

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



TESIS

Obtención de fibra soluble de *Rubus fruticosus* y su efecto hipoglucemiante en un modelo de raton diabético tipo 1

Que presenta:

Rocío del Carmen Álvarez Cervantes

Para obtener el título profesional de:

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

Asesor de tesis: **D.C. Rafael Ortiz Alvarado**

Morelia, Mich. Abril 2017

Agradecimientos

A mi madre María del Rayo Cervantes Cervantes por su apoyo y confianza, por darme las herramientas para lograr mis metas y propósitos, por inspirarme y guiarme hacia un futuro de superación y estudio.

A mi padre Rodolfo Álvarez Valdovinos por su amor y apoyo incondicional, por sacrificios y consejos que él me brindó a lo largo de toda la carrera. Por ser para mí el hombre más maravilloso.

A mis hermanos Rodolfo Daniel y Diana María, por guiarme en éste camino de la vida estudiantil, por acompañarme y ser mis amigos e incondicionales en todo momento.

A Miguel García Frutos por ser una persona excepcional, por su comprensión, y apoyo moral, psicológico y económico. Por darme todo el amor y paciencia a lo largo de éste proceso de tesis.

Un agradecimiento especial a mi asesor, el doctor Rafael Ortiz Alvarado, por confiar en que podría culminar con éste proyecto, por brindarme paciencia y todo el conocimiento necesario para realizar éste tema de investigación.

Índice

Abreviaturas.....	1
Glosario.....	2
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
CAPÍTULO 1. Antecedentes.....	6
CAPÍTULO 2. Diabetes <i>mellitus</i>	8
2.1 Diabetes mellitus definición.....	8
2.2 Clasificación de Diabetes <i>mellitus</i>	10
2.2.1 Diabetes mellitus tipo 1.....	10
2.2.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	10
2.2.3 Diabetes gestacional.....	11
2.3 Manifestaciones clínicas.....	12
2.4 Diagnóstico de Diabetes mellitus.....	13
2.4.1 Hemoglobina glucosilada.....	13
2.4.2 Glucosa plasmática en ayuno.....	14
2.4.3 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).....	15
2.4.4 Prueba aleatoria de glucosa sérica.....	15
2.4.5 Prueba de O' Sullivan.....	15
2.5 Importancia del Control de la Glucosa Sérica y Hb Glucosilada.....	16

2.6 Tratamiento para <i>Diabetes mellitus</i>	17
2.6.1 Nutricional.....	17
2.6.2 Tratamiento farmacológico.....	18
CAPÍTULO 3. Fibra Dietética.....	25
3.1 Definición de fibra dietética.....	25
3.2 Componentes y fuentes alimenticias de fibra dietética.....	26
3.2.1 Polisacáridos no almidón.....	26
3.2.2 Oligosacáridos resistentes.....	27
3.2.3 Ligninas.....	28
3.2.4 Almidones resistentes.....	28
3.3 Propiedades de la fibra dietética.....	29
3.4 Receptores tipo GPR 41 y GPR 43.....	32
3.5 Efecto de la fibra dietética sobre <i>Diabetes mellitus</i>	33
3.6 Consideraciones sobre la ingesta de fibra dietética.....	34
CAPÍTULO 4. <i>Rubus fruticosus</i>	35
4.1 Descripción botánica.....	35
4.2 Distribución.....	36
4.3 Reproducción y variedades.....	36
4.4 Composición y propiedades farmacológicas.....	37
CAPÍTULO 5. Justificación.....	38
CAPÍTULO 6. Hipótesis.....	39

CAPÍTULO 7. Objetivos.....	39
7.1 Objetivo general.....	39
7.2 Objetivos específicos.....	39
CAPITULO 8. Materiales y Métodos.....	40
8.1 Recopilación y procesamiento de materia prima.....	40
8.2 Diseño de dieta.....	41
8.3 Animales de experimentación.....	42
8.4 Determinación de peso	43
8.5 Determinación de glucosa capilar y espectrofotometría.....	44
8.6 Análisis estadístico.....	46
CAPÍTULO 9. Resultados del efecto de la dieta hipoglucemiante en <i>Mus musculus</i>	46
CAPÍTULO 10. Conclusión.....	48
Anexos.....	49
Referencias.....	50

Índice de Tablas

Tabla 1. Correlación entre la hemoglobina glucosilada con el valor de glucosa....	14
Tabla 2. Efectos de las moléculas utilizadas en el tratamiento farmacológico de la <i>Diabetes mellitus</i>	18
Tabla 3. Componentes principales de fibra y fuente alimenticia.....	27
Tabla 4. Tipos de oligosacáridos y fuente de obtención.....	28
Tabla 5. Clasificación de la fibra según su grado de solubilidad.....	30
Tabla 6. Alimentos ricos en fibra soluble/insoluble.....	35
Tabla 7. Contenido nutrimental de <i>Rubus fruticosus</i> por cada 100 gr.....	37
Tabla 8. Formula de la dieta para roedores experimentales AIN- 93G y ajustes de dietas con base de fibra de <i>Rubus fruticosus</i>	41
Tabla 9. Peso en gramos de especies en experimentación bajo una dieta con 15% de fibra.....	44
Tabla 10. Concentración de glucosa a los 14 días de experimentación.....	47
Tabla 11. Resultados en animales inducidos con DM tipo 1, con una dieta modificada de fibra dietética de <i>Rubus fruticosus</i> al 15%.....	47

Índice de Figuras

Figura 1. Representación de Insulina Humana.....	9
Figura 2. Estructura de metformina	19
Figura 3. Estructura de glibenclamida.....	20
Figura 4. Estructura de acarbosa.....	21
Figura 5. Estructura y función de la insulina.....	23
Figura 6. Recuperación de frutos. Huerta “El pinzán”	40
Figura 7. Obtención, proceso y diseño de alimento con fibra dietética de <i>Rubus fruticosus</i>	42
Figura 8. Administración de dieta AIN 93-G sin modificar a lote control /Administración de dieta modificada con fibra dietética de <i>Rubus fruticosus</i>	43
Figura 9. Proceso de determinación de concentraciones de glucosa de cada modelo biológico.....	45

Abreviaturas

Terminología	Abreviatura
Organización Mundial de la Salud	OMS
Índice de masa corporal	IMC
Diabetes mellitus	DM
Hipertensión arterial	HTA
Lipoproteínas de alta densidad	HDL(siglas en inglés)
Acido grasos de cadena corta	SCFA (siglas en inglés)
Inmunohistoquímica	IHS
Cantidad recomendada diaria	RDA
Kilocalorías	Kcal
Kilogramo	Kg
Microgramo	µg
Estreptozotocina	STZ
Diabetes mellitus gestacional	DMG
Hemoglobina glucosilada	HbA1c
Nanómetros	Nm
Micro litro	µl
Fibra dietética	FD
Factor de necrosis tumoral alfa	TNFα

GLOSARIO

Adipocitos: Tipo celular cuya función es almacenar lípidos como reserva energética

Ad libitum: En libertad

Ayuno: Sin consumo calórico por un espacio de 12 horas según la ADA, 2012.

Diuresis: Proceso de secreción y eliminación de líquido urinario del riñón.

Fibra: Conjunto de polisacáridos y lignina que no son digeridos por el tracto digestivo

Hiperplasia: Aumento del número de células en un órgano o tejido

Monosacárido: Molécula orgánica constituida por una sola cadena de polialcoholes con un grupo aldehído o cetona.

Nutracéutico: Alimento o ingrediente de los alimentos que ejerce acción benéfica sobre la salud del hombre

Patología: Rama de la medicina que se encarga de estudiar el desarrollo de las enfermedades

Polímero: Molécula formada por varias moléculas pequeñas e idénticas (monómeros).

Polisacárido: Polímero que contiene al menos 20 residuos de monosacáridos.

RESUMEN

El patrón alimenticio del *Homo sapiens* ha cambiado a través de los años, actualmente existen productos alimenticios industrializados que han repercutido en la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas, siendo las principales causas de mortalidad en el mundo, los frutillos rojos como la zarzamora (*Rubus fruticosus*) contiene moléculas nutraceuticas que pueden ser utilizados en la prevención o disminución de los efectos de las enfermedades crónico degenerativas como la *Diabetes mellitus* de tipo 1.

Diseñar una dieta que contenga fibra dietética de *Rubus fruticosus* y determinar su efecto hipoglucemiante al aplicarla a modelos murinos inducidos previamente con *Diabetes mellitus* tipo 1.

Se estudió el efecto hipoglucemiante del frutillo de *Rubus fruticosus* después de administrarlo a especies murinas (ratones) previamente inducidas con *Diabetes mellitus*, en forma de croqueta creada con una fórmula estándar (AING- 93), con diferentes cantidades de R. fruticosus.

Se midió el efecto hipoglucemiante determinando las concentraciones de glucosa sérica por medio de espectrofotometría a los 14 días de la aplicación de una dieta AING – 93 modificada con fibra de semilla de *Rubus fruticosus*.

La administración de una dieta con 15% de fibra dietética de semilla *Rubus fruticosus* en ratones hiperglucémicos redujo en un 52% las concentraciones de glucosa en sangre.

Se observó una disminución considerable en las concentraciones de glucosa sérica en modelos biológicos inducidos con *Diabetes mellitus* tipo 1, los cuales fueron sometidos a un régimen de alimentación basado en el consumo de fibra dietética de *R. fruticosus*.

Palabras Clave.

Rubus fruticosus, alimento nutraceutico, hipoglucemiante, crónico degenerativas.

Abstract

The nutritional pattern of *Homo sapiens* has changed over the years, there are currently industrialized food products that have affected the prevalence of chronic degenerative diseases, being the main causes of mortality in the world, red fruits such as blackberry (*Rubus fruticosus*) Contains nutraceutical molecules that can be used in the prevention or reduction of the effects of chronic degenerative diseases such as Diabetes mellitus type 1.

