

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS

Efecto hipoglucemiante del extracto metanólico de *Phoradendron californicum* en ratas wistar diabético inducidas



TESIS

Que para obtener el grado de
Químico Biólogo Clínico

Presenta:

Cristian Vazquez Silvas

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar el trabajo de Tesis de **Cristian Vazquez Silvas**, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Químico Biólogo Clínico, otorgado por la Universidad de Sonora, Unidad Regional Norte, Campus Caborca.

Presidente

Dra. Dora Edith Valencia Rivera

Secretario

Dr. Iván Anduro Corona

Vocal

Dr. Jesús Ortega García

Suplente

M.C Ramón Efraín Lugo Sepúlveda

DEDICATORIAS

A Dios:

Por acompañarme y guiarme durante toda mi carrera, por darme fortaleza en los momentos difíciles y bendecirme cada día, por permitirme concluir esta etapa llena de conocimientos, aprendizajes, experiencias y felicidad.

A mis padres:

Víctor y Julieta, porque han creído en mí y me han sacado siempre adelante sin importar las circunstancias, siendo para mí un ejemplo a seguir, por apoyarme durante toda mi carrera, por estar presentes en los momentos difíciles y estar orgullosos de mí, han sido una parte fundamental de mi desarrollo y lo serán siempre en mi futuro, va por ustedes, porque que lo valen, porque los admiro y siempre les estaré agradecido por lo que han hecho por mí.

A mi hermana:

Magaly, que a pesar de no estar presente sé que te sentirás orgullosa de mí, de lo que he logrado y de lo que quiero lograr, gracias hermana te quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora, Campus Caborca por haber sido mi Alma Mater durante toda mi carrera, por darme la oportunidad de prepararme académicamente, y al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. por recibirme durante parte de mi trabajo de tesis.

Le agradezco a la **Dra. Dora Edith Valencia Rivera**, por la confianza, consejos, paciencia y apoyo durante el tiempo que ha sido mi maestra, además de tutora y sobre todo, durante el tiempo que ha sido mi asesora de tesis. Por haber compartido sus conocimientos conmigo y ayudarme en mi formación profesional, gracias maestra.

Le agradezco al **Dr. Iván Anduro Corona**, por confiar en mí, por tenerme paciencia y recibirme en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. durante la parte experimental de mi tesis, por enseñarme como se trabaja en un laboratorio de Biología molecular y por hacer de mi estancia una experiencia muy agradable y llena de aprendizaje.

Al **Dr. Jesús Ortega García** y al **M.C. Ramón Efraín Lugo Sepúlveda** por ser mis asesores y mis maestros durante mi carrera.

A la maestra **Yessica Enciso Martínez** por recibirme y aguantarme cada vez que iba al laboratorio, por ayudarme en todo lo que podía, por ser un ejemplo para mí, por ser como mi segunda madre, por todos los momentos muy agradables y graciosos que pase en el laboratorio, le estoy y siempre le estaré muy agradecido por todo lo que hizo por mí, muchas gracias maestra.

A mis compañeros Mario, Armando, Damaris, Iván, Omar, Ávila, Agustín, Ana, Miriam, Lolita por ser mis compañeros durante toda la carrera y por todos los momentos de risa que vivimos juntos.

CONTENIDO

	Página
DEDICATORIAS	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABLAS	viii
ABREVIATURAS	ix
RESUMEN	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Generalidades de Diabetes Mellitus	3
2.1.1 Criterios para el diagnóstico de Diabetes mellitus.....	4
2.1.2 Diabetes mellitus tipo 1	5
2.1.3 Diabetes mellitus tipo 2	8
2.1.4 Diabetes mellitus gestacional	10
2.1.5 Diabetes en el mundo.....	11
2.1.6 Diabetes mellitus en México.....	14
2.2 Tratamientos para la Diabetes mellitus.....	15
2.2.1 Fármacos orales.....	17
2.2.1.1 Fármacos que estimulan la secreción de insulina.....	18
2.2.1.2 Fármacos que reducen la glucemia sobre todo por sus acciones en el hígado, músculo y tejido adiposo.	18
2.2.1.3 Fármacos que afectan la absorción de glucosa	19
2.2.1.4. Incretinas.....	20
2.2.2 Fármacos parentales.....	20
2.2.3 Trasplante	23
2.3 Plantas medicinales.....	23
2.3.1 Herbolaria Mexicana.....	25
2.3.2 Uso de plantas medicinales para el control de la Diabetes Mellitus	27
2.4 ¿Qué son los muérdagos?	31

2.5 <i>Phoradendron californicum</i> (“Toji”)	31
2.5.1 Descripción botánica	31
2.5.2 Ubicación geográfica	32
2.5.3 Clasificación taxonómica	32
2.5.4 <i>Phoradendron californicum</i> y su uso en la medicina tradicional	34
3. JUSTIFICACIÓN	35
4. OBJETIVOS	36
5. MATERIALES Y MÉTODOS	37
5.1. Recolección de la planta.....	37
5.2. Obtención del extracto	37
5.3. Animales de experimentación.....	37
5.4. Inducción a la diabetes	38
5.5. Determinación de glucosa	38
5.6. Administración del extracto metanólico y glibenclamida (hipoglicemiante) como control positivo.....	39
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
6.1. a) Evaluación a las 24 horas de la administración del extracto metanólico y de glibenclamida.....	41
6.2. b) Evaluación a las 48 horas de la administración de extracto metanólico y del medicamento comercial	43
7. CONCLUSIONES	45
8. RECOMENDACIONES.....	46
9. BIBLIOGRAFÍA	47
10. APÉNDICES	63

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Número de personas con diabetes por región	13
2	Prevalencia de Diabetes diagnosticada, por sexo y entidad federativa, México, ENSANUT 2012	15
3	<i>Phoradendron californicum</i> en mezquite	34
4	Frutos de <i>Phoradendron californicum</i>	34
5	Niveles de glucosa 72 horas después de la inducción	41
6	Niveles de glucosa 24 horas después del tratamiento	43
7	Niveles de glucosa 48 horas después del tratamiento	43

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Criterios para el diagnóstico de Diabetes mellitus, glucemia de ayuno anormal y glucemia de ayuno normal	6
2	Clasificación taxonómica de <i>Phoradendron californicum</i>	33
3	Diferentes tratamientos utilizados para la evaluación del extracto metanólico de <i>Phoradendron californicum</i> y del agente hipoglucemiante en ratas wistar	39

ABREVIATURAS

ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
DM	Diabetes mellitus
mg/Kg	Miligramos por kilogramo
h	Hora
OMS	Organización Mundial de la Salud
E.E.U.U.	Estados Unidos
FMD	Federación Mexicana de Diabetes
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
mL	Mililitros
g	Gramos
DIAMOND	Diabetes Mondiale
ADA	Asociación Americana de Diabetes
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
GDM	Diabetes Mellitus Gestacional
IDF	Federación Internacional de Diabetes
ONU	Organización de las Naciones Unidas
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
AMP	Adenosin monofosfato
PPAR- γ	Receptor gamma proliferador de peroxisoma activado
GLUT-1	Transportador de glucosa 1
GLUT-4	Transportador de glucosa 4
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
GIP-1	Polipéptido inhibidor gástrico
μ U/mL	Micro unidades por mililitro
FFA	Ácidos grasos libres
cm	Centímetro

m	Metro
L	Litro
°C	Grados celsius
STZ	Estreptozotocina
M	Molar
pH	Potencial de hidrógeno
mg/dL	Miligramos por decilitro
PBS	Buffer fosfato salino

RESUMEN

La diabetes constituye la epidemia del siglo XXI a nivel mundial, la cual involucra no solo a los adultos, sino también, a niños y adolescentes. Esta enfermedad es uno de los principales problemas de salud que aquejan a la humanidad. La cifra de personas enfermas va en aumento, de ahí la importancia de encontrar tratamientos eficaces para su control, ya que actualmente los ya existentes presentan efectos colaterales en los pacientes bajo tratamiento. Esto ha llevado a buscar diferentes alternativas como la medicina tradicional, la cual consiste en la utilización de plantas para el tratamiento de enfermedades en humanos desde tiempos antiguos debido a su eficacia terapéutica. De acuerdo a recientes investigaciones, en México hay al menos 383 especies de plantas que son empleadas para el control de este padecimiento. En el presente estudio se evaluó la actividad hipoglucemiante del extracto metanólico de la planta *Phoradendron californicum* en ratas wistar diabético inducidas con estreptozotocina (Vía intraperitoneal 60 mg/Kg, por triplicado una cada 24 h). El extracto se administró por la misma vía en dosis de 1000 mg/Kg. Se evaluó el efecto hipoglucemiante a las 24 y 48 horas después de la administración. Los resultados demostraron que la mayor actividad hipoglucemiante se observó a las 48 h posteriores a la administración del extracto (4.82 % de reducción del nivel glucémico). El extracto metanólico de *Phoradendron californicum* fue comparado con el tratamiento glibenclamida (administrado vía intraperitoneal en dosis 75mg/Kg), un fármaco hipoglucemiante, el cual no mostró una disminución de glucemia a las 24 h ni a las 48 h después de su administración en ratas wistar diabético inducidas.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico caracterizado por hiperglucemia inadecuada, causado por deficiencia de la secreción de insulina, o por la combinación de resistencia a dicha hormona y secreción inadecuada de ella como compensación. La diabetes tipo 1 se debe a la destrucción de las células β en los islotes pancreáticos, por un proceso autoinmunitario; estos pacientes son proclives a la cetoacidosis. La diabetes tipo 2 es la forma más prevalente y es resultado de la resistencia a la insulina con un defecto en la secreción compensatoria de ésta (Papadakis & McPhee, 2013).

En la actualidad, el tratamiento para la diabetes tipo I utiliza diferentes terapias como la insulina, en cuanto a la diabetes tipo II el tratamiento consiste en la utilización de varios agentes hipoglucemiantes como sulfonilureas, acarbosa y biguanidas. Sin embargo, estos tratamientos causan diversos efectos secundarios, como flatulencia, diarrea y malestar abdominal (Scheen & Paquot, 2013). Debido a esto, hay numerosos tratamientos con plantas medicinales que son empleados alrededor de todo el mundo para esta enfermedad. Dichas plantas y fórmulas herbales, son frecuentemente consideradas menos tóxicas y con menos efectos secundarios que los medicamentos sintéticos. Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), agentes hipoglucemiantes de origen vegetal usados en la medicina naturista son de gran importancia para la salud (Larner *et al.*, 1985).

Las plantas se han utilizado para el tratamiento de enfermedades humanas desde tiempos antiguos debido a su eficacia terapéutica. Las industrias farmacéuticas iniciaron utilizando extractos crudos de las mismas

para la fabricación medicamentos (Villegas et al., 2008). Un informe etnobotánico indica que alrededor de 800 plantas podrían poseer actividad antidiabética (Alarcon et al., 1998).

La OMS ha determinado que cerca del 80% de la población utiliza la medicina tradicional para atender las necesidades primarias de asistencia médica (The WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, 1990). De acuerdo a recientes investigaciones, en México hay al menos 383 especies de plantas que son empleadas para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), pero solo algunas de estas han sido investigadas clínicamente o probado su eficacia clínica (Mata et al., 2013).

La población mexicana ha usado las plantas medicinales para el tratamiento empírico de la diabetes, muchas de estas plantas utilizadas tradicionalmente han sido probadas para determinar su potencial antidiabético en animales de experimentación (Alarcón et al., 1998).

A la especie *Phoradendron californicum* conocida comúnmente como "Toji" se le atribuye a su uso diversas propiedades medicinales en distintas enfermedades entre las cuales se encuentran enfermedades venéreas, tos y fiebre, diarrea de empacho y además de ser utilizada para aliviar ulceraciones estomacales e intestinales (Varela et al., 2004). Empíricamente esta planta es usada para el tratamiento antidiabético en las regiones de Sonora, considerando esto se decidió evaluar esta propiedad utilizando el extracto metanólico de *Phoradendron californicum* en ratas wistar con diabetes inducida.

2. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades de Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos de la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas (WHO, 2015). La DM es una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino, sobre todo, por las consecuencias de las complicaciones crónicas que acompañan a esta enfermedad, el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular (Sánchez, A. & Kaski, J, 2001; Martínez-González *et al.*, 2001).

A nivel mundial, la DM es uno de los principales problemas de salud que aquejan a la humanidad, generalmente referida como un trastorno metabólico crónico/síndrome que resulta de una variable interacción de factores hereditarios y ambientales. La DM puede ser caracterizada como tipo I para aquellos que tienen secreción nula de insulina y tipo II para aquellos con secreción de insulina disminuida o resistencia a la misma debido a la falta de respuesta a la insulina, tales condiciones afectan el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas y también dañan hígado, riñón y las células β pancreáticas (Baynes, 1991). La DM es asociada con estrés oxidativo, poliuria, polifagia, polidipsia, cetosis, neuropatía, nefropatía y trastornos cardiovasculares (Gandjbakhch *et al.*, 2005). Por lo tanto, controlar el nivel de glucosa en sangre es clave para prevenir o reducir las complicaciones de la diabetes y mejorar la calidad de vida o de promoción de la salud para pacientes diabéticos (DeFronzo, 1999).

