



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA APLICADA

**“Evaluación del efecto hipolipemiante e
hipoglucemiante de extractos de *Turnera diffusa*,
Ibervillea sonorae y *Morinda citrifolia*”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN BIOTECNOLOGÍA APLICADA

P R E S E N T A :

ING. A. DIANA DEL CARMEN PAZOS GUARNEROS

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. María del Carmen Cruz López

CO-DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Leticia Garduño Siciliano





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de Tepetitla de L, Tlaxcala siendo las 12:00 horas del día 5 del mes de Octubre del 2009 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de CIBA-IPN para examinar la tesis de grado titulada:

Evaluación del efecto hipolipemiante e hipoglucemiante de extractos de *Turnera diffusa*, *Ibervillea sonorae* y *Morinda citrifolia*.

Presentada por el alumno:

Pazos Guarneros Diana del Carmen
Apellido paterno Apellido materno Nombre(s)

Con registro:

B	0	7	1	1	3	8
---	---	---	---	---	---	---

aspirante al grado de:

Maestría en Biotecnología Aplicada

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACION DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Director de tesis

Dra. María del Carmen Cruz López

Dra. Leticia Garduño Siciliano

Dra. María del Rosario Ruiz Guerrero



Dra. María Myrna Solís Oba

Dr. Víctor Eric López y López

EL PRESIDENTE DEL COLEGIO

Dra. Alma Leticia Martínez Ayala



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Tepetitla de Lardizabal Tlaxcala el día 10 del mes de Noviembre del año 2009, el (la) que suscribe DIANA DEL CARMEN PAZOS GUARNEROS alumno (a) del Programa de Maestría en Biotecnología Aplicada con número de registro B071178, adscrito a Centro de Biotecnología Aplicada, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dra. MARÍA DEL CARMEN CRUZ LÓPEZ y cede los derechos del trabajo intitulado “**Evaluación del efecto hipolipemiante e hipoglucemiante de extractos de *Turnera diffusa*, *Ibervillea Sonorae* y *Morinda citrifolia***”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección cruzl@ipn.mx Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

DIANA DEL CARMEN PAZOS GUARNEROS

Nombre y firma

El presente trabajo se realizo en el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada y el Departamento de Toxicología preclínica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, bajo la dirección de la Dra. María del Carmen Cruz López y la Dra. Leticia Garduño Siciliano, con el financiamiento de proyectos de investigación CONACyT (Proyecto CB 2007-80508) y de la Secretaria de Investigación y Posgrado (SIP) del IPN (Proyectos 20070055, 20080385, 20090806). Así mismo, con el apoyo económico de una beca otorgada por el IPN y de un complemento de beca del Programa Institucional para la Formación de Investigadores (PIFI) del IPN (20070055, 20080385, 20090806).

CONGRESOS

Parte de este trabajo fue presentado en:

“Evaluación del efecto hipolipemiante del aceite de semilla de noni en ratones normolípidicos”

Diana del Carmen Pazos Guarneros, María del Carmen Cruz López, Leticia Garduño Siciliano.

VI Encuentro Participación de la mujer en la ciencia, Mayo 2009, León, Gto, México.

“Efecto hipolipemiante de extractos de *Turnera diffusa*”

D.C. Pazos-Guarneros, M. C. Cruz-López, L. Garduño-Siciliano

XVIII Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina, Septiembre 2009, la Habana, Cuba.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María del Carmen Cruz López por sus grandes enseñanzas al compartir sus conocimientos y experiencias. Gracias por la confianza, amistad, paciencia y el tiempo dedicado en mi formación para llevar a cabo la elaboración del presente trabajo.

A la Dra. Leticia Garduño Siciliano por expandir mis conocimientos hacia el área de la toxicología, por su amistad, confianza y guía durante la realización de este trabajo.

Al Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa por permitirme realizar trabajo experimental en el laboratorio No. 5 de Química orgánica, ubicado en la ENCB.

A la Dra. Fabiola Eloísa Jiménez Montejo por ampliar mis conocimientos en el área de química al guiarme, aconsejarme y brindarme su amistad.

A los miembros del jurado por sus atinadas observaciones y el tiempo invertido en la revisión de este trabajo: Dra. Leticia Garduño Siciliano, Dr. Víctor Eric López y López, Dra. María del Rosario Ruiz Guerrero, Dra. María Myrna Solís Oba, Dra. María del Carmen Cruz López.

A todos los profesores del CIBA Tlaxcala por sus conocimientos impartidos.

Al personal del CIBA Tlaxcala por el apoyo brindado.

DEDICATORIA

A Dios por brindarme tantas oportunidades que se convierten en grandes lecciones de vida.

A mis padres Maricruz y Luis Carlos por su amor incondicional, apoyo y guía para poder tomar esas oportunidades.

A mi esposo Alberto por su amor, apoyo, confianza y enseñanzas, gracias por compartir las buenas y no tan buenas experiencias.

A mi hijo Luis Alberto, por complementar mi vida llenándola de bellos momentos.

A mis compañeros y amigos del CIBA Tlaxcala y de la ENCB por su amistad, y por los momentos de alegrías y tristezas compartidos. Gracias Jabel, Luisa, Ruben, Selma, Paco, Citlali, Fabiola, Ehe, Victor, Jaqueline, Luisa E.

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	6
INDICE DE DIAGRAMAS	8
GLOSARIO	9
ABSTRACT	10
RESUMEN.....	12
1 INTRODUCCIÓN	14
1.1 METABOLISMO.....	14
1.2 LOS LÍPIDOS Y EL METABOLISMO.....	15
1.2.1 <i>Colesterol Total</i>	16
1.2.2 <i>Triglicéridos</i>	16
1.2.3 <i>Lipoproteínas</i>	17
1.2.3.1 <i>Lipoproteínas de alta densidad (HDL)</i>	17
1.2.3.2 <i>Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)</i>	18
1.2.3.3 <i>Relación Colesterol Total - col-HDL</i>	18
1.2.4 <i>Alteración de los lípidos en el organismo</i>	19
1.3 LOS CARBOHIDRATOS Y EL METABOLISMO	22
1.3.1 <i>Diabetes Mellitus</i>	22
1.4 EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA DEL HÍGADO.....	27
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3 ANTECEDENTES.....	29
3.1 <i>MORINDA CITRIFOLIA (NONI)</i>	30
3.2 <i>TURNERA DIFFUSA (DAMIANA)</i>	32
3.3 <i>IBERVILLEA SONORAE (GUAREQUE)</i>	34
4 JUSTIFICACIÓN.....	36
5 OBJETIVOS.....	37
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	37
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
5.2.1 <i>Evaluar el efecto sobre los niveles de lípidos de extractos de Turnera diffusa, Ibervillea sonorae y Morinda citrifolia en ratones normolipídicos e hiperlipémicos</i>	37
5.2.2 <i>Evaluar la hepatotoxicidad de los extractos determinando valores de transaminasas (GOT, GPT) y fosfatasa alcalina</i>	37
5.2.3 <i>Establecer el perfil químico mediante métodos colorimétricos</i>	37
5.2.4 <i>Relacionar el contenido de metabolitos secundarios con la actividad biológica observada</i>	37
5.2.5 <i>Evaluar el efecto sobre los niveles de glucosa de extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni, en ratones normoglucémicos</i>	37
6 METODOLOGÍA.....	38

6.1	OBTECIÓN DE EXTRACTOS	38
6.1.1	<i>Acondicionamiento del material vegetal</i>	38
6.1.2	<i>Obtención de extractos por maceración</i>	38
6.1.3	<i>Análisis cromatográfico de extractos</i>	40
6.2	MÉTODO PARA ESTABLECER EL PERFIL QUÍMICO DE EXTRACTOS	41
6.3	EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS EXTRACTOS OBTENIDOS	41
6.3.1	<i>Pruebas de solubilidad de los extractos</i>	41
6.3.2	<i>Determinación del efecto hipolipemiente</i>	42
6.3.2.1	Evaluación de los extractos en ratones normolipídicos.....	42
6.3.2.2	Evaluación de los extractos en ratones hiperlipémicos	43
6.3.3	<i>Procesamiento de datos</i>	46
7	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
7.1	OBTECIÓN DE EXTRACTOS	47
7.2	PRUEBAS COLORIMÉTRICAS PARA LOS EXTRACTOS DE DAMIANA Y GUAREQUE	49
7.3	EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS EXTRACTOS OBTENIDOS	50
7.3.1	<i>Evaluación biológica en ratones normolipídicos de los extractos obtenidos</i>	50
7.3.1.1	Evaluación del efecto hipoglucemiante de extractos	51
7.3.1.2	Efecto hipolipemiente de extractos	55
7.3.1.3	Evaluación de las enzimas hepáticas al administrar extractos	59
7.3.1.4	Evaluación del hígado	63
7.3.1.5	Cuantificación del contenido de grasa	67
7.3.2	<i>Evaluación biológica en ratones hiperlipémicos de los extractos obtenidos</i>	69
7.3.2.1	Evaluación del efecto hipoglucemiante de extractos de damiana, guareque y aceite de noni	70
7.3.2.2	Efecto hipolipemiente de extractos de damiana, guareque y aceite de noni ..	74
7.3.2.3	Evaluación de las enzimas hepáticas al administrar extractos de damiana, guareque y aceite de noni en ratones hiperlipémicos.....	88
7.3.2.4	Evaluación del hígado	98
8	CONCLUSIONES.....	106
8.1	DAMIANA.....	106
8.2	GUAREQUE	106
8.3	NONI	107
	BIBLIOGRAFÍA.....	108

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del síndrome metabólico.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabla 2 Principal clasificación de los fármacos hipolipemiantes.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 3 Clasificación de los principales hipoglucemiantes.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 4 Ejemplo de interacciones de plantas con medicamentos.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 5 Tipos de lesión hepática.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 6 Pruebas de colorimetría.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 7 Abreviación de los extractos y testigos utilizados en la evaluación biológica.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 8 Efecto de los extractos de damiana sobre los niveles séricos de glucosa.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 9 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR al ser administrados con extractos de guareque.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 10 Efecto sobre los niveles de glucosa en ratones normoglucémicos al ser administrados de aceite de semilla de noni.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 11 Efecto sobre los niveles de lípidos en ratones normales de extractos de damiana.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 12 Perfil lipídico de ratones normolipídicos al administrarlos con extractos de guareque.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 13 Perfil lipídico de ratones normolipídicos al administrarlos con aceite de semilla de noni.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 14 Enzimas hepáticas de ratones normolipídicos al administrarlos con extractos de damiana.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 15 Enzimas hepáticas de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con extractos obtenidos de guareque.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 16 Enzimas hepáticas de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con aceite obtenido de la semilla de noni.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabla 17 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de damiana.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 18 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de guareque.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 19 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con aceite de semilla de noni.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 17 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de damiana.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 18 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de guareque.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 19 Peso relativo grasa de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con aceite de semilla de noni.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 20 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana.....</i>	<i>72</i>

