

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Actividad Hipoglucemiante y Caracterización Química de Fracciones
del Extracto Metanólico de *Psacalium decompositum*



TESIS

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta

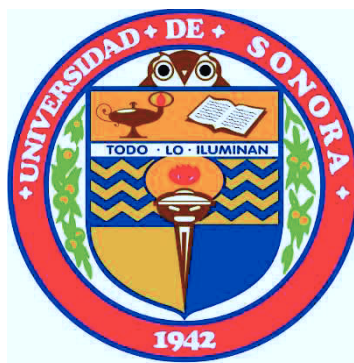
Iván Omar Rivero Sánchez

Hermosillo, Sonora

Noviembre de 2011

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**“El saber de mis hijos
hará mi grandeza”**



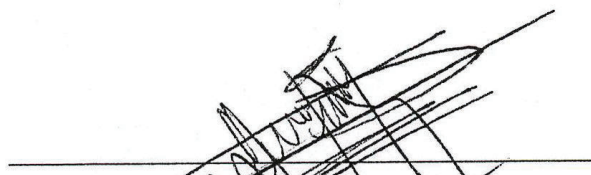
Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN


Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar la Tesis de Iván Omar Rivero Sánchez, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias de la Salud.



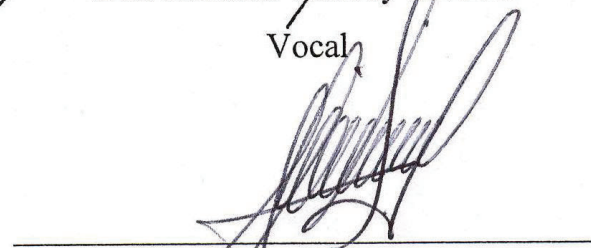
Dr. Manuel Jiménez Estrada
Director



Dr. Ramón Enrique Robles Zepeda
Secretario



Dra. Adriana Garibay Escobar
Vocal



Dr. Eduardo Ruiz Bustos
Suplente

AGRADECIMIENTO A CONACYT

**Agradecemos el apoyo económico parcial para la realización de este trabajo de tesis al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).
(Clave CONACYT 83462).**

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
OBJETIVOS	viii
Objetivo General	viii
Objetivos Particulares.....	viii
RESUMEN.....	ix
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES.....	4
Generalidades de la Diabetes Mellitus	4
Epidemiología de la Diabetes Mellitus	4
Clasificación de la Diabetes Mellitus.....	5
Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1).....	5
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).....	5
Fármacos para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus	6
Diabetes Mellitus tipo 1	6
Diabetes Mellitus tipo 2	6
Efectos Adversos del Uso de Hipoglucemiantes Orales	7
Las Plantas	9
Metabolitos de las Plantas.....	10
Metabolitos Primarios	10
Metabolitos Secundarios	10
Historia de las Plantas Medicinales.....	12
Herbolaria Mexicana.....	13
Uso de Plantas Medicinales en el Mundo para el Control de la Diabetes Mellitus	14
La Herbolaria como una Alternativa para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus	15
Plantas medicinales y Diabetes Mellitus.....	16
Generalidades de <i>Psacalium decompositum</i>	24

Descripción Botánica	24
Distribución Geográfica	24
Usos Medicinales	24
MATERIALES Y MÉTODOS	26
Material Vegetal.....	26
Obtención del Extracto Metanólico	26
Obtención de Fracciones del Extracto Metanólico	26
Separación de los compuestos de las fracciones obtenidas del extracto metanólico ...	27
Animales de experimentación	27
Inducción de diabetes experimental	28
Determinación de glucosa en sangre.....	28
Administración de las fracciones del extracto metanólico y la Glibenclamida (hipoglicemiante) como control positivo	28
Monitorización de peso corporal.....	31
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
Identificación de un compuesto aislado de la fracción etanólica	41
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	59
Espectro de RMN H	59
Espectro de Infrarojo.....	60

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Diferentes tratamientos utilizados para la evaluación de las fracciones del extracto metanólico de <i>Psacalium decompositum</i> en ratones machos CD-1.....	29
Tabla II. Evaluación de las subfracciones cromatográficas con actividad hipoglucemiante del extracto metanólico de <i>Psacalium decompositum</i> en ratones machos CD-1.....	30
Tabla III. Rendimiento de las fracciones del extracto metanólico de <i>Psacalium decompositum</i>	33
Tabla IV. Determinación de la actividad hipoglucemiante de las distintas fracciones en lapsos de 24, 48 y 72 h después de la administración de la fracción.....	34
Tabla V. Efecto hipoglucemiante de fracciones activas a 1000 mg/kg en intervalos de 24, 48 y 72	36
Tabla VI. Subfracciones cromatográficas obtenidas de la fracción etanólica y su actividad hipoglucemiante.....	37
Tabla VII. Actividad hipoglucemiante de fracciones cromatográficas activas.....	39
Tabla VIII. Efecto hipoglucemiante de Subfracciones y de glibenclamida.....	40.

Tabla IX. Actividad hipoglucemiante de una subfracción compuesta mayormente de acetato de maturina aislada de <i>Psacalium decompositum</i>	45
Tabla X. Efecto hipoglucemiante de la fracción con Acetato de maturina comparado con glibenclamida en ratones sanos y diabéticos.....	46
Tabla XI. Evaluación de la actividad hipoglucemiante del compuesto que contiene acetato de maturina en dosis de 50 y 75 mg/kg.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus.....	8
Figura 2. Compuestos con actividad hipoglucemiante aislados de <i>M. charantia</i> : (G) β -sitosterol-D-glucósido y (H) 5-25-estigmastadieno-3- β -ol- D-glucósido.....	19
Figura 3. Compuestos con actividad hipoglucemiante aislados de <i>T. stans</i> : (I) tecomina y (J) tecostanina.....	20
Figura 4. Compuesto con actividad hipoglucemiante aislado de <i>B. veronicaefolia</i> Gray: 5,7,3'-trihydroxi-3,6,4'-trimetoxiflavona (K).....	22
Figura 5. <i>Psacalium peltatum</i> se aisló la peltalosa (2,6-anhidro-5-ulopiranososa)	23
Figura 6. <i>Psacalium decompositum</i>	25
Figura 7. Acetato de maturina compuesto aislado de <i>Psacalium decompositum</i>	44

OBJETIVOS

Objetivo General

Caracterizar químicamente los compuestos responsables de la actividad hipoglucemiante de *Psacalium decompositum*.

Obejetivos Particulares

Obtener el extracto metanólico de la planta *Psacalium decompositum*, así como evaluar su efecto hipoglucemiante en ratones sanos y diabéticos inducidos con Streptozotocin.

Obtener fracciones con solventes de diferente polaridad a partir del extracto metanólico.

Evaluar el efecto hipoglucemiante agudo de la fracción más activa en ratones sanos y con diabetes experimental.

Evaluar el efecto hipoglucemiante de las fracciones con mayor actividad en ratones con diabetes experimental.

Separar y/o purificar la(s) fracción(es) con mayor actividad hipoglucemiante y evaluar su efecto hipoglucémico en ratones.

Caracterizar mediante métodos cromatográficos y espectroscópicos el o los compuestos con actividad hipoglucemiante.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad metabólica con mayor prevalencia en el mundo, afectando a más de 250 millones de personas (OMS, 2008). En menos de cuatro décadas la DM se ha convertido en el problema de salud pública más importante en México, y desde el año 2000 es la principal causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres (Aguilar-Salinas y col., 2003). Las plantas medicinales se convierten en una alternativa válida en el arsenal terapéutico para controlar los síntomas de la Diabetes Mellitus tipo 2. En México existe una gran tradición en el estudio químico de las plantas, sin embargo desde un punto de vista meramente fitoquímico. En la última década este enfoque ha cambiado considerablemente, de tal manera que ahora se incluye la evaluación de diversas actividades biológicas. En un trabajo previo, *Psacalium decompositum* mostró un porcentaje de disminución del nivel glicémico del 44% en un lapso de 24 h, administrando el extracto crudo metanólico a una dosis de 1000 mg/kg en ratones CD-1 diabéticos inducidos con alloxan. Debido a lo anterior se decidió caracterizar químicamente los compuestos responsables de su actividad hipoglucemiante. Se obtuvieron el extracto metanólico y fracciones con los solventes hexano, acetato de etilo y etanol y se determinó su efecto hipoglucemiante en ratones CD-1 diabéticos inducidos con Streptozotocin. La fracción etanólica resultó con mayor actividad alcanzando un 67% de disminución de glucosa en sangre en un lapso de 24 h, sometiéndola después a separación cromatográfica en columna de sílica gel. A las fracciones cristalizadas nombradas Fc5 y Fc6 se les determinó su actividad hipoglucemiante en dosis de 50 y 75 mg/kg presentando 72 y 69% de disminución del nivel glucémico respectivamente, en un lapso de 24 h. Glibenclamida fue utilizada como referencia y mostró menor actividad disminuyendo la glucosa en un 53% en 24 h. Los estudios de espectroscopia corroboran la presencia de Acetato de maturina, como compuesto precominante. Los resultados sugieren obtener en mayor grado de pureza los compuestos que parecen ser los responsables de la actividad hipoglucemiante y de esta manera facilitar una explicación al mecanismo de acción.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un desorden metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas resultado del defecto en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas (Scheen, 1997).

El tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus está basado en agentes hipoglucemiantes orales e insulina. Desafortunadamente, además de tener un gran número de efectos secundarios ninguno de los agentes hipoglucemiantes orales han sido acertados en el mantenimiento del nivel glicémico a largo plazo o de las complicaciones micro y macrovasculares. Debido a esto, hay numerosos tratamientos con plantas medicinales para la diabetes que son empleados a través del mundo. 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, agentes hipoglucemiantes de origen vegetal usados en la medicina naturista son de gran importancia para la salud (Larner y col., 1985).

Las plantas han sido utilizadas por la humanidad desde tiempos remotos debido a que contienen componentes de valor terapéutico. Se sabe que las etnias alrededor del mundo han utilizado un gran número de especies vegetales como principal instrumento en el mantenimiento de la salud para curar una diversidad de enfermedades (Abbas y col., 1992).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que en algunas regiones, 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).

Tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo ha aumentado el empleo de las plantas medicinales o productos derivados de éstas, bien en forma de preparados homeopáticos, que consisten básicamente en preparaciones relativamente crudas de la planta, o bien en forma de productos naturales purificados (The WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, 1990).

En México existe una gran tradición en el estudio químico de las plantas, sin embargo, este estudio ha sido enfocado desde un punto de vista meramente fitoquímico. En la última década este enfoque ha cambiado considerablemente, de tal manera que ahora se busca extraer los compuestos y probarlos para diversas actividades biológicas. Estos extractos pueden ser evaluados contra bacterias patógenas, hongos, virus, parásitos, problemas de cáncer, también como antidiabéticos, antioxidantes, antiinflamatorios, entre otros (Ospina, 1995).

La Diabetes Mellitus constituye un reto serio para la salud pública por ser una enfermedad de características complejas que finalmente compromete la calidad de vida de quien la padece. Las plantas medicinales se convierten en una alternativa válida en el arsenal terapéutico para aliviar los síntomas de este mal, teniendo como meta que los síntomas mejoran si hay un control permanente de la glicemia. El uso etnomédico de las plantas obedece a una tradición milenaria que las comunidades nativas han conservado pero que también han transmitido a otras culturas formando un verdadero “saber popular”. Para que sea masivo el uso de las plantas medicinales, éstas deben ser evaluadas rigurosamente en cuanto a su seguridad y efectividad (Ospina, 1995).

