



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE EN  
EXTRACTOS DEL GENERO TEPHROSIA  
(LEGUMINOSAE).**

**T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A**

**MONICA ELIZABETH MARTINEZ CORONEL**

**DIRECTOR DE TESIS: Dr. FEDERICO GOMEZ  
GARIBAY.**

**NOVIEMBRE 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*Agradezco a mi amada Universidad, que me abrió las puertas del conocimiento acoguéndome como la más amorosa de las madres que recibe por primera vez a su hijo y al cual guiará desde sus primeros pasos para después dejarlos volar, segura de haber realizado su más grande misión: impartir la sabiduría.*

*A quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: A quienes sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. A quienes la ilusión de su vida ha sido convertirme en persona de provecho. A quienes nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo.*

*Dedico este trabajo a mis padres Arturo Martínez y Ma. de Jesús Coronel, porque gracias al fruto del inmenso apoyo, amor y confianza que en mi se depositó y con los cuales he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado mas grande que pudiera recibir y por lo cual les viviré eternamente agradecida.*

*A mis hermanas Lily y Ale, porque son de esa clase de personas que todo lo comprenden y dan lo mejor de si mismas sin esperar nada a cambio, por que saben escuchar y brindar ayuda cuando es necesario, por que siempre han estado incondicionalmente conmigo y me han ayudado a mantener lo más sagrado de la vida: mi familia*

*A mi amado esposo el I.Q. Rubén Hernández, como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento por el apoyo moral y estímulos brindados, con infinita admiración y por infundir en mi ese amor que me hace sentir completa.*

*A mis sobrinos Grecia y Arturo, quienes con su inocencia y su alegría me han dado ánimos para seguir adelante.*

*Y sobre todo gracias a Dios por haberme dado la oportunidad de vivir.*

*Agradezco al Dr. Rubén Marroquín Segura, los sabios consejos con los que me guió al elaborar este trabajo y todavía más la confianza que imprimió a mi persona, la sencillez con que me trató y me enseñó que la calidad de persona no se separa de los conocimientos, si no por el contrario son complementos.*

*A mis Sinodales, por su asesoramiento en la realización de este trabajo, su apoyo y sugerencias y el tiempo dedicado.*

*Al Dr. Mauricio Flores P. por su colaboración en la realización de este trabajo y por que al conocerlo me hizo crecer en lo profesional.*

*Tengo tanto que agradecer a todos los profesores, a los que tuve la buena fortuna de tener como mis guías en el estudio, pero que sólo puedo decirles gracias por todo, por creer en mi capacidad, quisiera mencionar a todos pero temo olvidar de momento a alguno, no sería justo y mi conciencia me lo reprocharía toda la vida.*

*Es imposible mencionar a todas las personas que de una forma u otra han convivido conmigo formando parte de mi vida, pero a todas les dedico este trabajo.*

Esta investigación fue realizada en el  
laboratorio de Microbiología e Inmunología  
L-313, campus II FES Zaragoza UNAM

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE EN  
EXTRACTOS DEL GENERO TEPHROSIA (LEGUMINOSAE).

CONTENIDO.

ÍNDICE:	PÁGINA
GLOSARIO	01
RESUMEN	02
INTRODUCCIÓN	02
PÁNCREAS	03
FISIOPATOLOGÍA	06
FACTORES DE RIESGO	07
SIGNOS Y SÍNTOMAS	08
COMPLICACIONES	08
DETECCIÓN	08
DIAGNÓSTICO	09
TRATAMIENTO	10
HIPOGLUCEMIANTES ORALES	10
INSULINA	11
METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO	15
MEDICINA TRADICIONAL	18

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVO PARTICULAR	24
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	25
CRITERIOS	25
VARIABLES	25
MATERIAL Y MÉTODOS	25
MÉTODO	30
DISEÑO ESTADÍSTICO	31
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	46
RECOMENDACIONES	46
BIBLIOGRAFÍA	47

## GLOSARIO DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Kg Kilogramo

mL mililitro

GOD oxidasa de glucosa

POD peroxidasa

mg/dL miligramo / decilitro

min minutos

g/Kg gramos/ Kilogramo

mg/Kg miligramo / Kilogramo

$\mu$ L microlitro

nm nanometro

# ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE EN EXTRACTOS DEL GÉNERO *Tephrosia* (Leguminosae).

## Resumen

*El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de extractos y sustancias puras del género **Tephrosia** en dos modelos de ratas hiperglucémicas. La metodología fue inducir en ratas una hiperglucemia temporal, se inyectó glucosa por vía subcutánea y se administró glucosa por vía oral. Los resultados obtenidos demuestran un efecto hiperglucémico de: Hildgartol A, extracto hexánico de *Tephrosia madrensis* (hojas), *Tephromicrocarponona* (tallos), extracto diclorometano de *Tephrosia madrensis* (raíz), extracto metanólico de *Tephrosia madrensis* (raíz) y Metilglabranina. Se puede concluir que varios extractos y sustancias puras de plantas del género *Tephrosia* mostraron actividad hiperglucemiante. Es patente la necesidad de contar con nuevos medicamentos sin riesgo para la salud humana, por lo que los esfuerzos científicos se han vuelto a encaminar a obtener fármacos de origen natural que representen una alternativa para el paciente diabético.*

## Introducción

Se presentarán datos de estudios epidemiológicos de la morbilidad y mortalidad ocasionada por la enfermedad.

La Encuesta Nacional de Salud del año 2000, reporta que en México, existen 2.8 millones de adultos que saben que son diabéticos y 820 mil que estaban afectados y no lo sabían. Para el año 2004, el Sistema Nacional de Información en Salud, reportó un total de 62,201 defunciones por diabetes. La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública, ya que por sus complicaciones clínicas contribuye a la discapacidad y mortalidad temprana en las personas que la padecen. Además, el tratamiento genera gastos importantes para el paciente y el gobierno. En México es una de las primeras causas de mortalidad general. (1)

## Páncreas

En virtud de sus funciones en la regulación de la concentración de glucosa en la sangre, es importante describir el páncreas.

El páncreas es una glándula endocrina y exocrina a la vez. Es una glándula aplanada que se localiza en plano posterior y un poco inferior al estómago. Sus relaciones anatómicas consisten en la proximidad inmediata del duodeno, la ampolla de Vater, el bazo, el estómago, el colón transversal y el lóbulo izquierdo del hígado. Es un órgano de color pardo rosado. Consiste en cabeza, cuerpo y cola; su longitud aproximada es de 12 a 15 cm. El peso varía de 60 a 140 gramos. La porción endocrina consiste en agrupamientos de células epiteliales glandulares, los islotes de Langerhans. (2) y la porción exocrina constituye el 80 al 85% del órgano y está formada por numerosas glándulas pequeñas (ácinos) organizada en muchos lobulillos que están unidos entre sí por un estroma de tejido conectivo laxo. Los acinos son redondos o alargados, están formados por 40 a 50 células piramidales, en una capa única en torno a una luz estrecha. La parte exocrina segrega diariamente unos 1200 mL de jugo digestivo esencial para la digestión de los hidratos de carbono, grasas, y proteínas de la alimentación. (3)

El páncreas humano tiene 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, cada uno con 0.3mm de diámetro y dispuestos alrededor de pequeños capilares a los que sus células secretan hormonas. El tejido endocrino está dividido en agregados celulares relativamente pequeños. Son más numerosos en la cola del páncreas. Cada islote está formado por 2000 a 3000 células, que forman simplemente una masa compacta de células epiteliales. (3) Los islotes contienen 3 tipos principales de células, alfa, beta y delta. Las células beta constituyen aproximadamente el 60% situadas principalmente en el centro de cada islote y secretan insulina. Las células alfa,

aproximadamente el 25%, secretan glucagón. Y las células delta 10% del total, secretan somatostatina. Además existe, la célula PP que secreta el polipéptido pancreático.

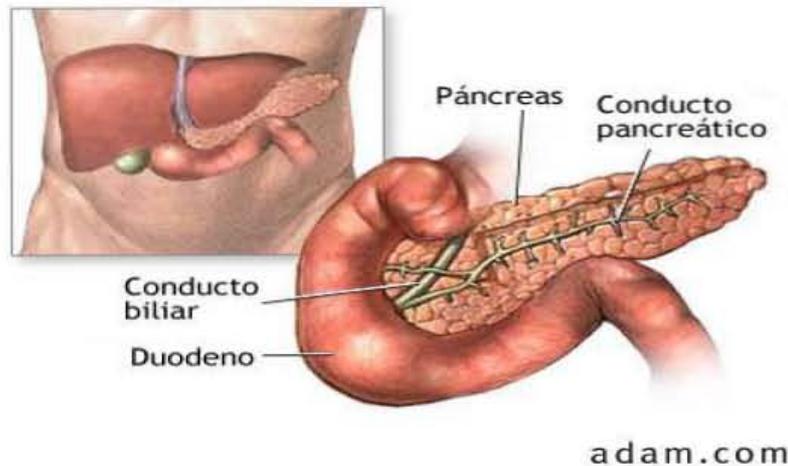


FIGURA 1. El Páncreas (4)

#### Antecedentes históricos

Areteo de Capadocia (año 70 a. de C) escribió “ La diabetes es una extraña enfermedad que funde la carne y las extremidades en la orina”, el mismo le dio el nombre de “diabetes” (escurrirse a través de) y hacia la connotación de que “la vida se escurre a través de la orina”.

En 1679 T. Willis probó el sabor dulce de la orina de un diabético y le agrega el adjetivo mellitus (miel).

#### Diabetes

La diabetes mellitus, comprende a un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, crónicas, con grados variables de predisposición hereditaria y la participación de diversos factores ambientales que afectan el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas que se asocian fisiopatológicamente con una deficiencia en la cantidad, cronología de secreción y/o en la acción de la insulina. Estos defectos traen como consecuencia una elevación anormal de la glucemia después de

cargas estándar de glucosa e incluso en ayunos conforme existe mayor descompensación de la secreción de insulina. (5)

### Clasificación de la diabetes

#### 1. Diabetes tipo 1

- Mediada inmunitariamente
- Idiopática

#### 2. Diabetes tipo 2

#### 3. otros tipos específicos

- Defectos genéticos en la función de las células beta
- Defectos genéticos en la acción de la insulina (resistencia a la insulina tipo A, Leprecaunismo, otros)
- Enfermedades del páncreas exócrino (Pancreatitis, trauma, neoplasia, hemocromatosis, otras)
- Endocrinopatías (Acromegalia, Síndrome de Cushing, glucagonoma, hipertiroidismo, otras)
- Diabetes inducida químicamente o por drogas (glucocorticoides, diazóxido, ácido nicotínico, otros)
- Infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus)
- Diabetes poco común mediada inmunitariamente (anticuerpos contra receptor de insulina)
- Otros síndromes genéticos, algunos veces asociados con diabetes (Síndrome Down, Síndrome Klinefelter, Síndrome de Turner, otros)
- Diabetes gestacional (5)

Diabetes tipo 1, también llamada insulino dependiente, de instauración repentina la enfermedad se debe a una agresión autoinmunitaria crónica a las células  $\beta$  (hiperglucemia y cetosis) aparece en etapas avanzadas de su evolución, cuando la destrucción afecta a más del 90% de las células  $\beta$ .

Diabetes tipo 2 deficiencia relativa de actividad insulínica debida a resistencia (los niveles de insulina pueden ser normales pero hay una respuesta periférica insuficiente), tiene una base genética más fuerte que la tipo I. Los factores ambientales que producen aumento de peso y obesidad, como el consumo excesivo de calorías son importantes en la patogenia de este tipo de diabetes. (6)

#### Fisiopatología

La producción de insulina por una persona normal, delgada y saludable es de 18 a 40 U/ día (10). Con lo que en individuos normales se mantiene una concentración de glucosa plasmática tras ayuno de 10 a 16 horas de 80 a 90 mg/ dL, aunque los valores tienden a aumentar con la edad. (6). Los niveles bajos de insulina provocan alteraciones de las vías metabólicas normales. Por la deficiencia de insulina la glucosa no puede penetrar en las células, lo cual ocasiona niveles elevados de glucosa en la sangre. Cuando la elevación de glucosa sanguínea excede la capacidad de reabsorción renal se excreta glucosa en la orina (glucosuria), con la glucosa se excreta agua, los síntomas característicos de diabetes son poliuria, polidipsia y polifagia. Como el exceso de glucosa se excreta en orina en vez de almacenarse como grasa, la pérdida de peso es común. La diabetes sin tratamiento se caracteriza por un aumento del nivel de glucagón que da lugar a otros cambios metabólicos ya que inhibe la glucólisis y estimula la glucogenólisis, la lipólisis y la gluconeogénesis. El catabolismo acelerado de ácidos grasos y aminoácidos provoca mayores cantidades de acetil CoA.

Esta última no entra en el ciclo del ácido tricarboxílico sino que se convierte en colesterol o en cetoácido, ácido acetoacético y sus derivados, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico y acetona. El exceso de producción de estos 3 compuestos, (los cuerpos cetónicos) ocasiona la cetosis, da como resultado su aparición en sangre (cetonemia) y en orina (cetonuria). La producción excesiva de cetoácidos provoca acidosis o descenso del pH sanguíneo. El organismo compensa este descenso mediante la reducción de la concentración de bicarbonato en el sistema amortiguador de bicarbonato-ácido carbónico para producir dióxido de carbono y agua. El agotamiento del bicarbonato provoca acidosis metabólica. El centro respiratorio se estimula, produce respiraciones profundas y rápidas y aumenta la excreción de dióxido de carbono por los pulmones. Esto da lugar al coma diabético y la terapia inmediata con insulina es indispensable para evitar la muerte.

