaron a las ratas diabéticas, además de agua de bebida, jugo de granada (*Punica granatum*), lo que significaría un mayor consumo de líquidos totales (130.52 ±5.74 mL día⁻¹ rata⁻¹). No obstante, estas diferencias, la DM genera un incremento de consumo de alimento y agua, tal como lo demuestran los resultados de los grupos de ratas analizadas en esta investigación (Tabla 3) y lo establecido por Almanza (2021): quien afirma que los individuos que padecen esta patología presentan polidipsia y polifagia.

7.2 Dinámica del comportamiento de la glucosa en ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas

Como se ha demostrado, la DM genera una alteración en la secreción de insulina por las células β pancreáticas, lo que ocasiona alteración en los niveles sanguíneos de los distintos metabolitos (glucosa, colesterol y triglicéridos); principalmente incremento de glucosa cuya consecuencia es la hiperglucemia (Rojas *et al.*, 2012). Fenómeno que se observó (372.97 ± 161 mg dL⁻¹) en esta investigación, específicamente en el grupo de ratas diabéticas (Tablas 3 y 4).

Tabla 4. Medias de mínimos cuadrados para los metabolitos energéticos en ratas de acuerdo con su estado fisiológico y dieta

Estado fisiológico	Dieta	Glucosa	Colesterol Total	Triglicéridos
		Promedio \pm EE	Promedio \pm EE	Promedio \pm EE
Sanas	Nutricubos	121.8 \pm 23.9 ^a	115.5 \pm 56.2 ^a	95.8 \pm 115.55 ^a
	Nutricubos+Nopal	124.6 \pm 17.9 ^a	90.34 \pm 48.5 ^b	66.9 \pm 26.5 ^a
Diabéticas	Nutricubos	357.9 \pm 161.7 ^b	161.7 \pm 31.5 ^c	289.8 \pm 72.6 ^b
	Nutricubos+Nopal	388.04 \pm 160.8 ^b	160.3 \pm 32.9 ^c	280.5 \pm 73.09 ^b

Literales ^{a, b, c} indican diferencias ($p < 0.05$) dentro de columna
EE= Error Estándar

En cuanto a los niveles de glucosa sanguínea, las investigaciones reportan valores muy heterogéneos en ratas sanas. Por ejemplo, Justil *et al.* (2015) establecen un promedio de 102 mg dL⁻¹ de glucosa en ratas sanas y con un peso de 240.0 \pm 10.0 g; Vargas (2020), reporta un rango de 89.5 a 183.3 mg dL⁻¹ de glucosa sanguínea y dentro este rango se encontraron los valores de glucosa sanguínea de las ratas sanas analizadas en la presente investigación (Tablas 3 y 4). Para el caso de los valores de glucosa sanguínea en ratas diabéticas, Lemus *et al.* (2013) observaron valores superiores a 300 mg dL⁻¹, resultados similares a lo observado en las ratas diabéticas analizadas en este trabajo de investigación (Tabla 4).

La heterogeneidad de los valores de glucosa sanguínea en individuos sanos, tal como se constató en la revisión de literatura, ésta puede ser causada por estrés, condiciones ambientales, alteraciones en el consumo de alimento, dietas hipercalóricas, horas de ayuno, entre otras no menos importantes (Atkinson, 2011). El mismo caso sucedió con la variabilidad de los niveles de glucosa sanguínea en individuos con DM; de manera

"natural" los valores de dicho metabolito pueden cambiar debido a la falta de disciplina del paciente para dar seguimiento al tratamiento(s) para el control de la hiperglucemia, dentro de los cuales, los más importantes son: insulina, hipoglucemiantes y/o alimentación (Urbán-Reyes *et al.*, 2015).

En cuanto a la dinámica del comportamiento de la glucosa sanguínea durante la fase experimental (Figura 2), se pudo observar que en los grupos de ratas sanas los valores sanguíneos de este metabolito se mantuvieron relativamente estables y dentro de los valores de normalidad ($p < 0.05$), ello en comparación con la dinámica del comportamiento de los valores de glucosa sanguínea en los grupos de ratas diabéticas (Tabla 5). Además, entre los grupos de ratas diabéticas se encontraron diferencias ($p < 0.05$) de los niveles de glucosa: las ratas diabéticas sometidas a la dieta adicionada con nopal presentaron los valores mayores ($p < 0.05$) de glucosa en los días 1 y 15 post-inducción a DM (Figura 3), esto en comparación con el grupo de ratas diabéticas a las cuales se les administró únicamente Nutricubo®.

Tabla 5. Valores promedio de glucosa sanguínea en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de la fase experimental.

Dia	Sanas		Diabéticas	
	G1 (Nut) Promedio \pm D.E.	G2(Nut + Nopal) Promedio \pm D.E.	G3 (Nut) Promedio \pm D.E.	G4 (Nut + Nopal) Promedio \pm D.E.
1	112.8 ^{a1} \pm 23.5	140.0 ^{a2} \pm 18.5	389.4 ^{a3} \pm 163.8	511.9 ^{a4} \pm 84.6
8	108.7 ^{a1} \pm 16.8	117.6 ^{b1} \pm 13.7	326.8 ^{a2} \pm 184.2	444.0 ^{b3} \pm 15.1
15	122.6 ^{b1} \pm 19.8	131.6 ^{a1} \pm 13.4	217.4 ^{b2} \pm 81.8	368.4 ^{c2} \pm 137.7
22	142.5 ^{b2} \pm 19.5	113.3 ^{a2} \pm 11.9	398.8 ^{a3} \pm 92.3	449.9 ^{b4} \pm 40.8

Nut=Nutricubos

Literales ^{a, b, c} indican diferencias ($p < 0.05$) dentro de columna

Numerales ^{1, 2, 3, 4} indican diferencias ($p < 0.05$) dentro de fila

Aún y cuando en ambos grupos, se redujeron los valores de glucosa en los días 8 y 15 post-inducción a diabetes (368.4 \pm 137.7 y 217.4 \pm 81.8 mg dL⁻¹ rata⁻¹ en el grupo que consumió nopal y grupo sin nopal, respectivamente) con respecto al primer día de monitoreo (511.8 y 389.4 mg dL⁻¹ rata⁻¹ en el grupo que consumió nopal y grupo sin nopal, respectivamente), se encontró a partir de los estimadores de la regresión cuadrática (β_0 , β_1 y β_2) que en G4 los valores de glucosa logran descender (54.5 mg dl⁻¹ rata⁻¹ día⁻¹) hasta 214 mg dL⁻¹ rata⁻¹ en el día 11 post-inducción a diabetes ($p < 0.05$), para posteriormente comenzar a ascender 2.4 mg dL⁻¹ rata⁻¹ día² (Figura 4).

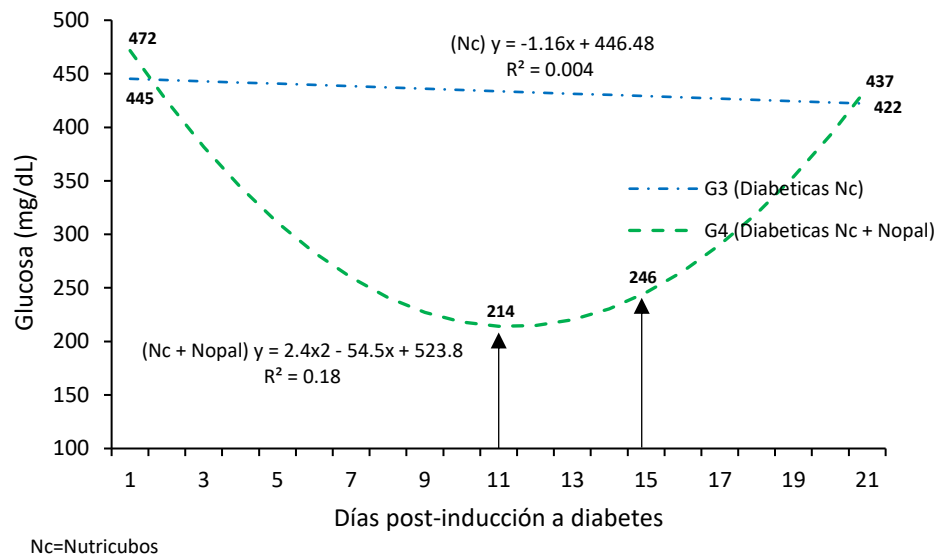


Figura 4. Predicción a través de los estimadores de la regresión lineal y cuadrática de la dinámica de la glucosa sanguínea en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada

En cuanto a la predicción lineal (β_0 y β_1) de los valores de glucosa en el G3 (Figura 4), se pudo determinar que estos prácticamente permanecieron iguales ($p > 0.05$) durante la fase experimental (día 1 a día 21 post-inducción a diabetes). Aspecto que al compararse con la curva de valores de glucosa del G4, sugiere que el consumo de nopal mostró efectos hipoglucemiantes al menos durante los primeros 15 días de iniciado el tratamiento con esta cactácea.

