

Identificación de especies vegetales utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, mecanismos de acción y modelos experimentales

Identification of species of plants used in the treatment of diabetes mellitus type 2, mechanisms of action and experimental models

**Ing. Alex Alberto
Dueñas Rivadeneira**

Docente de la Facultad de Ciencias
Zootécnicas de la Universidad Técnica
de Manabí.
aduenas@utm.edu.ec

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó una revisión de la literatura sobre las investigaciones efectuadas con extractos de especies vegetales, en la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo es analizar las investigaciones del uso ciertas especies vegetales en la diabetes, la insulina y las drogas naturales miméticas, los fitoconstituyentes que tienen potencial hipoglucémico y los modelos experimentales para evaluación de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. Se utilizó el método descriptivo inductivo, precisando las especies vegetales en las que se ha demostrado científicamente su actividad hipoglucémica y los mecanismos de acción que utilizan para producir el efecto antidiabético. Se explica la clasificación de los modelos experimentales utilizados para el estudio de la diabetes y una descripción de los modelos para la evaluación de los distintos tipos de diabetes, así como las ventajas y desventajas de los mismos. Se concluye que las especies vegetales influyen en la digestión y absorción de hidratos de carbono a través de la inhibición enzimática, y que algunos fitoconstituyentes demostraron actividad hipoglucémica con diferentes mecanismos de acción.

Palabras clave: fitoquímico, biomodelos, plantas medicinales, fitoconstituyentes, actividad hipoglucémica.

ABSTRACT

In this paper it was made a review of the published literature on research conducted with extracts of plant species in diabetes mellitus type 2. The aim was to review the research using certain species of plants in diabetes, insulin and natural drugs was performed mimetic, the phytoconstituents having hypoglycemic potential and experimental models for assessment of glucose intolerance and type 2 diabetes inductive descriptive method were used, specifying plant species that have been scientifically proven hypoglycemic activity and mechanisms of action which are able to produce the anti-diabetic effect. Classification of experimental models used for the study of diabetes and a description of the models for the evaluation of the different types of diabetes as well as the advantages and disadvantages of them are explained. Finally it is concluded that plants influence the digestion and absorption of carbohydrates through enzymatic inhibition and some phytoconstituents demonstrated hypoglycemic activity with different mechanisms of action.

Key words: Phytochemical, biomodels, medicinal plants, phytoconstituents, hypoglycemic activity.



Recibido: 5 de septiembre, 2014
Aceptado: 25 de noviembre, 2014

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad endocrina, de anomalías metabólicas de los carbohidratos, proteínas y lípidos, caracterizada por una hiperglucemia crónica sostenida, debido a la acción inadecuada de la insulina que es la hormona de transporte de la glucosa al interior de la célula, necesaria para transformar el azúcar, almidón y otros elementos en la energía que necesita el cuerpo humano. Este fenómeno es causado por un déficit en la secreción de insulina pancreática, absoluta, relativa o ambas. Actualmente se considera como síndrome metabólico y es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más importantes (Simmons et al., 2010).

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus es: Tipo 1, autoinmune e idiopática, insulino-dependiente; Tipo 2, no insulino-dependiente; Tipo 3, gestacional, y otros específicos o Diabetes Secundarias (ADA, 2004).

En pacientes con diabetes tipo 1 es necesario la administración exógena de insulina ya que el páncreas es incapaz de producir esta hormona. También es requerida en diabetes tipo 2 si la dieta, el ejercicio y la medicación oral no consiguen controlar los niveles de glucosa en la sangre (Akar et al., 2011).

Por otra parte, el uso de las especies vegetales para el tratamiento de la diabetes tiene un amplio enfoque para la investigación en Ecuador, debido a la alta biodiversidad del país. Muchas investigaciones se han realizado al respecto, por lo que este trabajo tiene como objetivo actualizar esta asociación, mediante una revisión de la literatura existente, con el propósito de dar a conocer los compuestos responsables de los efectos benéficos, los mecanismos de acción estudiados y los modelos experimentales más útiles para investigar las especies vegetales identificadas.

2. METODOLOGÍA

Se planteó una revisión no sistemática con el objetivo de evaluar la relación entre la utilización de especies vegetales y la diabetes mellitus tipo 2, los posibles mecanismos de acción de estas especies y los modelos biológicos más utilizados para analizar su actividad hipoglucemiante.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases Medline (PubMed) y Central (Cochrane Library). El límite temporal fue de 5 años. La estrategia de selección de artículos sobre la relación entre las especies vegetales y diabetes fue la siguiente: "medicinal plants" and "diabetes mellitus"; en cambio, sobre los mecanismos de acción y modelos biológicos más utilizados fue "*biological models diabetes*" or "*phytochemical hypoglycemic*" and "*diabetes mellitus phytochemical mechanism action*."

Se seleccionaron los artículos según los siguientes criterios: tipo de estudio y de publicación considerando el idioma y tipo de revista.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

3.1. Investigaciones en el uso de especies vegetales en la diabetes y mecanismos de acción

Desde la antigüedad, los extractos de especies vegetales son utilizados por el hombre para la cura de múltiples dolencias. Hay mucha información etnobotánica acerca de la incidencia de las plantas en el control de diabetes mellitus, sin embargo, únicamente 410 experimentos probaron sus propiedades antidiabéticas, mientras están disponibles los mecanismos de acción de únicamente 109 especies (Prabhakar y Doble, 2008). Debido a esto, es importante seguir investigando nuevas especies vegetales y sus mecanismos de acción para ampliar la disponibilidad de plantas en el tratamiento de

la enfermedad. Existen compuestos aislados de plantas cuya efectividad ha sido comparada con fármacos utilizados tradicionalmente contra la diabetes, los cuáles han sido más eficaces en su actividad hipoglucemiante que el fármaco, además de corroborar su seguridad toxicológica (Robles, et al., 2012; Montane, et al., 2012). Esto es particularmente importante en los países de América Latina y en Ecuador, con una riqueza etnobotánica muy amplia (De la Torre et al. 2006; Ciangherotti, et al., 2012; Pastorello y Ciangherotti, 2012).