(6)

#### Factores de riesgo

Antecedentes familiares de diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad, alimentación no saludable, falta de ejercicio físico (sedentarismo), antecedentes de diabetes durante el embarazo (diabetes gestacional), edad mayor de 40 años, colesterol alto en sangre, triglicéridos altos en sangre e hipertensión arterial

## Signos y síntomas

Aumento de sed, eliminación frecuente de orina, aumento de apetito, pérdida de peso, fatiga, disfunción eréctil, sensación de hormigueo en miembros inferiores, visión borrosa, ocasionalmente ausencia de menstruación, cicatrización lenta de las heridas, prurito, ardor, escozor en los genitales.

## Complicaciones

Complicaciones agudas: hipoglucemia, cetoacidosis diabética, coma diabético hiperosmolar no cetónico. Complicaciones crónicas: enfermedades del corazón, incluyendo infarto agudo al miocardio, aterosclerosis e hipertensión, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal, ceguera, neuropatía periférica, disfunción sexual, úlceras varicosas en miembros inferiores, infecciones recurrentes, mala calidad de vida, muerte prematura. (1)

## Detección

Además de servir, para identificar a los diabéticos que no se han diagnosticado, también permite localizar a individuos con alteración del control de la glucosa, a fin de establecer las modificaciones pertinentes en su alimentación y actividad física para corregir esta situación.

Si se utilizan los valores promedio de la glucosa sérica o plasmática en ayuno, que en individuos normales son de entre 80 y 90 mg/dL, se seguirán los siguientes criterios:

Si la glucemia es  $<110$  mg/dL y no hay presencia de factores de riesgo, como los ya señalados, se aplicará esta misma prueba a los tres años. Si la glucemia es  $>110$ mg/dL, se procederá a la confirmación diagnóstica.

Diagnóstico:

La prueba oral de tolerancia a la glucosa se utiliza para comprobar definitivamente el diagnóstico de diabetes sacarina en pacientes que tienen niveles de glucosa plasmática en ayunas inferiores a 140 mg/dL. Consiste en la medición en serie de glucosa plasmática antes y después de la ingestión oral de glucosa. (6)

Se establece si se cumple con cualquiera de los siguientes criterios: Presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual >200 mg/dL.

Glucemia plasmática en ayuno >126 mg/dL

Glucemia >200 mg/dL a las dos horas después de una carga oral de 75g de glucosa disuelta en agua.

Se establece el diagnóstico de glucosa anormal en ayuno, cuando la glucosa plasmática o en suero es >100 mg/dL y <126 mg/dL.

Se establece el diagnóstico de intolerancia a la glucosa, cuando la glucosa plasmática, a las dos horas poscarga, es >140 mg/dL y <200 mg/dL.

Se establece el diagnóstico de diabetes gestacional, si durante las semanas 24 a 28 de embarazo se presentan dos o más de los siguientes valores:

En ayuno >105mg/dL

Después de una carga de glucosa en ayuno de 100g, si los valores son superiores a

190 mg/dL a la hora poscarga

165 mg/dL a las dos horas poscarga

145 mg/dL a las tres horas. (5)

## Tratamiento:

El principal propósito es la prevención de complicaciones crónicas y agudas. En la diabetes tipo 2 comienza desde un manejo adecuado de la dieta e incremento de ejercicio, hasta el uso de uno o más agentes hipoglucemiantes y finalmente, combinaciones de éstos con insulina. Incluye reducir la resistencia a la insulina mediante el uso de glitazonas, incrementar la producción de insulina endógena con sulfonilureas, reducir la producción de glucosa hepática con biguanidas y limitar la absorción de glucosa postprandial con inhibidores de la alfa-glucosidasa. Las biguanidas inhiben la gluconeogénesis y disminuyen la resistencia a la insulina. (7)

## Hipoglucemiantes orales:

Definición: los hipoglucemiantes orales son un conjunto heterogéneo de fármacos que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumplen con el propósito a través de mecanismos pancreáticos y/o extrapancreáticos. (8)

Disponibles para el tratamiento de hiperglucemia en diabéticos no insulino dependientes (9). Una extensa variedad de compuestos son capaces de causar una reducción de la glucemia (24). A continuación se mencionan algunos de los más empleados.

Sulfonilureas: causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina contenida en las células pancreáticas  $\beta$  y reducir la depuración de hormona en el hígado y pueden disminuir un poco la secreción de glucagón. La concentración de receptores de insulina aumenta en monocitos, adipocitos y eritrocitos. Estimulan la síntesis de transportadores de glucosa y suprimen la gluconeogénesis hepática. Este tipo de tratamientos se fundamenta en el

potencial para incrementar la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Ejemplos: tolbutamida y glibenclamida.

Biguanidas: mejoran el control de la glucemia y las concentraciones de lípidos. Es un antihiper glucemiante no un hipoglucemiante. No causa liberación de insulina a partir de páncreas, ni produce hipoglucemia, incluso en dosis altas. Provoca un aumento del efecto de la insulina en los tejidos periféricos, así como reducción de la producción hepática de glucosa debido a inhibición de la gluconeogénesis y reduce la absorción de glucosa desde el intestino. Ejemplo: metformina.

Tiazolidindionas: son antihiper glucemiantes, no causa hipoglucemia, reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa y lípidos. Disminuye la resistencia a la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Parecen incrementar el número de transportadores de la glucosa. Ejemplos: ciglitazona.

Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa: reduce la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos, al inhibir el efecto de la  $\alpha$ -glucosidasa del borde en cepillo intestinal. La inhibición de esta enzima torna lenta la absorción de carbohidratos: el aumento posprandial de la glucosa plasmática disminuye. Ejemplo: acarbosa. (11)

## Insulina

Históricamente, la insulina se relaciona con el “azúcar de la sangre”, y es cierto que la insulina ejerce poderosos efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, son las alteraciones del metabolismo

de la grasa, las que provocan trastornos como la acidosis y la aterosclerosis, las que constituyen la causa habitual de muerte del paciente diabético. Además, en pacientes con diabetes prolongada, la disminución de la capacidad de sintetizar proteínas provoca emaciación de los tejidos, así como muchos trastornos funcionales celulares. La insulina afecta al metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos.

Tiene un peso molecular de 5808. Compuesta por 2 cadenas de aminoácidos, la cadena A por lo general esta compuesta de 21 residuos de aminoácidos, y la cadena B tiene 30 y están conectadas entre sí por puentes disulfuro.



FIGURA 2. Estructura de la insulina (12)

A continuación se describe brevemente la síntesis, receptor y funciones principales de la insulina.

a) Síntesis:

Se sintetiza en las células beta pancreáticas, que comienza por la traducción del RNA de la insulina por los ribosomas para formar una preproinsulina, se escinde a continuación en el retículo endoplásmico para formar una proinsulina, la mayor parte de ella es escindida aun más en el

aparato de Golgi para formar insulina, antes de ser empacada en los gránulos secretores.

Cuando se secreta insulina a la sangre, circula en su totalidad en forma libre, tiene una semivida plasmática de 6 minutos, en su mayor parte se elimina de la circulación en 10 a 15 minutos. Excepto la porción de insulina que se combina con los receptores de las células diana, el resto se degrada por la enzima insulinasa, principalmente en el hígado, en menor medida en los riñones y los músculos, y muy poco en la mayoría de los tejidos restantes. (13)

b) Receptor:

Para iniciar sus efectos sobre las células diana, la insulina se liga primero a una proteína receptora de membrana. El receptor es una combinación de 4 subunidades que se mantienen unidas por enlaces disulfuro, 2 subunidades alfa situadas completamente en la parte externa de la membrana y 2 subunidades beta que atraviesan la membrana. La insulina se fija a las subunidades alfa de la parte externa de la célula. Las unidades beta en el interior de las células se autofosforilan. Esto las convierte en una enzima activa, que a su vez causan la fosforilación de otras muchas enzimas intracelulares. Se activan unas enzimas y se inactivan otras, de esta forma indirecta, la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para producir los efectos deseados. Rápida captación, almacenamiento y utilización de la glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

Inmediatamente después de una comida rica en carbohidratos, la glucosa absorbida en la sangre provoca una rápida secreción de insulina. La glucosa absorbida tras una comida se almacena de forma casi inmediata en el hígado en forma de glucógeno.

Después de la ingestión de comida, en el tubo digestivo se libera una mezcla de gastrina, secretina, colecistocinina y el péptido gástrico inhibidor, que causa un aumento moderado de insulina. Provoca un aumento “anticipador” de la insulina sanguínea en preparación para la glucosa.

Una vez completada la digestión y absorción de los nutrientes, la glucosa plasmática regresa a sus cifras basales y la secreción de insulina desciende a una tasa que se mantiene constante entre las comidas y durante el periodo de ayuno nocturno. (14)

En el ayuno, la función hepática de la gluconeogénesis suministra la glucosa para mantener el nivel de glucemia en ayuno. (13)

### c) Funciones

- Hormona anabólica, anticetógena, antilipolítica y glucorreguladora
- Almacenamiento de combustibles
- Inhibe la lipólisis y cetogénesis en el tejido adiposo, la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la liberación de glucosa en el hígado y la proteólisis en el músculo.
- Estimula la captación muscular de glucosa y su almacenamiento en forma de glucogéno, y también la síntesis de proteínas.
- Afecta la expresión genética de numerosas enzimas y proteínas.
- Disminuye las cantidades plasmáticas de glucosa, ácidos grasos libres, cetoácidos y aminoácidos. (15)

Su deficiencia produce hiperglucemia, pérdida de la masa corporal magra y de tejido adiposo, retraso del crecimiento y, finalmente cetoacidosis metabólica. (14)

## Metabolismo de los hidratos de carbono

Antes que los hidratos de carbono puedan ser absorbidos por el epitelio intestinal, es esencial que los diversos polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos sean hidrolizados dando subunidades de monosacáridos. Esta ruptura ocurre en forma secuencial en diferentes partes del tracto gastrointestinal mediante una serie de hidrolasas.

La digestión del almidón inicia en la boca. La saliva, contiene amilasa salival capaz de actuar sobre almidones y glucógeno, rompiendo enlaces  $\alpha$ -1,4 lo que da como resultado el disacárido maltosa. La acción es de corta duración. En intestino delgado la amilasa pancreática convierte el almidón en maltosa y la enzima amilo- 1,6-glucosidasa rompe los enlaces  $\alpha$ -1,6. Por acción de las maltasas se realiza la degradación de maltosa en glucosa.

La glucosa se absorbe con facilidad a través de las células de la mucosa intestinal hacia el torrente sanguíneo. La desaparición de los productos finales por absorción favorecen la continuidad del proceso digestivo.

Una vez absorbidos los monosacáridos ingresan a circulación portal y llegan directamente al hígado que actúa como un recipiente de combustible en donde se convierte la glucosa en glucógeno. El hígado transforma la glucosa en lípido, que luego se transporta al tejido adiposo.

En el hígado, como en todos los tejidos, la glucosa se metaboliza para la producción de ATP y proveer intermediarios metabólicos necesarios en diversos procesos de biosíntesis.

*a) Glucogénesis:*

El hígado sirve como recipiente primario de hidratos de carbono al convertir la glucosa de la dieta en el polisacárido glucógeno. Tiene lugar en la mayoría de los tejidos, especialmente en el muscular. Aquí sirve como un medio para proveer hidratos de carbono para el metabolismo y la producción de ATP. En el momento de penetrar en cualquier célula, la glucosa se convierte en 6-fosfato de glucosa en una reacción catalizada por la glucocinasa y cuando los niveles de 6-fosfato de glucosa son elevados se favorece la síntesis de glucógeno. El 6-fosfato de glucosa se convierte en 1-fosfato de glucosa, por acción de la fosfoglucomutasa. El 1-fosfato de glucosa se condensa con el UDP para dar UDPG con la liberación de pirofosfato, el UDPG reacciona con una molécula preexistente de glucógeno (glucosa  $n$ ) para formar ahora una molécula de glucógeno con una molécula más ( $n+1$ ) de glucosa con la liberación del UDP.

*b) Glucogenólisis:*

Ocurre principalmente por inserción de fosfato inorgánico en las uniones  $\alpha$ -1,4 glucosídicas. El glucógeno un polímero ramificado con enlaces  $\alpha$  (1,4) para las cadenas lineales y  $\alpha$  (1,6) para las ramificaciones. La molécula posee un solo extremo reductor y “ $n$ ” extremos no reductores, la glucogenólisis se produce solamente en los enlaces  $\alpha$  (1,4) de los múltiples extremos reductores, produciendo cantidades de 1-fosfoglucosa elevadas rápidamente. Los productos formados son 1-fosfato de glucosa y glucógeno residual, que es luego reducido en una unidad de glucosa. Este proceso se cataliza por la enzima fosforilasa de glucógeno, ocurre en las terminales no reductoras de la cadena. La fosfólisis se produce en todas las cadenas externas y no puede continuar hasta que no se elimine la ramificación, interviene la enzima desramificante que actúa como una  $\alpha$ -

1,4-glucano transferasa y transfiere 3 de los residuos remanentes como trisacárido al extremo de otra rama. Esto expone la unidad de glucosa, que se fija por la unión  $\alpha$ -1,6-glucosídica. En la segunda etapa la enzima actúa como una amilo 1,6-glucosidasa, y cataliza la hidrólisis de la unión antedicha. Esta etapa libera glucosa. La posterior degradación de glucógeno puede tener lugar entonces por acción de la fosforilasa hasta alcanzar las adyacencias de otro punto de ramificación. Las acciones de la enzima transferasa y desramificante se repiten. La degradación parcial o incluso completa del glucógeno se lleva a cabo con la formación de 1-fosfato de glucosa y glucosa libre por hidrólisis de las uniones 1,6-glucosídicas.