Un 90% de los diabéticos presenta diabetes tipo 2 y su prevalencia está aumentando en todo el mundo occidental como consecuencia al

aumento de la obesidad y los hábitos de vida sedentarios. Por lo general, el inicio de la diabetes tipo 2 precede en varios años al diagnóstico clínico y los factores de riesgo más importantes son la edad, la obesidad y la historia familiar (Bosch *et al.*, 2002). La Organización Mundial de la Salud estima que en 2012 la diabetes mellitus fue la causa directa de 1.5 millones de muertes. El año pasado, el 9% de los adultos en el mundo tenían DM y esta será la 7ª causa principal de muerte en 2030 (WHO, 2015). Se calcula que en los EE.UU. la prevalencia de diabetes es del 6,6% entre la población de 20 a 74 años y que probablemente continuará subiendo hasta el 10% en los próximos años. Alrededor de 10 millones de estadounidenses padecen diabetes y se estima que otros 5 millones tienen diabetes no diagnosticada. En España, la incidencia de diabetes tipo 2 se estima en 8/1,000 habitantes/año, la prevalencia es del 6 al 10% según el grupo de edad y la zona estudiada (Conget, 2000) y como dato destacable resulta que casi la mitad de los pacientes desconocen tener la enfermedad. Así, alrededor de 2,1 millones de españoles tienen diabetes aunque sólo de 1,1 a 1,4 millones lo saben (Abadal, 2000).

En 2007, cerca de 10 millones de mexicanos adultos fueron diagnosticados con DM, y se prevé que esta cifra se triplique en el año 2025 (FMD, 2007). El 10% de los pacientes diabéticos presenta trastornos coronarios y el 45% sufre retinopatía diabética. La DM es la segunda causa de ceguera en México y la primera causa de insuficiencia renal y de amputación de miembros inferiores (Aguilar *et al.*, 2003).

2.1.1 Criterios para el diagnóstico de Diabetes mellitus

El Comité de Expertos de la ADA (Asociación Americana de Diabetes) recomendó modificar los criterios para el diagnóstico de diabetes. Reconoció las dificultades inherentes a la realización de la prueba de tolerancia oral a la

glucosa, de manera que la excluyeron como procedimiento de diagnóstico en la práctica clínica habitual. En su lugar, los criterios se basan en la hiperglucemia de ayuno para diagnosticar DM (Tabla 1) (American Diabetes Association Expert Committee, 1997).

2.1.2 Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta secretoras de insulina localizadas en el páncreas (Pugliese, 2004). Esta enfermedad caracterizada por la destrucción de los islotes pancreáticos de las células β y nula producción de insulina, hace que los individuos presenten la tendencia hacia la cetosis en condiciones basales. Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, cuya incidencia está aumentando, especialmente en niños menores de 5 años; afecta de manera importante la salud de la población, sobre todo a través de sus complicaciones crónicas o a largo plazo, que provocan una morbilidad frecuente y disminuyen de forma significativa las expectativas de vida (Hayes, 2008).

En los últimos años, la metodología proporcionada por la OMS y el Proyecto DIAMOND (Diabetes Mondiale) ha confirmado la existencia de grandes diferencias geográficas en las tasas de incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 alrededor del mundo (WHO, 1992). Esta gran variación sugiere que en la etiología de la diabetes mellitus tipo 1 participan, tanto factores genéticos como ambientales (Kawasaki *et al.*, 2004).

Esta forma de diabetes tiene la mediación de procesos inmunitarios en más de 95 % de los casos (tipo 1a) y es idiopática en menos del 5% (tipo 1b). La tasa de destrucción de las células β pancreáticas es muy variable, en algunas personas es rápida y en otras es lenta.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes mellitus, glucemia de ayuno anormal y glucemia de ayuno normal.

Diabetes	
	Valores
Síntomas diabéticos y glucemia casual	≥ 200 mg/100 mL
Glucemia de ayuno confirmada o repitiendo la prueba otro día	≥ 126 mg/100 mL
Glucemia 2 h después de administrar 75 g de glucosa por vía oral, que se confirma repitiendo la prueba otro día.	≥ 200 mg/100 mL
Glucemia anormal	
Glucemia de ayuno	110 a 126 mg/100 mL
Glucemia de ayuno normal	
Glucemia de ayuno	< 110 mg/mL

http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/32/Supplement_1/S62.full.pdf

La diabetes tipo 1 casi siempre se acompaña de cetosis en ausencia de tratamiento. Es un trastorno catabólico con ausencia de insulina circulante, aumento de glucagón plasmático y nula respuesta de las células β a todos los estímulos insulinógenos. Por lo tanto, se requiere insulina exógena para revertir el estado catabólico, evitar la cetosis, disminuir la concentración sanguínea de glucagón y reducir la glucemia (Papadakis & McPhee, 2013).

La incidencia de diabetes tipo 1, en niños y adultos, es variable, en diferentes grupos poblacionales; por ejemplo es baja en China y Venezuela (0.1 por 100.000 por año) y alta en Finlandia y Cerdeña (37 por 100.000 por año) (Soltesz *et al.*, 2007). En niños, ha aumentado su incidencia, en los últimos 50 años, tanto en países en vías de desarrollo, como en los desarrollados (Peter, 2007).

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo1 experimentan un período de remisión clínica parcial, caracterizado por un requerimiento bajo de insulina y prácticamente la normalización de la glucemia. Este período se prolonga por más tiempo, cuando la diabetes tipo 1 se presenta durante o después de la pubertad, en comparación a la que inicia en edades más tempranas de la vida (Dost *et al.*, 2007).

La forma mediada inmunológicamente por lo general se inicia en los niños o adultos jóvenes, pero puede surgir a cualquier edad. El tratamiento intensivo para alcanzar concentraciones de glucosa cercanas a las normales retrasa las complicaciones o las atenúa.

Es indispensable prevenir la hipoglucemia, en especial en los muy jóvenes, los ancianos, en quienes padecen enfermedad renal terminal y los que tienen pérdida de la visión. La Asociación Americana de Diabetes recomienda tres a cuatro consultas de tratamiento médico nutricional a lo

largo de los primeros tres meses de tratamiento, y después al menos una a dos consultas anuales (ADA, 2002).

2.1.3 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia en la sangre resultado de un defecto progresivo en la secreción de la insulina lo cual conlleva a la resistencia de la misma. La diabetes tipo 2 es la forma más común de esta enfermedad (ADA, 2013).

La DM2 es una enfermedad poligénica con múltiples genes situados en cromosomas diferentes y numerosos factores ambientales contribuyen a la manifestación clínica del trastorno en personas genéticamente predispuestas (Anjana *et al.*, 2011; Yeung *et al.*, 2014). Esta enfermedad es acompañada por una elevación de los productos finales de la glicación y citocinas proinflamatorias que perpetúan estados de hiperglucemia y resistencia a la insulina (Tangvarasittichai, 2015). Además se asocia con la aterogénesis acelerada, lo que resulta en manifestaciones isquémicas coronarias prematuras, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica, que contribuyen en gran medida al aumento de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes (Kahn *et al.*, 2014; Mazzone *et al.*, 2008).

Este padecimiento es un problema de salud que crece cada vez más y sólo una pequeña proporción de pacientes alcanza los objetivos glucémicos óptimos (Chen *et al.*, 2012; Chan *et al.*, 2009). En 2013, 382 millones de personas tenían diabetes, y el número se predice que aumentará a 592 millones para el año 2035 (Igoillo *et al.*, 2010). El número de pacientes en los países de bajos y de medianos ingresos se prevé que experimentará el mayor incremento dentro de los próximos 22 años, y la epidemia mundial de la diabetes continuará creciendo (Guariguata *et al.*, 2014).

La etiología de la diabetes tipo 2 no se entiende completamente, pero se desarrolla principalmente debido a un estilo de vida diabetogénico, es decir, la ingesta calórica excesiva, inadecuado gasto calórico y la obesidad, junto con la presencia del genotipo de susceptibilidad. Además, otros factores como la historia familiar (relación de primer grado etc.), la etnia, la historia de intolerancia a la glucosa o alteración de la glucemia en ayunas, la hipertensión o dislipidemia, la inactividad física, antecedentes de diabetes gestacional, bajo peso al nacer, síndrome de ovario poliquístico, y, finalmente, la vejez más una vida disipada (Chen *et al.*, 2014).

La obesidad durante más de diez años es un factor importante (Sakurai *et al.*, 1999). Si la acumulación de grasa se observa en la parte superior del cuerpo (androide) está más estrechamente relacionada con este tipo de diabetes que la obesidad de la parte inferior del cuerpo (ginecoide). El riesgo es mayor cuando hay adiposidad central (McNeely *et al.*, 2001). Los hombres sanos que beben cantidades moderadas de alcohol tienen menos riesgo de diabetes tipo 2 que los hombres que no beben alcohol o que lo hacen en grandes cantidades (Ajani *et al.*, 2000).

El mejor control de la glucosa sanguínea reduce el riesgo de retinopatía y quizá neuropatía. El tratamiento médico nutricional favorece mejores resultados médicos y clínicos de la diabetes; para ello, es indispensable vigilar la glucosa y la hemoglobina glicosilada, los lípidos, la presión sanguínea y el estado renal (Reyes *et al.*, 2009). El paciente diabético debe atenderse en forma individual, considerando su estilo de vida y las metas del tratamiento. Para facilitar el apego es necesario considerar sus antecedentes culturales, étnicos y financieros. La ADA recomienda cuatro consultas de tratamiento médico nutricional, inicialmente; después, una consulta cada seis o doce meses (ADA, 2002).

2.1.4 Diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional (GDM) consiste en la presencia de hiperglucemia de ayuno o intolerante a la glucosa leves, datos que se advierten en 2 a 5 % de las embarazadas en Estados Unidos. Esta variedad se limita a las mujeres grávidas en quienes aparece o se diagnostica DM o intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Por tanto, las mujeres diabéticas que se embarazan no se incluyen en esta clase.

Su frecuencia es mayor conforme avanza la edad, en las mujeres con sobrepeso y en las razas o etnias minoritarias. El factor aislado más compatible con una tolerancia alterada a la glucosa oral durante el embarazo es la edad y, cuando se le toma en cuenta, la frecuencia de GDM parece ser igual en las mujeres seleccionadas según varios factores potenciales de riesgo, como un recién nacido macrosómico o un aborto previo (Coustan *et al.*, 1989).

Es importante identificar la GDM, ya que ésta incrementa el riesgo de algunas complicaciones durante el parto y los hijos de estas mujeres tienen mayor riesgo de sufrir macrosomía y mortalidad perinatal, aunque las anomalías congénitas no son más frecuentes que los embarazos de mujeres con una tolerancia normal a la glucosa (Berkus & Langer, 1993).

Las mujeres con GDM tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 después del embarazo. Luego del parto es necesario estudiar de nuevo a las pacientes que sufrieron GDM. En la mayor parte de los casos la tolerancia a la glucosa se normaliza en el posparto (Kjos *et al.*, 1990), pero el riesgo de padecer alteraciones en la tolerancia a la glucosa y diabetes de tipo 2 aumenta considerablemente de por vida (Buchanan *et al.*, 1991). Durante varios meses o incluso años después del embarazo se observan anomalías en la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina (Damm *et al.*, 1995). La proporción entre mujeres jóvenes no grávidas que cumplen

los criterios de GDM es similar a la proporción de embarazadas que los cumplen (3 a 5%), lo que indica que quizá la GDM representa una intolerancia preexistente a la glucosa que se detecta durante las pruebas metabólicas que normalmente se realizan durante la atención prenatal (Harris, 1988).

2.1.5 Diabetes en el mundo

El último informe de la IDF (Federación Internacional de Diabetes), el cual fue presentado en su publicación periódica (sexta edición del Atlas de Diabetes) y entregado en diciembre de 2013 durante la celebración de su Congreso Mundial, preocupa seriamente, ya que esta enfermedad sigue afectando de manera grave la salud de la humanidad. Los datos e informaciones estadísticas alarman, pues las consecuencias para la salud de la población, se mantienen y aumentan.

Las cifras epidemiológicas señalan que la enfermedad se mantiene y avanza, a pesar de los esfuerzos de los servicios de salud de los países y las organizaciones antidiabéticas nacionales y regionales que la combaten, apoyadas y dirigidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas (ONU), trabajando de manera coordinada con la Federación Internacional de Diabetes (FID), que reúne todas las asociaciones nacionales y regionales en la materia, y es el faro de luz que orienta esta lucha, que parece no tener fin.