<i>Tabla 21 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR hiperlipémicos al ser administrados con extractos de guareque.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 22 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR hiperlipémicos al ser administrados con aceite de semilla de noni</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 23 Perfil lipídico de ratones hiperlipémicos al administrarlos con extractos obtenidos de damiana</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 24 Perfil lipídico de ratones hiperlipémicos al administrarlos a distintas dosis con extractos obtenidos de guareque</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 25 Perfil lipídico de ratones hiperlipémicos al administrarlos a distintas dosis con aceite de semilla de noni...87</i>	
<i>Tabla 26 Enzimas hepáticas de ratones hiperlipémicos al administrar extractos de damiana a distintas dosis.....94</i>	
<i>Tabla 27 Enzimas hepáticas de ratones hiperlipémicos al administrar extractos de guareque a distintas dosis</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 28 Enzimas hepáticas de ratones hiperlipémicos al administrar aceite de semilla de noni a distintas dosis.....97</i>	
<i>Tabla 29 Porcentaje del peso relativo de grasa y peso relativo hígado de ratones hiperlipémicos, al ser administrados con extractos de damiana a distintas dosis.</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 30 Porcentaje del peso relativo de grasa y peso relativo hígado de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de guareque a distintas dosis.....</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 31 Porcentaje del peso relativo de grasa y peso relativo hígado de ratones hiperlipémicos al ser administrados con aceite de semilla de noni a distintas dosis.</i>	<i>104</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1 Molécula de Colesterol</i>	16
<i>Figura 2 Molécula de Triglicérido</i>	17
<i>Figura 3 Formación de cuerpos cetónicos</i>	25
<i>Figura 4 Alteraciones metabólicas y repercusiones clínicas por ausencia de insulina</i>	26
<i>Figura 5 Planta y fruto de noni</i>	30
<i>Figura 6 Nuevas moléculas aisladas de la raíz de Noni</i>	31
<i>Figura 7 Planta de Turnera diffusa (damiana)</i>	32
<i>Figura 8 Planta y raíz de Ibervillea sonora (guareque)</i>	34

ÍNDICE DE GRÁFICAS

<i>Gráfica 1 Niveles de glucosa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>71</i>
<i>Gráfica 2 Niveles de glucosa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>71</i>
<i>Gráfica 3 Niveles de colesterol de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>75</i>
<i>Gráfica 4 Niveles de colesterol de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>75</i>
<i>Gráfica 5 Niveles de triglicéridos de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>77</i>
<i>Gráfica 6 Niveles de triglicéridos de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>77</i>
<i>Gráfica 7 Niveles de col-HDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>79</i>
<i>Gráfica 8 Niveles de col-HDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>79</i>
<i>Gráfica 9 Niveles de col-VLDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>81</i>
<i>Gráfica 10 Niveles de col-VLDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>81</i>
<i>Gráfica 11 Índice Aterogénico de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina</i>	<i>83</i>
<i>Gráfica 12 Índice Aterogénico de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>83</i>
<i>Gráfica 13 Niveles de ALP de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina</i>	<i>89</i>
<i>Gráfica 14 Niveles de ALP de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>89</i>
<i>Gráfica 15 Niveles de GPT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina</i>	<i>91</i>
<i>Gráfica 16 Niveles de GPT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral</i>	<i>91</i>
<i>Gráfica 17 Niveles de GOT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina</i>	<i>93</i>

<i>Gráfica 18 Niveles de GOT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral.....</i>	<i>93</i>
<i>Gráfica 19 Peso Relativo Grasa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>99</i>
<i>Gráfica 20 Peso Relativo Grasa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral.....</i>	<i>99</i>
<i>Gráfica 21 Porcentaje del Peso Relativo Hígado de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.....</i>	<i>101</i>
<i>Gráfica 22 Porcentaje del Peso Relativo Hígado de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral.....</i>	<i>101</i>

INDICE DE DIAGRAMAS

<i>Diagrama 1 Extracción por soxhlet.....</i>	<i>39</i>
<i>Diagrama 2 Extracción consecutiva por maceración</i>	<i>40</i>
<i>Diagrama 3 Cromatografía en capa fina.....</i>	<i>41</i>
<i>Diagrama 4 Evaluación biológica en modelo normolipídico</i>	<i>43</i>
<i>Diagrama 5 Evaluación biológica en modelo de hiperlipemia</i>	<i>45</i>
<i>Diagrama 6 Rendimiento de extractos obtenidos de damiana</i>	<i>48</i>
<i>Diagrama 7 Rendimiento de extractos obtenidos de guareque</i>	<i>49</i>

GLOSARIO

Apoproteínas: Componente proteico o cadena polipeptídica de un complejo que contiene proteínas, liberado o separado de todos los ligandos o grupos prostéticos como son las lipoproteínas.**

Astringente: Que produce constricción o sequedad.*

Caquexia: Estado de trastorno constitucional profundo y progresivo, determinado por causas diversas: infecciones, intoxicaciones, tumores, etc.*

Catártico: Purgante, especialmente el de acción intermedia a los laxantes y los drásticos.*

Célula beta: Célula constituyente de los islotes de Langerhans, que contiene gránulos solubles en alcohol.*

Cetoacidosis: Estado caracterizado por la presencia de los denominados cuerpos cetónicos (ácido β -hidroxibutírico, ácido acetoacético y acetona) en la sangre debido a un aumento en su producción.**

Cetogénesis: Producción de cuerpos cetónicos por oxidación de las grasas y algunos aminoácidos.*

Cetonuria: Presencia de cetona en la orina.*

Colesterogénesis:

Dispepsia: Digestión difícil y laboriosa de carácter crónico.*

Diurético: Que aumenta la secreción de orina.*

Espermatorrea: Derrame excesivo, frecuente e involuntario del semen, sin coito y a veces sin erección.*

Estrés oxidativo: Pérdida del equilibrio entre la producción de radicales libres o de especies reactivas de oxígeno y los sistemas de defensa antioxidante, y que tiene efectos deletéreos sobre los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. Además, ha sido relacionado con la progresión de diferentes enfermedades crónicas y con la apoptosis.

Expectorante: Que posee la propiedad de favorecer la expulsión de materias contenidas en los bronquios.*

Fosfatasa alcalina: Es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades particularmente altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos.**

Glicemia: Presencia de glucosa en la sangre.*

Gluconeogénesis: Formación de glucosa a partir de compuestos no carbohidratados, como lactato, aminoácidos y glicerol.**

Gota: Estado morboso constitucional distrófico, agudo o crónico caracterizado por el exceso de ácido úrico y uratos en la sangre, y por ataques dolorosos inflamatorios; generalmente nocturnos en las articulaciones del dedo gordo en particular.*

Hepatocito: sustancia o fármaco que reduce la concentración de lípidos en la sangre.**

Hiperglicemia: Exceso de glucosa en la sangre.*

Hipogluceante: Que disminuye la concentración de glucosa en el organismo.*

Hipolipemiente: sustancia o fármaco que reduce la concentración de lípidos en la sangre.**

Laxante: Medicamento o preparación suave, que obran sin irritar el intestino.*

Miopatía: Término general para las afecciones del sistema muscular.*

Nefritis: Inflamación del tejido renal (inflamación difusa al riñón).*

Polidipsia: Sed excesiva, hidromanía, anadipsia.*

Polifagia: Hambre voraz excesiva.*

Poliuria: Secreción y emisión abundantes de orina.*

Prostaglandinas: Compuestos ácidos liposolubles semejantes a las hormonas, actúan y están presente en casi todos los tejidos. Son biosintetizados mayoritariamente por el útero en la mujer y la próstata en el hombre.**

Prurito: Sensación particular que incita a rascarse.*

Quilomicrones:

Rabdomiósisis:

Secretagogos: Que estimula la secreción de las glándulas.*

* Cardinal, (1965), Diccionario enciclopédico Terminológico de ciencias médicas, Octava Edición, Salvat Editores S. A.

** Bennington L. J., (1991), Diccionario enciclopédico del laboratorio clínico, Segunda Edición, Editorial Médica Panamericana.

ABSTRACT

Metabolic disorder like high levels of lipids and glucose is considered a serious problem in the general population today, this situation is closely linked to diseases such as atherosclerosis, cardiovascular disease and diabetes mellitus (DM) are the main causes of death in our country.

The treatment of these diseases involves a high cost drugs to patients, in addition to the disadvantages of generate drug resistance in prolonged treatments, being necessary to increase doses. This coupled with side effects, has led to increase frequent recourse to alternative therapies, one of the most traditional use of plants.

Plants are a rich source of bioactive substances, although some of them are highly toxic and harmful to humans. Therefore, it is important to chemical-biological studies that prove the effectiveness of these plants in the treatment of diseases and the potential toxicity that may occur, can be recommended for use in a safe manner.

In this context, this paper therefore seeks to determine the effect of hypolipemic and hypoglycemic that: *Turnera diffusa* (Damiana), *Ibervillea sonora* (guareque) and *Morinda citrifolia* (noni). These are plants widely used in treating various diseases, especially DM, but so far there are no studies to substantiate the therapeutic effect or that its consumption is safe.

Extracts were obtained from hexane, dichlorometane, methanol, and water, that guareque, damiana and oil seed of noni. Colorimetry were tested to determine qualitatively the presence of alkaloids and phenolic compounds in the extracts of damiana and guareque. The extracts obtained were administered in doses of 150, 300 and 600 mg/kg/day in ICR strain mice for 28 days and assessed the effect on cholesterol levels, triglycerides, col-HDL, col-LDL and glucose. Liver enzymes were also quantified as an indicator of potential toxicity. In a subsequent study, hyperlipidemia was induced in mice of the same strain and determined the levels of lipids, glucose and liver enzymes.

The results showed that extracts of damiana and guareque decreased glucose levels, cholesterol, triglycerides in normal animals to 64%, 19% and 32% respectively, which

viewed in isolation might suggest that the intake of these species is potentially dangerous, however, the model of hyperlipemic, it appears that mainly damiana extract at doses of 600 causes a decrease in cholesterol and triglycerides to 37% and 44% respectively, keeping the amount of glucose at acceptable levels. Clearly, the complex mixture of substances which is an extract can be a source of substances with antagonistic activities, but it is important to note that there is an effect when there is pathology. As for toxicity, the dichloromethane extract of damiana has the highest safety and increased lipid-lowering effect.

Moreover, guareque extracts are potentially toxic to encounter serious abnormalities in liver enzymes, and behavior change, difficulty breathing, seizures and high mortality rate of animals, although it is notable that the effect on the levels glucose. We suggest you make a deeper study to determine the toxicity of extracts guareque, since this species is now widely consumed in our country

RESUMEN

Actualmente, es alarmante el número de personas que presentan algún tipo de alteración metabólica como niveles altos de lípidos y glucosa, ésta situación está estrechamente relacionada con padecimientos como la aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus que representan las principales causas de muerte en nuestro país.

El tratamiento de estas enfermedades con fármacos implica un alto costo para el paciente, además de la desventaja que representa a largo plazo al generar resistencia al fármaco, siendo necesario incrementar dosis. Esto aunado a los efectos colaterales, como el desarrollo de úlceras gástricas, entre otras, ha llevado a que cada vez con más frecuencia se recurra a alternativas terapéuticas, siendo una de las de mayor tradición el uso de plantas.