*c) Gluconeogénesis:*

Cuando es necesario el hígado no solo moviliza glucosa a partir de glucógeno, sino que también posee la capacidad de sintetizarla. La biosíntesis de glucosa a partir de cadenas de carbono no hidrocarbonadas se denomina gluconeogénesis.

*d) Glucólisis:*

La fosforilación de la glucosa para convertirla en 6-fosfato de glucosa, seguida de su isomerización en 6-fosfato de fructosa, y una nueva fosforilación a 1,6-difosfato de fructosa. Finalmente, esta molécula se parte en dos, para producir el fosfato de dihidroxiacetona y el 3-fosfato de gliceraldehído. La vía metabólica continua luego a partir del 3-fosfato de gliceraldehído, pero como la dihidroxiacetona se puede convertir en él, la situación equivale a que una molécula de 1,6-difosfato de fructosa se convierte en dos de 3-fosfato de gliceraldehído, y por cada molécula de

glucosa que entra a la vía resulten a partir de este paso dos moléculas de cada uno de los intermediarios de la vía. Por cada molécula de glucosa, al final, se obtienen dos moléculas de lactato en la vía completa. Para lograr dos triosas fosforiladas, se invierten dos fosfatos de “alta” energía provenientes del ATP. El rendimiento neto, si se invirtieron dos fosfatos de alta energía en las fosforilaciones iniciales, es de dos moléculas de ATP por la conversión de una molécula de glucosa a dos moléculas de lactato. En aerobiosis, el final de la glucólisis no es lactato sino el piruvato con respecto a la anaerobiosis, se obtiene una cantidad extra de ATP, dos moléculas mas por cada NADH que transfiere sus electrones al FAD intramitocondrial. (16)

### Medicina tradicional

Al tratar de recuperar datos sobre la flora medicinal mexicana se presenta un problema fundamental: existen en México dos niveles de difusión de la información el primero tiene lugar en el ámbito académico – científico, circula solo en revistas y libros especializados. El segundo nivel esta dirigido al público en general pero la calidad y veracidad son lamentables y no confrontan la información con la información científica que se ha producido a la fecha.

Desde épocas muy antiguas algunos grupos étnicos empleaban las raíces de algunas leguminosas para su beneficio (17). En la actualidad es patente la necesidad de contar con nuevos medicamentos que ofrezcan un bajo riesgo para la salud humana, por lo que los esfuerzos de los científicos se han vuelto a encaminar a obtener fármacos de origen natural que representen una alternativa para el paciente diabético.

Un cierto número de plantas tradicionalmente utilizadas como antidiabéticas han demostrado actividad antidiabética y actividad hipoglicémica en animales de laboratorio o en el hombre, aunque no se ha identificado todavía a los agentes responsables.

Plantas utilizadas como antidiabéticas en la medicina tradicional y que han mostrado actividad hipoglicemiante en animales de laboratorio son las hojas de *Agrimonia eupatoria* (agrimonia), *Eucalipto globulus* (eucalipto), semillas de *Coriandrum sativum* (cilantro).

Otras plantas que tradicionalmente se han empleado para tratar la diabetes, pero con las que no se ha observado efecto apreciable en el laboratorio incluyen al diente de león (*Taraxacum officinale*) y la salvia (*Salvia officinale*). En los últimos años se ha observado un nuevo interés hacia las plantas medicinales como dignas de ser investigadas, ya que mucha de la medicina tradicional de los pueblos primitivos ha demostrado tener un fundamento científico al contener principios activos susceptibles de aislarse, y posteriormente de identificarse por químicos (18).

México es un país con una gran variedad de plantas como, las leguminosas clasificadas en las familias: *Caelpinoideae*, *Mimosoideae* y *Papilinoideae*. El género *Tephrosia*, por ejemplo, pertenece a la familia *Papilinoideae* y de sus raíces se ha aislado un variado y gran número de flavonoides y rotenoides.

Un número considerable de especies de este género se describió en diversas partes del mundo como útiles para variados fines como febrífugos, purgantes, contra afecciones nerviosas, cutáneas y venéreas.

Uno de los principales metabolitos secundarios encontrados en los estudios fitoquímicos del género *Tephrosia* son los flavonoides y los

rotenoides, de estos los últimos son compuestos biodegradables y poco tóxicos cuando son ingeridos por animales superiores incluyendo el hombre.

Desde épocas muy antiguas, antes de la llegada de los conquistadores a costas americanas, ya algunos grupos étnicos de zonas tropicales y subtropicales empleaban las raíces de algunas leguminosas para su beneficio (17).

En la República Mexicana el género *Tephrosia* se encuentra ampliamente distribuido en regiones tropicales (17), se localiza generalmente sobre las costas del Océano Pacífico, desde el estado de Baja California Sur, pasando por los estados de Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Guerrero, Oaxaca, parte de Chiapas, así como en Nuevo León. Comprende más de 400 especies. Son hierbas que pueden encontrarse desde 0 y hasta 2,700 metros, aunque son más abundantes entre los 300 y hasta los 1,500 metros de altitud.

En México se encuentran aproximadamente 50 especies, ubicadas principalmente en las costas de Pacífico y del Golfo de México.

La función fisiológica, no es bien conocida. Algunas hipótesis proponen que son antioxidantes, otras que son inhibidores enzimáticos o bien protegen contra radiaciones nocivas, es imposible determinar con exactitud la relación entre estructura y actividad. Los flavonoides despliegan un conjunto impresionante de acciones bioquímicas y farmacológicas, ciertos miembros de este grupo pueden afectar significativamente la función enzimática de múltiples sistemas celulares en mamíferos. Algunas de estas enzimas están involucradas en importantes rutas que regulan la división y proliferación celular, agregación plaquetaria, desintoxicación y respuesta inmune e inflamatoria.

Últimamente se ha puesto mucha atención a las propiedades antioxidantes de los flavonoides, causadas por su capacidad para captar radicales de oxígeno. Estos radicales libres de oxígeno y la lipoperoxidación pueden estar involucrados en ciertos estados patológicos, tales como la aterosclerosis, el cáncer o la inflamación crónica y el envejecimiento.

El conocimiento sobre biodisponibilidad y farmacocinética de flavonoides en humanos es indispensable para evaluar el papel benéfico de estos compuestos para la salud.

### Absorción

La capacidad de absorción de los flavonoides por el colon es mucho menor que la del intestino delgado, se absorben bien sin previa hidrólisis por los microorganismos de la flora intestinal, las proteínas de la dieta reducen su absorción.

### Metabolismo

Principalmente en el hígado y la flora intestinal, aunque otros tejidos como el riñón y la pared intestinal también pueden participar. (17).

### Breve descripción del género *Tephrosia*:

El género *Tephrosia* se ubica en la tribu *Milletticeae* de la subfamilia *Papilionoideae* de las leguminosas, tiene más de 400 especies en todos los continentes con excepción de Europa. En América con alrededor de 55-60 especies. Las especies han mostrado una “preferencia” por condiciones templadas a cálido-templadas, con cierta sequía, principalmente en bosques

de *Pinus*, *Quercus* y *Pinus-Quercus*, en lugares abiertos, otras se distribuyen en habitats como los bosques caducifolios, selvas medianas.

Herbácea o arbusto, perennes, ocasionalmente anuales, erectas, postradas o decumbentes. Ramificación, monopódica o dicotómica. Tallos rollizos, apostillados. Hojas simples o pinnadas. estripuladas, estas persistentes o caedizas, foliolos 7-37, peciolulados, nervación prominente, inflorescencias terminales, axilares a opuestas a las hojas. Flores 6-25 mm de largo. Semillas rollinas o reniformes. Inflorescencias siempre axilares, nunca terminales. Inflorescencias laxas, las flores agrupadas a lo largo del eje, cáliz 4-5 mm largo, lóbulos ovados o triangulares (19)



FIGURA 3. *Tephrosia* . (20)

## Planteamiento del problema.

Existen fármacos como son sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la alfa glucosidasa e insulina para el tratamiento del paciente diabético. Sin embargo existe la necesidad de seleccionar mejores tratamientos mediante nuevos componentes con propiedades hipoglicemiantes que puedan evitar las complicaciones, que tengan menor frecuencia de reacciones adversas, que sean más accesibles a la población y que disminuyan la mortalidad por esta causa. Se debe evitar el uso de plantas de las que no se conocen sus propiedades farmacológicas y toxicológicas es por eso que se propone el estudio del efecto de un extracto acuoso de *Tephrosia* en un modelo de ratas con hiperglucemia temporal, ya que este género tiene flavonoides con diversas actividades biológicas que podrían ser prototipos de fármacos.

## Justificación

El trabajo pretende valorar desde el punto de vista científico el efecto de *Tephrosia* en modelo de ratas sanas con hiperglucemia. Debido a que esta planta se utiliza de manera empírica como hipoglucemiante, se pretende que la población no sustituya sus medicamentos por esta, hasta conocer el efecto de los extractos sobre glucosa plasmática.

## Hipótesis

Con la administración de extractos y sustancias provenientes de varias partes de plantas del género *Tephrosia* en un modelo de ratas sanas con hiperglucemia temporal se espera que disminuyan significativamente los valores de glucosa plasmática, para prevenir o retardar las complicaciones agudas y crónicas que se presentan en la diabetes debido a la hiperglucemia

## Objetivo general

Cuantificar el efecto de algunos extractos de plantas del género *Tephrosia* sobre la glucemia en un modelo de ratas con hiperglucemia temporal.

## Objetivo particular

Evaluar el efecto de extractos vegetales sobre los niveles de glucemia, en hiperglucemia temporal inducida experimentalmente en animales de laboratorio, en función del tipo de extracto vegetal probado y del tiempo transcurrido después de su aplicación, por medio de la cuantificación colorimétrica con oxidasa de glucosa.

## Diseño de la investigación

Se realizará un estudio longitudinal y comparativo (26), que tiene como objeto evaluar la glucosa sanguínea en un periodo de tiempo en ratas hiperglucémicas a las que se les administrará extracto de *Tephrosia*, agua o la sustancia pura.

## Criterios

Inclusión: ratas sanas

Exclusión: ratas que no tengan ayuno de 18 horas

Eliminación: ratas lesionadas

## Variables

Dependiente: hiperglucemia

Independientes: dosis, extracto administrado, vía oral o subcutánea y volumen administrado.

## Material y métodos

El material vegetal utilizado para el presente estudio, fue recolectado por el Dr. Oswaldo Téllez Valdés (Instituto de Biología de la UNAM).

Se recolectaron hojas, tallos y raíz de *T. crassifolia* en el Municipio de Compostela en el Estado de Nayarit. Una muestra de esta planta fue depositada en el Herbario Nacional, Instituto de Biología de la UNAM. Voucher No. 13061.

Extracción. El material vegetal seco y molido se extrajo mediante un proceso de maceración con diferentes disolventes en orden de polaridad ascendente, a temperatura ambiente durante 24 horas cada uno y se evaporaron los disolventes por destilación a presión reducida, obteniéndose residuos de color verde oscuro. Por cromatografía en silica gel de los diferentes extractos se logró aislar Crassifolina raíz (A), Hildgartol A (B), Tephromicrocarpanona tallos (C) y Metil hildgartol raíz (E).

De los extractos obtenidos de las partes aéreas y raíces de *T. crassifolia*, aislaron y caracterizaron, flavonoides cuyas estructuras no se encuentran publicadas en la literatura, estos fueron, una flavanona, tephromicrocarpanona (C) y un biflavonoide crassifolina (A). Además, los siguientes flavonoides de estructuras conocidas como Hildgartol A (B) y Metil hildgartol (E). (12)

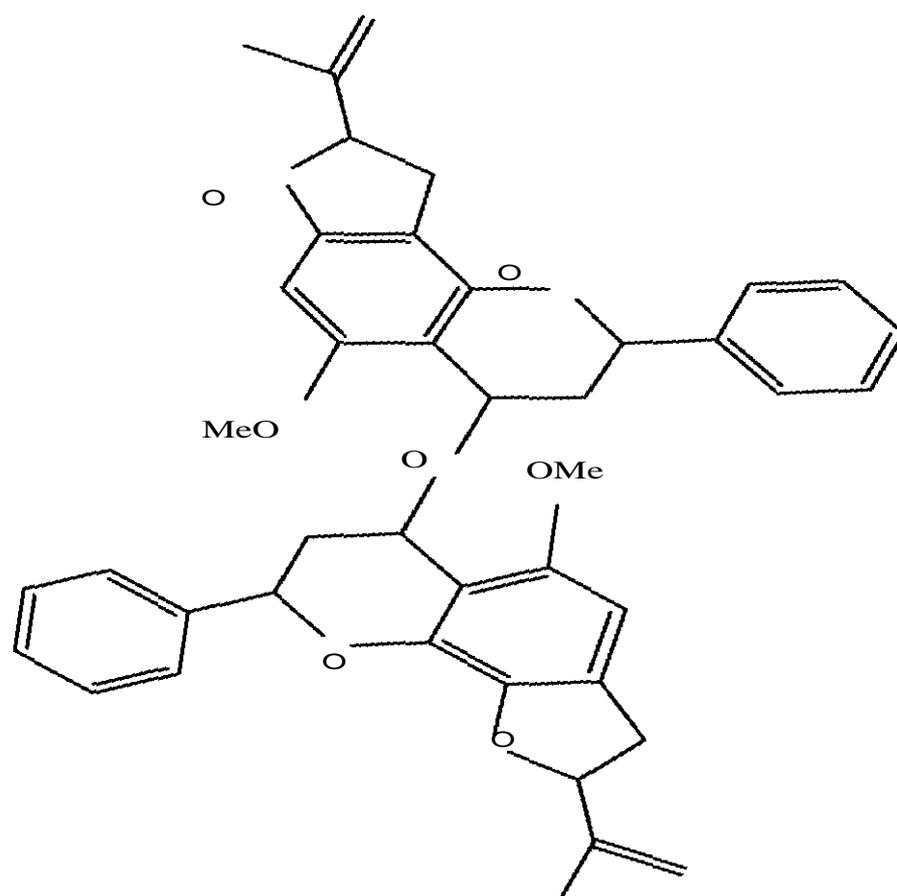
A continuación se incluyen los extractos de las diferentes plantas del género *Tephrosia*, así como las estructuras de los diferentes metabolitos secundarios aislados de ellos.