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

Información etnobotánica del mundo acerca de plantas medicinales, reporta casi 800 plantas usadas en el control de la Diabetes Mellitus, y aproximadamente 250 de éstas existen en México, las mas estudiadas son *Opuntia steptacantha* “nopal” y *Tecoma stans* “tronadora” (Román-Ramos, 1992).

A la especie *Cacalia decomposita* comúnmente conocida como “matarique” se le atribuyen diversas propiedades medicinales, entre estas la antidiabética y es utilizada por los grupos étnicos de la región de Sonora, Mayos y Guarijío (López-Estudillo e Hinojosa, 1988). Considerando lo anterior, en este estudio se propuso caracterizar químicamente los compuestos responsables de la actividad hipoglucemiante de

fracciones del extracto metanólico de *Psacalium decompositum* en ratones diabéticos-inducidos con Streptozotocin.

ANTECEDENTES

Generalidades de la Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica frecuente en los países industrializados, que afecta a ambos sexos y todas las razas sin respetar ningún límite de edad. Los síntomas clínicos de la DM son consecuencia de las repercusiones que origina la falta de insulina a nivel de las células de los distintos tejidos diana: hígado, músculo y tejido adiposo. El déficit de insulina y/o la pérdida de su eficacia de acción a nivel de estos tejidos, originará una serie de alteraciones metabólicas en cadena, cuyas principales consecuencias serán: un incremento en la producción hepática de glucosa y una disminución en el consumo periférico de la misma en los tejidos muscular y adiposo (ADA, 1997).

De esta manera, ni la glucosa procedente de los alimentos, ni la producida por el hígado puede ser metabolizada por las células y en consecuencia se establece una situación de hiperglucemia, que originará las complicaciones y los síntomas cardinales de la enfermedad: poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso (ADA, 1997).

Epidemiología de la Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad metabólica con mayor prevalencia en el mundo y afecta a más de 250 millones de personas (OMS, 2008). En menos de cuatro décadas la DM se ha convertido en el problema de salud pública más importante en México, y desde el año 2000 es la principal causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres (Aguilar-Salinas y col., 2003).

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 de origen no traumático realizadas en nuestro país (Aguilar-Salinas y col., 2003).

Clasificación de la Diabetes Mellitus

Existen dos tipos principales de Diabetes Mellitus, la DM1, en la cual el organismo no produce insulina o la produce en escasa medida, y la DM2 que se caracteriza por la incapacidad para responder a la insulina (resistencia a insulina) (ADA, 1997).

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

La DM1 es una enfermedad autoinmune en el que la hiperglucemia es el resultado final de un proceso autoinmunitario, que provoca la destrucción de las células beta pancreáticas y una deficiencia total de insulina (ADA, 1997).

Su origen no es bien conocido y por lo tanto, en la actualidad, no se puede prevenir su aparición ni tampoco curarla, una vez producida la destrucción de las células beta.

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

Este tipo es el más común, y representa alrededor del 95% de los casos de DM, y se desarrolla usualmente en la edad adulta (Anónimo, 1997).

La hiperglucemia en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es el resultado de una combinación de defectos en el organismo que incluyen, por un lado, una resistencia a la insulina que se traduce en una producción de glucosa excesiva en el hígado y en una mala utilización de esta glucosa en el tejido muscular y adiposo, como consecuencia de una baja sensibilidad a la insulina en las células de estos tejidos diana. Un posible mecanismo de producción de la resistencia a la insulina es la mutación del receptor de insulina, fenómeno bastante raro que determina algunos síndromes genéticos específicos. Más frecuentes son los defectos de los transportadores de glucosa, como la

disminución del glut 4, y las alteraciones de la fosforilación, que pueden ocurrir tanto en el receptor como en los sustratos intracelulares (ADA, 1997).

Fármacos para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus tipo 1

La insulina baja el nivel de glucemia permitiendo que salga del torrente sanguíneo y entre en las células del organismo. Las personas con diabetes tipo 1 no pueden producir su propia insulina y deben aplicarla diariamente (Batista-Moliner, 1998).

La insulina se inyecta generalmente debajo de la piel. En algunos casos, una bomba libera la insulina en forma continua. La insulina no se administra en forma de píldoras. Las preparaciones de insulina se diferencian por la rapidez con que empiezan a hacer efecto y su duración (Batista-Moliner, 1998).

Diabetes Mellitus tipo 2

Los fármacos que se utilizan actualmente en el control de la diabetes son los hipoglucemiantes orales como son las sulfonilureas de “primera generación” [tolbutamida (A), acetohexamida, tolazamida y cloropropamida (B)], las de “segunda generación” [gliburida (C), glipizida y gliclazida (D)], de “tercera generación” (glimepirida), las biguanidas [fenformina (E) y metformina (F)] (Figura 1), los inhibidores de la alfa- glucosidasa (acarbose), meglitinidas (nateglinida y repaglinida), tiazolidinedionas (ciglitazona y pioglitazona) y una nueva clase de tratamiento, sitagliptina e insulina.

Los mecanismos mediante los cuales los fármacos pueden conducir a un descenso de la glucemia son diversos; por ejemplo, estimulación de la secreción de insulina (sulfonilureas o repaglinida), aumento de la captación de glucosa por los músculos (tiazolidinedionas y biguanidas), reducción de la producción de glucosa (biguanidas y

tiazolidinedionas), retardo de la absorción intestinal de los hidratos de carbono (inhibidores de la alfa-glucosidasa), mejoran el control de la glucemia aumentando las concentraciones de las hormonas incretinas (sitagliptina) y corrección de la deficiencia de insulina (insulina o análogos de la insulina) (Inzucchi, 2002; Lawrence, 1999; Scheen, 1997; Scheen y Lefebvre, 1998; Stumvoll y col., 2005).

A pesar de su amplio uso y efecto benéfico en el control de los pacientes diabéticos, estos medicamentos no han sido suficientes para lograr un control adecuado de la DM y no han podido evitar el desarrollo de las complicaciones agudas y crónicas características de la misma. Además de los efectos adversos de los fármacos que incluyen náusea, vómito, ictericia colestásica, reacciones de hipersensibilidad generalizadas y dermatológicas, hipoglucemia, diarrea, sabor metálico. Aunque es innegable el progreso en el control del paciente diabético, aún quedan muchos problemas por resolver como son la administración y dosificación correcta de la insulina e hipoglucemiantes orales.

Efectos Adversos del Uso de Hipoglucemiantes Orales

El tratamiento más usado para la DM2 es la administración de hipoglucemiantes orales, pero todos ellos ocasionan efectos adversos en el organismo. Las sulfonilureas y las meglitinidas, que actúan como estimuladores de secreción de insulina, producen problemas gastrointestinales; las biguanidas (metformina) y los inhibidores de la alfa-glucosidasa, que disminuyen la absorción intestinal de glucosa, ocasionan problemas gastrointestinales, así como fallas renales y cardiovasculares (Spiller y Sawyer, 2006).

Las tiazolidinedionas, que incrementan la captación de glucosa en los tejidos blanco (músculo, hígado y tejido adiposo), inducen obesidad y osteoporosis (Souza y col., 2001).

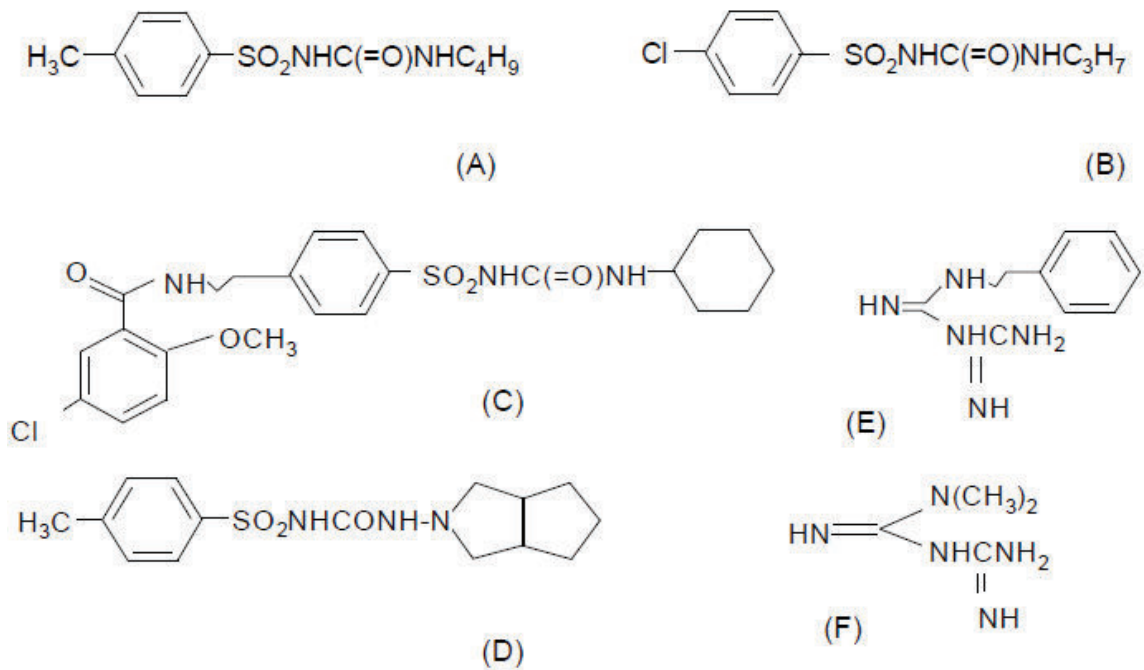


Figura 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Tolbutamida (A), acetohexamida, tolazamida y cloropropamida (B)], las de “segunda generación” [gliburida (C), glipizida y gliclazida (D)], de “tercera generación” (glimpirida), las biguanidas [fenformina (E) y metformina (F)].

Los hipoglucemiantes orales revierten insuficientemente la hiperglucemia, fallan a medida que la gravedad de la enfermedad progresa, y tarde o temprano el paciente diabético debe recibir insulina exógena. Es altamente deseable encontrar agentes antidiabéticos que induzcan la captación de glucosa por las células pero que, a diferencia de la insulina o de hipoglucemiantes orales como las tiazolidinedionas, no estimulen simultáneamente la adipogénesis (Rzonca y col., 2004).

Desafortunadamente aunado a que tienen un gran número de efectos secundarios, ninguno de los agentes hipoglucemiantes orales ha permitido mantener los niveles de glucosa adecuados, ni tampoco el control a largo plazo de las complicaciones micro y macrovasculares. Debido a esto, hay numerosos tratamientos con plantas medicinales para la diabetes que son empleados a través del mundo. Dichas plantas y fórmulas herbales, son frecuentemente consideradas menos tóxicas y más libres de efectos secundarios que los medicamentos sintéticos. Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, agentes hipoglicémicos de origen vegetal usados en la medicina naturista son de gran importancia para la salud (Larner y col., 1985).

Las Plantas

Las plantas son organismos vivientes autótrofos pertenecientes al mundo vegetal que pueden habitar en la tierra o en el agua. Existen más de 300,000 especies de plantas, de las cuales más de 250,000 producen flores. A diferencia de los animales, que necesitan digerir alimentos ya elaborados, las plantas son capaces de producir sus propios alimentos a través de la fotosíntesis (<http://www.botanical-online.com/enciclopediadelavida.htm>).

Las plantas presentan formas muy diversas, algunas las llamamos árboles; otras las conocemos como hierbas; otras presentan una forma arbustiva; algunas se conocen como lianas o simplemente como flores (<http://www.botanical-online.com/enciclopediadelavida.htm>).