Es conocido el hecho de que los recursos naturales y en particular las plantas son una vasta fuente de sustancias bioactivas, sin embargo también es conocido que algunas de ellas resultan ser altamente tóxicas y perjudiciales para el ser humano. Por ello, es importante hacer estudios químico-biológicos que evalúen la efectividad de estas plantas en el tratamiento de enfermedades así como la posible toxicidad que pueden presentar, para que se pueda recomendar su uso de una manera segura.

En este contexto, en el presente trabajo se planteó como objetivo determinar el efecto hipolipemiante e hipoglucemiante de las especies: *Turnera diffusa* (damiana), *Ibervillea sonora* (guareque) y *Morinda citrifolia* (noni). Las cuales son plantas ampliamente utilizadas en el tratamiento de diversos padecimientos, especialmente de la diabetes mellitus (DM), sin embargo hasta el momento no existen estudios que comprueben su efecto terapéutico de una manera contundente, ni que su consumo sea seguro.

Se obtuvieron extractos de hexano, diclorometano, metanol y agua de damiana y guareque, mientras que de noni sólo se obtuvo el aceite de la semilla del fruto. Se hicieron pruebas de colorimetría para determinar en forma cualitativa la presencia de alcaloides y compuestos fenólicos en los extractos de damiana y guareque. Los

extractos obtenidos se administraron en dosis de 150, 300 y 600 mg/Kg/día en ratones de cepa ICR durante 28 días y se evaluó el efecto sobre los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL y glucosa. También se cuantificaron enzimas hepáticas como indicador de la posible toxicidad. En un estudio posterior, se indujo hiperlipidemia a ratones de la misma cepa y se determinaron los niveles de lípidos, glucosa y enzimas hepáticas.

Los resultados mostraron que los extractos de damiana y guareque disminuyeron los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos en los animales normales hasta un 64%, 19% y 32% respectivamente, lo que visto en forma aislada podría sugerir que el consumo de éstas especies resulta potencialmente peligroso; Sin embargo, en el modelo de hiperlipemia, se observa que principalmente el extracto de damiana a dosis de 600 ocasiona una disminución de colesterol y triglicéridos hasta un 37% y 44%, respectivamente, manteniendo la cantidad de glucosa en niveles aceptables. Es evidente que la mezcla compleja de sustancias que es un extracto puede ser fuente de sustancias con actividades antagónicas, pero lo importante es observar que si hay un efecto cuando existe una patología. Sobre la toxicidad considerada como la alteración de enzimas hepáticas, resalta el hecho de que el extracto de diclorometanico de damiana presenta la mayor inocuidad y al mismo tiempo el mayor efecto hipolipemiente. Por otra parte, los extractos de guareque son potencialmente tóxicos al encontrar serias alteraciones en las enzimas hepáticas, así como cambio de comportamiento, dificultad para respirar, convulsiones y un alto índice de mortalidad de los animales, aunque también cabe destacar que el efecto sobre los niveles de glucosa si son importantes. Se sugiere hacer un estudio más profundo para determinar la toxicidad de los extractos de guareque, ya que está especie en la actualidad es ampliamente consumida en nuestro país.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Metabolismo

En las células animales los procesos bioquímicos se localizan en diferentes organelas o compartimentos, lo que facilita su regulación. En ocasiones las células humanas sintetizan enzimas defectuosas o bien producen cantidades insuficientes de alguna enzima que se traduce en suministro insuficiente de un compuesto metabólico esencial, lo que puede derivar en una enfermedad metabólica.¹

Dada la importancia del metabolismo es preciso mencionar que cualquier alteración en este proceso puede comprometer de forma significativa la vida, por lo que a los padecimientos que alteran el metabolismo se les denomina Síndrome Metabólico (SM); en 1989 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso los criterios de evaluación para el diagnóstico del SM (Tabla 1), en el cual se especifica que cuando una misma persona presenta por lo menos tres de los parámetros señalados, este se diagnosticará como un SM.²

Tabla 1 Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del síndrome metabólico.

Parámetros		Referencia
Resistencia a la Insulina		Medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa
Intolerancia a la glucosa		Glucemia de ayuno >110 mg/dL y/o 2hr post-carga ≥140 mg/dL
Dislipidemia		
	Col-HDL	Mujeres < 45 mg/dL Hombres < 35 mg/dL
	Triglicéridos	> 150 mg/dl
Hipertensión arterial		≥140/90 mm Hg
Obesidad abdominal		
	Circunferencia abdominal (crestailíaca):	Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
Índice de Masa Corporal (IMC)		>30 kg/m ²

El SM se considera como la suma de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como

manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero; no se trata de una simple enfermedad, si no de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física, de forma que el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen al desarrollo de insulinoresistencia.²

La obesidad, la hipertensión, la alteración de los niveles de glucosa y lípidos son el principal conjunto de desórdenes que caracterizan al SM; ³ por lo que la prevención primaria de este padecimiento es el manejo eficaz de los distintos factores de riesgo que lo definen como son la diabetes mellitus (DM) y las hiperlipemias.

1.2 Los lípidos y el metabolismo

Los lípidos, como grupo heterogéneo de sustancias, desempeñan funciones muy diversas en el organismo ya que actúan como vitaminas, hormonas, componentes de membranas biológicas o reserva energética, almacenándose principalmente en el tejido adiposo en forma de triacilglicéridos. En el caso de los mamíferos, el metabolismo lipídico comienza con la digestión de las grasas ingeridas en la dieta, su transporte por medio de las lipoproteínas, su posterior almacenamiento y su movilización cuando son necesarias para la obtención de energía. En este sentido, los ácidos grasos representan la principal fuente de almacenamiento de energía en muchos organismos ya que el carbono está casi completamente reducido y su oxidación genera más energía que los carbohidratos.⁴

Los principales lípidos del plasma humano son: colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados; estos lípidos son transportados por medio de lipoproteínas, que son complejos macromoleculares compuesto de un núcleo lipídico hidrófobo, un fosfolípido y una superficie proteica.⁵

1.2.1 Colesterol Total

El colesterol total (col) (Figura 1) es un alcohol esteroide no saturado, es de carácter lipídico⁵, y se biosintetiza a partir del escualeno que es un triterpeno; es el miembro más abundante de la familia de los esteroides que se encuentra en los animales., cuya función principal en nuestro organismo es la de formar parte de las estructuras de las membranas celulares que conforman nuestros órganos y tejidos. Interviene en la síntesis de moléculas, como las hormonas suprarrenales y sexuales; se produce principalmente en el hígado y viaja por el torrente sanguíneo unido a dos tipos de lipoproteínas (lipoproteínas de alta densidad (col-HDL) y lipoproteínas de baja densidad (col-LDL)).⁶ El Col se sintetiza en casi todas las células, pero con mayor predilección en el hepatocito a partir de proteínas, grasas ingeridas y carbohidratos; en las células del ovario, testículos, células suprarrenales y epitelio intestinal⁷. Una dieta alta en col provoca que este no pueda ser totalmente transportado por el col-HDL lo que puede causar altas concentraciones de col en el torrente sanguíneo, ocasionando su acumulación en las paredes de las arterias restringiendo el flujo de la sangre.⁸

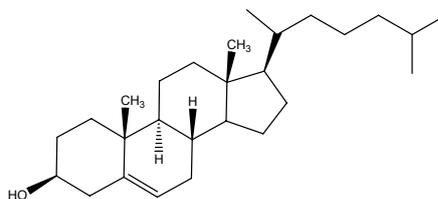


Figura 1 Molécula de Colesterol

1.2.2 Triglicéridos

Los triglicéridos (Tg) son ésteres formados por glicerol y ácidos grasos de cadena larga y habitualmente están presentes tres ácidos grasos diferentes (Figura 2). Constituyen alrededor del 25% del peso del tejido adiposo y son la forma principal de almacenamiento de lípidos en el humano, y constituyen el mayor aporte de energía a los órganos de depósito.^{5,6} Los Tg pueden ser producidos por el hígado (Tg endógenos) y son transportados por las lipoproteínas de muy baja densidad (col-VLDL). También pueden ser aportados por la dieta (Tg exógenos) y son transportados por los quilomicrones que llevan la grasa del alimento desde el intestino a los tejidos periféricos especialmente a músculo, corazón y tejido adiposo.^{4,6}

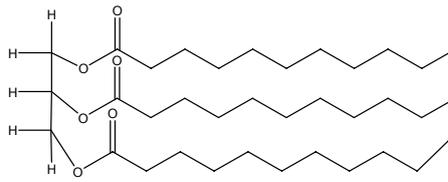


Figura 2 Molécula de Triglicérido

1.2.3 Lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares, algunas constituyen el sistema de transporte de lípidos en el organismo ayudando a mantener en forma solubilizada unos 500 mg de lípido por cada 100 ml de sangre.^{4,9} Poseen un centro interno de lípidos hidrófobicos (Tg, y ésteres de colesterilo) recubiertas por una membrana de grosor unimolecular consistente de diversas proteínas (apolipoproteínas o simplemente apoproteínas) en asociación con lípidos (colesterol libre y fosfolípidos), la diferencia que existe entre las lipoproteínas consiste en cuanto a la cantidad de col, Tg, col-HDL y col-VLDL que contiene, lo cual afecta a su tamaño, densidad y la naturaleza de la lipoproteína en su membrana,⁹ por lo que estas se clasifican de acuerdo a su densidad en partículas de lipoproteína de baja densidad (col-LDL), por sus siglas en inglés (low-density-lipoprotein); lipoproteínas de alta densidad (col-HDL) por sus siglas en inglés (high-density-lipoprotein), y lipoproteínas de muy baja densidad (col-VLDL) por sus siglas en inglés (very-low-density-lipoprotein).⁸

1.2.3.1 Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

La HDL o col-HDL es una pequeña partícula que consta de un 50% de proteína (sobre todo de apo A-I y apo A-II, pero también algo de apo C y apo E), el 20% de colesterol (en su mayor parte esterificado), un 30% de fosfolípidos y sólo indicios de Tg. La HDL puede separarse en dos subclases principales HDL₂ y HDL₃ que varían en cuanto a la densidad, tamaño de partícula, composición y probablemente también papel fisiológico; esta partícula es segregada tanto en el hígado como en el intestino, como partículas nacientes que contienen col y fosfolípidos, se cree que es el transporte del inverso del col ya que lo acumula de las membranas celulares y otras lipoproteínas para convertirse en una partícula esférica dentro de la circulación a través de la acción de la LCAT (lecitin-colesterol-aciltransferasa).⁵

Su función principal es recoger el col sobrante de los tejidos para trasladarlo al hígado donde será eliminado en forma de ácidos biliares y ésteres neutros.^{6,7}

1.2.3.2 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las VLDL son pequeñas partículas ricas en Tg, tienen una proporción lípido:proteína muy baja lo que les permite flotar a una densidad más alta; los Tg que las conforman son de origen endógeno principalmente hepático. El colesterol y los fosfolípidos que las constituyen representan alrededor del 40% de la masa de las partículas y alrededor del 10% es proteína (principalmente apo B y apo C, con algo de apo E). Existe un amplio margen de tamaño de partículas de VLDL con una variación comitante de la composición química, siendo ricas en Tg y apo C las partículas mayores, mientras que las partículas más pequeñas son pobres en estos componentes; estas pequeñas partículas con depleción de Tg y material superficial, son resultado de la hidrólisis de las VLDL por la lipoproteín lipasa (LPL), y a menudo se denominan VLDL residuales o lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).⁵ La principal función que cumplen las VLDL es el transporte de Tg sintetizados en el hígado.

