



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLAS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE QUÍMICO
FARMACOBIOLOGÍA**

TESIS

**“EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL
BERRO (*Nasturtium officinale*)”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

Q.F.B. BRENDA BERENICE FISCAL CASTRO

DIRECTORA DE TESIS

D.C BERTHA FENTON NAVARRO

Morelia, Michoacán; Septiembre 2015





El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Glicobiología de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", De la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; bajo la dirección de la D.C. Bertha Fenton Navarro.

Parcialmente apoyado por CIC-UMSNH 16.2-2014, 2015

COMITÉ TUTORAL:

- MC. Blanca Nateras Marín

- MC. Manuel López Rodríguez

- MC. Alma Rosa García Ríos

- D.C. Ma. De los Dolores López Calvillo

- QFB. Elvira Ramos López

*Piensa en un sueño
Ese que nunca has podido alcanzar
Tan sencillo de platicar y tan
Difícil de realizar,
Mira las aves,
No se preocupan porque comerán
Ni tan poco si frío tendrán
Pues muy bien saben
Dios les dará
Extiende tus alas
Levanta el vuelo
Llega tan alto como tú quieras.....*

JIM

*No es la altura, ni el peso,
Ni la belleza, ni un título o mucho
Menos el dinero lo que convierte a una
Persona en grande. Es sin duda alguna
su honestidad, su humildad, su decencia,
su amabilidad y respeto por los sentimientos
e intereses de los demás.....*

Madre Teresa de Calcuta

AGRADECIMIENTOS

En lo que llevo de vida he requerido sacrificios, voluntad, disciplina inigualable, vivencias y responsabilidades que he enfrentado a pesar de todo percance. Pero los verdaderos pilares que sostuvieron con fuerza mi mirada hacia mis sueños e ideales. Han sido mi familia que se han involucrado en mis decisiones, en mi aprendizaje y que contribuyeron sin condiciones ni precio, con mis logros, con mis virtudes, con mis defectos, con mis pasiones...

A ustedes les dedico, no sólo hecho de haber terminado uno de las etapas más importantes de mi vida como lo fue mi carrera universitaria sino mi esfuerzo y dedicación en esta investigación, donde no solo aprendí a madurar, hacer más responsable, a poner en práctica los valores que ustedes me fomentaron sino también a darme cuenta que la familia es ese cimiento más importante para poder volar hacia mis aspiraciones, fue ese empuje que todos necesitamos para emprender ese viaje hacia un futuro donde no podré ir de la mano de ustedes pero si llevar conmigo los bueno consejos y principios que me han dado, por eso y más va por ustedes cada aplauso, bendición y reconocimiento que reciba en lo que dios me preste de vida. Ustedes son mi más grande inspiración, agradecer es poco por todo lo que han hecho por mí, espero Dios me dé la oportunidad de retribuir un poco lo que **ustedes me han dado con tanto amor y sacrificio**.

Gracias Mamá y Papá (Martha Patricia Castro y Marco Antonio Fiscal González) por ese amor incondicional que es recíproco, por compartir y ser parte de mis sueños, por cada sacrificio que han hecho hacia mi persona, a mis **hermanos** que amo tanto y son mis más grande tesoro, a cada uno de los cinco (Paty, Eri, Maky, Vane y mi pequeño Dari) que han sido pieza clave en mi vida, mi más grande orgullo y ejemplo a seguir ya que han sacrificado tanto por mí, a **mi abuelita** (Guadalupe Castro) que es mi más grande y hermoso cariño por todos sus hermosos y sabios consejos, a mi padrino (Fernando y su Familia) por reflejar sus bondades sobre mí , por ser un gran ser humano algún día anhelo tanto tener esa alma tan generosa que posee, es un ejemplo de humildad y bondad que espero algún día tener.

A mi cuñado (Luis Aguilar) por ese apoyo que nos ha brinda desde hace 7 años a la familia, a mis tíos, primos, sobrinos y muy **en especial a Dios por darme la vida.**

Agradezco a mi directora de tesis la D.C Bertha Fenton Navarro, por darme la confianza y oportunidad de ser parte de su equipo de trabajo, gracias por creer en mí, en esta investigación fue un pilar importante ya que sus enseñanzas, dedicación, consejos y apoyo incondicional propiciaron resultados satisfactorios completando mi formación no solo académica sino personal.

Agradezco a mis sinodales, por haber aceptado ser jueces y parte de este trabajo, por todas sus recomendaciones, mismas que fueron parte muy importante en mi formación.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio que han ido partiendo dejando en mí una nostalgia y buen sabor de boca gracias por haber estado en momentos difíciles que se convertían en horas más amenas, por los momentos vividos además de sus buenos consejos y motivaciones. A cada persona que he conocido en el transcurso de este gran sueño; Arturo Gómez, Noé, Edgar, Ale, Lupita, Luis, Ricardo, Álvaro, etc. gracias por su apoyo y su esencia en mi vida.

Y muy en especial este último agradecimiento a mis amigos: Sergio, Carmen, Laura, Julieta, Norma, Fany, Vane, Flor, Martín y Bianney. Agradezco tanto a Dios por haberlos puesto en mi camino en ustedes encontré el significado de la amistad; confianza, lealtad, admiración, cariño y un apoyo incondicional tanto en las buenas como en las malas sin duda alguna sé que nuestros caminos se bifurcarán pero el cariño y que nos une jamás.

Finalizo expresando mi orgullo por haber concluido esta meta eso es algo que nunca habría sido posible sin cada una de las personas mencionadas, en mi vida. **Muchas Gracias...**

INDICE GENERAL:

CONTENIDO

I.- INTRODUCCIÓN	19
1.- DIABETES MELLITUS.....	19
1.1 Historia.....	19
1.2 Definición	20
1.3 Etimología	20
1.4 Incidencia y Prevalencia	21
1.5 Clasificación de la diabetes mellitus	22
2.- DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	24
2.1 Diabetes mellitus tipo 1	24
2.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	25
2.3 Diabetes mellitus gestacional	26
2.4 Factores de riesgo	27
2.5 Cuadro clínico.....	28
2.6 Diagnóstico	29
2.7 Tratamiento.....	30
2.7.1 Dieta	30
2.7.2 Ejercicio	30
2.7.3 Tratamiento farmacológico	31
2.8 Prevención.....	33
3.- EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES.....	34
3.1 Manifestaciones básicas.....	34
3.2 Complicaciones metabólicas	35
3.3 Complicaciones metabólicas agudas.....	35
3.3.1 Cetoacidosis diabética.....	35
3.3.2 Coma hiperosmolar	36
3.3.3 Hipoglucemias	36
3.4 Complicaciones crónicas de la diabetes	37
3.4.1 Riesgo cardiovascular	37
3.4.2 Retinopatía diabética	37
3.4.3 Nefropatía diabética	38

3.4.4 Neuropatía diabética	38
4.- RESISTENCIA/EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS EN LA DIABETES	39
4.1 Fármacos Orales	39
4.2 Sulfonilureas	39
4.2.1 Mecanismo	39
4.2.2 Efectos secundarios	40
4.2.3 Interacciones con medicamentos	40
4.2.4 Contraindicaciones	40
4.3 Biguanidas	41
4.3.1 Mecanismo	41
4.3.2 Efectos secundarios	41
4.3.3 Interacciones con medicamentos	41
4.3.4 Contraindicaciones	41
4.4 Inhibidores de la α -glucosidasa	42
4.4.1 Mecanismo	42
4.4.2 Efectos secundarios	42
4.4.3 Interacciones con medicamentos	42
4.4.4 Contraindicaciones	42
4.5 Tiazolidinodionas	43
4.5.1 Mecanismo	43
4.5.2 Efectos secundarios	43
4.5.3 Contraindicaciones	43
4.6 Meglitinidas	43
4.6.1 Mecanismo	43
4.6.2 Efectos secundarios	44
4.6.3 Interacciones con medicamentos	44
4.6.4 Contraindicaciones	44
4.7 Insulina	45
4.7.1 Tipos de insulina	45
4.7.1.1 Insulina de acción ultracorta	45
4.7.1.2. insulina de efecto rapido	46
4.7.1.3 Insulina de acción intermedia	46

4.7.1.4 Insulina de acción prolongada o ultralarga (glargina)	46
4.7.2 Reacciones adversas a la insulina	46
4.7.2.1 Hipoglucemia.....	47
4.7.2.2 Lipodistrofia	47
4.7.2.3 Lipohipertrofia.....	47
4.7.2.4 Radicales locales	47
4.7.2.5 Reacciones sistémicas.....	48
4.7.2.6 Resistencia.....	49
5.- PLANTAS MEDICINALES CON ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE	49
5.1 Historia.....	49
5.2 Plantas medicinales como una alternativa actual	50
5.3 Generalidades y usos	50
5.4 Plantas hipoglucemiantes	51
5.5 Principios activos y mecanismos	52
6.- BERRO DESCRIPCION DE LA PLANTA	55
6.1 Historia.....	55
6.2 Descripción	55
6.4 Principios Activos.....	57
6.5 Composición Química.....	58
6.6 Propiedades Medicinales.....	60
II.- JUSTIFICACIÓN.....	60
III.- HIPOTESIS	61
IV.- OBJETIVO GENERAL	61
V.- OBJETIVOS PARTICULARES	62
VI.- MATERIAL	62
VII.- METODOS.....	63
7.1.- Manejo de los animales	63
7.2.- Determinación de la dosis optima diabetogénica de aloxano	64
7.3.- Medición de los niveles de glucosa sanguínea.....	65
7.4.- Inducción de Diabetes.....	66
7.5.-Obtención del extracto crudo.....	66
7.6.- Extracción acetónica y alcohólica de pigmentos	67

7.7.- Obtención de la fracción sin pigmentos	67
7.8.- Determinación de la dosis optima de Berro (<i>Nasturtium officinale</i>)	67
7.9.- Curva de ayuno	68
7.10.- Curva de tolerancia a la glucosa.....	68
7.11.- Análisis estadístico	69
VIII.- RESULTADOS	69
IX.- DISCUSIÓN.....	94
X.- CONCLUSIÓN.....	102
XI.- PERSPECTIVAS	103
REFERENCIAS:	104
ANEXO	114

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. IMAGEN DE LA HOJA DE BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>) TOMADO DE: HTTPS://PLANTASMEDICINALESCURATIVAS.WORDPRESS.COM/BERRO/	56
FIGURA 2.- FIGURA. 2 IMAGEN DE LAS FLORES DEL BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>). TOMADA DE: HTTP://ARTICULO.MERCADOLIBRE.COM.MX/MLM-492840481-25-SEMILLAS-DE-NASTURTIUM-OFFICINALE-BERRO-50-CODIGO-214- JM	56
FIGURA 3.- FIGURA. 3 IMAGEN DE LOS FRUTOS DEL BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>). TOMADA DE: HTTP://ARTICULO.MERCADOLIBRE.COM.MX/MLM-492840481-25-SEMILLAS-DE-NASTURTIUM-OFFICINALE-BERRO-50-CODIGO-214- JM	56
FIGURA 5.- TOMA DE GLUCOSA. EN LA IMAGEN SE OBSERVA LA MANERA EN QUE SE DETERMINA LOS NIVELES DE GLUCEMIA A UNA RATA MACHO DESPUÉS DE LAS 48 HORAS DE INDUCCIÓN DE ALOXANO.	72
FIGURA 6.- LA IMAGEN MUESTRA EL MOMENTO DE LA DOSIFICACIÓN DEL EXTRACTO DE BERRO A UNA RATA MACHO, MEDIANTE UNA Sonda GÁSTRICA.	75

INDICE DE TABLAS

TABLA 1.- SUSTANCIAS IMPLICADAS EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA.	26
TABLA 2.- TIPOS Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS FÁRMACOS ORALES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	31
TABLA 3.- TIPOS DE INSULINA DE ACUERDO CON SU VELOCIDAD DE ABSORCIÓN Y TIEMPOS DE ACCIÓN:.....	32
TABLA 4.- EJEMPLOS DE PLANTAS CON PROPIEDADES HIPOGLUCEMIANTES.....	54
TABLA 5.- COMPOSICIÓN QUÍMICA MÁS RELEVANTE DEL BERRO CRUDO POR CADA 100G POR PORCIÓN.....	58
TABLA 6.- NIVELES DE GLUCOSA SANGUÍNEA (M/DL) EN RATAS (WISTAR) QUE RECIBIERON I.P. DIFERENTES DOSIS DE ALOXANO.	70
TABLA 7.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN ANIMALES HIPERGLUCÉMICOS CON TRATAMIENTO DE LA FRACCIÓN SIN PIGMENTOS, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS Y EXTRACTO CRUDO DE BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>).....	75
TABLA 8.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN ANIMALES NORMOGLUCÉMICOS CON TRATAMIENTO DE LA FRACCIÓN SIN PIGMENTOS, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS Y EXTRACTO CRUDO DE BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>).....	76
TABLA 9.- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN ANIMALES HIPERGLUCÉMICOS CON TRATAMIENTO DE LA FRACCIÓN SIN PIGMENTOS, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS Y EXTRACTO ACUOSO DE BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>).	86
TABLA 10.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN ANIMALES NORMOGLUCÉMICOS CON TRATAMIENTO DE LA FRACCIÓN PROTEICA, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS Y EXTRACTO ACUOSO DE BERRO (<i>NASTURTIUM OFFICINALE</i>).....	87

INDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1 CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO DEL EXTRACTO ACUOSO DE BERRO. LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS CON CADA GRUPO. LA GRÁFICA REPRESENTA LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL (NASTURTIUM OFFICINALE), A DIFERENTES CONCENTRACIONES (300, 600,900.....	73
GRÁFICA 2.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN RATAS HIPERGLUCEMICAS CON TRATAMIENTO DE EXTRACTO ACUOSO DE BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. LA GRÁFICA MUESTRA LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE D.....	78
GRÁFICA 3.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE LA FRACCIÓN SIN PIGMENTOS DEL BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. GRUPO CONTROL (+): INSULINA. GRUPO	79
GRÁFICA 4.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE LA FRACCIÓN SIN PIGMENTOS DEL BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. GRUPO CONTROL (+): INSULINA. GRUPO	79
GRÁFICA 5.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE PIGMENTOS ALCOHÓLICOS DE BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. GRUPO CONTROL (+): INSULINA. GRUPO CONTROL.....	80
GRÁFICA 6.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS; EXTRACTO ACUOSO, FRACCIÓN PROTEICA, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS DEL BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE D	81
GRÁFICA 7.- CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTO EN RATAS NORMOGLUCÉMICAS; EXTRACTO ACUOSO, FRACCIÓN PROTEICA, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS DEL BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE	83

GRÁFICA 8.- .- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE EXTRACTO ACUOSO DE BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. GRUPO CONTROL (+): INSULINA, GRUPO CO.....	88
GRÁFICA 9.- .- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE EXTRACTO ACUOSO DE BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. GRUPO CONTROL (+): INSULINA, GRUPO CO.....	89
GRÁFICA 10.- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE PIGMENTOS ACETÓNICOS DE BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE. LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N=6 ENSAYOS EN CADA GRUPO.....	90
GRÁFICA 11.- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS CON TRATAMIENTO DE PIGMENTOS ALCOHÓLICOS DE BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA \pm EE DE UN TOTAL DE N= 6 ENSAYOS EN CADA GRUPO. GRUPO CONTROL (+): INSULINA, GRUPO	91
GRÁFICA 12.- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATAS HIPERGLUCÉMICAS, COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS; EXTRACTO ACUOSO, FRACCIÓN PROTEICA, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS DEL BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA MEDIA	92
GRÁFICA 13.- .- CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTO EN RATAS NORMOGLUCÉMICAS; EXTRACTO ACUOSO, FRACCIÓN PROTEICA, PIGMENTOS ACETÓNICOS, PIGMENTOS ALCOHÓLICOS DEL BERRO (NASTURTIUM OFFICINALE). LOS RESULTADOS MUESTRAN LA ME.....	94

INDICE DE ABREVIATURAS

A.A.	Aminoácido
ADA	Asociación Americana de Diabetes
ATP	Adenosin Trifosfato
ANOVA	Análisis de Varianza
B₁	Tiamina
B₂	Riboflavina
B₃	Niacina
B₆	Piridoxina
°C	Grados Celsius
CAMP	Medicina Alternativa y Complementaria
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus Tipo 1</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus Tipo 2</i>
DMG	<i>Diabetes Mellitus Gestacional</i>
DMNID	<i>Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente</i>
E.C.B	Extracto Crudo de Berro
F.S.P	Fracción Sin Pigmentos
GAA	Glucosa Alterada en Ayunas
GTF	Factor de Tolerancia a la Glucosa
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
hr.	Horas
ICA	Anticuerpos Anti-Isletos
i.p.	Intraperitoneal
ITG	Intolerancia a la Prueba de Glucosa
MAO	Monoaminoxidasa
Min	Minutos

Mg	Miligramos
mg/dl	Miligramos por decilitro
MmHg	Milímetros de Mercurio
mmol/l	Milimoles por litro
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAC	Pigmentos Acetónicos
PBS	Fosfato Salino
POH	Pigmentos Alcohólicos
PPARY	Receptor Gamma Activado por el Proliferador de Peroxisomas
Rpm	Revoluciones por minuto
S	Segundos
SU	Sulfonilurea

RESUMEN

A pesar de la invasión farmacológica, las personas siguen recurriendo a los remedios vegetales para aliviar sus enfermedades. Es por eso que la siguiente investigación se basó en la planta llamada “berro” (*Nasturtium officinale*) utilizada ampliamente en la medicina tradicional contra enfermedades; gastrointestinales, respiratorias, úlceras y sin lugar a duda contra afecciones renales. En el presente trabajo se realizó el estudio de la actividad hipoglucemiante del berro (*Nasturtium officinale*). Llevando a cabo los siguientes análisis; Curva de glucosa en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa. Los resultados corroboran la acción hipoglucemiante de esta planta con los grupos tratados con el extracto de berro en ratas con hiperglucemia inducida. Determinando los niveles de glucemia mediante el Medidor de Glucosa ACCU-CHEK performance, para lo cual se realizaron tomas de muestra de sangre por la técnica de punción en la vena de cola de rata. Se utilizaron ratas Wistar (macho) de peso entre 250-350g normoglucémicos, produciendo hiperglucemia por la administración de aloxano a 200mg/kg por vía intraperitoneal en ayunas, las ratas en estudio se agruparon en 6 lotes; control positivo (Insulina), control negativo (solución salina), extracto crudo berro (900mg/kg), pigmentos acetónicos (0.4mg/kg), pigmentos alcohólicos (0.4mg/kg) y fracción sin pigmentos (900mg/kg). Después de haber aplicado el tratamiento en las curvas de ayuno y curvas de tolerancia a la glucosa, podemos concluir que si hay descenso de los niveles de glucemia y que la mayor actividad hipoglucemiante presentada fue para el extracto crudo de la planta, arrojando valores de glucemia relativamente bajos. Con respecto a los extractos acetónicos, alcohólicos disminuyen los valores de glucosa comparados con el control positivo a una dosis de: (0.4mg/kg) al igual que la fracción sin pigmentos con una dosis de: (900mg/kg).

Palabras clave: Diabetes, Plantas medicinales, Actividad hipoglucemiante, Berro (*Nasturtium officinale*).

ABSTRACT

Despite the high use of pharmacological practice, people are turning to herbal remedies to alleviate their illnesses. This research is based on the study of watercress (*Nasturtium officinale*) used widely in traditional medicine against diseases like; gastrointestinal, respiratory, ulcers and undoubtedly against kidney disease. In this paper the study of the hypoglycemic activity of watercress (*Nasturtium officinale*) was performed by carrying out the analyzes; Fasting glucose curves and curves glucose tolerance. The results corroborate the hypoglycaemic action of this plant with watercress extract groups that were managed in rats with induced hyperglycemia. By determining glucose levels by Glucose Meter ACCU-CHEK performance, for which blood samplings performed by the technique of venipuncture rat tail. Normoglycemic weight between 250-350 g Wistar rats (male) were used, producing hyperglycemia by the administration of alloxan 200mg / kg intraperitoneally fasting study rats were grouped into 6 lots; positive control (insulin), negative control (saline), watercress crude extract (900mg / kg), acetone pigments (0.4mg / kg), alcoholic pigments (0.4mg / kg) and no pigment fraction (900mg / kg). After applying the treatment on curves fast and curves glucose tolerance, we can conclude that if there is decrease in blood glucose levels and that most pharmacological activity presented was for crude plant extract throwing blood glucose relatively low, at a dose of (900 mg / kg). Regarding the acetone extracts, alcoholic glucose values decrease compared to the positive control at a concentration (0.4mg / kg) as the fraction without pigments (900mg / kg).

Keywords: Diabetes, medicinal plants, hypoglycemic activity, watercress (*Nasturtium officinale*).

I.- INTRODUCCIÓN

1.- Diabetes Mellitus

1.1 Historia

La diabetes ya era conocida antes de la era cristiana. En el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto, en el siglo XV AC, se describen síntomas que parecen corresponder a la Diabetes. Areteo de Capadocia, médico griego quien le dio el nombre de Diabetes que en griego significa Sifón, refiriéndose al síntoma más llamativo por la exagerada emisión de orina. Él quería decir que el agua entraba y salía sin quedarse en el individuo (Chiquete, E. 2001; Sánchez R, G. 2007).

Tomás Willis en 1679, hizo una descripción magistral de la diabetes, quedando desde entonces reconocida por su sintomatología. Fue él quien, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de diabetes mellitus (sabor a miel). En la segunda mitad del siglo XIX Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes y marcó las normas para el tratamiento dietético, basándolo en la restricción de los glúcidos en la dieta. Por otra parte Paul Langerhans en 1869 revela existencia de dos grupos de células en el páncreas; sin saberlo descubre las células donde se produce la insulina: Los islotes de Langerhans (Sánchez R, G. 2007; Serrato G, E. 2002).