Extractos de las diferentes plantas del género *Tephrosia*,

CLAVE	MATERIAL VEGETAL
DTMR	Extracto diclorometano de <i>Tephrosia madrensis</i> raíz
AETMR	Extracto acetato de etilo de <i>Tephrosia madrensis</i> raíz
MTMR	Extracto metanólico de <i>Tephrosia madrensis</i> raíz
MTMH	Extracto hexánico de <i>Tephrosia madrensis</i> hojas
CLAVE	MATERIAL VEGETAL: <i>T. crassifolia</i>
A	Crassifolina (raíz)
B	Hildgartol A (raíz)
C	Tephromicrocarpanona (tallos)
E	Metil hildgartol (raíz)
CLAVE	MATERIAL VEGETAL: <i>T. major</i>
D	Metil glabranina (raíz, tallo y hoja)

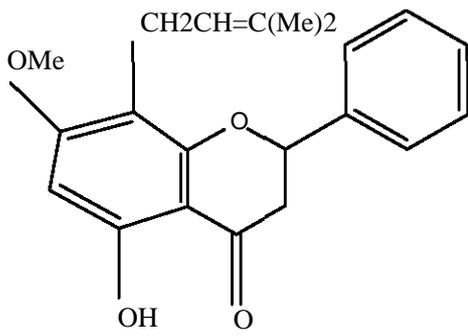
Tabla 1

Extractos y sustancias de plantas del género *Tephrosia* ensayadas en ratas sanas con hiperglucemia temporal.

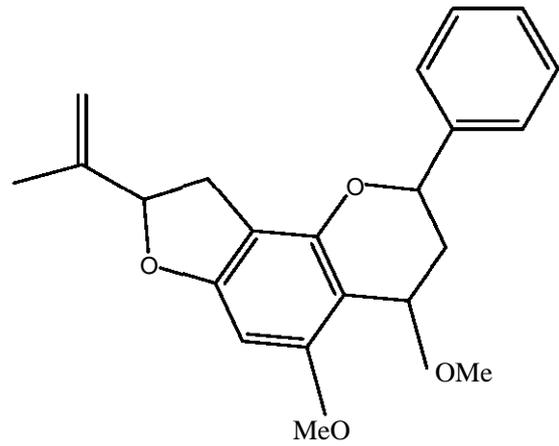


Crassifolina

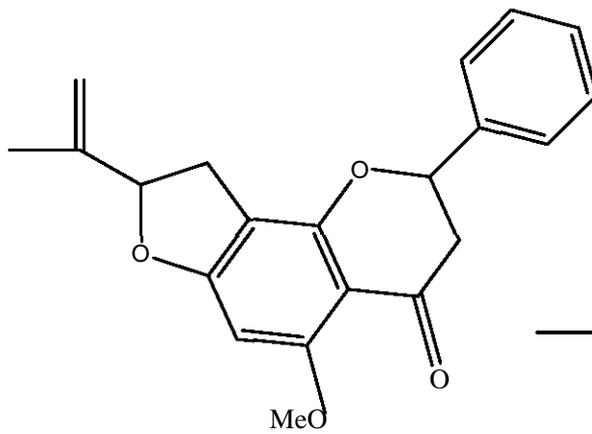
Figura 4. Estructura de la Crassifolina (17)



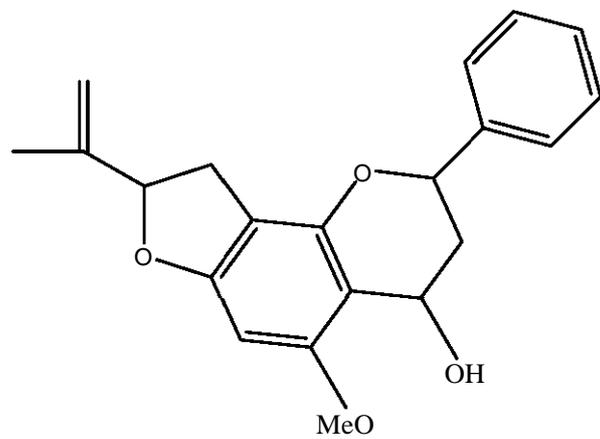
Metil glabranina



Metil hildgartol



Tephromicrocarpanona



Hildgartol

Figura 5. Estruturas de: Metil glabranina, Metilhildgartol, Tephromicrocarpanona e Hildgartol. (17)

## Equipos y Materiales

EQUIPOS	MARCA
Sonicador	ULTRASONIC PROCESSOR
Espectrofotómetro	JENWAY 6305 UV/VIS
Centrifuga	HERMLE.Z233M-2
Balanza analítica	METTLER 480
Baño María	PRECISIÓN CIRCULATING SYSTEM -253
Estufa	MODELO HDP. 334 MAPSA
Vortex - genie	MODEL K-550G
Cronómetro	SPER SCIENTIFIC 810015
Micropipetas	BIOHIT PROLINE 100-1000 uL
	FINNPIPETTE 5-40 UI
	FINNPIPETTE 40-200 UI
Balanza p/ratas	TRIPLE BEAM

MATERIALES	
Jeringa 1 mL	PLASTIPAK
Vaso de precipitados 100mL	PYREX
Matraz volumétrico	PYREX
Tubos de rosca	PYREX
Tubos de plástico	Eppendorf
Pipeta graduada 2 mL	
Tubos de rosca de plástico 12 x 75	
Tubos de vidrio 12 x 75	
Gradillas	
Puntillas	
Tabla de disección	
Estuche de disección	
Sonda gástrica	
Agujas 20 x 32 mm	

Material biológico:

80 Ratas Wistar. Fueron alimentadas con purina y agua ad libitum.

Preparación del extracto acuoso:

Se pesaron 80 mg/Kg del extracto en 4 mL de agua, goma Gathi al 1% y se utilizó el sonicador ULTRASONIC PROCESSOR, para realizar una suspensión, y se administró directamente a los animales.

Método:

Las ratas se sometieron a ayuno de 18 horas previo al estudio:

Se realizó una asignación aleatoria de las ratas en 9 grupos de 5 ratas y en 8 grupos de 4 ratas.

Se marcaron con un tatuaje temporal se pesaron y se realizaron los cálculos para la administración de glucosa

a) Se inyectaron por vía subcutánea al tiempo cero y a los sesenta minutos  
ó b) Se administraron por sonda gástrica.

Para producir una hiperglucemia temporal se les administró una solución de glucosa al 50% (Solución DX-50 Laboratorios PISA S.A. de C.V.

México), se ajustó el volumen para que los animales recibieran 2 g/Kg de peso en cada inyección en el modelo subcutáneo y 2 g/Kg en una dosis única en el modelo vía oral.

Al inicio del ensayo se administró a las ratas lo siguiente: un extracto seco o la sustancia pura a una dosis de 80 mg/Kg de peso con una sonda gástrica, y al grupo control solo agua destilada, en ambos casos un volumen aproximado de 0.5 mL

Las ratas se sangraron de la cola mediante incisión distal y las muestras se colectaron en tubos Eppendorf, se separaron los sueros y se realizó la prueba con oxidasa de glucosa (glicemia enzimática Wiener Lab. Rosario Argentina), con 10µL de la muestra y las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro a 505 nm.

### Fundamento del método

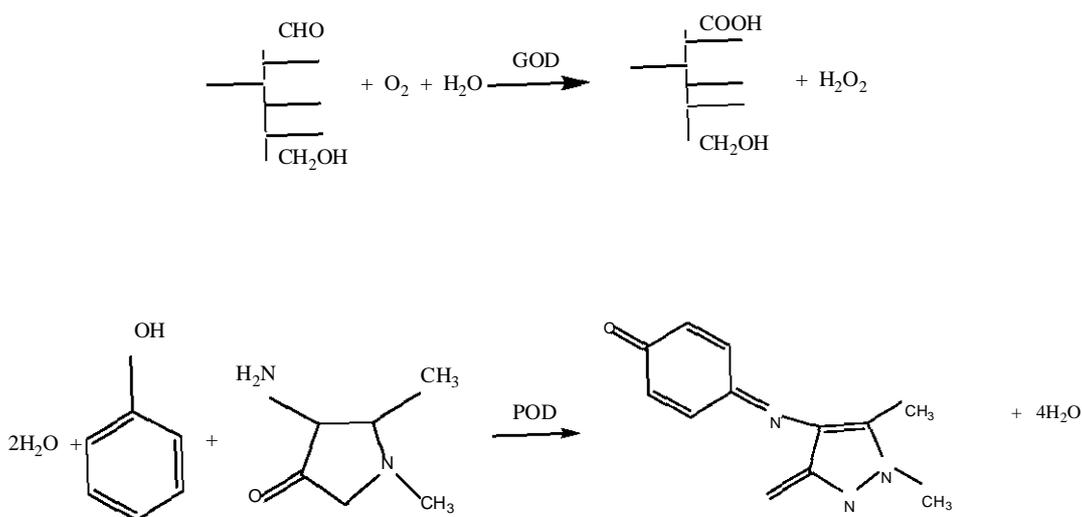


Fig. 6 Reacción del método de oxidasa de glucosa (21)

### Diseño estadístico

Los niveles de glucosa medidos en sangre de ratas con hiperglucemia temporal se muestran en la Tabla 2. La determinación de la glucosa plasmática se realizó en ayuno y a los 60, 120, 180 y 240 minutos en el modelo de vía subcutánea, con lo cual se tiene n=40 mediciones y en el modelo por vía oral la determinación se realiza en ayuno, 60, 120 y 180 minutos, por lo cual n= 32 determinaciones. Los datos se trataron estadísticamente mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences). La significancia de las diferencias entre las medias de los grupos estudiados fue establecida por un análisis de varianza (ANOVA) con un intervalo de confianza de 95%,  $\alpha=0.05$  y  $p<0.05$ .

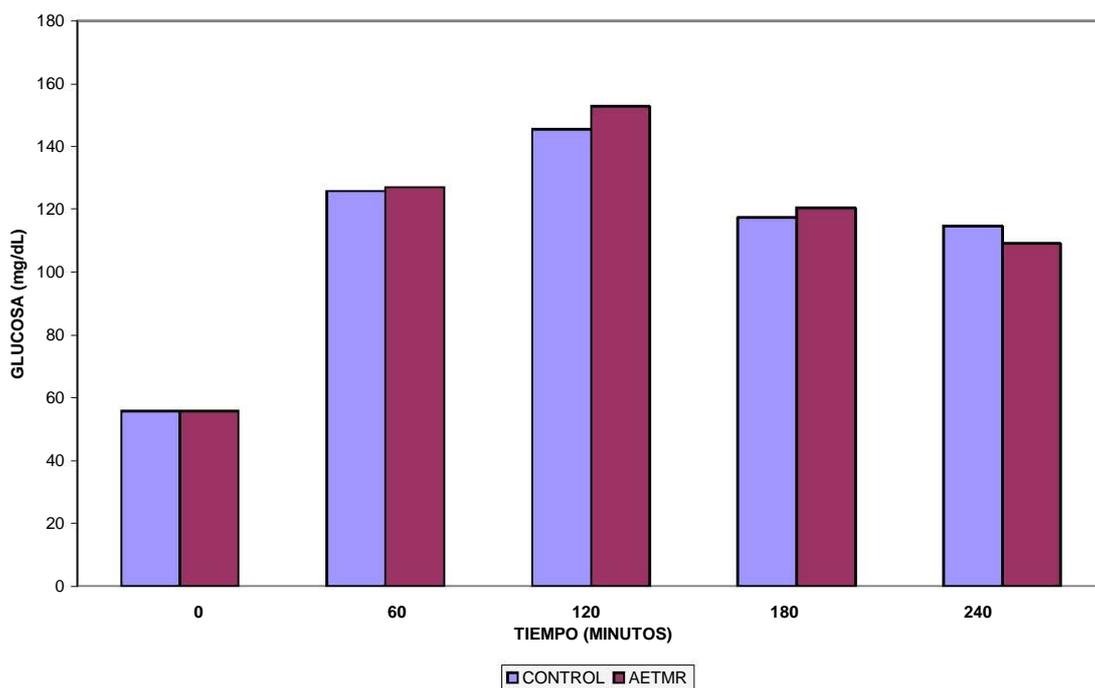
## Resultados

VIA SUBCUTÁNEA (Glucosa mg/dL)				
n=40				
TIEMPO (min)	CONTROL	AETMR	MTMR	DMTR
0	55.55	55.55	55.55	55.55
60	125.82	126.93	119.75	112.72
120	145.47	152.73	152.67	144.32
180	117.32	120.51	112.49	117.61
240	114.72	109.05	105.87	106.88
TIEMPO (min)	CONTROL	E	B	MTMH
0	55.55	55.55	55.55	55.55
60	148.76	124.2	134.94	181.40
120	149.88	172.6	203.60*	212.80*
180	124.71	111.8	134.80	173.00*
240	104.0	110.8	140.60	134.40
VIA ORAL (Glucosa mg/dL)				
n=32				
TIEMPO (min)	CONTROL	A	B	C
0	55.55	55.55	55.55	55.55
60	129.20	131.80	125.40	148.00*
120	112.20	129.00	134.20	136.40
180	101.20	108.00	97.20	98.20
TIEMPO (min)	CONTROL	DTMR	MTMR	D
0	55.55	55.55	55.55	55.55
60	110.80	123.40*	105.6	100.6
120	99.80	124.40	128.8	109.2
180	72.80	81.00	116.00*	103.0*