Los extractos de estas especies vegetales afectan varias cascadas metabólicas, influyendo directa e indirectamente en los niveles de glucosa del ser humano (Bocarsly et al., 2010). Se describen a continuación:

3.1.1. Digestión y absorción de hidratos de carbono. La digestión de almidón y azúcar produce glucosa que pasa a la sangre a través de las paredes del intestino y finalmente es llevada al hígado. Varias enzimas intervienen durante el proceso de digestión de los hidratos de carbono, pero la más importante es la α -glucosidasa. La inhibición de glucosidasa puede ser un tratamiento eficaz para DM (Ju et al., 2010). Varias especies vegetales conocidas, además de la N° 18, inhiben la actividad de la glucosidasa y la absorción de glucosa (Prabhakar y Doble 2008). Son las siguientes:

29. *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. (As-phodelaceae), 30. *Alstonia scholaris* (Apocynaceae), 31. *Angylocalyx pynaertii* de Wild (Leguminosae), 32. *Artemisia pallens* Wall ex. DC. (Compositae), 33. *Bauhinia candicans* Link. (Leguminosae), 34. *Bergenia ciliata* Haw (Saxifragaceae), 35. *Cassia auriculata* L. (Leguminosae), 36. *Hydnocarpus wightiana* Blume. (Flacourtaceae), 37. *Morus insignis* Bur. (Moraceae), 38. *Myrtus communis* L. (Myrtaceae), 39. *Morus alba* L. (Moraceae), 40. *Morus bombycis* Koide. (Moraceae), 41. *Myrcia multiflora* DC. (Myrtaceae), 42. *Phyllanthus embelica* L. (Euphorbiaceae), 43. *Salacia reticulata* Wight. (Celastraceae), 44. *Salacia oblonga* (Celastraceae), 45. *Taraxacum officinale* Weber.

(Compositae), 46. *Urtica dioica* L. (Urticaceae), 47. *Viscum album* L. (Loranthaceae).

Los reportes analizados sobre la influencia de los extractos de especies vegetales en los mecanismos que inciden en la disminución de la glucemia, a través de la inhibición de enzimas en el organismo, han determinado la influencia de éstas sobre el ciclo de Krebs y la glucólisis (succinato deshidrogenasa y malato sintetasa), la gluconeogénesis (glucosa-6-fosfatasa), el monofosfato de hexosa (HMP) shunt (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), digestión y absorción de hidratos de carbono (α -glucosidasa).

3.1.2. Glucólisis y ciclo de Krebs. La glucólisis es la principal vía de producción de energía en algunos tejidos específicos que carecen de mitocondrias, entre ellas los glóbulos rojos y células bajo pobres condiciones de oxigenación como los músculos en los ejercicios fuertes. En la glucólisis, las reacciones catalizadas por hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato quinasa son irreversibles y por ello estas enzimas podrían tener un rol regulatorio o catalítico. Hay 7 enzimas involucradas en el ciclo de Krebs, de las cuales solamente dos, succinato deshidrogenasa y malato sintetasa, son reguladas por plantas y sus respectivos constituyentes (Ae et al., 2006).

Especies vegetales que regulan el ciclo de Krebs (Prabhakar y Doble, 2008):

1. *Aegle marmelose* L. *Correa e-xRoxb* (Rutaceae), 2. *Allium cepa* L. (Liliaceae), 3. *Allium sativum* L. (Alliaceae), 4. *Casearia esculenta* Roxb. (Flacourtaceae), 5. *Coscinium fenestratum* Colebr (Menispermaceae), 6. *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), 7. *Eclipta alba* L. (Asteraceae) 8. *Eugenia jambolana* Lam. (Myrtaceae), 9. *Eucommia ulmoides* Oliv. (Eucommiaceae), 10. *Gongronema latifolium* Benth (Asclepiad-aceae), 11. *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae), 12. *Mucuna pruriens* L. (Fabaceae), 13. *Murraya koenigii* L. *Speng* (Rutaceae), 14. *Ocimum sanctum* L. (Lamiaceae), 15. *Panax quinquefolius* L. (Araliaceae), 16. *Piper betle* L. (Piperaceae), 17. *Plumbago zeylanica* Linn. (Plumbaginaceae), 18. *Pterocarpus marsupium*

Roxb. (Fabaceae), 19. *Tinospora cordifolia* Hook. f. & Thomson (Menispermaceae), 20. *Trigonella foenumgraecum* L. (Leguminosae).

3.1.3. Gluconeogénesis. Es la vía principal que genera glucosa desde sustratos que no son azúcar como piruvato, lactato, glicerol y ácidos amino glucogénicos (primariamente alanina y glutamina). La gluconeogénesis no puede ser considerada para un simple proceso reverso de glucolisis, como los tres pasos irreversibles en la glucolisis son excedidos con cuatro pasos irreversibles regulados, que son catalizados por piruvato carboxilasa; PEP carboxiquinasa; Fructosa-1, 6 bisfosfatasa y glucosa-6-fosfatasa. Las especies vegetales que inhiben fructosa-1, 6-bisfosfatasa se mencionan a continuación (tabla N° 1):

Tabla 1. Especies vegetales (Además de las especies No. 1-5, 7, 9, 11, 13-14, 16, 19-20) que inhiben la Gluconeogénesis (Glucosa-6-fosfatasa).