La respuesta a este incremento de glucosa en el G4 (consumo de nopal más nutricubo) se debió al incremento del consumo de alimento ($p < 0.05$) de forma ascendente hasta el día 17 de la fase experimental; donde se registró el máximo consumo de alimento ($37 \text{ g rata}^{-1} \text{ día}^{-1}$) ello comparado con el G3 (consumo de nutricubo) cuyo comportamiento fue similar al G4. Sin embargo, el máximo consumo en estos animales fue de $29.5 \text{ g rata}^{-1} \text{ día}^{-1}$ (Figura 5). Posiblemente el incremento del consumo de alimento se debe a la polifagia que presentan los individuos con DM, pues es una de las características principales de esta patología junto con polidipsia y poliuria (Almanza, 2021). Por ello, los expertos en DM recomiendan además de una dieta isocalórica, la cantidad de alimento debe estar regulada constantemente, de lo

contrario los niveles de glucosa se alteran aun y cuando se esté bajo tratamiento farmacológico (Luna *et al.*, 2014).

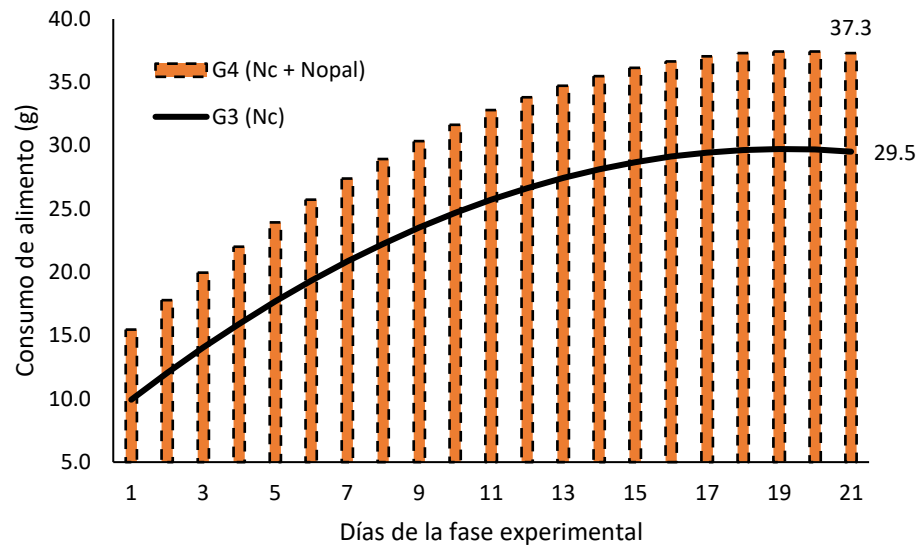


Figura 5. Dinámica del consumo de alimento rata⁻¹ establecido a partir de los coeficientes de la regresión cuadrática de acuerdo con grupo y días de la fase experimental.

De acuerdo con Luna *et al.* (2014) la cantidad de consumo de alimento debe de estar regulado durante la vida del paciente, de lo contrario puede suceder lo observado en esta investigación, específicamente, en lo referente al consumo observado en el G4 y su relación con el incremento de glucosa sanguínea (Figura 6). Al respecto, la dinámica de la glucosa sanguínea en individuos con DM está estrechamente relacionada con los tratamientos administrados para la hiperglucemia (Urbán-Reyes *et al.*, 2015). Sin embargo y de acuerdo con los resultados de esta investigación, específicamente con las ratas diabéticas sometidas a la dieta adicionada con nopal (Figura 4) no se observó con contundencia el efecto hipoglucemiante de esta cactácea hasta la culminación de la fase experimental. Aspecto que también sugieren que en pacientes con DM se requiere evaluar el consumo óptimo de nopal y la cantidad de la dieta a consumir para regular los niveles de glucosa.

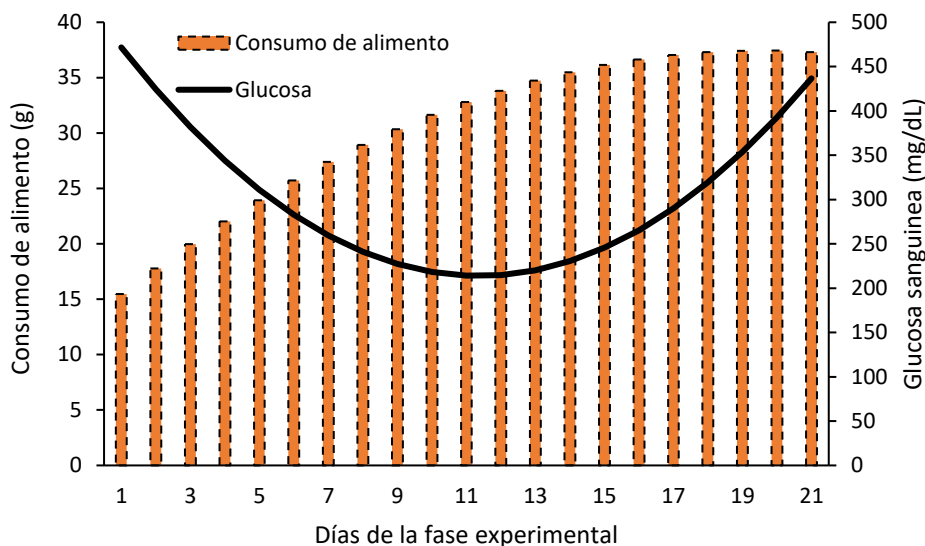


Figura 6. Predicción a través de los estimadores de la regresión cuadrática de la dinámica del consumo de alimento y glucosa sanguínea en ratas diabéticas de acuerdo con el día de la fase experimental.

En relación con los trabajos de investigación donde se evaluó el consumo de nopal en BF y su efecto hipoglucemiante, han establecido que el consumo de esta cactácea al 1.0% con respecto al peso vivo del animal que lo consume (cerdos) provoca la reducción de glucosa sanguínea significativamente ($p < 0.05$), sin embargo, en estos trabajos se utilizaron animales con diabetes gestacional y sin daño pancreático (Ordaz, 2018, Ortiz-Rodríguez *et al.*, 2021). La reducción de glucosa sanguínea en individuos con diabetes gestacional es atribuida a la fibra y pectinas contenidas en el nopal (Gaitán-Lemus *et al.*, 2018).

El efecto hipoglicemiante de *Opuntia* se ha probado en ratas inducidas a diabetes con estreptozotocina y al ser comparado con glibenclamida (agente hipoglicemiante estándar) se encontró que *Opuntia* inhibe la glucosa a los 30 minutos de la ingesta de carbohidratos, mientras que la glibenclamida tiene efecto a los 60 minutos. De estos resultados se argumenta que el consumo de nopal provoca un efecto hipoglucémico (Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2011). En este sentido, existen algunas hipótesis sobre el efecto de la fibra, el mucilago y las pectinas del nopal sobre el efecto hipoglucemiante:

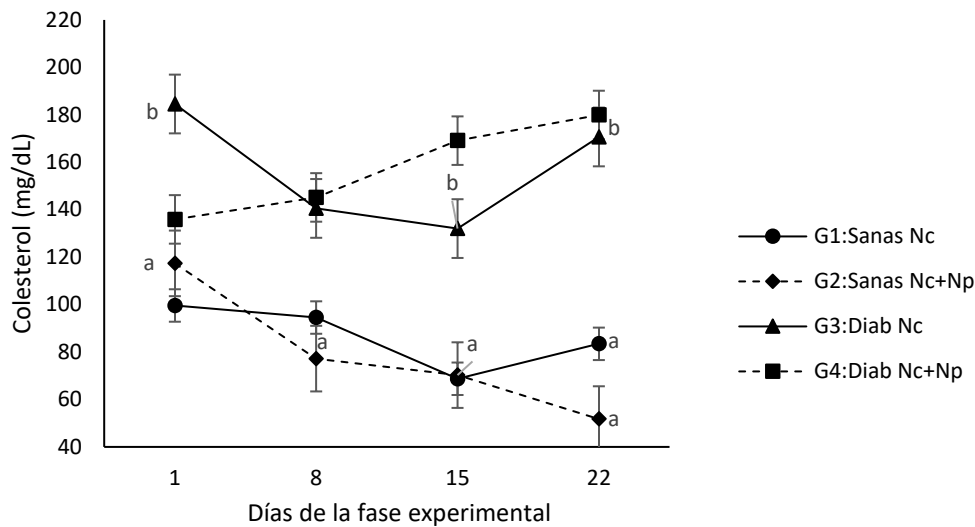
- a) El mucilago incrementa la viscosidad del bolo alimenticio y provoca un tránsito más lento del bolo alimenticio lo que provoca saciedad del apetito por más tiempo; las pectinas forman una capa de gel (pecti-gel) que encapsula las sustancias lipídicas presentes en bolo alimenticio evitando su absorción y expulsándolas del tracto gastrointestinal (Gaitán-Lemus *et al.*, 2018); este encapsulamiento de lípidos modifica la capacidad de absorción de los nutrientes, ocasionando a su vez mayor sensibilidad a la insulina (Aza y Méndez, 2011; Ortiz y Anzola, 2018).
- b) La explicación de este fenómeno se encuentra en el contenido de fibra soluble y pectinas que posee el nopal, mismas que afectan favorablemente la absorción de glucosa a nivel intestinal. Ello debido a que la fibra y la pectina forman una barrera entre el complejo enzimático y el substrato, reflejado en la hidrólisis y absorción de los de disacáridos (Becerra- Jiménez y Andrade- Cetto, 2012). Además, se ha comprobado que las pectinas favorecen la captación de glucosa por músculo estriado gracias al aumento de transportadores de glucosa sensibles a insulina (GLUT-4) (Ortiz y Anzola, 2018).

7.3 Dinámica del comportamiento del colesterol en ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas

En lo referente a los niveles sanguíneos de colesterol en ratas diabéticas se observó un promedio de 161.0 ± 32.2 mg dL⁻¹ (Tabla 3). Sin embargo, al comparar los valores de este metabolito entre ratas diabéticas bajo una dieta adicionada con nopal y ratas diabéticas sin consumo de nopal se encontró que los valores promedio de colesterol fue similar ($p > 0.05$) en ambos casos: 160.3 ± 32.9 y 161.7 ± 31.5 mg dL⁻¹ de glucosa rata⁻¹, respectivamente (Tabla 4). Mientras que, en los grupos de ratas sanas, el nivel de colesterol promedio fue de 102.9 ± 52.35 mg dL⁻¹ rata⁻¹ (Tabla 3); observándose un mayor promedio de colesterol ($p < 0.05$) en el grupo de ratas que consumieron dieta sin nopal (115.5 ± 56.2 mg dL⁻¹), ello en comparación con 90.34 ± 48.5 mg dL⁻¹ de colesterol rata⁻¹ encontrado en el grupo de ratas que recibieron la dieta adicionada con nopal (Tabla 4).

En cuanto a las diferencias entre los valores de colesterol de ratas sanas y diabéticas, observadas en este trabajo de investigación (Tabla 3), es posible que ello se debió a la mayor presencia de colesterol no-HDL, característica de los individuos con DM. Además, los pacientes con DM presentan un aumento del NPC1L1 (Storino y Contreras, 2013), una proteína concentrada en el yeyuno proximal en el intestino delgado que regula la absorción de colesterol (Castro y Martínez, 2013). No obstante, Vargas (2020) establece que este metabolito se encuentra entre 47.0 y 88.0 mg dL⁻¹. Mientras que León *et al.* (2011) reporta un rango de 40.3-84.7 mg dL⁻¹ de colesterol en ratas de 9-14 semanas de edad; valores de colesterol menores a lo encontrado en esta investigación (Tabla 3). No obstante, Vílchez y Flores (2018), encontraron que el colesterol en ratas puede alcanzar valores hasta de 229.3 ±6.5 mg dL⁻¹ en ratas con un peso promedio de 220 g. Respecto a lo reportado por Vílchez y Flores (2018), tanto el peso de las ratas estudiadas y el valor máximo de colesterol (229.3 ±6.5 mg dL⁻¹) de estas son similares a lo obtenido en la presente investigación, específicamente en el grupo de ratas diabéticas (Tabla 3).

Respecto a la dinámica del comportamiento del colesterol en ratas sanas y diabéticas durante la fase experimental, se observó que los promedios de colesterol día⁻¹ (Figura 7) se incrementaron en los grupos de las ratas diabéticas. En este sentido, se encontró que una asociación ($r=0.39$; $p<0.05$) entre el consumo de alimento y el nivel de colesterol en el grupo de ratas diabéticas sometidas al consumo de nopal, lo cual se confirma con la Figura 6.



Literales ^{a, b, c} indican diferencias ($p < 0.05$) entre promedios dentro de día
Nc=Nutricubo; Npl=Nopal

Figura 7. Medias de mínimos cuadrados de Colesterol total en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada

Se sabe que el contenido calórico de la dieta afecta los niveles de los metabolitos como el colesterol, de esta manera, una dieta rica en azúcares y almidones aumenta el riesgo de presentar hiperlipidemias (Ramos, 2021). Además, el alimento administrado a las ratas (Nutricubo®) contenía, entre otros ingredientes, cereales molidos y melaza de caña (Purina, 2021), los cuales son ricos en almidón (Roldán *et al.*, 2022) y azúcar (Herrera, 2022), respectivamente; aunado a ello, el nopal contiene una gran cantidad de carbohidratos (Torres-Ponce *et al.*, 2015). Por lo que, el incremento de carbohidratos presentes en la dieta y la movilización de grasa corporal en las ratas diabéticas, pueden explicar por qué los niveles de colesterol se encontraron por arriba de los demás grupos, específicamente en el día 15 de la fase experimental (Figura 7).

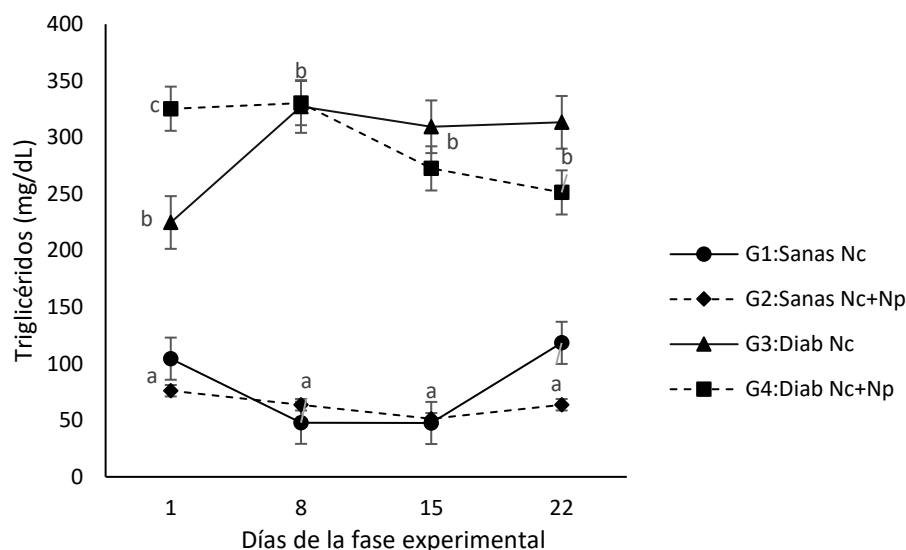
En cuanto al comportamiento de los niveles de colesterol en el grupo de ratas sanas que consumieron nopal se observó una mayor consistencia en la disminución de los niveles de colesterol, de $117.37 \text{ mg dL}^{-1}$ hasta 51.73 mg dL^{-1} . En este aspecto, en condiciones normales (individuos sanos) la disminución de colesterol puede deberse, al igual que con la glucosa, al pecti-gel puesto que este evita la absorción de dicho metabolito por su encapsulación (Gaitán-Lemus *et al.*, 2018), esto puede explicar el

comportamiento de los niveles de colesterol en el grupo de ratas sanas que consumieron nopal en su dieta.