Puede asegurarse que la diabetes mellitus afecta todos los órganos y tejidos del cuerpo humano, tanto en la persona adulta como en los niños y jóvenes, y además altera el embarazo en cifras importantes, al causar la diabetes gestacional, serio peligro para la vida de la madre y de su hijo. En 2013 causó 5,1 millones de muertes a un costo de 548 billones de dólares de los Estados Unidos de Norteamérica, y si la epidemia no se detiene antes de

25 años, en el mundo habitarán 592 millones de personas diabéticas, con todas sus complicaciones. Como hecho alarmante, los expertos en epidemiología consideran que cada 6 segundos fallece un paciente diabético (Mora, 2014).

En 2013, en todo el mundo, 382 millones de personas en edades de 20 a 79 años se diagnosticaron con diabetes mellitus, de las cuales el 80% vive en los países con mayores condiciones de pobreza. Los cálculos indican que en menos de 25 años, el total de personas afectadas aumentará a 592 millones. En Norteamérica, incluyendo Puerto Rico y México, la cifra actual de personas con esta enfermedad es de 37 millones. En Centroamérica, el resto de El Caribe, centro y toda Suramérica, la cantidad es de 24 millones. Destacan China, con 98,4 y la India, con 65,1 millones. África aumentará de 2013 a 2035, a 41,4 millones, un 109%. América Central y del Sur sufrirán un incremento del 60% (38,5 millones). Europa se proyecta con el menor aumento: solo un 22%. A su vez, los porcentajes de personas fallecidas por esta enfermedad fueron del 38% en Norteamérica y del 44% en centro y Suramérica, y la cifra mayor, un 76%, correspondió al continente africano. En casi todos los países, la gran mayoría de diabéticos reside en zonas urbanas (Mora, 2014).

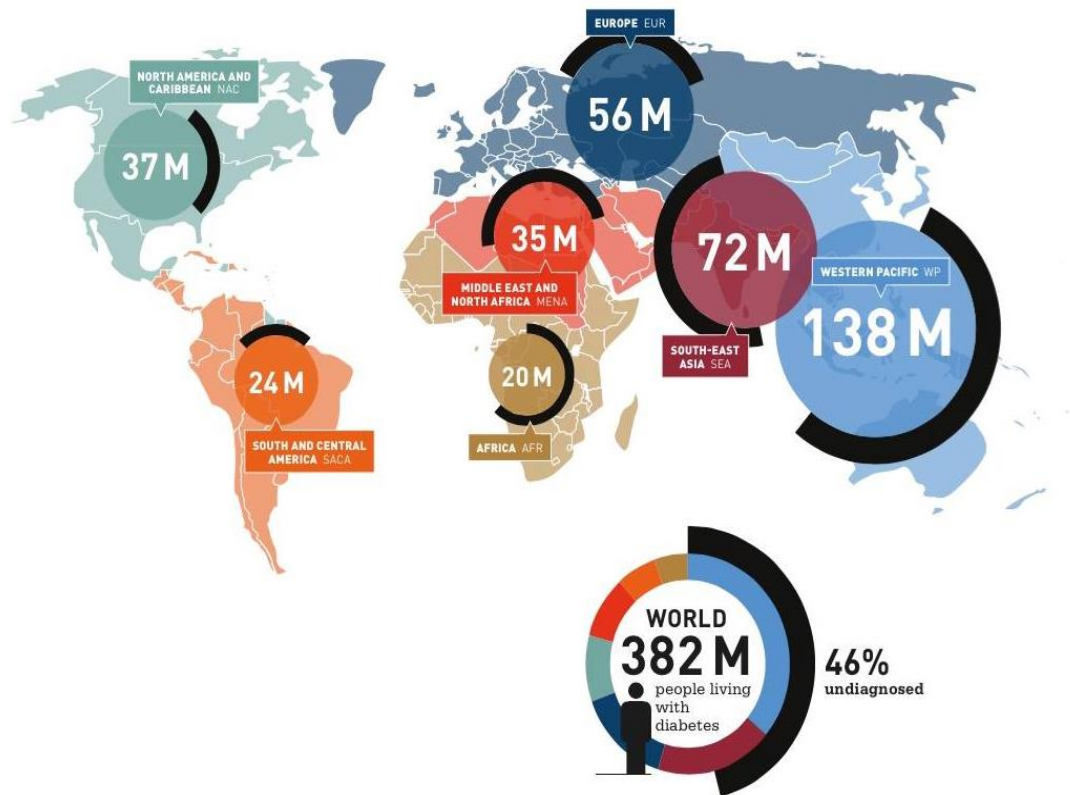


Figura 1. Número de personas con diabetes por región

<http://meetgenes.blogs.uv.es/files/2014/12/mapa-diabetes.png>

2.1.6 Diabetes mellitus en México

En México mueren a causa de diabetes un total de 475 personas por cada 100 mil habitantes, de ellas 258 son hombres y 217 del género femenino, representa un 13% de todas las enfermedades que incluyen el cáncer, enfermedades respiratorias entre otras (OMS 2011). De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (figura 2) (ESANUT 2012), se reporta un 9.2% de adultos con diabetes y un incremento de 3.4% respecto al año 2000 y 2.2% con respecto a 2006, lo que representa un incremento sostenido de avance de la enfermedad. Durante las últimas décadas, la diabetes representa uno de los problemas crónico degenerativos que implica una alta inversión para el sector salud, en México se identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diagnóstico de diabetes. El total de adultos con diabetes podría ser mayor por el porcentaje de los diabéticos que no conocen su condición. Se estima que en 2012 se invirtieron 4,524 millones de dólares, razón por la que se debe buscar estrategias que faciliten el control de la enfermedad en los usuarios (Hernández *et al.*, 2013).

2.2 Tratamientos para la Diabetes mellitus

El tratamiento de la diabetes debe fundamentarse en el conocimiento de su fisiopatología. Así, en la diabetes mellitus tipo 1 existe un déficit muy severo de secreción de insulina, y su único tratamiento, por el momento, es la administración de insulina o sus análogos. En cambio, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad mucho más compleja, donde en los estadios iniciales predomina la resistencia a la insulina, mientras que en fases más avanzadas, aunque persiste la resistencia insulínica, es más evidente el déficit de insulinosекреción. Por tanto, el enfoque terapéutico dependerá del estadio de la enfermedad y de las características del paciente (Simó & Hernández, 2002).

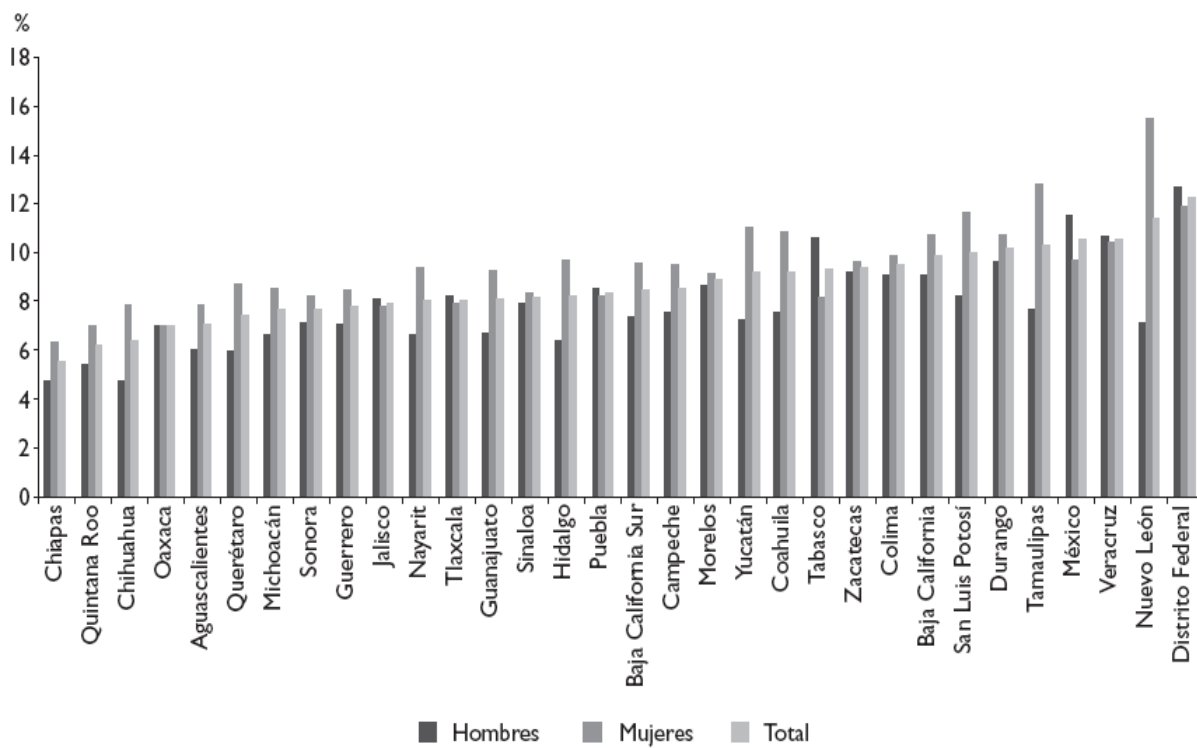


Figura 2. Prevalencia de diabetes diagnosticada, por sexo y entidad federativa. México, ENSANUT 2012. <http://www.scielo.org.mx/img/revistas/spm/v55s2/a9f1.jpg>

Los fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 se incluyen en varias categorías. 1) Fármacos que estimulan sobre todo la secreción de insulina mediante la unión con el receptor de sulfonilureas. Estas últimas son todavía los fármacos más prescritos para el tratamiento de la hiperglucemia. El análogo de meglitinida, la repaglinida, y el derivado de la D-fenilalanina nateglinida, también se unen con los receptores de sulfonilureas y estimulan la secreción de insulina. 2) Fármacos que reducen la concentración de glucosa sobre todo por sus efectos en el hígado; las tiazolidinedionas parecen ejercer efecto principal en el músculo esquelético y el tejido adiposo. 3) Fármacos que afectan sobre todo la absorción de glucosa: los inhibidores de la α -glucosidasa como acarbosa y miglitol son los únicos disponibles por ahora. 4) Fármacos que simulan el efecto de la incretina o prolongan su acción: los agonistas del receptor para péptido 1 semejante a glucagón (GLP-1) y los inhibidores de la DPP-IV se encuentran en esta categoría. 5) Otros: la pramlintida reduce la glucosa porque suprime al glucagón y enlentece el vaciamiento gástrico (Papadakis & McPhee, 2013).

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. Por lo que se refiere a las complicaciones crónicas de la enfermedad, está claro que el buen control glucémico permite reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares (Simó & Hernández, 2002). La dieta y el ejercicio serán parte fundamental del tratamiento de la diabetes. Las recomendaciones dietarias deberán adaptarse a cada individuo para conseguir los objetivos generales del tratamiento (ADA, 2000).

2.2.1 Fármacos orales

La vía oral de administración de medicamentos es la vía de administración más cómoda, segura y económica, de elección siempre que sea posible. Sin embargo, para obtener la máxima seguridad y eficacia del uso de los medicamentos hay que tener en cuenta aspectos como la biodisponibilidad, la tolerancia gastrointestinal, las interacciones, tanto entre fármacos administrados simultáneamente o no, como entre fármaco y alimento, así como los efectos adversos más fácilmente reconocibles (Delgado *et al.*, 1997).

Especialistas en diabetes y pacientes reconocen la enorme trascendencia que tienen los medicamentos en la atención médica actual. Asociado al desarrollo de la industria farmacéutica su demanda ha ido en aumento, y con ello, la posibilidad de que aparezcan efectos no deseados o reacciones adversas (Calzado *et al.*, 2015).

El conocimiento de la forma en que actúan las sustancias químicas en la homeostasis corporal y las acciones medicamentosas a nivel molecular constituyen la base para la farmacoterapia racional; sin embargo, raras veces, los fármacos ejercen sus efectos beneficiosos sin causar reacciones adversas (Bascones *et al.*, 2015).

Al respecto, la reacción adversa medicamentosa es cualquier respuesta nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Sus causas pueden ser muy diversas, bizarras en carácter y esencialmente impredecibles. La inevitabilidad de este dilema terapéutico refuerza la declaración de que no existe un solo agente biológicamente activo que sea inocuo (Pérez, 2002).

2.2.1.1 Fármacos que estimulan la secreción de insulina.

El principal mecanismo de acción de las sulfonilureas consiste en estimular la liberación de insulina de las células pancreáticas β . Los receptores específicos en la superficie de estas células se unen con las sulfonilureas en cantidades del orden de su potencia insulínica (la gliburida tiene la mayor afinidad, la tolbutamida tiene la menor). Se ha demostrado que la activación de estos receptores cierra los conductos del potasio, lo que causa despolarización de las células β . El estado despolarizado permite al calcio entrar a la célula y promover en forma activa la liberación de insulina (Papadakis & McPhee, 2013).