Número	Nombre científico	Referencia
21	<i>Aconitum carmichaeli</i> Debeaux (Renunculaceae)	Hikino et al., 1989
22	<i>Coccinia indica</i> Weigh & Arn (Cucurbitaceae)	Mukherjee et al., 1972
23	<i>Enicostemma littorale</i> Blume (Gentianaceae)	Maroo et al., 2003
24	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & Perry (Myrtaceae)	Prasad et al., 2005

3.1.4 Monofosfato de hexosa (HMP) Shunt. HMP Shunt es una vía alternativa de la glicolisis y el ciclo de Krebs para la oxidación de glucosa. Genera dos importantes productos denominados pentosas (ribosa-5-fosfato) y NADPH. Esta es una vía anabólica que utiliza 6 carbonos de glucosa para generar 5 carbonos de azúcar. La regulación e irreversibilidad del paso en la vía HMP shunt es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que en el caso de la diabetes es un problema importante. Las especies vegetales que utilizan esta vía se relacionan en la tabla N° 2.

Tabla 2. Especies vegetales (además de las especies N° 1, 5, 10-11, 13-14, 21-22, 24) que regulan HMP Shunt (Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Número	Nombre científico	Referencia
25	<i>Balanites roxburghii</i> (Balanitaceae)	Gad et al., 2006
26	<i>Casearia esculenta</i> Roxb. (Flacourtiaceae)	Prakasam et al., 2005
27	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don (Apocynaceae)	Singh et al. 2001
28	<i>Dioscorea cayenensis</i> Lam.	Omoruyi et al., 2001

3.1.5 Glucogénesis. La síntesis de glucógeno desde la glucosa no usada es un proceso múltiple desarrollado por la enzima glucógeno sintetasa en el hígado. Utiliza la UDP-glucosa y la no reducción del glucógeno como otro sustrato y alarga progresivamente la cadena del glucógeno. La activación de glucosa es usada para la síntesis del glucógeno que se lleva a cabo por la enzima fosforilasa de UDP-glucosa. En el caso de diabetes, la glucosa no se convierte propiamente a glucógeno y como resultado aumentan los niveles de la glucosa en la sangre (Ju et al., 2010).

3.1.6. Glucogenolisis. Es la degradación de glucógeno a glucosa, la cual lleva a aumentar los niveles de ésta en la sangre. La fosforilasa de glucógeno (GP) es la enzima primaria involucrada en la ruptura del glucógeno (Lim et al., 2010).

3.2. La insulina y las drogas naturales miméticas. La insulina es la hormona de péptido más importante en el cuerpo humano. No sólo regula el metabolismo del hidrato de carbono, sino que también estimula la lipogénesis, disminuye la lipolisis y aumenta el transporte de aminoácidos en las células. Muchas especies vegetales modulan la expresión, síntesis y degradación de insulina. Hay pocas plantas que actúan sobre el sitio 1 (SUR1) y cierra el canal de potasio ATP-sensible (KATP), debido a que la membrana celular que

lleva a la entrada de Ca^{2+} se despolariza de insulina y disminuye su degradación inhibiendo la insulinas (Ju et al., 2010).

Especies vegetales (además de las especies N° 12, 14-15, 18, 40) que incrementan la secreción de insulina y potencia su acción son (Prabhakar y Doble, 2008):

48. *Abelmoschus moschatus* L. (Malvaceae), 49. *Abies pindrow* Royle. (Pinaceae), 50. *Acacia arabica* (Lam.) Muhl. ex Willd. (Mimosaceae), 51. *Achyranthes aspera* L. (Amaranthaceae), 52. *Agaricus campestris* L. (Agaricaceae), 53. *Artemisia roxburghiana* Besser. (Compositae), 54. *Aloe barbadensis* L. (Aloaceae), 55. *Asparagus adscendens* Roxb. (Asparagaceae), 56. *Azorella compacta* Lam. (Umbelliferae), 57. *Bauhinia forficata* Link. (Leguminosae), 58. *Biophytum sensitivum* auct. (Oxalidaceae), 59. *Bauhinia variegata* L. (Caesalpiniaceae), 60. *Bergenia himalaica* Boriss. (Saxifloriaceae), 61. *Caesalpinia bonducella* L. Roxb. (Caesalpiniaceae), 62. *Centaurea iberica* Trev. ex Spreng (Asteraceae), 63. *Cinnamomum cassia* Lour. (Lauraceae), 64. *Cinnamomum zeylanicum* Blume. (Lauraceae), 65. *Citrullus colocynthis* L. Schrad. (Cucurbitaceae), 66. *Coriandrum sativum* L. (Umbelliferae), 67. *Eugenia uniflora* Lam. (Myrtaceae), 68. *Euphorbia helioscopia* L. (Euphorbiaceae), 69. *Ficus religiosa* L. (Moraceae), 70. *Gynostemma pentaphyllum* Thumb. (Cucurbitaceae), 71. *Gymnema sylvestre* Retz. (Asclepiadaceae), 72. *Helicteres isora* L. (Sterculiaceae), 73. *Hylocereus undatus* Britton & Rose. (Cactaceae), 74. *Luffa cylindrica* (L.) Roem (Cucurbitaceae), 75. *Musa sapientum* L. (Musaceae), 76. *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae), 77. *Monstera deliciosa* Liebm. (Araceae), 78. *Orthosiphon aristatus* Blume. (Lamiaceae), 79. *Panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chem (Araliaceae), 80. *Panax quinquefolium* L. (Araliaceae). 81. *Salvia coccinia* Salmon & Red. (Lamiaceae), 82. *Scoparia dulcis* L. (Scrophulariaceae), 83. *Swertia chirayita* Roxb. ex Fleming. (Gentianaceae), 84. *Stevia rebaudiana* Bertoni (Compositae), 85. *Teucrium polium* L. (Labiaceae), 86. *Tinospora crispa* L.