Metabolitos de las Plantas

Una de las diferencias entre plantas y animales es su capacidad de síntesis de numerosas y diversas sustancias. Las plantas sintetizan y acumulan sustancias muy variadas como el ADN, ARN, proteínas, polisacáridos, azúcares y lípidos a partir de nutrimentos inorgánicos. Las sustancias vegetales, de naturaleza química extraordinariamente diferente, presentan propiedades también muy diversas, aunque su papel fisiológico en la planta es muchas veces no del todo conocido. En particular los vegetales, igual que otros organismos, mediante sus procesos metabólicos sintetizan dos categorías de metabolitos: primarios y secundarios, aunque esta distinción resulta totalmente arbitraria pues no hay una división precisa entre metabolismo primario y secundario (Harborne, 1982).

Metabolitos Primarios

Los metabolitos primarios, muy abundantes en la naturaleza, son indispensables para el desarrollo fisiológico de la planta; se encuentran presentes en grandes cantidades, son de fácil extracción y su explotación comercial es relativamente barata (Petiard y Bariaud-Fontanel, 1987) y conducen a la síntesis de los metabolitos secundarios. Entre ellos se encuentran aminoácidos, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y lípidos.

Metabolitos Secundarios

Los metabolitos secundarios son derivados de los primeros, pero su distribución en el reino vegetal es más limitada y para determinados compuestos queda restringida a ciertas especies e incluso a algunos grupos dentro de una misma especie, por lo tanto es improbable que desarrollen un papel fundamental en el metabolismo primario. Sin embargo, existen excepciones, entre éstas están las clorofilas y los reguladores del crecimiento (hormonas vegetales), de los que sus funciones bioquímicas y fisiológicas han sido ampliamente reconocidas; además, recientemente se estableció que los

flavonoides son factores que inducen la germinación del polen y la elongación del tubo polínico (Barakat y col., 1977; Harborne, 1989; Maldonado, 1985).

Los metabolitos secundarios de las plantas pueden ser divididos en 3 grandes grupos, en base a sus orígenes biosintéticos:

Terpenoides. Es el grupo de metabolitos secundarios en plantas con el mayor número de estructuras reportadas hasta la fecha. Se ha estimado en aproximadamente 24,000 el número de estructuras para terpenoides. Se considera que anualmente se descubren alrededor de 1,000 nuevos compuestos terpénicos (Gershenzon y Kreis, 1999).

Una diversidad de terpenoides tiene aplicaciones importantes para el ser humano. Algunos monoterpenos y sesquiterpenos son usados como saborizantes y aromatizantes en alimentos, bebidas, perfumes, jabones, pasta de dientes, tabaco y otros productos (Gershenzon y Kreis, 1999).

Entre los terpenoides se encuentran compuestos con actividad farmacológica importante como el diterpeno paclitaxel, conocido como taxol, aislado de *Taxus baccata* y *T. brevifolia* con actividad antineoplástica contra cáncer de ovario y mama (McCaskill y Croteau, 1998; Laskaris y col., 1999); los diterpenoides ent-kaurenos de *Annona senegalensis* con actividad citotóxica contra células cancerígenas de mama y próstata (Fatope y col., 1996), el sesquiterpeno artemisinina de *Artemisia annua*, planta medicinal tradicional en China, que es utilizada contra el paludismo (Duke y col., 1994).

Estas son algunas de las funciones que tienen los terpenoides, sin embargo, se considera que muchos de estos compuestos son de función desconocida, es decir aún no se les ha encontrado o investigado alguna actividad biológica de interés para el hombre (Gershenzon y Kreis, 1999).

Compuestos Fenólicos. Los compuestos fenólicos constituyen uno de los grupos de micronutrientes presentes en el reino vegetal, formando parte importante de la dieta animal. Constituyen un amplio grupo de sustancias químicas, considerados metabolitos secundarios de las plantas, con diferentes estructuras químicas y actividad, abarcando más de 8,000 compuestos distintos. Estos compuestos tradicionalmente han sido considerados como antinutrientes, debido al efecto adverso de uno de sus componentes

mayoritarios, los taninos, sobre la digestibilidad de la proteína. Sin embargo, en la actualidad se ha despertado un interés por estos compuestos debido a sus propiedades antioxidantes y sus posibles implicaciones benéficas en la salud humana, tales como en el tratamiento y prevención del cáncer, enfermedad cardiovascular y otras patologías de carácter inflamatorio (Valverde-Martínez, y col., 2000).

Compuestos Nitrogenados o Alcaloides. Alrededor de 12,000 alcaloides se conocen que contienen uno o más átomos de nitrógeno, son biosintetizados principalmente a partir de aminoácidos. Los alcaloides poseen una gran diversidad de estructuras químicas; son fisiológicamente activos en los animales, aún en bajas concentraciones, por lo que son muy usados en medicina. Ejemplos conocidos son la cocaína, la morfina, la atropina, la colchicina, la quinina, y la estricnina (Robinson 1981).

Historia de las Plantas Medicinales

No se sabe quién utilizó las plantas por primera vez, pero alguien y probablemente muchos pueblos diferentes descubrieron en los primeros árboles de la historia que algunas plantas son buenas para comer y otras tienen propiedades curativas (Anónimo, 2005).

Seguramente la búsqueda de algún remedio fue algo que se dio en todas las culturas a la vez, fruto del deseo del hombre de sanar, por cuestión mágica-religiosa o de algún preparado que le proporcionase una mayor felicidad temporal. La mayoría de las veces los descubrimientos fueron simplemente resultado de la búsqueda de nuevos alimentos. Los antepasados tenían que comprobar si las nuevas especies eran comestibles lo que les llevaba a descubrir en su propio cuerpo que muchas de ellos eran evidentemente comestibles; otros venenosos y otros producían efectos un tanto diferentes: aumentaban el sudor, les hacían defecar con mayor facilidad, les eliminaban el dolor de la articulación que hasta el momento les había producido mucho malestar y otras veces fue simplemente el resultado de la casualidad (Anónimo, 2005).

Precisamente los primeros herbolarios fueron hombres y mujeres experimentados en el tema de las hierbas y sus aplicaciones medicinales, culinarias, para la preparación de tintes, perfumes y cosméticos. Finalmente durante la revolución industrial del siglo XIX en el mundo occidental, la urbanización y la creciente división del trabajo provocaron la desaparición gradual de esta sabiduría rural (Anónimo, 2005).

En la prehistoria, los humanos probablemente observando las costumbre de los animales, empezaron a manipular las plantas medicinales (perros y gatos utilizan la grama para purgarse; es muy frecuente encontrar tomillo en los nidos de los insectos por su poder desinfectante). El hombre de Neardental ya utilizaba plantas medicinales.

Los conocimientos sobre las plantas medicinales, antes del nacimiento de la escritura, se realizaban oralmente. Se sabe que el primer texto escrito sobre el uso de plantas medicinales tiene unos 4,000 años de antigüedad y aparece en una tablilla de arcilla en la cultura de los Sumerios, un antiguo pueblo que vivía al sur de los ríos Éufrates y Tigris, lo que equivaldría al actual Iraq (Anónimo, 2005).

Herbolaria Mexicana

La herbolaria es la terapéutica más antigua e importante, misma que el propio hombre ha aprovechado para el tratamiento y control de sus padecimientos. Para hoy en día, la herbolaria sigue siendo: una terapia alternativa, medicina tradicional y/o complementaria que es buscada por la población en general. En Europa se sabe que más de un 48% de la población se trata con este tipo de terapias, en el caso de América la estadística se divide en 2, para Estados Unidos de América cerca del 58% de su población la emplea y para México se estima que alrededor del 60% de la población aún la sigue utilizando. Ya sea desde el punto de vista de los indicadores económicos o bien de la estadística, sigue siendo una gran fuente de productos útiles, variados, económicos, ampliamente distribuidos y con mucha accesibilidad a una muy buena parte de la población mundial (Roja-Alba, 2003).

México cuenta con una rica variedad de plantas medicinales. Tan solo en el libro: *Plantas medicinales del Estado de Veracruz* (1979), recopilan cerca de 500 plantas medicinales de ese estado, y dando referencia a otras 8,000 que se tienen conocidas y registradas. El interés en el estudio de la herbolaria, en México, es de mucha importancia, el simple hecho de contar con una amplia variedad de hierbas medicinales, hace y crea la necesidad de investigar todas las posibilidades de empleo de las plantas en la clínica, de forma racional y con un instrumento que guíe su aplicación (De la Cruz, 1964).

Se sabe que México cuenta con una gran variedad de recursos naturales. En plantas medicinales, sin embargo, la información sobre su uso es escasa, en comparación con otros países. En este sentido Abigail Aguilar, establece lo siguiente: “En México el primer autor que ordenó las especies por su uso medicinal es Martín de la Cruz, quien agrupó a las especies según la parte del cuerpo afectada, comenzando por los malestares de la cabeza, pasando por el pecho hasta terminar con las afecciones de miembros inferiores” libro que lleva por nombre el *Códice de Badiano* (Roja-Alba, 2003).

Uso de Plantas Medicinales en el Mundo para el Control de la Diabetes Mellitus

El uso etnomédico de las plantas obedece a una tradición milenaria que las comunidades nativas han conservado, pero que también han transmitido a otras culturas formando un verdadero “saber popular”. Para que sea masivo el uso de las plantas medicinales, éstas deben ser evaluadas rigurosamente en cuanto a su seguridad y efectividad (Ospina, 1995).

El estudio de las plantas medicinales es, sin duda alguna, uno de los temas de mayor importancia para la humanidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud de las Naciones Unidas, más de 3,300 millones de personas que viven en las naciones en vías de desarrollo utilizan plantas medicinales en forma regular; por otra parte, más de la mitad de los medicamentos que usa la medicina moderna proviene de las plantas. En los países avanzados, una de cuatro medicinas recetadas tiene su origen en una planta, y es

por ello que día a día se siguen sintetizando compuestos que han revolucionado este campo (OMS, 2008).

Las plantas medicinales con actividad antidiabética pueden aportar una fuente útil de nuevos compuestos orales hipoglucemiantes, ya sea como fármacos o como coadyuvantes de las terapias existentes. Otra razón importante para estudiar el uso de tales plantas es validar científicamente su efectividad y recomendar su uso, lo cual probablemente contribuya a reducir el costo del cuidado de la salud de los pacientes (Romo de Vivar, 1985).

La Herbolaria como una Alternativa para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Además de los fármacos ya mencionados, para el tratamiento de la DM, se tienen otras alternativas que incluyen: el trasplante de páncreas, injerto de islotes pancreáticos y la implantación de bombas de infusión de insulina o páncreas artificial. No obstante las dos primeras no han podido superar las barreras de histocompatibilidad que llevan, casi invariablemente, al rechazo de injerto y con el páncreas artificial aún no se logran superar algunos aspectos técnicos (Saudek y col., 1997; Bennet y col., 1999; Robertson y col., 2000; ADA, 2000).

Además, estas alternativas pertenecen a una medicina que requiere cierto nivel económico de los pacientes y no están al alcance de la población de los países en desarrollo.

Otra alternativa son las plantas medicinales, según datos de la Organización Mundial de la Salud, más del 70% de la población mundial tiene que recurrir a la medicina tradicional, como única alternativa a su alcance, para resolver sus principales problemas de salud (Alarcón y col., 1998).