En el verano del año de 1921 se le atribuye el descubrimiento de la insulina a Sir Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos, pero quien realmente la descubrió fue Minkowski por consiguiente en 1922 por primera vez se usa la insulina en un ser humano; Leonard Thompson, de 14 años. En 1955 cuando aparecieron los primeros hipoglucemiantes orales fue un auge esto con el objetivo de bajar los niveles de glucosa en sangre y con ello las complicaciones crónicas. 1963 la insulina se convierte en la primera proteína animal en ser sintetizada químicamente, aunque no se logró una alta producción de ella, el gran logro se da en 1978 ya que se logra sintetizar la primera insulina humana en un laboratorio (Serrato G, E. 2002; Chiquete, E. 2001).

Antes de este gran logro en el año de 1966 el Dr. Richard Lillehei y su equipo de la Universidad de Minnesota (E.E.U.U) practica el primer trasplante de páncreas y riñón en un paciente diabético. Muchos años después en el año 2006 la agencia Europea del medicamento aprueba la insulina inhalada para diabetes tipo 1 y 2. (Organización Nacional de Trasplantes, 2013).

1.2 Definición

La *Diabetes Mellitus* es una enfermedad que describe un desorden metabólico, crónico-degenerativo de etiología múltiple que corresponde a una alteración en la homeostasis de la glucosa que se caracteriza por presentar altos niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia). Se origina en primer lugar por resistencia a la insulina, pero también por una falla progresiva de la función de las células β de los islotes pancreáticos (Guías ALAD, 2012; ADA, 2012; WHO, 2014).

1.3 Etimología

El término proviene del latín *diabētes*, y este del griego διαβήτης [*diabētes*], ‘correr a través’. Como término para referirse a la enfermedad caracterizada por la eliminación de grandes cantidades de orina, empieza a usarse en el siglo I en el sentido etimológico de «paso», aludiendo al «paso de orina» de la poliuria. Fue acuñado por el filósofo griego Areteo de Capadocia. La palabra Mellitus (latín *mel*, ‘miel’) se agregó en 1675 por Thomas Willis cuando notó que la orina de un paciente diabético tenía sabor dulce, debido a que la glucosa se elimina por la orina (Díaz R, JA. 2004; Sánchez R, G. 2007).

1.4 Incidencia y Prevalencia

Las enfermedades crónicas se han convertido en uno de los problemas de salud mundial más importantes debido a los altos costos de su tratamiento y de la prevención de las complicaciones. Los cambios en el comportamiento humano y los estilos de vida en el último siglo han provocado un gran incremento de la incidencia mundial de diabetes, sobre todo diabetes tipo 2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el número de personas con diabetes en el mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030. En estudios realizados durante la década pasada se previó que la prevalencia se encontraba entre 8 y 9% en la población mexicana y se calcula que podrá llegar a 12.3% en el año 2025 (Olaiz-Fernández, G y cols. 2007; INEGI, 2013).

En México, a partir del año 2000, la diabetes es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres. Contrario a lo observado con otras afecciones, la tasa de mortalidad por DM aumentó desde el año 2000 al 2003, representó 12.6% de todas las muertes ocurridas en el país y la edad promedio al morir fue de 66 años. Uno de los principales factores de riesgo para que se desarrolle la patología es el sobrepeso y la inactividad física. Afecciones que van en aumento en todo el mundo; según la Organización Mundial de la Salud cada año fallecen al menos 2.8 millones de personas adultas. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS estiman que en Belice, México y Estados Unidos, aproximadamente 30% de su población tiene obesidad (OMS, 2014; Moreno A, L. 2001).

En el año 2011, la OPS y OMS calculan que en el Continente Americano podría haber un incremento de 25 a 40 millones en 2030. La diabetes representa un reto para la sociedad, no solo por los recursos económicos y de infraestructura que requieren los prestadores de servicios de salud para brindar una atención adecuada, sino también por el costo económico y emocional en las personas que la padecen. Se estima que esta enfermedad reduce entre 5 y 10 años la esperanza de vida de la población. (OMS, 2014; Gutiérrez, JP y cols. 2012).

1.5 Clasificación de la diabetes mellitus

Actualmente existen dos clasificaciones principales. La primera, correspondiente a la OMS, en la que sólo reconoce tres tipos de diabetes (tipo 1, tipo 2 y gestacional) y la segunda, propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997. Según el Comité de expertos de la ADA, los diferentes tipos de DM se clasifican en 4 grupos más un quinto grupo que describe categorías de intolerancia a la glucosa.

Clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa (WHO, 1999, 2014; Gabir, MM y cols. 2000; Rojas, PE y cols. 2012):

-DM tipo 1 insulino dependiente: Déficit absoluto de insulina.

- Diabetes tipo 1 autoinmune: destrucción autoinmune de células beta.
- Diabetes tipo 1 idiopática: destrucción de células beta por razones desconocidas.

-DM tipo 2 no insulino dependiente: Déficit de insulina con resistencia a la misma.

- Subtipo en obesos
- Subtipo en no obesos

-DM gestacional: Agrupa específicamente la intolerancia a la glucosa.

-Otros tipos de diabetes asociados a otras enfermedades o síndromes

- Enfermedades pancreáticas
- Endocrinopatías
- Por fármacos o sustancias químicas
- Anormalidades de la insulina o sus receptores
- Algunos síndromes genéticos
- Infecciones

-Otras categorías de intolerancia a la glucosa

- Tolerancia anormal a la glucosa
- Anomalía previa a la tolerancia a la glucosa
- Anomalía potencial de la tolerancia a la glucosa

2.- DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

2.1 *Diabetes mellitus* tipo 1

La diabetes tipo 1 anteriormente denominada diabetes insulino-dependiente o diabetes juvenil es generalmente resultado de la destrucción de forma permanente del más del 90% de las células β del páncreas, por lo tanto, produce poco o nada de insulina. Solo un 10% aproximadamente de todas las personas con diabetes padecen la enfermedad tipo 1. La mayoría de las personas con diabetes tipo 1 desarrollan la enfermedad antes de los 30 años (Beers, HM. 2003; Artistil CH, PM. 2010).

Se distinguen 2 subgrupos:

a.- Diabetes mediada por procesos autoinmunes: Esta forma representa al 95% de la DM1, aparece como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. En fases precoces de la enfermedad, cuando todavía no hay criterios diagnósticos de DM, pero sí de otras anomalías del metabolismo de la glucosa, aparecen en sangre diferentes tipos de anticuerpos, unos dirigidos contra las propias células anticuerpos anti-islotos (ICA), otros contra la insulina, o también contra la descarboxilasa del ácido glutámico, o tirosin-fosfatasa. Estos pacientes desarrollan la enfermedad en su mayoría antes de los 25 años de edad, con igual presentación en ambos sexos diferente incidencia según raza y hábitat geográfico. Así, la DM1 es más frecuente en blancos y en países nórdicos de Europa (Guías ALAD, 2012; ADA, 2012).

b. Idiopática: En la actualidad todavía hay algunas formas de DM1 en las que se desconoce la etiología. No presentan anticuerpos conocidos ni asociaciones con HLA (Antígenos leucocitarios humanos). Son más frecuentes en personas del continente africano o asiático. Clínicamente, la insulinemia es muy fluctuante por lo que hay tendencia a frecuentes episodios de cetoacidosis (Asenjo, S y cols. 2007; Beers, HM. 2003).

2.2 *Diabetes mellitus* tipo 2

La diabetes tipo 2, denominada también diabetes no insulino-dependiente o diabetes del adulto, es el tipo de DM más frecuente, del 90 al 95% de las personas la padecen. Patogénicamente, se caracteriza por la presencia de resistencia a la acción periférica de la insulina, secreción de insulina defectuosa o ambas. En el momento del diagnóstico suele haber una mezcla de ambas alteraciones, etiológicamente, lo característico es la multifactorialidad con ausencia de destrucción autoinmune de las células beta (Tébar M, FJ. 2009; Calvo R, JM y cols. 2000).

Este tipo de patología puede aparecer en niños y adolescentes pero, generalmente comienza en personas de más de los 30 años y su frecuencia de aparición aumenta con la edad. Cerca del 15% de las personas de más de 70 años, aproximadamente, presentan diabetes tipo 2. Ciertos grupos étnicos y culturales tienen un riesgo mayor de desarrollar este tipo de *diabetes mellitus*. La diabetes no insulino-dependiente también tiene un carácter familiar (Beers, HM. 2003; Artistil CH, PM. 2010).

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad por lo que del 80 al 90% de las personas con esta patología son obesas. Puesto que la obesidad produce resistencia a la insulina, las personas obesas necesitan grandes cantidades de insulina para poder mantener niveles normales de azúcar (Tébar M, FJ. 2009; Artistil CH, PM. 2010).

Ciertas enfermedades y fármacos pueden afectar a la forma en que el organismo utiliza la insulina, dando lugar a una DM2. Las concentraciones de corticosteroides (producidas por la enfermedad de Cushing o la administración de corticosteroides) y el embarazo (diabetes gestacional) son las causas más frecuentes de alteraciones en el manejo de la insulina. La diabetes también puede aparecer en las personas que producen una cantidad excesiva de hormona del crecimiento (acromegalia) y entre las afectadas por ciertos tumores secretores de hormonas (Guías ALAD, 2012; Rojas, PE y cols. 2012).

2.3 Diabetes mellitus gestacional

La *diabetes mellitus* gestacional es una patología que se define como una intolerancia a la glucosa que se descubre durante el embarazo. Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. A partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina. Esta resistencia hormonal de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de adiposidad materna y los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta, lo que se evidencia por el rápido abatimiento de la resistencia casi a las 24 horas posteriores al parto (García G, C. 2008; Almirón, ME. 2005).

Una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos son las que reprograman la fisiología materna y causan este estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo. Ejemplo de ello es el lactógeno placentario que se eleva hasta 30 veces durante la gestación, esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento, y se la considera una hormona contra-insulínica. Otra hormona es la placentaria de crecimiento, que difiere de la hormona hipofisaria en sólo 13 a.a. esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la HC hipofisaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la insulina (Esquivel G, A. 2010; Almirón, ME. 2005).

Tabla 1.- Sustancias implicadas en la resistencia a la insulina.

1.- Lactógeno placentario
2.-Hormona placentaria de crecimiento
3.- Prolactina

(García G, C. 2008).

2.4 Factores de riesgo

Aunque la diabetes sea un trastorno metabólico de múltiples etiologías, a través de los años se han identificado diferentes causas de riesgo los cuales pueden causar el desarrollo de esta patología. Entre los factores de riesgo más reconocidos podemos mencionar (Regla C, ID y cols. 2008; De la Paz Catillo, KL. 2012; ADA, 2012; Tébar M, FJ. 2009):

Factores modificables

- Sobrepeso u obesidad (IMC \geq 25)
- Presión arterial elevada (\geq 140/90 mmHg)
- Colesterol HDL bajo
- Uso de tabaco
- Falta de actividad física (Vida sedentaria)

Factores no-modificables

- Edad (45 años)
- Grupo Étnico o raza (Afro americanos, hispanos, Nativos americanos, etc.)
- Factores genéticos
- Enfermedades infecciosas (Paperas)
- Con diabetes gestacional

2.5 Cuadro clínico

Los síntomas generales de la diabetes mellitus están relacionados a los efectos directos de la alta concentración de azúcar en sangre (ya sea de forma puntual o continua). Entre los síntomas más comunes se encuentran (Beers, HM. 2003; Tébar M, FJ. 2009; Artistil CH, PM. 2010):

Signos y síntomas más frecuentes:

- Poliuria, polidipsia y polifagia.
- Pérdida de peso a pesar de la polifagia. Se debe a que la glucosa no puede almacenarse en los tejidos debido a que éstos no reciben la señal de la insulina.
- Fatiga o cansancio.
- Cambios en la agudeza visual.

Signos y síntomas menos frecuentes:

- Vaginitis en mujeres, balanitis en hombres.
- Aparición de glucosa en la orina u orina con sabor dulce.
- Ausencia de la menstruación en mujeres.
- Aparición de impotencia en los hombres.
- Dolor abdominal.
- Hormigueo o adormecimiento de manos y pies, piel seca, úlceras o heridas que cicatrizan lentamente.
- Debilidad.
- Irritabilidad.
- Cambios de ánimo.
- Náuseas y vómitos.
- Mal aliento

2.6 Diagnóstico

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquier de los siguientes criterios:

- 1.- Una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.
- 2.- Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l). En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.
- 3.- Una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 g glucosa anhidrida disuelta en agua (Rojas, PE, y cols. 2012; ADA, 2012).

Pruebas para la diabetes en pacientes asintomáticos:

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales (anteriores) dos y tres. Los nuevos criterios se basan en niveles menores de glucosa con la finalidad de prevenir esta patología o bien iniciar precozmente el tratamiento (Asenjo, S, y cols. 2007; Guías ALAD, 2012).

- Glucosa alterada en ayunas (GAA): cuando su valor se encuentra entre 100mg/dl y 125mg/dl.
- Intolerancia a la prueba de glucosa (ITG) a las dos horas con cifras entre 140 y 199 mg/dl, después de una carga de 75 gramos de glucosa.

2.7 Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y la prevención de complicaciones agudas y crónicas. Las estrategias de tratamiento se dividen en no farmacológicas como la dieta y el ejercicio y las farmacológicas que se dividen en medicamentos orales e insulina. Cada grupo de fármacos orales tiene características propias por mecanismo de acción, indicaciones y contraindicaciones específicas así como efectos adversos. La terapia con insulina tradicionalmente utilizada en la diabetes tipo 1 ha ampliado su uso recientemente con la indicación en la diabetes tipo 2 que puede utilizarse sola o combinada con medicamentos orales (Altagracia-Martínez, M y cols. 2007; Beers, HM. 2003).

2.7.1 Dieta

La dieta está indicada en aquellos que inician con *diabetes mellitus* asintomática y que permanecen con glucosa menor a 200 mg/dl por más de un mes. Los pacientes que responden a la dieta por sí sola son los enfermos con *diabetes mellitus 2* obesos, pues son los que tienen resistencia a la acción de la insulina y en muchas ocasiones es probablemente la única intervención necesaria. Para ellos será necesaria una dieta hipocalórica, 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, permitiendo comer libremente aquellos alimentos de bajo contenido calórico, como los vegetales o las infusiones sin azúcar (Artistil CH, PM. 2010; Mateo Santa Cruz, N y cols. 2002).

2.7.2 Ejercicio

En la DM2, el ejercicio físico juega un destacado papel aumentando la captación de glucosa por el músculo. El objetivo del ejercicio son los siguientes: mejorar la acción de la insulina, mejorar los niveles de los lípidos, mejorar el control de la presión arterial, contribuir a la pérdida de peso, mejorar la función cardiovascular. Es importante para mejorar la sensibilidad a la insulina que el ejercicio se realice al menos 3 o 4 días por semana (Beers, HM. 2003; Artistil CH, PM. 2010).

2.7.3 Tratamiento farmacológico

Para el tratamiento farmacológico de la DM se dispone de insulina en sus distintas presentaciones y de antidiabéticos orales. De estos últimos actualmente se comercializan sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, la repaglinida y las tiazolidinedionas.

1.- ANTIDIABÉTICOS ORALES

Tabla 2.- Tipos y características generales de los fármacos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Clase	Fármaco	Núm. De dosis diaria	Descenso de la HbA1c
Biguanidas	-Metformina	2-3	-1,5-2 %
Sulfonilureas	-Clorpropamida Glipizida Glimepirida Tolbutamida	1-2	-1,5-2 %
Meglitinidas	-Nateglinida Repaglinida	3	-0,5-1 % -1,5-2 %
Tiazolidinedionas	-Pioglitazona Rosiglitazona	1-2	-1-1,5 %
Inhibidores de la glucosidasa	-Acarbosa Miglitol	1-3	-1,5-2 %

(Alfaro, J y cols. 2000; Del Olmo G, E y cols. 2008).

2. INSULINAS

La insulina es una proteína de 51 aminoácidos encuadrados en dos cadenas que hoy se obtiene por ingeniería genética, por medio de la técnica de DNA recombinante. Existen diferentes preparados comerciales que se diferencian en las sustancias añadidas con objeto de modificar sus características farmacocinéticas (comienzo, pico y duración de la acción). La insulina se puede administrar mediante jeringa, dispositivos tipo pluma o bombas de infusión continua (Artistil CH, PM. 2010; Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002).

Tabla 3.- Tipos de insulina de acuerdo con su velocidad de absorción y tiempos de acción:

Tipo de insulina	Inicio	Pico	Duración
Ultracorta	10-15 min	30-60 min	4-5 hr
Rápida	30 s	2-4 min	6-8 hr
Intermedia	30 s	4-8 min	12-20 hr
Lenta	1-3 min	6-12 min	14-24 hr
Prolongada	3-4 min	10-16 min	28 hr

(Alfaro, J y cols. 2000; Del Olmo G, E y cols. 2008).

2.8 Prevención

La prevención de la diabetes mellitus y sus complicaciones implica un conjunto de acciones adaptadas para evitar su aparición o progresión. Se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prever esta patología o retrasar su llegada. Para ayudar a prevenir esta enfermedad y sus complicaciones se debe:

- Alcanzar y mantener un peso corporal saludable.
- Mantenerse activo físicamente: al menos 30 minutos de actividad regular de intensidad moderada la mayoría de los días (por lo menos 5) de la semana; para controlar el peso puede ser necesaria una actividad más intensa.
- Consumir una dieta saludable que contenga entre tres y cinco raciones diarias de frutas y verduras, una cantidad reducida de azúcar y grasas saturadas.
- Evitar el consumo de tabaco, puesto que aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (Guías ALAD, 2012; OMS, 2014).

3.- EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES

3.1 Manifestaciones básicas

Todas las células de nuestro organismo utilizan a la glucosa de forma indispensable, como es el caso de los eritrocitos y las células de la corteza renal, mientras que las neuronas son muy dependientes de esta molécula. Esto significa que mantener la concentración de glucosa en sangre en unos niveles óptimos. En el mantenimiento del control de la glucemia intervienen una serie de hormonas, unas de carácter hiperglucemiante (glucagón, adrenalina y glucocorticoides) y como hormona hipoglucemiante la insulina (Cervantes-Villagrana, RD y cols. 2013). La insulina es una hormona polipeptídica sintetizada y liberada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Es clave en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. El principal estímulo para su síntesis y liberación es la llegada de glucosa a través de la comida. Las primeras manifestaciones clínicas de la diabetes se deben a las alteraciones metabólicas que ocasiona la falta de insulina (Flores R, J y cols. 2006; Piniés R, JA y cols. 2009).

Estas alteraciones son fundamentalmente: Disminución de la glucosa celular y aumento de su producción, movilización de la grasas, pérdida de proteínas corporales, especialmente las musculares (Piniés R, JA y cols. 2009; Cervantes-Villagrana, RD y cols. 2013). La poliuria se produce cuando los niveles de glucosa son tan altos que comienzan a eliminarse por la orina (glucosuria), ocasionando una diuresis osmótica que provoca el aumento de la pérdida de agua y electrolitos (sodio, potasio, cloro, magnesio y calcio), que a su vez activa el mecanismo de la sed y aumenta la ingestión de líquido lo que da lugar a la polidipsia. Otro de los síntomas fundamentales de la diabetes es el aumento de apetito, polifagia, que probablemente se deba en parte a una disminución de la liberación de la leptina como consecuencia de la reducción de la masa de tejido adiposo, así como a la disminución de la liberación de péptido, producida por la falta de insulina (Flores, J. y cols. 2006; Tébar M, FJ. 2009).

3.2 Complicaciones metabólicas

Las personas que padecen esta patología pueden experimentar muchas complicaciones graves en un indeterminado tiempo. La diabetes se puede asociar con complicaciones agudas que pueden dar lugar a alteraciones importantes, como precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, coma y riesgo vital, en caso de no tratamiento urgente. Igualmente, la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a daños a largo plazo, que provocan disfunción y fallo de varios órganos: en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (García R, MJ y cols. 2008; Flores R, J y cols. 2006).

3.3 Complicaciones metabólicas agudas

Las complicaciones agudas en DM son las descompensaciones metabólicas hiperglicemias graves (Cetoacidosis y el Síndrome Hiperosmolar no Cetoacidótico) y la hipoglicemia que son emergencias médicas. Los dos primeros derivan de un déficit absoluto o relativo de insulina y las hipoglicemias por un exceso de insulina. Es preciso destacar que los efectos metabólicos de un déficit de acción de la insulina, dependen también de una disregulación con aumento de las hormonas catabólicas (catecolaminas, glucagón, corticoides, hormona de crecimiento) (García R, MJ. y col. 2008).

3.3.1 Cetoacidosis diabética

Es la complicación metabólica aguda propia de la diabetes mellitus tipo 1. El hecho fisiopatológico esencial es el déficit de insulina y el incremento de hormonas contra insulares (glucagón, glucocorticoides y catecolaminas). Así al no existir pequeñas cantidades de insulina, se inicia un proceso de lipólisis que genera ácidos grasos libres, activación de la carnitina acil transferasa hepática, con lo que se elevan los niveles de cuerpos cetónicos. Además, la acidosis induce un intercambio de protones por potasio; los primeros entran en el compartimiento elevando así la potasemia. Por otro lado, al aumentar la glucemia, se produce una diuresis osmótica

que arrastra sodio y potasio. Esta poliuria facilita el proceso de deshidratación (Rivas C, C. y cols. 1997; García R, MJ y cols. 2008).