1.2.3.3 Relación Colesterol Total - col-HDL

La relación que existe entre el col y el col-HDL se conoce como Índice Aterogénico de Castelli (IA), y es la proporción matemática que existe entre estos dos parámetros en donde cifras elevadas ($IA > 4u$) tienen una alta correlación con la aterosclerosis, pues se utiliza para realizar una valoración rápida del riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares^{6,7}.

Por medio del IA podemos dar cuenta en forma global, si estamos envejeciendo normalmente o peligrosamente, pues estadísticamente, índices superiores a 4u tienen una alta incidencia de infarto y alteraciones vasculares, que en esencia indica un elevado índice de col no contrarrestado⁷.

1.2.4 Alteración de los lípidos en el organismo

Si bien los lípidos son de suma importancia para la preservación de la vida, una alteración de los niveles lipídicos en sangre puede ocasionar serios problemas a la salud; esta patología se conoce como hiperlipemia la cual se clasifica en:

Hipercolesterolemia: En donde el col plasmático se eleva por encima de 200 mg/dL, mientras que los Tg están por debajo de los 200 mg/dL.¹⁰

Hipertrigliceridemia: Los Tg aparecen en concentraciones superiores a los 200 mg/dL, mientras que el Coll se encuentra en concentraciones por debajo de los 200 mg/dL.¹⁰

Hiperlipemia Combinada: Las concentraciones de col y de Tg permanecen por arriba de los 200 mg/dL.¹⁰

Estas alteraciones derivan en serios problemas afectando el correcto funcionamiento del corazón, siendo las enfermedades isquémicas del corazón la causa de muerte número uno reportada en nuestro país.¹¹

Con el fin de combatir este padecimiento y controlar los niveles adecuados de lípidos en sangre, se utilizan diversos tratamientos farmacológicos de entre los que destacan, secuestradores de ácido biliar, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, derivados del ácido fíbrico, derivados del ácido nicotínico, secuestradores de ácidos biliares; sin embargo estos presentan efectos secundarios indeseables tales como los que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1 Principal clasificación de los fármacos hipolipemiantes

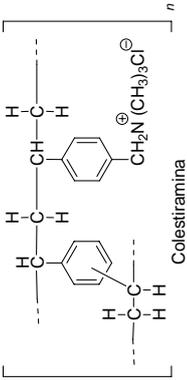
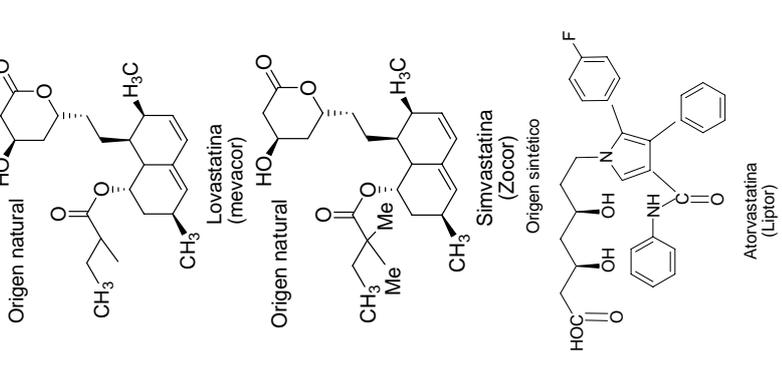
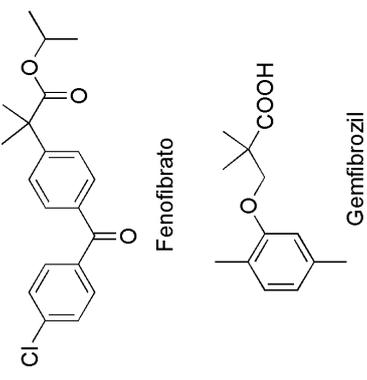
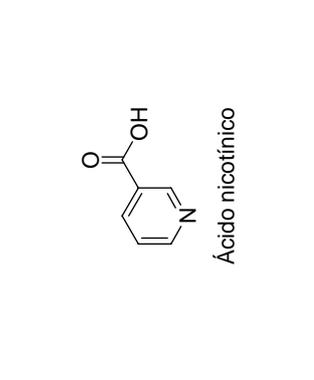
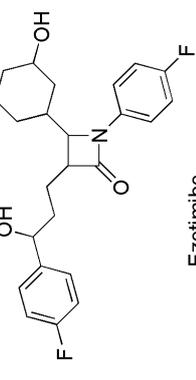
Nombre	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Estructura química
<p>Secuestradores de ácidos biliares, Resinas que captan ácidos biliares,</p>	<p>Actúa en el tracto gastrointestinal, conjugándose con los ácidos biliares formando un complejo inabsorbible, con lo que se interrumpe la circulación enterohepática aumentando su eliminación en heces.¹² Son útiles para incrementos aislados de LDL y en pacientes con Hipertrigliceridemia.^{13,14}</p>	<p>Producen alteraciones gastrointestinales como flatulencia, distensión y estreñimiento; alteración de la absorción de nutrientes y otros fármacos.¹² También pueden ocasionar diarrea, formación de cálculos vesiculares y piel seca.¹³ Efectos sobre la absorción de vitaminas A, D, E y K, ácido fólico y ácido ascórbico.¹⁴</p>	 <p>Colestiramina</p>
<p>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Estatinas)</p>	<p>Son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa enzima clave en la síntesis hepática del colesterol, lo que origina una disminución en su producción.¹² Reducen las concentraciones de Col en suero inhibiendo la enzima que cataliza la reducción de hidroximetilglutaril-CoA o ácido mevalónico; lo que disminuye el pirofosfato de isopentilo, por lo que se reduce la biosíntesis de todos los terpenos incluyendo el Col.⁵ Estos compuestos son más eficaces para reducir el Col-LDL y reducen el estrés oxidativo y la inflamación vascular,¹³ debido a que inhiben el primer paso enzimático en la síntesis del Col disminuyendo así las concentraciones de Col plasmático.¹⁴</p>	<p>Presentan elevaciones de la actividad de la actividad de la aminotransferasa, dolor generalizado, debilidad en músculo esquelético, insuficiencia renal, interacción con medicamentos que inhiben o compiten por el citocromo 3A4 (ciclosporinas, Ketoconazol y congéneres inhibidores de proteasas VIH y fibratos).¹³ Produce anomalías bioquímicas de la función hepática, miopatía o rabdomiólisis (desintegración o disolución del músculo) y está contraindicado en el embarazo, lactancia y en adolescentes.¹⁴</p> <p>La ingesta de más de 1 L de jugo de toronja incrementa los niveles de lovastatina, simvastatina y atorvastatina.¹³</p>	 <p>Origen natural Lovastatina (mevacor)</p> <p>Origen natural Simvastatina (Zocor) Origen sintético</p> <p>Atorvastatina (Liptor)</p>

Tabla 2 Principal clasificación de los fármacos hipolipemiantes

Nombre	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Estructura química
<p>Derivados de ácido fibríco (Fibratos)</p>	<p>Reducen fuertemente los niveles de Tg.¹² Ejercen su acción fundamentalmente como ligandos del receptor de transcripción nuclear activando alfa peroxisoma proliferador incrementando la lipólisis de los Tg lipoproteicos a través de LPL; disminuye la lipólisis en el tejido adiposo,¹³ por lo que se utilizan en el tratamiento de las hipertrigliceridemias.¹⁴</p>	<p>Pueden producir daño hepático,¹² erupción cutánea, miopatía, arritmias, concentraciones altas de aminotransferasas o fosfatasa alcalina (ALP),¹³ inflamación de músculos, interacción con anticoagulantes potencializando su acción, al igual que las Sulfonilureas; está contraindicado su uso en el embarazo, lactancia y cuando existe disfunción hepática.¹⁴</p>	 <p>Fenofibrato</p> <p>Gemfibrozil</p>
<p>Derivados del ácido nicotínico (Niacina)</p>	<p>Su mecanismo de acción no es bien conocido, su principal efecto es la disminución en la producción de las VLDL¹² mediante la disminución de la producción de la LDL, incrementando en algunas ocasiones los niveles de HDL. El incremento de la depuración de VLDL a través de la vía de LPL contribuye a la reducción de Tg.¹³</p>	<p>Formación de prostaglandinas, molestias gástricas, prurito, vasodilatación dérmica,¹² sensación de calor, erupciones cutáneas, náuseas, toxicidad hepática, resistencia a la insulina, arritmias, visión borrosa y sequedad en mucosas,¹³ gota, defectos en la intolerancia a la glucosa; debido a sus efectos indeseados se ha restringido su comercialización.¹⁴</p>	 <p>Ácido nicotínico</p>
<p>Probucol (descontinuado)</p>	<p>Reduce los niveles de Col y LDL sin afectar significativamente los Tg, parece presentar un efecto antioxidante.¹²</p>	<p>Cefaleas, trastornos gastrointestinales, diarreas y arritmias cardíacas.¹²</p>	
<p>Inhibidores de la absorción intestinal de esteroides</p>	<p>Inhiben la absorción intestinal de fitoesteroides y col, su principal efecto es la reducción de LDL; inhibe la reabsorción de Col excretado en la bilis.¹³</p>	<p>Posible daño hepático.¹³</p>	 <p>Ezetimibe</p>

1.3 Los carbohidratos y el metabolismo

Los carbohidratos son la clase más abundante de compuestos en el mundo biológico, son componentes importantes de todos los organismos vivos y desempeñan diversas funciones. Algunos son componentes estructurales de las células; otros funcionan como sitios de reconocimiento en las superficies celulares; y, hay otros que sirven como fuente principal de energía metabólica.¹⁵ Constituyen la principal fuente de energía en la dieta humana (aproximadamente el 47%).¹⁶

Los carbohidratos provenientes de la dieta, son digeridos y absorbidos en el intestino delgado pasando por vía portal a la sangre. En un periodo de 30-60 minutos después de la ingestión se alcanza en sangre, generalmente, un nivel máximo de 130 mg/dL que disminuye a las dos o dos horas y media a un nivel de 70-90 mg/dL. Por medio de la sangre la glucosa llega al hígado donde se metaboliza más del 60%. El hígado funciona como un regulador de glucosa sanguínea: cuando los niveles de glucosa son elevados, ésta se metaboliza a través de la ruta glucolítica o es almacenada como glucógeno, cuando existen niveles bajo de glucosa ésta se moviliza a partir de glucógeno y en condiciones normales el hígado contiene poca glucosa libre ya que bien la convierte en glucógeno o la fosforila a glucosa 6-fosfato.¹⁶