Tabla 2: Efecto de la planta del género *Tephrosia* sobre los niveles plasmáticos de glucemia en ratas sanas con hiperglucemia

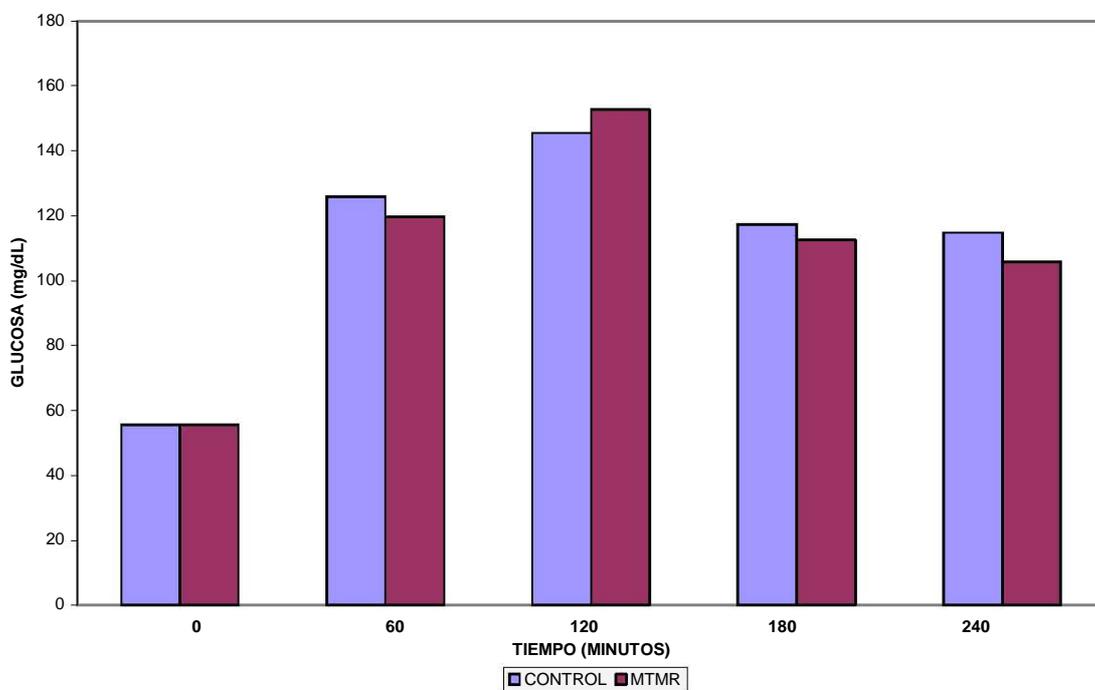
- Estadísticamente significativo  $p < 0.05$

EFFECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



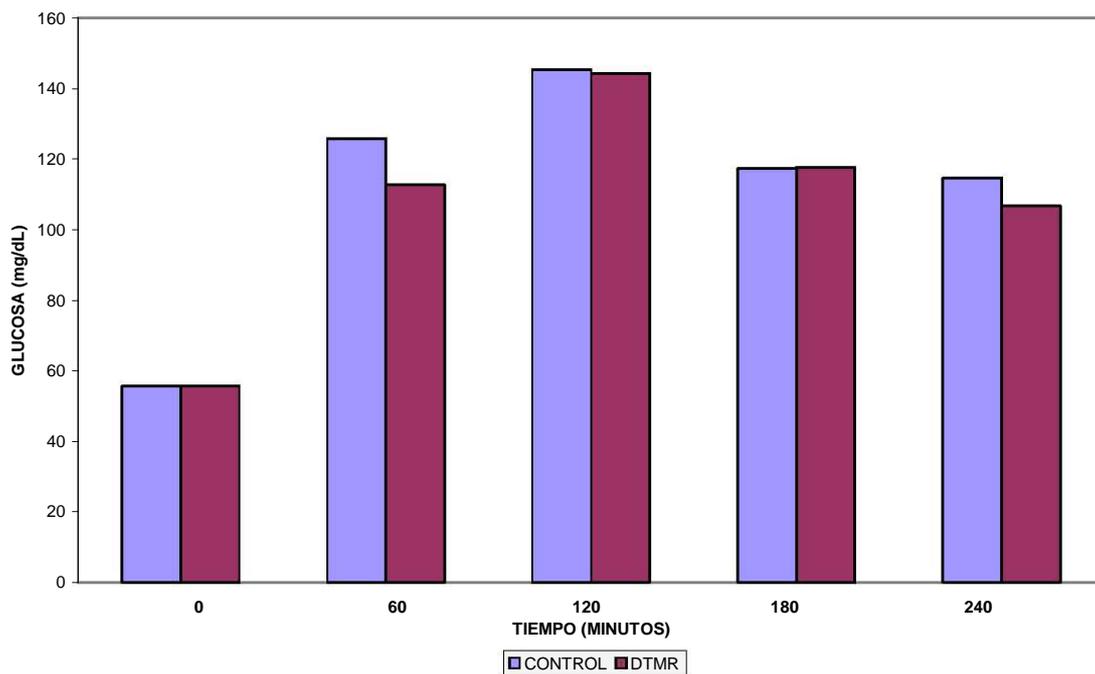
Gráfica 1:  
Efecto de extracto de Acetato de Etilo de raíz de *Tephrosia madrensis* sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFFECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



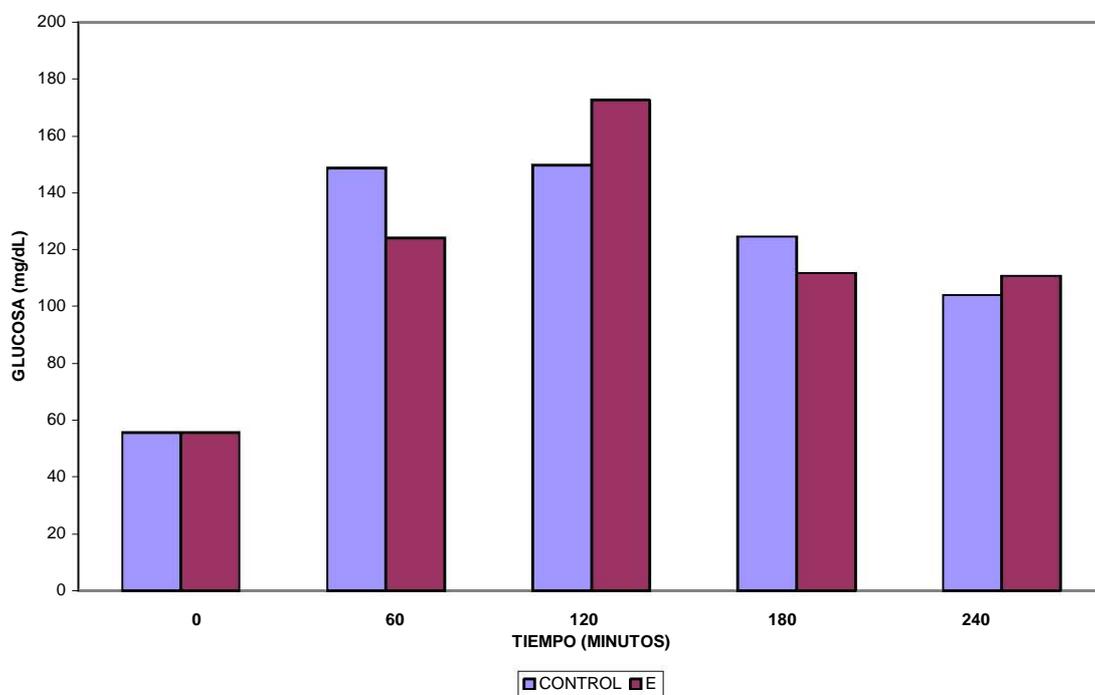
Gráfica 2:  
Efecto de extracto de metanólico de raíz de *Tephrosia madrensis* sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



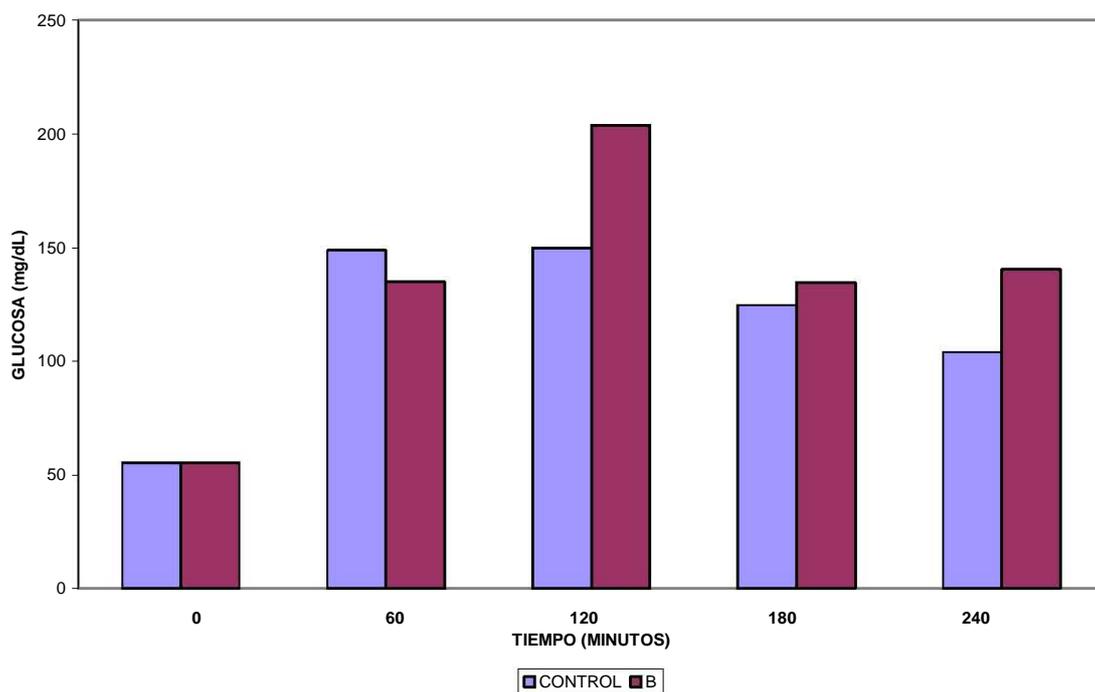
Gráfica 3:  
Efecto de extracto diclorometano de raíz de *Tephrosia madrensis* sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



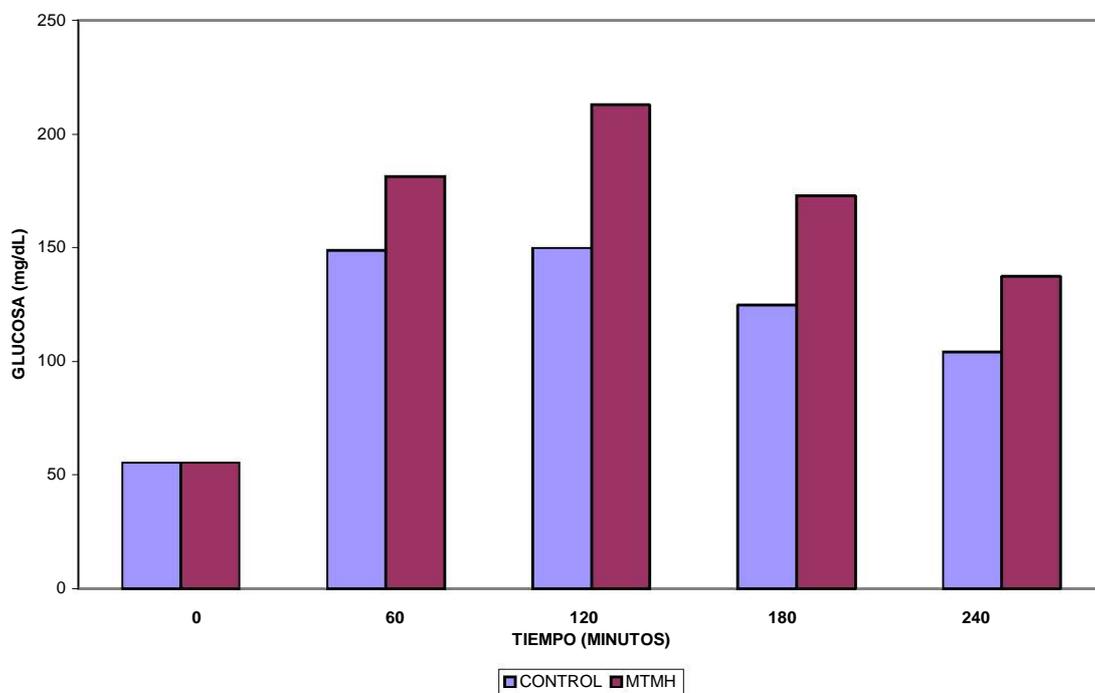
Gráfica 4:  
Efecto de extracto de Metilhildgartol sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