Plantas medicinales y Diabetes Mellitus

Se sabe que mundialmente son utilizadas más de 1200 plantas medicinales en el control de la DM (Marles y Farnsworth, 1994). Algunas de estas plantas han sido objeto de estudios farmacológicos exhaustivos dirigidos hacia la validación de sus propiedades antidiabéticas. Sin embargo, alrededor de 800 especies vegetales reportadas como antidiabéticas no se han sometido a estudios sistematizados.

De acuerdo con el tipo de estudios realizados con las plantas estudiadas, éstas fueron clasificadas en tres categorías (Bailey y Day, 1989; Marles y Farnsworth, 1994, 1995):

- 1) Plantas antidiabéticas a partir de las cuales se ha logrado aislar un agente hipoglucemiante potencial.
- 2) Plantas antidiabéticas cuyo efecto hipoglucémico ha sido estudiado a nivel experimental y/o clínico, pero a partir de las cuales no se ha logrado aislar la sustancia responsable de la actividad hipoglucemiante.
- 3) Plantas antidiabéticas cuyo efecto hipoglucémico fue estudiado experimental y/o clínicamente, pero cuyos resultados fueron negativos o contradictorios.

A la fecha se ha demostrado la acción hipoglucemiante en más de 300 plantas y de ellas se han aislado alrededor de 150 compuestos con dicha actividad. En el 19% de las 300 plantas estudiadas los resultados han sido negativos o contradictorios. Cabe señalar también que el 90% de los estudios realizados con estas plantas ha sido a nivel experimental, enfocados a los efectos agudos, mientras que a nivel toxicológico y clínico se ha evaluado sólo el 10%. En menos del 10% de las plantas estudiadas se han realizado estudios dirigidos a la determinación de su actividad biológica a largo plazo.

Las familias botánicas que contribuyen con más especies con efecto antidiabético a nivel mundial son las siguientes: *Fabaceae*, *Asteraceae*, *Lamiaceae*, *Liliaceae*, *Poaceae* y *Euphorbiaceae*, entre otras. Entre las plantas más ampliamente utilizadas a nivel

mundial se mencionan: *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae), *Catharanthus roseous* (Apocynaceae), *Anacardium occidentale* (Anacardiaceae), *Aloe vera* (Liliaceae), *Syzygium cumini* (Myrtaceae), *Tecoma stans* (Bignoniaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae), *Lupinus albus* y *Trigonella foenumgraceum* L. (Fabaceae), *Allium cepa* y *A. sativum* (Liliaceae) (Marles y Farnsworth, 1994, 1995). *M. charantia* es la planta más ampliamente estudiada a nivel mundial, se ha estudiado el efecto producido por sus flores, frutos, hojas, etc., tanto a nivel básico experimental como a nivel clínico, se ha estudiado su efecto hipoglucémico agudo y crónico, sus efectos toxicológicos *in vivo* e *in vitro*. Además, han sido propuestas varias sustancias como las responsables de la actividad hipoglucemiante, tal como la mezcla de dos glucoesteroides: β -sitosterol-D-glucósido (G) y 5-25- estigmastadieno-3- β -ol-D-glucósido (H) (Figura 2) (Ali y col., 1993, Tennekoon y col., 1994). De *Tecoma stans* se han aislado los alcaloides tecomina (I) y tecostanina (J) (Figura 3) (Hammouda y Amer 1960, Hammouda y col., 1964).

La naturaleza química de los compuestos hipoglucemiantes que más frecuentemente se han aislado de plantas antidiabéticas son carbohidratos, alcaloides, glucopéptidos, terpenoides, péptidos, flavonoides, esteroides y compuestos de naturaleza lipídica (Marles y Farnsworth, 1994). Es importante subrayar que más del 10% de las plantas reportadas mundialmente como antidiabéticas crecen en México. Por otra parte dentro de la población de salud pública la DM es uno de los padecimientos con más altos índices de prevalencia y mortalidad, es tratada con base en la administración oral de plantas medicinales. En México se utilizan alrededor de 270 plantas en el control de la DM (Hernández-Galicia y col., 2002). De éstas se ha evaluado el efecto hipoglucémico de alrededor de 80 especies diferentes y poco más del 50% ha mostrado efecto hipoglucémico en diferentes modelos experimentales, y con el resto, los resultados han sido negativos o contradictorios. Con los datos obtenidos hasta la fecha no se puede afirmar la ausencia de efecto hipoglucémico en este último grupo de plantas, ya que en la mayoría de los experimentos se ha evaluado únicamente el efecto hipoglucémico agudo.

No se descarta la posibilidad que el efecto hipoglucémico de algunas de estas plantas sólo se pueda apreciar en estudios crónicos, como es el caso de *Aloe barbadensis*

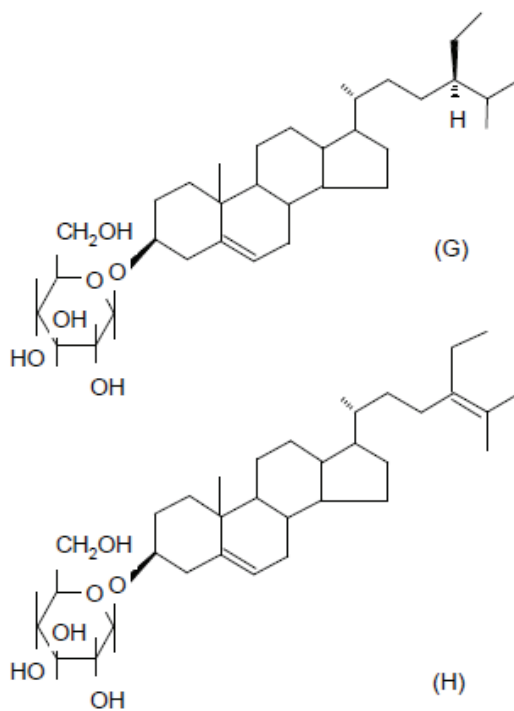


Figura 2. Compuestos con actividad hipoglucemiante aislados de *M. charantia*: (G) β -sitosterol-D-glucósido y (H) 5-25-estigmastadieno-3- β -ol-D-glucósido



Figura 3. Compuestos con actividad hipoglucemiante aislados de *T. stans*: (I) tecomina y (J) tecostanina

(Ali-Ajabnoor 1990). Al respecto, cabe señalar que apenas en el 5% de las 80 plantas estudiadas se han realizado estudios bajo administración crónica de la planta.

Por otro lado, únicamente en el 10% de las plantas estudiadas se han efectuado estudios clínicos, lo que refleja, a su vez, el mínimo número de estudios realizados en los que se han valorado los probables efectos toxicológicos producidos por estas plantas en el ámbito experimental (sólo en tres especies). Por su parte, en cuanto al aislamiento y caracterización química de las sustancias responsables de la actividad hipoglucemiante, en alrededor del 12% se ha propuesto un agente potencial (Roman y col., 1991, 1992a, 1992b, 1995; Pérez y col., 1998; Alarcón y col., 1998, 2003). De éstos podemos mencionar al flavonoide 5,7,3'-trihydroxi-3,6,4'-trimetoxiflavona (K) aislado de *Brickellia veronicaefolia* Gray (Figura 4) (Pérez y col., 1998).

Entre las plantas con mayor actividad hipoglucemiante se encuentran: *Guaiacum coulteri* A. Gray, *Cucurbita ficifolia* Bouché, *Psacalium peltatum* (H.B.K.) Cass, *Cecropia obtusifolia* Bertol, *Psacalium decompositum* (Gray), *Coutarea latiflora* Moc. et Sess, *Ibervillea sonora* (Wats) Greene, *Lepechinia caulescens* (Ort) Epl, *Calamintha macrostema* y *Salpianthus arenarius* (H.B.K.) G. Ort, entre otras.

Estudios experimentales previos con *Psacalium decompositum* han logrado validar su actividad hipoglucemiante. Sin embargo, aún no se han iniciado los estudios dirigidos al aislamiento y caracterización química de los principios activos presentes en todas las fracciones obtenidas de dicha planta, esto sería importante ya que su aparente inocuidad podría, eventualmente conducir al estudio de su actividad hipoglucemiante a nivel clínico.

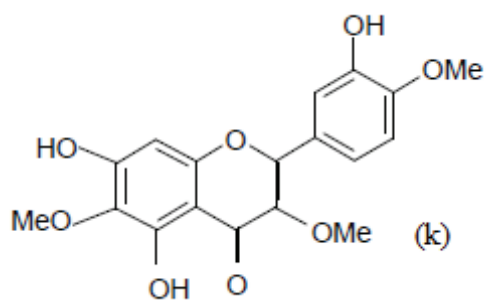


Figura 4. Compuesto con actividad hipoglucemiante aislado de *B. veronicaefolia* Gray:
5,7,3'-trihydroxi-3,6,4'-trimetoxiflavona (K).

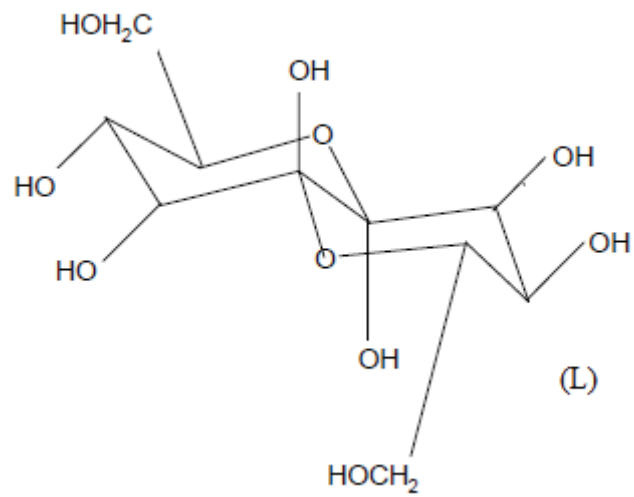


Figura 5. De *Psacalium peltatum* se aisló la peltalosa (2,6-anhidro-5-ulo-piranososa) (L) (Contreras-Weber, 2005).

Generalidades de *Psacalium decompositum*

Descripción Botánica

Es una planta perteneciente a la familia *Compositae* (*Asteraceae*) comúnmente conocida como “matarique”. El Matarique (Figura 6) puede soportar una temperaturas ligeremante bajo cero. Esta planta es un arbusto, su desarrollo es derecho, tienden a crecer más en altura que en anchura, dando origen a un arbusto redondeado. *Psacalium decompositum* es siempre verde; durante el verano toma una coloración blanca; y los ejemplares adultos son de la talla grande alcanzando los 3 metros de altura (<http://es.gardening.eu/arc/plantas/Arbustos/Cacalia-decomposita-Gray/56207/>).

Distribución Geográfica

Psacalium decompositum se distribuye abundantemente en estados de México como Chiapas, Chihuahua, Nuevo León y Sonora (Hernández-Galicia, 2002).

Usos Medicinales

A la planta se le atribuye propiedades medicinales para tratar enfermedades como úlceras, heridas, dolores reumáticos, indigestión, cefalalgias y diabetes. En Sonora es utilizada por los grupos étnicos de la región de los Mayos y Guarijio (Estudillo e Hinojosa-García, 1988). Sin embargo pocos han sido los estudios para evaluar su actividad biológica.



Figura 6. *Psacalium decompositum*.

(Fototeca Nacho López).

MATERIALES Y MÉTODOS

Material Vegetal

El material vegetal se adquirió en una casa comercial especializada en botánica, ubicada en el centro de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

Obtención del Extracto Metanólico

La preparación del extracto metanólico se realizó de la siguiente manera: 1600 g de la planta seca (tallo, hojas y raíz) se molió en un molino de grano para pulverizar la planta (malla 200 mesh), posteriormente el material molido se sometió a extracción con 16 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-300) a una temperatura de 50°C y en condiciones de vacío.