3.3.2 Coma hiperosmolar

Se debe a un déficit de insulina y a un exceso de glucagón, por lo que se impide la entrada de glucosa a las células, acumulándose en el plasma. Por ello, el organismo intenta aumentar la síntesis de glucosa. La liberación de glucagón se desencadena por la baja cantidad de insulina, y la glucosa que se produce en el hígado es vertida hacia la circulación. El glucagón estimula el metabolismo de grasas y proteínas en un intento de proporcionar energía a las células. La glucosa excesiva, junto con los productos de desecho del metabolismo incompleto de las grasas y las proteínas, se acumulan como detritos en el torrente sanguíneo y con ello se produce un aumento en la hiperosmolaridad (Soler M, C.1999; García R, MJ y cols. 2008).

3.3.3 Hipoglucemias

La glucosa es el sustrato fundamental para el metabolismo cerebral. Tras su falta de aporte aparecen síntomas neurológicos. Si la hipoglucemia persiste y si se prolonga por mucho tiempo, puede aparecer una lesión irreversible y en un estadio final, la muerte. Como respuesta a la bajada de glucemia, se secretan hormonas contra insulares, entre ellas, catecolaminas, que son las responsables de los síntomas adrenérgicos, como sudoración, taquicardia, apetito o temblor. Si persiste, aparecen los síntomas derivados de disfunción neurológica, como mareo, desorientación, estupor, pérdida de conciencia e incluso síntomas focales. Aunque la hipoglucemia es considerada como una reducción por debajo de 82 mg/dl, y clínicamente se define como una reducción por debajo de 60 mg/dl (Madrid C, J. 1999).

3.4 Complicaciones crónicas de la diabetes

Las complicaciones crónicas de la enfermedad se pueden clasificar en macrovasculares, microvasculares clásicas (nefropatía, retinopatía, neuropatía) y un tercer grupo al que denominaremos de miscelánea, pues aun no considerándose actualmente complicaciones de la enfermedad, su incidencia si está considerablemente aumentada en los diabéticos, aunque su mecanismo patogénico íntimo aún no sea conocido (Flores R, J y cols. 2006).

3.4.1 Riesgo cardiovascular

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2 a 4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los sujetos con diabetes y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Las principales manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, la afectación de las arterias renales y la aórtica (Suárez F, C. 2006; Ascaso, JF y cols. 2009).

3.4.2 Retinopatía diabética

La hiperglicemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que llevan, como resultado, a un aumento del sorbitol. Esto produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares retínales, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hematoretinal (Madrid C, J. 1999; Álvarez N, R. 2006).

La pérdida de pericitos produciría, a su vez, dos secuencias de eventos paralelos:

1.- Alteración de la barrera hematoretinal, filtración al espacio extravascular, edema retinal, exudados lipídicos o céreos formados por lipoproteínas.

2.- Formación de microaneurismas por debilidad estructural de la pared de los capilares retinales, activación de la coagulación en los microaneurismas, trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar. Lo anterior será responsable de la producción de isquemia retinal, con el consecuente desarrollo de manchas algodonosas, (que corresponden a infartos de la capa de fibras nerviosas) neovascularización, hemorragias y en último término, complicaciones tales como desprendimiento de retina, glaucoma y en definitiva ceguera (Álvarez N, R. 2006).

3.4.3 Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica terminal. Se desarrolla en el 30 al 50% de los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente. Es la afectación de las arteriolas, pequeños vasos y capilares del riñón por la diabetes. En condiciones normales la cantidad de proteínas que se pierden por el riñón es muy pequeña, menor de 30 mg en 24 hrs.

Si se contabilizan entre 30 y 300 mg se habla de microalbuminuria: se dice que se tiene una microalbuminuria positiva cuando se han realizado tres análisis en 6 meses, y como mínimo en dos de ellos ha tenido entre 30 y 300 mg de microalbuminuria en 24 horas. Algunos factores de riesgo son los siguientes; hipertensión arterial, hiperglucemia, alteración del metabolismo de los lípidos, dieta hiperproteica, susceptibilidad, etc. (Torres V, A y cols. 2002; Guzmán, JR y cols. 2009).

3.4.4 Neuropatía diabética

Es una patología que se produce por un deterioro del sistema neurológico a consecuencia de la exposición prolongada a valores altos de glucemia. Su génesis se relaciona con complejas interacciones metabólicas, vasculares, neurotróficas y autoinmunitarias que generan inflamación, mal funcionamiento y, finalmente, daño permanente de las fibras nerviosas periféricas.

La forma más común de neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica distal o neuropatía de fibras largas, pero también se puede presentar como otras

polineuropatías difusas como; una neuropatía focal o multifocal; o como una neuropatía autonómica (Martínez-Conde Fernández A y cols. 2002; Modrego N, A. 2013).

Se manifiesta por síntomas tales como dolor, quemazón, hormigueos o calambres (suelen ser de predominio nocturno y mejoran al ponerse de pie o con la deambulación) (Modrego N, A. 2013).

4.- RESISTENCIA/EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS EN LA DIABETES

4.1 Fármacos Orales

Los antidiabéticos orales se utilizan para tratar la diabetes mellitus tipo 2, al reducir la hiperglucemia que padecen (Artistil CH, PM. 2010; Del Olmo G, E y cols. 2008).

Se clasifican en:

- I.- Fármacos secretagogos: Sulfonilureas y meglitinidas.
- II.- Fármacos sensibilizadores: Biguanidas y tiazolidinedionas o glitazonas.
- III.- Inhibidores de la absorción de monosacáridos: Inhibidores de alfa-glucosidasas.

4.2 Sulfonilureas

4.2.1 Mecanismo

Presenta un efecto hipoglucemiante agudo, por su acción sobre los canales de potasio dependientes de ATP de la célula beta pancreática para la secreción de insulina y en consecuencia produce un efecto hipoglucemiante, al potenciar la acción de la insulina, por aumento en el número de receptores insulínicos así mejorando su unión a estos receptores en los tejidos sensibles (Fernández F, I. 2001; Del Olmo G, E y cols. 2008).

4.2.2 Efectos secundarios

El principal efecto secundario es la hipoglucemia, más frecuente con el uso de SU de vida media prolongada (clorpropamida y glibenclamida).

Otros efectos secundarios descritos son: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, rash, púrpura, prurito, eritema, fotosensibilidad, náuseas, vómitos, colestasis, hipotiroidismo subclínico transitorio, efecto antabus con la clorpropamida y neumonitis (Mateos Santa Cruz, N y cols.2002; Altagracia-Martínez, M y cols. 2007).

4.2.3 Interacciones con medicamentos

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede potenciar con fármacos de alta unión a proteínas plasmáticas, tales como: Bloqueadores de receptores beta, fibratos, biguanidas, cloranfenicol, inhibidores de la MAO, sulfonamidas, los antagonistas de los receptores H₂, la clonidina, insulina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Algunos fármacos que pueden disminuir el efecto hipoglucemiante son los siguientes: los barbitúricos, adrenalina, agentes simpaticomiméticos, diuréticos glucagón, corticoesteroides, estrógenos (Fernández F, I. 2001).

4.2.4 Contraindicaciones

Se limita en pacientes diabéticos tipo I, con descompensación metabólica grave especialmente en coma diabético, insuficiencia hepática, hipersensibilidad a glibenclamida, en pacientes embarazadas, trastornos graves de la función (renal, hepática) y no ingerir bebidas alcohólicas (Calvo R, JM y cols. 2000; Guías ALAD, 2012).

4.3 Biguanidas

4.3.1 Mecanismo

Son fármacos que tienen su efecto a nivel extrapancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático y tejidos periféricos. En el hígado, reduce la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

En tejidos periféricos, a nivel del músculo, aumenta la captación y utilización de glucosa. También retrasa la absorción intestinal de glucosa (Fernández F, I. 2001; Del Olmo G, E y cols. 2008).

4.3.2 Efectos secundarios

El efecto secundario más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica (la ingesta moderada o aguda de alcohol aumenta los niveles de lactato en sangre y disminuye la glucemia. Su uso conjunto potencia sus efectos y aumenta el riesgo de acidosis láctica e hipoglucemia). Otros posibles efectos secundarios son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, cefalea, pérdida de apetito, entre otras (Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002; Altagracia-Martínez, M y cols. 2007).

4.3.3 Interacciones con medicamentos

Las principales interacciones farmacológicas se presentan con la cimetidina y con el alcohol. En el primer caso se produce una competencia con la excreción renal, por lo que aumenta la concentración de metformina y debe ajustarse la dosis. En el segundo caso se potencia el efecto hiperlactacidémico por lo cual debe evitarse la administración conjunta (Fernández F, I. 2001).

4.3.4 Contraindicaciones

Está contraindicada en casos de insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.4 mg/dl), insuficiencia respiratoria o cardíaca crónicas, en insuficiencia hepática, en el embarazo y durante la lactancia. Tampoco debe usarse en casos de desnutrición importante (déficit de vitamina B12 y ácido fólico) (Calvo R, JM y cols. 2000; Fernández F, I. 2001).

4.4 Inhibidores de la α -glucosidasa

4.4.1 Mecanismo

Tienen un efecto antihiper glucemiante inhiben de forma competitiva y reversible las alfa glucosidasas presentes en las microvellosidades intestinales, responsables de la degradación de los oligosacáridos, en monosacáridos, retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico postprandial. Son útiles en el control de la hiperglucemia moderada, se deben tomar inmediatamente antes de las comidas (Fernández F, I. 2001; Del Olmo G, E y cols. 2008).

4.4.2 Efectos secundarios

Su efecto secundario más frecuente es la flatulencia (30%) que en muchas ocasiones obliga a abandonar el tratamiento. También pueden producir diarrea, dolor abdominal y náuseas. Es necesario controlar la función hepática cuando se usan dosis máximas. No producen hipoglucemias en monoterapia, pero sí cuando son usados en terapia combinada, estas hipoglucemias no deben tratarse con disacáridos, sino con glucosa pura (Fernández F, I. 2001; Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002).

4.4.3 Interacciones con medicamentos

Cuando no se administra como mono-droga presenta hipoglucemia, Su principal indicación la constituyen pacientes con DMNID con valores de glucemia basales entre 140-180 mg/dl y glucemias postprandiales elevadas (entre 180-250 mg/dl), o aquellos casos en que exista contraindicación para el uso de sulfonilureas o metformina (Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002).

4.4.4 Contraindicaciones

Estos fármacos están contraindicados en el embarazo y lactancia. También en enfermedades intestinales crónicas asociadas con trastornos de la digestión y de la absorción o que puedan empeorar por la formación de gas intestinal, en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min o creatinina sérica > 2 mg/dl) (Calvo R, JM y cols. 2000; Altagracia-Martínez, M. 2007).

4.5 Tiazolidinodionas

4.5.1 Mecanismo

Actúan activando los receptores nucleares PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico, lo que permite aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos muscular y graso. También disminuyen la síntesis de ácidos grasos y, en menor medida, la gluconeogénesis hepática (Fernández F, I. 2001; Del Olmo G, E y cols. 2008).

4.5.2 Efectos secundarios

Las tiazolidinodionas pueden causar retención hidrosalina (que puede causar anemia) lo que podría contribuir a la aparición o exacerbación de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, cefalea, aumento de peso, dolor de espalda así como también daño hepático (Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002; Altagracia-Martínez, M. 2007).

4.5.3 Contraindicaciones

Estos medicamentos están contraindicadas en: insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, renal, embarazo y lactancia. La asociación de glitazonas aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca y edema pulmonar (Calvo R, JM y cols. 2000).

4.6 Meglitinidas

4.6.1 Mecanismo

Este grupo de antidiabéticos orales, estimulan la secreción de insulina a través de la inhibición de los canales de potasio sensibles ATP de la membrana citoplasmática de las células beta. Esto produce una despolarización de la célula y una activación de los canales de calcio promoviendo la entrada de calcio en las células y secreción de insulina (Fernández F, I. 2001; Del Olmo G, E y cols. 2008).

4.6.2 Efectos secundarios

La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito, aunque en comparación con las SU parece ser menos frecuente y grave. Se ha descrito aumento de peso en pacientes tratados por primera vez con repaglinida. Con menor frecuencia se pueden dar trastornos gastrointestinales, visuales, elevación transitoria de enzimas hepáticas, aumento del riesgo de infecciones y reacciones de hipersensibilidad cutánea (Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002; Altagracia-Martínez, M. 2007).

4.6.3 Interacciones con medicamentos

Contraindicado su uso en tratamiento concomitante con fármacos que inhiben el citocromo P-450 (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina) o lo inducen (rifampicina, fenitoína) también debe evitarse durante su tratamiento el consumo de alcohol (Mateos Santa Cruz, N y cols. 2002).

4.6.4 Contraindicaciones

Estos secretagogos de insulina están contraindicados en: enfermedad pancreática, cetoacidosis diabética, embarazo, lactancia e insuficiencia hepática severa (Calvo R, JM y cols. 2000).

4.7 Insulina

La insulina debe emplearse siempre en el tratamiento de la DM1 (por lo regular en niños y jóvenes) y en un número importante de diabéticos tipo 2 que no responden de manera adecuada a la dieta e hipoglucemiantes orales. Además, está indicada en la diabetes gestacional y en las complicaciones relacionadas a la diabetes tipo 1 como: cetoacidosis diabética, coma diabético y en los diabéticos pos-operados (Calvo R, JM y cols. 2000; Artistil CH, PM. 2010).

4.7.1 Tipos de insulina

Se clasifican de acuerdo con su velocidad de absorción y tiempos de acción en:

- Insulina de acción ultracorta o ultrarrápida (Lispro o Aspart).
- Insulina de acción rápida o corta R.
- Insulina de acción intermedia (NPH “N” y lenta “L”).
- Insulina de acción prolongada (ultralenta y ultralarga).

4.7.1.1 Insulina de acción ultracorta

La insulina Lispro o Asparto pertenecen a la acción ultracorta resultan de la sustitución de la secuencia de aminoácidos de la cadena B en la molécula de insulina. Tales modificaciones en la secuencia le proporcionan una mayor velocidad de absorción a partir del tejido graso subcutáneo. Se encuentran en solución, por lo que su apariencia es cristalina, se pueden utilizar por vía subcutánea. Sus principales ventajas son: Menor riesgo de hipoglucemia. Sus principales desventajas son: Sin duda alguna es, la poca duración de su acción con respecto a otras insulinas (Beers, HM. 2003; Artistil CH, PM. 2010).

4.7.1.2 Insulina de acción rápida

Contiene zinc, es cristalina, soluble. Es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa, la cual actúa de inmediato, cuando se llega a administrar por vía subcutánea su acción inicia dentro de 30 a 60 minutos (Tébar M, FJ. 2009; Artistol CH, PM. 2010).

4.7.1.3 Insulina de acción intermedia

En este grupo existen dos insulinas de uso habitual: la NPH y la lenta. La farmacodinamia de ambas es semejante. Alcanzan el torrente sanguíneo de 1 a 2 horas después de haber sido inyectada.

Su pico se produce 6 a 12 horas y es efectiva durante 18 a 24 horas (Beers, HM. 2003; Artistol CH, PM. 2010).

4.7.1.4 Insulina de acción prolongada o ultralarga (glargina)

Es el primer y único análogo de la insulina que proporciona 24 horas de control de la glucosa con administración una vez al día, cuya acción permanece todo el día y la noche siguiente. A este tipo de insulina se le agrega 30 mg/ml de zinc para facilitar su cristalización en el tejido subcutáneo y favorecer el retardo de su absorción (Tébar M, FJ. 2009.).

4.7.2 Reacciones adversas a la insulina

Las reacciones a la insulina incluyen hipoglucemia, lipodistrofia, lipohipertrofia, reacciones locales, reacciones sistémicas y resistencia.

4.7.2.1 Hipoglucemia

Es la complicación más frecuente del tratamiento con insulina. Puede originarse por retraso en la toma de alimento, ejercicio físico inusual o dosis de insulina demasiado grande para las necesidades inmediatas del paciente (Beers, HM. 2003; Artlstil CH, PM. 2010).

4.7.2.2 Lipodistrofia

Es una depresión en la piel debido a la pérdida de tejido celular subcutáneo en el sitio de la inyección de la insulina. Se cree que quizá se deba a una reacción inmunológica. Mejora con el cambio a otra forma de insulina más purificada (Tébar M, FJ. 2009).

4.7.2.3 Lipohipertrofia

Es la acumulación de tejido graso en el sitio de inyección. Esto es fácil de evitar, cambiando el sitio de inyección cada semana o máximo cada 15 días dejando 3.5 cm entre cada inyección (Tébar M, FJ. 2009).

4.7.2.4 Radicales locales

Las más frecuentes de las reacciones adversas a la insulina, aparecen de 1 a 4 semanas del inicio del tratamiento. Consisten en eritema, induración y prurito en el sitio de la inyección. En general, las reacciones son leves y casi siempre desaparecen de 3 a 4 semanas (Beers, HM. 2003).

4.7.2.5 Reacciones sistémicas

Este tipo de reacciones sistémicas son relativamente raras, en general se trata de aquellos que habían suspendido el tratamiento con insulina hace tiempo, quienes al reiniciar el tratamiento, comienzan a presentar reacciones locales. También suelen acompañarse de una reacción sistémica (urticaria, angioedema, edema laríngeo, sibilancias y choque) (Artistil CH, PM. 2010).

4.7.2.6 Resistencia

La resistencia a la insulina cuando el enfermo presenta una respuesta metabólica a la insulina menor de la esperada. Desde el punto de vista clínico, el paciente debe requerir más de 200 unidades al día de insulina. Las causas de resistencia pueden ser no inmunológicas (obesidad, estrés, infección, embarazo) o inmunológicas (por anticuerpos antiinsulina de alta afinidad, anticuerpos antireceptores de insulina) (Artistil CH, PM. 2010).

5.- PLANTAS MEDICINALES CON ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE

5.1 Historia

Las plantas con fines curativos han sido utilizadas durante siglos, por distintos grupos humanos. El hombre recurría a la naturaleza en busca de su alimento y su salud. Por medio de aciertos y errores aprendió a conocer las plantas que lo curaban, este conocimiento se transmitió de generación en generación y fue incrementándose con la experiencia. Sin esos recursos que le ofreció la naturaleza, el hombre no hubiera sobrevivido. En México se cuenta con una vasta herencia prehispánica, mesoamericana, evidenciada por el abundante recurso de hierbas medicinales, cuya acción terapéutica aún no sea profundizado. Por fortuna en los últimos años se ha reanudado la inclinación por el regreso al uso de la herbolaria mexicana que representa un recurso viable para ser estudiada y encontrar nuevos tratamientos contra las enfermedades degenerativas, como el cáncer, la artrosis, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes entre otras (Quesada H, A. 2008; Figueroa H, JL. 2009).

5.2 Plantas medicinales como una alternativa actual

Cada día se presta más atención al uso de las plantas medicinales de forma que la Etnobotánica, la Fitoterapia y la Fitoquímica están tomando un auge inesperado, tanto en la práctica de la medicina complementaria como en el ámbito académico. El 80% de la población mundial, más de cuatro mil millones de personas, utiliza las plantas como principal remedio medicinal (OMS, 2002). Los americanos están en búsqueda de remedios complementarios y alternativos para el tratamiento de sus condiciones médicas crónicas. El Centro Nacional para la Medicina Alternativa Complementaria, en los Estados Unidos, define a la Medicina Alternativa y Complementaria (CAM por sus siglas en inglés) como un grupo de diversos sistemas médicos, prácticas y productos para el cuidado de la salud, que actualmente no están considerados para ser parte de la medicina convencional. Sin embargo, la gente utiliza estos sistemas como complemento a las terapias médicas prescritas (Quesada H, A. 2008; García L, C y cols. 2009).

El uso de CAM en los Estados Unidos, ha ido en aumento en el tratamiento de adultos que reportan el uso de al menos una terapia. Se incrementó de 33.8% en 1990 a 42.1% en 1997. Un estudio reciente muestra que cerca de la mitad de todos los adultos con diabetes son usuarios de CAM. Las principales razones para este aumento en la popularidad de las CAM va desde percepción actual de la inadecuación de los tratamientos convencionales hasta el deseo de tener una autonomía en las decisiones del tratamiento (García L, C y cols. 2009; Kavishankar, GB y cols. 2011).

5.3 Generalidades y usos

La OMS estructuró en 1985 un Programa de Medicina Tradicional Herbolaria, reconociendo la existencia de 119 sustancias de origen vegetal que pueden considerarse fármacos importantes, útiles en más de 60 categorías terapéuticas y obtenidas principalmente de 91 especies.

El estudio de las plantas medicinales más utilizadas por la población y su evaluación con métodos científicos actuales sus efectos farmacológicos y tóxicos han permitido su incorporación a la llamada medicina moderna, estos medios tradicionales con

verdadera efectividad, han ido ganando prestigio en la práctica médica actual (Figueroa H, JL. 2009 García L, C y cols. 2009).

La utilización de extractos totales de las plantas ejerce en muchos de los casos un efecto más beneficioso sobre el organismo humano que la acción del compuesto aislado y produce menos efectos secundarios indeseables. Este postulado constituye el fundamento de la Fitoterapia, que tantos adeptos gana actualmente en el mundo entero (Figueroa H, JL. 2009; López L, MT. 2006).

Los efectos hipoglucémicos de algunas plantas usadas como remedios anti-diabéticos se ha confirmado en las poblaciones rurales que las usan, y los mecanismos de la actividad hipoglucémica de estas plantas se ha comenzado a estudiar. Estos remedios son aparentemente efectivos, producen efectos secundarios mínimos o no los producen y son de bajo costo comparados con los agentes hipoglucémicos sintéticos orales.

Por lo tanto es prioritario investigar sobre medicina tradicional con los recursos disponibles en la región para conseguir un aprovechamiento y uso de la misma con un respaldo científico (Quesada H, A. 2008; García L, C y cols. 2009).