(Menispermaceae), 87. *Vinca rosea* (L.) G. Don (Apocyanaceae), 88. *Viburnum foetens* Decne (Caprifoliaceae), 89. *Xanthocercis zambesiaca* (Baker) Harms (Leguminosae).

Especies vegetales (además de las especies N° 14 y 51) que potencian la acción de la insulina por inactivación de la enzima insulinas son: 90. *Arctostaphylos uvaursi* (L.) Spreng. (Ericaceae), 91. *Ocimum canum* L. (Lamiaceae).

Entre las especies (además de las especies N° 1, 72, 86-87) que activan PI3K tenemos: 92. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. (Theaceae), 93. *Hericium erinaceus* Persoon. (Fungi) (Hericiaceae), 94. *Syzygium cumini* (L.) Skeel.

Las investigaciones dejan en evidencia la escasez de especies vegetales que actúan modulando la expresión, síntesis y degradación de la insulina y que su hipo se focaliza potenciando la misma a través de la inhibición de la insulinas.

3.3. Fitoconstituyentes que tienen potencial hipoglucémico. Varios fitoquímicos han sido reportados con actividad hipoglucémica por diferentes mecanismos. A continuación se describen estos grupos.

3.3.1. Alcaloides. Son aminas naturales y tienen efectos farmacológicos en el humano y animales. Resveratrol es una fitoalexina, clase de compuestos antibióticos producidos como parte del sistema de defensa de una planta contra una enfermedad. Aumenta la captación de glucosa en el tipo estreptozotocina inducido tipo 1 en la rata diabética, mediada a través del óxido nítrico (Sharma et al., 2011).

3.3.2. Polisacáridos. Son especies vegetales que incluyen *Aloe vera* L., *Ocimum sanctum* L., y *Alpinia galanga* (L.) Willd. Contienen polisacáridos que incrementan el grado de insulina y muestran propiedades hipoglucémicas. Una proteína unida a un polisacárido aislado de la calabaza ha demostrado incrementar el grado de insulina del suero, la glucosa de la sangre y mejora la tolerancia a la glucosa (Mukherjee et al., 2006).

3.3.3. Saponinas. Son glicosidos de esteroides, alcaloides de esteroide o triterpenoides encontrados en las plantas. Charantina, una saponina esteroidal, aislada de *Momordica charantia* L. reportó poseer una actividad similar a la insulina (Ng et al., 1986), reforzando la descarga de ésta y reduciendo la velocidad de la glucogénesis. β -Sitosterol, un esteroide encontrado en *Azadirachta indica* A.Juss. Andrografolida, un dipertenoide lactona, aislado de *Andrographis paniculata* Nees y ácido gimnémico saponina IV (XVIII), aislado de *Gymnema sylvestre* R, exhibe potente actividad hipoglucémica en animales modelos (Sugihara et al., 2000).

3.3.4. Ácido Ferulico. Es un compuesto flavonoide fenolico fitoquímico (ácido 4-hidroxi-3-metoxicinnámico). Los fitoquímicos hipoglucémicos *Curcuma longa* L, *Artemisia arborescens* L (Compositae), *A. herba habra* L (Compositae) pueden tener beneficios significativos para la salud a través de sus propiedades antioxidantes, anticáncer y disminución de la actividad de la glucosa en la sangre (Ohnishi et al., 2004).

3.3.5. Flavonoides. Son un grupo de compuestos naturales que poseen propiedades hipoglucémicas así como antioxidantes. También son una clase de metabolitos secundarios de plantas. Los flavonoides pueden ser clasificados ampliamente en flavanoles, flavonas, catequinas, flavanonas, etc. Entre los más estudiados están Quercetina (Vessal et al., 2003), Naringina (Mezei et al., 2003). El flavonoide del té verde, galato epigalocatequina tiene un efecto de disminución de la glucosa en los animales (Park et al., 2010).

3.3.6. Compuestos imidazólicos. Las células beta pancreáticas tienen imidazolina-I unida a sitios sobre ella y los derivados de imidazolina encontrados en algunas especies vegetales que tienen acción estimuladora sobre la secreción de insulina por activación de estos sitios de unión. P-carbolinas las que incluyen harmana, norarmana y pinolina, obtenidos de *Tribulus terrestris* L. se ha encontrado que incrementan la

secreción de insulina dos o tres veces en cultivos de islotes de Langerhans humanos (Cooper et al., 2003).

3.3.7. Compuestos conteniendo azufre. La administración de azufre conteniendo los aminoácidos nombrados sulfoxido de S-metil cisteína y Dialil tiosulfonato (Kumari et al., 1995), en ratas diabéticas inducidas con Aloxan, activó la enzima hexokinasa, glucosa-6-fosfatasa, HMG Co-A reductasa y LCAT.