7.4 Dinámica del comportamiento de los triglicéridos en ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas

En cuanto a los niveles de triglicéridos sanguíneos se encontró un promedio de 81.35 ± 71.02 mg dL⁻¹ rata⁻¹ para el grupo de ratas sanas y de 285.15 ± 72.8 mg dL⁻¹ rata⁻¹ en el grupo de las ratas diabéticas (Tabla 3). No obstante, no se encontraron diferencias en los promedios de triglicéridos ($p > 0.05$) entre grupos de ratas sanas y diabéticas: sanas (dieta adicionada con nopal) presentaron 124.6 ± 17.9 mg dL⁻¹ rata⁻¹ vs 124.6 ± 17.9 mg dL⁻¹ rata⁻¹ en el grupo de ratas sanas bajo dieta sin adición de nopal (Tabla 4). Lo mismo se observó dentro de los grupos de ratas diabéticas a excepción que los valores promedio de triglicéridos fueron mayores ($p < 0.05$) respecto a los valores de dicho metabolito en los grupos de ratas sanas: diabéticas (dieta adicionada con nopal) 388.04 ± 160.8 mg dL⁻¹ de triglicéridos rata⁻¹; diabéticas (dieta sin adición de nopal) 357.9 ± 161.7 mg dL⁻¹ de triglicéridos rata⁻¹ (Tabla 4).

Para el caso de la dinámica del comportamiento de los valores de triglicéridos rata⁻¹ durante la fase experimental, se encontró que a los grupos de ratas (sanas y diabéticas) a los que se le adicionó nopal a la dieta tienden a disminuir los valores de triglicéridos día⁻¹ (Figura 8).



Literales ^{a, b, c} indican diferencias ($p < 0.05$) entre promedios dentro de día
Nc=Nutricubo; Np=Nopal

Figura 8. Medias de mínimos cuadrados de triglicéridos en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada

De acuerdo con la Figura 5, la tendencia de la disminución de los niveles de triglicéridos fue como sigue: de $325.31 \pm 32.8 \text{ mg dL}^{-1} \text{ rata}^{-1}$ a $251.33 \pm 32.8 \text{ mg dL}^{-1} \text{ rata}^{-1}$ en el grupo de las ratas diabéticas que consumieron nopal y de $76.11 \pm 32.8 \text{ mg dL}^{-1} \text{ rata}^{-1}$ a $63.72 \pm 32.8 \text{ mg dL}^{-1} \text{ rata}^{-1}$ en el grupo de ratas sanas que consumieron nopal. Por el contrario, en los grupos de ratas sin adición de nopal se observa una tendencia a incrementar los niveles de triglicéridos, principalmente en el grupo de las ratas diabéticas: $224.78 \pm 32.8 \text{ mg dL}^{-1} \text{ rata}^{-1}$ al inicio de la fase experimental y $313.28 \pm 32.8 \text{ mg dL}^{-1} \text{ rata}^{-1}$ al finalizar la fase experimental.

Al comparar los niveles de triglicéridos encontrados en las ratas sanas analizadas en este estudio vs los reportados en diferentes investigaciones (León *et al.*, 2011; Vargas, 2020), se pudo observar que coinciden dichos valores: de 25-145 mg dL⁻¹. Sin embargo, en ratas diabéticas difieren: Lemus *et al.* (2013) reporta un promedio de $76.0 \pm 11.19 \text{ mg dL}^{-1}$ en ratas diabéticas, valor menor a lo encontrado en este trabajo de investigación ($285.15 \pm 72.8 \text{ mg dL}^{-1}$). No obstante, Vílchez y Flores (2018) encontraron en ratas diabéticas niveles de $259.4 \pm 24.54 \text{ mg dL}^{-1}$, resultados similar a lo observado en esta investigación.

La disminución de los niveles de triglicéridos en los grupos de ratas sometidas a la dieta adicionada con nopal posiblemente se debió a la formación del pecti-gel producto de las pectinas presentes en el nopal; pecti-gel que encapsula, como ya se mencionó, a los lípidos presentes en el bolo alimenticio evitando su absorción y expulsándolas del tracto gastrointestinal (Gaitán-Lemus *et al.*, 2018). Mientras que en los individuos que padecen DM y que no son sometidos a dietas con hipoglucemiantes naturales es común la hipertrigliceridemia, pues se presenta un aumento de la producción de glucagón por parte de las células α pancreáticas debido a la hiperplasia de estas células. Esto genera que desde los adipocitos de las reservas corporales se comienzan a liberar ácidos grasos hacia el torrente sanguíneo y posteriormente a las células del organismo para que puedan ser catabolizados y así utilizarse para la producción de energía por medio de la β -oxidación, ya que las células no pueden utilizar la primer vía de obtención de energía que es la glucólisis por la falta de insulina (Guzmán-Juárez y Madrigal-Bujaidar, 2003).

7.5 Citoarquitectura pancreática de ratas inducidas a diabetes bajo dieta adicionada con nopal vs ratas sanas

La DM tipo I se desarrolla a partir de la destrucción de las células β del páncreas. Los islotes pancreáticos (donde se localizan las células β) son afectados crónicamente por células inmunológicas auto-reactivas (llamado insulinitis) y el ataque de estas células aumenta a medida que progresa la enfermedad. En este fenómeno, las citoquinas proinflamatorias y derivados del oxígeno tienen la capacidad de inducir la muerte de las células β de una manera inespecífica. Pero, la insulinitis termina por destruir las células β induciendo así los síntomas clínicos de la diabetes. No obstante, se ha demostrado que las células β tienen la capacidad de responder al ataque inmunológico como mecanismo molecular adaptativo y de defensa ante el ataque inmunológico inespecífico. Sin embargo, esto solo acontece en la DM tipo I. Pues al pasar a la diabetes tipo II ya no es posible este mecanismo de adaptación (Manrique y Silva, 2006). De aquí la importancia de establecer la citoarquitectura pancreática de ratas inducidas a diabetes sometidas a un tratamiento de insulina más dieta adicionada con nopal.

Al analizar los cortes histológicos del páncreas de las ratas utilizadas en esta investigación se encontró que, la menor ($p < 0.07$) cantidad de células β (10.6 ± 2.3) presentes fue en el grupo de ratas diabéticas bajo dieta adicionada con nopal e incluso el número de estas células fue menor al de las ratas eutanasiadas a 48 h post-inducción a DM (Tabla 6).

Tabla 6. Medias de mínimos cuadrados para la cantidad de células β pancreáticas.

Estado fisiológico	Fase experimental	Dieta	Promedio	E.E.	P
Sanas	Si	Nutricubo	17.1 ^a	2.1	<0.0001
		Nutricubo+Nopal	18.6 ^a	2.1	<0.0001
Diabéticas	Si	Nutricubo	10.6 ^b	2.3	<0.0001
		Nutricubo+Nopal	13.1 ^a	2.1	<0.0001
	No (eutanasia*)	Nutricubo	13.8 ^a	2.4	<0.0001

Literales ^{a,b} indican diferencias entre grupos ($P < 0.07$)

E.E.=Error Estándar

*Ratas diabéticas eutanasiadas 48 h post-inducción

Hay dos posibles explicaciones para las diferencias en el número de células β del páncreas en los grupos de ratas analizadas: a) la acción del fármaco para inducir la destrucción de las células β pancreáticas fue mayor en el grupo de ratas que solo recibieron Nutricubos® o, b) la acción de los antioxidantes presentes en el nopal permitiría cierta “protección” o proliferación de las células β . Aspectos que se analizan más adelante.

Las observaciones realizadas en los islotes de Langerhans en ratas sanas mostraron que estos se encontraban en mayor cantidad, con una estructura circular bien definida y de gran tamaño. Por el contrario, en el grupo de ratas diabéticas sin nopal, los islotes de Langerhans se observaron considerablemente de menor tamaño y más atrofiados (Figura 9).