5.4 Plantas hipoglucemiantes

Existen una considerable utilización popular de plantas como coadyuvantes en el tratamiento de la diabetes, atribuyéndoseles, generalmente, la capacidad de disminuir los niveles de glucosa. Según la base de datos NAPRALERT se conocen aproximadamente 1,200 especies vegetales (incluyendo algas marinas y hongos), pertenecientes a 725 géneros y 183 familias, utilizadas popularmente en el tratamiento de la diabetes. De ellas casi la mitad se emplean por sus propiedades hipoglucemiantes en la medicina tradicional y aproximadamente un 50% de estos tratamientos naturales han sido sometidos a algún tipo de estudio experimental.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha reconocido la importancia de las plantas en el desarrollo de tratamientos económicos y efectivos de la diabetes (Arulrayan, N. 2007).

El empleo de la fitoterapia en el tratamiento de la diabetes puede ser de utilidad en combinación con la terapéutica convencional, pues hay plantas medicinales con actividad hipoglucemiante comprobada, eficaces y con una baja incidencia de efectos adversos en tratamientos prolongados. Algunas de ellas están siendo ampliamente estudiadas y, aunque es necesario realizar un mayor número de ensayos clínicos controlados, los resultados de los trabajos realizados en los últimos años son muy positivos, por la eficacia que se desprende de ellos y por la escasa toxicidad a las dosis recomendadas, por lo que podrían utilizarse durante largos períodos (López L, MT. 2006; Arulrayan, N. 2007; Quesada H, A. 2008).

5.5 Principios activos y mecanismos

Los grupos de compuestos químicos relacionados con la actividad de estas plantas son, de mayor a menor importancia: polisacáridos, alcaloides, glucopéptidos, terpenos, péptidos, aminas, esteroides, flavonoides, lípidos, cumarinas, compuestos azufrados, iones inorgánicos y otros (López L, MT. 2006; García L, C y cols. 2009; Malviya, N y cols. 2010).

Entre los mecanismos implicados en la actividad de estos compuestos sobre la glucemia destacan: antagonismo directo competitivo con la insulina, estimulación de la secreción de insulina, estimulación de la glucogénesis y glucólisis hepática, adrenomimetismo, bloqueo de los canales de potasio de las células beta pancreáticas, estimulación del AMPc (segundo mensajero) y modulación de la absorción de glucosa desde el intestino, entre otros. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en una misma especie vegetal pueden coexistir componentes hipoglucemiantes junto con principios hiperglucemiantes (Giner L, EM y cols. 2003). Para algunas drogas vegetales existen estudios científicos que avalan su actividad hipoglucemiante, pero los compuestos químicos responsables de la actividad farmacológica y los mecanismos de acción por los que disminuyen los niveles de glucosa no siempre se conocen con exactitud (Figuroa H, JL. 2009).

Entre las numerosas especies vegetales con posible actividad hipoglucemiante, algunas son conocidas y se utilizan en los países occidentales desde hace siglos, como son la goma guar y la alholva; otras son menos conocidas y proceden de

diferentes medicinas tradicionales, especialmente de la china y la ayurvédica, como son *Momordica charantia*, *Gymnema silvestre* y *Anemarrhena asphodeloides* Bunge, solo por mencionar algunas (López L, MT. 2006; García L, C y cols. 2009).

Tabla 4.- Ejemplos de plantas con propiedades hipoglucemiantes.

Nombre común y científico.	Composición	Mecanismo
<ul style="list-style-type: none"> Guarumo <i>Cecropia obtusifolia</i> 	β -sitosterol, ácido clorogénico.	El ácido clorogénico es un inhibidor de la G6P.
<ul style="list-style-type: none"> Vaina de judía <i>Phaseolus vulgaris</i> 	Celulosa, pectina, leucina, inositol, flavonoides, vitamina C y sales destacando el cromo.	El Cr junto al ácido nicotínico y a.a, forman parte del factor de tolerancia a la glucosa (GTF), proteína que facilita la unión de la insulina a los receptores que transportan los glúcidos al interior de la célula.
<ul style="list-style-type: none"> Goma guar <i>Cyamopsis tetragonolobus (L.)</i> 	Polisacáridos como mucilagos.	Los mucilagos tras su ingesta disminuyen la velocidad de absorción de los carbohidratos y mejorando la utilización de la insulina endógena.
<ul style="list-style-type: none"> Momórdica <i>Momordica charantia (L.)</i> 	Alcaloides (momordicina), saponinas esteroídicas (charantinas principalmente 3-glucosil-beta-sitosterol.	Su acción podría producirse por mecanismos pancreáticos y extra pancreáticos con incremento de recaptación de glucosa y de la síntesis de glucógeno en hígado y músculo.
<ul style="list-style-type: none"> Alholva <i>Trigonella foenumgraecum (L.)</i> 	Aminoácidos como 4-hidroxi-isoleucina, mucilagos, alcaloides, flavonoides.	La 4-hiroxi-iso-leucina ejerce un efecto directo sobre los islotes de Langerhans, incrementando la liberación de insulina.

(Giner L, EM y cols. 2003; López L, MT. 2006).

6.- DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA BERRO

Nasturtium officinale, comúnmente llamado berro de agua, común en arroyos, torrentes de aguas claras y pantanos, originaria de Europa y Asia Central. Se considera uno de los vegetales más antiguos consumidos por el ser humano. Actualmente se ha extendido por todo el mundo por ser una planta de consumo doméstico. Se ha convertido en una especie invasora en la región de los Grandes Lagos, donde fue localizada por primera vez en 1847 (Navarro C, AR. 2008; Barker, DJ. 2009).

6.1 Historia

El uso medicinal del berro es viejo, sus cualidades medicinales fueron explotadas por los griegos: Hipócrates, médico del siglo V a.C. hablaba de sus propiedades estimulantes y expectorantes, así como Dioscórides, médico, farmacólogo y botánico de la antigua Grecia, le otorgaba atributos afrodisíacos. Más tarde, los romanos lo utilizarían como remedio para la caída del cabello o contra la aparición de caspa en el cuero cabelludo. Algunos autores clásicos como el estudioso Plinio el Viejo (muerto en el año 79 d.C. durante la erupción del Vesubio) ya hablaba de él en sus tratados (*Naturalis Historia*) (Los Berros, Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana.UNAM. 2014).

6.2 Descripción

Es una planta perenne, acuática o semiacuática que se da entre marzo y octubre, de 10 a 60 cm de tallo con raíces delgadas y fibrosas. En la parte superior sus flores son de 3-5 mm de largo y tienen 4 pétalos blancos se unen en ramilletes o panículas terminales. Las hojas de 4 a 12 cm de largo, de color verde oscuro, son glabras, bipinnadas y con limbo ancho. Sus frutos son de 10 a 25 mm de largo y 2 mm de ancho y se encuentra en los tallos que son de 8 a 12 mm de largo (Barker, DJ. 2009).



FIGURA 1.- Imagen de la hoja de Berro (*Nasturtium officinale*).



FIGURA 2.- Imagen de las Flores del Berro (*Nasturtium officinale*).



FIGURA 3.- Imagen de los Frutos del Berro (*Nasturtium officinale*).

6.3 Clasificación Taxonómica

BERRO (*Nasturtium officinale*)

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Brassicales

Familia: Brassicaceae

Género: *Nasturtium*

Especie: *N. officinale*

-Etimología

Nasturtium viene del latín *nasus* = "naríz" y *tortus* = "torcido" debido al olor picante de la planta que irritaba la nariz y obligaba a hacer gestos torciéndola.

-Sinonimia popular

Berro blanco, berro redondo. Puebla: berroquilit.

-Sinonimia botánica.

Rorippa nasturtium-aquaticum (L.), *Arabis nasturtium* Clairv, *Cardamine nasturtium aquaticum*, *Cardaminum nasturtium* Moench, *Nasturtium aquaticum*, *Radicula nasturtium* (Moench), *Radicula nasturtium-aquaticum* (L.) (Los Berros, Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana.UNAM. 2014).

6.4 Principios Activos

Presenta principios activos como betacarotenos, vitaminas A, C, B₂ y E, minerales como sodio, yodo, calcio, hierro, fósforo, manganeso y ácido fólico, aminoácidos como alanina, arginina, aspártico así como glucosinolatos; que contribuyen al aroma y sabor de la planta tiene un efecto potencial como anticarcinogénicos, la hidrólisis de estos compuestos origina productos con actividad biológica con potencial antioxidante. Los antioxidantes son aquellas sustancias, en bajas concentraciones, tienen la capacidad de retardar significativamente el proceso de oxidación molecular mediante su propia oxidación (Navarro C, AR y cols. 2008).

6.5 Composición Química

Posee dentro de sus componentes una gran cantidad de vitaminas, entre las cuales se destacan las vitaminas C. Además se encuentran presentes la tiamina (B 1), riboflavina (B 2), niacina (B 3), gran variedad de sales minerales, destacando entre ellas el potasio y el hierro, un excelente antioxidante. Esto se debe a que presenta una gran cantidad de betacarotenos dentro de sus componentes, estas sustancias además son muy buenas para prevenir la aparición de cáncer, principalmente el de pulmón y estómago. La semilla contiene el ácido graso raro, ácido erúxico, glucosinolato, y un componente azufrado. En las partes aéreas se ha detectado el flavonoides y la presencia de alcaloides, leucoantocianinas, fenoles, esteroides, triterpenos y taninos.

Tabla 5.- Composición química más relevante del berro crudo por cada 100g por porción.

Componentes	Composición	Componentes	Composición
Agua	95,11 g	Vitamina B1	0,090 mg
Calorías	11 kcal	Vitamina B2	0,120 mg
Proteína	2,30 g	Vitamina B6	0,129 mg
Fibra	1,5 g	Vitamina A	4700 UI
Calcio	21 mg	Vitamina E	1 mg
Sodio	41 mg	Folacina	9 mcg
Vitamina C	43 mg	Niacina	0,200 mg

(Los Berros, Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana.UNAM. 2014).

6.6 Propiedades Medicinales

Sus efectos en el organismo por su composición en minerales, vitaminas, es tónico, refrescante, antiescorbútico, aperitivo, estimulante depurativo, expectorante, tiene propiedades hipoglucemiantes. La fibra ya sea como constituyente o suplemento de un alimento reduce los niveles de la glucosa, ya que no se puede digerir por lo tanto se retrasa la liberación de glucosa en la sangre. Estudio realizado en el año 2000 de 13 pacientes mostró que los pacientes con diabetes que consumían 50 g de fibra al día redujeron sus niveles de glucosa al 10% y los niveles de insulina un 12% más que los que consumía 24 g de fibra al día (Hernández, G. 2007; Barker, DJ. 2009). El hierro le confiere una acción sobre la regeneración de la hemoglobina, sus aceites esenciales sulfurados explican sus propiedades antitusígenas y su acción sobre las secreciones de las mucosas del aparato respiratorio. También parece tener propiedades contra el cáncer; un estudio de 2010 realizado por la Universidad de Southampton descubrió que el consumo de berro también puede inhibir el crecimiento del cáncer de mama. El contenido de isotiocianato de fenetilo (PEITC) en berro, así como también a su elevado contenido de antioxidantes como vitamina A, C inhibe la HIF, que puede inhibir la angiogénesis. Incluso el jugo de la hoja presenta una actividad antibiótica contra *Mycobacterium tuberculosis* y el extracto etanólico de la semilla contra *Staphylococcus albus* y *S. aureus* (Los Berros, Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana.UNAM. 2014).

II.- JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la *Diabetes mellitus* se considera uno de los principales problemas de salud pública en México debido a su elevada prevalencia e incidencia (9.2% según la ENSANUT 2012), no solo en nuestro País sino a nivel mundial (171 millones de diabéticos y se pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030) así como a la grave mortalidad (En México en el año 2011, 70 de cada 100 mil personas, murieron por diabetes mellitus) (INEGI, 2013) y morbilidad que acompaña a esta enfermedad que es considerada ya una pandemia (Manikanda, R y cols. 2013). Debido a esto y a los altos costos en el tratamiento, surge la necesidad de buscar nuevas alternativas médicas que propongan soluciones en el tratamiento del paciente diabético, que tengan menos efectos colaterales que los medicamentos convencionales, que pueden ayudar a prevenir, controlar la enfermedad y con ello disminuir las complicaciones agudas y crónicas que se presentan en esta patología. En este sentido, el empleo de la fitoterapia en el tratamiento de la diabetes puede tener un gran auge en combinación con el tratamiento convencional, pues hay plantas medicinales con actividad hipoglucemiante comprobada y eficaces (Castro J, CJ y cols. 2014). De ahí el interés que emana por este tipo de terapia alternativa con menos efectos adversos para el paciente y con la posibilidad de disminuir la dosis de medicamento. Es por eso que en este presente trabajo se dispuso a determinar la actividad hipoglucemiante del extracto crudo, de los pigmentos y de la fracción sin pigmentos del berro (*Nasturtium officinale*) ya que aunque se encuentra reportada la actividad hipoglucemiante del extracto acuoso en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (Shahroki, 2009), no existen estudios simultáneos respecto a la fracción sin pigmentos, extracto crudo, pigmentos alcohólicos y acetónicos en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

III.- HIPOTESIS

Los extractos de hojas de Berro (*Nasturtium officinale*) presentan actividad hipoglucemiante.

IV.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad hipoglucemiante de extractos de (*Nasturtium officinale*) en ratas diabéticas con aloxano.

V.- OBJETIVOS PARTICULARES

- Inducción de diabetes en animales de experimentación.
- Analizar el efecto hipoglucemiante del extracto crudo, fracción sin pigmentos y pigmentos de hojas de berro (*Nasturtium officinale*).
- Analizar el efecto hipoglucemiante de la insulina y los extractos en ratas con y sin sobrecarga de glucosa.

VI.- MATERIAL

- Hojas de berro (*Nasturtium officinale*).

- Ratas Wistar de 250-350 gramos.
- Reactivos de grado analítico.
- Insulina glargina (Lantus).
- Insulina de acción intermedia (Insulex N).
- Aloxano para la inducción de diabetes.
- Cánula de alimentación oral (Animal feeding needles, 16X3” (76.2mm) W/3, Cadence Science, Inc.).
- Glucómetro ACCU-CHEK performance.

VII.- METODOS

7.1.- Manejo de los animales

El modelo biológico utilizado en este estudio fueron ratas Wistar machos de 250 a 350 gramos, esto se debe a que existe una gran semejanza en su fisiología con el ser humano, a que su manipulación es fácil y también a que no son agresivos sino se les tiene en un ambiente que ellos sientan peligro. Fueron alojados en condiciones ambientales estándar, en cajas de polipropileno. La comida fue proporcional al peso corporal del animal y el agua *ad libitum*, libre de microorganismos, para que los animales puedan ejercer sus funciones fisiológicas correctas. Se establecieron ciclos de luz-oscuridad de 12/12 horas, la temperatura ambiental fue de 26°C. Los procedimientos experimentales se realizarán de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM 062-ZOO-1999) de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio y con la Guía de los institutos de Salud de los Estados Unidos de Norte América (NIH) para el uso y cuidado de animales de laboratorio (publicación NIH n° 80-23, 1996). Se tomaron las medidas adecuadas para reducir al mínimo el dolor o sufrimiento de los animales.

7.2.- Determinación de la dosis óptima diabétogénica de aloxano

A un grupo de 30 ratas de manera aleatoria se distribuyeron en 5 cajas en grupos de 6 animales cada uno, se fueron identificando mediante una marca en la cola para su correcta identificación. Posteriormente se pesaron las ratas utilizando una balanza granataría con canastilla para esta finalidad lo cual permitió llevar el control de su peso.

Para la inducción de la diabetes cada grupo de animales recibió diferentes dosis de aloxano vía intraperitoneal (i.p): 60, 100, 150, 200, 250 mg/kg de peso del animal, se disolvieron en solución salina (el volumen del líquido se tomó del 1% del peso de la rata), protegiéndola de la luz y manteniéndola a temperaturas bajas.

Inmediatamente después de la preparación de las diferentes concentraciones del aloxano estas, fueron administradas y se inyectó el 1% de su peso corporal de la rata vía i.p. a cada uno de los animales de su grupo correspondiente utilizando para ello jeringas estériles de plástico para insulina.

7.3.- Medición de los niveles de glucosa sanguínea

Los niveles de glucosa en sangre se diagnosticaron utilizando el micrométodo de glucosa-oxidasa, que es el que la mayoría de los glucómetros realiza a través de la reacción de una enzima que se llama glucosa oxidasa que se encuentra en las tiras reactivas aunque también se utilizan otras enzimas (glucosa deshidrogenasa, hexoquinasa) esto provoca la oxidación de la glucosa generando un cambio de color que varía dependiendo de la cantidad de glucosa que hay en la sangre.

En la determinación de la glucosa sanguínea se empleó el glucómetro marca ACCU-CHEK performance. Se realizó individualmente en cada uno de los animales después de 48 horas de la inducción de hiperglucemia, las ratas con una glucosa en la sangre con niveles superiores a 180 mg/dl fueron considerados diabéticos y utilizados para este trabajo de investigación (Tanko, Y y cols. 2009). Se llevó a cabo la sujeción del animal para inmovilizarlo cuidando de dejar afuera la cola del mismo, la cual, se limpió con una torunda impregnada de alcohol etílico y con ayuda de una lanceta metálica estéril se hizo una punción en la vena caudal del animal para exponer una gota de su sangre sobre una tira reactiva especial para la determinación, la cual inmediatamente se corrió sobre el desplazador de pruebas del equipo glucómetro (Pérez-Gutiérrez, RM y cols. 1998).

7.4.- Inducción de diabetes

Para la inducción de esta patología se utilizó aloxano que es una sustancia que provoca modelos experimentales de animales con diabetes. La hiperglucemia

inducida por esta sustancia química se ha descrito como un modelo útil para estudiar la actividad de hipoglucemiantes. Ya que esta sustancia tiene una alta afinidad por la membrana celular ocasionando alteraciones en su permeabilidad lo cual explica la necrosis selectiva observada en este tipo de células β de los islotes. La acción citotóxica de este agente diabetogénico está mediado por especies reactivas de oxígeno. El aloxano y el producto de su reducción, el ácido dialúrico, establece un ciclo redox con la formación de radicales superóxido.

Estos radicales se someten a dismutación al peróxido de hidrógeno. A partir de entonces los radicales hidroxilos altamente reactivos se forman por la reacción de fenton. La acción de las especies reactivas del oxígeno con un incremento masivo simultáneo en la concentración de calcio citosólico causa la destrucción rápida de células β (Ramos, HG. 1994; Szkudelski, T. 2001).

Para ello después de determinar y comprobar que 200 mg/kg de aloxano es la dosis óptima para producir una diabetes tipo moderada en los animales de experimentación. Se procedió a inducir a un grupo de ratas de manera aleatoria las cuales se fueron identificando mediante una marca en la cola, enseguida se pesaron las ratas para llevar acabo el control de su peso y porque es necesario para su dosificación. Posteriormente se llevó acabo la administración dejando antes a los animales en un ayuno de 12 horas. El volumen que se les inyectó de aloxano fue el 1% de su peso corporal de la rata vía intraperitoneal (i.p.) de una dosis de 200mg/kg de peso de aloxano, para ello se utilizaron nuevamente jeringas estériles de plástico para insulina, después de 30 minutos de la dosificación se les alimentó.

7.5.-Obtención del extracto crudo

Para la obtención del extracto crudo las hojas de berro (*Nasturtium officinale*), fueron sanitizadas con una solución de yodo con ayuda de un algodón y se pesó una cantidad en relación al peso de la rata (100mg/kg de peso corporal). Se trituraron y

maceraron en un mortero hasta obtener una pasta, se añadió agua destilada filtrada (estéril) en relación de 1ml/100mg, la solución obtenida se filtró y se centrifugo a 3000 rpm/15min, se recolecto el sobrenadante manteniéndose a una temperatura baja (4°C) hasta el momento de su administración.

7.6.- Extracción acetónica y alcohólica de pigmentos

Para extraer los pigmentos de las hojas de berro (*Nasturtium officinale*) estas fueron sanitizadas con una solución de yodo, una vez secas se sumergieron en acetona, se taparon y se conservaron en refrigeración, renovando la acetona por medio de lavados cada 8 días hasta que las hojas pierdan la coloración verde en este procedimiento se removieron compuestos poco hidroxilados como; clorofilas (a y b). Posteriormente se hicieron lavados con alcohol nuevamente cada 8 días hasta que las hojas perdieron su coloración, esto para separar sustancias más hidroxiladas como; carotenos, xantofilas. Los pigmentos obtenidos en los solventes orgánicos se separaron por destilación simple y evaporación posterior para su subsiguiente estudio (Pérez-Gutiérrez, RM y cols.1998).

7.7.- Obtención de la fracción sin pigmentos

Para eliminar los pigmentos y otras sustancias se realizaron lavados a las hojas de Berro (*Nasturtium officinale*) utilizando acetona y alcohol (Pigmentos). A las hojas obtenidas se les homogeniza con agua estéril, se centrifuga (1500 rpm/30min/4°C) y al sobrenadante se le designa fracción sin pigmentos.

7.8.- Determinación de la dosis optima de Berro (*Nasturtium officinale*)

Para llevar a cabo la determinación de la dosis optima de Berro (*Nasturtium officinale*) se manejó un grupo de 30 ratas diabéticas las cuales se dejaron en un ayuno de 12 hrs. De manera aleatoria se distribuyeron en 5 grupos, las cuales se fueron identificando mediante una marca en la cola. Posteriormente se pesaron las

ratas utilizando una balanza granataría con canastilla. Se les tomó la glucosa basal antes de administrar el extracto crudo. Enseguida se realiza la administración oral con ayuda de una sonda gástrica a cada grupo de animales los cuales recibieron diferente dosis del extracto crudo de berro; 75, 150, 300, 600, 900mg/10ml de agua. Por consiguiente se tomó y evaluó la glucosa en diferentes tiempos en el minuto 60, 120, 180, 240, 300 a los diferentes grupos.