Los fitoconstituyentes que se encuentran en las plantas son diversos y existe una buena cantidad de ellos con acción hipoglucémica. Los reportes realizados identifican los alcaloides, polisacáridos, saponinas, ácido férrico, flavonoides, compuestos imidazólicos y contenidos de azufre como los más prometedores, constituyendo un punto de partida para profundizar en el estudio de las especies vegetales que los contienen.

3.4. Modelos experimentales para evaluación de intolerancia a la glucosa y diabetes. Las investigaciones de la diabetes en humanos tienen actualmente muchos inconvenientes que están relacionados con los órganos afectados y la posibilidad de estudiarlos, la genética del propio hombre, sus diferentes formas de vida, edad y las implicaciones éticas. Por otra parte, el uso de biomodelos permiten evitar estos problemas, aunque no siempre todos los resultados pueden ser transferidos de una especie a la otra.

Los más frecuentemente usados son aquellos en los que se induce la diabetes y le siguen los modelos con animales seleccionados genéticamente (Sharma et al., 2011). De los modelos que no emplean al animal íntegro, los más empleados son: los kits que actualmente se comercializan, los cuales tienen instrucciones sencillas y determinan por ejemplo la actividad enzimática (catalasa, ácido ascórbico etc.) (Preston et al., 1981). El cultivo celular también es muy usado. Los órganos aislados y los tejidos se obtienen de animales sanos, enfermos o pacientes y se mantienen in vitro para cuantificar diversos aspectos (Bilfinger et al., 2002).

Aunque las investigaciones de laboratorio con diferentes modelos entregan mucha información en situaciones controladas, la mayoría de ellas carece de la perspectiva integral que dan las investigaciones en un organismo animal completo. Cuando se trabaja con todo el animal se pueden utilizar todos sus órganos y sistemas para hacer diagnósticos completos o en forma separada. Al mismo tiempo se tienen en cuenta todas las interacciones que pueden darse en un organismo vivo y que no ocurren en los órganos o tejidos aislados.

3.4.1. Modelos de diabetes tipo 1. Para inducir este tipo de diabetes en los animales de experimentación, se utiliza la administración de dosis bajas repetidas de estreptozotocina, que induce tanto insulinitis como hiperglucemia (Yamabe et al., 2010).

3.4.2. Modelos de diabetes tipo 2. La DM2 puede presentarse espontáneamente en los animales, ser inducida de forma experimental y, en ocasiones combinarse ambas causas. En una primera clasificación, se pueden dividir los modelos de DM2 según su mecanismo de producción en modelos espontáneos e inducidos. Además, en cada uno de ellos se pueden distinguir dos categorías: modelos análogos y modelos intrínsecos (Díaz y Balibrea, 2007).

3.4.2.1. Modelos espontáneos. Se trata de estirpes que se mantienen relativamente inalteradas mediante cruces endogámicos y que proceden, bien de un animal en el que se ha detectado diabetes espontánea, o de una serie de cruces selectivos, favoreciendo un determinado rasgo fenotípico de la DM2 humana (Martin et al., 2010).

3.4.2.1.1. Modelos análogos. Se ha sometido a análisis genético un amplio abanico de modelos análogos de DM2, intentando descubrir nuevos genes de susceptibilidad para extrapolar su estudio en humanos. A continuación se mencionan los modelos de este tipo más conocidos que son: la rata Goto-Kakizaki (GK) (Louhelainen et al., 2009), el ratón obeso de Nueva Zelanda (NZO) (Bigorgne et al., 2008), el ratón KK (Nakamura y Yamada 1967), *Psammomys obesus* (rata

israelí de la arena) (Noda et al., 2010) y la rata OLETF (*Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat*) (Kawano et al., 1994), destacando por su importancia dos de ellos: la rata GK y el ratón NZO, una cepa seleccionada por su predisposición a DM2 inducida por obesidad, la cual se asemeja bastante a la DM2 humana, aunque para la evaluación de sustancias antidiabéticas se han utilizado diferentes especies de animales (Martínez et al. 2009; Martínez et al., 2011; Torres, 2013; Jamaludin et al., 2013).

3.4.2.2. Modelos intrínsecos. Existe una multitud de modelos portadores de mutaciones localizadas que resultan en rasgos fenotípicos, imitando alguna de las manifestaciones clínicas de la DM2. En la mayoría de los casos se trata de ratones. Vamos a mencionar aquí sólo los modelos de este tipo más conocidos: el ratón *db/db* (Ge et al., 2010) el ratón *ob/ob* (Ge et al., 2010), el ratón *Agouti* (Mark et al., 1999, la rata Zucker (*fa/fa*) (Scarda et al., 2010)

3.4.2.3. Modelos inducidos. Se pueden reproducir en animales una o más de las manifestaciones clínicas de la DM2 humana mediante diversos métodos, siendo los más utilizados los genéticos, los cuales generan modelos intrínsecos con mutaciones específicas (Sharma et al., 2011).

3.4.2.3.1. Inducción hormonal. La administración de corticoides en diversos períodos de la vida del animal puede causar un estado similar a la DM2 humana. Otras hormonas que pueden causar hiperglucemia en animales son la somatostatina, el glucagón, las catecolaminas y la tiroxina.

3.4.2.3.2. Modelos por administración de fármacos. Otros modelos están basados en la administración de determinadas sustancias con efectos tóxicos sobre las células β . Por ejemplo, la estreptozotocina (STZ), un antibiótico utilizado en la quimioterapia del cáncer, induce DM2 en roedores recién nacidos no predispuestos, mediante la destrucción de sus células β (Yamabe et al., 2010). Otro fármaco utilizado a veces con el mismo fin es el aloxano (Spadella et al., 2010). La principal ventaja de los modelos basados en

administración de fármacos es que el grado de alteración de las células β puede ser regulado de acuerdo con la dosis del tóxico administrada. Su gran desventaja reside en que rara vez la diabetes humana es causada por un tóxico de este tipo.