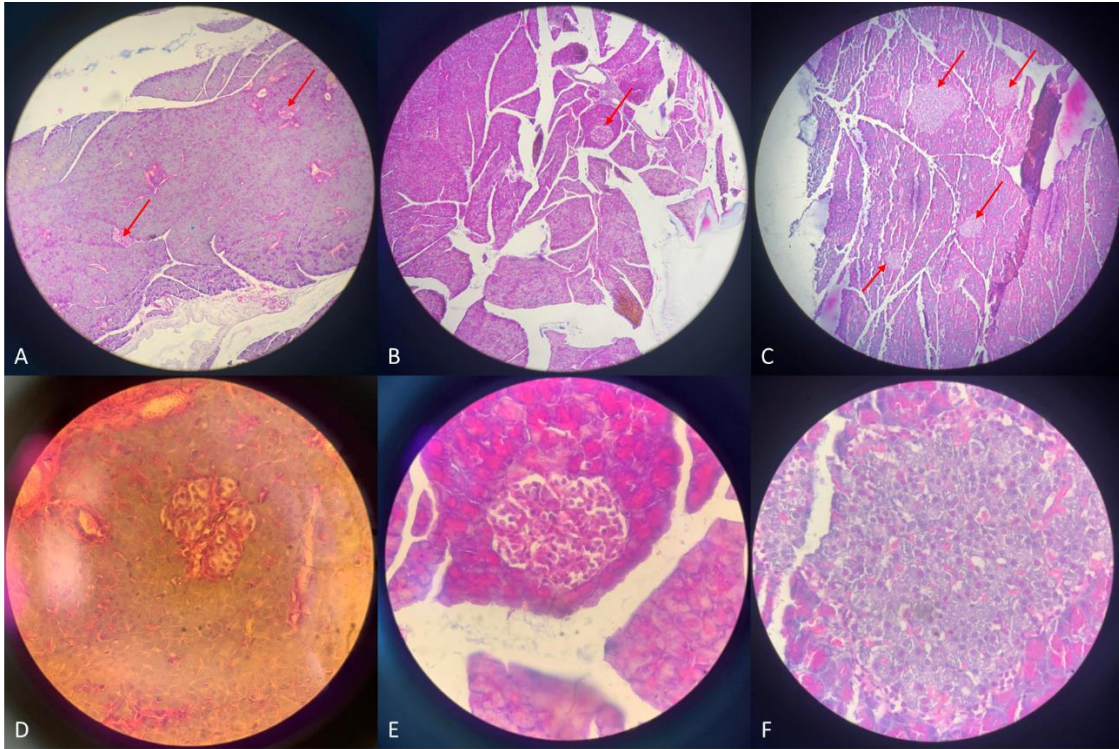


Figura 9. A) Islotes de Langerhans de rata diabética (10X); B) Islotes de Langerhans en rata diabética con consumo de nopal (10X); C) Islotes de Langerhans en rata sana (10X); D) Islote de Langerhans de rata diabética (63X); E) Islote de Langerhans en rata diabética con consumo de nopal (63X); F) Islote de Langerhans en rata sana (63X).

Dentro de las propiedades comprobadas del nopal está el efecto antioxidante (Gupta *et al.*, 2012). Esta capacidad se atribuye a los flavonoides (crisina, quercitina, hispidulina, luteolina, apigenina, acetina, entre otros más) contenidos en el nopal, específicamente *O. ficus-indica* (Bonilla *et al.*, 2017). Los flavonoides coadyuvan a mejorar los procesos antioxidantes enzimáticos de las células β ; en este proceso actúa la catalasa y glutatión peroxidasa, los cuales inhiben el incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). En individuos con DM los ROS son producto de una hiperglucemia crónica y la acumulación de linfocitos y macrófagos en los islotes de Langerhans.

En el caso de la inducción a DM por medio de la administración de aloxano (método utilizado en esta investigación), los ROS (producto del aloxano) provocan la activación de la cascada de caspasas induciendo así la apoptosis de la célula (Vázquez y Hisano, 2011; Ghorbani *et al.*, 2017). Por lo que, es posible que los flavonoides presentes en el nopal interferirían, hasta cierto punto, con el proceso de destrucción de las células

β al inhibir la acción de los ROS y con ello se limitara la inducción de la apoptosis en dichas células y, ello, explicaría de manera parcial la diferencia en el número de células β observado en los cortes histológicos del páncreas de las ratas sometidas o no al consumo de nopal (Figura 7).

Uno de los hallazgos más importantes en esta investigación está relacionada con el aumento en la cantidad de células α en los grupos de ratas diabéticas. En este sentido se encontró un promedio de 24.6 ± 2.1 células α rata⁻¹ en ratas diabéticas vs 7.3 ± 2.6 células α rata⁻¹ en los grupos de ratas sanas (Tabla 7), promedios diferentes entre sí ($p < 0.05$). En distintos estudios se ha establecido que las células α pancreáticas sufren una hiperplasia bajo ciertas condiciones (Yu, 2014; Zhang *et al.*, 2018). En el caso de los individuos que padecen DM, esta hiperplasia es causada por la destrucción selectiva de las células β pancreáticas, pues el organismo compensa esta pérdida de células con la consecuente hiperplasia de células α (Yoon *et al.*, 2003; Yosten, 2018).

Tabla 7. Medias de mínimos cuadrados para la cantidad de células α pancreáticas.

Estado fisiológico	Fase experimental	Dieta	Promedio	E.E.	P
Sanas	Si	Nutricubo	7.0 ^a	2.6	0.0085
		Nutricubo+Nopal	7.5 ^a	2.6	0.0048
Diabéticas	Si	Nutricubo	21.3 ^b	2.8	<0.0001
		Nutricubo+Nopal	22.1 ^b	2.6	<0.0001
	No (eutanasia*)	Nutricubo	30.6 ^c	2.9	<0.0001

Literales ^{a,b} indican diferencias entre grupos ($p < 0.05$)

E.E.=Error Estándar

*Ratas diabéticas eutanasiadas 48 h post-inducción

El aumento de las células α causa un aumento en la producción de glucagón anormal, obteniendo así una serie de alteraciones metabólicas como el aumento de la glucogenólisis hepática y una mayor lipólisis (Guzmán-Juárez y Madrigal-Bujaidar, 2003; Quesada *et al.*, 2007). Lo que explicaría el aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos en los grupos que presentaron incremento en las células α (grupos de ratas diabéticas).

8. CONCLUSIÓN

- En individuos evaluados y catalogados como sanos, los niveles séricos de glucosa no son afectados por el consumo de nopal, lo que sugiere que se debe investigar aún más sobre la cantidad o porcentaje de inclusión de esta cactácea a la dieta en modelos biológicos sanos para observar dichos cambios como lo refieren las fuentes consultadas.
- Para el caso de ratas inducidas a DM, el consumo de *O. ficus-indica* al 1.0% (con respecto al peso vivo) demostró capacidad para disminuir hasta un 45.3% el valor de la glucosa en ratas con respecto al valor de inicio de la DM (472 mg dL⁻¹). No obstante, esta disminución de la glucosa solo se logra si se mantiene un régimen estricto no solo de la dieta sino también de la cantidad consumida.
- En relación con los niveles de colesterol en ratas sanas este valor disminuye en los individuos que consumieron nopal, mientras que en las ratas diabéticas aumentan estos niveles debido al incremento en el consumo de alimento.
- Respecto a los niveles de triglicéridos, estos se incrementan en ratas diabéticas, debido al aumento en la población de células α pancreáticas y cuya consecuencia es el incremento en la secreción de glucagón; lo cual se ve reflejado en los valores de triglicéridos además de una ineficiente acción hipotrigliceridémica del nopal al ser consumida por los individuos con DM.
- Un hallazgo relevante al adicionar nopal a la dieta de ratas diabéticas es el incremento en la población de células β , lo que sugiere mayor producción de insulina. No obstante, en esta investigación no se midió niveles de insulina. Por lo que se sugiere realizar investigación respecto a este fenómeno.
- La adición del 1.0% nopal (con base en el peso vivo de la rata) en la dieta de ratas diabéticas modifica positivamente los niveles de los metabolitos energéticos y lipídicos, sin embargo, dicha modificación no es suficiente para igualar los niveles de una rata sana. Por lo que se requieren investigar en ratas diabéticas aspectos como: niveles de inclusión de nopal a la dieta, control riguroso de la ingesta de alimento y niveles de insulina.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar O.J.P. 2019. Evaluación de tres niveles (1.0, 1.5 y 2.0%) de adición de nopal (*Opuntia ficus-indica*) a la dieta para cerdas en lactación en función con el metabolismo energético y pérdida de peso corporal durante la lactancia. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo. Morelia, Michoacán. México.
- Aleixandre A., Miguel M. 2008. "Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades". *Endocrinol Nutr.* Vol. 55. Núm. 5. Pp. 217-222.
- Almanza O.L. 2021. "Diabetes infantil". Tesis de Especialidad. Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.
- Amaya-Chávez, Araceli; Dolores-Ledezma, Emilia; Álvarez-Sánchez, Patricia; Ferreira-Rubio, Guillermo; Gómez-Oliván, Leobardo Manuel; Galar-Martínez, Marcela Evaluación de un modelo de diabetes tipo 2 para estudiar la actividad hipoglicémica de la glibenclámda *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 38, núm. 3, julio-septiembre, 2007, pp. 5-11
- Andrade-Ceto A., Wiedenfeld H. 2011. "Anti-hyperglycemic effect of *Opuntia streptacantha* Lem". *Journal of Ethnopharmacology.* Vol. 133. Núm. 2. Pp. 940-943.
- Atkinson M.A. 2011. "Capítulo 32: Diabetes mellitus de tipo 1". En: Williams Tratado de Endocrinología. 13ª Edición. ELSEVIER. Pp. 1455-1483.
- Ayala M. M. R.; Mancilla R. M. E.; Lozano A. M. C.; Vergara C. A. 2020. "Análisis del gasto social para la prevención y control de la diabetes. Perspectiva futura". *Revista del Centro de Investigación de la Universidad La Salle* Vol. 14. Núm. 54. Pp. 49-70.
- Barquilla G. A. 2017. "Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria". *Rev Esp Sanid Penit.* Núm. 19. Pp. 57-65.
- Basto-Abreu A., Barrientos-Gutierrez T., Rojas Martínez R., Aguilar-Salinas C.A., López-Olmedo N., De la Cruz-Góngora V., Rivera-Dommarco J., Shama-Levy T., Romero-Martínez M., Barquera S., López-Riadura R., Hernández-Ávila M., Villalpando S. 2020. "Prevalencia de la diabetes y descontrol glucémico en México: resultados de la Ensanut 2016". *Salud Pública de México.* Vol. 62. Núm. 1. Pp.50-59.
- Becerra-Jiménez J., Andrade-Cetto A. 2012. "Effect of *Opuntia streptacantha* Lem. On Alpha-glucosidase activity". *Journal of Ethnopharmacology.* Vol. 139. Núm. 2. Pp. 493-496.
- Benavides F. J., Guénet J. L. 2004. "Capítulo IX: Los roedores de laboratorio como modelos de enfermedades humanas". En: *Manual de Genética de Roedores de Laboratorio*. Pp. 263-297.