7.9.- Curva de ayuno

Para evaluar los resultados de la curva en ayuno a las ratas diabéticas se dejaron en un ayuno de 12 hrs. Se les tomó la glucosa basal antes de administrar el berro. Enseguida se realiza la administración oral con ayuda de una sonda gástrica (Shahrokhi, N y cols. 2009), se administró el extracto crudo de berro a una concentración de 900mg/10ml de agua a una n=6 ratas. Se tomó y evaluó la glucosa en diferentes tiempos en el minuto 60, 120, 180, 240, 300. Utilizando los siguientes grupos en este tipo de curva: diabéticas + berro, diabéticas + insulina normal, diabéticas + fracción sin pigmentos, diabéticas + pigmentos, diabéticas + solución salina también manejamos los siguientes grupos de ratas sanas: sanas + berro, sanas + solución salina, sanas + pigmentos, sanas + fracción sin pigmentos.

7.10.- Curva de tolerancia a la glucosa

Posteriormente también se llevó a cabo una curva de tolerancia a la glucosa a una dosis de 1.5g/kg, de peso corporal en la cual se volvió a preparar de la misma manera y a la misma concentración el extracto crudo, y para su realización de la curva a las ratas diabéticas se les dejó en ayuno por 12 hrs (Tanko, Y y cols. 2008).

Se les evaluó la glucosa basal al lote de 6 ratas Wistar antes, luego se administró la carga de glucosa y enseguida con una sonda el extracto acuoso de 900mg/kg. En seguida se evaluó la glucosa en diferentes tiempos a los 15, 30, 60, 120, 180, 240 minutos. En ambas pruebas (glucosa en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa) utilizamos los siguientes grupos: diabéticas + berro, diabéticas + insulina normal, diabéticas + fracción sin pigmentos, diabéticas + pigmentos, diabéticas + solución salina también manejamos los siguientes grupos de ratas sanas: sanas + berro, sanas + solución salina (control), sanas + pigmentos, sanas + fracción sin pigmentos.

7.11.- Análisis estadístico

La realización del análisis de datos, se llevó a cabo por medio de estadística descriptiva utilizando: la media (\bar{x}) así como medidas de dispersión como la desviación estándar (σ) y error estándar (E.E). Se compararon utilizando un análisis de varianza (ANOVA) de una vía seguida de una prueba múltiple de Tukey. Los valores de $P \leq 0.05$ se consideraron significativos. En el análisis se utilizó el programa GraphPad Prisma 5.0.

VIII.- RESULTADOS

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE ALOXANO

Para obtener la dosis óptima para el modelo de animales diabéticos se administró a cada uno de los grupos de animales diferentes dosis (60, 100, 150, 200 y 250 mg/kg) de aloxano por vía i.p. de las cuales, la dosis de 200 mg/kg de aloxano resultó ser la dosis efectiva diabetogénica, a las 48 horas del tratamiento al grupo

al que se le administró esta dosis, presentó una concentración de glucosa sanguínea superior a 180 mg/dl. En el caso de dosis superiores como fue 250mg/kg de aloxano, si bien el porcentaje de ratas que presentaban esta patología era más elevado, también aumentaba la mortalidad, lo anterior se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6.- Niveles de glucosa sanguínea (mg/dl) en ratas (Wistar) que recibieron diferentes dosis de aloxano i.p.

Aloxano mg/kg	Glucosa basal mg/dl	Glucosa 24 hrs. mg/dl	Glucosa 48 hrs. mg/dl	% Ratas diabéticas
60	74	70	81	33
100	84	88	79	50
150	75	123	102	66
*200	80	169	238	83
250	78	199	398	95

(Fiscal C, B. 2014).

INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA EN RATAS

El aloxano es una sustancia que produce modelos experimentales de animales con diabetes. Después de determinar la concentración óptima de aloxano se procedió a inducir a un grupo de ratas a las cuales se les inyectó dicha dosis en el área intraperitoneal, posteriormente se les midieron los niveles de glucosa basales y a las 48 horas subsiguientes a la inducción, con la finalidad de detectar la presencia de esta patología en estos animales.

La mayoría de las ratas presentaron los síntomas típicos de la diabetes mellitus, tales como; polifagia, poliuria y polidipsia. Lo anterior se confirmó mediante el aumento en la cantidad en el consumo de agua, alimento y en la frecuencia al orinar ya que la cama de aserrín de su caja se les tenía que cambiar con mayor frecuencia de lo habitual. Además todas presentaron hiperglucemia arriba de 180mg/dl.



FIGURA.- 4 Administración vía intraperitoneal de aloxano.

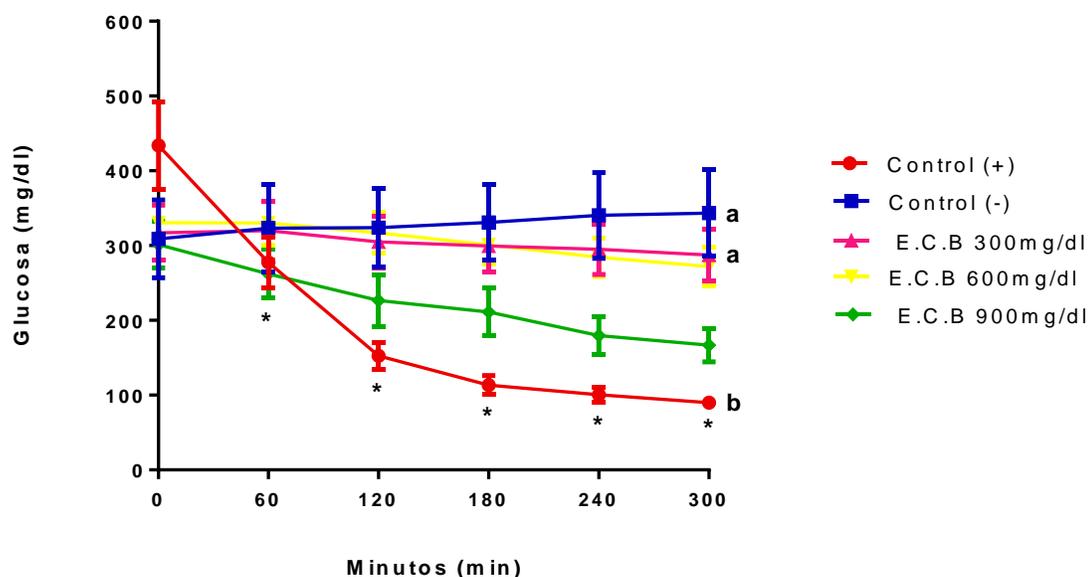


FIGURA 4.- Toma de glucosa. En la imagen se observa la manera en que se determina los niveles de glucemia a una rata macho después de las 48 horas de inducción de aloxano.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE BERRO (*Nasturtium officinale*).

Para obtener la dosis adecuada de berro (*Nasturtium officinale*) se llevó a cabo una curva de ayuno para la cual se manejó un grupo de 42 ratas diabéticas se dejaron en un ayuno de 12 horas. Se les midió la glucosa basal antes de administrar el berro. Posteriormente fueron distribuidas en 7 grupos a los cuales se les administró las siguientes concentraciones de extracto acuoso (75, 150, 300, 600, 900mg/kg), al penúltimo grupo insulina (control positivo) y al último solución salina (control negativo) realizando la dosificación por vía oral. Después se tomó la glucosa en los siguientes tiempos: 60, 120, 180, 240, 300 minutos a los diferentes grupos. Obteniendo los siguientes resultados:

Curva Glucosa en Ayuno Extracto Crudo de Berro (*Nasturtium officinale*)



Gráfica 1.- Curva de glucosa en ayuno del extracto crudo de berro en ratas diabéticas. Los resultados muestran la media \pm EE de un total de n=6 ratas con cada grupo. La gráfica representa la actividad hipoglucemiante del (*Nasturtium officinale*), a diferentes concentraciones E.C.B: Extracto crudo de berro a (300, 600, 900 mg/kg) Grupo control (+): Insulina. Grupo control (-): Solución salina, (*): indica diferencia significativa entre el tiempo, (a, b): indica diferencia significativa entre los grupos ($P < 0.05$) (ANOVA post hoc, seguido de una prueba de Tukey).

El grupo control negativo presento niveles de glucemia altos, que era lo esperado. Por otro lado el grupo control positivo mostró valores de glucosa circulante relativamente bajos, por lo que el análisis estadístico arrojó una diferencia significativa entre estos dos grupos. Siendo esto adecuado para aplicar el medicamento como un marcador para comparar si las concentraciones de la planta que fueron administradas tendrían un efecto similar al que se esperaba del fármaco empleado utilizado como control positivo, presentando este grupo en el minuto 60, 120, 180, 240, 300 con respecto al minuto 0 una diferencia significativa en la disminución de glucosa.

El grupo de animales al que se le administró una concentración baja del extracto en las que está la dosis de: 300mg/kg presento valores de glucemia elevados, semejantes al control negativo, con valores menores pero sin diferencia notoria. Comparando estas dosis con el grupo control (+) y el grupo de extracto acuoso de berro 900mg/kg mostraron una diferencia significativa en los valores de glucosa. Al grupo de ratas al cual se les administró una dosis media del extracto acuoso (600mg/kg), presentó valores que se encuentran entre los 330.5 a los 233.5mg/dl de glucosa dando a notar su efecto, pero presentado aún un valor poco relevante comparándolo con el grupo control (+).

Cabe destacar que los resultados obtenidos con el grupo de animales que se les administró una dosis alta (900mg/kg) del extracto acuoso del berro (*Nasturtium officinale*), presento niveles de glucemia relativamente bajos que se encuentran alrededor de los 131mg/dl al término de la experimentación, teniendo una disminución de los valores de glucemia estadísticamente significativos haciendo una comparación múltiple, con un ANOVA post hoc entre los diferentes grupos esto a un nivel de confianza del 95%, estando cerca de los niveles del grupo control positivo ($P \leq 0.05$) esto permitió interpretar que a una dosis alta del extracto presenta funciones semejantes pero no iguales al medicamento utilizado.

CURVA DE GLUCOSA EN AYUNO.

La glucemia plasmática en ayunas es un examen que se realiza para medir la cantidad de un azúcar llamado glucosa en una muestra de sangre, realizada durante un periodo sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas. Este experimento fue utilizado para evaluar, si el berro (*Nasturtium officinale*) administrado en las ratas, tiene la capacidad de regular la producción de glucosa endógena en un período de ayuno. Para la rata reportan como normal niveles de 80-100 mg/dl (ADA, 2012). Para llevar a cabo la curva de glucosa en ayuno se dejó a un grupo de 36 ratas diabéticas y 30 sanas (control) en un ayuno de 12 hrs. Se repartieron las ratas de

manera aleatoria en 6 y 5 grupos respectivamente de 6 animales cada uno. Se les midió la glucosa basal antes de la administración, enseguida se realizó la administración oral con ayuda de una sonda gástrica. Posteriormente se tomó y evaluó la glucosa a los 6 grupos de ratas diabéticas (Tabla 7) y a los 5 grupos de ratas control (tabla 8) que se utilizaron para evaluar la actividad hipoglucemiante del berro (*Nasturtium officinale*) en diferentes tiempos 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 minutos después de haberles administrado los diferentes extractos, solución salina como control (-) e insulina como control (+).



FIGURA 5.- La imagen muestra el momento de la administración del extracto de berro a una rata macho, mediante una sonda gástrica.

Tabla 7.- Curva de glucosa en ayuno en animales hiperglucémicos con tratamiento de la fracción sin pigmentos, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos y extracto crudo de berro (*Nasturtium officinale*).

Grupo	Animales	Tratamiento
1	Control (+)	Insulina
2	Control (-)	Solución salina

3	Extracto acuoso	Extracto acuoso 900mg/kg
4	Fracción sin pigmentos	Fracción sin pigmentos 900mg/kg
5	Pigmentos acetónicos	Pigmentos acetónicos 0.4mg/kg
6	Pigmentos alcohólicos	Pigmentos alcohólicos 0.4mg/kg

(Fiscal C, B. 2014).

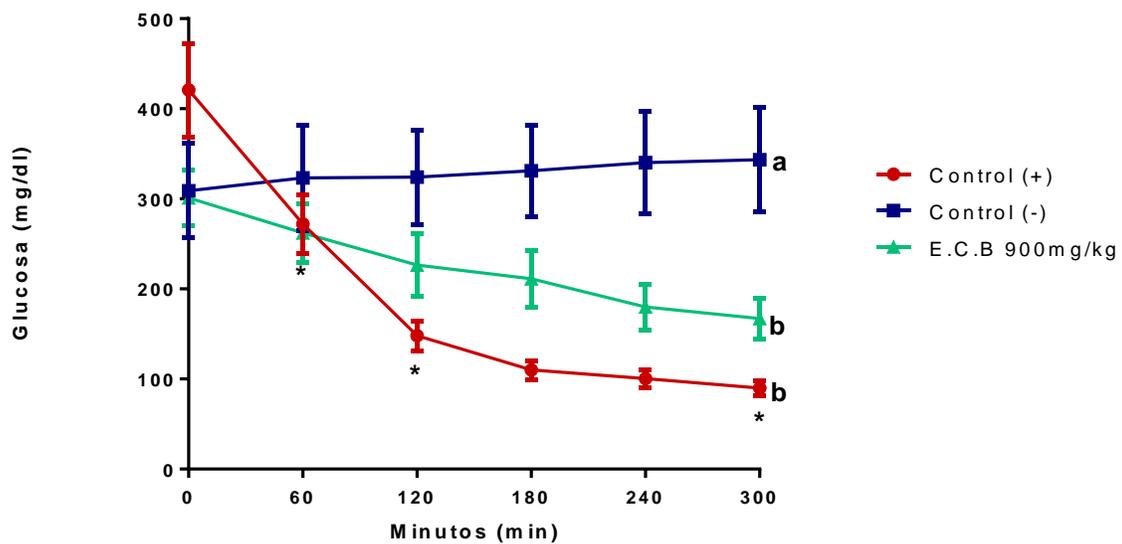
Tabla 8.- Curva de glucosa en ayuno en animales normoglucémicos con tratamiento de la fracción sin pigmentos, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos y extracto crudo de berro (*Nasturtium officinale*).

Grupo	Animales	Tratamiento
1	Control (-)	Solución salina

2	Extracto acuoso	Extracto acuoso 900mg/kg
3	Fracción proteica	Fracción proteica 900mg/kg
4	Pigmentos acetónicos	Pigmentos acetónicos 0.4mg/kg
5	Pigmentos alcohólicos	Pigmentos alcohólicos 0.4mg/kg

(Fiscal C, B. 2014).

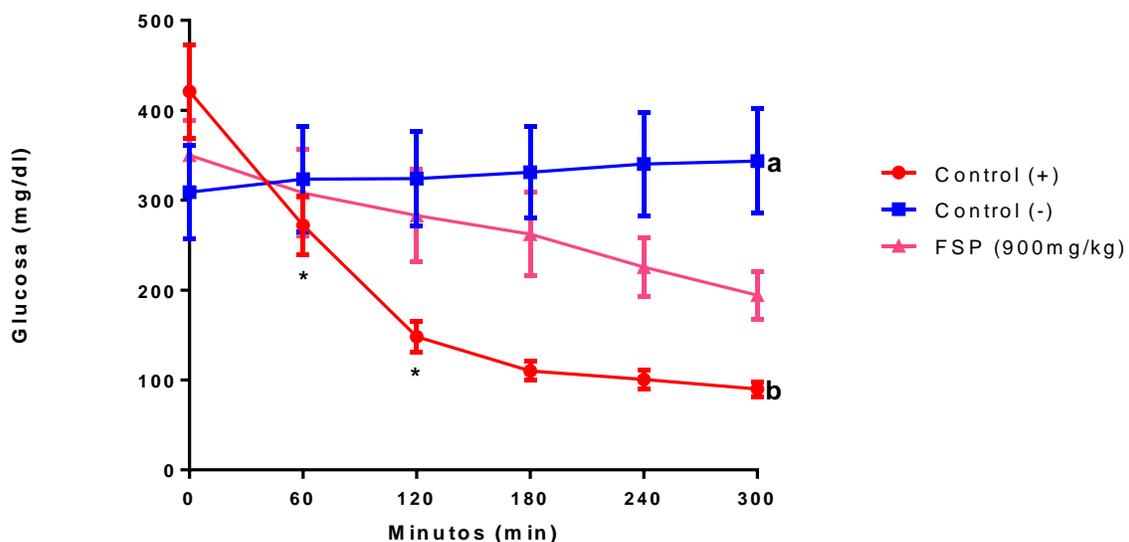
Curva de Glucosa en Ayuno Extracto Acuoso de Berro (*Nasturtium officinale*)



Gráfica 2.- Curva de glucosa en ayuno en ratas hiperglucémicas con tratamiento de extracto crudo de berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de n=6 ratas en cada grupo. La gráfica muestra la actividad hipoglucemiante del Grupo Diabéticas + E.C.B: Extracto acuoso de berro a una dosis de 900mg/kg, contra los grupos controles; Grupo control (+): Insulina, Grupo control (-): Solución salina. (*): Diferencia significativa entre el tiempo, (a, b): Diferencia significativa entre los grupos ($P<0.05$) (ANOVA post hoc, Tukey).

Después de la administración del extracto acuoso de berro a una dosis de 900mg/kg. El grupo control (-) presentó niveles de glucemia elevados y se mantuvieron durante el tiempo de la experimentación constantes como se muestra en el gráfico No. 2, esto debido a que no recibieron ningún tipo de tratamiento y se utilizó como referencia para comparar el resultado del extracto de ensayo, el cual mostró una diferencia significativa, con respecto al grupo control (-), presentando valores de glucemia relativamente bajos que van desde los 301.16 a 131.16mg/dl de glucosa circulante. Por otro lado comparando los valores del extracto acuoso con los del grupo control positivo (que presenta una diferencia relevante en la disminución de glucosa del minuto 60, 120, 300 con respecto al minuto 0) arrojaron una disminución de los valores de glucemia estadísticamente significativos a un nivel de confianza del 95% estando próximos de los niveles del grupo control positivo ($P<0.05$)

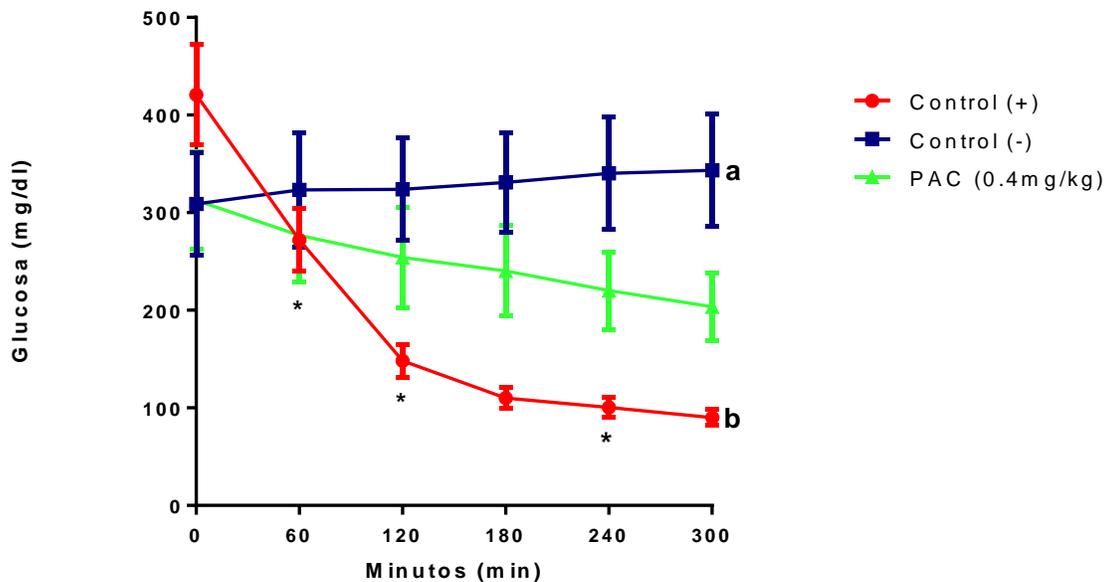
Curva de Glucosa en Ayuno Fracción sin Pigmentos del Berro (*Nasturtium officinale*)



Gráfica 3.- Curva de glucosa en ayuno en ratas hiperglucémicas con tratamiento de la fracción sin pigmentos del berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina. Grupo control (-): Solución salina. Grupo Diabéticas + FSP: Fracción sin pigmentos a una dosis de 900mg/kg, (a, b): diferencia significativa entre los diferentes grupos, (*): diferencia significativa entre los tiempo ($P<0.05$) (ANOVA post hoc, Tukey).

A un grupo de ratas hiperglucémicas que se le administró la fracción sin pigmentos de la planta a una dosis de 900mg/kg, se puede observar en el grafico No. 3, como los grupos control (+) y (-) denotan una desigualdad relevante en su valores de glucemia, lo cual nos sirvió para comparar el resultado de la FSP de ensayo, el cual desde la primera toma de glucosa hubo una disminución de los valores de glucemia, en la segunda toma mostró una disminución pequeña ($P<0.03$) pero constante, llegando hasta 189.33mg/dl de glucosa circulante al término de la curva en ayuno, cabe indicar que con la fracción proteica de la planta si bien hay un descenso de glucosa no es estadísticamente significativo comparándolo con contra el grupo control positivo (que presenta una diferencia relevante de los minutos 60, 120 con respecto al minuto 0 en la disminución de glucosa) esto a un nivel de confianza del 95%.