3.4.2.3.3 Modelos inducidos por la dieta (Síndrome Metabólico). La dieta moderna, sobre todo en los países occidentales, es rica en los hidratos de carbono como la fructosa y sacarosa, así como grasas saturadas. Esto aumenta la ingestión calórica que ha sido asociada con muchas complicaciones dieta-inducido que incluyen síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y enfermedad del hígado graso no alcohólico (Lim et al., 2010). Se han usado combinaciones de hidrato de carbono y los componentes dietéticos altos en grasa en los roedores para imitar estas señales y síntomas del síndrome como son: el síndrome metabólico fructosa-inducido, el síndrome metabólico inducido por sacarosa, el síndrome metabólico inducido por grasa, y el síndrome metabólico inducido por dietas altas en carbohidratos y grasas (Chun et al., 2010).

3.4.2.4. Modelos por manipulación genética. Los animales transgénicos se obtienen mediante la incorporación de un gen modificado (transgen) en el pronúcleo de un oocito fertilizado, siendo implantado posteriormente en una madre adoptiva. Para obtener animales “knock-out” y “knock-in” se elimina, altera o sustituye el gen correspondiente en células troncales embrionarias, las cuales se inyectan en un embrión precoz, en el que se integran, dando lugar a animales quiméricos (Sharma et al., 2011).

De lo descrito anteriormente se evidencia que son muchos los modelos existentes y que uno solo, difícilmente pueda dar una respuesta integral al efecto que se evalúa. Por otra parte los métodos de corroboración del efecto basado en el modelo y las determinaciones diagnósticas, se deben seleccionar detalladamente para abarcar una respuesta lo más cercana posible al efecto que se deba esperar en el humano.

4. CONCLUSIONES

- Hasta el momento, solamente se ha encontrado que los extractos de las especies vegetales influyen a través de la inhibición de algunas enzimas que actúan en el ciclo de Krebs y la glucolisis (succinato deshidrogenasa y malato sintetasa), la gluconeogénesis (glucosa-6-fosfatasa), el monofosfato de hexosa (HMP) shunt (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), digestión y absorción de hidratos de carbono (α -glucosidasa)
- Hay pocas especies vegetales que actúan modulando la expresión síntesis y degradación de la insulina, potenciando la misma a través de la inhibición de la insulinas.
- Los fitoconstituyentes encontrados con actividad hipoglucémica son los alcaloides, polisacáridos, saponinas, ácido férrico, flavonoides, compuestos imidazólicos y aquellos que contienen azufre.
- Para investigar la acción antidiabética con modelos experimentales, lo más recomendable es utilizar varios modelos que den una respuesta a lo que se espera que ocurra en las condiciones de una prueba clínica en humanos y que se acerque más al tratamiento de la DM2 en el humano.
- Está demostrado que en Ecuador existe la mayoría de especies reconocidas con actividad hipoglucémica, ante lo cual la presente investigación sirve como base para la realización de trabajos posteriores en el país.