- Bequer L., Gómez T., Molina J.L., Artilés D., Bermúdez R., Clapés S. 2016. "Acción de la estreptozotocina en un modelo de inducción neonatal de la diabetes". *Biomédica*. Vol. 36. Pp. 230-238.
- Bonilla R.P.E., Fernández R.G.A., Bustamante P.L.E., Casas M.L.E., Cirineo R.M.X., Hinojosa L.M.L., Villar M.H.C., Yupanqui G.B.M. 2017. "Determinación estructural de flavonoides en el extracto etanólico de cladodios de *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. 'Tuna Verde'". *Revista Peruana de Medicina Integrativa*. Vol. 2. Núm. 4. Pp. 835-840.
- Borja C.G.L. 2019. "Alimentación saludable en la diabetes mellitus y su relación con la prevención de la enfermedad renal crónica". Tesis de Especialidad. Facultad de Enfermería. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
- Castro I., Martínez M. 2013. "Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada". *Gen*. Vol. 67. Núm. 1.
- Cervantes-Villagrana R.D., Presno-Bernal J.M. 2013. "Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas". *Revista de Endocrinología y Nutrición*. Vol. 21. Núm. 3. Pp. 98-106.
- CIEP. 2016. "Gasto público para una educación de calidad". Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, A.C. (CIEP) [En línea] <https://gastoeducativo.ciep.mx/Gasto-publico-para-una-educacion-de-calidad.pdf> [Consulta 13/octubre/2021]
- Córdova-Villalobos J.A., Barriguete-Meléndez J.A., Lara-Esqueda A., Barquera S., Rosas-Peralta M., Hernández-Ávila M., De León-May M.E., Aguilar-Salinas C.A. 2008. "Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral". *Salud Pública Mex*. Vol. 50. Núm. 5. Pp. 419-427.
- Cubillos V., López C., Alberdi A. 2008. "Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano". *Arch Med Vet*. Vol 40. Pp. 169-177.
- Cuenca-Villalobos L.P., Uriarte-Sandoval M.A., Rodríguez-Díaz J.L., Parcon B.M. 2020. "Uso de la medicina no convencional por pacientes diabéticos". *Revista Archivo Médico de Camagüey*. Vol 24. Núm.1. Pp. 65-76.
- Davì, G., Santilli, F. and Patrono, C. 2010. "Nutraceuticals in Diabetes and Metabolic Syndrome". *Cardiovascular Therapeutics*. Vol. 28. Pp. 216-226.
- El-Mostafa, K., El Kharrassi, Y., Badreddine, A., Andreoletti, P., Vamecq, J., El Kebbaj, M., Cherkaoui-Malki, M. 2014. "Nopal Cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a Source of Bioactive Compounds for Nutrition, Health and Disease". *Molecules*. Vol. 19. Núm. 9. Pp. 14879-14901.

- Elshehy H., Salah S., Abdel-Mawla E., Agamy N. 2020. "Protective Effect of *Opuntia ficus-indica* against Diabetes in Alloxan-induced Diabetic Rats". *Cnadian Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 8. No. 2. Pp. 20-34.
- FAO. 2011. "La carga económica de las enfermedades no transmisibles en la región de las américas". [En Línea] <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/paho-policy-brief3-sp1.pdf> [Consulta 12/octubre/2021].
- Federación Internacional de Diabetes. 2019. "Capítulo 3: Panorama global" en: Atlas de la Diabetes de la FID. Novena edición. Pp. 32-56. [En línea] https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf [Consulta 9/septiembre/2021].
- Federación Mexicana de Diabetes. 2018. "La diabetes en México". [En línea] <https://fmdiabetes.org/la-diabetes-mexico/> [Consulta 10/septiembre/2021]
- Fenton-Navarro B., Urquiza M.M.V., Fiscal C.B. Medrano C.O., López-Rodríguez M., Padilla A.S., Vázquez H.A. 2018. "Antioxidant and hypoglycemic effects of watercress (*Nasturtium officinale*) extracts in diabetic rats". *Afr J Tradit Complement Altern Med*. Vol. 15. Núm. 2. Pp. 68-79.
- Fernández-López, J. A.; Almeda, L.; Obón, J. M. and Castellar, R. 2010. "Determination of antioxidant constituents in cactus pear fruits". *Plant Food Hum. Nutr*. Vol. 65. Pp. 253-259.
- Ferraro M., Ramos O., Strasnoy I. 2013. "Diabetes. Diabetes mellitus tipo 1". *Revista Pediátrica Elizalde*. Vol. 4. Núm. 1. Pp. 1-60.
- Feugang, J. M.; Konarski, P.; Zou, D.; Stintzing, F. C. and Zou, C. 2006. "Nutritional and medicinal use of cactus pear (*Opuntia spp.*) cladodes and fruits". *Front. Biosci*. Vol. 11Pp. 2574-2589.
- Figuroa G. M. C., Pérez H. I. H., Mejía Z. R. 2013. "Caracterización de un modelo de diabetes tipo 2 en ratas Wistar hembra". *Revista MVZ Córdoba*. Vol. 18. Pp. 3699-3707.
- Fрати A.C., Gordillo B., Altamirano P., Ariza C.R., Cortés F.R., Chávez N.A., Islas A.S. 1991. "Influence of nopal intake upon fasting glycemia in type II diabetics and healthy subjects". *Arch Invest Med*. Vol. 22. Núm. 1. Pp. 51-56.
- Fрати-Munari A.C., Vera L.O., Ariza A.C.R. 1992. "Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus". *Gac Med Mex*. Vol. 128. Núm. 4. Pp. 431-436.
- Gaitán-Lemus S.B., Ordaz-Ochoa G., Val-Arreola D., Martínez-Flores H.E., Pérez-Sánchez R.E., Ortiz-Rodríguez R. 2018. "Dieta suplementada con nopal (*Opuntia ficus-indica* L.) modifica el comportamiento productivo y perfil sanguíneo en cerdos". *Revista Chapingo Serie Zonas Áridas*. Vol. 17. Núm. 1. Pp. 39-50.