Design a diet containing dietary fiber of *Rubus fruticosus* and determine its hypoglycemic effect when applied to murine models previously induced with type 1 diabetes mellitus.

The hypoglycemic effect of *Rubus fruticosus* fruit was studied after administration to murine species (mice) previously induced with Diabetes mellitus, in the form of a croquette created with a standard formula (AING-93), with different amounts of *R. fruticosus*.

The hypoglycemic effect was measured by determining serum glucose concentrations by means of spectrophotometry at 14 days of application of a modified AING - 93 diet with *Rubus fruticosus* seed fiber.

The administration of a diet with 15% dietary fiber of *Rubus fruticosus* in hyperglycemic mice reduced blood glucose concentrations by 52%.

A significant decrease in serum glucose concentrations was observed in biological models induced with Type 1 Diabetes mellitus, which were submitted to a diet based on dietary fiber consumption of *R. fruticosus*.

Introducción

El patrón alimenticio del *H. sapiens* ha cambiado a través de los años, actualmente existen productos alimenticios industrializados, cuyo uso ha repercutido en la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas, siendo éstas las principales causas de mortalidad en el mundo.

Se ha demostrado a través de diferentes modelos biológicos animales, como ratones (*Mus musculus*), rata (*Rattus norvegicus*), y modelos clínicos humanos que la hiperglicemia es un detonante de los procesos de insulino resistencia, lo cual en la mayoría de los casos antecede a la manifestación clínica de la *Diabetes mellitus*, por lo que en éstos modelos biológicos, la dieta rica en carbohidratos y lípidos condiciona la acumulación de tejido adiposo significando el incremento de peso, seguido de la disminución del tejido muscular .

En modelos biológicos de roedores (ratón, rata) se han logrado inducir estados hiperglicémicos a través de la administración de medicamentos como la estreptozotocina (STZ), por medio de un mecanismo en el que la STZ elimina citotóxicamente las células beta de los islotes de Langerhans.

De ésta forma, el mecanismo de la inducción del estado hiperglucémico es irreversible, similar a lo que sucede en los seres humanos.

En el caso de los homínidos se pueden conseguir estados hiperglicémicos con el incremento de la ingesta calórica, y por lo tanto un incremento del índice de masa corporal, lo cual conduce en muchos casos a estado hiperglicémicos previos a la manifestación clínica de la DM.

Los frutillos rojos como la zarzamora (*Rubus fruticosus*) contienen moléculas nutraceuticas que pueden ser utilizados en la prevención o disminución de los efectos de las enfermedades crónico degenerativas, de ésta manera el presente trabajo se enfoca en demostrar el efecto de la fracción soluble de *Rubus fruticosus* y determinar sus propiedades hipoglucemiantes ante modelos murinos inducidos con *Diabetes mellitus* tipo 1.

CAPÍTULO 1

Antecedentes

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica no transmitible, caracterizada por el aumento de tejido adiposo asociado con riesgo para la salud y constituye un importante factor de riesgo de defunción, colocando esta patología como una epidemia mundial.

Se trata de un trastorno que comienza generalmente en la infancia, florece en la edad adulta y da origen a múltiples problemas de salud, donde factores genéticos, celulares y moleculares, además de circunstancias coadyuvantes ambientales y conductuales intervienen en su patogenia y condicionan su tratamiento de forma decisiva. (Dr. Manuel Moreno G., 2012).

Por lo tanto la obesidad, es definida como un aumento de masa corporal y su clasificación actual propuesta por la Organización Mundial de la Salud está basada en el IMC, el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilogramos (kg) y la altura, expresada en metros elevado al cuadrado, un IMC entre 25 y 29.9 se considera como sobrepeso y por arriba de 30 como obesidad. (Organización Mundial de la Salud, 2017).

La obesidad se clasifica de acuerdo con la distribución de grasa en androide y ginoide:

1. Obesidad androide: Apariencia de “manzana”, se presenta mayor concentración de grasa en la zona abdominal y menor en las otras partes del cuerpo. Se acompaña frecuentemente de alteraciones metabólicas principalmente el hiperinsulinismo y se asocia con *Diabetes mellitus*, hipertensión arterial. (Arturo Zárate, Lourdes Acevedo, Renata P. Saucedo García., 2011).
2. Obesidad ginoide: Apariencia de “pera”, es aquella que presenta menor concentración de grasa en la zona abdominal y mayor en la cadera, los glúteos y los muslos. (Y. Rosales Ricardo, 2012).

La obesidad se considera un importante factor de riesgo para enfermedades no transmisibles, tales como las enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.

Por lo tanto, la obesidad y las cifras de IMC están estrechamente relacionadas con un incremento de enfermedades crónicas y de riesgos adversos de morbilidad y mortalidad en especial con la DM2.(Dr. Manuel Moreno G., 2012).

CAPÍTULO 2

DIABETES MELLITUS

2.1 *Diabetes mellitus* definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la *Diabetes mellitus* como un desorden metabólico caracterizado por un estado hiperglucémico crónico con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas derivado de defectos en la secreción y/o acción de insulina, donde los valores que se pueden encontrar en los pacientes que cursan con DM, pueden superar los 127 mg/dL de glucosa sérica («OMS | Qué es la diabetes», s. f.).

Por lo tanto el término *Diabetes mellitus* se caracteriza por presentar alteraciones en diferentes sistemas, como es el sistema vascular, visual, renal e inmunológico, de esta manera la DM es considerada una enfermedad metabólica donde los niveles elevados de glucosa sanguíneos, pueden ser causados por una alteración en la función endócrina de la hormona insulina, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.

Ésta alteración puede ser primaria, afectando directamente a nivel celular la cantidad de insulina producida, por otro lado; se presenta muy frecuentemente en los pacientes con DM2 un fenómeno biológico denominado insulino resistencia, en donde existe la insulina suficiente y es secretada al medio sérico en concentraciones adecuadas, sin embargo las células de los diferentes tejidos de los sistemas comprometidos manifiestan una insensibilidad a la insulina que puede ser explicada por una disminución en el número de receptores de ésta hormona o por la afinidad de estos receptores por la insulina. (Mauricio H. Ávila, Juan Pablo G, Nancy R., 2013).



Figura No. 1. Representación de la Insulina Humana, estructura en 3D, tomada de (Madej et al., 2014).

Dentro de ésta patología se han identificado diversos factores que favorecen el desarrollo y prevalencia de la enfermedad, de los cuales destacan la predisposición genética y los factores ambientales.

Estos factores se han identificado como los determinantes para el desarrollo y afección de diversos sistemas donde los denominados estilos de vida se relacionan con la etiología y el pronóstico, además de importantes diferencias en la frecuencia y las complicaciones celulares, tisulares y sistémicas.

2.2 Clasificación de *Diabetes mellitus*

2.2.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica causada por la destrucción específica de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, estas células tienen como función primordial la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia.

Existen distintas causas por las cuales puede ocurrir la destrucción de los islotes de Langerhans: virus, agentes químicos, autoinmunidad cruzada o, incluso predisposición génica.

Durante la etapa previa al inicio de la diabetes tipo 1, en el 80% de los individuos se detectan anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos o membranales de las células β pancreáticas y contra insulina.

La mayor susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 1 se encuentra en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA clase II) que contribuyen con el 50% del riesgo, y se han asociado a algunos polimorfismos genéticos y por lo tanto manifestaciones clínicas. (Rodolfo D. Cervantes-Villagrana, José M. Presno-Bernal, 2013).

2.2.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La obesidad es una consecuencia del aumento de la ingesta calórica continua y una baja actividad metabólica, traducido esto en modelo social denominado sedentarismo, por lo tanto, se favorece el desarrollo de tejido graso.

Durante esta situación el páncreas tiene una hiperactividad por la concentración alta y constante de glucosa en sangre, con una secreción de insulina elevada para conservar la glucemia en niveles normales.

Las causas que desencadenan la Diabetes Mellitus tipo 2 se desconocen; al parecer, influyen diversos factores como la herencia poligénica junto con factores de riesgo que incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y una vida sedentaria.

Los pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Del 80 al 90% de las personas tienen células β sanas con capacidad de adaptarse a altas demandas de insulina (obesidad, embarazo y cortisol) mediante el incremento en su función secretora y en la masa celular, sin embargo continuamente la DM2 se asocia con una falta de adaptación al incremento en la demanda de insulina, además de pérdida de la masa celular por la glucotoxicidad. (Rodolfo D.Cervantes-Villagrana, José M. Presno-Bernal, 2013).

2.2.3 Diabetes gestacional

Se dice que una mujer tiene diabetes mellitus gestacional (DMG) cuando se le diagnostica por primera vez durante el embarazo. Cuando una mujer desarrolla diabetes durante el embarazo, suele presentarse en una etapa avanzada y surge debido a que el organismo no puede producir ni utilizar la suficiente insulina necesaria para la gestación. (International Diabetes Federation, 2015)

En la diabetes gestacional, el aumento de estrógenos y progesterona produce hiperplasia de las células β del páncreas y, por consiguiente, se afecta el metabolismo de los carbohidratos, aumentando la secreción de insulina. Durante la segunda mitad del embarazo el metabolismo de los carbohidratos se afecta al aumentar la producción de somatostatina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, lo que contribuye a una disminución de la tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina. (Rodolfo D.Cervantes-Villagrana, José M. Presno-Bernal, 2013).

2.3 Manifestaciones clínicas

Diabetes Mellitus tipo 1

- Constante necesidad de orinar (poliuria),
- Sed inusual (polidipsia)
- Hambre extrema (polifagia)
- Pérdida inusual de peso (estado caquético)
- Fatiga e irritabilidad extrema (adinamia)
- Entumecimiento de las extremidades, dolores (disestesias) de los pies, fatiga y visión borrosa (polineuritis periférica).
- Infecciones recurrentes (procesos infecciosos recidivantes).
- Pérdida de la conciencia o náuseas y vómitos intensos (causantes de cetoacidosis metabólica). (American Diabetes Association, 2015)

Diabetes Mellitus tipo 2

- Cualquiera de los síntomas de la diabetes tipo 1
- Infecciones frecuentes
- Visión borrosa
- Hematomas que tardan en sanar
- Polineuritis periférica o entumecimiento en las extremidades.