1.3.1 Diabetes Mellitus

La ingesta excesiva de carbohidratos puede ocasionar diversos padecimientos como la diabetes mellitus (DM).¹⁷

La DM es una enfermedad metabólica que se caracteriza por presentar altos niveles de glucosa en plasma, (hiperglucemia), la cual se presenta por defectos en la secreción de insulina en la acción de la misma o ambas. Se asocia con daño a largo plazo, causando disfunción y falla de varios órganos.¹⁷

La DM la padecen alrededor de 120 millones de personas en el mundo, siendo Latinoamérica el tercer lugar con mayor prevalencia en esta enfermedad ya que en el año 2000 reportó un aproximado de 33 millones de personas con este padecimiento; y

se pronostica que para el año 2030 esta cifra aumente a 66.8 millones de personas,¹⁸ en donde México reporta este padecimiento como la tercer causa de muerte.¹¹

El alarmante aumento en el número de personas que padecen diabetes mellitus se deben a diversos factores de riesgo como:¹⁷

- Historia familiar con antecedentes de diabetes mellitus
- Ser de origen latino
- Presentar resistencia a la insulina
- Padecer obesidad. principalmente abdominal
- Historia de macrosomía o diabetes gestacional
- Tener una dieta hipercalórica
- Presentar baja o nula actividad física

Existen dos tipos de diabetes mellitus:

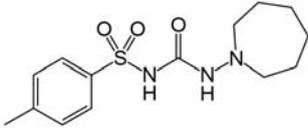
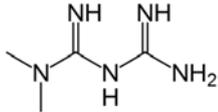
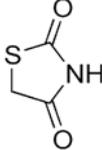
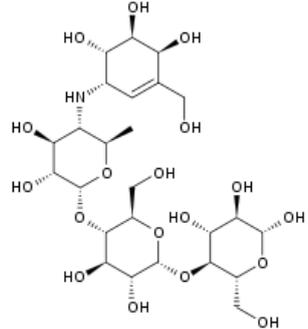
Diabetes mellitus tipo I, que se conoce como insulino dependiente en donde no hay producción de insulina.¹⁷

Diabetes mellitus tipo II, se conoce como no insulino dependiente existe producción insuficiente o defectuosa de insulina.¹⁷

En la actualidad, existen principalmente 2 tratamientos para la diabetes mellitus, uno consiste en la administración de insulina al que se le denomina Sustitutivo y generalmente es el utilizado por los pacientes que presentan DM de tipo I. El otro más común es el uso de hipoglucemiantes orales. Los compuestos catalogados como tal se han clasificado de diversas maneras, una de las más aceptadas se basa en el tipo de estructura química que presentan y se muestra en la Tabla 3¹⁷.

La insulina es una hormona esencial en el control homeostático del nivel de glucosa sanguínea, cuando hay una alteración en sus niveles o un defecto en esta, el organismo es incapaz de utilizar la glucosa para obtener energía.¹⁶

Tabla 3 Clasificación de los principales hipoglucemiantes

Nombre	Mecanismo de acción	Estructura química
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> - Estimulan la liberación de insulina por las células β pancreáticas y aumentan la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona. - Receptor citoplasmático en las células β e inducen una reducción en la conductancia del canal de K^+ sensible a ATP, de forma que imitan el efecto de los secretagogos fisiológicos. 	
Biguanidas	<ul style="list-style-type: none"> - Son fármacos que disminuyen la glucemia produciendo efectos tipo insulina en diversos tejidos, aunque no se conoce bien su mecanismo de acción. 	
Tiazolidinedionas	<ul style="list-style-type: none"> - Nuevo grupo farmacológico que actúa sensibilizando a los tejidos a la acción a la insulina. - Buena absorción oral 	
Inhibidores de la α-glucosidasa	<ul style="list-style-type: none"> - Inhiben la absorción intestinal de azúcares 	

El uso de éstos compuestos forma parte de la terapia que sigue un alto porcentaje de los pacientes diabéticos, sin embargo se ha demostrado que la utilización prolongada de estos medicamentos ocasiona efectos secundarios indeseables¹⁷ como:

- Incremento de los adipocitos
- Estimulación del apetito
- Problemas cardiovasculares
- Hipoglucemias
- Problemas estomacales, entre otros más.

Existe una estrecha relación entre la DM y las hiperlipemias pues ambas son consideradas desórdenes metabólicos, además las rutas por las cuales son

metabolizados lípidos y carbohidratos convergen en su intermediario común Acetil-CoA,¹ por lo que son dependientes unas de otras, además existen metabolitos que resultan claves en muchos procesos, tal es el caso del piruvato producido en glucólisis, metabolito que se vuelve limitante en el proceso del ciclo de Krebs debido a la DM, originando una elevada producción de cuerpos cetónicos, produciendo a su vez una severa deshidratación, coma diabético e incluso la muerte (Figura 3).¹⁷

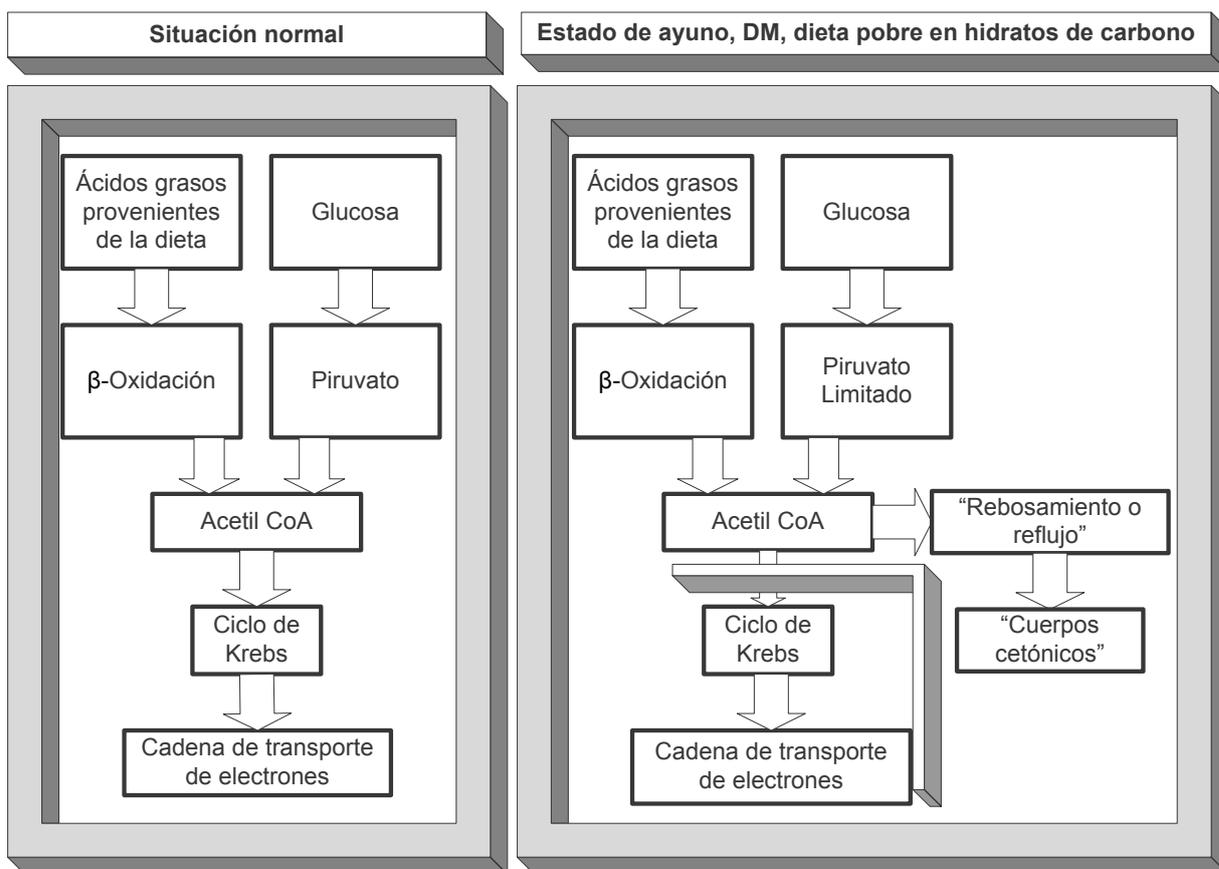


Figura 3 Formación de cuerpos cetónicos

Otra molécula clave en el metabolismo es la insulina, la cual regula diversos procesos como la metabolización de glucosa y producción de TG (Figura 4).¹⁷

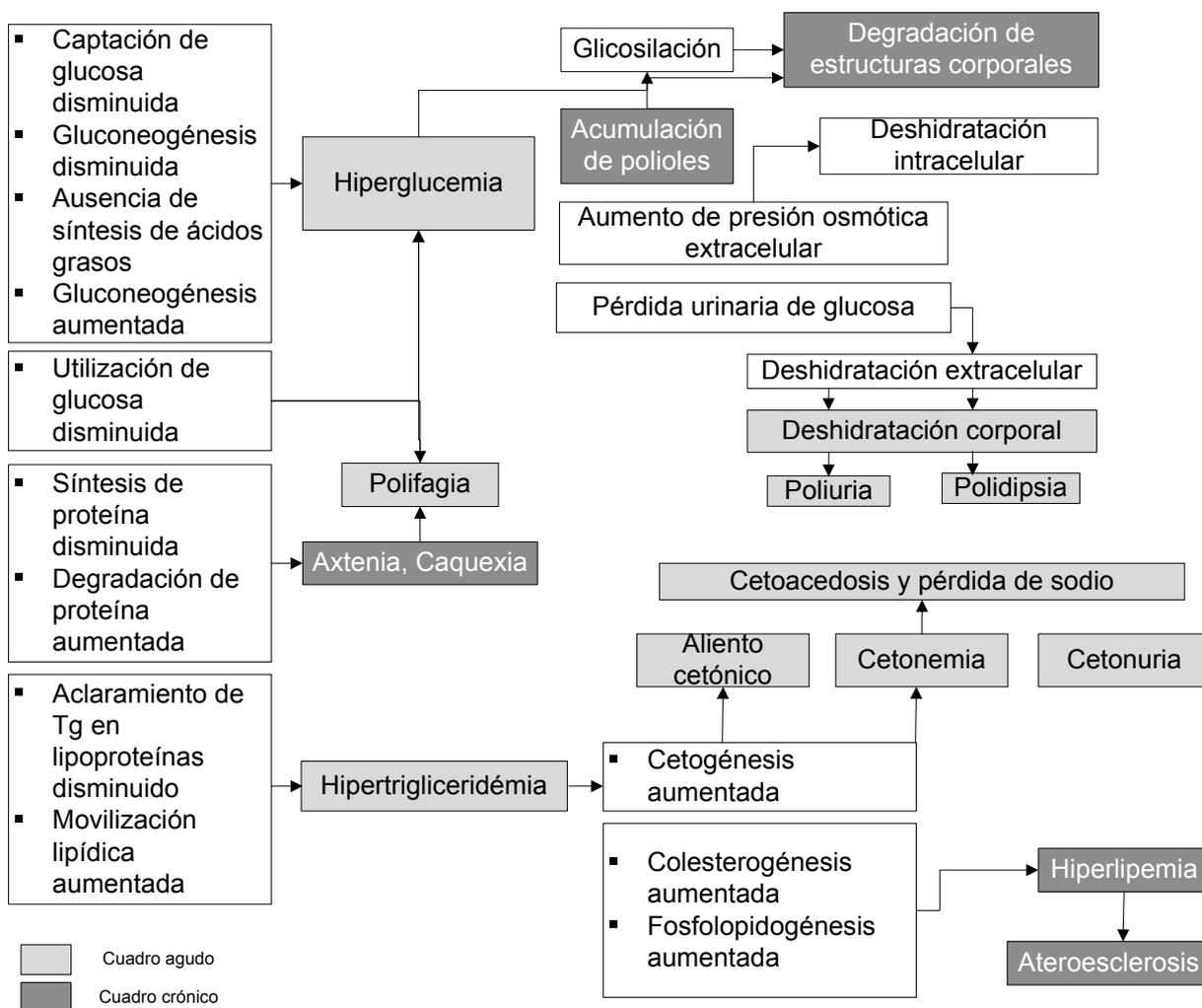


Figura 4 Alteraciones metabólicas y repercusiones clínicas por ausencia de insulina