- Gallego M. C., Ferreira A. F. J. 2015. "Plantas medicinales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2: una revisión". Farmacéuticos Comunitarios. Vol. 7. Núm. 4. Pp. 27-34.
- Garcinuño M.R.M. 2012. "Contaminación de los alimentos durante los procesos de origen y almacenamiento". Aldaba. Núm. 36. Pp. 51-64.
- Ghorbani A., Rashidi R., Shafiee-Nick R. 2019. "Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review". Biomedicine & Pharmacotherapy. Vol. 111. Pp. 947-957.
- González A., Larrosa M., García M., Tomás A., Espín J.C. 2013. "Nutraceuticals for older people: Facts, fictions and gaps in knowledge". Maturitas. Vol. 75. Núm. 4. Pp. 313-334.
- Guadarrama-Tejas R., Kido-Miranda J., Roldan-Antunez G., Salas-Salgado M. 2016. "Contaminación del agua". Revista de Ciencias Ambientales y Recursos Naturales. Vol. 2. Núm. 5. Pp. 1-10.
- Guevara A. J. C. 2009. "Efectos biofuncionales del Nopal y la Tuna". Revista Horticultura Internacional. Núm. 71. Pp. 18-19.
- Gupta R., Sharma A.K., Sharma M.C., Gupta R.S. 2012. "Antioxidant activity and protection of pancreatic β -cells by embelin in streptozotocin-induced diabetes". Journal of Diabetes. Vol. 4. Pp. 248-256.
- Guzmán-Juárez N., Madrigal-Bujaidar E. 2003. "Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus". Bioquímica. Vol. 28. Núm. 2. Pp. 14-23.
- Granados Z. J. 2010. "Uso de animales de experimentación en la investigación biomédica en Costa Rica". Acta Médica Costarricense. Vol. 2. Núm. 3.
- Herrera-Calderón O., Chinchay-Salazar R., Palomino-Ormeño E., Arango-Valencia E., Arroyo J. 2015. "Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas". Anales de la Facultad de Medicina. Vol. 76. Núm. 2. Pp. 117-122.
- Herrera M.A.G. 2022. "Estudio de la ganancia de peso en ganado bovino con suplementación alimenticia de panza de arroz y melaza". Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Técnica de Babahoyo. Ecuador.
- Hugués H.B., Rodríguez G.J.C., Rodríguez G.J.C., Marrero R.M.T. 2002. "Animales de experimentación como modelos de la diabetes mellitus tipo 2". Revista Cubana de Endocrinología. Vol. 3. Núm. 2.
- Ighodaro O.M., Adeosun A.M., Akinloye O.A. 2017. "Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies". Medicina. Vol. 53. Núm. 6. Pp. 365-374.

- INEGI. 2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Anuario estadístico del estado de Michoacán Ed. 2009 Pág. 127-142.
- INEGI. 2021. "Características de las defunciones registradas en México durante 2020, preliminar". [En línea] https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf [Consulta 12/septiembre/2021].
- Justil G.C., Angulo H.P., Justil G.H., Arroyo A.J. 2015. "Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Alozano". Rev Inv Vet Perú. Vol. 26. Núm. 2. Pp. 206-212.
- Kalra A., Yetiskul E., Wehrle C.J., Tuma F. 2021. "Physiology, Liver". Editorial Board. StatPearls [Online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/> [Consulte october 3rd 2021].
- Kumaresan S., Veerichetty V., Nachimuthu S., Sadhasivan B., Ponnusamy R. 2018. "Antidiabetic potential of the combination of fermented soy milk and flaxseed milk in alloxan-induced diabetic rats". International Journal of Green Pharmacy. Vol. 12. Num. 3. Pp. S763-S768.
- Lemus M., Ramos Y., Liscano A., D'Armas H. 2013. "Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae), en ratas diabéticas". Revista Científica. Vol. 13. Núm. 1. Pp. 11-18.
- Licea P.M.E. 2006. "Análogos de insulina". Revista Cubana de Endocrinología. Vol. 17. Núm. 3.
- Littell R.C., Henry P.R., Ammerman C.B. 1998. Statistical analysis of repeated measures data using 528 SAS procedures. J Anim. Sci. Vol. 76. Pp. 1216-1231.
- López-Espinoza A., Ríos A., Soto M.E. 2004. "Efectos de la privación de agua en un programa de reforzamiento IV 5' sobre el peso corporal, el consumo de agua y alimento en ratas". Acta Comportamental. Vol. 12. Núm. 2. Pp. 157-170.
- López L.M.T. 2006. "Plantas medicinales con actividad hipoglucemiante. Características, administración y efectos adversos". OFFARM. Vol. 25. Núm. 5. Pp. 82-88.
- Luna L.V., López M.J.A., Vázquez G.M., Fernández S.M.L. 2014. "Hidratos de carbono: actualización de su papel en la diabetes mellitus y la enfermedad metabólica". Nut Hosp. Vol. 3. Núm. 5.
- Manrique C., Silva D.G. 2006. "Apoptosis de las células beta del páncreas durante la diabetes de tipo 1". Rev Fac Med. Vol. 54. Núm. 3. Pp. 181-190.
- Mediavilla B.J.J. 2002. "La diabetes mellitus tipo 2". Revista Med Integral. Vol. 39. Núm 1. Pp. 25-35.

- Medina-Pérez E.A., Sánchez-Reyes A., Hernández-Peredo A.R., Martínez-López M.A., Jiménez-Flores C.N., Serrano-Ortiz I., Maqueda-Pineda A.V., Islas-Cruz D.N., Cruz-González M. 2017. "Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención". *Med Int Méx.* Vol. 33. Núm. 1. Pp. 91-98.
- Milán C.R., Rojas L.M., Flores R.E., Cervantes Y.S., Gordillo H.E., Cafaggi P.D., Fortoul van der Goes, T.I. 2016. "La diabetes, una enfermedad que integra a la bioquímica y a la histología". *Revista de la Facultad de Medicina (México).* Vol. 59. Núm. 4. Pp. 46-55.
- Montagna G., Manucci C. Ramos O., Santillán S., Agnese L., Moreno I. 2010. "Insulinoterapia: distintos esquemas, distintos objetivos". *Curso internacional Niños y Jóvenes con Diabetes.* Vol. 16. Núm. 4. Pp. 129-131.
- Montenegro S.M., Tarrés M.C., Picena J.C., Martínez S.M. 2005. "Conducta alimentaria y perfil glucémico en dos líneas de ratas con diabetes genética: eSS y eSMT". *Biomédica.* Vol. 25. Pp. 441-450.
- Muñoz L., Díaz Y., González C., Medina E., Cardona E. 2014. "Efecto de la administración oral de nopal deshidratado sobre el perfil de lípidos en individuos con dislipidemia y sobrepeso/obesidad". *Revista Iberoamericana de Ciencias.* Vol. 1. Núm. 1. Pp. 149-159.
- NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. [En línea] <https://www.fmvz.unam.mx/fmvz/principal/archivos/062ZOO.PDF> [Consulta 31/enero/2021].
- Núñez L.M.A., Paredes L.O., Reynoso C.R. 2013. "Functional and Hypoglycemic Properties of Nopal Cladodes (*O. ficus-indica*) at Different Maturity Stages Using in Vitro and in Vivo Tests". *J. Agric. Food Chem.* Vol. 61. Pp. 10981-10986.
- Olivares R.J.A., Arellano P.A. 2008. "Bases moleculares de las acciones de la insulina". *Revista de Educación Bioquímica.* Vol. 27. Núm. 1. Pp. 9-18.
- Olvera-Granados C.P., Leo-Amador G.E., Hernández-Montiel H.L. 2008. "Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?". *Bol Med Hosp Infant Mex.* Vol. 65. Pp. 306-324.
- Onakpoya I.J., O'Sullivan J., Heneghan C.J. 2014. "The effect of cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) on body weight and cardiovascular risk factors: A systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials". *Nutrition.* DOI: 10.1016/j.nut.2014.11.015.
- Ordaz G., Juárez A., López M., Martínez H.E., Pérez R.E., Ortiz R. 2020. "*Opuntia ficus-indica* as a supplement for gilts in late gestation and lactation: effects on