2.2.1.2 Fármacos que reducen la glucemia sobre todo por sus acciones en el hígado, músculo y tejido adiposo.

Metformina. La metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) se utiliza sola o con otros fármacos orales o insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. La metformina activa a la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), así desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial y aumenta las concentraciones de AMP celular. Los efectos terapéuticos de la metformina principalmente derivan del incremento en la actividad de AMPK hepática que disminuye la gluconeogénesis y la lipogénesis hepática. La metformina es un sustrato para el transportador 1 de los cationes orgánicos, que se expresa en abundancia en los hepatocitos y en el intestino. Es el tratamiento de primera línea para pacientes con diabetes tipo 2 (Papadakis & McPhee, 2013).

Tiazolidinedionas. Los fármacos de esta clase de antihiper glucémicos aumentan la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. Se unen con un receptor gamma proliferador de peroxisoma activado

(PPAR- γ) y afectan la expresión de varios genes. Los efectos observados de las tiazolidinedionas incluyen aumento en la expresión del transportador de glucosa (GLUT 1 y GLUT 4), descenso en la concentración de ácidos grasos libres, decremento en la producción hepática de glucosa; aumento de la liberación de adipopectina y menor liberación de resistina de los adipocitos; y aumento en la diferenciación de preadipocitos. También se demostró que disminuyen las concentraciones del inhibidor tipo 1 del activador de plasminógeno, la metaloproteínasa 9 de la matriz, proteína C reactiva e interleucina-6. Como las biaguanidas, esta clase de fármacos no causa hipoglucemia (Papadakis & McPhee, 2013).

2.2.1.3 Fármacos que afectan la absorción de glucosa

Los inhibidores de glucosidasa α inhiben en el intestino en forma competitiva, a la enzima glucosidasa α que digiere el almidón y la sacarosa de la dieta. Dos de estos fármacos, la acarbosa y el miglitol están actualmente disponibles para su uso clínico en pacientes diabéticos.

Acabarbosa. En pacientes diabéticos reduce la hiperglucemia posprandial en 30 a 50% y su efecto general es el descenso de 0.5 a 1% de la HbA1c. El principal efecto secundario, que se presenta en 20 a 30 % de los pacientes, es la flatulencia, que es consecuencia de los carbohidratos no digeridos que llegan a la parte distal del intestino, donde la flora bacteriana suele producir gases (Papadakis & McPhee, 2013).

Miglitol: Este fármaco es similar a la acarbosa en términos de efectos clínicos. Está indicado en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta o sulfonilurea; se inicia con la menor dosis eficaz de 25 mg tres veces al día. El medicamento tiene efectos secundarios digestivos como los de la acarbosa. No se metaboliza y se excreta sin cambios por vía renal. En teoría, los inhibidores absorbibles de la glucosidasa α podrían inducir deficiencia de

una o más de las glucosidasas α referidas en el metabolismo celular del glucógeno y la biosíntesis de glucoproteínas (Papadakis & McPhee, 2013).

2.2.1.4. Incretinas

La glucosa oral induce una respuesta tres a cuatro veces mayor de insulina que una dosis equivalente administrada por vía intravenosa. Esto se debe a que la administración oral produce la liberación de hormonas intestinales, sobre todo péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP 1), que amplifican la liberación de insulina inducida por glucosa. Este “efecto similar a la incretina” disminuye en pacientes con diabetes tipo 2. En tales enfermos es anormal la secreción de GLP-1 (pero no la de GIP-1) y cuando se les administra GLP-1 mediante venoclisis, se estimula la secreción de insulina y disminuye la glucemia. A diferencia de las sulfonilureas, el GLP-1 sólo tiene un ligero efecto estimulante de insulina cuando la glucemia es normal. Esto significa que el GLP-1 tiene menor riesgo de causar hipoglucemia que las sulfonilureas (Papadakis & McPhee, 2013).

2.2.2 Fármacos parentales

El término parenteral hace referencia a la vía de administración de los fármacos. Esto es, atravesando una o más capas de la piel o de las membranas mucosas mediante una inyección. La vía parenteral es diariamente empleada en atención primaria en multitud de situaciones (Bordallo & Baos, 1998).

Insulina

La insulina es la hormona hipoglucemiante. Como tal, su función primaria es reducir la concentración de glucosa en sangre (glucemia) promoviendo su transporte al interior de las células, pero sólo actúa en este sentido sobre el tejido adiposo (adipocitos), el músculo (fibras musculares o miocitos) y el corazón (fibras cardíacas o miocardiocitos). La insulina realiza esta función activando el transportador de glucosa GLUT-4, que sólo se encuentra en la membrana plasmática de esas células. La glucosa es una sustancia poco polar, y como tal puede difundir libremente por las membranas de las células (Medina & Owen, 2002).

La insulina suele considerarse como el regulador principal de la glucemia, o sea la concentración sanguínea de glucosa. De hecho, la deficiencia de insulina eleva la glucemia, mientras que un exceso de esa hormona produce hipoglucemia. Dado que las dos circunstancias antes mencionadas resultan mortales, la insulina tiene una influencia decisiva en la homeostasis de la glucosa. Hoy en día está muy claro que esa hormona también cumple una función primordial en el control del metabolismo de grasas y proteínas. Las concentraciones de insulina aumentan con la ingestión de alimento y descienden con la privación de éste, de modo que coordinan los cambios metabólicos que acompañan a la alimentación y el ayuno. La hormona ejerce sus efectos en músculo, tejido adiposo e hígado, tejidos que ocupan principalmente de la regulación del metabolismo del combustible (Flakoll, 2003).

La insulina es secretada por las células beta del páncreas directamente hacia la sangre porta hepática. La concentración de insulina en el plasma de la sangre arterial después de un ayuno de toda la noche en un individuo normal suele fluctuar entre 5 y 15 $\mu\text{U}/\text{mL}$. El valor de insulina en la vena porta es unas tres veces mayor que en el plasma arterial, de manera

que la concentración plasmática de insulina en los sinusoides hepáticos, que contienen sangre arterial (20%) y porta (80%) mixta, fluctúa entre 13 y 39 $\mu\text{U}/\text{mL}$. El valor de insulina en el plasma desciende ante la hipoglucemia y la hiperinsulinemia y en determinadas circunstancias ante un aumento de catecolaminas (Flakoll, 2003). La insulina cumple una función central en la regulación del metabolismo del tejido adiposo y en el almacenamiento, la movilización y la utilización de triglicéridos del tejido adiposo. Los efectos fisiológicos integrados de la insulina en el metabolismo de los lípidos facilitan el almacenamiento de grasa e inhiben la movilización de ésta. A través de múltiples acciones metabólicas, la insulina coordina la disponibilidad y la utilización de combustibles alternativos (glucosa y FFA) para satisfacer las demandas de energía del organismo a través de los ciclos normales de alimentación y ayuno (Flakoll, 2003). La insulina está indicada en la diabetes tipo 1 y para pacientes diabéticos tipo 2 con insulinopenia cuya hiperglucemia no responde al tratamiento con dieta sola o combinada con otros fármacos hipoglucemiantes.

Con el desarrollo de preparaciones de insulina humana muy purificada se ha disminuido de manera considerable la inmunoginecidad, lo que reduce la incidencia de complicaciones terapéuticas, como la alergia a la insulina, resistencia inmunitaria a ésta y atrofia adiposa localizada en el sitio de inyección. Sin embargo, el problema de lograr la aplicación óptima de insulina aún no se resuelve con la tecnología actual. Todavía no es posible reproducir los patrones fisiológicos de la secreción intraportal de esta hormona con inyecciones subcutáneas de insulina de acción corta o larga. Aun así, con la ayuda de las modificaciones dietéticas apropiadas, ejercicio y vigilancia cuidadosa de la glucosa sanguínea capilar en casa, a menudo es posible alcanzar el control aceptable de la glucemia mediante varias mezclas de insulinas de acción corta y prolongada que se inyectan por lo menos dos veces al día, o con bombas portátiles para dicha hormona (Papadakis & McPhee, 2013).

2.2.3 Trasplante

El trasplante pancreático tiene una aceptación cada vez mayor al momento de practicar el trasplante renal. Los pacientes que se someten a este procedimiento simultáneo de páncreas y riñón tiene una probabilidad de 85% de supervivencia del injerto pancreático y de 92% para el injerto renal después de un año. El trasplante pancreático, en ausencia de necesidad de trasplante renal, sólo debe considerarse en pacientes que no responden a otras medidas terapéuticas con insulina y que tienen hipoglucemia grave frecuente o complicaciones relacionadas con la falta de control metabólico que ponen en peligro su vida (Papadakis & McPhee, 2013).

2.3 Plantas medicinales

Se denominan plantas medicinales aquellas cuyas partes o extractos se utilizan como drogas o medicamentos para el tratamiento de alguna afección o enfermedad y ancestralmente se han usado tanto en tratamientos para personas, como para atender las enfermedades de los animales. La parte de las plantas utilizada para tales fines se conoce de forma genérica y popular como droga vegetal y puede ser suministrada en presentaciones diversas: cápsulas, comprimidos, cremas, elixir, decocción, infusión, jarabe, pomada, tintura, y ungüento, entre otras (Vicente *et al.*, 2013).

En la actualidad existe un interés creciente en la medicina alternativa para la cura de numerosos padecimientos y enfermedades que afectan a los seres humanos, por lo que las investigaciones que tengan como objetivo el cultivo, estudio y procesamiento de plantas medicinales con fines terapéuticos se consideran estratégicas e importantes (Soto *et al.*, 2002). En las comunidades carentes de servicios médicos, las parteras, los “yerberos” y los curanderos son los responsables de la salud de los pobladores. Incluso en lugares donde hay servicios médicos, los recursos de la medicina tradicional son utilizados por las personas enfermas. En las áreas marginadas existen grupos indígenas con grandes conocimientos de la

herbolaria medicinal y del ambiente donde se desarrollan estas plantas. Tales conocimientos acumulados por muchas generaciones constituyen la base de la biodiversidad cultural global y del uso sustentable de estos recursos (Caballero & Cortés, 2001; Leonti *et al.*, 2003; Canales *et al.*, 2006).

Las plantas constituyen un recurso valioso en los sistemas de salud de los países en desarrollo. Aunque no existen datos precisos para evaluar la extensión del uso global de plantas medicinales, la OMS ha estimado que más del 80% de la población mundial utiliza, rutinariamente, la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades de atención primaria de salud y que gran parte de los tratamientos tradicionales implica el uso de extractos de plantas o sus principios activos (Akerlele, 1993; Sheldon *et al.*, 1997; Shrestha & Dhillion, 2003; Katewa *et al.*, 2004). De acuerdo a esta organización una planta medicinal es definida como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios activos son empleados como precursores para la síntesis de nuevos fármacos.

La industria farmacéutica actual, apoyada por los avances tecnológicos, se ha basado con frecuencia en estos usos y conocimientos tradicionales a la hora de elaborar y sintetizar parte de los fármacos que se producen. Este proceso continúa vigente en el momento actual, con nuevos aportes y aplicaciones de utilidad en el tratamiento de patologías nuevas o preexistentes.

Las plantas medicinales tienen una contribución importante en el sistema de salud de comunidades locales, ya que son usadas de manera frecuente por la mayoría de las poblaciones rurales (Cheikhyoussef *et al.*, 2011; Hailemariam *et al.*, 2009). Por otra parte, no existe suficiente información sobre la abundancia y distribución de las plantas medicinales en el trópico y, menos aún, sobre los efectos de su extracción en las poblaciones naturales (Caniago & Siebert, 1998; Frei *et al.*, 2000). Es

necesario, entonces, realizar esfuerzos para evitar la pérdida definitiva del conocimiento tradicional sobre plantas medicinales, no solo para preservar esta herencia cultural, sino también para registrar la información sobre ciertas especies útiles, que podrían ser relevantes para el desarrollo de nuevas fuentes de medicamentos y de otros beneficios para la humanidad, contribuyendo, al mismo tiempo, a proteger la biodiversidad (Akererele, 1993; Katewa *et al.*, 2004).

2.3.1 Herbolaria Mexicana

Por definición botánica, una hierba es “una planta productora de semillas de forma anual, otra definición de hierba es “planta o parte de una planta la cual es apreciada por sus propiedades medicinales, sabor o cualidades aromáticas” (Barnes, 2003).

La medicina herbolaria se define como “un producto derivado de una planta el cual es utilizado con fines terapéuticos”. La medicina herbolaria incluye a un gran número de sustancias extraídas de hierbas, las cuales comprenden desde el té hecho en casa de plantas recolectadas con fines medicinales hasta productos que tienen que ser aprobados por organismos de regulación gubernamental para su venta (Bauer, 2003). Al remedio herbolario preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio de la enfermedad o de alguno de sus síntomas (PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-221-SSA1-2002, 2003).

La mayoría de los remedios herbolarios se obtienen por extracción alcohólica, cetónica o acuosa, y en ocasiones sin manipulación, de semillas, hojas, tallo, corteza o raíces de estas plantas (De Smet, 2002). El uso de medicinas alternativas como las plantas medicinales y los suplementos

dietarios ha sido una práctica tradicional que no ha caído en desuso (Barthelson *et al.*, 2006). Se estima que 80% de la población mundial depende de remedios herbolarios tradicionales y que al menos 35,000 especies vegetales presentan potencial para uso medicinal (Annan & Houghton, 2007).