La medicina tradicional ofrece una alternativa para el tratamiento de padecimientos como la DM y las hiperlipemias, en los que actualmente son utilizados una gran variedad de plantas y derivados de estas como el aguacate, ajo, té verde, goma guar, espirulina, plantas pertenecientes a la familia de las *leguminaceae*, *curcubitaceae*, *dioscoreaceae*, sólo por mencionar algunas^{19, 20}.

A pesar de que, el uso de la herbolaria como terapia complementaria y alternativa a diversos padecimientos, representa una práctica común y cotidiana con antecedentes milenarios a nivel mundial, no garantiza que esto represente un tratamiento eficaz y seguro.²¹ La mayoría de estos tratamientos alternativos no cuentan con un estudio clínico y toxicológico que respalden su uso, si no que muchas veces ésta práctica está

basada en historias y observaciones del folclor de cada región, sin tomar en cuenta que estos tratamientos pueden afectar seriamente la salud, ya que pueden ser potencialmente tóxicas o por las posibles interacciones que pudiesen tener con algunos medicamentos^{21,22}. Tal es el caso de la simvastatina y la lovastatina que son ampliamente utilizados para el tratamiento de las hiperlipemias, al igual que la metformina utilizada en el tratamiento de la DM como hipoglucemiante, las cuales presentan interacciones con algunas plantas, potencializando o antagonizando su efecto²² (Tabla 4).

Tabla 4 Ejemplo de interacciones de plantas con medicamentos.

Producto/Planta	Fármaco	Interacción potencial
Avena ²²	Lovastatina	El efecto farmacológico de la lovastatina decrece
Pectina ²²	Lovastatina	El efecto farmacológico de la lovastatina decrece
Aceite de menta ²²	Simvastatina	El efecto farmacológico de la simvastatina se potencializa
Goma Guar ²²	Metformina	El efecto hipoglucemiante decrece

1.4 Evaluación Toxicológica del Hígado

La síntesis, prueba e introducción continua de nuevos medicamentos en la práctica clínica han ocasionado un aumento en las reacciones tóxicas de muchos tipos, pues muchos agentes terapéuticos que son ampliamente utilizados pueden causar lesión hepática (Tabla 5). El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos no es simple, pues esta se puede asemejar a la hepatitis viral²³.

Tabla 5 Tipos de lesión hepática

Tipo de lesión ²⁴	Toxina representativa ²⁴
Hígado graso	Metanol
Daño de conductos biliares	Dianilina de metileno
Cirrosis	Alcaloides
Trastornos vasculares	Alcaloides

La determinación de enzimas en suero como las transaminasas (Transaminasa glutámico pirúvica (GPT), Transaminasa glutámico oxalacética (GOT)), y la fosfatasa alcalina (ALP), son útiles para estimar el estado hígado, la integridad de las organelas y

membranas hepatocelulares, la capacidad del órgano para sintetizar o convertir metabólicamente diversos compuestos, así como su capacidad para segregar bilis^{23, 25}.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es alarmante el número de personas que presentan padecimientos metabólicos como la DM y las hiperlipemias, ya que estas enfermedades representan las principales causas de muerte en nuestro país, esto aunado a los factores genéticos, ambientales y la estrecha relación existente entre ambos padecimientos dan como resultado que el número de personas con estos padecimientos aumenten de forma considerable.

Paralelamente el aumento en el número de personas que recurren a la medicina alternativa como la herbolaria para el tratamiento de estas enfermedades, pueden representar un peligro potencial pues muchas de las especies vegetales que se utilizan no han sido sometidas a estudios que avalen un consumo seguro y eficiente.

Por esto es importante hacer estudios químico-biológicos que evalúen la efectividad de estas plantas en el tratamiento de las hiperlipemias, así como la posible toxicidad que éstas pueden presentar.

3 ANTECEDENTES

La herbolaria, es una alternativa terapéutica ampliamente utilizada en nuestro país desde tiempos prehispánicos. En el caso particular de la DM y las hiperlipemias, existen especies vegetales que se utilizan como tratamiento alternativo a estos padecimientos, utilizando plantas como *Pocrorrhiza rizoma*²⁶, *Cyclocarya palirus*²⁷, *Musa sapientum* y *Tecoma stans*²⁸ entre muchas otras especies vegetales a las cuales se les atribuye un efecto hipolipemiante e hipoglucemiante^{19, 20}, sin embargo son pocos los estudios realizados respecto a la utilización de plantas como tratamiento alternativo a estos padecimientos. De forma general esto significa un riesgo potencial para la salud de las personas que las consumen, ya que si bien las plantas pueden ofrecer grandes beneficios, también, pueden ocasionar grandes repercusiones a la salud ocasionando intoxicaciones o interacciones con otros medicamentos^{21, 22}. En nuestro país, algunas instituciones como el IMSS (Instituto Mexicano de Seguridad Social), documentan los casos de intoxicación por consumo de productos herbolarios de los casos que se presentan dentro de la institución, sin que ello signifique que existe un control total de todos los casos, desafortunadamente no se lleva un control estadístico del total de las personas que sufren de diferentes grados de intoxicación por la ingesta de plantas.

Es destacable mencionar a especies tales como *Morinda citrifolia* (noni), *Turnera diffusa* (damiana) e *Ipervillea sonora* (guareque), las cuales son utilizadas ampliamente como tratamiento terapéutico de diversos padecimientos por lo que han sido objeto de rigurosos estudios tratando de caracterizar sus metabolitos así como los efectos que estos producen, y sobre los que se describirá brevemente algunas investigaciones^{29, 30},

31

3.1 *Morinda citrifolia* (Noni)

Morinda citrifolia L. (*Rubiaceae*) comúnmente conocida como Noni (Figura 5), es una planta de 3 a 8 m de altura, posee hojas verdes que van desde los 10 a los 45 cm de largo, tiene flores blancas tubulares y un fruto verde, cuando madura adquiere un color blanco-amarillo y un olor muy desagradable. Dicho fruto posee semillas de aproximadamente 3 mm de longitud. Esta planta es nativa de Asia, Australia y Polinesia³². El uso del Noni es muy popular ya que se le atribuyen diversos efectos terapéuticos, por lo que es utilizado en el tratamiento de: artritis, dolor de cabeza, problemas digestivos, diabetes mellitus, presión arterial elevada, angina de pecho entre otros³³. La utilización de la planta del Noni es muy variada ya que de esta planta se utilizan las hojas, tallo, raíz, fruto y semillas en diversas formas como cápsulas, tés, diferentes tipos de jugos y aceite^{33, 34}.



Figura 5 Planta y fruto de noni

Dicha popularidad ha impulsado diversos estudios acerca del noni en los cuales se han determinado la toxicidad de los compuestos volátiles del fruto de Noni en *Drosophila*³⁴, identificando diversos glucósidos de 2-pirenos,³⁵ así como el aislamiento de 13 compuestos con actividad anti-inflamatoria³⁶; de las flores se han aislado diversas moléculas como antraquinonas, glucósidos y flavonas³⁷; se evaluó la actividad hipoglucemiante de distintos extractos obtenidos a partir de la raíz de noni en ratones hiperglucémicos, encontrando actividad hipoglucemiante en extractos acuoso, cloroformico, metanólico, *n*-butanólico y de AcOEt en donde estos tres últimos reportaron una disminución del 1%, 4% y 20% respectivamente³⁸, además se han identificado alrededor de 20 compuestos entre los que destacan iridoideas, antraquinonas y cuatro componentes fenólicos nuevos (Figura 6)³⁹.

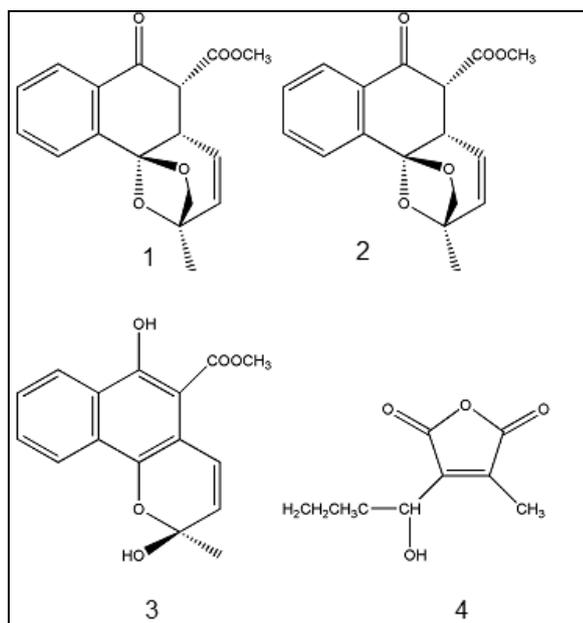


Figura 6 Nuevas moléculas aisladas de la raíz de Noni.

De las hojas y semillas se han identificado principalmente triterpenos^{32,33}, sobre las semillas existen pocos estudios, destacando en el que se evaluó la toxicidad y el valor nutricional del aceite, así como la determinación de su composición de ácidos grasos para determinar su uso como aceite vegetal. Esta parte del fruto, es considerada un desecho, ya que en la industria de elaboración del jugo o zumo no es utilizada, además se generan grandes cantidades de semilla, pues esta constituye el 2.5% del total del fruto³⁴. Si bien se han aislado antraquinonas y ácidos grasos como el araquidónico y el palmitoleico de la semilla, no se ha establecido si éstos presentan alguna actividad biológica³².