5. RECOMENDACIONES

Es necesario, a pesar de las limitaciones que tienen los modelos experimentales para investigar el efecto antidiabético, utilizarlos en la búsqueda de fármacos para la diabetes como una necesidad técnica, debido a que también tienen ventajas que deben aprovecharse en nuestro país .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ae, P.S; Choi, M.S; Cho, S.Y; Seo, J.S; Jung, U.J; Kim, M.J; Sung, M.K; Park, Y.B; & Lee, M.K. (2006).** Genistein and daidzein modulate hepatic glucose and lipid regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-db/db mice. *Life Sciences*. 79(12):1207–1213.
- Akar, F; Pektas, M.B; Tufan, C; Soylemez, S; Sepici, A; Ulus, A.T; Gokalp, B; Ozturk, K; & Surucu, H.S. (2011).** Resveratrol shows vasoprotective effect reducing oxidative stress without affecting metabolic disturbances in insulin-dependent diabetes of rabbits. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 25(2):119-131.
- Association Diabetes American (ADA). (2004).** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 27: S5-S10.
- Bigorgne, A.E; Bouchet-Delbos, L; Naveau, S; Dagher, I; Prévot, S; Durand-Gasselín, I; Couderc, J; Valet, P; Emilie, D; & Perlemuter, G. (2008).** Obesity-induced lymphocyte hyperresponsiveness to chemokines: a new mechanism of fatty liver inflammation in obese mice. *Gastroenterology*. 134(5):1459–1469.
- Bilfinger, T.V., Vosswinkel, J.A; Cadet, P; Rialas, C.M; Magazine, H.I; & Stefano, G.B. 2002.** Direct assessment and diminished production of morphine stimulated NO by diabetic endothelium from saphenous vein. *Acta Pharmacol Sin*. 23(2): 97-102.
- Bocarsly, M.E; Powell E.S; Avena, N.M; & Hoebel, B.G. (2010).** High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 97(1):101–106.
- Chun, M.R; Lee, Y.J; Kim, K.H; Kim, Y.W; Park, S.Y; Lee, K.M; Kim, J.Y; & Park, Y.K. (2010).** Differential effects of high-carbohydrate and high-fat diet composition on muscle insulin resistance in rats. *Journal of Korean Medical Science*. 25(7):1053–1059.
- Ciangherotti, C; Orsini, G; Israel, A; & Salazar-Bookaman, M. (2012).** Avances sobre la farmacología y la toxicología de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. Abstract Book of XXI Italo Latin American Congress of Ethnomedicine Edit by: Vincenzo Barbarulo, Luigi Russo & Luca Rastrelli © SILAE 2012 - www.silae.net ISBN: 9788890687341. p. 51-52.
- Cooper, E.J; Hudson, A.L; Parker, C.A; & Morgan, N.G. (2003).** Effects of the beta-carbolines, harmine and pinoline, on insulin secretion from isolated human islets of Langerhans. *Eur J Pharmacol*. 482:189-96.
- De la Torre, L; Muriel, P. & Balslev, H. (2006).** Etnobotánica en los Andes del Ecuador. *Botánica Económica de los Andes Centrales*. 246-267.
- Díaz, A; & Balibrea, J. (2007).** Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. *Nutr. Hosp*. 22:2 (marzo-abril)
- Gad, M.Z; El-Sawalhi, M.M; Ismail, M.F; & El-Tanbouly, ND. (2006).** Biochemical study of the antidiabetic action of the Egyptian plants Fenugreek and Balanites. *Mol Cell Biochem*. 281(1&2): 173-83.
- Ge, F; Zhou, S; Hu, C; Lobdell, H; & Berk, P.D. (2010).** Insulin- and leptin-regulated fatty acid uptake plays a key causal role in hepatic steatosis in mice with intact leptin signaling but not in ob/ob or db/db mice. *American Journal of Physiology*. 299(4):G855–G866.
- Hikino, H; Kobayashi, M; Suzuk, Y; & Konno C. (1989).** Mechanisms of hypoglycemic activity of aconitan A, a glycan from *Aconitum carmichaeli* roots. *J Ethnopharmacol*. 25(3): 295-04.
- Jamaludin, M; Saw, W; Muhd, H; Siti, B. & Satirah, Z. (2013).** The protective effect of aqueous extracts of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L. UKMR-2) against red blood cell membrane oxidative stress in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clinics*. 68(10):1358-1363.
- Ju, C; Yue, W; Yang, Z; Zhang, Q; Yang, X; Liu, Z; & Zhang; F. (2010).** Antidiabetic effect and mechanism of chitoooligosaccharides. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 33(9):1511–1516.
- Kawano, K; Hirashima, T; Mori, S; & Natori, T. (1994).** OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) rat: a new NIDDM rat strain. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 24(supplement):S317–S320.
- Kumari, K; Mathew, B.C; & Augusti, K.T. (1995).** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium cepa* Linn. *Indian J Biochem Biophys*. 32: 49-54.
- Lim, J.S; Mietus-Snyder, M; Valente, A; Schwarz, J.M; & Lustig, R.H. (2010).** The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 7(5):251–264.
- Louhelainen, M; Vahtola, E; Forsten, H; Merasto, S; Kyto, V; Finckenberg, P; Leskinen, H; Kaheinen, P; Tikkanen, I; Levijoki, J; & Mervaala, E. (2009).** Oral levosimendan prevents postinfarct heart failure and cardiac remodeling in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Journal of Hypertension*. 27(10):2094–2107.
- Mark, A.L; Shaffer, R.A; Correia, M.L.G; Morgan, D.A; Sigmund, C.D; & Haynes, W.G. (1999).** Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. *Journal of Hypertension*. 17(12):1949–1953.
- Maroo, J; Vasu, VT; & Gupta, S. (2003).** Dose dependent hypoglycemic effect of aqueous extract of *Enicostemma littorale* Blume in alloxan induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 10(2-3): 196-9.
- Martin, B; Ji S, Maudsley, S; & Mattson, M.P. (2010).** Control laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107(14):6127–6133.
- Martínez, N; Cayama, E; Goncalvez, L; Labrador, S; Espino, C; & Pérez; L. (2009).** Efecto hipoglucemiante de la planta *Bauhinia purpúrea* L., en ratones euglicémicos. *Comunidad y Salud*. Jul-Dic; 7 (2): 44-50.
- Martínez, N; Jiménez, R; Moreno, W; Lamont, L; Cayama, E; Espino, C; & Requena, D. (2011).** Efecto hipoglucemiante de la planta *Bixa orellana* L., en conejos de la raza Nueva Zelanda y en medios de glucosa con células resuspendidas. *Anuario de investigación en*

etnomedicina, medicinas complementarias y utilización de plantas medicinales.

Mezei, O; Banz, W; Steger, R.W; Peluso, M.R; Winters, T.A; & Shay, N. (2003). Soy isoflavones exert hypoglycemic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. *J Nutr.* 133: 1238-43.

Montane, R. M; García, R. R; Garduño, S. L; Chamorro, C. G; & Martínez, G. E. (2012). Efecto de curcumina sobre la teratogénesis producida por diabetes en modelo murino. Abstract Book of XXI Italo LatinAmerican Congress of Ethnomedicine Edit by: Vincenzo Barbarulo, Luigi Russo & Luca Rastrelli © SILAE 2012 - www.silae.net ISBN: 9788890687341. p. 286-287.

Mukherjee, K; Ghosh, N.C; & Datta, T. (1972). *Coccinia indica* Linn. as potential hypoglycemic agent. *Indian J Exp Biol.* 10(5): 347-9.

Mukherjee, P.K; Maiti, K; Mukherjee, K; & Houghton, P.J. (2006). Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *J Ethno-pharmacol.* 106: 1-28.

Nakamura, M; & Yamada, K. (1967). Studies on a diabetic (KK) strain of the mouse. *Diabetologia.* 3 (2): 212-21.