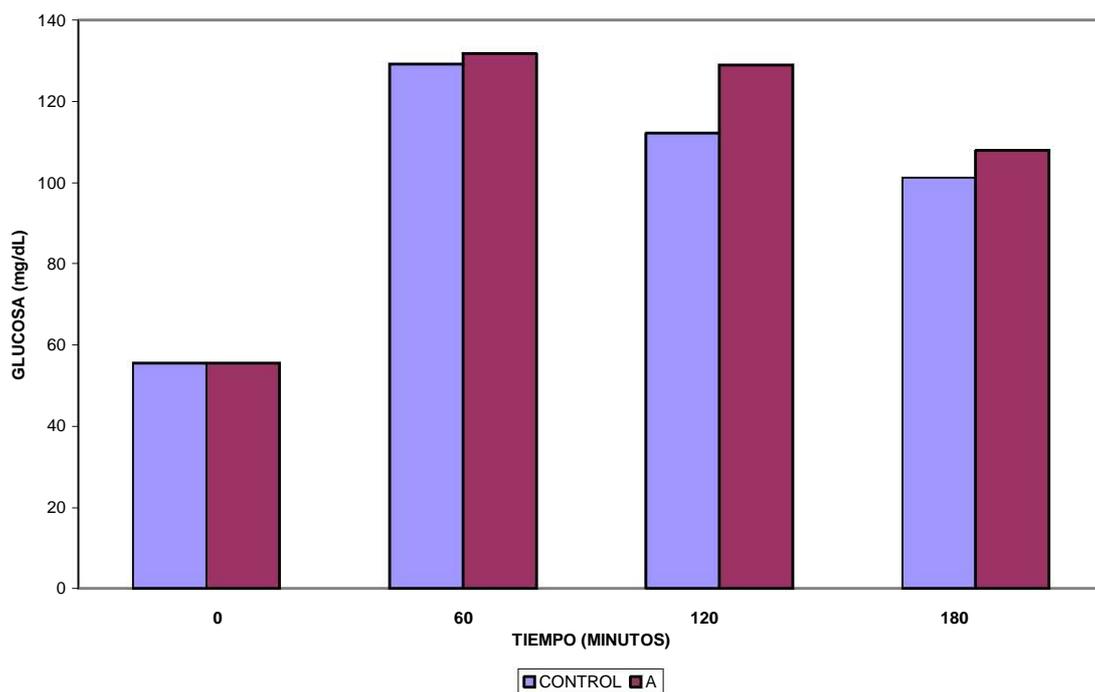
Gráfica 5:  
Efecto de extracto de Hildgartol A sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



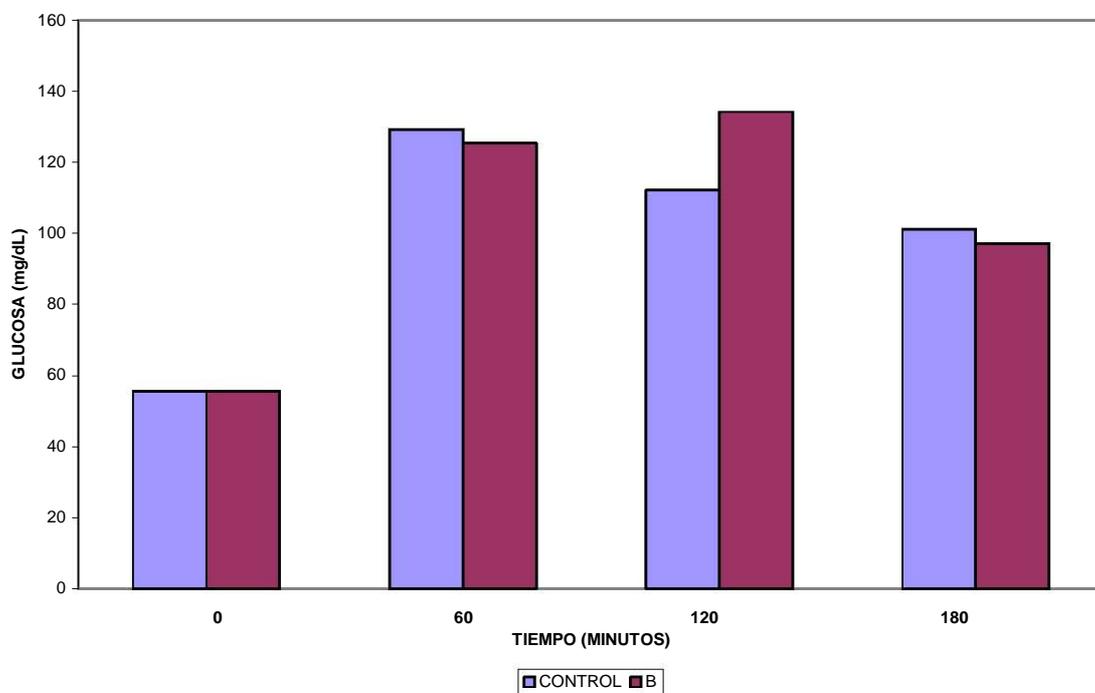
Gráfica 6:  
Efecto de extracto hexánico de hojas de *Tephrosia madrensis* sobre niveles de glucosa vía oral en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE Tephrosia EN RATAS HIPERGLICEMICAS



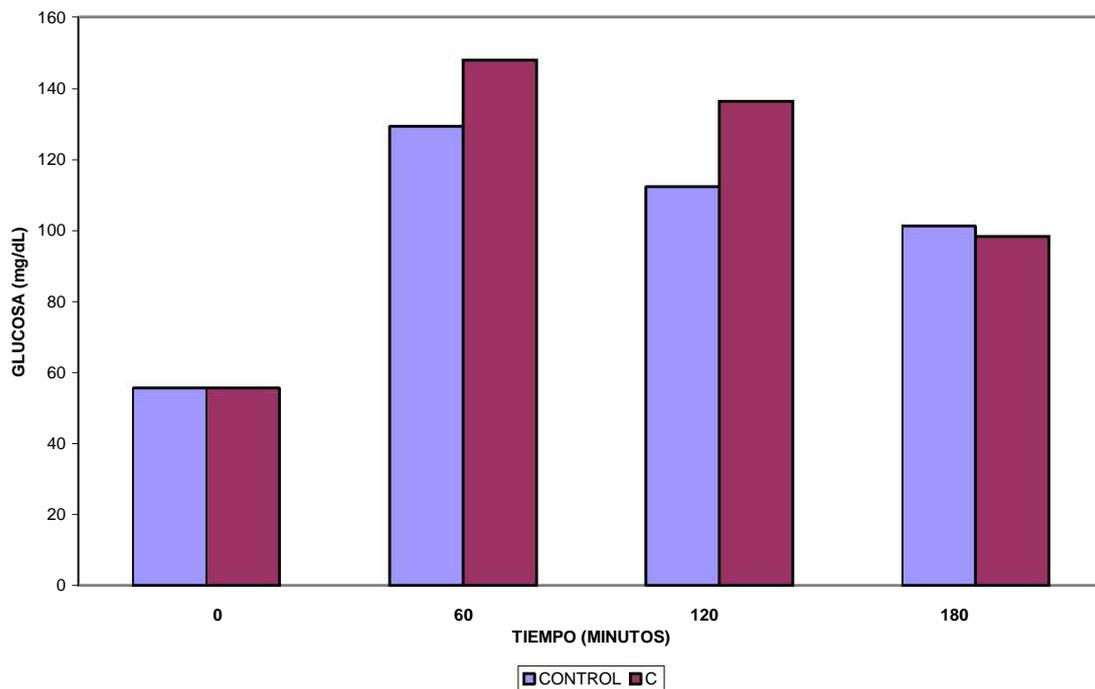
Gráfica 7:  
Efecto de extracto de Crassifolina de raíz sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE Tephrosia EN RATAS HIPERGLICEMICAS



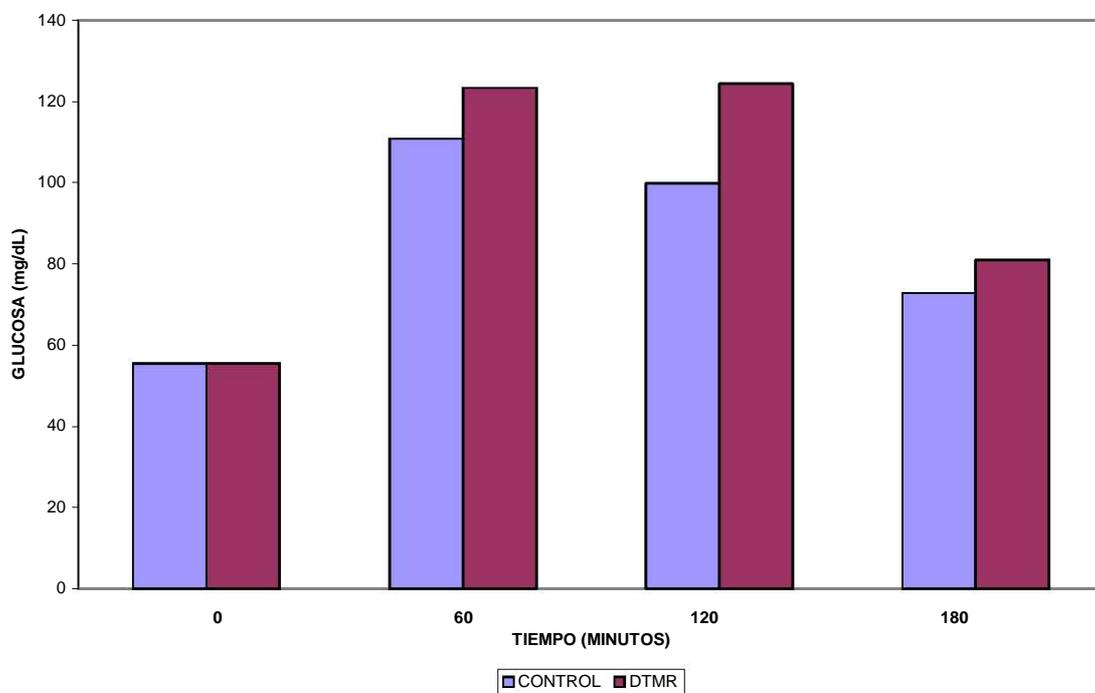
Gráfica 8:  
Efecto de extracto de Hildgartol A sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE Tephrosia EN RATAS HIPERGLICEMICAS



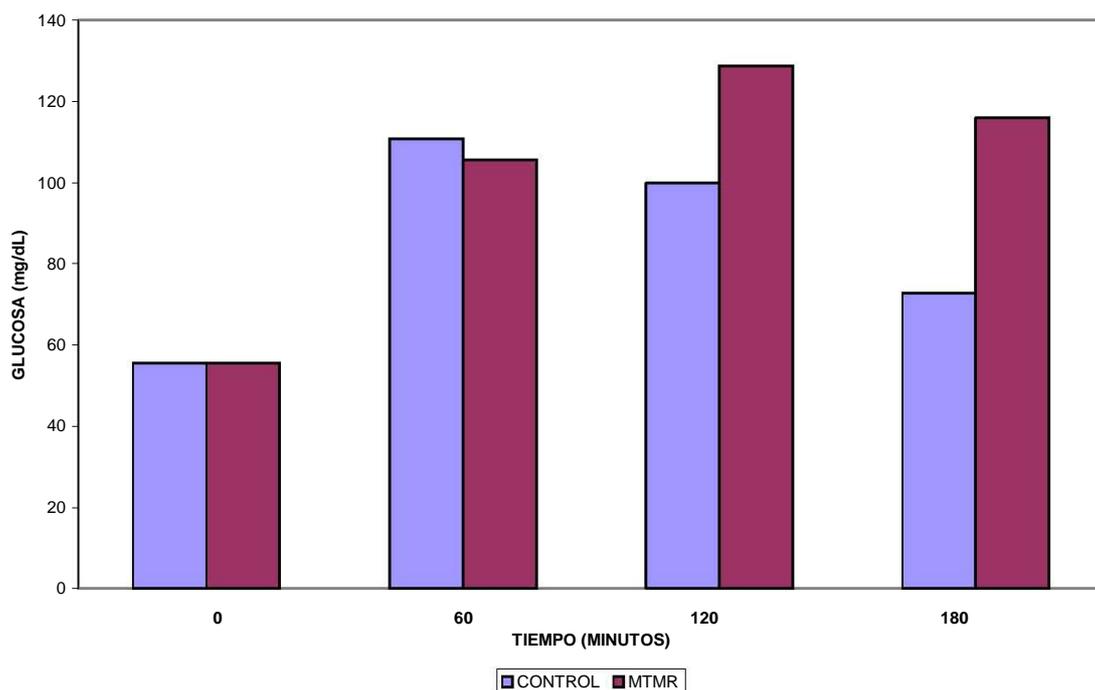
Gráfica 9:  
Efecto de extracto de Tephromicrocarpona sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFEECTO DE Tephrosia EN RATAS HIPERGLICEMICAS