Los pacientes a veces no presentan manifestaciones clínicas o estas son mínimas durante varios años antes del diagnóstico. (American Diabetes Association, 2015)

Diabetes gestacional

- Sed intensa (polidipsia)
- Mayor frecuencia urinaria (poliuria)

Comúnmente las mujeres con diabetes gestacional no presentan síntomas, por lo que es importante que las mujeres que corren el riesgo de cursar con DM se realicen la prueba en el momento adecuado durante el embarazo, que generalmente es en el primer trimestre de gestación. (American Diabetes Association, 2015)

2.4 Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

Existen distintas técnicas y métodos para realizar un diagnóstico adecuado de la diabetes mellitus, por lo general es necesario repetir cada método una segunda ocasión para tener un resultado más preciso. Las técnicas más utilizadas son:

2.4.1 Hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Prueba basada en la afinidad de la hemoglobina con la glucosa, la glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina, ésta refleja las concentraciones promedio de glucosa de un lapso de 2-3 meses. La prueba representa un papel crítico en el manejo del paciente con diabetes.

Las personas con diabetes necesitan realizar el nivel de hemoglobina glicada (HbA1c) cada 3 a 6 meses. Se diagnostica diabetes cuando ésta técnica arroja un valor de A1C de 6.5%, lo cual puede ser correlacionado con la Tabla 1. Donde se verifica la concentración de glucosa en mg/dL y su porcentaje de hemoglobina glucosilada. (Redacción Onmeda, Dr. Tomás Rodelgo, 2016).

Tabla 1. Correlación entre hemoglobina glucosilada (HbA1c) con el valor de glucosa.

A1c %	4	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8	4.9
mg/dL	65	69	72	76	79	83	86	90	93	97
A1c %	5	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
mg/dL	101	104	108	111	115	118	122	126	129	133
A1c %	6	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9
mg/dL	136	140	143	147	151	154	158	161	165	168
A1c %	7	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	7.7	7.8	7.9
mg/dL	172	176	180	183	186	190	193	197	200	204
A1c %	8	8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8	8.9
mg/dL	207	211	215	218	222	225	229	232	236	240
A1c %	9	9.5	10	10.5	11	11.5	12	12.5	13	13.5
mg/dL	243	261	279	297	314	332	350	368	386	403

2.4.2 Glucosa plasmática en ayuno.

Esta prueba generalmente se realiza a primera hora en la mañana, antes del desayuno, y mide el nivel de glucosa en la sangre cuando existe un ayuno de por lo menos 8 horas antes del examen.

Los niveles varían de acuerdo con el laboratorio, pero en general hasta 100 miligramos por decilitro (mg/dL) se consideran normales, las personas con niveles entre 100 y 126 mg/dL pueden tener una alteración de la glucosa en ayunas o prediabetes.

Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dl.

2.4.3 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

Ésta es una prueba que mide el nivel de glucosa en sangre antes de beber una bebida dulce especial y 2 horas después de tomarla. Indicando la capacidad del individuo para eliminar la sobrecarga de glucosa en torrente sanguíneo.

La prueba se realiza por la mañana, administrándose una carga oral de 75 g. de glucosa en 250 mL de agua y tomando una muestra sanguínea cada 30 minutos.

Se diagnostica diabetes cuando la concentración de glucosa en sangre a las 2 horas es mayor a los ≥ 180 mg/dl. (Encarnación J. Moles, Ma.Elvira Ortiz Callejón, Felicidad Béjar Pretel, 2012).

2.4.4 Prueba aleatoria de glucosa sérica.

Esta prueba es un análisis de sangre en cualquier momento del día cuando se presentan síntomas de diabetes severa.

Se diagnostica diabetes cuando: Las concentraciones de glucosa en la sangre son ≥ 180 mg/dl

2.4.5 Prueba de O' Sullivan

Se realiza durante el sexto o séptimo mes de embarazo y pretende descartar o detectar precozmente los estados de diabetes durante la gestación.

Se extrae una muestra de sangre una hora después de ingerir 50 g. de glucosa. En ella no deben superarse los 140 mg./dl. Si es para diagnóstico, se administran 200 g. y se obtienen muestras basal y tras 1, 2 y 3 horas. (Nerea Varo Cenarruzabeitia, 2015).

2.5 Importancia del control de la glucosa sérica y Hb Glucosilada

Recientemente se ha demostrado la utilidad del análisis de hemoglobina glucosilada, no sólo en el control glicémico del diabético, sino en el diagnóstico mismo de la diabetes mellitus (Edelman y col., 2004; Sung y Rhee, 2007; Kim y col., 2008; Dilli y col., 2008; The International Expert Committee, 2009).

Esto obedece principalmente a que la hemoglobina glucosilada ofrece mayor estabilidad pre analítica y menor variabilidad biológica, que las mediciones puntuales de glucosa en sangre. Por lo tanto para el control glucémico en los pacientes con diabetes, generalmente los porcentajes son corroborados del siguiente modo: **7%** o menos equivale a un excelente control del azúcar en sangre; **7.1% a 8%**, buen control; **8.1% a 9.0%**, control regular y **9.1%** o más alto, mal control.

Si el valor de HbA1c se encuentra por encima del 9%, es señal de una diabetes mal controlada, con alto riesgo de complicaciones asociadas. (DCCT Study Group, 1993; DCCT Study Group, 1995), sin embargo es necesario poder contar con un valor que permita pronosticar el posible riesgo de desarrollo de la *Diabetes mellitus* de Tipo 2 o Diabetes gestacional en adultos, obteniendo los siguientes resultados; valores $\geq 6,0\%$ pero $< 6,5\%$ de hemoglobina glucosilada corresponden a un alto riesgo de progresión a diabetes (International Expert Committee).

2.6 Tratamiento para *Diabetes mellitus*

El objetivo global del tratamiento es disminuir las concentraciones sanguíneas de glucosa y mantener los valores de hemoglobina glucosilada (ver valores de Tabla No. 1) a los límites normales para aliviar signos y síntomas y prevenir la aparición de complicaciones. Algunas de las recomendaciones para los pacientes diabéticos son:

- Eliminación de los azúcares simples y grasas saturadas.
- Privilegiar el consumo de ácidos grasos insaturados.
- Eliminar los carbohidratos refinados y privilegiar el consumo de fibra dietética soluble
- Aumentar el consumo de proteínas de pescado sobre las carnes rojas, para reducir el riesgo coronario.
- Eliminar el consumo de sal de mesa (Alfaro J, Sinal A, Botella F., 2000).

2.6.1 Nutricional

La dieta debe ir orientada al mantenimiento de un peso aceptable y de unos niveles óptimos de glucosa, lípidos y tensión arterial.

En el diabético tipo 1 la dieta se mostrará de una forma positiva, haciéndole ver que no tendrá que modificar la mayoría de sus hábitos alimentarios.

En los diabéticos obesos (generalmente tipo 2) será necesaria una dieta hipocalórica hasta la consecución de un peso aceptable, lo que obligará a evitar los alimentos grasos y reducir el consumo de aquellos con un contenido calórico medio, como los ricos en hidratos de carbono y proteínas.(Alfaro J, Sinal A, Botella F., 2000).

2.6.2 Tratamiento Farmacológico

Para el tratamiento farmacológico de la DM se dispone de insulina en sus distintas presentaciones y de antidiabéticos orales (Llave Gomero F.J., 2008).

Dentro de los antidiabéticos orales se comercializan sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, la repaglinida, entre otros. (Ver Tabla No.2)

Tabla No. 2 Efectos de las moléculas utilizadas en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus.

Fármaco	Hb1aC reducción %	Cambios en LDL en (lipoproteínas de baja densidad)	Cambios en TG (triglicéridos)	Riesgo hipoglucémico
Gliburida	1.3-1.5	----	Aumento 10-20 mg	10-22%
Metformina	0.9-1.4	Aumento en 5-10 mg	Aumento 15-20 mg	2-7%
Sitagliptina	0.6-0.8	-----	-----	0-2%
Glimepirida	1.3-1.8	-----	Aumento 10-20 mg	9-14%
Nateglinida	0.3-0.8	-----	-----	13%
Acarbosa	0.6-0.9	-----	Aumento 10- 15mg	3-5 %
Miglitol	0.4-0.9	-----	-----	-----

Biguanidas (Metformina)

Tienen un efecto antihiper glucemiante por actuar a nivel extra pancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático y tejidos periféricos.

En el hígado, reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis y la gluconeogénesis. En tejidos periféricos, especialmente a nivel del músculo, aumenta la captación y utilización tisular de la glucosa. También retrasa la absorción intestinal de glucosa.

Está indicada en el tratamiento de la DM2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por sí solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. (Llave Gomero F.J., 2008)

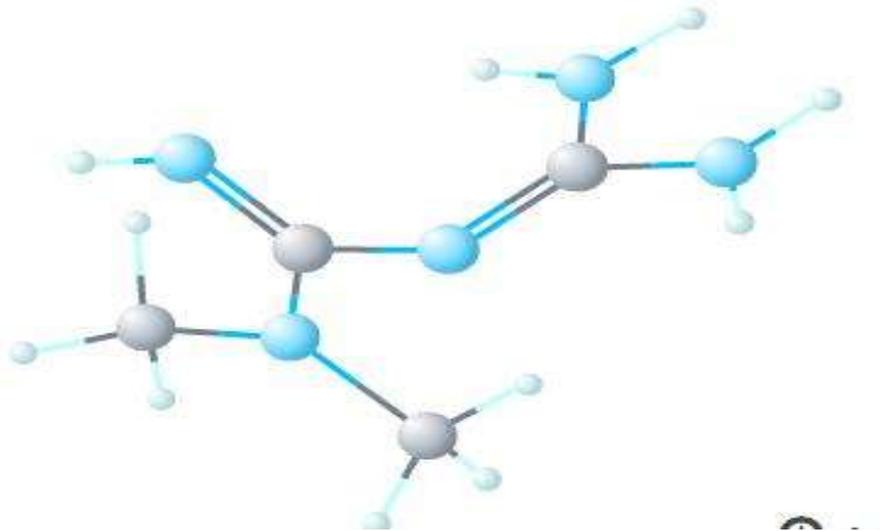


Figura 2. Estructura Metformina $C_4H_{11}N_5$.Agente antihiper glucemiante oral que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con DM, disminuyendo la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. (National Center for Biotechnology Information, s. f.).