Obtención de Fracciones del Extracto Metanólico

El extracto metanólico se fraccionó de forma seriada con solventes de diferente polaridad. Primero, se fraccionó con hexano por al menos tres veces con agitación continua por 12 h a temperatura ambiente (3x400 mL), el volumen obtenido (aproximadamente 1.2 L), se evaporó en rotavapor (Yamato R-300) a una temperatura de 50°C y en condiciones de vacío. Posteriormente el mismo procedimiento se aplicó al extracto metanólico residual, pero utilizando acetato de etilo. Finalmente se realizó un tercer fraccionamiento del mismo extracto metanólico con etanol y utilizando el procedimiento ya descrito. De esta manera se obtuvieron cuatro fracciones: hexánica, de acetato de etilo, etanólica y el residuo metanólico restante. Estas cuatro fracciones

fueron evaluadas por su actividad hipoglucemiante en ratones CD-1 diabético inducidos con Streptozotocin.

Separación de los compuestos de las fracciones obtenidas del extracto metanólico

La fracción con mayor actividad hipoglucemiante, fue fraccionada mediante cromatografía en columna de sílica gel. Se utilizó como eluyente, mezclas de los solventes: hexano, acetato de etilo y/o etanol. Cromatografía en placa fina (placas pretratadas con sílica gel, Merk, 2 mm) fue utilizada para el seguimiento cualitativo de la purificación. Fracciones cromatográficas con perfil similar se agruparon y evaluaron por su actividad hipoglicémica en ratones CD-1 diabético inducidos con streptozotocin.

Las fracciones cromatográficas de mayor actividad fueron caracterizadas mayormente, se hizo la identificación de compuestos, mediante resonancia magnética nuclear e infrarojo. Una comparación con compuestos previamente aislados permitió establecer si los compuestos no han sido reportados (Correa y Romo, 1966; Yuste y col., 1976; Bohlmann y col., 1977; Lotina y col., 1991).

Animales de experimentación

Para la evaluación de las fracciones del extracto metanólico, se utilizaron ratones machos CD-1 con un peso de 20-30 g. Dos pies de crías (dos machos y tres hembras) fueron gentilmente donados por Sr. Ricardo Vargas encargado del Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. La reproducción y manejo de los ratones 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 Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos (DIPA) de la Universidad de Sonora, Unidad Centro, mantenidos en jaulas de

acero inoxidable, temperatura y humedad controlada y fotoperiodos luz/oscuridad de 12 h.

Inducción de diabetes experimental

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

Determinación de glucosa en sangre

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.

Administración de las fracciones del extracto metanólico y Glibenclamida (hipoglicemiante) como control positivo

Cada fracción del extracto metanólico fue administrada vía intraperitoneal a través de inyecciones en dosis de 1000 mg/kg de peso del ratón (Tabla I). Cada evaluación se realizó por triplicado. Para el estudio sobre la determinación de la fracción activa los ratones se agruparon como se muestra en la tabla II. Las fracciones cromatográficas provenientes de la fracción activa se evaluaron en dosis de 1000, 500, 250, 75 y 50 mg/kg, evaluando también su efecto agudo.

Tabla I. Diferentes tratamientos utilizados para la evaluación de las fracciones del extracto metanólico de *Psacalium decompositum* en ratones machos CD-1.

Grupo*	Tratamiento
Grupo 1	Ratones No diabéticos inducidos (normales) sin extracto
Grupo 2	Ratones diabéticos inducidos + DMSO
Grupo 3	Ratones diabéticos inducidos control
Grupo 4	Ratones diabéticos inducidos + 1000 mg/kg de Frac. Hexano
Grupo 5	Ratones diabéticos inducidos + 1000 mg/kg de Frac. Acetato Etilo
Grupo 6	Ratones diabéticos inducidos + 1000 mg/kg de Frac. Etanol
Grupo 7	Ratones diabéticos inducidos + 1000 mg/kg de Residuo Metanólico
Grupo 8	Ratones diabéticos inducidos + 75 mg/kg de glibenclamida

* 40 ratones en total por experimento, 8 grupos de 5 ratones cada uno.

Tabla II. Evaluación de las subfracciones cromatográficas con actividad hipoglucemiante del extracto metanólico de *Psacalium decompositum* en ratones machos CD-1.

Grupo*	Tratamiento
Grupo 1	Ratones No diabéticos inducidos (normales) sin Subfracción
Grupo 2	Ratones diabéticos inducidos + DMSO
Grupo 3	Ratones diabéticos inducidos control
Grupo 4	Ratones diabéticos inducidos + 1000 mg/kg de Subfracción
Grupo 5	Ratones diabéticos inducidos + 500 mg/kg de Subfracción
Grupo 6	Ratones diabéticos inducidos + 250 mg/kg de Subfracción
Grupo 7	Ratones diabéticos inducidos + 75 mg/kg de Subfracción
Grupo 8	Ratones diabéticos inducidos + 50 mg/kg de Subfracción
Grupo 9	Ratones diabéticos inducidos + 75 mg/kg de glibenclamida

Se utilizó como control positivo al agente hipoglucemiante glibenclamida (sulfonurea), se disolvió en DMSO y se administró en dosis de 75 mg/kg de peso del ratón también por vía intraperitoneal (Alarcón-Aguilar, 2000).

Las determinaciones de glucosa se realizaron a las 24 y 48 horas después de la administración de la fracción del extracto. En ensayos donde se requirió evaluar el efecto a corto tiempo (Experimento Agudo) las mediciones de glucosa se realizaron a las 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración de la fracción.

Monitorización de peso corporal

Se llevó a cabo un registro del peso corporal de todos los ratones sometidos a cada estudio, desde el inicio al término de cada tratamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de obtener el material vegetal y una vez sometido al proceso de molienda se procedió a generar el extracto metanólico por medio del método de maceración.

Observamos que partiendo de 1600 gramos de la planta *Psacalium decompositum*, fueron extraídos 143.3 gramos de extracto crudo metanólico, los cuales se sometieron al fraccionamiento con los distintos disolventes orgánicos.

La selección de los disolventes utilizados en el fraccionamiento se decidió haciendo las siguientes consideraciones: el etanol porque es un disolvente polar que permite obtener compuestos de baja, mediana y alta polaridad; el acetato de etilo porque es un disolvente de mediana polaridad que permite obtener compuestos de baja y mediana polaridad; en el caso del hexano es un disolvente no polar que permite obtener compuestos de baja o nula polaridad.

En la tabla III se muestran los rendimientos obtenidos de las distintas fracciones, siendo la fracción etanólica la de mayor porcentaje de rendimiento y la de hexano la de menor obtención.

Al obtener las distintas fracciones se procedió a determinarles su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con STZ dando como resultado lo que se muestra en la tabla IV. Las fracciones de hexano y de acetato de etilo no mostraron efecto alguno sobre los niveles de glucosa de los ratones después de su administración. Mientras que las fracciones de etanol y la residual sí se observó una disminución considerable en los niveles de glicemia de los ratones diabéticos con un porcentaje de reducción a las 24 h del 67 y 53%, respectivamente. En la fracción etanólica el efecto hipoglucemiante se prolonga hasta las 48 h posteriores a la aplicación intraperitoneal. Supondríamos que en la fracción etanólica y la residual se comparten ciertos compuestos que poseen dicha actividad solo que en la fracción etanólica se encuentran en mayor cantidad y también no se puede descartar que en la fracción etanólica posea compuestos que la fracción residual no los contenga y estos pudieran contribuir de cierta forma a la disminución de los niveles de glicemia en los ratones. Para ayudarnos a obtener más

Tabla III. Rendimiento de las fracciones del extracto metanólico de *Psacalium decompositum*.

Fracción	Peso (gr)	Rendimiento %
Hexano	0.3	0.21
Acetato de Etilo	15.5	10.7
Etanol	23.5	16.4
Residuo Metanólico	20.7	14.4

Tabla IV. Determinación de la actividad hipoglucemiante de las distintas fracciones en lapsos de 24, 48 y 72 h después de la administración de la fracción.

Fracción	Peso (g)	Glucosa Inicial (mg/dL)	Glucosa (mg/dL) c/ STZ	Glucosa 24h c/Frac después	% Reducción A las 24h	Glucosa 48h	% Reducción A las 48h	Glucosa 72h
Hexano	29.1 ± 1.1	86.2 ± 6.2	247.4±20.1	313±70.6	N/D	N/D	N/D	N/D
AcOEt	29.4 ± 1.0	85.6 ± 8.2	240.2±11.0	266.8±19.9	N/D	N/D	N/D	N/D
Etanol	27.6 ± 1.4	83.2 ± 3.9	254.6±14.8	84±9.6	67 ± 3.9	147.2±15.2	41.9±7.2	340±36
Residuo MeOH	27.5 ± 0.5	91.4± 5.7	295.8±40.2	136.6±16.4	53.5 ± 4.9	304.2±47.9	N/D	N/D
Control Diab + DMSO	29.3± 2.5	88.2±4.4	287± 17.3	318.1±21.2	N/D	296±14.8	N/D	332 ±24

información acerca del número de compuestos y de su naturaleza química procedimos a realizar una separación cromatográfica en columna de sílica gel, resultados que más adelante se describirán.

En la tabla V se muestran los resultados de un estudio que se realizó con las fracciones activas (etanólica y residual). Se comprobó que ambas fracciones tienen actividad hipoglucemiante, sin embargo, la etanólica mantiene los niveles reducidos de glucosa hasta por 48 h. En cuanto a la fracción residual, ésta mostró actividad hasta por 24 h mostrando un porcentaje de reducción del 55%, esperando que a las 48 h la hiperglicemia se volviera a manifestar se le administró una segunda dosis, la cual produjo un decremento del 49% a las 24 h volviendo a revertir a las 48 h. Este mismo comportamiento se observó para el extracto crudo metanólico de donde se derivan todas las fracciones, obteniéndose un 44% de reducción del nivel glicémico en la primera dosis y un 42% de disminución para la segunda dosis.

En cambio la fracción etanólica volvió a comportarse de manera similar al ensayo descrito en la tabla IV. Su efecto se mantiene hasta las 48 h es decir después de las 24 h la hiperglicemia aún no aparece. Por esta razón decidimos seguir estudiando la composición de la fracción etanólica sometiéndola a cromatografía y probar las subfracciones obtenidas.

El resultado de la separación de la fracción etanólica mediante cromatografía en columna de sílica gel fue la obtención de 131 subfracciones, las cuales al agruparlas de acuerdo a su patrón de separación de manchas observadas en los cromatogramas y reveladas con UV se agruparon en 15 fracciones (Tabla VI). Éstas fueron estudiadas para determinar su actividad hipoglucemiante de manera individual utilizando grupos de 4 ratones a una dosis de 1000 mg/kg y evaluando el efecto en un lapso de 24 h. Los resultados mostraron que de las 15 subfracciones evaluadas, 5 presentaron actividad hipoglucemiante (FC5, FC6, FC11, FC12 y FC14). Dos de ellas lograron cristalizar la FC5 y la FC6 pero su rendimiento fue muy bajo llegando apenas a 0.0977 y 0.0724 g respectivamente.

Tabla V. Efecto hipoglucemiante de fracciones activas a 1000 mg/kg en intervalos de 24, 48 y 72 h.