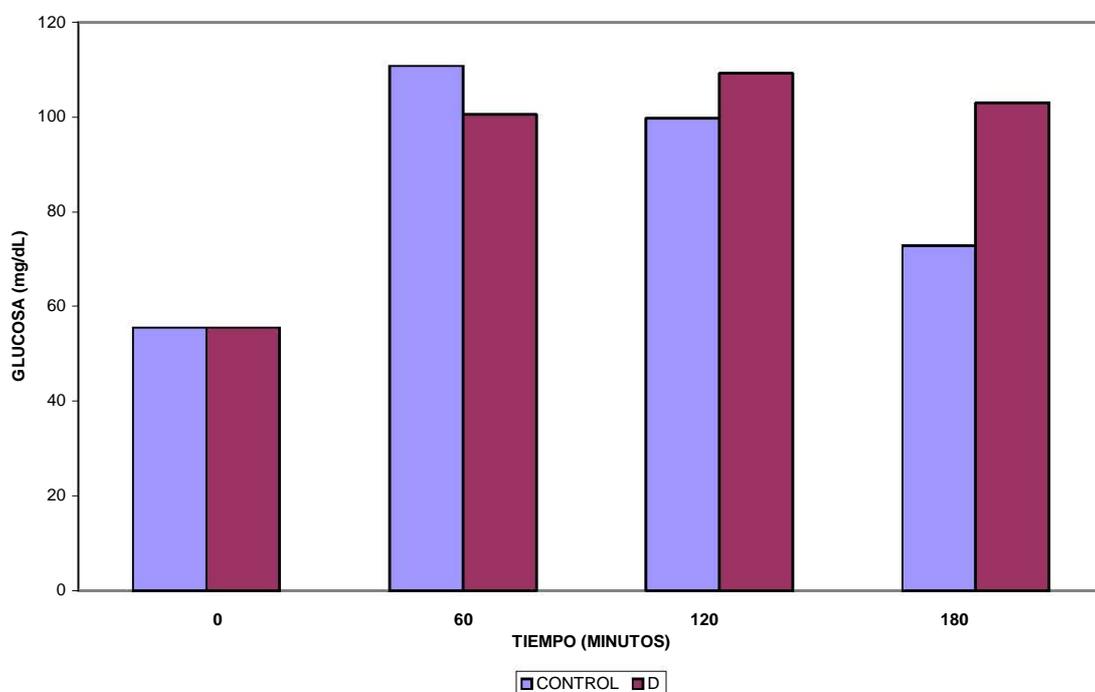
Gráfica 10:  
Efecto de extracto de diclorometano de raíz de Tephrosia madrensis sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

EFFECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS

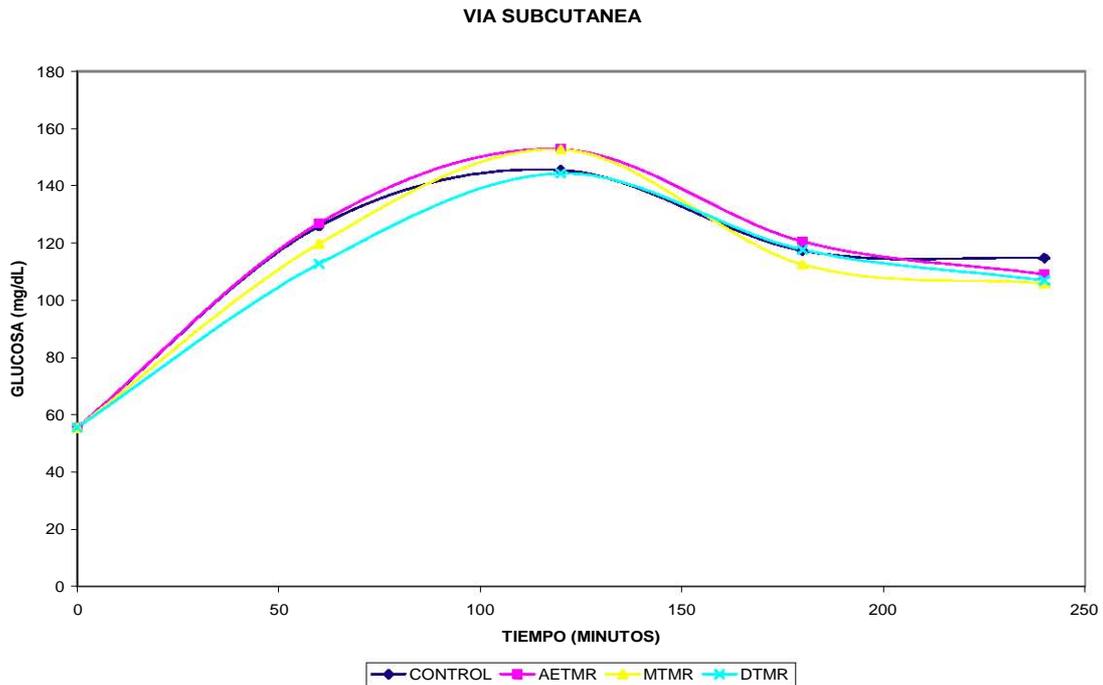


Gráfica 11:  
Efecto de extracto metanólico de raíz de *Tephrosia madrensis* sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.

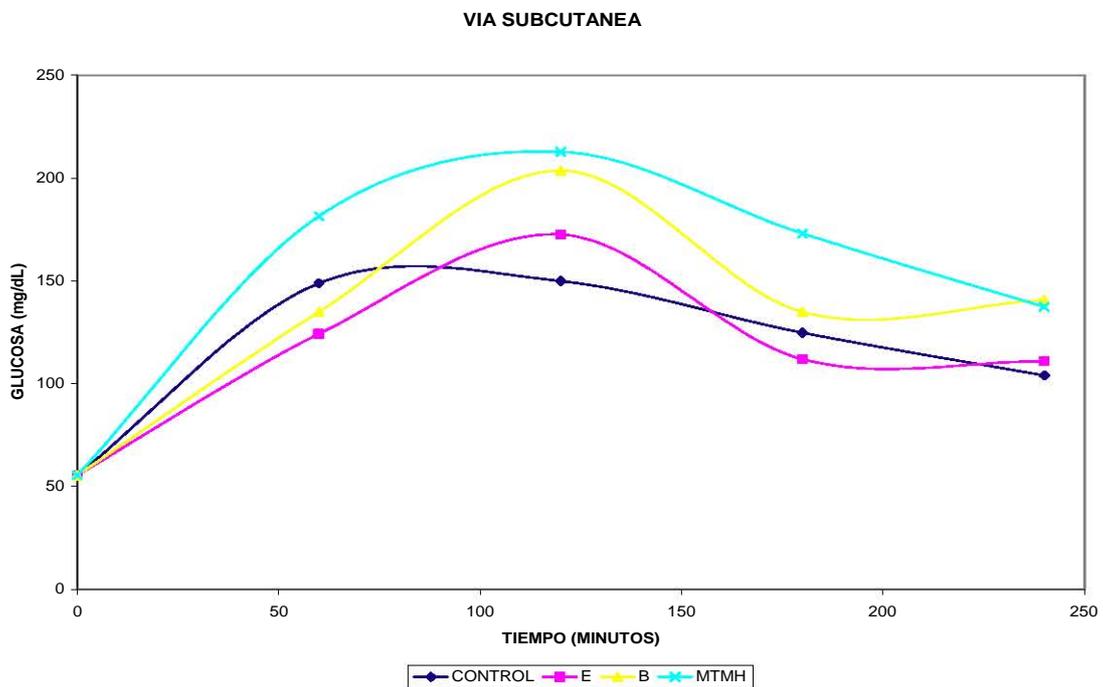
EFFECTO DE *Tephrosia* EN RATAS HIPERGLICEMICAS



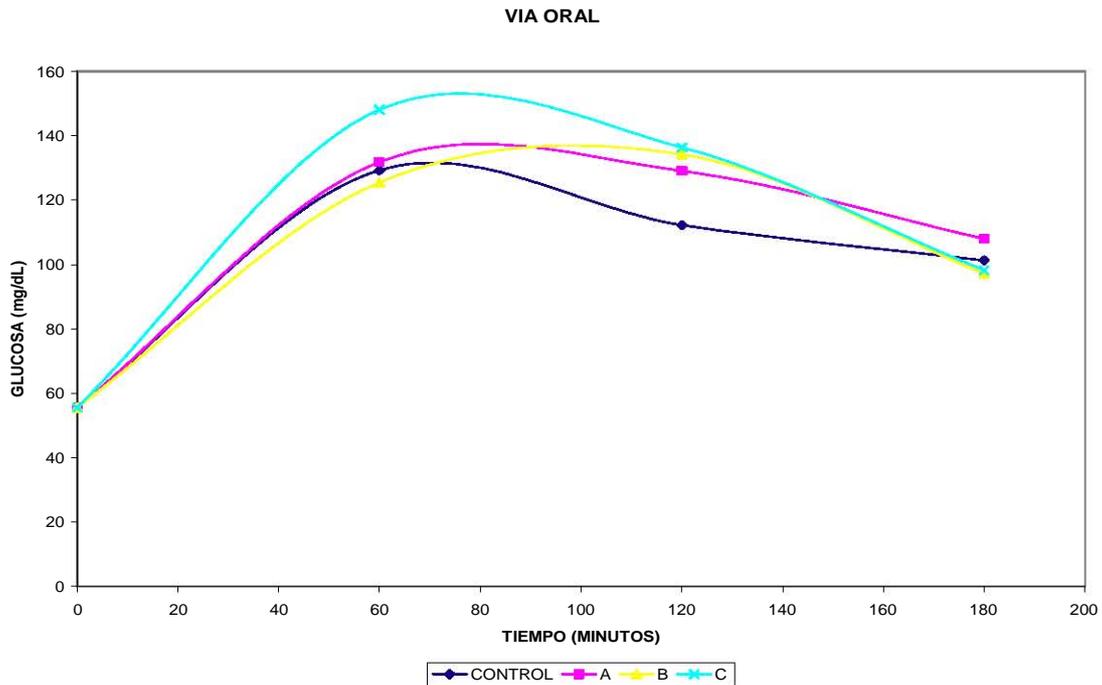
Gráfica 12:  
Efecto de extracto de Metilglabranina sobre niveles de glucosa sanguínea en ratas con hiperglucemia temporal.



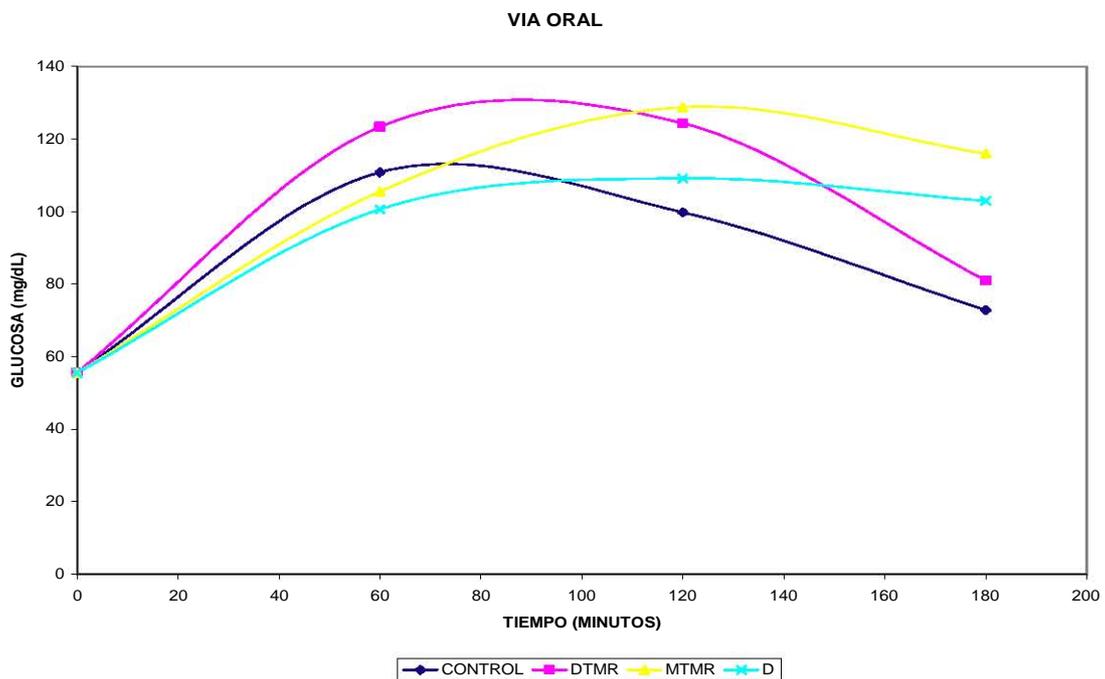
Gráfica 13:  
Efecto de los extractos de raíz de *T. madrensis* en acetato de etilo, metanol, diclorometano y control de agua en un modelo de ratas sanas con hiperglucemia temporal.



Gráfica 14:  
Efecto de Metilhildgartol, Hildgartol A, extracto hexánico de hojas de *T. madrensis* y control de agua en un modelo de ratas sanas con hiperglucemia temporal.



Gráfica 15:  
Efecto de las sustancias Crassifolina, Hildgartol A, Tephromicrocarponona y control de agua en un modelo de ratas sanas con hiperglucemia temporal.



Gráfica 16:  
Efecto de los extractos de raíz de *T. madrensis* en diclorometano y etanol, sustancia Metilglabranina y control de agua en un modelo de ratas sanas con hiperglucemia temporal.

## Resultados

Como se puede observar en la grafica No. 5, el extracto de Hildgartol A incrementó el nivel sérico de glucosa de 134 a 203 mg/dL a los 120 minutos y en el extracto hexánico de hojas de *Tephrosia madrensis* de 181 mg/dL a los 60 minutos a 212 mg/dL a los 120 minutos, en este mismo extracto a los 180 minutos se obtuvo una concentración de glucosa de 173 mg/dL (Gráfica 6).

Los niveles de glucosa sanguínea medidos después de la administración oral de Tephromicrocarpona (tallos) son hiperglucemiantes a los 60 minutos, obteniendo una concentración plasmática de glucosa de 148 mg/dL a este mismo tiempo el control mostró una concentración de 129 mg/dL, como observamos en la Gráfica No. 9.

El extracto diclorometano de raíz de *Tephrosia madrensis* incrementó significativamente los niveles de glucosa sanguínea de 55 mg/dL a 123 mg/dL a los 60 minutos (Gráfica 10).