La gran diversidad vegetal y la amplia riqueza cultural de México han favorecido el aprovechamiento de las plantas con fines medicinales desde épocas prehispánicas (Martínez, 1996). Este patrimonio cultural se ha transmitido de generación en generación, de manera que algunas costumbres subsisten y son ejercidas de manera cotidiana, tanto en áreas rurales como urbanas (Bye & Linares, 1987; Campos, 1993; Yeh *et al.*, 2003).

En un reporte de investigación el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología describe que México registra una tradición milenaria en el empleo de plantas medicinales, entre varias prácticas curativas, y el Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social reporta más de 300 especies vegetales, aproximadamente 70 familias como plantas alternativas de tratamientos farmacológicos. El uso de plantas medicinales como alternativa complementaria surge en México debido a la necesidad de atención, diversidad de especies vegetales nativas, por experiencia, tradición milenaria y la conservación de las tradiciones, situación asociada a los altos costos de la medicina de patente y farmacológica a la que no toda la población tiene acceso (Castro *et al.*, 2014).

Actualmente se estudian 5,000 plantas con potencial curativo de enfermedades y se estima que más del 80% de la población mundial utiliza plantas medicinales para el cuidado de la salud. En México el 25% de la población depende de la medicina tradicional (Bermúdez *et al.*, 2005).

2.3.2 Uso de plantas Medicinales para el control de la Diabetes Mellitus

El consumo de plantas medicinales (hierbas medicinales) o fitoterapia constituye uno de los capítulos más importantes dentro del variado mundo de la medicina alternativa y complementaria. En la práctica supone un segmento no controlado de la terapia farmacológica, dada la posibilidad de efectos terapéuticos, tóxicos o interacciones que pueden causar los principios activos de las plantas y porque su utilización ha crecido espectacularmente en los países desarrollados (Winslow & Kroll, 1998; Ernst, 2000).

La Organización Mundial de la Salud hace más de 20 años recomendó mayor investigación sobre el uso de plantas medicinales como tratamiento de la diabetes mellitus; el interés se ha centrado en la búsqueda de principios activos hipoglicemiantes o antihiperlipemiantes (Sokeng *et al.*, 2005). Desde el punto de vista farmacológico, plantas potencialmente útiles actuarían a través de múltiples sitios diana y mecanismos de acción, lo que, por la patogenia multifactorial de la enfermedad, representa una ventaja sobre hipoglucemiantes conocidos; la combinación de principios activos de una misma planta o diferentes, con efectos farmacológicos sinérgicos, agonistas o antagonistas, pueden incrementar su eficacia y minimizar efectos adversos (Ebong *et al.*, 2008).

Las plantas medicinales con actividad antidiabética pueden aportar una fuente útil de nuevos compuestos orales hipoglucemiantes, ya sea como entidades farmacéuticas o coadyuvantes de las terapias existentes (Bailey & Day, 1989; Sabu & Kuttan, 2002). Otra razón importante para estudiar el uso de estas plantas es validar científicamente su efectividad, para recomendar su uso y quizá concluya a reducir el costo del cuidado de la salud de los pacientes (Farnsworth, 1993).

Los extractos obtenidos a partir de diversas plantas medicinales pueden convertirse en alternativa válida para mejorar la calidad de vida de quienes padecen la más importante enfermedad relacionada con el páncreas endocrino; resultando de particular interés aquellas que manifiesten tanto propiedades hipoglucemiantes como antioxidantes. Algunas investigaciones han confirmado que una buena parte de ellas tienen actividad hipoglucemiante, tanto en animales normales como en aquellos con diabetes inducida (Damasceno *et al.*, 2004; Okine *et al.*, 2005). Algunas plantas cuyas propiedades antidiabéticas han sido estudiadas son *Opuntia streptacantha*, *Tecoma stans*, *Coutarea latiflora* e *Ibervillea sonora* por mencionar algunas.

Opuntia streptacantha y *Tecoma stans* son las plantas mexicanas más utilizadas como antidiabéticas y son también las plantas hipoglucémicas más estudiadas en el tratamiento del efecto hipoglucemiante (González, 1998; Adame & Adame, 2000; Naranjo *et al.*, 2003).

***Opuntia* spp.**

El cactus *Opuntia*, que también es conocido como nopal, es nativa del centro de México (Griffith, 2004) y las almohadillas (nopalitos) son comidas como vegetales. Los cactus por mucho tiempo han servido como una fuente de alimento por la gente, y usadas largo tiempo en la medicina tradicional Mexicana para el tratamiento de la diabetes.

El nopal pertenece a la familia de las cactáceas, que son plantas carnosas engrosadas y espinosas, y al género *Opuntia*, que se caracteriza por presentar tépalos extendidos con tallo articulado. Entre las *Opuntias* se distinguen varias especies, la *Opuntia streptacantha* es la que más estudios experimentales y las que más se cultiva en zonas áridas y semiáridas del territorio nacional (Coronado *et al.*, 2004). Es considerado como un alimento funcional porque es una fuente de fibras dietéticas (Stintzing & Carle, 2005) y

compuestos bioactivos con actividad antioxidante, como flavonoides, flavonoles, carotenos y ácido ascórbico (Santos *et al.*, 2001).

El género *Opuntia* se distribuye principalmente en regiones semiáridas, bosques mésicos, pastizales y bosques tropicales (Starmer *et al.*, 2003). Sin embargo, es en zonas áridas y semiáridas donde se observa la mayor riqueza de especies de este género. En México, el Altiplano Potosino-Zacatecano que comprende partes territoriales de los estados de Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, Jalisco y Durango.

Además de ser utilizado como alimento y en la cosmética se utiliza como fármaco tradicional como agente hipoglucemiante (Ahmed *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2001), las hojas y tallos del nopal han demostrado en estudios realizados en animales, tanto pancreatectomizados como no pancreatectomizados, reducir los niveles de glucosa en plasma (Neelakantan *et al.*, 2014). En humanos, dosis de 100-600 mg/día han demostrado tener efectos hipoglucemiantes en pacientes con DM2 (Cicero *et al.*, 2004).

Tecoma stans

De la familia Bignonaceae, al *Tecoma stans* L, conocido vulgarmente como saúco amarillo, corneta amarilla, flor amarilla (Suarez, 1996; Cuellar *et al.*, 1991), guaranday, guarán, trompeta, barreto, tronadora, hierba de San Nicolás, flor de San Pedro, es un árbol que puede alcanzar entre 4 y 12 metros de alto y cuyo tronco oscila entre los 20-25 cm de diámetro. De follaje caedizo, las hojas son opuestas, midiendo unos 20 cm de longitud y estando compuestas por 3 a 9 folíolos lanceolados, acuminados y profundamente aserrados. Las flores son de color amarillo, de 4-5 cm. de largo, reunidas en racimos o panículas terminales. El fruto es capsular, de color castaño y las semillas son numerosas, pequeñas, aladas y de color marrón claro (Alonso, 1998).

Las hojas y la corteza en decocción oral se emplean popularmente en Guatemala y México en casos de disentería, gastritis, diabetes, cefalea, paludismo, hemorroides, sífilis, edemas de miembros inferiores, fiebre y trastornos renales. Asimismo, el cocimiento de flores y hojas como aperitivo, laxante, antidiabético y analgésico; mientras que a la raíz le confieren propiedades antipiréticas, diuréticas, vermífugas y tónicas. Por último, la corteza es reputada como antidiabética y cicatrizante. Por vía externa emplean la infusión de hojas en forma de lavativas y baños para aliviar dolores osteomusculares, como febrífugo, antihemorroidal y desedematizante en miembros inferiores (Alonso, 1998).

Ibervillea sonorae

Ibervillea sonorae es una planta conocida como “wereke” o “guareque”, se utiliza ampliamente en México para el tratamiento empírico de la diabetes mellitus tipo 2 (Lira & Caballero, 2002; Johnson *et al.*, 2006; Gonzalez, 2008). Se trata de una planta dioica perenne que pertenece a la familia Cucurbitaceae. Es una raíz grande del tamaño de una jícama. Es una enredadera que trepa en los árboles. Su flor es pequeña de color amarillo, el fruto es una baya verde, rayado cuando es tierno y rojo con rayas cuando está maduro. Florea en mayo, crece en los cerros, en las lomas y en los valles (Alarcón *et al.*, 2005).

Sus semillas son numerosas y de color blanco (Johnson *et al.*, 1996), sus flores miden de cuatro a cinco milímetros, además en Sonora se distribuye al sur, suroeste y oeste del estado (González, 2000). El consumo de esta planta se ha vuelto una alternativa terapéutica para personas con Diabetes tipo 2 que no cuentan con los recursos económicos para adquirir medicamentos alópatas y, por lo tanto, su uso es cada vez más frecuente. La forma más común de extracción de los principios activos de esta planta para su consumo es la decocción acuosa de la raíz (Alarcón *et al.*, 2005).

2.4 ¿Qué son los muérdagos?

Los muérdagos son plantas hemiparásitas que crecen en tallos y ramas de plantas huéspedes, donde parcialmente toman nutrientes del xilema de su hospedero, pero también fotosintetizan sus propios carbohidratos (Leimu, 2010). Los muérdagos pertenecen a las familias Loranthaceae, Misodendraceae, Santalaceae y Viscaceae, dentro del orden de las Santalales (Vidal & Nickrent 2008). El muérdago del desierto toma el agua y los minerales de sus plantas hospederas, pero tiene su propia fotosíntesis (Spurrier & Smith, 2006).

Este tipo de plantas son aéreas, hemiparásitas y crecen sobre distintas especies de gimnospermas y de angiospermas, incluidas otras especies de muérdago. Los frutos de estas parásitas tienen un tejido viscoso (viscina) que recubre las semillas, las cuales, al germinar producen una raíz modificada llamada haustorio que penetra en el cuerpo de la planta hospedera y llega hasta el xilema de donde extrae agua y sales minerales, causándole algunos trastornos que dan lugar a la formación de tumores leñosos. (Geils & Vázquez, 2002; Sosa & Tressens, 2002; Pöll, 2006).

Estas especies también presentan importancia desde un punto de vista económico ya que tienen usos medicinales y son considerados como importantes plagas de árboles económicamente importantes (Waston 2001; Aukema 2003; Arce, 2013).

2.5 *Phoradendron californicum* (“Toji”)

2.5.1 Descripción Botánica

Phoradendron californicum cuyo nombre común es: Toji del mesquite, muérdago del desierto (Varela *et al.*, 2004), es un muérdago escamoso perteneciente a la familia de las *Viscaceae* (Tabla 3), es color verde a rojizo

que puede crecer hasta 3 m de largo y ancho. La floración se da de manera más o menos sincrónica a finales de otoño y en invierno los frutos son abundantes (Kuijt, 2003).

Phoradendron incluye arbustos perennes, monoicos o dioicos, con hojas en pares y simples y decusadas de forma variable que van de falcadas a liguliformes o lanceoladas a estrechamente elípticas. Inflorescencia de 1 o varias espigas axilares, cada espiga con 1 o varios artículos fértiles y cada artículo con 2 o más hileras de flores. Flores unisexuales, sésiles, de color verde a amarillento; las estaminadas con 3 o más pétalos valvados, 3 o 4 anteras biloculares y pistilo rudimentario en el centro; las carpeladas con ovario unilocular, estilo recto originándose de un pequeño disco anular y estigma no diferenciado. El fruto es una baya blanquecina-rojiza (Figura 4), ovoide a globosa, con 1 semilla rodeada por una capa víscida (Gómez *et al.*, 2011).

2.5.2 Ubicación geográfica

Su distribución abarca el Desierto Sonorense y el Desierto de Mojave, en altitudes desde 0 hasta 1750 m snm; se encuentra en los estados de Nevada, California, Arizona y Utah en Estados Unidos, y en México en la Península de Baja California, Sonora y Sinaloa (Kuijt, 2003).

2.5.3 Clasificación taxonómica

Phoradendron californicum fue descrita 1848 por Thomas Nuttall, un naturalista y botánico inglés conocido por sus descubrimientos de plantas norteamericanas. Su clasificación fue publicada en el Journal of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación taxonómica de *Phoradendron californicum*

	Nombre científico	Nombre común
Reino	Plantae	Plantas
Subreino	Tracheobionta	Plantas vasculares
Superdivision	Spermatophyta	Plantas con semillas
División	Magnoliophyta	Plantas con flores
Clase	Magnoliopsida	Dicotiledóneas
Subclase	Rosidae	
Orden	Santalales	
Familia	Viscaceae	
Genero	<i>Phoradendron</i> Nutt.	
Especie	<i>Phoradendron californicum</i> Nutt.	Muérdago del Mezquite

<https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=PHCA8>

2.5.4 *Phoradendron californicum* y su uso en la medicina tradicional

Esta planta (figura 3 y figura 4) se utiliza en enfermedades venéreas, tos y fiebre en forma de infusión, para diarrea de empacho además de aliviar ulceraciones estomacales e intestinales (Varela *et al.*, 2004).