Sulfonilureas (SU)

Actúan principalmente estimulando la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, a través de su unión a un canal potasio dependiente de ATP, otros beneficios son la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos.

Han sido consideradas de elección para el tratamiento en monoterapia de los pacientes con DM2 sin sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio físico por sí solos no son adecuados, y en los pacientes con sobrepeso cuando haya intolerancia o contraindicación para el uso de metformina. (Llave Gomero F.J., 2008)

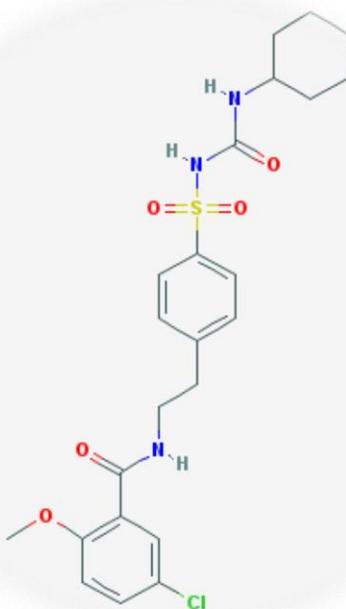


Figura No. 3 Glibenclamida C₂₃H₂₈ClN₃O₅S . Agente antidiabético, reduce la glucosa en sangre en forma aguda al estimular la liberación de insulina del páncreas, un efecto dependiente de las células beta que funcionan en los islotes pancreáticos. (National Center for Biotechnology Information, s. f.).

Inhibidores de las Alfa - Glucosidasas

Tienen un efecto antihiperoglucemiante. Actúan inhibiendo las alfa glucosidasas intestinales presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa), retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico postprandial.

Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales. (Llave Gomero F.J., 2008)

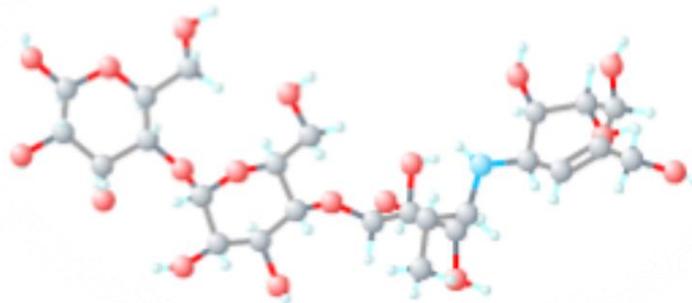


Figura No 4. Acarbosa $C_{25}H_{43}NO_{18}$. Oligosacárido complejo que retrasa la digestión de los hidratos de carbono ingeridos, dando por resultado un aumento más pequeño en la concentración de glucosa en sangre después de las comidas. (National Center for Biotechnology Information, 2017).

Insulinas

Tienen un mecanismo de acción similar al de la insulina secretada endógenamente pero con variaciones en su farmacocinética.

Los análogos de la insulina humana son insulinas modificadas por bioingeniería genética en las que se ha procedido a sustituir, cambiar de posición o añadir uno o más aminoácidos, o un ácido graso, a su molécula con el objetivo de mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales.

Los análogos de insulina autorizados en la actualidad son de dos tipos: los análogos de acción rápida (insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina) y los de acción lenta (insulina glargina e insulina detemir). (Alfaro J, Sinal A, Botella F., 2000)

Análogos Insulínicos de acción rápida.

Tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico más elevado y su duración de acción más corta.

Análogos de acción lenta.

Los análogos de acción lenta producen una liberación de insulina más lenta y sin picos. Las modificaciones realizadas en la molécula estabilizan los hexámeros de insulina permitiendo retrasar el comienzo y prolongar su duración de acción. (Alfaro J, Sinal A, Botella F., 2000).

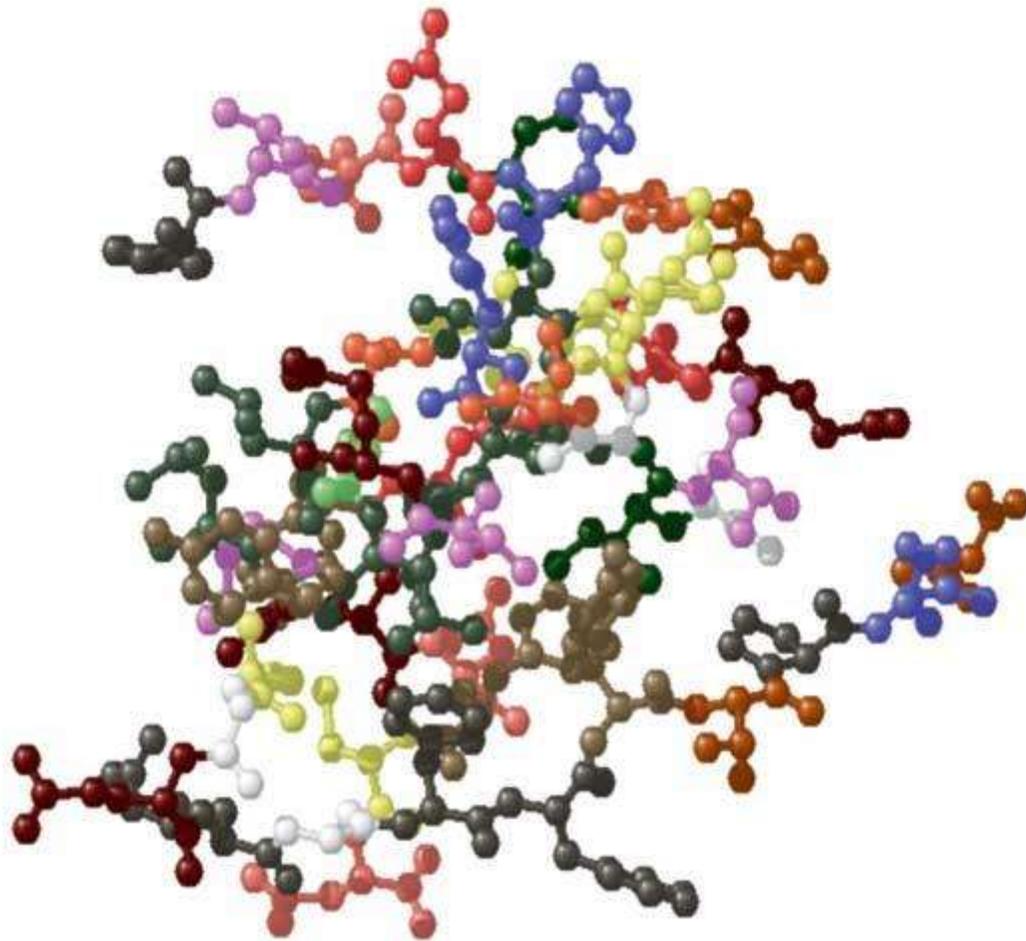


Figura 5. Insulina $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$. Estructura y función

Es una hormona de naturaleza proteica con un peso molecular aproximado de 6000 daltones. Está formada por 2 cadenas polipeptídicas, la cadena A formada por 21 aminoácidos (aa) y la cadena B constituida por 30, estas cadenas están conectadas por 2 enlaces disulfuro intermoleculares entre el aminoácido 7 de cada una de las cadenas y el 20 de la cadena A con el 19 de la cadena B y un enlace intramolecular en la cadena A, entre los aminoácidos 6 y 11. (Marta Bazaga Isla, 2011) (Sumiko Morimoto Martínez, 2000).

Sin embargo, a pesar del éxito cuestionable referente al tratamiento farmacológico se debe mencionar que la dieta juega como la piedra angular en la que recae el tratamiento y mantenimiento de los niveles de glucosa sérica y la estructura o compromiso celular del paciente, por lo que se debe vigilar en todo momento por parte de los profesionales del área de la salud el tipo de dieta a la que está sometido el paciente con diabetes mellitus.

Por lo que en la actualidad se ha realizado un énfasis referente a los alimentos funcionales, como ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados, antioxidantes y el reciente consumo de *fibra dietética*.

CAPÍTULO 3

FIBRA DIETÉTICA

3.1 Definición de fibra dietética

Está definida por la American Association of Cereal Chemist como la parte comestible de las plantas o análogos de hidratos de carbono que son resistentes a la digestión y absorción en intestino delgado.

Es aquella parte de los oligosacáridos, polisacáridos y sus derivados que no puede ser descompuesta en componentes absorbibles por las enzimas digestivas humanas en el estómago e intestino delgado. Son sustancias de origen vegetal compuestas principalmente por celulosa, hemicelulosa, pectinas, agar, gomas, mucílagos y ligninas que resisten la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas y llegan intactos al colon donde algunos pueden ser hidrolizados y fermentados por la microbiota colonica.

Puede ser clasificada en fibra soluble e insoluble, denominada así dada la capacidad o no de solubilizarse en agua (Moreno, 2003).

La fibra soluble es fermentada totalmente en el colon, dentro de la clasificación de ésta fibra se encuentran los mucílagos, gomas, pectinas, celulosas y hemicelulosa y es encontrada sobre todo en legumbres, frutas, verduras y cereales como cebada y avena (Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006).