Los extractos metanólico de raíz de *Tephrosia madrensis* y Metilglabranina tienen valores de glucosa de 116 y 103 mg/dL, respectivamente comparados con el control de 72 mg/dL,  $P < 0.05$ , Gráfica 11 y 12.

El pico máximo de glucosa se encontró a los 120 minutos para los extractos de raíz de *Tephrosia madrensis* (metanólico, acetato de etilo y diclorometano) y también en metilhildgartol, Hildgartol A y metilglabranina, así como en el extracto hexanico de hojas de *Tephrosia madrensis* como observamos en las Gráficas 13, 14, 15 y 16. Crassifolina y Tephromicrocarpona tienen un pico hiperglucémico a los 60 minutos (Gráfica 15). Una vez alcanzado el pico máximo disminuyen los valores de glucosa gradualmente sin regresar al valor basal en el tiempo de estudio.

El hildgartol A, el extracto diclorometano de raíz de *Tephrosia madrensis* y el extracto metanólico de raíz de *Tephrosia madrensis* se ensayaron en ambos modelos en el Hildgartol A en la administración de glucosa subcutánea existe diferencia estadística significativa  $P < 0.05$  (Gráfica 14) y el extracto diclorometano y metanólico de *Tephrosia madrensis* raíz tienen diferencia estadística significativa comparados con el grupo control sólo en la administración de glucosa vía oral (Gráfica 16)

## Discusión

Los niveles de glucosa sanguínea obtenidos en las ratas a las que se les administró Hildgartol A, a los 120 minutos y extracto hexánico de hojas de *Tephrosia madrensis* a los 120 y 180 minutos tienen un marcado efecto hiperglucemiante en el modelo de inducción de hiperglucemia por la vía subcutánea ( $P < 0.05$ ). Los efectos de Tephromicrocarponona a los 60 minutos, el extracto diclorometánico de raíz de *Tephrosia madrensis* a los 60 minutos, el extracto metanólico de raíz de *Tephrosia madrensis* a los 180 minutos y metilglabranina a los 180 minutos tienen una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. Algunas plantas del género *Tephrosia* son utilizadas en forma tradicional para el tratamiento de diabetes. Sin embargo durante un estudio efectuado en ratas sanas con hiperglucemia temporal, se observó un efecto hiperglucemiante de Hildgartol A, extracto hexánico de *Tephrosia madrensis* hojas, Tephromicrocarponona (tallos), extracto diclorometano de *Tephrosia madrensis* (raíz), extracto metanólico de *Tephrosia madrensis* (raíz) y metilglabranina. Compuestos como los corticoesteroides inducen hiperglucemia vía gluconeogénesis, por estimulación del hígado a sintetizar glucosa a partir de aminoácidos y glicerol y en la periferia disminuyen la utilización de glucosa e incrementa el catabolismo de proteínas con lo que proporciona aminoácidos para la gluconeogénesis.

(10) Es conveniente realizar estudios para determinar el mecanismo de acción exacto por el cual los extractos y sustancias ocasionan un efecto hiperglucemiante. Un gran número de medicamentos genera hiperglucemia en individuos normales o altera el control metabólico de los diabéticos. Muchos de esos son compuestos con efectos directos sobre tejidos periféricos que contrarrestan las acciones de la insulina; por ejemplo la adrenalina. (10) Otros fármacos causan hiperglucemia al inhibir de manera directa la secreción de insulina (fenilhidantoína, clonidina, bloqueadores de los canales de calcio) o de manera indirecta por medio de la disminución de potasio (diuréticos) (10). El diazóxido inhibe la liberación de insulina por el páncreas, probablemente por la apertura de los canales de potasio en las membranas de las células  $\beta$  (9).

Se utilizaron dos modelos experimentales, en la vía oral por la absorción que acontece en la mucosa del estómago y en el intestino. Usualmente en el primer caso, por un proceso de difusión pasiva, condicionado por la naturaleza de la sustancia y por la diferencias de pH, los ácidos débiles encuentran en el jugo gástrico, un medio adecuado para su absorción. La mayoría de los fármacos son bases y se absorben mejor en el medio intestinal. En el segundo caso, la enorme superficie de las vellosidades y microvellosidades del íleon, y la gran vascularización del epitelio de la mucosa intestinal son decisivas. La presencia de sales biliares favorece la absorción de sustancias liposolubles. La absorción intestinal depende en muy pocos casos de transportadores, pero los monosacáridos atraviesan la mucosa intestinal por transporte activo.

La absorción de los fármacos administrados por vía oral esta condicionada por el tiempo de contacto del compuesto con las distintas mucosas del aparato gastrointestinal. El rápido vaciamiento gástrico puede dificultar el proceso de absorción. Una parte apreciable del fármaco puede

destruirse con el pH del estómago. (22) Otros factores condicionan la absorción: forma líquida del fármaco, presencia de comida, edad. Cabe destacar la influencia de las enzimas intestinales sobre algunos medicamentos de naturaleza polipeptídica que son hidrolizados por los fermentos pancreáticos, por lo tanto estos compuestos carecen de actividad cuando se administran por vía oral. Las venas que drenan la mucosa intestinal son afluentes a la vena porta y, por ello, los fármacos llegan al hígado y sufren un proceso de metabolismo hepático antes de alcanzar la circulación sistémica y los tejidos. Algunos compuestos que se excretan por la bilis y vuelven a absorberse en el intestino; sufren recirculación enterohepática. (22).

En el caso de la vía subcutánea el fármaco se inyecta debajo de la piel, desde donde difunde a través del tejido conectivo y penetra en el torrente circulatorio. La absorción podría llevarse a cabo por un proceso de difusión simple o a través de los poros de la membrana del endotelio capilar, pero estos últimos permiten la difusión indiscriminada de las moléculas sin tener en cuenta su liposolubilidad. Las soluciones deben ser neutras e isotónicas, en caso contrario se puede provocar irritación, dolor y necrosis. El flujo sanguíneo condiciona la absorción y, como suele ser menor que en el territorio muscular, la absorción es generalmente más lenta que por la vía intramuscular, aunque más rápida que por la vía oral. La velocidad de absorción subcutánea es constante y asegura un efecto sostenido. La velocidad de entrada a la circulación puede acelerarse provocando vasodilatación y aumenta el flujo mediante calor, masaje o ejercicio. (22)

No se puede afirmar con los modelos usados, que estas plantas no tengan actividad hipoglucemiante. Algunas plantas antidiabéticas sólo tienen actividad hipoglucemiante cuando se consideran en estudios

crónicos, probablemente porque la sustancia hipoglucemiante tiene que estar en alta concentración en el cuerpo (23).

Algunas de las plantas utilizadas como antidiabéticas, realmente no tienen efecto hipoglucemiante. En este caso la disminución de la glucemia podría ser explicada por una dieta baja en carbohidratos en el paciente diabético y por un aumento de la actividad física. En algunos casos varias plantas son administradas juntas, en mezclas y todas ellas son conocidas como plantas antidiabéticas. En 1984 Pérez y colaboradores reportaron los efectos hipoglucemiantes de *Turnera diffusa*, *Eysenhardtia polystachia*, *Parmentiera edulis* y *Bidens pilosa*, pero no obstante, los resultados con las plantas son contradictorios. Esto puede ser por el uso simultáneo de diferentes especies de plantas. En México son muchos los ejemplos de diferentes especies de plantas con idénticos nombres populares. (26)

En un estudio efectuado durante 1989, Frati-Munari y colaboradores encontraron que el extracto deshidratado de nopal *Opuntia ficus-indica*, sobre la glucosa de voluntarios sanos y pacientes diabéticos no insulino dependientes, y encontró que solo en sujetos sanos la *Opuntia ficus-indica* tiene actividad hiperglucemiante probablemente por el alto contenido de fibra (27)

El uso de terapias alternativas para el tratamiento de diabetes incluye infusiones preparados de diferentes vegetales en Brasil, Porto Alegre, se prepara un té con hojas de *Syzygium cumini* o *Syzygium jambos*, se reportado su uso frecuente en pacientes diabéticos, y un estudio en paralelo con placebo y té preparado de hojas de *Syzygium cumini* no presentó efecto antihiperglucémico en 30 voluntarios jóvenes no diabéticos, en animales experimentales se estudio el extracto crudo de hojas administrado

2 semanas sobre glucosa post-prandial los niveles de glucosa de ratas normales y ratas con diabetes inducida por estreptozotocina y no se encontró efecto antihiper glucémico en ambos (25).

### Conclusiones:

Los resultados obtenidos son hiperglucémicos para Hildgartol A, extracto hexánico de *Tephrosia madrensis* hojas, Tephromicrocarponona (tallos), extracto diclorometano de *Tephrosia madrensis* (raíz), extracto metanólico de *Tephrosia madrensis* (raíz) y metilglabranina. Se puede concluir que varios extractos y sustancias puras de plantas del género *Tephrosia* solo mostraron actividad hiperglucemiante en los modelos experimentales utilizados.

### Recomendaciones:

No se recomienda usar las infusiones del género *Tephrosia* como tratamiento de la diabetes debido a que no se le encontró actividad hipoglicemiante. Y si se recomienda usar únicamente plantas de las cuales existan estudios farmacológicos y toxicológicos.

Se sugiere realizar modelos en los que la planta se utilice completa o en mezclas, por ejemplo: hojas – tallo, tallo – raíz, hojas – raíz y hojas- tallo – raíz, ya que algunas plantas solo funcionan de esta manera.

## Bibliografía:

- 1) Pierre AD, Menjívar RA, Araujo PG, Vieyra AJ. *Prevención de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006. No 2.
- 2) Tortora GJ. *Principios de anatomía y fisiología*. 3ª ed. México: Harla, 1981: 513-515.
- 3) Don W, Faw F. *Tratado de histología*. 12ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill, 1988: 755.
- 4) <http://www.besthealth.com/besthealth/surgey/spanish/pages/images/13990.jpg> (consulta:04 Septiembre 2007)
- 5) Secretaría de Salud. Proyecto de modificación a la norma oficial mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. *Rev. Med IMSS* 2000; 38(6): 477-495.
- 6) Anderson SC, Cockayne S. *Química clínica*. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1995: 149-250.
- 7) Guzmán JN, Madrigal BE. *Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus*. México: Bioquímica, 2003: 14-23, 28.
- 8) Chávez R, De la Vega R, De la vega E, Ramos M. Hipoglucemiantes orales: propiedades farmacológicas y usos terapéuticos. *Revista de Posgrado de la cátedra vía medicina*. 106.2002: 8-12.
- 9) Bertram G. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. México: Manual moderno, 2005:178.
- 10) Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11a. ed. USA: McGraw-Hill, 2006: 1597 – 1598.

- 11) Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996: 1581-1611.
- 12) [http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/gua/diabetes/images/fig\\_4a.gif](http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/gua/diabetes/images/fig_4a.gif) (consulta: 04 septiembre 2007)
- 13) Guyton AC. Insulina, glucagón y diabetes mellitus: *Tratado de fisiología médica*. 10ª ed. España: McGraw-Hill Interamericana, 2001: 1063-1079.
- 14) Cotran RS, Kumar VS, Robbins SL. *Patología estructural y funcional*. 6ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000: 941.
- 15) Berne MR, Genut SM, Koeppen BM, Kutchai HC, Levy MN, Murphy RA et al. *Fisiología*. 3ª ed. España: Harcourt, 2002: 508-517.
- 16) Peña DA, Arroyo BA, Gómez PA, Tapia IR. *Los caminos metabólicos de los hidratos de carbono*. 2ª ed. México: Limusa-Noriega, 2004: 249-281.
- 17) Gómez GF. *Plantas mexicanas género Tephrosia*. México: Instituto de Química, 2001: 7-36.
- 18) [http://www.pue.vollap.mx/./7Etesis/lat/rocha\\_i\\_/capitulo1.pdf](http://www.pue.vollap.mx/./7Etesis/lat/rocha_i_/capitulo1.pdf)  
(Consulta: 04 abril 2007)
- 19) Téllez, O. El género *Tephrosia* (Leguminosae) en Oaxaca. Tesis de Licenciatura, Facultad de ciencias Biología, UNAM, México, D. F. 1986: 1-2, 20-23.
- 20) [http://spectrum.troy.edu/-diamond/pikepics/tephrosia\\_virginiana.jpg](http://spectrum.troy.edu/-diamond/pikepics/tephrosia_virginiana.jpg)  
(Consulta: 04 septiembre 20007) .
- 21) Sonnenwirth AC, Jarett L. Métodos diagnósticos del laboratorio clínico 8ª ed. Buenos Aires: Medica Panamericana, 1986: 210

- 22) Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. *Farmacología básica y clínica*. 17a ed. Madrid: Médica panamericana, 2005: 22-25.
- 23) Alarcon FJ, Roman R, Pérez S, Aguilar A, Contreras CC, Flores JL. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 61(1998)101-110.
- 24) Meyers F, Jawetz E, Goldfren A: *Farmacología clínica*. México: El manual moderno, S.A., 1982: 377.
- 25) Coimbra C, Rava C, Mallman P, Melchior R, Argenta R, Anselmi F, Rejane C, Almeida Ch, Danni F. Absence of antihyperglycemic effect of jambolan in experimental and clinical models. *Journal of Ethnopharmacology* 71 (2000)343-347.
- 26) Pérez et al citado en: Alarcon FJ, Roman R, Pérez S, Aguilar A, Contreras CC, Flores JL. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 61(1998)101-110.
- 27) Frant-Murati citado en: Alarcon FJ, Roman R, Pérez S, Aguilar A, Contreras CC, Flores JL. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 61(1998)101-110.