Fracción	Gluc To	Gluc	%	Gluc	%	Gluc.	Gluc	%	Gluc	%	Gluc	Gluc
		24h	24h	48h	48h	72h/ To	24h	24h	24h	48h	48h	72h
		±	±	±	±	2da dosis	2da dosis	dosis	2da dosis	dosis	2da dosis	2da dosis
Etanol	216	108	50.2	133	38.2	218.2	110.8	49.2	146.2	33.1	238	
	±15.5	±17.8	±5.6	±31.4	±15.1	±8.6	±9.5	±4.5	±14.5	±5.5	±12.5	
Resid. MeOH	296	130.2	55.7	271.5	Aplicó	N/D	134	49.7	311.7	N/D	N/D	
	±11.9	±13.9	±6.6	±30.1	2da dosis		±7.6	±8.1	±36.1			
Crudo MeOH	251.3	144.7	42.1	257.3	Aplicó	N/D	138	45.8	295	N/D	N/D	
	±33.3	±38.5	±14.5	±22.9	2da dosis		±3.01	±6.01	±14.1			
Control Diab + DMSO	247.2	266.4	N/D	252.3	N/D	332	294.5		387.6		352.8	
	±27.7	±12.0		±14.8		±24.4	±36.9		±32.1		±40.4	

Tabla VI. Subfracciones cromatográficas obtenidas de la fracción etanólica y su actividad hipoglucemiante.

Eluyente	Proporción (V/V)	Número de Subfracciones (Fracciones Agrupadas)	Rendimiento (g)	Presencia de actividad hipoglucemiante
Hex:AcOEt	(80:20)	FC1 (1-6)	0.1623	NO
Hex:AcOEt	(80:20)	FC2 (7)	0.4258	NO
Hex:AcOEt	(80:20)	FC3 (8,9)	0.1482	NO
Hex:AcOEt	(80:20)	FC4 (10)	0.0024	NO
Hex:AcOEt	(80:20)	FC5 (11)	0.0977	SI
Hex:AcOEt	(80:20)	FC6 (12)	0.0724	SI
Hex:AcOEt	(80:20)	FC7 (13)	0.0504	NO
Hex:AcOEt	(80:20)	FC8 (14-18)	0.363	NO
Hex:AcOEt	(70:30)	FC9 (19-51)	0.4928	NO
Hex:AcOEt	(50:50)	FC10 (52-70)	0.0044	NO
AcOEt	(100)	FC11 (71-82)	0.1577	SI
AcOEt	(100)	FC12 (83-87)	0.0801	SI
AcOEt:MeOH	(50:50)	FC13 (88-100)	0.5876	NO
MeOH	(100)	FC14 (101-117)	0.0623	SI
MeOH	(100)	FC15 (118-131)	0.4795	NO

En la tabla VII se muestran los porcentajes de reducción de glicemia en ratones diabéticos con la administración de las subfracciones provenientes de la fracción etanólica, siendo la subfracción cromatográfica número 12 (FC12) la que redujo mayormente la glicemia en un lapso de 24 h y a una concentración de 1000 mg/kg comparando con las subfracciones que cristalizaron (FC5 y FC6) que por su alto grado de pureza se aplicaron a una dosis de 250 mg/kg. El porcentaje de disminución fue similar a los obtenidos con las fracciones aplicadas a 1000 mg/kg, probablemente se deba a la alta pureza de estos cristales.

Sin embargo, ninguna de las subfracciones mantuvo su efecto más allá de las 24 h, es decir la hiperglicemia se volvió a manifestar a las 48 h caso contrario a lo que ocurría con la fracción etanólica sin fraccionar en columna probablemente esto se deba a una acción sinérgica donde las cinco subfracciones activas de alguna manera contribuyen en conjunto para así prolongar aún más el efecto hasta 48 h.

La tabla VIII muestra los resultados de un estudio realizado para determinar el efecto hipoglucemiante de las subfracciones cristalizadas (FC5 y FC6) así como también la comparación de dicha actividad con la de glibenclamida, un fármaco hipoglucemiante comercial. Como se ha mencionado anteriormente el rendimiento de las subfracciones 5 y 6 resultó muy bajo, decidimos emplear la menor dosis posible que fue la de 250 mg/kg. Aunque la dosis recomendada para administrar glibenclamida a modelos murinos es de 75 mg/kg, también se incluyó un grupo de ratones diabéticos tratados con glibenclamida a 250 mg/kg, solo para tener una referencia de comparación con respecto a las subfracciones cristalizadas que se emplearon a 250 mg/kg.

La subfracción 6 (cristales) fue la que mostró mayor porcentaje de disminución de glicemia en ratones diabéticos con casi el 70% en un lapso de 24 h, es decir de 448 mg/dL de glicemia inicial hubo un decremento hasta 135 mg/dL en 24 h siguientes de la administración de la subfracción. Sin embargo las demás fracciones estudiadas tuvieron también un decremento considerable. Por otro lado el efecto de glibenclamida a una dosis de 75 mg/kg fue la de menor porcentaje de disminución, apenas un 38%,

Tabla VII. Actividad hipoglucemiante de fracciones cromatográficas activas.

No FC	Glucosa To (mg/dl)	Glucosa 24h	% Efecto	Glucosa 48h
FC5 (250 mg/kg)	275.7± 1.7	136.3 ±18.7	50.6±6.5	301.3 ±46.3
FC5 (250 mg/kg)	458.5 ± 42.5	170 ± 15.1	62.9 ± 0.2	437.5 ± 24.75
FC6 (250 mg/kg), Crist. amarillo	265.7 ± 21.0	146 ± 27.3	45.2 ± 7.7	315 ± 15.7
FC6 (250 mg/kg), Crist naranja	493 ± 21.0	146.5 ±28.5	70.5 ±4.5	419±29
FC11 1000 mg/kg	444.3 ±21.7	117.3±33.9	73.4±7.9	368.6±16.7
FC12 1000 mg/kg	527.7±21.7	101.7 ±11.8	80.8± 1.74	436.3± 21.2
FC14 1000 mg/kg	333.3± 8.8	98 ± 8.6	70.5 ±3.42	420± 32.1

Tabla VIII. Efecto hipoglucemiante de Subfracciones y de glibenclamida.

Grupos	Glucosa To (mg/dL)	Glucosa 24h	% Efecto	Glucosa 48h
Ratones sanos c/ DMSO	89 ± 5.6	82 ± 4.8	N/D	90 ± 7.7
Ratones Diab c/DMSO	527 ± 73.4	543± 46.1	N/D	533 ±45.3
Fc5 (250 mg/kg)	366±4.5	157± 13.0	56.6 ±3.3	386.7±6.6
Fc6 (250 mg/kg)	448.3± 5.7	135 ±13.5	69.8±3.4	422.3± 41.8
Fc11 (250mg/kg)	522.3 ±18.6	223.7±71.7	57.4±12.8	536.7±35.5
Fc12 (250mg/kg)	566.3±24.6	210.7±64.0	62.5±11.9	532±35.7
Fc14 (250mg/kg)	526.7±13.3	211± 40.1	60 ±7.5	515±60.2
Glibenclamida (75 mg/kg)	212.7±9.8	131.7 ±5.8	38.1±0.22	228.3±18.9
Glibenclamida (250 mg/kg)	583.7±11.5	241±16.3	58.7	228.3±18.9

teniendo en cuenta que es un fármaco comercial puro, aun así la dosis de glibenclamida a 250 mg/kg tampoco resultó tan efectiva como lo hiciera la subfracción 6 llegando a un 58.7% en 24 h otro dato importante como ya se había mencionado anteriormente el efecto hipoglucemiante no se prolonga a las 48 h sino que la hiperglicemia se vuelve a manifestar en todos los casos.

En cuanto al grupo de ratones sanos con DMSO no muestran ninguna alteración en los niveles glicémicos durante todo el ensayo al igual que los ratones del grupo diabético, siempre permanecieron con hiperglicemia severa.

Debido al bajo rendimiento obtenido de las subfracciones cristalizadas, es decir de las subfracciones FC5 y FC6, se procedió a realizar una segunda corrida en la columna cromatográfica para la obtención de mayor cantidad de los compuestos, ya que en ensayos anteriores solo pudimos evaluar las subfracciones a la menor concentración que fue la de 250 mg/kg.

Identificación de un compuesto aislado de la fracción etanólica

Se llevó acabo por segunda ocasión la separación por cromatografía en columna con sílica gel de la fracción etanólica de donde provienen las subfracciones FC5 y FC6. De nueva cuenta se obtuvieron subfracciones cristalizadas similares a FC5 y FC6 mostrando un alto grado de pureza empleando la mezcla de eluyentes Hex/AcOEt 80/20 respectivamente. A estos compuestos de cristales amarillos y naranjas se le practicaron pruebas como Infrarojo, punto de fusión, RMN H, C¹³ (Anexo 1 y 2) lo cual arrojó como resultado la presencia de acetato de maturina (Fig 7), sin embargo no estaba completamente puro pero claramente se observaba en mayor proporción en las dos subfracciones por lo cual decidimos evaluar su actividad hipoglucemiante.

A partir de la siguiente tabla nos referiremos al compuesto FC5 y FC6 como Acetato de maturina.

En la Tabla IX se muestra el efecto de la subfracción compuesta de acetato de matorina a distintas concentraciones, siendo la más alta la de 1000 mg/kg y curiosamente a esa concentración no produce efecto alguno. Sin embargo a concentraciones menores si lo produce como es el caso del grupo de ratones con dosis de 500 mg/kg que inicia con una disminución considerable a las 8 h, alcanzando un 57% de decremento del nivel glicémico y teniendo un mayor efecto en un lapso de 24 h, llegando al 67% de disminución. En cuanto al grupo de 250 mg/kg también se observó efecto mostrando mayor porcentaje a las 8 h del 39% y del 35.7% a las 24 h. El grupo del control positivo utilizando glibenclamida a 75 mg/kg mostró un 25.3% de reducción a las 8 h siendo menor que los grupos tratados con el compuesto aislado, éste a su vez también mostró su máximo efecto a las 24 h presentado un 47% de disminución de glucosa en sangre.

De igual manera se trató a un grupo de ratones sanos administrando una dosis de 1000 mg/kg del compuesto, resultando en una disminución moderada alcanzando un máximo del 25.8% en 24 h sin provocar ningún efecto tóxico aparente. Por último el grupo control diabético solo administrando el vehículo DMSO permaneció en los niveles hiperglicémicos al inicio y final del ensayo.

En la tabla X se describe el efecto de la fracción con acetato de matorina a la misma concentración a la cual se administra el agente hipoglucemiante comercial glibenclamida que es de 75 mg/kg y lo que se muestra es que el compuesto de *Psacalium decompositum* resulta ser más efectivo para disminuir el nivel de glucosa en sangre iniciando con un decremento importante a las 4 h del 26% llegando a un máximo de disminución a las 8 h mostrando un 65.3%, es decir de 219 mg/dL de valor inicial en T_0 en 8 h disminuyó a 76 mg/kg y permaneciendo así hasta las 24 h. Esto es comparable con lo obtenido en el grupo de ratones diabéticos tratados con glibenclamida mostrando ligeramente un porcentaje de disminución glicémico menor al obtenido con acetato de matorina en un lapso de 24 h. Por otro lado el grupo de ratones sanos tratados con 75 mg/kg del compuesto aislado tuvo una disminución moderada a las 8 h de apenas un

16% y a las 24 h mostró un porcentaje de disminución del 26.6%, es decir el valor de glucosa basal

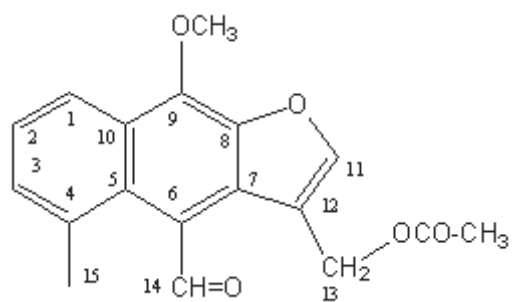


Figura 7. Acetato de maturina compuesto aislado de *Psacalium decompositum*.