- biochemical parameters and voluntary feed intake". Journal of Applied Animal Research. Vol. 49. Pp. 404-4012.
- Ordaz O.G. 2018. "Efecto de la adición de nopal (*Opuntia ficus-indica*) a la dieta de cerdas gestantes y lactantes sobre la hipofagia fisiológica lactacional, productividad y producción de gas metano (CH₄)". Tesis Doctoral. Instituto de Investigaciones Agropecuarias y Forestales. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- Ortega L.A., Rueda P.C. 2011. "Mecanismos psicobiológicos y del desarrollo de la reactividad al estrés en roedores y humanos". Suma Psicológica. Vol. 18. Núm. 1. Pp. 83-96.
- Ortiz R. López M., Pérez R.E., Ramírez P.P., Ordaz G. 2020. Effect of the Inclusion of Different Levels of Dietary Cactus (*Opuntia ficus-indica*) on Gilts' Biochemical Parameters and Feed Intake during Lactation". Animals. Vol. 10. Pp. 1-16.
- Ortiz, R. R., Orozco, G. A., Val, A. D., Portillo, M. L., Pérez, S. R. E. 2017. "Efecto de la adición de nopal (*Opuntia ficus-indica*) a la dieta de cerdas lactantes sobre la producción y calidad de la leche" en: Nova Scientia. Vol. 9. No. 18. Pp. 290-312.
- Organización Mundial de la Salud. 2021. "Enfermedades no transmisibles". [En línea] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> [Consulta 03/octubre/2021].
- Organización Panamericana de la Salud. 2021. "Enfermedades no transmisibles". [En línea] <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles> [Consulta 03/octubre/2021].
- Ottum M.S., Mistry A.M. 2015. "Advanced glycation end-products: modifiable environmental factors profoundly mediate insulin resistance. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. Vol. 57. Núm. 1. Pp. 1-12.
- Pérez L.H. 2006. "Nutracéuticos: componente emergente para el beneficio de la salud". ICIDCA. Sobre los Derivados de la Caña de Azúcar. Vol. 40. Núm.3. Pp.20-28.
- Purina. 2021. Nutri-cubos. Para animales de Laboratorio. [En línea] https://www.nutrimentospurina.com/archivos_aplicaciones/files_fkceditor/file/LabChows/Nutricubos.pdf [Consulta 02/febrero/2021].
- Pérez-Sánchez R.E., Mendoza-Ortiz J.L., Martínez-Flores H.E. y Ortiz-Rodríguez R. 2015. The addition of three different levels of cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) to the diet of Holstein cows and its effect on milk production in the dry season. Rev. JPACD (2015) 17:81-88
- Quesada I., Tudurí E., Nadal A. 2007. "Regulación por glucosa de la función de las células alfa, beta y delta en el islote de Langerhans". Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Elche.

- Quesada I., Tudurí E., Ripoll C. Nadal A. 2008. "Physiology of the pancreatic α -cell and glucagón secretion: role in glucosa homeostasis and diabetes". Journal of Endocrinology. Vol. 199. Pp. 5-19.
- Rafael-Heredia A., Iglesias-Osores S. 2020. "Factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en un hospital amazónico de Perú". Univ Med Pinareña. Vol. 16. Núm. 2. Pp. 1-7.
- Ramadori G., Moriconi F., Malik I., Dudas J. 2008. "Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair". Journal of Physiology and pharmacology. Suppl 1. Pp. 107-117.
- Ramos C. F.J. 2021. "Estimación de la ingesta dietética de colesterol en la población Española". Trabajo de grado. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna.
- Riccillo F.L. 2007. Histofisiología del páncreas endócrino de la rata en un modelo de envejecimiento normal y un modelo diabético espontáneo". Tesis Doctoral. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Naturales y Museo.
- Rodiles-López J.O., Arriaga-Martínez L.P., Martínez-Flores H.E., Zamora-Vega R., García-Martínez R.M. 2019. "Desarrollo de una tortilla adicionada con harinas de aguacate y nopal y su efecto en la reducción de colesterol, triglicéridos y glucosa en ratas". Biotecnología. Vol. 12. Núm. 2. Pp. 71-77.
- Rodríguez-Rivera N.S., Cuautle-Rodríguez P., Molina-Guarneros J.A. 2017. "Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México". Rev Hosp Jua Mex. Vol. 84. Núm. 4. Pp. 203-2011.
- Rojas C., Villata M. 2017. "Diferentes clases de agentes hipoglucemiantes en diabetes mellitus tipo 2". Crónicas Científicas. Vol. 7. Núm. 7. Pp. 6-15.
- Rojas P. E., Molina R., Cruz R. 2012. "Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus". Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Vol. 10. Pp. 7-12.
- Rojas S., Lopera J.S., Uribe A., Correa S., Perilla N., Marín J.S. 2015. "Consumo de nutraceuticos, una alternativa en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles". Revista Biosalud. Vol. 14. Núm. 2. Pp. 91-103.
- Roldán A. D., Omote-Sibina J.R., Molleda O.A., Olivares P.F. 2022. "Desarrollo de barras nutritivas utilizando cereales, granos andinos y concentrado proteico de pota". Rev invest Altoandin. Vol. 24. Núm. 1. Pp. 17-26.
- Sacoto R.V.M., Cabrera P.M.D. 2014. "La planta de insulina en el tratamiento de diabetes mellitus". Revista Electrónica de PortalesMédicos.com. Vol. 9. Núm. 13.
- Serra V.M.A., Serra R.M., Viera G.M. 2018. "Las enfermedades crónicas no transmisibles: magnitud actual y tendencias futuras". Revista Finlay. Vol. 8. Núm. 2. Pp. 140-148.

- Suarez-Diéguéz T., Sandoval-Carrera J.L., Galván-García M.M., López-Rodríguez G., Olivo-Ramírez D.P., González-Unzaga M., Ariza-Ortega J.A. 2018. "Nutracéuticos: usos potenciales en el tratamiento de la diabetes". Educación Y Salud Boletín Científico Instituto De Ciencias De La Salud Universidad Autónoma Del Estado De Hidalgo. Vol. 6. Núm. 12.
- Torres-Ponce R.L., Morales-Corral D., Ballinas-Casarrubias M.L., Nevárez Moorillón G.V. 2015. "El nopal: planta del semidesierto con aplicaciones en farmacia, alimentos y nutrición animal". Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas. Vol.6 Núm.5. Pp. 1129-1142.
- Urbán-Reyes B.R., Coghlan-López J.J., Castañeda-Sánchez O. 2015. "Estilo de vida y control glucémico en pacientes con Diabetes Mellitus en el primer nivel de atención". Aten Fam. Vol.22. Núm. 15. Pp. 68-71.
- Valdés M.E.H., Virgen-Carrillo C.A., Martínez M.A.G., Pineda-Lozano J.E., Fonseca-Bustos. 2019. "Efecto del jugo de granada (*Punica Granatum*) sobre patrones conductuales de ingesta en ratas con diabetes inducida". Acta Universitaria. Vol. 19.
- Vargas M.J.J. 2020. "Parámetros bioquímicos y sanguíneos de la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*): revisión de literatura". Medica Basadrina. Vol. 14. Núm. 1. Pp. 52-55.
- Vázquez S.M.V., Hisano N. 2011. "Efecto diferencial del aloxano a corto y a largo plazo en testículos de dos líneas de ratas". Rev Electron Biomed. Vol. 1. Pp. 38-45.
- Vázquez Y. 2015. "Anatomía y fisiología de páncreas". Torres E, & Francis J, & Sahagún F, & Stalnikowitz D(Eds.), Gastroenterología. McGraw Hill.
- Vílchez C. H., Flores L.O. 2018. "Efecto sobre la concentración de glucosa, colesterol y triglicéridos en ratas albinas alimentadas a dosis repetidas (28 días) con miel de abeja en etanol". Horiz Med. Vol. 18. Núm. 4. Pp. 61-69.
- Yosten G.L. 2018. "Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes". Peptides. Vol. 100. Pp. 54-60.
- Yoon K.H., Ko S.H., Cho J.H., Lee J.M., Ahn Y.B., Song K.H., Yoo S.J., Kang M.I., Cha B.Y., Lee K.W., Son H.Y., Kang S.K., Kim H.S., Lee I.Y., Bonner-Weir S. 2003. "Selective β -Cell Loss and α -Cell Expansion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. J Clin Endocrinol Metab. Vol. 88. Núm. 5. Pp. 2300-2308.
- Yu R. 2014. "Pancreatic α -Cell Hyperplasia: Facts and Myths". J Clin Endocrinol Metab. Vol. 99. Núm. 3. Pp. 748-756.
- Zhang Y., Thai K., Jin T., Woo M., Gilbert R.E. 2018. "SIRT1 activation attenuates α cell hyperplasia, hyperglucagonaemia and hyperglycaemia in STZ-diabetic mice". Scientific Reports. Vol. 8. Pp. 1-10.