3.2 *Turnera diffusa* (Damiana)

Turnera diffusa variedad *aphrodisiaca* (Figura 7) es un pequeño arbusto con hojas aromáticas de aproximadamente 10-25 mm en forma de lanza, cuenta con pequeños frutos redondos y unas vistosas flores amarillas. Esta planta es conocida con los nombres de hierba de la pastora y Damiana californiana³⁰; se localiza fácilmente en terrenos áridos como Baja California, San Luis Potosí, Coahuila, Chihuahua, Sinaloa, Nayarit, Tamaulipas, Querétaro, Zacatecas y Guerrero⁴⁰.



Figura 7 Planta de *Turnera diffusa* (damiana)

La damiana es muy popular debido a su uso como afrodisiaco ya que posee alcaloides como la yohimbina⁴¹, sin embargo la utilización de las hojas de damiana (en infusión, extractos, decocciones, cápsulas y tés), tiene un amplio campo de aplicación debido a las propiedades que se le atribuyen en el tratamiento de la debilidad muscular, inflamaciones de la vejiga, espermatorrea y nefritis. Se considera un agente antidiabético, catártico, diurético, estimulante del sistema nervioso y tónico cerebral^{41, 42, 43}; también es popular la utilización de las flores y tallo como astringente, diurético, expectorante, laxante, purgativo, en el tratamiento de enfermedades venéreas, dispepsia, dolor de cabeza, balance de hormonas, infecciones, depresión, desorden nervioso, dolor de estómago y pánico⁴³; si bien son muchas las propiedades benéficas que se le atribuyen a las diferentes partes de damiana, hay pocos estudios científicos y sistemáticos que lo avalen^{41, 42, 43}.

El aceite esencial obtenido de las flores y tallo se compone principalmente de terpenos, siendo más abundantes los óxido de cariofileno, cariofileno, elemeno y 1,8-cineol^{44, 45}.

De los estudios sobre el efecto biológico de extractos de *T. diffusa*, sobresale el realizado por Andersen y colaboradores (2001)⁴⁶, en donde se evaluó la efectividad de

la combinación de las hojas de damiana, hierba maté y guaraná como tratamiento alternativo de la obesidad obteniendo buenos resultados al observar una importante reducción de peso en pacientes obesos.⁴⁶ Además se probó la actividad hipoglucemiante de la decocción de las hojas de Damiana en conejos, encontrando una importante disminución de los niveles de glucosa en sangre de los individuos sometidos al estudio⁴⁴.

Como podemos observar la utilización de Damiana es muy amplia sin embargo los estudios realizados respecto a estas propiedades que se le atribuyen aún son escasos.

3.3 *Ibervillea Sonorae* (Guareque)

Ibervillea Sonorae comúnmente conocida como wareque, wereke guareque (Figura 8) pertenece a la familia de las curcubitáceas y es nativa de la zona norte de México, Nuevo México, Texas y California; tiene un largo tallo y amplias hojas, un fruto ovalado, una raíz ancha y fuerte de color amarillo que se compone por un 87.1% de agua y un 12.9% de sólidos de los cuales 11.48% de estos son material orgánica y un 1.4% materia inorgánica³¹; tiene un olor y amargor característico que provoca irritación en nariz y garganta.



Figura 8 Planta y raíz de *Ibervillea sonorae* (guareque)

El Guareque es usado tradicionalmente para el tratamiento de úlceras y desórdenes metabólicos^{47, 48, 49, 50, 51}. Éste es consumido en forma de cápsulas conteniendo la raíz seca pulverizada, o también en forma de infusiones o extractos acuosos de la misma. Si bien existe poca información respecto a esta planta, el amplio consumo de ésta ha impulsado la realización de diversos estudios en los que se han aislado alrededor de 20 moléculas distintas dentro de las que destacan fenoles, esteroides, glucopiranosas, agliconas, ácidos grasos (laúrico, mirístico, pentadecanoico, palmítico y esteárico) y mono-acilglicéridos^{48, 49, 51}.

También se han realizado diversos para evaluar la actividad hipoglucemiante de la decocción de Guareque al administrarlos por vía intraperitoneal en ratones y ratas normoglucémicos e hiperglucémicos (inducidos con aloxan) registrando una disminución en los niveles de glucosa de hasta el 67% para ratón y del 69% para rata,⁵⁰; también existen estudios en los que se evaluaron los extractos de diclorometano y

metanol de la raíz de Guareque, en donde para el extracto metanolico sólo se evaluaron los niveles de glucosa en ratones saludables, reportando una disminución de hasta 27%, mientras que para el extracto de diclorometano se evaluaron los niveles de glucosa, ácido úrico, GPT y triglicéridos en ratones y ratas normoglucémicos e hiperglucémicos (inducidos con aloxan), mostrando una diferencia significativa en ratón al administrar por vía intraperitoneal el extracto de diclorometano en dosis de 300 y 600 mg/kg, reportando mortandad a los 360 min después de la administración, argumentando un potente efecto hipoglucemiante ⁴⁹.

4 JUSTIFICACIÓN

Ya que las enfermedades metabólicas como las hiperlipemias son padecimientos relacionados con la principal causa de muerte en nuestro país, y tomando en consideración los severos e indeseados efectos secundarios provocados por los fármacos que se utilizan en el tratamiento de estos padecimientos, es necesario buscar tratamientos alternativos como la herbolaria, sin embargo debido a la poca información científica existente respecto a la eficacia, seguridad y utilización de plantas como Noni, Damiana y Guareque en el tratamiento alternativo de estos padecimientos metabólicos, es necesario generar el conocimiento que proporcione las bases necesarias en cuanto a la forma de utilización, dosis y posibles efectos que estas plantas pudieran producir, y así ofrecer una alternativa para el mejor aprovechamiento de los recursos naturales.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar la actividad hipolipemiante y el efecto sobre los niveles de glucosa de extractos obtenidos de *Morinda citrifolia* (Noni), *Turnera difussa* (Damiana) e *Ibervillea sonorae* (Guareque).

5.2 Objetivos Específicos

5.2.1 Evaluar el efecto sobre los niveles de lípidos de extractos de *Turnera diffusa*, *Ibervillea sonorae* y *Morinda citrifolia* en ratones normolipídicos e hiperlipémicos.

5.2.2 Evaluar la hepatotoxicidad de los extractos determinando valores de transaminasas (GOT, GPT) y fosfatasa alcalina.

5.2.3 Establecer el perfil químico mediante métodos colorimétricos

5.2.4 Relacionar el contenido de metabolitos secundarios con la actividad biológica observada.

5.2.5 Evaluar el efecto sobre los niveles de glucosa de extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni, en ratones normoglucémicos.

6 METODOLOGÍA

6.1 Obtención de extractos

Se realizaron los extractos de damiana y guareque con diferentes disolventes y por las técnicas de extracción por maceración y soxhlet, con la finalidad de:

Realizar una extracción selectiva de acuerdo a la polaridad de los compuestos.

Determinar si existía diferencia en cuanto abundancia y composición en función del método de extracción.

6.1.1 Acondicionamiento del material vegetal

El material vegetal se deshidrató bajo condiciones controladas de luz y temperatura que permitieron conservar las propiedades de cada planta; en el caso de damiana se utilizaron únicamente las partes aéreas, en el Guareque se utilizó la raíz y del Noni se utilizaron las semillas. Cabe mencionar que de las dos primeras especies las partes más ampliamente utilizadas fueron sujeto de estudio, mientras que del noni se eligió la semilla al ser una de las partes menos estudiadas.

La planta se molió en un molino manual para reducir su tamaño y así favorecer la extracción al aumentar la superficie de contacto.

6.1.2 Obtención de extractos por maceración

Para damiana y guareque, como primera etapa se realizaron extracciones directas por maceración y mediante soxhlet a partir de 5g de material vegetal usando hexano, acetato de etilo (ACoEt), acetona, cloruro de metileno (CH_2Cl_2), etanol, metanol y agua; en una proporción de 3:1 disolvente-material vegetal.

A estos extractos crudos se les eliminó el exceso de disolvente y se preservaron mediante refrigeración a 4°C, para su posterior análisis cromatográfico.

En el caso de las extracciones con soxhlet (Diagrama 1), fue necesario utilizar una relación material vegetal-disolvente (1:10) para que la extracción fuera más eficiente.

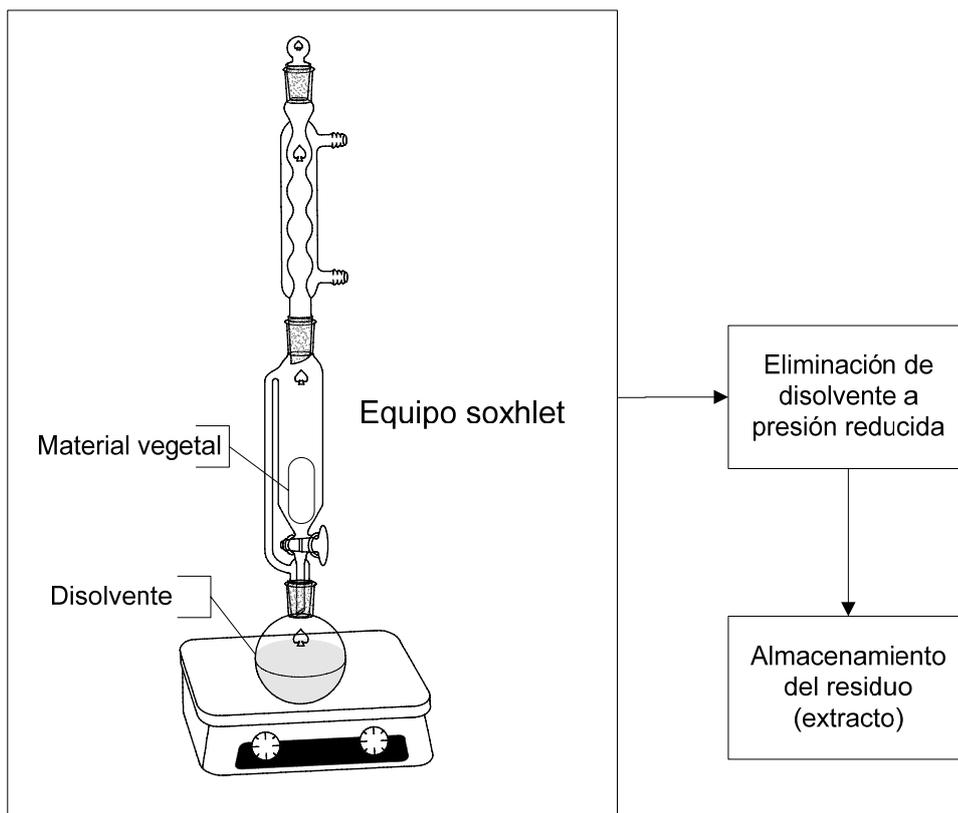


Diagrama 1 Extracción por soxhlet

Con este estudio previo se estableció usar en forma sucesiva hexano, CH_2Cl_2 , metanol y agua para llevar a cabo la extracción de 2kg de material vegetal (Diagrama 2). Las condiciones utilizadas fueron 24h de contacto entre el disolvente y el material vegetal a una temperatura de 25°C , a una relación de 3:1.