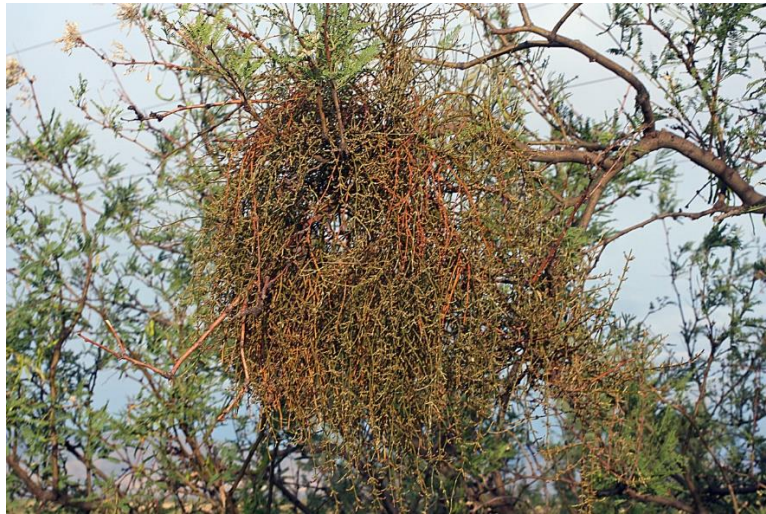


Figura 3. *Phoradendron californicum* en mezquite

http://wnmu.edu/academic/nspages/gilflora/phoradendron_californicum.html



Figura 4. Frutos de *Phoradendron californicum*

http://www.fireflyforest.com/images/wildflowers/plants/Phoradendron_cal_400.jpg

3. JUSTIFICACIÓN

Experimentalmente el efecto hipoglucemiante de *Phoradendron californicum* no ha sido estudiado, por lo que de encontrarse tal efecto, esto podría representar una fuente importante de compuestos bioactivos, los cuales potencialmente podrían ser utilizados como una terapia alternativa para tratamiento de la Diabetes mellitus.

Además de ser una alternativa como tratamiento su uso podría tener menos efectos secundarios que las drogas farmacéuticas sintéticas así como un menor costo su uso, además de ser muy abundante en esta región.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto metanólico de la planta *Phoradendron californicum* en ratas wistar con diabetes inducida.

4.2 Específicos

1. Obtener el extracto metanólico de *Phoradendron californicum*.
2. Comparar el efecto hipoglucemiante del extracto metanólico de *Phoradendron californicum* en relación al medicamento comercial antidiabético glibenclamida.
3. Probar la viabilidad del modelo animal utilizado para la experimentación.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Recolección de la planta

La recolección de la planta se llevó a cabo en el rancho “el tecolote” (latitud norte 31°02'18.0", longitud oeste 112°02'58.0"), el cual se encuentra ubicado en la región “el arenoso”, municipio de H. Caborca, Sonora durante el verano (Junio) de 2015. La planta fue cortada de árboles de mezquite con un cuchillo, una vez recolectada fue almacenada en bolsas negras de polietileno y trasladada al Laboratorio de investigación de la Universidad de Sonora Unidad Regional Norte Campus Caborca para su posterior secado al aire libre.

5.2. Obtención del extracto

La preparación del extracto metanólico se realizó de la siguiente manera: 500 g de la planta previamente secada se molieron en un molino de grano para pulverizar la planta, posteriormente el material molido se sometió a extracción con 5 L de metanol (proporción 1:10, peso: volumen), se dejó en reposo por 10 días, agitando la mezcla ocasionalmente, transcurrido este tiempo, el metanol se evaporó mediante evaporador rotatorio (Yamato R-215) a una temperatura de 50°C y en condiciones de vacío.

5.3. Animales de experimentación

Para la evaluación de las fracciones del extracto metanólico, se utilizaron ratas con un peso de 200-280 g. Dos pares de crías (dos machos y tres hembras). La reproducción y manejo de las ratas se realizó siguiendo procedimientos convencionales y de acuerdo a lo que establece la Norma

Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). Su alimentación se basó en alimento balanceado de la marca Purina (concentrados proteínicos en forma de pellets) y agua a libre consumo. Los animales fueron mantenidos en el Bioterio del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. en la Ciudad de Hermosillo, mantenidos en jaulas de acero inoxidable, temperatura y humedad controlada y fotoperiodos luz/oscuridad de 12 h.

5.4 Inducción a la Diabetes

La inducción de diabetes se llevó a cabo utilizando una solución fresca preparada de estreptozotocina (STZ), disuelto en buffer de citrato de sodio 0.1 M a pH 4.5. Los ratas se sometieron a ayuno de 20 a 22 h, posteriormente se inyectaron, vía intraperitoneal, tres veces, una cada 24 h con solución de STZ (60 mg/kg de peso de la rata). 72 horas después de la última aplicación de STZ, se determinó el nivel de glucosa. Para el presente estudio se consideraron aquellas ratas con hiperglicemia ≥ 200 mg/dL (Alarcón, 2000).

5.5 Determinación de glucosa

La cuantificación de glucosa en sangre se realizó mediante un glucómetro (Accu-Chek Performa, Roche Diagnostics). La determinación mediante este método utiliza una gota de sangre obtenida de la vena de la cola del ratón mediante una pequeña incisión (Alarcón, 2000; Rivero, 2010).

5.6 Administración del extracto metanólico y Glibenclamida (hipoglucemiante) como control positivo

El extracto metanólico fue disuelto en PBS (buffer fosfato salino) y administrado vía intraperitoneal a través de inyecciones en dosis de 1000 mg/kg de peso de cada rata (tabla 3). Cada evaluación se realizó por triplicado. Se utilizó como control positivo al agente hipoglucemiante glibenclamida (sulfonilurea), se disolvió en PBS y se administró en dosis de 75 mg/kg de peso de cada rata también por vía intraperitoneal (Alarcón, 2000).

Las determinaciones de glucosa se realizaron a las 24 y 48 horas después de la administración del extracto así como del agente hipoglucemiante glibenclamida.

Tabla 3. Diferentes tratamientos utilizados para la evaluación del extracto metanólico de *Phoradendron californicum* y del agente hipoglucemiante en ratas wistar.

Grupo *	Tratamiento
Grupo 1	Ratas No diabético inducidas
Grupo 2	Ratas diabético inducidas control
Grupo 3	Ratas diabético inducidas + 1000 mg/kg de Extracto Metanólico
Grupo 4	Ratas diabético inducidas + 75 mg/kg de glibenclamida

* 12 ratas en total por experimento, 4 grupos de 3 ratas cada uno.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto hipoglucemiante del extracto metanólico de *Phoradendron californicum* en comparación con el medicamento comercial glibenclamida. Para establecer lo anterior, se evaluó la administración intraperitoneal del extracto y del medicamento comercial y su efecto en los niveles de glucosa en sangre de ratas wistar, bajo los siguientes esquemas: a) evaluación a las 24 horas de la administración del extracto metanólico; b) evaluación a las 48 h de la administración del extracto metanólico.

Las ratas a las que se les administró estreptozotocina (75 mg/kg) vía intraperitoneal, comenzaron a mostrar en el transcurso de los días signos de poliuria y polidipsia. Esto se comprobó ya que observó presencia de abundante orina en las charolas de metal que estaban dispuestas debajo de las racas de metal donde se encontraban las ratas y además consumían más agua de lo habitual, sin embargo, no fue hasta después de 3 días de la última inyección que las ratas se sometieron a los ensayos experimentales para corroborar que la estreptozotocina había surtido efecto y que los niveles de glicemia habían superado los 200 mg/dL el cual era nuestro criterio de exclusión.

En la figura 5 se muestran los resultados obtenidos de la medición de glucemia 72 horas después de la última inducción, como se puede observar el grupo 1 (Ratas No diabético inducidas control) al cual no se le realizó inducción presentaba 96 mg/dL de glicemia en promedio, pero en los grupos 2 (Ratas diabético inducidas control), 3 (Ratas diabético inducidas + 1000 mg/kg de Extracto Metanólico) y 4 (Ratas diabético inducidas + 75 mg/kg de glibenclamida) a los que se les sometió a la inducción presentaban niveles de glicemia de 474, 536 y 514 mg/dL respectivamente lo cual nos confirmaba que el inductor había surtido efecto y podíamos proseguir con la experimentación.

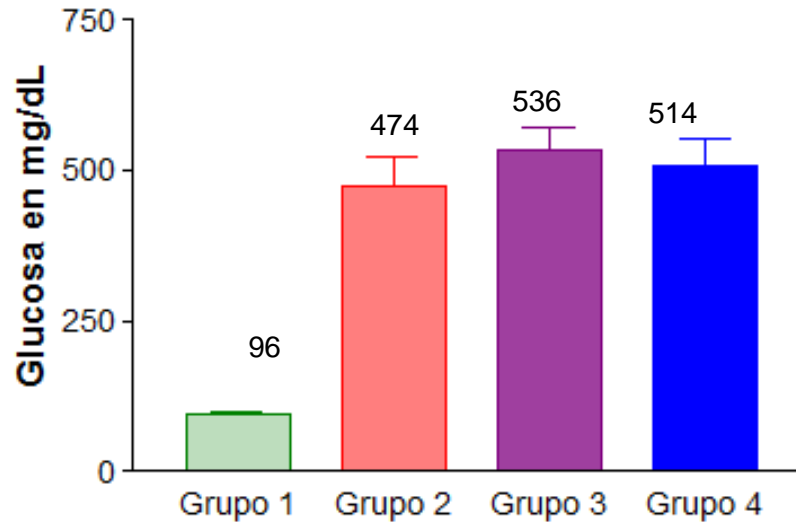


Figura 5. Niveles de glucosa 72 h después de la inducción

6.1. a) Evaluación a las 24 horas de la administración del extracto metanólico y de glibenclamida

En la figura 6 se muestran los resultados obtenidos a las 24 horas después de la administración del extracto metanólico y del medicamento comercial glibenclamida. Se puede observar en la gráfica en el grupo 3 los niveles de glicemia no disminuyeron incluso aumentaron, lo cual nos indica que el extracto metanólico no tiene efecto a las 24 horas después de su administración, a su vez el grupo 4 en el cual fue administrado el medicamento comercial mostró una nula reducción de los niveles de glicemia en ratas a las 24 horas después de su administración.

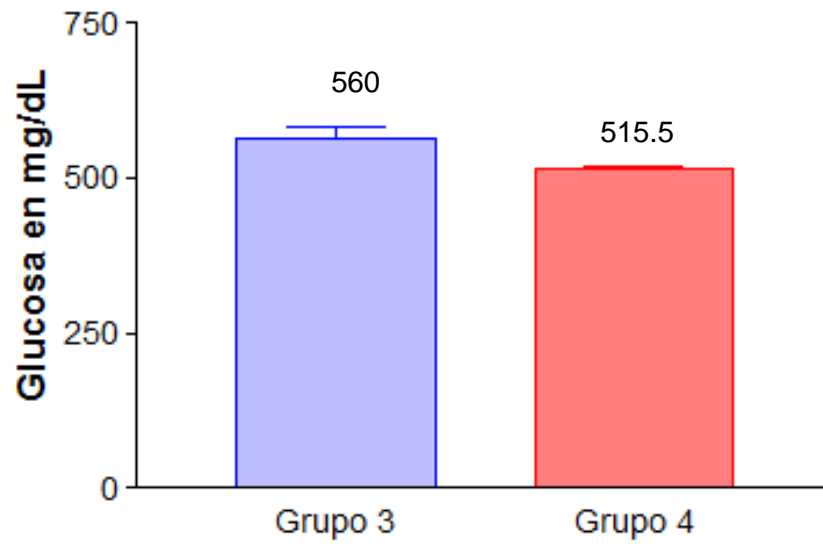


Figura 6. Niveles de Glucosa 24 h después del tratamiento.

6.2 b) Evaluación a las 48 horas de la administración de extracto metanólico y del medicamento comercial

En la Figura 7 se observan los resultados obtenidos de las mediciones de glucosa a las 48 horas después de la administración del extracto metanólico y del medicamento comercial glibenclamida. Como se puede observar el grupo 3 presentó una reducción del cercana al 5% (4.82 %) en comparación a la medición anterior que fue a las 24 horas, en tanto el grupo 4 no mostró reducción alguna en los niveles de glicemia en ratas incluso aumento a las 48 horas después de su administración.