Éste tipo de fibra forma un gel al ponerse en contacto con agua aumentando enormemente el volumen de la fibra ayudando a la motricidad intestinal y reduciendo el tiempo de tránsito de los contenidos intestinales, llegando después al colon para ser fermentada por la microbiota colonica dando lugar a distintos componentes como:

- Gases (hidrógeno, metano y disulfuro de hidrogeno)
- Ácidos grasos de cadena corta (acético, propionico, butírico) lo que son en muchos de los casos moduladores de las líneas celulares como los colonocitos.

La fibra insoluble integrada por celulosa, hemicelulosa y lignina, es aportada sobre todo por cereales y derivados como pastas y arroz.

Éste tipo de fibra, debido a su estructura es capaz de retener una pequeña cantidad de agua. Es excretada como tal en las heces debido a que la biota del colon no la metaboliza, éste hecho permite aumentar la motilidad intestinal (Gallego, Collado, & Verdú, 2006).

3.2 Componentes y fuentes alimenticias de la fibra

La clasificación propuesta por Ha MA5 recoge de forma global los conocimientos actuales que permiten una ordenación conceptual donde los principales componentes serían:

3.2.1 Polisacáridos no almidón

Los polisacáridos son todos los polímeros de carbohidratos que contienen al menos veinte residuos de monosacáridos. El almidón digerido y absorbido en el intestino delgado es un polisacárido, por ello se utiliza el término polisacáridos no almidón para aquellos que llegan al colon y poseen los efectos fisiológicos de la fibra. Podríamos clasificarlos en celulosa, β -glucanos, hemicelulosas, pectinas y análogos, gomas y mucílagos (Tabla No. 3). (Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006).

Tabla 3. Clasificación de polisacáridos no almidón, componente principal de la fibra.

(Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006)

<i>Polisacáridos No Almidón</i>		
Polisacárido	Función	Fuente
Celulosa	Compuesto más abundante en las paredes de los vegetales.	Verduras, frutas, frutos secos, cereales (salvado)
B-Glucano		Vegetales
Hemicelulosa	Se encuentran asociados a la celulosa como constituyente de las paredes.	Vegetales y salvado
Peptina y Análogos	Se encuentran en la laminilla media de la pared de las células vegetales	Cítricos y manzana
Gomas	Proviene de la transformación de polisacáridos de la pared celular (traumatismo).	Arábica, gelana y karaya.
Mucílagos	Constituyentes celulares normales y con capacidad de retención hídrica.	Semillas del plántago, flores de malva, semillas de lino y algas

3.2.2 Oligosacáridos resistentes

Hidratos de carbono con un nivel de polimerización menor, tienen de tres a diez moléculas de monosacáridos.

Tabla 4. Tipos de oligosacáridos y fuente de obtención.

Oligosacáridos resistentes a la digestión.	
Tipo de Oligosacárido	Fuente
Fructooligosacáridos (FOS)	Cebolla, ajo, alcachofa
Galactooligosacáridos (GOS)	Leche de vaca, legumbres
Xigooligosacáridos (XOG)	Frutas, verduras, miel , leche
Isomaltosoligosacáridos (IMOS)	Salsa de soya, sake y miel.

(Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006)

3.2.3 Ligninas

Son polímeros que resultan de la unión de varios alcoholes, contribuyen a dar rigidez a la pared celular haciéndola resistente a impactos y flexiones. La lignina no se digiere, ni se absorbe a nivel intestinal, tampoco es atacada por la microbiota bacteriana del colon.

Una de sus propiedades más interesantes es su capacidad de unirse a los ácidos biliares y al colesterol retrasando o disminuyendo su absorción en el intestino delgado. La lignina es un componente alimentario menor, muchas verduras, hortalizas y frutas contienen un 0,3% de lignina, en especial en estado de maduración. (Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006).

3.2.4 Almidones resistentes

Son la suma del almidón y de sus productos de degradación que no son absorbidos en el intestino delgado de los individuos sanos. Se dividen en cuatro tipos:

- Tipo 1 o AR1 (atrapado): se encuentran en los granos de cereales y en las legumbres.
- Tipo 2 o AR2 (cristalizado): no puede ser atacado enzimáticamente si antes no se gelatiniza. Sus fuentes son las patatas crudas, plátano verde y la harina de maíz.
- Tipo 3 o AR3 (retrogradado): almidón que cambia su conformación ante fenómenos como el calor o el frío. Al calentar el almidón en presencia de agua se produce una distorsión de las cadenas polisacáridos adquiriendo una conformación al azar, este proceso se denomina gelatinización. Al enfriarse comienza un proceso de re cristalización, llamado retrogradación. Sus fuentes son pan, cereales, patatas cocidas y alimentos precocinados.
- Tipo 4 o AR4 (modificado): almidón modificado químicamente de forma industrial, se encuentra en los alimentos procesados. Éste almidón se comporta en el colon como un sustrato importante para la fermentación bacteriana colonica.

(Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006).

3.3 Propiedades de la fibra dietética

Las propiedades fisiológicas y efectos sobre la salud de la fibra dietética se relacionan principalmente con la capacidad de ésta de solubilizarse en agua y su grado de fermentabilidad por la microbiota presente en el colon. (Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006). (Ver Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de la fibra según su grado de solubilidad

FIBRA	Lignina		Insoluble en agua .(Fibra insoluble)
	Polisacáridos no almidonados	Celulosa	
		Hemicelulosa	
	Polisacáridos no almidonados	Hemicelulosa, pectinas, gomas, mucílagos, otros polisacáridos	Soluble en agua (Fibra soluble)
SUSTANCIAS ANÁLOGAS A LA FIBRA	Inulina		En su mayoría solubles en agua.
	Fructooligosacáridos		
	Almidón resistente		
	Azúcares no digestibles		

(Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006).

Las fibras solubles en contacto con el agua forman un retículo donde queda atrapada, originándose soluciones de gran viscosidad. Los efectos derivados de la viscosidad de la fibra son los responsables de sus acciones sobre el metabolismo lipídico.

Las fibras insolubles o poco solubles son capaces de retener el agua en su matriz estructural formando mezclas de baja viscosidad; esto produce un aumento de la masa fecal que acelera el tránsito intestinal.

Por otra parte también contribuye a disminuir la concentración y el tiempo de contacto de potenciales carcinogénicos con la mucosa del colon.

Incluso, el tamaño de la partícula de la fibra puede influir en su capacidad de captar agua; siendo un factor importante el procesado del alimento. Sin embargo, la fermentabilidad es la propiedad más importante de la fibra, ya que de ella derivan multitud de efectos tanto locales como sistémicos. (Escudero Álvarez E. & González Sánchez P., 2006).

Fermentabilidad de la fibra

La fibra dietética llega al intestino grueso de forma inalterada donde las bacterias del colon, con sus numerosas enzimas de gran actividad metabólica, pueden digerirla en mayor o menor medida dependiendo de su estructura.

Este proceso de digestión se produce en condiciones anaerobias, en el colon por lo que se denomina fermentación, fundamentalmente pueden realizarse dos tipos:

Fermentación sacarolítica y fermentación proteolítica, los principales productos de la fermentación sacarolítica de la fibra son: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), gases (hidrógeno, anhídrido carbónico y metano) y energía.

La fermentación proteolítica produce derivados nitrogenados como aminas, amonio y compuestos fenólicos, entre otros que pueden resultar carcinogénicos.

Todos los tipos de fibra, a excepción de la lignina, pueden ser fermentados por las bacterias intestinales, aunque en general las solubles pueden sufrir éste tipo de fermentación en mayor cantidad que las insolubles. De acuerdo a la facultad que tiene la fibra de solubilizarse en agua van a depender algunas de sus propiedades, entre ellas se sabe que la fibra:

- Aporta energía: Aunque la energía procede de la utilización bacteriana de la fibra soluble.
- Aumenta la sensación de saciedad: en especial la fibra soluble ya que retiene agua y provoca la distensión gástrica.
- Retrasa el vaciamiento gástrico, sobre todo por la fibra soluble por lo que se gradualiza en el tiempo la llegada de nutrientes al duodeno y la absorción de los mismos.

- Disminuye los niveles altos del colesterol.
- Previene y cura el estreñimiento gracias al ablandamiento de las heces y los efectos sobre la motilidad intestinal.

Dentro de los efectos fisiológicos la fibra juega un papel importante en todas las funciones del sistema digestivo desde la masticación hasta la evacuación de las heces.

Por lo tanto, las dietas con un contenido elevado en fibra requieren más tiempo de masticación por lo que enlentecen la velocidad de deglución y esto implica una mayor salivación que va a repercutir en la mejora de la higiene bucal.

Los efectos fisiológicos de la fibra a nivel del colon están estrechamente relacionados con su propiedad de fermentabilidad y efecto prebiótico.

Éstos efectos fisiológicos indican que el aumento del consumo de fibra dietética reduce el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la diabetes de tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer, así como patologías digestivas como la constipación y la diverticulosis (Gotteland M. & Peña Francisco, 2011) .

3.4 Receptores de tipo GPR-41 Y GPR-43

GPR41 y GPR43 son un par de receptores acoplados a proteína G de mamífero (GPCR) expresados en adipocitos humanos, células epiteliales de colon y células mononucleares de sangre periférica. Estos receptores son activados por ácidos grasos de cadena corta (SCFA) tales como acetato, propionato y butirato, que se producen durante la fermentación de fibra dietética por bacterias intestinales residentes. Los ácidos grasos de cadena corta incluyendo acetato, propionato y butirato, son los aniones más comúnmente encontrados en el intestino grueso de

mamíferos mono gástricos y se sabe que tienen una variedad de efectos fisiológicos y fisiopatológicos en el tracto gastrointestinal (Tazoe et al., 2008) .