Tabla IX. Actividad hipoglucemiante de una subfracción compuesta mayormente de acetato de matorina aislada de *Psacalium decompositum*.

Grupos	Glucosa mg/dL T ₀	Glucosa mg/dL				Glucosa mg/dL 24h
		2h	4h	6h	8h	
Acetato de matorina 1000mg/kg	373±10.0	519±9.2	432±15.9	417±48.6	452±54.6	426±56.2
Acetato de Matorina 500mg/kg	337±2.4	366±10.2	314±4.5	252±4.5 (25.3%)	145±9.4 (57%)	111±10.0 (67%)
Acetato de matorina 250mg/kg	263±2.8	333±2.1	301±17.9	188±39.8 (28.7%)	161±57 (39%)	169±30.3 (35.7%)
Glibeclamida 75mg/kg	283±6.1	380±38.4	272±24.7	247±26.9 (12.7%)	211±15.4 (25.3%)	150±17.7 (47%)
Control diabético/ DMSO	377±45.1	383±39.2	394±38.9	388±53.6	378±51.4	392±27.5
Control sano + 1000mg/kg	89±2.9	129±12.6	119±7.3	83±7.7 (6.4%)	78±6.0 (12.3%)	66±5.5 (25.8%)

Tabla X. Efecto hipoglucemiante de la fracción con Acetato de matorina comparado con glibenclamida en ratones sanos y diabéticos.

GRUPOS	Glucosa mg/dL To	Glucosa mg/dL 2h	Glucosa mg/dL 4h	Glucosa mg/dL 6h	Glucosa mg/dL 8h	Glucosa mg/dL 24h	Glucosa mg/dL 48h
Acetato de Matorina 75 mg/kg	219±1.7	245±3.6	162±5.1 (26.1%)	100±22.1 (54%)	76±14.4 (65.3%)	81.6±16.8 (62.7)	223±27.8
Glibenclamida 75 mg/kg	261±6.1	282±12.6	167±8.6	136±10.9 (47.8%)	103±25.1 (60.3%)	121±16.6 (53.7%)	392±27.5
Control sano 75 mg/kg Acetato de matorina	90±4.0	110±6.1	98±3.6	84±6.2	75±5.6 (16%)	66±3.6 (26.6%)	99±13.2
Control Diabético/ DMSO	236±8.1	257±7.7	272±8.6	268±9.1	251±39.8	272±16.6	303±22.7

fue de 90 mg/dL y la determinación del nivel de glucosa a las 24 h resultó de 66% sin ningún efecto tóxico aparente. De igual manera que los ensayos anteriores el grupo control diabético se mantuvo en los valores iniciales o mayores a ellos comprobando la irreversibilidad de la enfermedad.

Los grupos diabéticos con tratamiento que disminuyeron su nivel glicémico a las 24 h revirtieron a su valor inicial, dato que se muestra en la determinación hecha a las 48 h. Similar comportamiento se observa en el grupo de los ratones sanos lo cual nos indica que el efecto de nuestro compuesto es de similar prolongación a la de glibenclamida, lo cual nos sugiere que la administración del compuesto con acetato de matorina debiera ser administrado diariamente.

Debido a que la subfracción que contiene acetato de matorina resultó activa en todas las concentraciones, decidimos evaluarla a menores concentraciones, y los datos se aprecian en la tabla XI. El grupo tratado con 75 mg/kg en su evaluación aguda resultó ser más efectivo alcanzando un 66% de disminución en 8 h en cuanto al grupo tratado con 50 mg/kg solo alcanzó un porcentaje del 41.5% en el mismo tiempo. Sin embargo la determinación de glucosa en el lapso de 24 h el grupo 2 ligeramente fue superior al grupo 1 que fue al que se le administró una mayor dosis. Es decir el valor inicial en To del grupo 2 fue de 316 mg/dL y después de la administración del compuesto en un periodo de 24 h disminuyó a solo 88 mg/dL concentración de glucosa que está dentro del parámetro normal. De igual manera este efecto se revierte a las 48 h como se puede observar en la tabla.

De acuerdo a los resultados obtenidos y a manera de discusión se plantea que debido a la serie de estudios que se le han realizado a la planta *Psacalium decompositum* a causa de su gran potencial para disminuir de manera considerable los niveles de glucosa en sangre empleando animales de experimentación como ratones, ratas y conejos se ha seguido estudiando de tal manera que ahora se busca extraer los compuestos que son responsables de la actividad hipoglucemiante. Esta investigación confirma nuevamente el efecto hipoglucemiante previamente observado en estudios realizados por nuestro grupo de trabajo en la evaluación del extracto crudo metanólico.

Tabla XI. Evaluación de la actividad hipoglucemiante del compuesto que contiene acetato de maturina en dosis de 50 y 75 mg/kg.

Grupos	Glucosa mg/dl T ₀	Glucosa mg/dl 2h	Glucosa mg/dl 4h	Glucosa mg/dl 6h	Glucosa mg/dl 8h	Glucosa mg/dl 24h	Glucosa mg/dl 48h
1.- Acetato de Maturina 75 mg/kg	382±15.3	393±25.8	221±11.4 (42.2%)	163±18.5 (54%)	129±17.1 (66%)	118.6±10.5 (69%)	254±38.5
2.- Acetato de Maturina 50 mg/kg	316±3.7	352±14.7	262±21.6 (16.8%)	213±30.4 (32.6%)	184±34.3 (41.5%)	88±16.6 (72%)	323±26.5

Mientras que en la búsqueda de los compuestos responsables de dicha actividad nuestros resultados se asemejan con los obtenidos por Alarcón-Aguilar (2000), ya que ellos probaron dos fracciones, una compuesta por sesquiterpenos y la otra de polisacáridos. En la fracción compuesta de sesquiterpenos, principalmente de cacalona, cacalol y maturina, éstos poseen estructuras similares a la de acetato de maturina, compuesto que nosotros proponemos como uno de los responsables de la actividad hipoglucemiante y que se encuentra en mayor proporción en nuestras subfracciones cristalizadas, compuesto del cual aún no existen reportes en los cuales se le adjudiquen la actividad hipoglucemiante. Sin embargo el Dr. Jiménez-Estrada y colaboradores (2011) han caracterizado y evaluado primeramente a un compuesto del tipo fructooligosacárido presente en la fracción de polisacáridos previamente mencionada, y que ha sido el compuesto aislado del cual han obtenido mejores resultados.

Por otro lado, no se conocen reportes de cualquier tipo de extracto de planta en donde el efecto se prolongue hasta por 48 horas, como se mostró al evaluar la fracción etanólica pero para darnos una explicación a este comportamiento es necesario aislar y purificar todos los compuestos que posean actividad de esta fracción.

Por otra parte, algunos estudios indicaron que las preparaciones tradicionales obtenidas de plantas medicinales en algunos casos contenían ambas sustancias, benéficas y tóxicas.

Estudios farmacológicos y químicos de este tipo son de gran importancia ya que nos permiten aislar y caracterizar químicamente las sustancias benéficas. De hecho, Sullivan (1981) detectó en un análisis cualitativo por TLC un mínimo de 7 alcaloides pirilicidinicos en un cocimiento de agua de *Psacalium decompositum*, esta clase de alcaloides son químicamente hepatotóxicos y han mostrado actividad carcinogénica y mutagénica en modelos experimentales (Kapadia y col., 1990; Plaa, 1991).

De acuerdo con esto, la decocción acuosa de *Psacalium decompositum* representa un riesgo en la salud cuando esta es usada por la población en el control de la diabetes mellitus (Sullivan, 1981). Por lo tanto, es muy importante la detección y aislamiento de las sustancias con actividad hipoglucemiante en las raíces de *Psacalium decompositum*.

Estos estudios, por lo tanto, podrían reducir el riesgo que representa para la salud el uso de mezclas complejas de sustancias desconocidas, en el control de la Diabetes Mellitus con esta planta medicinal.

CONCLUSIONES

- El Extracto Metanólico de *Psacalium decompositum* posee en su fracción etanólica compuestos responsables de la actividad hipoglucemiante.
- La fracción etanólica del Extracto Metanólico de *Psacalium decompositum* produce un efecto hipoglucemiante prolongado a más de 24 h.
- El fraccionamiento cromatográfico biodirigido de la fracción etanólica de *Psacalium decompositum* condujo al aislamiento y caracterización de un grupo de compuestos con actividad hipoglucemiante.
- Los cristales obtenidos de la fracción cromatográfica FC5 y FC6 provenientes de la fracción etanólica están compuestos en su mayoría de Acetato de Maturina, que producen un efecto hipoglucemiante importante en dosis de 50 y 75 mg/kg reduciendo en un 70% el nivel glucémico en los ratones diabéticos en un lapso de 24 h.
- El compuesto con Acetato de Maturina reduce mayormente el nivel glucémico en comparación con el fármaco comercial Glibenclamida en dosis de 75 mg/kg.
- El efecto hipoglucemiante producido por la mezcla de compuestos que en su mayoría se compone de Acetato de Maturina derivado de *Psacalium decompositum*, permite proponer a éste compuesto como uno de los responsables de la actividad hipoglucemiante y a su vez fundamentar el uso medicinal en el control de la diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas J.A., El-Oglah A. A., Mahasneh A. M. 1992. Herbal Plants in the Traditional Medicine of Bahrain. *Economic Botany* 46:158-163.
- ADA. 2000. Clinical practice recommendations. Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 20(1), 22-24.
- Aguilar, C.A., Xolalpa, M.S., 2002. La herbolaria mexicana en el tratamiento de la diabetes. *Ciencia* 53, 24-35.
- Aguilar-Salinas, C.A. Velásquez-Monroy, O. Gómez-Pérez, F.J., González-Chavez, A., Esqueda, A.L., Molina-Cuevas, V., Rull-Rodrigo, J.A., Tapia-Conyer, R., 2003. Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: Results from a large population-based nation wide survey. *Diabetes Care* 26, 2021-2026.
- Alarcón-Aguilar, F.J., Román-Ramos, R., Pérez-Gutiérrez. S., Aguilar-Contreras, A., Contreras-Weber, C., Flores-Saenz J.L., 1998. Study of the antihyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 61, 101-110.
- Alarcón-Aguilar, F.J., Banderas-Dorantes, Carrillo, L., Flores-Saenz, J.L., Román-Ramos, R., 2003. Study of the anti-hyperglycemic effect of anti-diabetic plants in rabbits with impaired glucose tolerance. *Proceedings of the West Pharmacology Society*, 46, 148-152.
- Alarcón-Aguilar, F.J., Calzada-Bermejo, F., Hernández-Galicia, E., Ruiz-Angeles, C., Román-Ramos, R., 2005. Acute and chronic hypoglycemic effect of *Ibervillea sonora* root extracts-II. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 447-452.