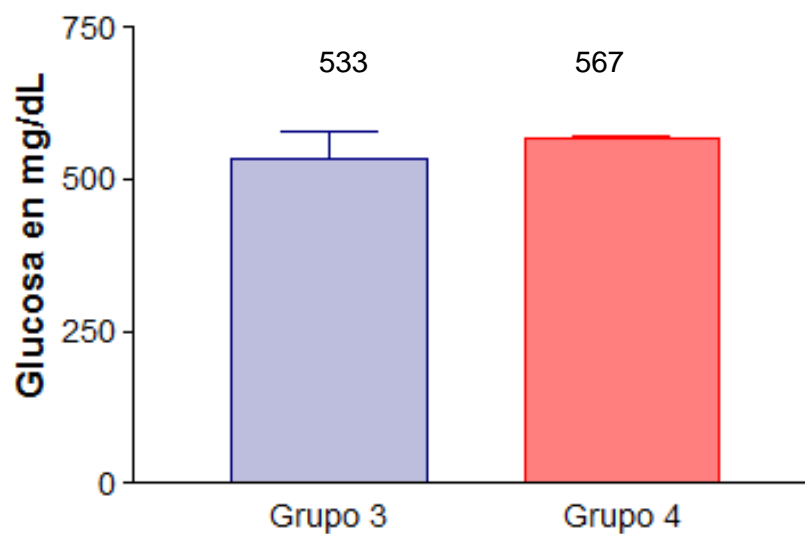


Figura 7. Niveles de Glucosa 48 h después del tratamiento.

Una vez finalizadas las dos etapas en las que se evaluó el extracto metanólico y medicamento comercial glibenclamida se obtuvo que a las 24 horas después de la administración en dosis de 1000 mg/Kg y 75 mg/Kg respectivamente no hubo reducción alguna en los niveles de glucosa, sin embargo, a las 48 horas el extracto mostro una reducción del 4.82 % en el nivel glicémico comparado con la medición anterior, a su vez la glibenclamida no mostro reducción alguna en los niveles de glicemia.

De acuerdo a los resultados obtenidos se plantea que en México, un país rico en diversidad vegetal se están realizando ampliamente el estudio de plantas con potencial medicinal para determinar su actividad hipoglucemiante, tal es el caso de la especie *Tecoma stans* cuyo extracto acuoso disminuyó la hiperglucemia hasta 33.5 % en ratas Sprague-Dawley tratadas con estreptozotocina (EZT) un fármaco que destruye las células β secretoras productoras de insulina (Ibarra *et al.*, 2009). Otro estudio realizado con esta planta fue hecho en ratones machos Balb/c y ratas macho Wistar inducidos con dexametasona en el cual el Extracto fluido de *Tecoma stan Linn* demostró poseer un efecto hipoglicemiante en ambos grupos de roedores (Naranjo *et al.*, 2003).

Otro caso es el del extracto etanólico de *Cordia alliodora* (nogal cafetero) en el cual se determinó su efecto sobre los niveles de glicemia en ratones machos ICR inducidos con alloxan, el cual mostró un potencial hipoglicémico en evaluaciones a las 24 y 48 horas reduciendo los niveles de glucosa en un promedio de 180.7 mg/dL a 134.8 mg/dL (Murillo *et al.*, 2004). Un caso más es el del extracto acuoso de la planta “Wereke” la cual redujo los niveles de glucosa en ratones un 40 % (Alarcón-Aguilar *et al.*, 2005).

Los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo no muestran un efecto hipoglucemiante relevante de la planta *Phoradendron californicum* en ratas wistar a las cuales se les administró el extracto metanólico crudo.

7. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos, se concluye lo siguiente:

- Se logró obtener el extracto metanólico de la planta *Phoradendron californicum*.
- El extracto metanólico de *Phoradendron californicum* no mostró un efecto hipoglucemiante significativo en ratas wistar pero si un efecto hipoglucemiante mayor que el medicamento comercial antidiabético glibenclamida.
- El modelo animal utilizado es viable para la experimentación.

8. RECOMENDACIONES

- Reducir el número de inducciones ya que se observó en un experimento aislado que una inducción con estreptozotocina es suficiente para que el nivel glucémico de las ratas supere los 200 mg/dL el cual es el criterio de exclusión del modelo de experimentación.
- Realizar fracciones del extracto metanólico con solventes de diferente polaridad como hexano, acetato de etilo y etanol para así determinar cual tiene mejor actividad hipoglucemiante.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Adame, J. & Adame, H. (2000). Plantas curativas del Noreste Mexicano, 1a. edición, 386. Ed. Castillo. México.
- Aguilar, C., Velásquez, O., Gómez, F., González, A., Esqueda, A., Molina, V., Rull, J., Tapia, R. (2003). Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 26, 2021-2026.
- Ajani, U., Hennekens, C., Spelsberg, A., Manson, J. (2000). Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among U.S. male physicians. *Arch Int Med*; 160:1025.
- Akerele, O. (1993) Las plantas medicinales: un tesoro que no debemos desperdiciar. *Foro Mundial de la Salud*, 14: 390-395.
- Alarcón, F., Calzada, F., Hernández, G., Ruiz, C., Román, R. (2005). Acute and chronic hypoglycemic effect of *Ibervillea sonorae* root extract-II. *Journal of ethnopharmacology*, 97, 447-452.
- Alarcón, F., Román, R., Pérez, S., Aguilar, A., Contreras, C., Flores, J. (1998). Study of the antihyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 61(2): 101-110.
- Alarcón-Aguilar, M Jimenez-Estrada, R Reyes-Chilpa, B Gonzalez-Paredes, C.C Contreras-Weber, R Roman-Ramos., 2000. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, and one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 69, Issue 3, 207-215

Alonso, J. (1998). Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed.

American Diabetes Association Expert Committee. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; 20:1183.

American Diabetes Association Expert Committee. (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 20:1183

American Diabetes Association. (2000). Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care; 23(Suppl 1):43-6.

American Diabetes Association. (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care; 25:S51:S60.

American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 36(Suppl1):S67–S74.

Anjana, R., Pradeepa, R., Deepa, M., Datta, M., Sudha, V., Unnikrishnan, R. (2011). Prevalence of diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) in urban and rural India: phase I results of the Indian Council of Medical Research-India Diabetes (ICMR-INDIAB) study. Diabetologia 54, 3022–3027.

Annan, K. & Peter, J. (2007). “Antibacterial, Antioxidant and Fibroblast Growth Stimulation of Aqueous Extracts of Ficus asperifolia Miq. and Gossypium arboreum L., Wound-healing Plants of Ghana”, Journal of Ethnopharmacology, vol. 119, pp. 141-144.

- Arce, I. (2013). Factores bióticos asociados a la distribución de *Psittacanthus calyculatus* en la zona periurbana de la ciudad de Querétaro, México. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Querétaro.
- Aukema, J. (2003). Vectors, viscin, and Viscaceae: mistletoes as parasites, mutualists, and resources. *Front Ecol Environ* 1:212-219.
- Barnes, J. (2003). Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: Efficacy and safety. *Br J Clin Pharmacol*; 55: 331-40.
- Barthelson, R., et al. (2006). "Development of a Comprehensive Detection Method for Medicinal and Toxic Plant Species", en *American Journal of Botany*, vol. 4, pp. 566-574.
- Bascones, A., Muñoz, M., Bascones, C. (2015). Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad oral. *Med Clin (Barc)*. 144(3): 126-31.
- Bauer, B. (2000). Herbal therapy: What a clinician needs to know to counsel patients effectively. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*; 75: 835-41.
- Baynes, J. (1991). Role of oxidative stress in development of complication of diabetes, *Diabetes* 40 405-412.
- Berkus, M. & Langer, O. (1993). Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol*;81:344
- Bermúdez, A., Oliveira, M., Velázquez, D. (2005). La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia* 30(8): 453-459.

- Bordallo, J. & Baos V. (1998). Tratamientos parenterales en APS. Bomba de infusión portátil. En: Espinàs J et al. Guía de Actuación en Atención Primaria (primera edición). Barcelona: semFYC, 869-71.
- Bosch, X. & Bermejo, J. (2002). Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. Revista Española de Cardiología, 55, p.1.
- Buchanan, T., Xiang, A., Kjos, S., et al. (1991). Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. Diabetes Metab Rev; 7:93.
- Bye, R. & Linares, E. (1987). "Usos pasados y presentes de algunas plantas medicinales encontradas en los mercados mexicanos", en América Indígena, vol. 47, núm. 2, pp. 200-230.
- Caballero, J. & Cortés, L. (2001). Percepción uso y manejo tradicional de los recursos vegetales en México. In: Plantas Cultura y Sociedad. B Rendón, S Rebollar, J Caballero, M A Martínez (eds). Universidad Autónoma Metropolitana-SEMARNAP, México D. F. pp: 79-100.
- Calzado de Silva, M., Laurencio, J., & Peña, M. (2015). Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal. MEDISAN, 19(11), 1386-1398. Recuperado en 11 de febrero de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001100013&lng=es&tlng=es.
- Campos, R. (1993). "Estudios urbanos en México sobre el uso de las plantas medicinales", en Jesús Kumate (comp.), La investigación científica de la herbolaria medicinal mexicana, Secretaría de Salud, México.
- Canales, M., Hernández, T., Caballero, J., Romo de Vivar, A., Durán, A., Lira, R. (2006). Análisis cuantitativo del conocimiento tradicional de las plantas

medicinales en San Rafael, Coxcatlán, Valle de Tehuacán-Cuicatlán, Puebla, México. *Acta Bot. Mex.* 75:21-43

Caniago, S. & Siebert, S. (1998). Medicinal plants ecology, knowledge and conservation in Kalimantan, Indonesia. *Econ. Bot.* 52: 229-250.

Castro, J., Villa, R., Ramírez, G., Mosso, G. (2014). Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. *Revista cubana de plantas medicinales* 19 (1): 101-120.

Chan, J., et al. (2009). *Diabetes Care* 32:227–233

Cheikhyoussef, A., Shapi, M., Matengu, K., Mu, A. (2011). Ethnobotanical study of indigenous knowledge on medicinal plant use by traditional healers in Oshikoto region, Namibia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*; (7): 1-10.

Chen, L., Magliano, D., Zimmet, P. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 8:228–236.

Chen, L., Magliano, D., Zimmet, P. (2014). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8 (4), 228–236.

Cicero, A., Derosa, G., Gaddi, A. (2004). What do herbalists suggest to diabetic patients in order to improve glycemic control? Evaluation of scientific evidence and potential risks. *Acta Diabetol.* 41(3):91-98.

Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*; 55:528-35.

- Coronado, G., Thompson, B., Tejeda, S., Godina, R. (2004). Attitudes and beliefs among Mexican Americans about type 2 diabetes. *J Health Care Poor Underserved*. 15(4): 576-88.
- Coustan, D., Nelson, C., Carpenter, M., Carr, S., Rotondo, L., Widness, J. (1989). Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol*; 73:557.
- Cuéllar, A., Hernández, R., Wasse, M. (1991). Estudio farmacognóstico y fitoquímico preliminar del *Tecoma stans* L. *Rev Cubana Farn*. 25(2):131-6.
- Damm, P., Kuhl, C., Hornnes, P., Molsted, L. (1995). A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*; 18:654.
- Day, C. & Bailey, C. (1988). Hypoglycaemic agents from traditional plant treatments for diabetes. *Int Ind Biotech*. 8(3):5-8.
- De la Paz, J., Corral, A., Rivero, G., Fernández, M., Pérez, Pedro. (2003). Efecto hipoglucemiante del extracto fluido de *Tecoma stans* Linn en roedores. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32(1) Recuperado en 19 de enero de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S013865572003000100002&lng=es&tlng=es.
- De Smet, PA. (2002). Herbal remedies. *N Engl J Med*. 347: 2046-56.
- DeFronzo R.A, Ann. (1999).Intern. Med.131, 281.
- Delgado, O., Puigventós, F., Serra, J. (1997). Administración de medicamentos por vía oral. *Med Clin*; 108:426-35.

- Dost, A., Herbst, A., Kintzel, K. (2007). Shorter remission period in young versus older children with diabetes mellitus type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 115:33-7
- Ernst, E. (2000). Herbal medicines: where is the evidence? Growing evidence of effectiveness is counterbalanced by inadequate regulation. *Br Med J*. 321: 395-396.
- Farnsworth, N. (1993). Ethnopharmacology and future drug development: the North American experience. *J Ethnopharmacol*. 51(38):145-52.
- Federación Mexicana de Diabetes, A.C. (2007). Diabetes en números.
- Frei, B., Sticher, O., Heinrich, M. (2000). Zapotec and Mixe use of tropical habitats for securing medicinal plants in México, *Econ. Bot.* 54: 73-81.
- Gandjbakhch, I., Leprince, P., D'Alessandro, C., Ouattara, C., Bonnet, N., Varvous, S., Pavie, A. (2005). Coronary artery bypass graft surgery in patients with diabetes, *Bull. Acad. Natl. Med.* 189 257-266.4.
- Geils, B. & Vázquez, C. (2002). Loranthaceae and Viscaceae in North America. In *Mistletoes of North American conifers*, B. W. Geils, J. C. Tovar y B. Modoy (coords.). Gen.Tech. Rep. RMRS-GTR-98. U. S. Department of Agriculture, Forest Service, Rocky Mountain Research Station, Ogden, Utah. p.1-5.
- Gómez, M., Sánchez, L., Salazar, L. (2011). Anatomía de especies mexicanas de los géneros *Phoradendron* y *Psittacanthus*, endémicos del Nuevo Mundo. *Revista mexicana de biodiversidad*, 82(4), 1203-1218. Recuperado en 17 de enero de 2017, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S187034532011000400015&lng=es&tlng=es.