Esta especificidad de ligando única sugiere que GPR41 y GPR43 pueden mediar la interacción entre el huésped humano y la microbiota intestinal.

La expresión de GPR41 y GPR43 se ha detectado en una variedad de tejidos; el ARNm de GPR41 se detecta en tejidos adiposos, páncreas, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y células mononucleares de sangre periférica incluyendo monocitos. La proteína GPR41 se traduce a partir del ARNm bicistrónico que codifica GPR40 y GPR41, donde se utiliza un sitio de entrada de ribosoma interno (IRES) para la secuencia de codificación GPR41 corriente abajo de GPR40.

El ARNm de GPR43 se encuentra en células del íleon distal, colon y tejido adiposo, con la expresión más alta encontrada en células inmunes tales como monocitos y neutrófilos. La expresión de GPR43 parece ser modulada durante la inflamación como desafío inmune por lipopolisacárido (LPS) o factor de necrosis tumoral (TNF), o tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

En ratones, existen algunos informes sobre la detección de proteínas GPR41 y GPR43 mediante inmunohistoquímica (IHC) con anticuerpos policlonales que indican que se encuentra en los enterocitos de la mucosa del colon y en las células enteroendocrinas, así como en los ganglios sensoriales autónomos y somáticos del ratón, mientras que GPR43 se ha detectado en humanos y las células epiteliales de colon de ratón (Corte Osorio, Martínez Flores, & Ortiz Alvarado, 2011).

3.5 Efecto de la fibra dietética sobre *Diabetes mellitus*

En los últimos treinta años múltiples estudios han demostrado que la administración de fibra dietética podía reducir los niveles de glucemia en pacientes con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) sigue recomendando un consumo de fibra soluble e insoluble para mantener un mejor control glucémico e insulínico; sin embargo parece que la fracción soluble es la más eficaz en el control de la glucemia.

Los mecanismos que se proponen son:

- retraso en el vaciamiento gástrico
- disminución en la absorción de glucosa al quedar atrapada por la viscosidad de la fibra y ser entonces menos accesible a la acción de la amilasa pancreática
- producción de AGCC: el propionato influiría en la gluconeogénesis reduciendo la producción hepática de glucosa. El butirato podría actuar reduciendo la resistencia periférica a la insulina al reducir la producción de TNF α . Como es bien sabido, la resistencia a la insulina es uno de los factores más importantes implicados en el síndrome metabólico de la DM. (Trepel, 2004).

3.6 Consideraciones sobre la ingesta de fibra dietética.

No se han establecido recomendaciones específicas del consumo de fibra dietética, sin embargo para los adultos la ADA se sugiere un aporte entre 20-35g/día.

En los niños mayores de dos años y hasta los dieciocho, se recomienda el consumo de la cantidad que resulte de sumar 5 g/día a su edad.

Algunos de los alimentos ricos en fibra insoluble la harina de trigo, el salvado, guisantes, repollo, vegetales de raíz, cereales y frutas maduras.

Son ricos en fibra soluble la avena, las ciruelas, la zanahoria, los cítricos, judías secas y otras legumbres. Siempre debe aconsejarse que las fuentes de fibra sean variadas y que se realice una ingestión hídrica adecuada. (Ver Tabla 6.)

Tabla 6. Alimentos ricos en fibra soluble e insoluble en gr.

Alimento	Fibra soluble/gr	Fibra insoluble/gr
Almendra	3.30	6.50
Apio	0.55	3.68
Avena	1.75	3.68
Cebada	1.70	8.10
Ciruela	4.90	4.10
Espinaca	0.53	1.31
Germen de Trigo	6.09	18.63
Manzana	.90	1.40
Salvado de Trigo	2.05	40.30

(Lic. Nutrición María del Pilar Cancela, 2014)

CAPÍTULO 4

Rubus fruticosus

4.1 Descripción botánica

La zarzamora (*Rubus fruticosus*) perteneciente a la familia *Rosaceae* del orden Rosales, es un arbusto verde de tallos gruesos y leñosos con espinas, alcanzan alrededor de 1-2 y hasta 7 metros de altura.

Sus hojas están compuestas de 3- 5 folíolos ovalados, ásperas al tacto color verde claro y con bordes dentados.

La flor de ésta planta suele ser pequeña, de 2-3 cm de color blanco a rosado claro con 5 pétalos y gran cantidad de estambres.

Su fruto es pequeño, redondo o ligeramente alargado que consta de agregadas drupas normalmente de color negro brillante y veloso conteniendo en su interior una pequeña semilla. Las semillas son de color marrón claro a marrón oscuro,

redondas, 2-3 mm de largo con pozos irregulares y profundos. (Agricultura , Ganadería y Medio ambiente , Gobierno de la Rioja, 2015).

4.2 Distribución

Estas plantas son consideradas nativas de Asia, Europa y América sin embargo, en los últimos años la producción de zarzamora en México ha aumentado en un 335%, siendo los estados de Michoacán, Hidalgo y Jalisco los principales productores.

Michoacán, posicionado en primer lugar con una producción de 40,841 ton.

El hábitat natural de la plantas de zarzamora son bosques, matorrales, setos y terrenos baldíos, en sitios con suelos húmedos, fértiles y bien drenados.

Crece a pleno sol o en la sombra, pero son muy intolerantes al viento, pueden vivir en climas templados y fríos, incluso temperaturas menores a los 7°C.

Es adaptable a diversos suelos, los suelos más adecuados son: arenosos y arcillosos (BioEnciclopedia, 2016).

4.3 Reproducción y variedades

Por lo general, florecen entre mayo y septiembre, pero los frutos maduran en un lapso de 40 a 60 días.

Las flores de las plantas de zarzamora son hermafroditas al tener órganos masculinos y femeninos a la vez, y muchas variedades pueden polinizarse a sí mismas.

Las variedades de *Rubus fruticosus* se diferencian entre sí por aspectos como la forma de crecimiento y la estructura de las espinas, sin embargo son diferencias muy poco notorias, *tupi*, *brazos* y *cherokee* son algunas de las variedades más importantes de éste frutillo (Natural resources conservation service, 2017).

4.4 Composición y propiedades farmacológicas

En general los frutos de zarzamora contienen un elevado porcentaje de agua, alrededor del 80 por ciento y el resto posee azúcares, vitaminas, sales de calcio y ácidos orgánicos. Tienen un alto contenido en fibras, lo que mejora el tránsito intestinal y contiene gran cantidad de carotenoides y antocianinas que presentan una actividad antioxidante. El contenido del fruto de zarzamora está constituido por aceites esenciales, ácidos grasos, tocoferol y esteroides, minerales, aminoácidos. (Zia-UI-Haq, Riaz, De Feo, Jaafar, & Moga, 2014).

El perfil nutricional de las zarzamoras se encuentra en la siguiente tabla:

Tabla 7. Contenido nutrimental de *Rubus fruticosus* por cada 100 gr.

Componente	Valor nutrimental	Porcentaje de RDA
Carbohidratos	9.61 g	7%
Grasas totales	0.49 gr	2%
Proteína	1.39 gr	2%
Fibra dietética	5.3 gr	14%
Colesterol	0 mg	0%
Folatos	25 µg	6%
Vitamina C	21 mg	35%
Vitamina K	19.8 µg	7%
Vitamina E	1.17 mg	8%
Potasio	162 mg	3%
Calcio	29 mg	3%
Sodio	1 mg	0%
Magnesio	20 mg	5%
Zinc	0.53 mg	5%
Ácido Pantoténico	0.276 mg	5.5%

(Zia-UI-Haq et al., 2014).

CAPITULO 5

JUSTIFICACIÓN

Los carbohidratos no fermentables (fibra dietética) pueden ser utilizados en la prevención o disminución de los efectos de las enfermedades crónico degenerativas, como la Diabetes Mellitus.

Por ello, éste proyecto persigue determinar el efecto hipoglucemiante, de la fibra dietética soluble de *Rubus fruticosus* en una dieta aplicada a modelos biológicos con la finalidad de ser utilizado en la prevención y tratamiento de enfermedades crónico degenerativas.

De ésta manera, a través de una dieta basada en el uso de fibra dietética proveniente de *R. fruticosus* el pronóstico de la actual investigación será disminuir las concentraciones de glucosa en ratones inducidos previamente con *Diabetes Mellitus tipo 1*.

CAPÍTULO 6

HIPÓTESIS

La fibra dietética aislada de *Rubus fruticosus* presenta efecto hipoglucemiante en modelos biológicos de ratón (*Mus musculus*) inducidos con *Diabetes mellitus tipo 1*.

CAPÍTULO 7

OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Determinar el efecto hipoglucemiante de la fibra dietética aislada de la fracción sólida de *Rubus fruticosus* en ratones (*Mus musculus*) inducidos con *Diabetes mellitus tipo 1*.

7.2 Objetivos Específicos

- Diseñar una dieta que contenga fibra dietética de *Rubus fruticosus*.
- Determinar concentraciones de glucosa en muestras de *Mus musculus* , demostrando el efecto benéfico de la fibra de *Rubus fruticosus*.

CAPÍTULO 8

MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo de éste trabajo se llevó a cabo en las siguientes etapas

8.1 Recopilación y procesamiento de materia prima

Del pueblo de Ziracuaretiro, estado de Michoacán de Ocampo se recolectaron de manera no selectiva y del desecho agrícola frutillos maduros de *Rubus fruticosus*.

a) Se prensó completamente el frutillo de *Rubus fruticosus* con ayuda de mortero y pistilo, obteniendo dos fases: una fase sólida (semilla) utilizada para la extracción de fibra dietética y una fase líquida, la cual fue desechada.

b) El sólido obtenido se dejó secar durante 72 horas a 47°C.

c) Tamizado: donde se obtuvo únicamente la semilla de *Rubus fruticosus* para después triturarla en mortero hasta obtener un fino polvo.

d) Una vez obtenido el polvo de semilla del frutillo se pesó en porciones de 5, 10 y 15 gr/100 gramos de dieta total, para ser agregada a una dieta estándar AIN 93G («AING-93.pdf», s. f.).