Ng, T.B; Wong, C.M; Li, W.W; & Yeung, H.W. (1986). Insulin-like molecules in *Momordica charantia* seeds. *J Ethnopharmacol.* 15: 107-17.

Noda, K; Melhorn, M.I; Zandi, S; Frimmel, S; Tayyari, F; Hisatomi, T; Almulki, L; Pronczuk, A; Hayes, K.C; & Hafezi-Moghadam, A. (2010). An animal model of spontaneous metabolic syndrome: Nile grass rat. *FASEB Journal.* 24(7):2443-2453.

Ohnishi, M; Matuo, T; Tsuno, T; Hosoda, A; Nomura, E; Taniguchi, H; Sasaki, H; & Morishita, H. (2004). Antioxidant activity and hypoglycemic effect of ferulic acid in STZ-induced diabetic mice and KK-Ay mice. *Biofactors.* 21: 315-9.

Omoruyi, F.O; Grindley, P.B; Asemota, H.N; & Morrison, E.Y. (2001). Increased plasma and liver lipids in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects of yam (*Dioscorea cayenensis*) or dasheen (*Colocassia esculenta*) extract supplements. *Diabetol Croat.* 30(3): 87-92.

Park, H.J; Di Natale, D.A; Chung, M.Y; Park, Y.K; Lee, J.Y; Koo, S.I; O'Connor, M; Manautou, J.E; & Bruno, R.S. (2010). Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 22(4): 393-40.

Pastorello, M. & Ciangherotti C. (2012). Actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. *Rev Fac Far.* 75(1):12-15.

Prabhakar, P.K; & Doble, M. (2008). Recent trends in medicinal plants volume 22, Mechanism of action of medicinal plants towards diabetes mellitus-A review. Studium press LLC, USA. 181-204.

Prakasam, A; Sethupathy, S; & Pugalendi, KV. (2005). Influence of *Casearia esculenta* root extract on glycoprotein components in streptozotocin diabetic rats. *Pharmazie.* 60(3): 229-32.

Prasad, R.C; Herzog, B; Boone, B; Sims, L; & Waltner-Law, M. (2005). An extract of *Syzygium aromaticum* represses genes encoding hepatic gluconeogenic enzymes. *J Ethnopharmacol.* 96: 295-01.

Preston, R.J; AU, A; Bender, M.A; Brewen, J.G; Carrano, A.V; Heddle, J.A; Mcfee, A.F; Wolff, S; & Wasson, J.S. (1981). Mammalian *in vivo* and *in vitro* cytogenetic assays: a Report of the US EPA's Genotoxic Program. *Mutation Research.* 87:147-188.

Robles, R.E; Rivero, I.O; Garibay, A.L; Jiménez-Estrada, M. & Velázquez C.C. (2012). Compuestos químicos con actividad hipoglucemiante de *Psacalium decompositum* Abstract Book of XXI Italo LatinAmerican Congress of Ethnomedicine Edit by: Vincenzo Barbarulo, Luigi Russo & Luca Rastrelli © SILAE 2012 - www.silae.net ISBN: 9788890687341. p. 135-136.

Scarda, A; Franzin, C; Milan, G; Sanna, M; Dal Prà, C; Pagano, C; Boldrin, L; Piccoli, M; Trevelli, E; Granzotto, M; Gamba, P; Federspil, G; De Coppi, P; & Vettor, R (2010). Increased adipogenic conversion of muscle satellite cells in obese Zucker rats. *International Journal of Obesity.* 34(8): 1319-1327.

Sharma, S; Mishra, C.S; Arumugam, S; Roy, S; Shah, V; Davis, J.A; Shirumalla, R.K; & Ray, A. (2011). Antidiabetic activity of resveratrol, a known SIRT1 activator in a genetic model for type-2 diabetes. *Phytotherapy Research.* 25(1):67-73.

Simmons, R.K; Alberti, K.G; Gale, E.A; Colagiuri, S; Tuomilehto, J; Qiao, Q; Ramachandran, A; Tajima, N; Brajkovich Mirchov, I; Ben-Nakhi, A; Reaven, G; Hama Sambo, B; Mendis, S; & Roglic, G. (2010). The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation. *Diabetologia.* 53(4):600-605.

Singh, S.N; Vats, P; & Suri, S. (2001). Effect of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 76: 269-77.

Spadella, C.T; Suarez, O.A.X; Lucchesi, A.N; & Cataneo, A.J.M. (2010). Pancreas transplantation prevents morphologic and ultrastructural changes in pulmonary parenchyma of alloxan-induced diabetic rats. *Transplantation Proceedings.* 42(6):2092-2096.

Sugihara, Y; Nojima, H; Matsuda, H; Murakami, T; Yoshikawa, M; & Kimura, I. (2000). Antihyperglycemic effects of gymnemic acid IV, a compound derived from *Gymnema sylvestre* leaves in streptozotocin-diabetic mice. *J Asian Nat Prod Res* 2: 321-7.

Torres M. 2013. Efecto del tratamiento con vanadio (iv) sobre la utilización digestiva y metabólica del hierro, sobre la glucemia y otros parámetros en ratas deficientes en magnesio y diabéticas. Editor: Editorial de la Universidad de Granada. Universidad de Granada. ISBN: 978-84-9028-617-3.

Vessal, M; Hemmati, M; & Vasei, M. (2003). Hypoglycemic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 135C: 357-64.

Yamabe, N; Kang, K.S; & Zhu, B.T. (2010). Beneficial effect of 17 β -estradiol on hyperglycemia and islet β -cell functions in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 249(1):76-85.