- 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
- Andrade-Cetto, A. Wiedenfeld, H., 2001. Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on Streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 78, 145-149.
- Anónimo, 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM). *Diabetes Care* 20, 1183-1197.
- Anónimo, 2005. Historia de las plantas medicinales. *Revista Mundo Natural-Fitoterapia*.
- Barakat, T., Jackson, A. H., Abdullah, M. I. 1977. Further studies of *Erythrina* alkaloids. *Lloydia* 40: 471.
- Batista-Moliner, R., Ortega-González, L., Fernández-López, G. 1998. Diabetes Mellitus. Manejo y consideraciones terapéuticas. *Revisiones Resumed Enero-Marzo*; 11(1): 6-23.
- De la Cruz, M. 1964. *Libelus de medicinalibus indorum herbis. Manuscrito azteca de 1552*. IMSS. Mexico.
- Descripción botánica de la planta *Psacalium decompositum*. Disponible en: (<http://es.gardening.eu/arc/plantas/Arbustos/Cacalia-decomposita-Gray/56207/>).
- Fecha de consulta: 28 de Septiembre de 2009
- Descripción general de las plantas. Disponible en: www.botanical-online.com/enciclopediadelavida.htm. Fecha de consulta: 28 de Septiembre de 2009

- Díaz-Nieto, L., Galán-Cuevas S., Fernández Pardo G. 1993. Grupo de autocuidado de Diabetes Mellitus tipo 2. Rev. Salud Púb México Marzo-Abril 35: (2).
- Duke, M.V., Paul, R.N., Elsohly, H.N., Sturtz, G. y Duke, S.O. 1994. Localization of artemisinin and artemisitene in foliar tissues of glanded and glandless biotypes of *Artemisia annua* L. Int. J. Plant Sci. 155:365-372.
- Estudillo, R., Hinojosa García, A. 1988. Catálogo de plantas medicinales sonorenses. Ed. Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora, México. 130 pp.
- Fatope, M.O., Audu, O. T., Takeda, Y., Zeng, L., Shi, G., Shimada, H., y McLaughlin, J.L. 1996. Bioactive *ent*-kaurene diterpenoids from *Annona senegalensis*. J. Nat. Prod. 59:301-303.
- Federación Mexicana de Diabetes, A.C, 2007. Diabetes en números.
- Gershenzon, J. y Kreis, W. 1999. Biochemistry of terpenoids: monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, sterols, cardiac glycosides and steroid saponins. En M. Wink (ed), Biochemistry of Plant Secondary Metabolism, Annual Plant Reviews, vol. 2, CRC Press LLC. pp. 222-299.
- Hernández-Galicia, E., Aguilar-Contreras L., Aguilar-Santamaría, C., Román-Ramos, R., Chavez-Miranda, A., Garcia- Vega, D., Flores-Saenz, R., Alarcón-Aguilar, F. J., 2002. Studies on Hypoglycemic Activity of Mexican Medicinal Plants. Proc. West. Pharmacol. Soc. 45: 118-124.
- Herrera-Arellano, A., Aguilar-Santamaría L., García-Hernández,B., Nicasio-Torres, P. and Tortoriello, J., 2004. Clinical trail of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium*

- vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. *Phytomedicine* 11, 561-566.
- Jiménez-Estrada, Manuel; Merino-Aguilar, Hector; Lopez-Fernandez, Adriana; Rojano-Vilchis, Nadia A.; Roman-Ramos, Ruben; and Alarcon-Aguilar, Francisco Javier 2011 "Chemical Characterization and Evaluation of the Hypoglycemic Effect of Fructooligosaccharides from *Psacalium decompositum*," *Journal of Complementary and Integrative Medicine*: Vol. 8: Iss. 1, Article 12
- Kapadia, G., Ramdass, A., Bada, F., 1990. Pyrrolizidine alkaloids of *senecio glabellus*. *int. j. crude drug res.* 28,67-71.
- Larner J, Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F eds. *Insulin and oral hypoglycaemic drugs, glucagon* 1985. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edn. New York: Macmillan, 1490–1516.
- Laskaris, G., Bounkhay, M., Theodoridis, G., van der Heijden, R., Verpoorte, R. y Jaziri, M. 1999. Induction of geranylgeranyl diphosphate synthase activity and taxane accumulation in *Taxus baccata* cell cultures after elicitation by methyl jasmonate. *Plant Sci.* 147:1-8.
- Maldonado, R. 1985. *Los productos en las plantas*. Vol. I. Centro de Investigación en Química Aplicada. Coahuila. México.
- McCaskill, D. y Croteau, R. 1998. Some caveats for bioengineering terpenoid metabolism in plants. *TIBTECH* 16:349-355.

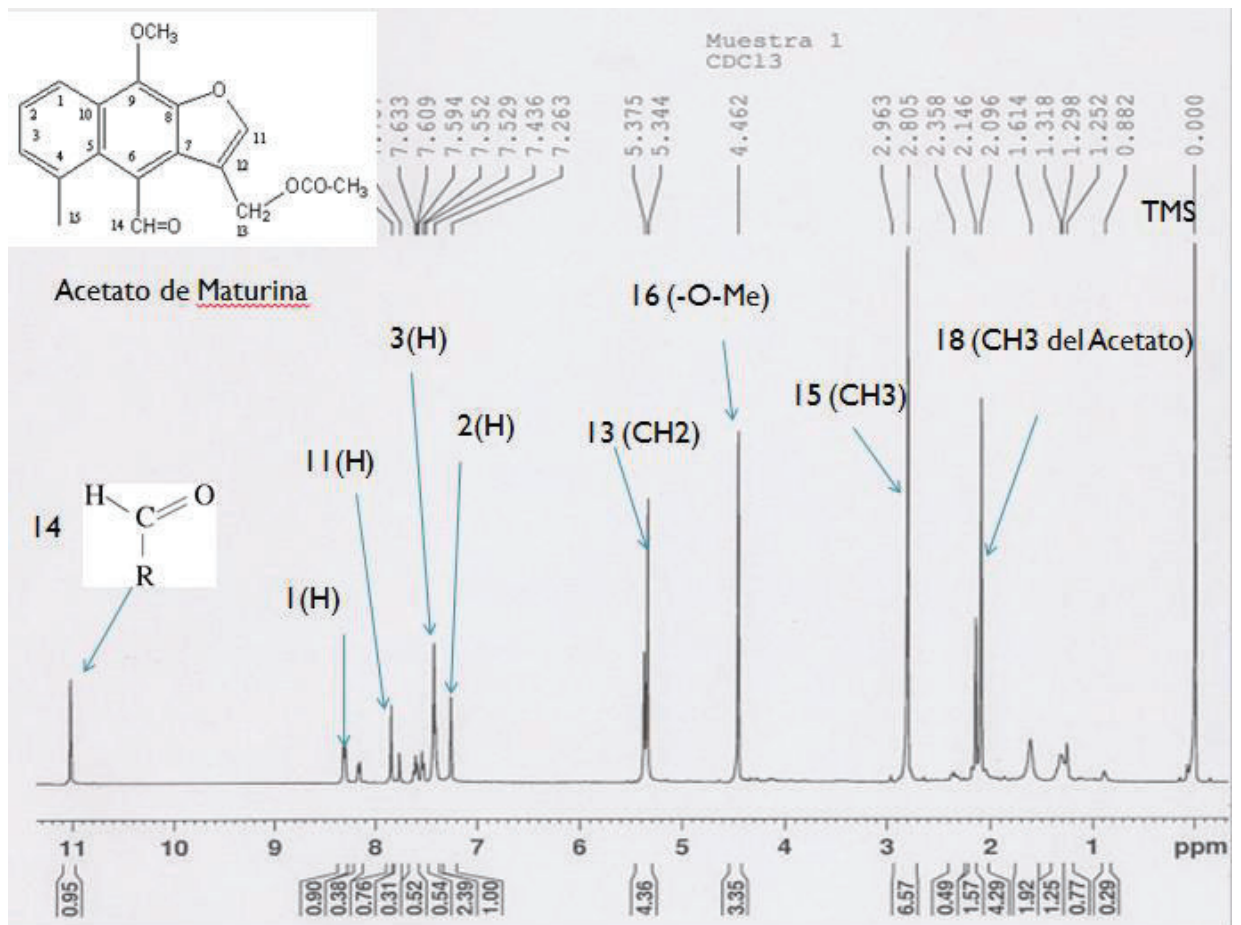
- Nicasio, P., Aguilar-Santamaría, L., Aranda, E., Ortiz, S., González, M., 2005. Hypoglycemic effect and chlorogenic acid content in two *Cecropia* species. *Phytotherapy Research* 19, 661-664.
- Ospina G., 1995. Comprobación de la Actividad Hipoglicemiante de las hojas de *Eucalyptus globulus Labill* en ratones hiperglicémicos por administración de aloxano. Tesis. Universidad Nacional de Colombia.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2008. Datos epidemiológicos de la Diabetes Mellitus.
- Pennington, T.D., Sarukhán, J., 1968. Manual para la identificación de campo de los principales árboles forestales en México. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales. México, D.F. 413p.
- Pérez G., R.M., Pérez G., C., Zavala S., M.A. y Pérez G., S. 1998. “Actividad hipoglucemiante de *Bouvardia terniflora*, *Brikellia veronicaefolia* y *Parmentiera edulis*”. *Salud Pública de México*, 40(4): julio-agosto.
- Petiard, V. ; Bariaud-Fontanel, A. 1987. El cultivo de células. *Mundo Científico* 7: 730-736.
- Plaa, G., 1991. Toxic responses of the liver. in: amdur , m., doull’s toxicology: The basic science of poisons. pergamon press, New York. p.345.
- Revilla-Monsalve, M.A., Andrade-Cetto, A., Palomino-Garibay, M.A., Wiedenfeld, H., Islas-Andrade, S., 2007. Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* Bertol aqueous extracts on type 2 diabetic patients. *Journal of Ethnopharmacology* 111, 636-640.

- Robinson T. 1981. *The biochemistry of alkaloids*. 2^a ed. Springer, New York.
- Rodríguez, H., Pérez, R.M., Muñoz, H., Pérez, C., Miranda, R., 1975. Inducción de diabetes en ratón por medio de aloxan. *Acta Medica* XI, 33–36.
- Roja-Alba, M., 2003. *Medicina Tradicional de México y sus plantas medicinales*. Tlahui-Medic. No. 18.
- Roman-Ramos, R., Alarcón-Aguilar, F., Lara-Lemus, A., Flores-Saenz, J.L., 1992. Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch. Med. Res.* 23, 59–64.
- Romo de Vivar, A., 1985. *Productos Naturales de La flora Mexicana*. Limusa, Mexico, p. 69.
- Rzonca, S.O., Suva, L.J., Gaddy, D., Montague, D.L., Lecka-Czernik, B., 2004. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 145, 401-406.
- Scheen, A.J., 1997. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Journal of Endocrinology of Ageing* 2, 389-406.
- Souza, C.J., Eckhardt, M., Gagen, K., Dong, M., Chen, W., Laurent, D., Burkey, B.F., 2001. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 50, 1863-1871.
- Spiller, H.A., Sawyer, T.S., 2006. Toxicology of oral antidiabetic medications. *American Journal of Health System Pharmacy* 63, 929-938.
- Sullivan, g., 1981. Detection of pyrrolizidine-typealkaloids in matarique (*Cacalia decompositu*). *vet. human toxicol.* 23,6-7.
- Swain, T (editor). 1973. *Chemistry in evolution and systematics*. Butterworth, Londres.

- Taiz, L.; Zeiger, E. 1998. Surface protection and secondary defense compounds. In Plant Physiology. 2nd Ed. Sinauer Associates, Inc., Publishers. USA.
- The WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, 1990, Technical Report Series 646. Geneva: World Health Organization.
- Valverde-Martínez, I, Periago, M.J, Ros, G., 2000. Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 50, Art 1.

ANEXOS

Espectro de RMN H



Espectro de Infrarojo