Figura 6. Recopilación de fruto .Álvarez-Cervantes, R. C. (2016). Huerta “El pinzán”©

8.2 Diseño de Dieta

Con base en el contenido de fibra dietética de acuerdo a las recomendaciones de la fórmula para roedores experimentales del American Institute of Nutrition, AIN-93 (Reeves, Nielsen, & Fahey, 1993) (Tabla No.8) se realizaron las dietas con las diferentes cantidades de fibra obtenida de *Rubus fruticosus* y en relación al contenido de proteínas, grasas, vitaminas y minerales. Se prepararon tres diferentes dietas con contenidos diferentes contenidos de fibra obtenidos de la semilla del fruto *Rubus fruticosus*.

Dieta A con un aporte de 5% de fibra dietética

Dieta B con un aporte de 10% de fibra dietética de semilla *Rubus fruticosus*

Dieta C con un aporte de 15% de fibra de *Rubus fruticosus*

Tabla No.8 Fórmula de la dieta para roedores experimentales AIN-93G y ajuste de las dietas A, B y C.

Dieta AIN-93M		Dieta A	Dieta B	Dieta C
Ingrediente	g/Kg de Dieta	g/ 4.2 Kg de Fórmula.		
Almidón de maíz	465.692	1,866.326	1,232.5719	512.7
Caseína	140	552.7756	482.186	411.6435
Almidón dextrinizado	155	651	651	651
Sacarosa	100	420	420	420
Aceite de soya	40	164.1052	153.3	
Celulosa	50	5%	10%	15%
Mezcla de minerales	35	86.6	-----	-----
Mezcla de vitaminas	10	42	42	42
L-cistina	1.8	7.56	7.56	7.56
Bitartrato de colina	2.5	10.5	10.5	10.5
TBHQ (mg)	8			



Figura 7. Obtención, procesamiento y diseño de alimento con fibra dietética de *Rubus fruticosus*. Álvarez – Cervantes, R. C. (2016)

8.3 Animales de experimentación

Se utilizaron como animales de experimentación a ratones (*Mus musculus*) los cuales fueron divididos en cuatro grupos de experimentación, grupo control con la dieta estándar para roedores de experimentación AIN-93M (Reeves, et al., 1999) (dieta 0) y tres grupos más tomando como base diferentes concentraciones de fibra dietética proveniente de la semilla de *Rubus fruticosus*; dieta A) 5%, dieta B) 10% y dieta C) 15% en donde la concentración de celulosa se sustituyó por fibra de semilla de *R. fruticosus*.

Se diseñaron croquetas para los cuatro diferentes grupos de experimentación, donde cada grupo consta de 5 animales. Los cuales se dejaron en un ciclo de 12 horas luz y 12 horas de oscuridad con una temperatura controlada de 20-25°C, agua y alimento *ad libitum*, durante un período de 14 días de inducción dietética.

Las especies en experimentación, previo a la administración de las dietas modificadas se indujeron con diabetes mediante la administración de 150 mg/kg de estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (Ip) a los cinco días del nacimiento.



Figura 8. Administración de dieta AIN 93-G sin modificar a lote control/ Administración de dieta modificada con fibra de *Rubus fruticosus* al 15%. Álvarez – Cervantes, R. C. (2016).

8.4 Determinación De Peso.

Se determinó el peso en gramos de cada individuo, de cada grupo de experimentación todos los días durante un espacio de 14 días de inducción dietética, con canastilla adaptada para la determinación del peso de roedores de experimentación. (Ver tabla No. 9).

Tabla 9. Peso en gramos de especies en experimentación bajo una dieta con 15% de fibra.

	PESOS (gr) FIBRA 15%			
	R0	R1	R2	R3
Día 1	28.5	10	13.5	16.3
Día 2	37.1	13.2	18.6	28.8
Día 3	36.7	13.7	18.9	21.7
Día 4	36.1	13.9	17.9	22.5
Día 5	36.9	13.3	17.7	22.1
Día 6	38.5	13.1	17	21.3
Día 7	39.5	12.5	15.5	20.7
Día 8	39.4	12.3	15.6	21.2
Día 9	40.9	12	15.1	21.9
Día 10	42	12.5	18	25
Día 11	41.6	13.8	21.2	25.5
Día 12	41.5	14.5	22	26.5
Día 13	40.7	15	23.2	26.9
Día 14	43	14.3	23	26.5
Día 15		17.3	26.8	26.8
Día 16		16.1	26.1	28.2
Día 17		16.4	26.5	28
Día 18		16.5	25.8	27.2
Día 19		17.2	28.3	27.8
PROMEDIO	38.7428571	14.0842105	20.5631579	24.4684211

8.5 Determinación de glucosa capilar y espectrofotometría

La determinación de glucosa capilar se llevó a cabo por método electroquímico en cada animal de experimentación, a las 9 horas en todas las ocasiones. Tomando lectura de cada individuo de los grupos de experimentación en el 0, 1°, 7° y 14°.

Al término de los 14 días los ratones fueron sacrificados bajo sedación con pentobarbital sódico, se recuperó la sangre total de cada animal para su determinación enzimática con espectrofotometría.

El proceso para la obtención de concentraciones de glucosa del lote control y el lote con 15% de *Rubus fruticosus* fue el siguiente:

Se incubó la muestra total a 37°C por 10 minutos.

Para cada muestra obtenida se utilizó un total de 3 tubos;

1. Estándar : 1ml reactivo + 10µl patrón
2. Blanco: 1 ml reactivo + posible agua inyectable
3. Muestra: 1 ml reactivo + 10 µl muestra

Posteriormente, se llevó a espectrofotómetro para leer Abs y %T a 505 nm.



Figura 9.Proceso de determinación de concentraciones de glucosa de cada modelo biológico. Álvarez Cervantes, R. C. (2016).

8.6 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos, consideraron el promedio, la desviación estándar, con valores correspondientes a cada evento de experimentación, de cada grupo.

CAPÍTULO 9

RESULTADOS DEL EFECTO DE LA DIETA HIPOGLICEMIANTE EN *Mus musculus*.

Los ratones del grupo con el contenido de fibra al 15% al día número 14, mostraron una diferencia significativa a las concentraciones de glucosa del grupo control (Tabla No.10). La estreptozotocina se administró a cuatro lotes de ratones, aquellos inoculados que fueron puestos en tratamiento con una dieta al 5% y 10% tuvieron más índice de mortalidad que aquellos que fueron tratados con una dieta al 15% .

Debido a la mortalidad que se presentó en los lotes 1 y 2 solamente se trabajó con las concentraciones de glucosa de los ratones que se encontraban bajo una dieta modificada de fibra de *Rubus fruticosus* al 15% debido a que en éste lote hubo un porcentaje de supervivencia del 100%.

Los ratones a los que se les administró una dieta al 15% presentan efectos hipoglucémicos notorios respecto al grupo con una dieta de fibra de zarzamora al 5% los cuales presentaron un descenso de glucosa sérica del 34.8%, basándonos en los niveles de glucemia iniciales de los roedores, y en los grupos del zarza 10% y zarza 15% estadísticamente hablando se calcularon 49.28% y 55.4% de reducción en los niveles séricos de glucosa respectivamente (**Tabla No.10 y Tabla No11**).

Tabla No.10 Concentración de glucosa a los 14 días de experimentación.

CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA A LOS 14 DÍAS DE EXPERIMENTACIÓN.		
[] de fibra de <i>Rubus fruticosus</i>	[] glucosa mg/100 mL	SD
Control	97.3	±10.0661
[] 5%	110	±13.86
[] 10%	97.5	±15.085
[] 15%	71.25	±14.532

Tabla No.11 Resultados en animales inducidos para Diabetes Mellitus de Tipo 1 con una dieta modificada de fibra dietética de *Rubus fruticosus* al 15%.

Tipo de Tratamiento	Parámetro de glucosa, sérica en mg/dL	Desviación estándar
Grupo Control (tratado con stz) dieta normal (AING-93).	476.65 ± 126.15	± 126.15
Grupo (tratado con stz) dieta 15% fibra <i>R. fruticosus</i> .	304.88 ± 8.74	±8.74