Curva de Glucosa en Ayuno Pigmentos Acetónicos de Berro (*Nasturtium officinale*)

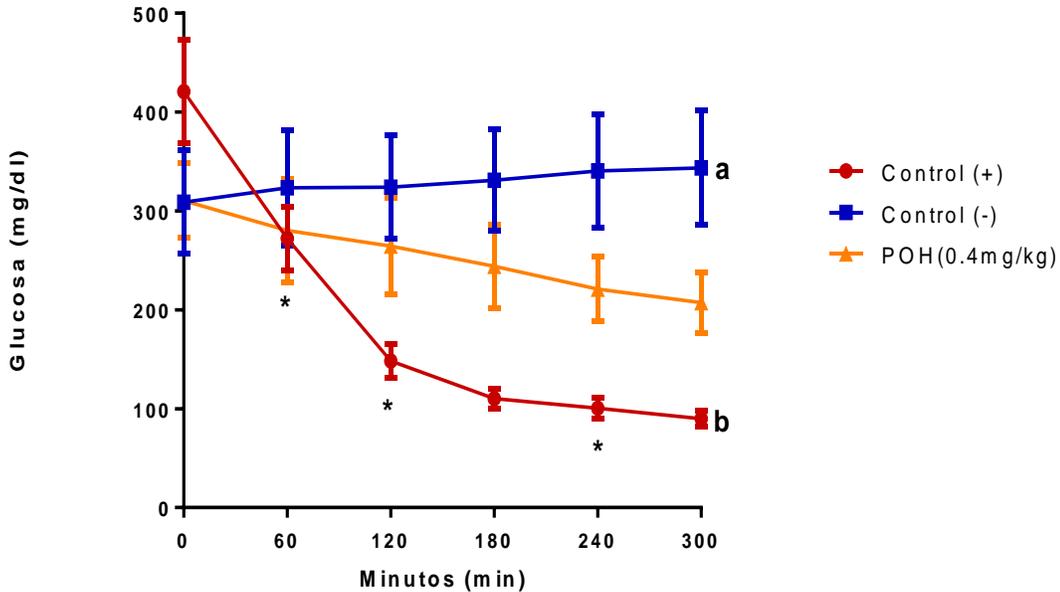


Gráfica 4.- Curva de glucosa en ayuno en ratas hiperglucémicas con tratamiento de pigmentos acetónicos del berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total

de n=6 ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina. Grupo control (-): Solución salina. Grupo Diabéticas + PAC: Pigmentos acetónicos a una dosis de 0.4mg/kg, (*): diferencia significativa entre el tiempo, (a, b): diferencia significativa entre los grupos (P<0.05) (ANOVA post hoc, Tukey).

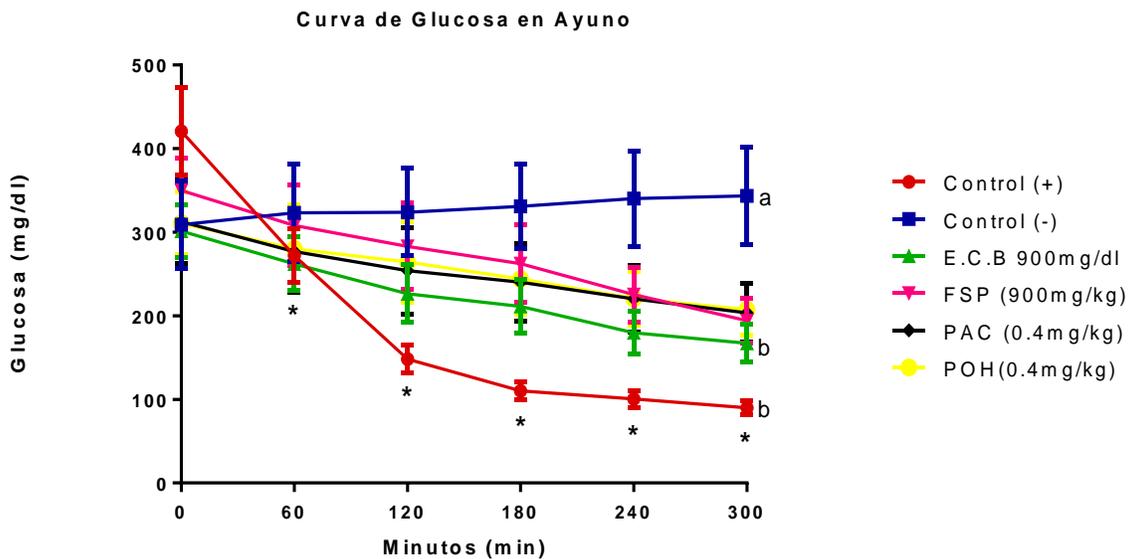
A este grupo de ratas diabéticas que se le administro pigmentos acetónicos a una dosis de 0.4mg/kg, se puede observar en el grafico No.4 que en la primera toma de muestra hubo un descenso, el cual fue de 35.67mg/dl de glucosa circulante en los animales de experimentación, en las tomas posteriores se nota que va disminuyendo la glucosa pero en cantidades más pequeñas pero constantes, cabe señalar que los pigmentos acetónicos a esa dosis comparándolos con nuestro control (-) el análisis estadístico arrojó una pequeña diferencia significativa, lo cual nos indica que no se comportan igual, pero la reducción de la glucemia de este grupo no están sobresaliente en comparación con el control positivo (que presenta una diferencia relevante de los minutos 60, 120 y 240 con respecto al minuto 0 en la disminución de glucosa) (P<0.05) .

Curva de Glucosa en Ayuno Pigmentos alcohólicos de Berro (*Nasturtium officinale*)



Gráfica 5.- Curva de glucosa en ayuno en ratas hiperglucémicas con tratamiento de pigmentos alcohólicos de berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de n=6 ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina. Grupo control (-): Solución salina. Grupo Diabéticas + POH: Pigmentos alcohólicos a una dosis de 0.4mg/kg, (*): diferencia significativa entre el tiempo, (a, b): diferencia significativa entre los grupos (P<0.05) (ANOVA post hoc, Tukey).

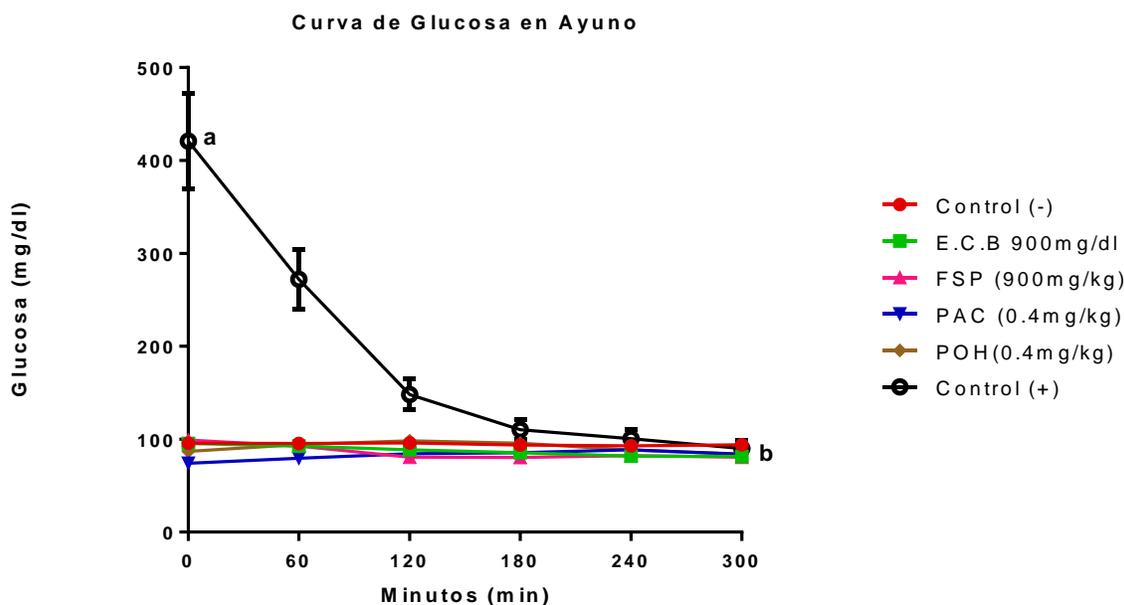
A este grupo de ratas hiperglucémicas se les administró pigmentos alcohólicos a una dosis de 0.4mg/kg, comparando los resultados obtenidos con nuestro grupo control (-) el análisis estadístico no arrojo ninguna diferencia significativa al igual que con el grupo control positivo (el cual mostro un descenso significativo de glucosa en los minutos 60, 120 y 240 con respecto a la glucosa basal) esto aún nivel de confianza del 95%. Cabe resaltar que en la gráfica se puede observar que hay una disminución de 25.83mg/dl de glucemia en las ratas con esta patología, esto en los primeros 60 minutos de la curva de ayuno, en las tomas siguientes hubo disminuciones poco relevantes pero constantes comparándolo con el control (-) que durante toda la experimentación mantuvo sus valores altos de glucemia y en las ultimas tomas hubo un aumento en los valores.



Gráfica 6.- Curva de glucosa en ayuno en ratas hiperglucémicas comparación de los diferentes tratamientos; extracto crudo, fracción sin pigmentos, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos del berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE \pm EE de un total de n=6 ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina. Grupo control (-): Solución salina. Grupo Diabéticas + E.C.B: Extracto crudo de berro a una dosis de 900mg/kg. Grupo Diabéticas + FSP: Fracción sin pigmentos a una dosis de 900mg/kg. Grupo Diabéticas + PAC: Pigmentos acetónicos a una dosis de 0.4mg/kg. Grupo Diabéticas + POH: Pigmentos alcohólicos a una dosis de 0.4mg/kg, (*) : diferencia significativa entre el tiempo, (a, b): diferencia significativa entre los grupos (P<0.05) (ANOVA post hoc, Tukey).

Este gráfico expresa los valores de glucosa que se obtuvieron en los diferentes grupos que se manejaron frente a un control (+) y control (-) haciendo una comparación múltiple, con un ANOVA post hoc entre los diferentes grupos en estudio. Esto con el fin de contrastar los valores entre cada grupo obteniendo los siguientes resultados: Se observó la variación que existe en cada uno de los tratamientos con respecto al control (-), en el que cabe destacar la comparación de este con respecto al extracto acuoso de berro a una dosis de 900mg/kg ya que en el análisis estadístico arrojó una diferencia significativa, lo cual se interpreta y observa en la gráfica No. 6 que sus valores no se asemejan, teniendo más similitud con los del fármaco utilizado como control positivo (El cual mostró un descenso significativo de glucosa en los minutos 60, 120, 180, 240, 300, 360 con respecto al minuto 0) ($P < 0.05$) esto a un nivel de confianza del 95%.

Por otro lado relacionando la FSP, PAC Y POH con el grupo control (-) si bien en el análisis estadístico no presentó una diferencia significativa tampoco la tuvo con los valores del grupo control (+), por lo que en la gráfica se puede observar como estos grupos desde los primeros 60 minutos presentan disminuciones pequeñas pero constantes, esto al contrario de lo que se denota en el gráfico con respecto al control (-) que desde la primera medición de glucosa su valor de glucemia aumento, siendo este constante hasta el término de la experimentación presentado unas pequeñas variaciones, esto puede deberse a que cada animal tiene un funcionamiento fisiológico diferente.



Gráfica 7.- Curva de glucosa en ayuno comparación de los diferentes tratamiento en ratas normoglucémicas; extracto crudo, fracción proteica, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos del berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Ratas Hiperglucémicas + E.C.B 900mg/kg. Grupo control (-): Sanas + Solución salina. Grupo Sanas + E.C.B: Extracto acuoso de berro a una dosis de 900mg/kg. Grupo Sanas + FSP: Fracción sin pigmentos a una dosis de 900mg/kg. Grupo Sanas + PAC: Pigmentos acetónicos a una dosis de 0.4mg/kg. Grupo Sanas + POH: Pigmentos alcohólicos a una dosis de 0.4mg/kg, (a, b): Diferencia significativa entre los grupos ($P < 0.05$) (ANOVA post hoc, Tukey).

En este grupo de ratas normoglucémicas como se observa en el gráfico los grupos en estudio presentaron diferencia significativa con el grupo control (+), y con respecto al grupo control (-) arrojaron una gran similitud lo cual podemos interpretar que los componentes de este extracto no genera una gluconeogénesis en el hígado ($P > 0.05$) esto a un nivel de confianza del 95%.

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Este análisis bioquímico fue utilizado para evaluar, si el berro (*Nasturtium officinale*) administrado en las ratas, tiene la capacidad de regular la ingesta de glucosa en un período de ayuno. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) medida en plasma sanguíneo que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de hidratos de carbono disuelta en agua (Rojas, PE, y cols. 2012; ADA, 2012).

Para llevar a cabo la curva de tolerancia a la glucosa, a las ratas se les dejó en abstinencia 12 hr. Se les evaluó la glucosa basal al lote de 36 ratas diabéticas y a las 30 ratas sanas (controles), enseguida se administró la carga de glucosa y posteriormente con una sonda los diferentes extractos de berro. En seguida se evaluó la glucosa a los 6 grupos de ratas diabéticas (tabla 9) y a los 5 grupos de ratas sanas (tabla 10) en diferentes tiempos a los 15, 30, 60, 120, 180, 240 minutos después de haber administrado los diferentes extractos, solución salina como control (-) e insulina como control (+).

Tabla 9.- Curva de tolerancia a la glucosa en animales hiperglucémicos con tratamiento de la fracción sin pigmentos, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos y extracto crudo de berro (*Nasturtium officinale*).

Grupo	Animales	Administración
1	Control (+)	Carga de glucosa de 1.5g/kg + insulina.
2	Control (-)	Carga de glucosa de 1.5g/kg + solución salina.
3	Extracto acuoso	Carga de glucosa de 1.5g/kg + Extracto crudo 900mg/kg.
4	Fracción sin pigmentos	Carga de glucosa de 1.5g/kg + Fracción sin pigmentos 900mg/kg.
5	Pigmentos acetónicos	Carga de glucosa de 1.5g/kg + Pigmentos acetónicos 0.4mg/kg.
6	Pigmentos alcohólicos	Carga de glucosa de 1.5g/kg + Pigmentos alcohólicos 0.4mg/kg.

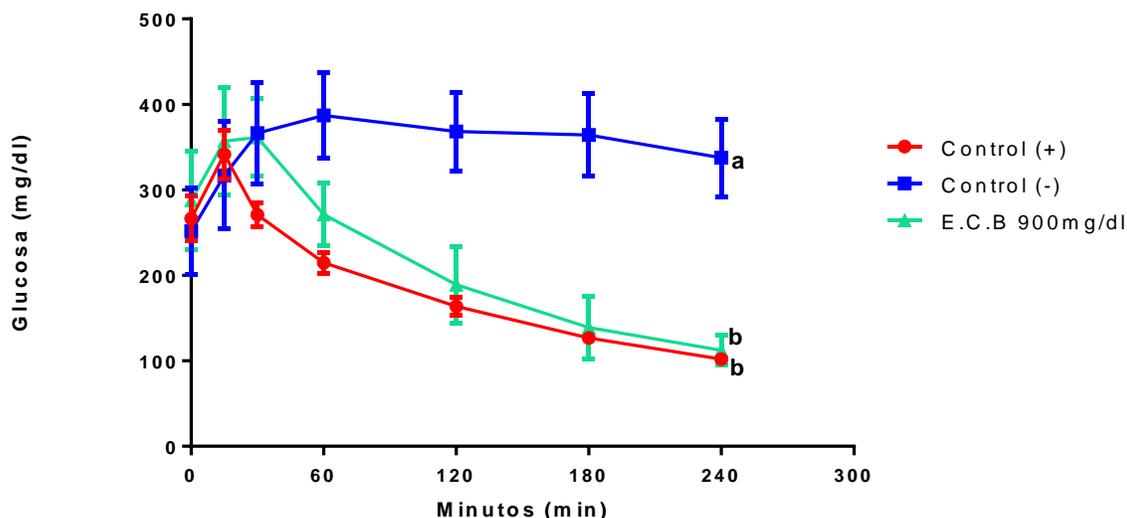
(Fiscal C, B. 2014).

Tabla 10.- Curva de glucosa en ayuno en animales normoglucémicos con tratamiento de la fracción proteica, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos y extracto crudo de berro (*Nasturtium officinale*).

Grupo	Animales	Administración
1	Control (-)	Carga de glucosa 1.5 g/kg + solución salina.
2	Extracto acuoso	Carga de glucosa 1.5 g/kg + Extracto crudo 900mg/kg.
3	Fracción proteica	Carga de glucosa 1.5 g/kg + Fracción proteica 900mg/kg.
4	Pigmentos acetónicos	Carga de glucosa 1.5 g/kg + Pigmentos acetónicos 0.4mg/kg.
5	Pigmentos alcohólicos	Carga de glucosa 1.5 g/kg + Pigmentos alcohólicos 0.4 mg/kg.

(Fiscal C, B. 2014).

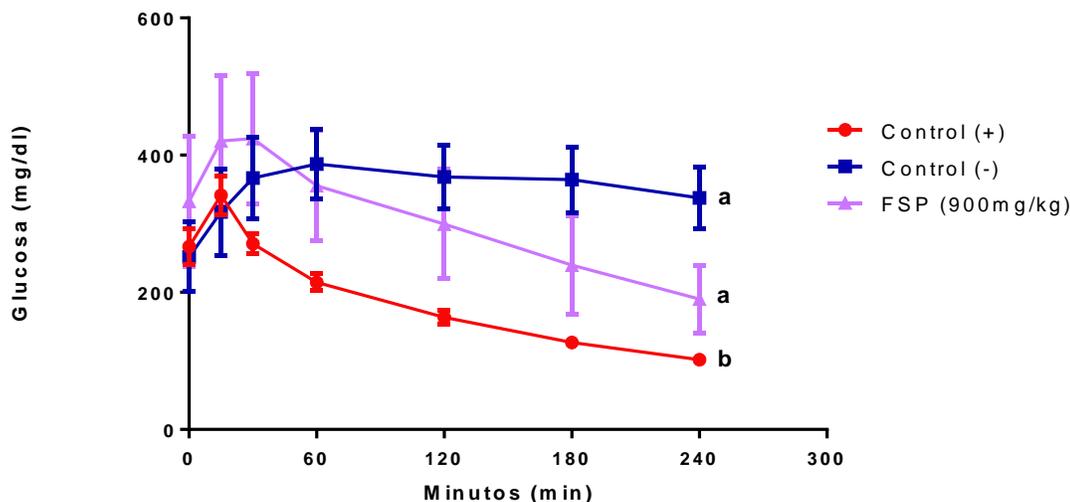
Curva de Tolerancia a la Glucosa Extracto Acuoso de Berro (*Nasturtium officinale*)



Gráfica 8.- Curva de tolerancia a la glucosa en ratas hiperglucémicas con tratamiento de extracto crudo de berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina, Grupo control (-): Solución salina, Grupo Diabéticas + E.C.B: Extracto acuoso de berro a una dosis de 900mg/kg, (a, b): diferencia significativa entre los diferentes grupos ($P>0.05$) (ANOVA post hoc, seguido de un test de Tukey).

A este grupo de ratas hiperglucémicas a las que se les administró extracto crudo de berro a una dosis de 900mg/kg, se le realizó una comparación múltiple, con un ANOVA post hoc entre los diferentes grupos arrojando una diferencia significativa con el grupo control (-) reflejada en la disminución de glucosa circulante eso a un nivel de confianza del 95% esto se puede observar en el gráfico 8.

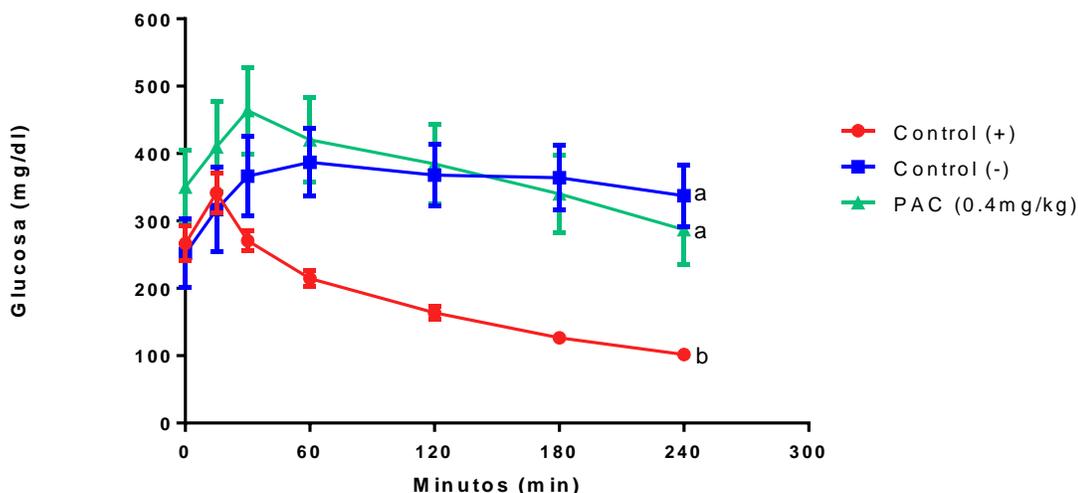
Curva de Tolerancia a la Glucosa Fracción sin Pigmentos de Berro (*Nasturtium officinale*).



Gráfica 9.- Curva de tolerancia a la glucosa en ratas hiperglucémicas con tratamiento de extracto acuoso de berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina, Grupo control (-): Solución salina, Grupo Diabéticas + FSP: Fracción sin pigmentos de berro a una dosis de 900mg/kg, (a, b): diferencia significativa entre los grupos ($P<0.05$) (ANOVA post hoc, seguido de un test de Tukey).