- Gonzalez, A. (2008). The use of herbal medicines by Mexican Americans in the USA: risk/benefits? In: Watson, R.R., Preedy, V.R. (Eds.), *Botanical Medicine in Clinical Practice*. CAB International, Cambridge MA, pp.130–137.
- González, F. (1998). *Plantas Medicinales del Noreste de México*, 1ª. Edición, 1-128. IMSS, México.
- González, O. (2000). *Fitoterapia sonorensis, medicina natural*. Hermosillo Sonora, México.
- Griffith, P. (2004). The origins of an important cactus crop, *Opuntia ficusindica* (cactacea): New molecular evidence. *Am J Bot.* 91(11):1915-1921.
- Guariguata, L., Whiting, D., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., Shaw, J. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 103:137–149.
- Hailemariam, T., Demissew, S., Asfaw, Z. (2009). An ethnobotanical study of medicinal plants used by local people in the lowlands of Konta Special Woreda, southern nations, nationalities and peoples regional state, Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*; (5):1-26.
- Harris, M. (1998). Gestational diabetes may represent the discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care*; 11:402.
- Hayes, J. (2008). Diabetes mellitus tipo 1. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 47(2), 90-96. Recuperado en 10 de octubre de 2016, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752008000200006&lng=es&tlng=es.

- Hernández, M., Gutiérrez, J., Reynoso, N. (2013). Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*; 55 supl 2:S129-S136.
- Ibarra, M., Cantú, P., Verde, María, J., Oranday, A. (2009). Caracterización Fitoquímica y Efecto Hipoglucemiante de *Tecoma stans* y su Relación con la Presencia del Cromo como Factor de Tolerancia a la Glucosa. *Información tecnológica*, 20(5), 55-64. <https://dx.doi.org/10.4067/S071807642009000500008>
- Igoillo, M., Marselli, L., Cunha, D., et al. (2010). Palmitate induces a pro-inflammatory response in human pancreatic islets that mimics CCL2 expression by beta cells in type 2 diabetes. *Diabetologia* 53:1395–1405.
- Johnson, D., Moreno, S., López, R. (1996). Compendio fitoquímico de la medicina tradicional herbolaria de Sonora. Universidad de Sonora. Pp 127-128
- Johnson, L., Strich, H., Taylor ,A., Timmermann, B., Malone, D., Teufel, N., Drummond, R., Woosley, R.,Pereira, E., Martinez, A. (2006). Use ofherbal remedies by diabetic Hispanic women in the southwestern United States. *Phytother.Res.*20, 250–255.
- Kahn, S., Cooper, M., Del Prato, S. (2014) Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383:1068–1083.
- Katewa, S., Chaudhary, B., Jain, A. (2004). Folk herbal medicines from tribal area of Rajasthan, India. *J. Ethnopharmacol.* 92: 41-46.
- Kawasaki, E., Abiru, N., Eguchi, K. (2013). Prevention of type 1 diabetes: from the view point of β cell damage. *Diab Res Clin Pract* 2004; 66 (Suppl 1): 27-32.

- Kjos, S., Buchanan, T., Greenspoon, J., Montoro, M., Bernstein, G., Mestman, J. (1990). Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol*; 163:98.
- Kuijt, J. (2003). Monograph of *Phoradendron* (Viscaceae). *Systematic Botany Monographs* 66:1-643.
- Larner, J., Gilman, A., Goodman, L., Rall T., Murad F., et al. (1985). Insulin and oral hypoglycaemic drugs, glucagon. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edn., 1490–1516.
- Leimu, R. (2010). Habitat quality and population size as determinants of performance of two endangered hemiparasites. *Annales Botanici Fennici* 47:1-13.
- Leonti, M., Sticher, O., Heinrich, M. (2003). Antiquity of medicinal plant usage in two Macro-Mayan ethnic groups (México). *J. Ethnopharmacol.* 88:119-124.
- Lira, R. & Caballero, J. (2002). Ethnobotany of the wild Mexican cucurbitaceae. *Econ. Bot.* 56,380–398.
- Martínez, J., Llorente, V., Badimon, L. (2001). Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol*; 54:218-31.
- Martínez, M. (1996). *Las plantas medicinales de México*, Editorial Botas, México.
- Mata, R., Cristians, S., Escandon, S., Juárez, K., Rivero-Cruz, I. (2013). *J. Nat. Prod.* 76, 468.

- Mazzone, T., Chait, A., Plutzky, J. (2008). Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 371:1800–1809.
- McNeely, M., Boyko, E., Shofer, J., et al. (2001). Standard definitions of overweight and central adiposity for determining diabetes risk in Japanese Americans. *Am J Clin Nutri*; 101-74.
- Medina, R. & Owen, G. (2002) Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biological Research*, 35, 9-26.
- Mora, E. (2014). Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta Médica Costarricense*, Abril-Junio, 44-46.
- Murillo, P., Gutiérrez, H., Neyibe, N., Moreno, M. (2004). Estudio del efecto hipoglicemiante de *Cordia alliodora* (nogal cafetero) en ratones tratados con aloxano. *Vitae*, 11() 42-48. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169818259005>
- Naranjo, J., Corral., Rivero, A., Fernández, M., Pérez, P. (2003). Efecto hipoglicemiante del extracto fluido de *Tecoma stans* Linn en roedores, *Rev. Cubana Milit.*: 32(1), 13-17.
- Neelakantan, N., Narayanan, M., De Souza, R., Van Dam, R. (2014). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutr J.* 13:17.
- Papadakis, M. & McPhee, S. (2013). *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 52ª edición, 1945. Ed. Mc-Graw-Hill Education LANGE, México.
- Paul, J., Flakoll, M., Carlson, A. (2003). *Diabetes Mellitus FUNDAMENTOS Y CLÍNICA*. México D.F.: McGraww-Hill Interamericana.

- Pérez, B. (2002). Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias. En: Morón Rodríguez FJ, Levy Rodríguez M. Farmacología general. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. p. 124-37.
- Peter, S. (2007). Trends in the incidence of type I diabetes mellitus worldwide. *West Indian Med J*; 56:264-9.
- Pöll, E. (2006). Los muérdagos de Guatemala (Loranthaceae, Viscaceae y Eremolepidaceae): diversidad, distribución e importancia económica. *Biodiversidad de Guatemala*, vol. I. Universidad del Valle de Guatemala.
- PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-221-SSA1-2002, Etiquetado de medicamentos homeopáticos y remedios herbolarios. Lunes 11 de agosto de 2003 DIARIO OFICIAL 1. SECRETARIA DE SALUD.
- Pugliese, A. (2004). Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*; 33: 1-16.
- Reyes, M., Morales, J., Madrigal, E. Diabetes. (2009). Tratamiento nutricional. *Med Int Mex*; 25(6):454-460.
- Rivero, I. (2010). Efecto Hipoglucemiante de la Planta *Cacalia decomposita* en Ratones Diabético-Inducidos. Licenciatura. Universidad de Sonora Unidad Regional Centro Campus Hermosillo.
- Sabu, M. & Kuttan, R. (2002). Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property. *J Ethnopharmacol*. 81(2):155-60.

- Sakurai, Y., Teruya, K., Naoki, S., et al. (1999). Association between duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Sotetsu Study. *Am J Epid*; 149-256.
- Sánchez, A. & Kaski, J. (2001). Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol*; 54:751-63.
- Santos, L., Gutierrez, J., Serna, S. (2001). Comparative analyses of total phenols, antioxidant activity, and flavonol glycoside profile of cladode fluors from different varieties of *Opuntia* spp. *J Agric Food Chem*. 59(13):7054-7061.
- Scheen, A. & Paquot, N. (2013). *Diabetes Metab*. 39, 179
- Sheldon, J., Balick, M., Laird, S. (1997) Medicinal plants: can utilization and conservation coexist? New York Botanical Garden. 104 pp.
- Shrestha, P. & Dhillon S (2003) Medicinal plant diversity and use in the highlands of Dolakha district, Nepal. *J. Ethnopharmacol*. 86: 81-96.
- Simó, R. & Hernández, C. (2002). Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*, 55(8), pp.845-860.
- Soltész, G., Patterson, C., Dahlquist, G., et al. (2007). Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*; 8 (Suppl 6):S6-14.
- Sosa, M. & Tressen, S. (2002). Las plantas parásitas. In *Flora del Iberá*, M. M. Arbo y S. G. Tressen (eds.). Editorial Eudene. Corrientes, Argentina. p. 167-178.

- Soto, R., Vega, G., Tamajón, A. (2002). Instructivo técnico del cultivo de *Cymbopogon citratus* (D. C.) Stapf (caña santa). *Rev. Cubana Plantas Med.* 7:89-95.
- Spurrier, S. & Smith, K. (2006). Desert mistletoe (*Phoradendron californicum*) infestation correlates with blue palo verde (*Cercidium floridum*) mortality during a severe drought in the Mojave Desert. *Journal of Arid Environments.* 69, 189-197.
- Stintzing FC, Carle R. Cactus stems (*Opuntia* spp.): A review on their chemistry, technology, and uses. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49(2):175-194.
- Suárez, F. (1996). Reconciliación con la naturaleza. *Avan Med.* 3(7):56.
- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 6(3):456–480
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes and development and progression of long term complications. *N Engl J Med*; 329:977-86.
- The WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. (1990). Technical Report Series 646. Geneva: World Health Organization.
- Tomás, L., Puig, T., Balaguer, I. (2000). Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*; 53:15-20.
- Varela, B., Fernández, T., Ricco, A., Cerdá, P., Hajos, S., Gurni, A., Alvarez, E., Wagner, M. (2004). *Phoradendron liga* (Gill. ex H. et A.) Eichl. (Viscaceae) used in folk medicine: anatomical, phytochemical, and immunochemical studies. *Journal of Ethnopharmacology.* 94: 109-116.

- Varela, B., Fernández, T., Ricco, A., Cerdá, P., Hajos, S., Gurni, A., Alvarez, E., Wagner, M. (2004). *Phoradendron liga* (Gill. ex H. et A.) Eichl. (Viscaceae) used in folk medicine: anatomical, phytochemical, and immunochemical studies. *Journal of Ethnopharmacology* 2004; 94: 109-116.
- Vicente, M., Terradillos, M., Ramírez, M., Capdevila, L., López, A., Riera, K. (2013). Especies, hierbas medicinales y plantas. Usos en medicina. Revisión de la bibliografía científica (Medline). *Medicina Balear*, 28, 35-42.
- Vidal, R. & Nickrent, D. (2008). Evolutionary relationships in the showy mistletoe family (Loranthaceae). *Am J Bot* 95:1015-29.
- Villegas, R., Shu, X., Gao, Y., et al. (2008). Vegetable but not fruit consumption reduces the risk of type-2 diabetes in Chinese women. *J Nutr*, 138 (3): 574-580.
- Watson, D. (2001). Mistletoe as a keystone resource in forest and woodlands World Wide. *Ann Rev Ecol Syst* 32:219-249.
- Winslow, L. & Kroll, D. Herbs as medicines. (1998). *Arch Intern Med*. 158: 2192-2199.
- World Health Organization DIAMOND Project Group on Epidemics. (1992). Childhood diabetes, epidemics, and epidemiology: an approach for controlling diabetes. *Am J Epidemiol*; 135: 803-16.
- World Health Organization. (2015). Diabetes Fact Sheet No. 312
- Yeh, G., et al. (2003). "Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes", en *Diabetes Care*, vol. 26, pp. 1277-1294.

Yeung, R., Zhang, Y., Luk, A., Yang, W., Sobrepena, L., Yoon, K.H., Aravind, S., Sheu, W., et al. (2014). Metabolic profiles and treatment gaps in young-onset type 2 diabetes in Asia (the JADE programme): a cross-sectional study of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2 (12), 935–943.

10. APÉNDICES

Apéndice A. Preparación de Buffer Citrato de sodio 0.1 M pH 4.5

Con ayuda de una balanza analítica, una espátula y una pequeña de hoja de papel se procedió a pesar 0.41174 g de citrato de sodio 1 M, una vez pesada la cantidad deseada con la espátula se colocó el citrato de sodio 1 M en un tubo eppendorf con capacidad de 15 ml, se le agrego al tubo 7 ml de agua Milli-Q y se procedió a disolverlo, una vez disuelto se pasó a medir el pH con un potenciómetro dando como pH inicial 10.25, con ayuda de HCL al 37% se procedió a bajar el pH hasta 4.5. Una vez obtenido el pH deseado se aforo hasta 14 ml con agua Milli-Q, se etiqueto y se guardó en una gradilla para su posterior uso.