CAPÍTULO 10

CONCLUSIÓN

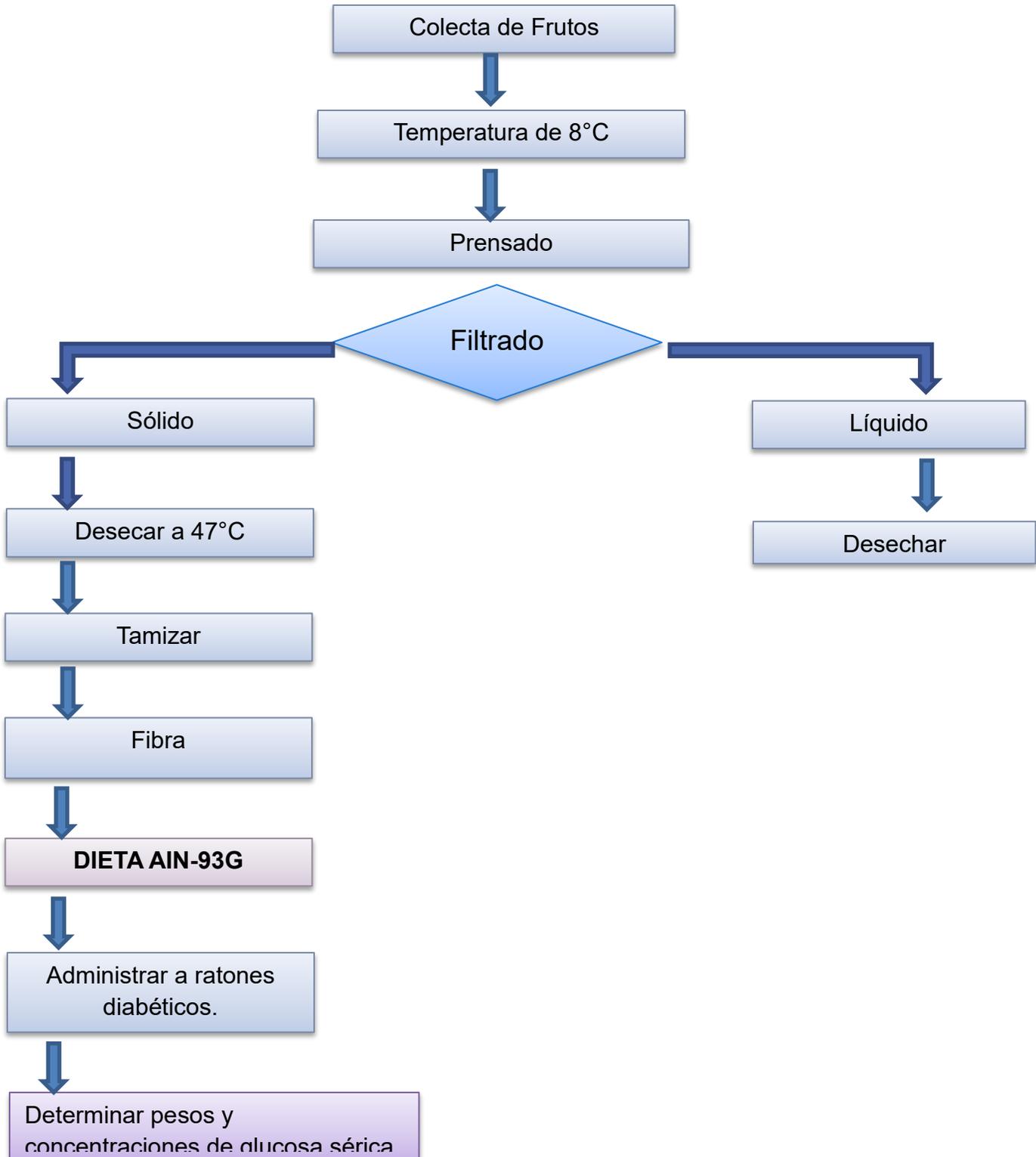
La fibra dietética que se logró extraer del fruto de la zarzamora contiene moléculas nutraceuticas que han resultado esenciales para el beneficio y prevención de la salud humana.

La importancia de éstas moléculas y de la fibra de dicho fruto se encuentra en el gran efecto que se observó al suministrar una dieta con éste componente a especies murinas en experimentación, logrando una disminución considerable y significativa en las concentraciones de glucosa sérica de un grupo de ratones diabéticos a los cuales se les suministró una dieta modificada con 15% de fibra de *Rubus fruticosus*.

Es posible que el aprovechamiento de la fracción soluble de *Rubus fruticosus* permita prevenir y mejorar los problemas de salud asociados a obesidad y malas costumbres alimenticias.

ANEXOS

Metodología general



REFERENCIAS

1. Agricultura, Ganadería y Medio ambiente, Gobierno de la Rioja. (2015, marzo 2). Ficha mora - 633859-717186_3_1_Ficha_mora.pdf. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de http://www.larioja.org/medio-ambiente/es/reserva-biosfera/desarrollo-sostenible/experiencias-sostenibles/cultivo-experimental-frutos-bosque.ficheros/633859-717186_3_1_Ficha_mora.pdf
2. AING-93.pdf. (s. f.).
3. Alfaro J, Sinal A, Botella F. (2000, julio 1). Corel Ventura - TERA24-2.CHP - mellitus.pdf. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de <https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/mellitus.pdf>
4. American Diabetes Association. (2015, marzo 20). Síntomas de la diabetes: American Diabetes Association®. Recuperado 28 de febrero de 2017, a partir de <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/sintomas-de-la-diabetes/?referrer=https://www.google.com.mx/>
5. Zárate Arturo, Acevedo Lourdes, P. Renata . García Saucedo. (2011, abril 2). La obesidad: Conceptos actuales sobre fisiopatogenia y tratamiento - RFM44206.pdf. Recuperado 27 de febrero de 2017, a partir de <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no44-2/RFM44206.pdf>
6. BioEnciclopedia. (2016, enero 1). Zarcamora - Información y Características - Biología. Recuperado 24 de febrero de 2017, a partir de <http://www.bioenciclopedia.com/zarcamora/>
7. Corte Osorio, L. Y., Martínez Flores, H. E., & Ortiz Alvarado, R. (2011). [Effect of dietary fiber in the quantitative expression of butyrate receptor GPR43 in rats

- colon]. *Nutricio Hospitalaria*, 26(5), 1052-1058.
<https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000500020>
8. Varo Cenarruzabeitia Nerea. (2015, 12). Diabetes Mellitus: pruebas diagnósticas. Clínica Universidad de Navarra. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/diagnostico-diabetes-mellitus>
9. Moreno G.Manuel (2012). Definición y Clasificación de la Obesidad., 124-128.
10. Encarnación J. Moles, Ma.Elvira Ortiz Callejón, Felicidad Béjar Pretel. (2012, 01). Diabetes mellitus y su diagnóstico en el Laboratorio - diabetes-mellitus-y-su-diagnc3b3stico-en-el-laboratorio.pdf. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de <https://libroslaboratorio.files.wordpress.com/2012/10/diabetes-mellitus-y-su-diagnc3b3stico-en-el-laboratorio.pdf>
11. Escudero Álvarez E., & González Sánchez P. (2006). Fibra Dietetica. *Nutriciónhospitalaria.com*. Recuperado a partir de <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3722.pdf>
12. Gallego, J. G., Collado, P. S., & Verdú, J. M. (2006). *Nutrición en el deporte: ayudas ergogénicas y dopaje*. Ediciones Díaz de Santos.
13. Gotteland M., & Peña Francisco. (2011, febrero 1). Fibra dietética y sus beneficios para la Salud. Recuperado 24 de febrero de 2017, a partir de <http://www.dinta.cl/wp-dintacl/wp-content/uploads/fibradietetica1.pdf>
14. International Diabetes Federation. (2015, octubre 7). ¿Qué es la diabetes? | International Diabetes Federation. Recuperado 28 de febrero de 2017, a partir de <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/es/que-es-la-diabetes>

15. Cancela. M.P (2014, marzo 17). Tabla de alimentos ricos en fibra soluble e insoluble - aBajarColesterol.com. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de <http://www.abajarcolesterol.com/tabla-de-alimentos-ricos-en-fibra-soluble-e-insoluble/>
16. Llave Gomero F.J. (2008, febrero 1). Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en atención primaria. Recuperado 24 de febrero de 2017, a partir de <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/v8n2/07.pdf>
17. Madej, T., Lanczycki, C. J., Zhang, D., Thiessen, P. A., Geer, R. C., Marchler-Bauer, A., & Bryant, S. H. (2014). MMDB and VAST+: tracking structural similarities between macromolecular complexes. *Nucleic Acids Research*, 42(Database issue), D297-303. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1208>
18. Marta Bazaga Isla. (2011, marzo 2). Quimiweb Insulina. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de http://cerezo.pntic.mec.es/~jgarc247/2_bachto/anho_internacional_quimica/05insulina.htm
19. Mauricio H. Ávila, Juan Pablo G, Nancy R. (2013, febrero 1). 7Diabetes.pdf, 129-135.
20. Moreno, A. H. (2003). *Fibra alimentaria*. Editorial CSIC - CSIC Press.
21. National Center for Biotechnology Information. (2017, 02). acarbose | C₂₅H₄₃NO₁₈ - PubChem. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4432690#section=Top>

22. National Center for Biotechnology Information. (s. f.). glyburide | C₂₃H₂₈CIN₃O₅S - PubChem. Recuperado 1 de marzo de 2017, a partir de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3488#section=Top>
23. Natural resources conservation Service. (2017, enero 1). Taxonomy browser (*Rubus plicatus*). Recuperado 24 de febrero de 2017, a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=211815>
24. OMS | Qué es la diabetes. (s. f.). Recuperado 24 de febrero de 2017, a partir de http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index1.html
25. Organización Mundial de la Salud. (2017, enero 1). OMS | Obesidad. Recuperado 27 de febrero de 2017, a partir de <http://www.who.int/topics/obesity/es/>
26. Redacción Onmeda, Dr. Tomás Rodelgo. (2016, 11). Diabetes Diagnóstico: Glucosa en la sangre - Onmeda.es. Recuperado 28 de febrero de 2017, a partir de <http://www.onmeda.es/enfermedades/diabetes-diagnostico-1725-5.html>
27. Reeves, P. G., Nielsen, F. H., & Fahey, G. C. (1993). AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of Nutrition*, 123(11), 1939-1951.
28. Rodolfo D.Cervantes-Villagrana , José M. Presno-Bernal. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas - er133a.pdf, 98-107.

29. Sumiko Morimoto Martínez. (2000, julio 1). Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. *Revista Hospital Gral. Dr. M Gea González*, 3, 118-120.
30. Tazoe, H., Otomo, Y., Kaji, I., Tanaka, R., Karaki, S.-I., & Kuwahara, A. (2008). Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 59 Suppl 2, 251-262.
31. Trepel, F. (2004). [Dietary fiber: more than a matter of dietetics. II. Preventative and therapeutic uses]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 116(15-16), 511-522.
32. Y. Rosales Ricardo. (2012, enero 27). Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos. Recuperado 27 de febrero de 2017, a partir de <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n6/05revision04.pdf>
33. Zia-Ul-Haq, M., Riaz, M., De Feo, V., Jaafar, H., & Moga, M. (2014). *Rubus Fruticosus* L.: Constituents, Biological Activities and Health Related Uses. *Molecules*, 19(8), 10998-11029. <https://doi.org/10.3390/molecules190810998>