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico arrojaron diferencia significativa entre el grupo control (-) y el grupo control (+) al igual este último con el grupo en ensayo ($P<0.01$), sin embargo cabe destacar que el grupo de FSP durante todo el proceso de la experimentación siempre presento disminuciones en los valores de glucosa como podemos observar en la gráfica 9, manteniéndose siempre por abajo del control (-), al término de la experimentación este grupo en estudio bajo un 56.74% de glucosa circulante.

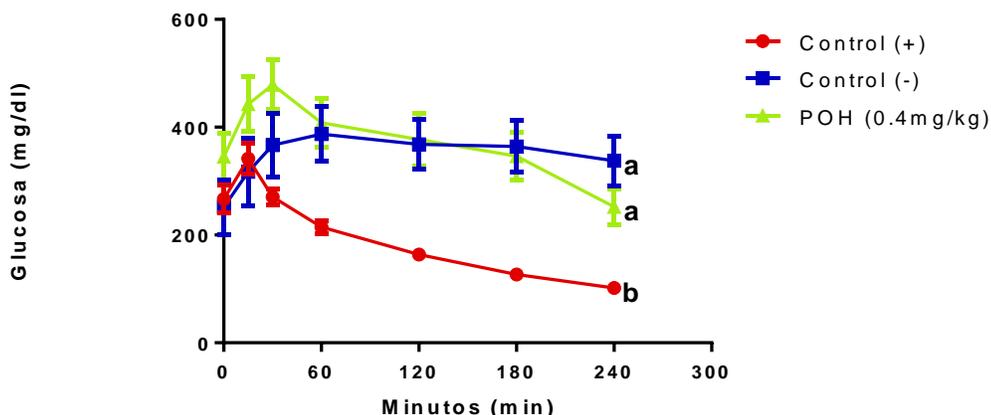
Curva de Tolerancia a la Glucosa Pigmentos Acetónicos de Berro (*Nasturtium officinale*).



Gráfica 10.- Curva de tolerancia a la glucosa en ratas hiperglucémicas con tratamiento de Pigmentos acetónicos de berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina, Grupo control (-): Solución salina, Grupo Diabéticas + PAC: Pigmentos acetónicos de berro a una dosis de 0.4mg/kg, (a, b): diferencia significativa entre los diferentes grupos ($P<0.05$) (ANOVA post hoc, seguido de un test de Tukey).

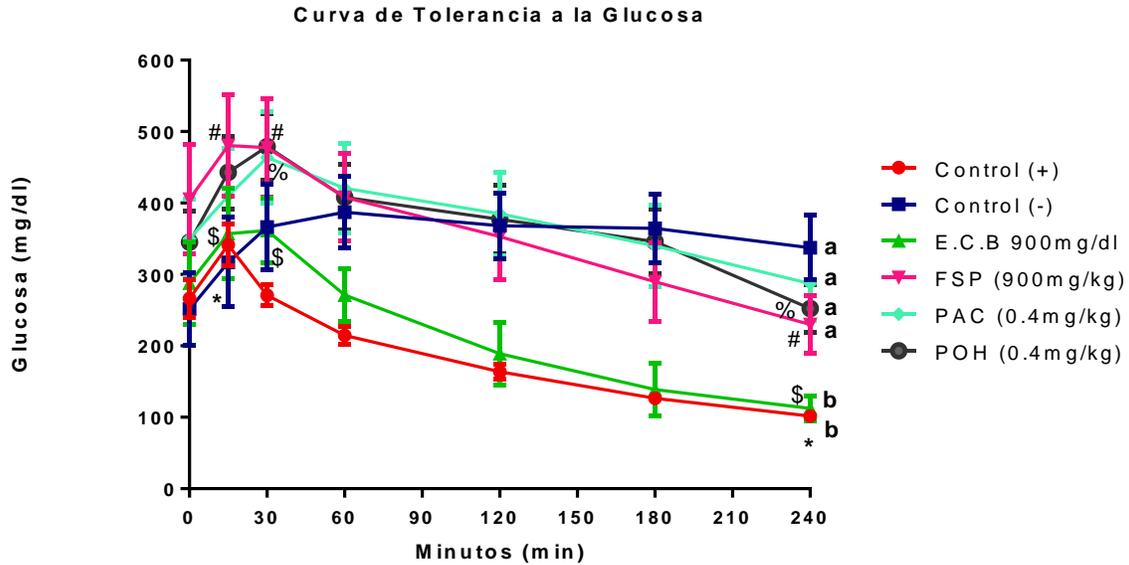
Este grupo en estudio presentó en el análisis estadístico diferencias significativas ($P<0.05$) con el grupo control (+), esto a un nivel de confianza del 95% ya que la disminución de los valores de glucosa no fueron relevantes en comparación con este grupo, pero cabe señalar que durante la curva, los valores de glucosa tuvieron disminuciones pequeñas pero constantes y al término de la experimentación sus niveles de glucemia estuvieron por debajo del control (-) como se observa en el gráfico 10.

Curva de Tolerancia a la Glucosa Pigmentos Alcohólicos de Berro (*Nasturtium officinale*)



Gráfica 11.- Curva de tolerancia a la glucosa en ratas hiperglucémicas con tratamiento de Pigmentos alcohólicos de berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina, Grupo control (-): solución salina, Grupo Diabéticas + POH: Pigmentos alcohólicos de berro a una dosis de 0.4mg/kg, (a, b): diferencia significativa entre los diferentes grupos ($P<0.05$) (ANOVA, seguido de un test de Tukey).

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico con respecto al grupo en ensayo, arrojaron diferencias significativa ($P<0.05$) con el grupo control (+), lo cual nos indica que los niveles de glucosa que bajaron las ratas durante la experimentación no fueron suficientes para ser considerados relevantes, sin embargo cabe destacar que como se observa en el gráfico se mantuvieron sus valores por debajo del grupo control (-).



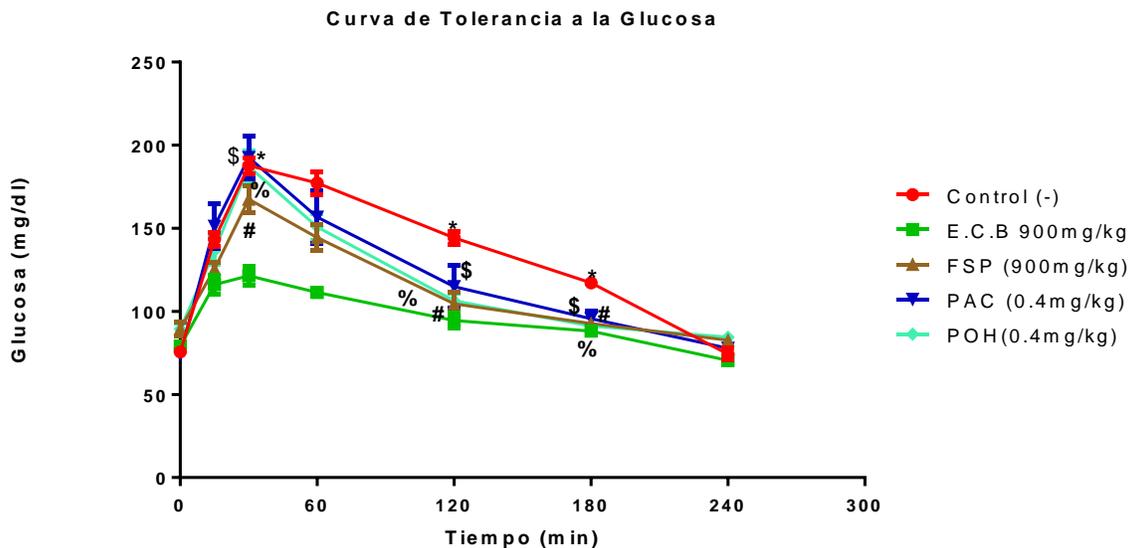
Gráfica 12.- Curva de tolerancia a la glucosa en ratas hiperglucémicas, comparación de los diferentes tratamientos; extracto crudo, fracción proteica, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos del berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de un total de $n=6$ ratas en cada grupo. Grupo control (+): Insulina. Grupo control (-): Solución salina. Grupo Diabéticas + E.C.B: Extracto crudo de berro a una dosis de 900mg/kg. Grupo Diabéticas + FSP: Fracción sin pigmentos a una dosis de 900mg/kg. Grupo Diabéticas + PAC: Pigmentos acetónicos a una dosis de 0.4mg/kg. Grupo Diabéticas + POH: Pigmentos alcohólicos a una dosis de 0.4mg/kg, (a,b): diferencia significativa entre los diferentes grupos, (*): diferencia significativa entre el minuto 15 al 240 en el control positivo, (\$): diferencia significativa entre el minuto 15,30 al 240, (#): diferencia significativa del minuto 15, 30 con respecto al 240, (%): diferencia significativa del minuto 30 con respecto al 240 ($P < 0.05$) (ANOVA, seguido de un test de Tukey).

El gráfico expresa los datos anteriores de glucosa circulante, que se obtuvieron en los diferentes grupos que se manejaron frente a un control (+) y control (-) en la curva de tolerancia a la glucosa. Esto con el fin de establecer las relaciones de diferencias o semejanza entre cada grupo obteniendo los siguientes resultados del análisis estadístico; con respecto a los grupos que se les administró; FSP, PAC, POH el análisis mostró diferencia significativa ($P < 0.05$) con relación al control (+), lo cual indicó que sus valores de descenso no son tan relevantes en estos grupos.

Aun siendo esto así, cabe destacar que los valores de glucosa de estos grupos siempre se mantuvieron por debajo del grupo control (-), durante toda la experimentación como se observa en el gráfico 12.

Resaltando también que el grupo de FSP en el minuto 240 con respecto al minuto 15 y 30 de la curva de tolerancia tuvo una disminución sobresaliente de glucosa circulante, al igual el grupo de POH mostró un descenso relevante en el minuto 240 en comparación con el minuto 30 de glucosa en los animales de experimentación.

Con el grupo de ECB el análisis estadístico arrojó una disminución significativa ($P < 0.05$) de los niveles de glucosa en los animales de experimentación con diabetes. Destacando que el análisis arrojó que este grupo en el minuto 240 mostró un descenso relevante de los niveles de glucosa, de alrededor de 249 mg/dl de glucosa en sangre con respecto al minuto 30, esto a un nivel de confianza del 95%.



Gráfica 13.- Curva de tolerancia a la glucosa comparación de los diferentes tratamiento en ratas normoglucémicas; extracto acuoso, fracción proteica, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos del berro (*Nasturtium officinale*). Los resultados muestran la media \pm EE de $n= 6$ ratas en cada grupo. Grupo control (-): Solución salina. Grupo Sanas + E.C.B: Extracto acuoso de berro a una dosis de 900mg/kg. Grupo Sanas + FSP: Fracción sin pigmentos a una dosis de 900mg/kg. Grupo Sanas + PAC: Pigmentos acetónicos a una dosis de 0.4mg/kg. Grupo Sanas + POH: Pigmentos alcohólicos a una dosis de 0.4mg/kg. (*): Diferencia significativa entre el minuto 15 con respecto al 120 y 180 control (-), (#): Diferencia significativa entre el minuto 15 con respecto al 120 y 180 FSP, (\$) : Diferencia significativa entre el minuto 15 con respecto al 120 y 180 PAC, (%): Diferencia significativa entre el minuto 15 con respecto al 120 y 180 POH ($P > 0.05$) (ANOVA post hoc, seguido de un test de Tukey).

En este grupo de ratas normoglucémicas como se observa en el gráfico el grupo FSP en el minuto 60, 120, 180 con respecto al minuto 15 y 30 mostraron un descenso de glucosa, el grupo de PAC arrojo disminuciones de glucosa en el minuto 60, 120, 180 con respecto al minuto al minuto 15 y 30. Por último el grupo POH en el minuto 60, 120, 180 en comparación con el minuto 15 y 30 tuvo disminuciones. Sin embargo el análisis estadístico no arrojo diferencia significativa de los grupos en ensayo con respecto a grupo control (-) lo cual indica que su comportamiento fue similar a este grupo ($P > 0.05$) esto a un nivel de confianza del 95%.

IX.- DISCUSIÓN

El tema de las plantas medicinales es quizá tan antiguo como el hombre mismo, sin embargo, los conocimientos al respecto siempre han estado diseminados. A pesar de la invasión farmacológica, las personas siguen recurriendo a los remedios vegetales para aliviar sus enfermedades, por ello un esfuerzo por regresar a los productos naturales representa un aporte muy significativo ya que son un recurso que debe conocerse, usarse y cuidarse como parte del rico patrimonio natural del País.

Más de 400 tratamientos naturales con plantas para la *diabetes mellitus* han sido registrados, pero solo un pequeño número de estos han recibido evaluación científica y médica para probar su eficacia. Es por ello que la siguiente investigación

se basó en El Berro (*Nasturtium officinale*), perteneciente a la familia de las crucíferas, originario de Europa y Asia Central. Se considera uno de los vegetales más antiguos consumidos por el ser humano y actualmente extendido por todo el mundo. Presenta principios activos como betacarotenos, así como glucosinolatos; y que contribuyen al aroma y sabor de la planta estos compuestos originan productos con actividad biológica con potencial antioxidante.

Utilizada ampliamente en la medicina tradicional contra enfermedades; gastrointestinales, respiratorias, úlceras y sin lugar a duda contra afecciones renales. Estudios farmacológicos han demostrado que tiene propiedades contra el cáncer, además de una fuente muy importante de fitoquímicos y antioxidantes; Halliwell en el año 1995 define como antioxidante a toda sustancia que retarda o previene la oxidación de un sustrato. El antioxidante al colisionar con el Radical Libre (RL), le cede un electrón oxidándose a su vez y transformándose en un RL débil no tóxico (Rodríguez P, JM y cols. 2001). Los radicales libres se les asocia con diversas enfermedades crónico-degenerativas en los seres humanos.

Por todo lo anterior el presente trabajo se enfocó en evaluar la actividad hipoglucemiante de esta planta, llevando a cabo la realización de curvas de glucosa en ayuno y curvas de tolerancia a la glucosa en ratas hiperglucémicas así como la evaluación del extracto crudo, pigmentos acetónicos, pigmentos alcohólicos siendo este el primer reporte donde se realizó un estudio de la FSP del Berro (*Nasturtium officinale*).

Para poder iniciar con el estudio se llevó a cabo la determinación de la dosis óptima diabetogénica con aloxano. La hiperglucemia inducida por esta sustancia química se ha descrito como un modelo útil para estudiar la actividad de hipoglucemiantes (Szukudelski, T. 2001). El aloxano es una sustancia que tiene una alta afinidad por la membrana celular. Establece un ciclo redox con la formación de radicales superóxido. La acción de estas especies reactivas son un incremento en la

concentración de calcio citosólico causando la destrucción rápida de células β (Ramos R, HG. 1994; Szkudelski, T. 2001) provocando la *diabetes mellitus*.

Los primeros intentos de inducción de diabetes fueron fallidos por lo que aumentamos la dosis, hasta llegar a la más adecuada para los roedores los resultados se describen en la Tabla 6 dado que a las 48 horas se obtuvo un rango de 169 a 238 mg/dl de glucemia en ayunas. Cabe mencionar que con dosis más altas, si bien el porcentaje de ratas que presentaban esta patología era más elevado, también la mortalidad de ratas aumentaba. Una vez determinada la dosis óptima Tabla 6, se procedió a la inducción de esta enfermedad la respuesta clínica de las ratas en experimentación fue la siguiente: La primera, se caracteriza por un estado hiperglucémico esto asociado con la glucogenolisis inducida por la adrenalina. La segunda, se distingue por una hipoglucemia esto debido a la liberación de insulina preformada en las células β se presenta en un rango de 6 a 12 horas, posteriormente la pérdida total de las células β que conlleva a una hiperglucemia permanente esto en un periodo de 18 a 30 horas (Ramos R, HG. 1994).

Por eso la segunda medición de glucosa se llevó a cabo a las 48 horas de la administración del aloxano, presentando las ratas el cuadro clínico que se muestra en resultados.

Posterior a esto para poder probar el efecto hipoglucemiante de plantas medicinales en este caso el Berro (*Nasturtium officinale*) se continuo con la estandarización de dos parámetros que son: la curva en ayuno que permitió por un lado medir la cantidad de glucosa en una muestra de sangre, tomada durante un periodo sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas. Este experimento fue utilizado para evaluar, si el berro (*Nasturtium officinale*) administrado en las ratas, tiene la capacidad de regular la producción de glucosa endógena en un período de ayuno. Por otro lado analizar si el extracto de esta planta tiene acción gluconeogénica (Andrade, A. 2012).

También se llevó a cabo la curva de tolerancia a la glucosa; este análisis clínico es una prueba que sirve para medir la capacidad que tiene el organismo para metabolizar la glucosa, tomada durante un periodo sin ingesta calorífica de por lo menos 8 horas. De manera que en los sujetos con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, esta capacidad se encuentra alterada, y en el caso particular de los sujetos con (DM2), esta capacidad se encuentra disminuida. Esta prueba fue utilizada para evaluar, si la planta administrada en las ratas, tiene la capacidad de regular la ingesta de glucosa exógena en un período de ayuno. En este estudio manejamos un grupo control (ratas sanas) Tabla 8 y 10 más extracto crudo de la planta, esto con el fin de conocer si en él se encuentra algún componente que generara una gluconeogénesis en el hígado, en las Gráfica 7 y 13 podemos observar que fue negativo. También se incorporaron un grupo control positivo (Insulina), siendo esto adecuado para el medicamento como un marcador para comparar si los extractos de la planta que fueron administradas tendrían un efecto similar al que se espera del fármaco empleado, de modo que no obtuviéramos falsos negativos.

Asimismo un grupo control negativo (solución salina) el cual se utilizó como referencia para contrastar el resultado del extracto de ensayo, de modo que no obtuviéramos falsos positivos. Además de los grupos controles se establecieron 4 grupos en ambas curvas Tabla 7 y 9 esto con fin de analizar que extracto de la planta presentaba un mayor efecto hipoglucemiante.

Para llegar a la dosis más adecuada se realizaron varias curvas de glucosa en ayuno donde se compararon varias dosis los resultados se describen en la Gráfica 1, como se puede apreciar en ella la mejor dosis fue de 900mg/kg, incluso se analizó la respuesta con una dosis superior en la que se observó que no tiene efecto, esto es porque se llegó a la saturación de los componentes activos del extracto crudo del berro cabe resaltar que dicha dosis no presento letalidad.

Una vez obtenida la dosis adecuada, se llevó a cabo la curva de glucosa en ayuno y la de tolerancia a la glucosa, con el extracto crudo de la planta en ratas diabéticas, obteniéndose los siguientes resultados Gráfica 2 y 8 en las cuales se puede observar que ambas curvas presentaron valores de glucosa relativamente bajos en la curva de glucosa en ayuno la máxima actividad hipoglucemiante fue de (56.45% de reducción) de glucemia y con respecto a la curva de tolerancia se percibió (61% de reducción) de glucosa circulante que se observó 4.0 horas después de la administración del extracto siendo esto estadísticamente significativo a un nivel de confianza del 95% estando próximos de los niveles del grupo control positivo ($P < 0.05$). Esto puede explicarse debido a que en el extracto crudo de la planta se encuentran por un lado los pigmentos y por otro las proteínas (fracción sin pigmentos) que juntos presentaron un efecto sinérgico hipoglucemiante; y esto se confirma en los resultados arrojados en las gráficas de la fracción sin pigmentos y fracción con pigmentos que también fueron analizadas por separado pues ambas tuvieron actividad hipoglucemiante pero no tan significativas como la del extracto crudo de berro.

Es importante mencionar el contenido de polifenoles en el extracto crudo de berro 32 ± 1.04 mg de floroglucinol/g de extracto, de flavonoides su contenido es de 13 ± 0.16 mg quercetina/g de extracto. También se han identificado productos de hidrólisis del glucosinolato, lo que estaría confirmando la presencia de extractos diferentes a la clorofila con capacidad antioxidante (Navarro C, AR y cols. 2008). Cabe destacar esto porque un antioxidante al colisionar con un Radical Libre (RL), lo transforma en un RL débil no tóxico (Rodríguez P, JM y cols. 2001). A estos RL se les asocia con la diabetes mellitus ya que en esta enfermedad existe un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los sistemas de defensa antioxidante, que se han implicado en la etiopatogenia de la enfermedad debido a que originan alteraciones estructurales y funcionales. Como consecuencia de ello, se produce un deterioro de la homeostasis de la célula originando la aparición de enfermedades crónicas-degenerativas (Maldonado S, O y cols. 2010; Cuerda C y cols. 2011).

Prosiguiendo con el estudio de esta planta y en la búsqueda de compuestos activos en la fracción con pigmentos del Berro (*Nasturtium officinale*) se analizó por separado el efecto que presentaron los pigmentos acetónicos Gráfica 4 y 10 y por otro los que arrojaron los pigmentos alcohólicos Gráfica 5 y 11 en las cuales se puede observar que en ambos pigmentos hubo una reducción de la glucosa circulante en las ratas diabéticas, en las gráficas de glucosa en ayuno se puede contemplar como los pigmentos acetónicos tuvieron un pequeño descenso más que los pigmentos alcohólicos, sin embargo en la curva de tolerancia a las glucosa los pigmentos alcohólicos disminuyeron los niveles de glucemia un 26.96% y los acetónicos un 20.28%. Esto puede ser debido a que y en los pigmentos alcohólicos se encuentran los compuestos altamente hidroxilados o glucosilados como; tirilósido, quercetina, astragalina 3-O-glucosa, pigmentos amarillos donde se encuentran las xantofilas, pigmentos rojos o naranjas donde están los carotenos, pigmentos verdes donde se ubican la clorofila a, b y en los pigmentos

Acetónicos están los compuestos poco hidroxilados como; epicatequina, catequinas y clorofila. Además en un estudio previo de laboratorio se realizó el análisis de los pigmentos contenidos en el extracto crudo de berro (Medrano y Fenton. 2014), arrojando los siguientes resultados: Clorofila; 10% PA, 9% POH, Carotenos; 12% PA, 7% OH, Xantofilas; 4% PA, 3% POH, Fenoles; 0% PA, 5% POH, Polifenoles; 0% PA, 20% POH, Flavonoides; 12% PA, 13% POH. Presentado mayor porcentaje de fenoles, polifenoles y flavonoides en los pigmentos alcohólicos. Estos grupos de compuestos químicos están relacionados con la actividad hipoglucemiante de las plantas de mayor a menor importancia están: los polisacáridos, alcaloides, glucopéptidos, terpenos, péptidos, aminas, esteroides, flavonoides, lípidos, cumarinas, compuestos azufrados, iones inorgánicos y otros.

Entre los mecanismos implicados en la actividad de estos compuestos sobre la glucemia destacan; antagonismo directo competitivo con la insulina, estimulación de la secreción de la insulina, estimulación de la glucogénesis y glucolisis hepática,

adrenomimeticismo, bloqueo de los canales de potasio de la células beta pancreáticas, estimulación del AMPc (segundo mensajero) y modulación de la absorción de la glucosa desde el intestino entre otros (Giner L, EM y cols. 2003; López L, MT. 2006).

Otros de los objetivos planteados en esta investigación fue analizar la parte proteica (fracción sin pigmentos) de la planta, el resultado que arrojó lo podemos analizar en las Gráficas 3 y 9 que corresponden a la curva de glucosa en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa respectivamente, en las cuales se puede percibir una disminución de la glucemia, en lo que respecta a la gráfica de glucosa en ayuno se puede observar que en este grupo de ratas hiperglucémicas se mostró desde la primera determinación de los niveles de glucosa una disminución de los valores, llegando hasta un valor de 189.33mg/dl de glucosa circulante al término de este estudio.

Asimismo el gráfico de la curva de tolerancia a la glucosa mostró, que durante todo el proceso de la experimentación presento pequeños descensos pero constantes, llegando a disminuir un 56.74% la glucemia. Si bien en ambas curvas sus valores no fueron estadísticamente significativos comparados con el grupo control positivo, cabe señalar que siempre se mantuvieron por debajo del control negativo. Esto puede explicarse y relacionarse a que estudios recientes en plantas han reportado la presencia de péptidos parecidos a la insulina, en donde varios de los componentes de la ruta de señalización inducidos por la insulina en mamíferos, también han sido ya reportados en plantas (Juárez D, A y cols. 2011).

Recapitulando un poco la diabetes es un desorden metabólico en donde el cuerpo humano no produce o usa apropiadamente la insulina y se caracteriza por la presencia de niveles altos de glucosa en la sangre. La resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético es el factor patogénico principal que se presenta en los dos tipos de diabetes. Dicha resistencia se caracteriza por defectos a la ruta

de transducción de señales, como la disminución en la expresión de los receptores y en su actividad de cinasa, en la concentración y fosforilación de los IRS 1 y 2, en la actividad de PI3K, en la translocación del transportador de glucosa, así como también en la actividad de enzimas intracelulares. Cabe hacer hincapié en esto ya que existen evidencias en la literatura que muestran la presencia de varias proteínas como son las cinasas PI3K, PDK1, TOR y S6K de la ruta de transducción de señales de la insulina en plantas, algunos de estos sustratos como la cinasa S6K, están comprendidos en la respuesta a insulina (Aguilera, A y cols. 2005). Estudios preliminares han sugerido que las plantas que presentan este péptido disminuye la gluconeogénesis hepática e incrementa la síntesis de glucógeno hepático y la oxidación de la glucosa periférica en eritrocitos y adipositos. Un mecanismo propuesto para justificar la actividad hipoglicemiante se cree sea el aumento en la producción de las células β del páncreas (Lagarto, A y cols. 2014).

X.- CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que: La administración de aloxano por vía intraperitoneal es eficiente en la inducción de la *Diabetes Mellitus* a una concentración de 200 mg/kg presentando los síntomas típicos de la diabetes mellitus, tales como; polifagia, poliuria y polidipsia.

También se concluyó que de la dosis hipoglucemiante más adecuada fue de 900 mg/kg, incluso se analizó la respuesta con una dosis superior en la que se observó que no tiene efecto, esto es porque se llegó a la saturación de los componentes activos del extracto crudo del berro.

En la evaluación de la actividad hipoglucemiante de los extractos de la planta en estudio; el extracto crudo a una dosis de 900 mg/kg, presentó una disminución de glucosa del 66.33%.

Con respecto a la fracción sin pigmentos arrojó un 54% de descenso de glucosa circulante con una dosis de 900 mg/kg.

Los pigmentos alcohólicos también presentaron actividad hipoglucemiante llegando a reducir la glucemia un 36% y en cuanto a los pigmentos acetónicos su descenso de glucosa fue de un 33% ambos a una dosis de 0.4 mg/kg.

Llegando a la conclusión de que el Berro (*Nasturtium officinale*) si tienen actividad hipoglucemiante presentando mayor actividad farmacológica en el extracto crudo.

XI.- PERSPECTIVAS

- ✓ Fomentar la investigación de extractos vegetales con actividad hipoglucemiante, por ser fuente importante de metabolitos activos, impulsando su utilización en combinación con la terapéutica convencional.
- ✓ Aislar cada uno del componente de la fracción sin pigmentos del Berro para determinar y confirmar sus compuestos activos.
- ✓ Comparar la composición de los diferentes extractos del Berro para poder definir su o sus mecanismos de acción y con ello otorgarle una base científica.

REFERENCIAS:

- ADA: American Diabetes Association. 2012. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care. 35(suppl1): s64-s71.
- Aguilera A, Beltrán-Peña E, Higareda-Mendoza A. E, Pardo-Galván M. A. 2005. Cascadas de transducción de señales: vía PI3K involucrada en diferentes respuestas celulares. Parte. 1. señalización de insulina. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH. 41 (1): 155-168.
- Alfaro J, Simal A, Botella F. 2000. Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Sistema Nacional de Salud. 24(2): 33-43.
- Almirón ME, Gamarra SC, González MS. 2005. Diabetes Gestacional. Rev Pos de la VI Cáted de Med. 152: 23-26.
- Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Moreno-Santamaria MR, Rubio-Poo C, Rivas- Cornejo MS, Skromne-Kadlubik D, Vazquez-Moreno E. 2007. Diabetes Mellitus Tipo 2: Ventas de los Hipoglucemiantes Orales y Costos de los Tratamientos Farmacológicos en México. Rev Mex de Cienc Farm. 38(1). 23-33. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57938104>
- Alvarez N, R. 2006. Retinopatía Diabética. Boletín de la Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. 31(3): 93-97.
- Andrade-Cetto, A. 2012. Effects of medicinal plant extracts on gluconeogenesis. Botanic: Targets and Therapy. 2(1): 1-6.
- Artistil CH, PM. 2010. Manual de Farmacología Básica y Clínica. 5^{ed}. Mc Graw Hill. México, DF. Cap. 16: 135-148.

- Arulrayan N, Rangasamy S, James E, Pitchai D. 2007. A Database for Medicinal Plants Used in the Treatment of Diabetes and its Secondary Complications. *Bioinformation* 2(1): 22 -23.
- Ascaso JF, Aguillo E, Calvo F, Carmena R, Cepero D, Ibarra JM, Navarro J, Pedro-Botet J, Aleman JJ, Álvarez E, Araujo D, Arrieta FJ, Becerra A L, Carramiñana F, Conthe P, Escobar-Jiménez F, Gabriel R, García A JA, Goday A, Gómez R D, Gonzalez-Albarran O, González C JM, Hernández H C, Hernández M A, Herrera E, Macia M, Mediavilla JJ, Meoro A, Moreno O, Pou JM, Piédrola G, Real JT, Segura P, Serrano R M, Soriano J, Vicente A. 2009. Diabetes Mellitus y Riesgo Cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Departamento de Medicina Universitat de Valencia Blasco Ibáñez 15 46010 Valencia. Disponible en: ascaso@uv.es 3-13.
- Asenjo S, Muzzo B S, Pérez MV, Ugarte P F, Willshaw ME. 2007. Consenso en el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes tipo 1 del Niño y del Adolescente. *Rev Chil Pediatr.* 78 (5): 534-541.
- Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. 2014. UNAM. Disponible: (<http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=berro&id=7248>).
- Barker, DJ. 2009. Pacific Northwest Aquatic Invasive Species Profile: *Nasturtium officinale* (Watercress).
- Beers HM, Fletcher JA, Jones VT y Porter R (Eds). 2003. Diabetes Mellitus. En: Nuevo manual MERCK. Ed. Oceano. Barcelona. Cap. 165: 11551-1160.

- Calvo R, JM y Lima R, J. 2000. Fármacos Insulino-Sensibilizadores en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Medicina General. 350-356.
- Castro J CJ, Villa R N, Ramírez G SA, Mosso G C. 2014. Uso Medicinal de Plantas Antidiabéticas en el Legado Etnobotánico Oaxaqueño. Rev Cubana Plant Med. 19 (1): 101-112.
- Cervantes-Villagrana, RD, Presno-Bernal, JM. 2013. Fisiopatología de la Diabetes y los Mecanismos de Muerte de las Células β Pancreáticas. Rev de Endoc y Nutri. 21(3): 98-106.
- Chiquete E, Nuño GP, Panduro CA. 2001. Perspectiva Histórica de la Diabetes Mellitus. Comprendiendo la Enfermedad. Investigación en Salud, 3 (99): 5-10.
- Cuerda C, Luengo M, Valero M, Vidal A, Burgos R, Calvo FL y Martínez C. 2011. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. Nutr Hosp. 2011; 26(1):68-78.
- De la Paz Castillo KL, Proenza F L, Gallardo S Y, Fernández P S, Mompié L A. 2012. Factores de Riesgo en Adultos Mayores con Diabetes Mellitus. MEDISAN. 16(4): 489-494.
- Del Olmo G E, Carrillo P M, Aguilera G S. 2008. Actualización del Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Tipo 2. Sistema Nacional de Salud. 52(1): 5-12.
- Díaz R, JA. 2004. El término diabetes: aspectos históricos y lexicográficos. Panace@. 5 (15): 30-36. Disponible en: http://depts.washington.edu/oldenlab/wordpress/wp-content/uploads/2013/03/Nasturtium-officinale_Barker.pdf

- Esquivel Grillo A. 1995. Diabetes y Embarazo: Fisiopatología, Clasificación y Diagnóstico. *Acta medica costarricense*. 37 (1): 45-52.
- Figueroa H, JL. 2009. Reflexiones Respecto a Plantas Medicinales y su Enseñanza en Medicina. *Rev Dig Univ*. 10(9): 2-8.
- Flores R, J y Aguilar R, F. 2006. Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. La Epidemiología, las Manifestaciones Clínicas de la Diabetes Tipo 1 y 2. Diabetes Gestacional. Parte 1. *Plast & Rest Neurol*. 5 (2): 139-151.
- Gabir MM, Hanson RL, Diabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennet PH, Knowler WC. 2000. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *DIABETES CARE*, 23(8): 1108-1112.
- García G, C. 2008. Diabetes Mellitus Gestacional. *Med Int Mex*. 24(2):148-156.
- García L C, Pérez H BE, Martínez R A, Castro B F. 2009. Uso de Plantas Medicinales y Suplementos Dietéticos para el Control Glucémico de la Diabetes. *Revista Chapingo Serie Zonas Áridas*. 8:229-239.
- García R MJ, Antolí R AC, González M C y García M A. 2008. Complicaciones Hiperglucémicas Agudas de la Diabetes Mellitus: Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico. *Medicine*. 10(18): 1177-1183.
- Giner L, EM y Castillo G, E. 2003. Fitoterapia y Diabetes. *Rev de Fitote*. 3 (2): 115-119.

- Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio. 2008. Bioterio-
Investigación Básica -001/ Rev. 01/ 30. 6-10, 60-62.
- Guías ALAD: Asociación Latino Americana de Diabetes. Diagnóstico, Control
y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2: 1-77. 2012. Disponible en:
[http://academia.utp.edu.co/medicinadeportiva/files/2012/04/Guias-ALAD-
DIABETES-MELLITUS-Tipo2.pdf](http://academia.utp.edu.co/medicinadeportiva/files/2012/04/Guias-ALAD-DIABETES-MELLITUS-Tipo2.pdf)
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez
S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M.
Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales.
Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX). 108-112.
- INEGI. Instituto Nacional De Estadística y Geografía. 2013. Estadísticas a
Propósito del Día Mundial de la diabetes. Disponible. En:
[http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadis-
ticas/2013/diabetes0.pdf](http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2013/diabetes0.pdf)
- Juárez Domínguez A, Fierros Romero G, Mellado-Rojas MA, Reyes de la
Cruz H, García Pineda E, Beltrán-Peña EM. 2011. Rutas de señalización de
la insulina en plantas. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas.
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 26 (1): 36-36.
- Kavishankar GB, Lakshmidēvi N, Mahadeva M S, Prakash H S, Niranjana S
R. 2011. Diabetes and Medicinal Plants. Int J Pharm Biomed Sci. 2(3): 65-80.
- Lagarto A, Sánchez E, Piloto J, Remigio A, Barzaga P, Rodríguez C, Carballo
C, Couret M, Vega Y, López R. 2014. Evaluación preclínica y estudio de
estabilidad de extractos a partir del follaje de *Momordica charantia* Lin. Rev.
bras. plantas med. 16(4): 1-5.

- López L, MT. 2006. Plantas Medicinales con Actividad Hipoglucemiante. Características, Administración y Efectos Adversos. Rev de fitote. 25(5): 82-87.
- Los Berros 2014. UNAM. Disponible en <http://www.botanical-online.com/berros.htm>).
- Madrid C, J. 1999. Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus. Av. Diabetol. 16: 86-88.
- Maldonado Saavedra O, Jiménez Vázquez EN, Guapillo Vargas MR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. 2010. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. Rev Med UV.
- Malviya N, Jain S y Malviya S. 2010. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants. Act Polo Pharma Drug Resear. 67(2): 113-118.
- Manikandan R, Vijaya A A, Durai M G. 2013. Phytochemical and in vitro anti-diabetic activity of methanolic extract of *Psidium guajava leaves*. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. 2(2): 15-19.
- Martínez-Conde F A, Paredes F CM, Zacarías C R. 2002. Neuropatía Diabética. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González. 5 (1y2): 7-23.
- Mateos Santa Cruz N, Zacarías C R. 2002. Tratamiento Farmacológico para la Diabetes Mellitus. Rev Hosp Gral "Dr. Manuel Gea González". 5(1y2): 33-41.
- Medrano C OI y Fenton NB. 2014. Análisis de la actividad antioxidante y actividad hemaglutinante en extractos de hojas de plantas medicinales. Tesis QFB. UMSNH.

- Modrego N, Ángel. 2013. Neuropatía Diabética. Tiempos Médicos. 671 (2): 29-33.
- Moreno A, L. 2001. Medicina Actual, Epidemiología y Diabetes. Departamento de Salud Pública. Rev Fac Med. UNAM. 44 (1): 35-37.
- Muñoz E JJ, Saldivar E S, Maldonado T C, Muñoz M Y, Moreno G MA. 2011. La habilidad para sujetar y manejar animales de laboratorio no se adquiere fácilmente. Rev. Electrón. Vet. 12(5): 2-11.
- Navarro C AR, Padilla V AL, Dávila M RM, Pérez T R, Sosa S R. 2008. Evaluación de la Actividad Antioxidante del Berro (*Nasturtium officinale*) Rev. Soc. Quim. Perú. 74 (1): 40-45.
- Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. 10-11, 16-20.
- Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar S C, Rauda J, Villalpando S. 2007. Diabetes Mellitus en Adultos Mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Salud Pública Mex. 49(Suppl 3): s331-s337.
- Organización Nacional de Transplantes. 2013. Disponible en: <http://www.ont.es/home/Paginas/Trasplantedepancreas.aspx>.
- Pérez-Gutiérrez RM, Pérez-González C, Zavala S MA, Pérez-Gutiérrez S. 1998. Actividad Hipoglucemiante de *Bouvardia terniflora*, *Brickellia veronicaefolia* y *Parmantiera edulis*. Salud Pública de México. 40(4): 354-358.

- Piniés R, JA y Arteagoitia A, JM. 2009. Diabetes Mellitus Tipo 2: Impacto en la Salud Pública y Estrategias de Prevención. 8a Monografía Sociedad Española de Epidemiología. Editor: Manuel Arranz Lázaro. Ed. EMISA. Cap 1. 11-33.
- Quesada H, A. **2008. *Las Plantas Medicinales***. Revista Biocenosis. 21 (1-2): 20-23.
- Ramos R, HG. 1994. Diabetes Mellitus Experimental. Bioterio División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México. 6(1): 356-357.
- Regla C ID, Molena-Fernandez CA, Soares T R, Silva M S, Nakamera C RK. 2008. Factores de Riesgo en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev latino-am enfermagem. 16(2): 1-5. Disponible en: www.eerp.usp.br/rlae
- Rivas C C, Castillo L L, Pi B J, Richard E F. 1997. Cetoacidosis Diabética. Emergencias Guía de Actuación. 9(6): 370-375.
- Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. 2001. Radicales Libres en la Biomedicina y Estrés Oxidativo. Rev. Cub. Med. Milit. 30(1):36-44.
- Rojas PE, Molina R, Rodríguez C. 2012. Definición, Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Rev Med Endocr Metab. 10(1): 7-11.
- Rosas G J, García R E, Gómez P FJ, Calles J. 2009. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento Temprano de la Nefropatía Diabética. Recomendaciones de la Asociación Latino Americana de Diabetes (ALAD) Avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). 17(3): 106-114.

- Sánchez R, G. 2007. Historia De La Diabetes. Gaceta Médica Boliviana [online]. 30 (2): 74-78.
- Serrato G, E. Historia de la Diabetes. Cero Spin Centro. Malaga: 62-64. Disponible en: (<http://www.juntadeandalucia.es/averroes/iespablocicasso/2002/articulos/q.pdf>).
- Shahrokhi N, Khaksari H, Zakiehh K, Shabani M. 2009. Effects of Aqueous Extract of Wátercress on Glucose and Lipid Plasma in Streptozotocin Induced. Pak J Physiol 5(2): 6-9.
- Soler M, C. 1999. Coma Hiperosmolar. Rev Cubana Med. 38(3):183-187.
- Suárez F, C. 2004. Protocolos Riesgo Vascular. Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management. 2.^a edición. Cap 1: 17-24.
- Szkudelski T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in β Cells of the Rat Páncreas. Physiol. Res. 50(1): 537-542.
- Tanko Y, Yerima M, Mahdi MA, Yaro AH, Musa KY, Mohamed A. 2008. Hypoglycemic of *Adansonia digitata* Extract on Blood Glucose Levels of Streptozocin Induced Diabetic Wistar Rats. International Journal of Applied Research in Natural Products. 1(2): 32-36.

- Tébar M, FJ y Escobar JF. 2009. La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica. Ed. Médica Panamericana. México: 2-6, 15-16.

- Torres V, A y Rogelio Z, Castillo R. 2002. Nefropatía Diabética. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González. 5 (1y2): 24-32.

- WHO. Organización Mundial de la Salud. 2014. Diabetes. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

- WHO: World Health Organization. 1999. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.8-11.

ANEXO



y se confirma que el nombre de *Nasturtium officinale* W.T. Aiton



es un nombre aceptado.

NOTA 2: algunos sinónimos de este taxa son:

- *Rorippa nasturtium-aquaticum* (L.) Hayek
- *Rorippa nasturtium* (Moench) Beck
- *Radicula nasturtium* (Moench) Druce
- *Rorippa officinalis* (W.T. Aiton) P. Royen

Sin otro en particular, queda de Usted.

Atentamente,


M.C. Marlene Gómez Peralta
Coordinador General del Herbario de la Facultad
de Biología (EBUM), UMSNH


Biól. Rosa Isabel Fuentes Chávez
Curadora de la Colección de Plantas Vasculares
del Herbario de la Facultad de Biología (EBUM).

Morelia, Michoacán a 22 de junio del 2015



A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente se establece la identificación y clasificación taxonómica de un ejemplar botánico herborizado y constituido por una ramilla sin flores, el cual fue entregado por parte de la Dra. Bertha Fenton Navarro del Laboratorio de Glicobiología de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez" al personal del **Herbario de la Facultad de Biología (EBUM) de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**, con fecha 3 de marzo del 2015. Recolectado en el Mercado Independencia en Morelia, Michoacán, México y fue incorporado a la colección del EBUM de la facultad de Biología de la UMSNH con No de Folio **26808**.

La clasificación taxonómica se realizó con base en LAS CLAVES Y DESCRIPCIÓN DE:

Rzedowski, S.C. de, J. Rzedowski y colaboradores, 2005. **Flora fanerogámica del Valle de México**. 2ª. Ed. 1ª reimp., Instituto de Ecología, A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, Pátzcuaro (Michoacán); 1406 pp.x

Categorías taxonómicas según MOBOT 2015

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Equisetopsida C. Agardh
Orden: Brassicales Bromhead
Familia: Brassicaceae Burnett
Género: *Nasturtium* W.T. Aiton
Especie: ***Nasturtium officinale* W.T. Aiton**

El nombre fue revisado en las bases de datos disponibles en línea:

- Cite this page: Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 22 Jun 2015
<http://www.tropicos.org/Name/4100231>
The Plant List (2013). Version 1.1. Published on the Internet; <http://www.theplantlist.org/> (accessed 1st January).