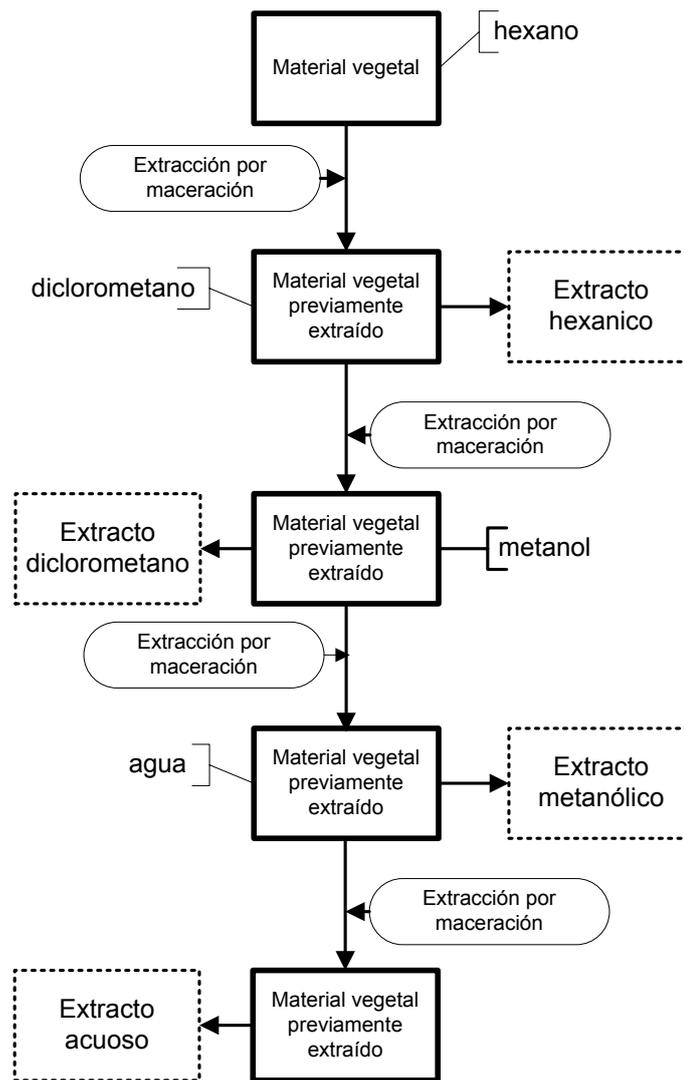


Diagrama 2 Extracción consecutiva por maceración

6.1.3 Análisis cromatográfico de extractos

Se realizó un análisis de los extractos mediante cromatografía en capa fina (Diagrama 3) utilizando placas con soporte de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt en diferentes proporciones y como reveladores: luz UV, solución acuosa de permanganato al 10%, y yodo.

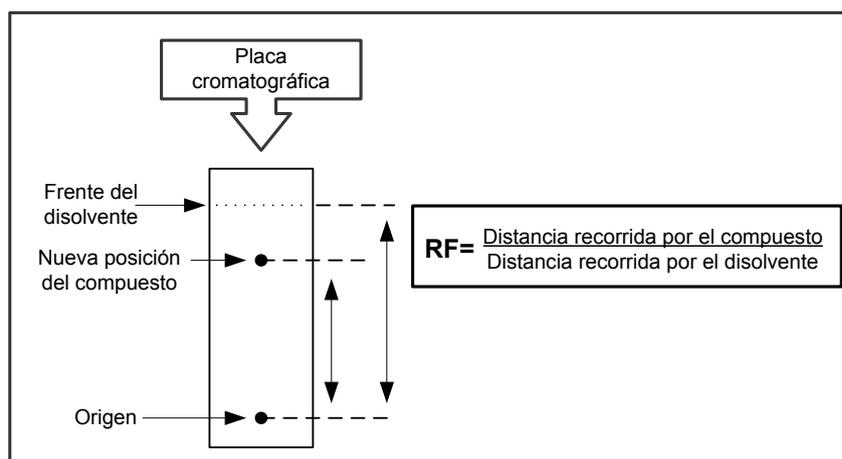


Diagrama 3 Cromatografía en capa fina

6.2 Método para establecer el perfil químico de extractos

Se realizaron pruebas colorimétricas para tratar de establecer un perfil químico de las muestras en estudio, estos se llevaron a cabo tomando 0.05 g de extracto puro, posteriormente cada extracto se acidificó con 1 ml de HCl al 10%, a cada extracto se le aplicó el test con cloruro férrico (presencia de taninos), reactivo de Fehling (determinación de aldehídos y azúcares reductores), reactivo de Wagner (para determinar presencia de alcaloides), y ácido fosfomolibdico (presencia de alcaloides)⁵².

6.3 Evaluación biológica de los extractos obtenidos

6.3.1 Pruebas de solubilidad de los extractos

Con el fin de poder realizar las pruebas biológicas se llevaron a cabo pruebas de solubilidad de los extractos para que estos pudieran ser administrados a los animales en estudio.

Se tomó en cuenta que los vehículos utilizados con los extractos fueran el mismo para todos ya que esto permite utilizar un menor número de animales, minimiza el margen de error. También es de suma importancia que estos vehículos no presentaran interacciones en el animal, por lo que se probó la solubilidad de los extractos en aceite mineral, solución salina y tween 80.

6.3.2 Determinación del efecto hipolipemiante

6.3.2.1 Evaluación de los extractos en ratones normolipídicos

Se utilizaron ratones macho de la cepa ICR, con un peso promedio entre los 30 a 35 g. Los cuales fueron acondicionados durante un periodo de una semana antes del ensayo a una temperatura de 25 °C, con un ciclo de 12 hrs. luz y 12 hrs. de oscuridad, con agua y alimento a libre demanda. Los animales fueron marcados y pesados de forma individual para una plena identificación, posteriormente se colocaron en jaulas de acero inoxidable, manteniendo un número de 8 animales por lote (n = 8)

Los testigos se administraron con los vehículos utilizados en la preparación de los extractos, mientras que los extractos se administraron a ratones normolipídicos en tres dosis distintas (150, 300 y 600 mg/Kg/día); la administración se llevó a cabo vía oral (VO) por medio de una cánula orogástrica de acero inoxidable durante 28 días; al término del periodo de administración se tomó muestra sanguínea por punción del seno retroorbital, para posteriormente centrifugar a 13000 rpm durante 15 min para obtener el plasma y analizarlo para determinar los parámetros de glucosa, colesterol, triglicéridos, col-HDL y transaminasas (ALP, GOT y GPT) para evaluar la hepatotoxicidad de los extractos administrados. Posterior a la toma de muestra sanguínea se sacrificó al animal para realizar necropsia explorativa donde se extrajo hígado (Diagrama 4).

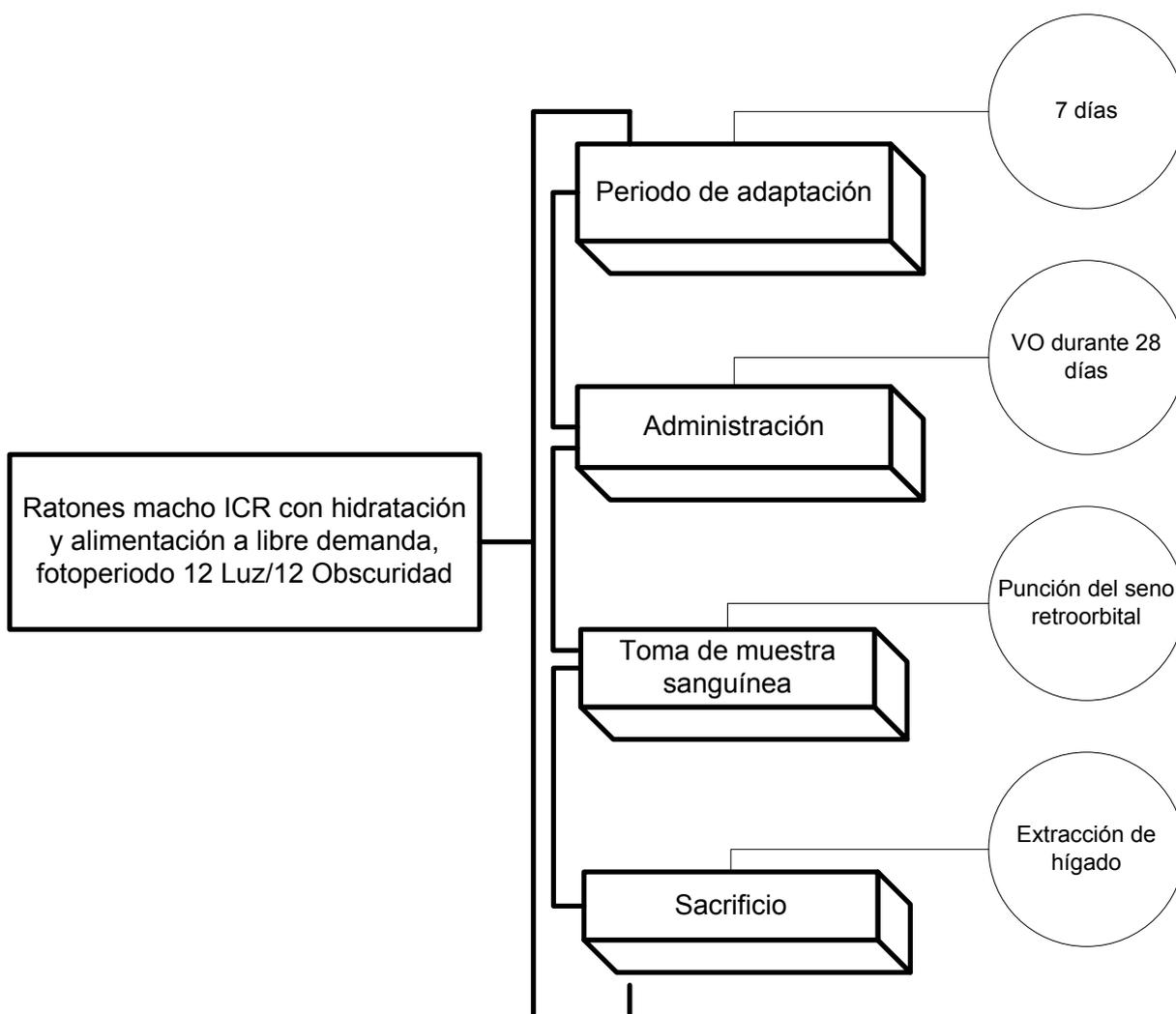


Diagrama 4 Evaluación biológica en modelo normolipídico

6.3.2.2 Evaluación de los extractos en ratones hiperlipémicos

Para evaluar la efectividad de los extractos sobre los niveles de lípidos, se administraron los extractos en ratones macho ICR, mismos que se mantuvieron en un periodo de adaptación y condiciones similares a los mantenidos en la evaluación anterior; al término del periodo de adaptación se realizó la administración de los extractos VO, manteniendo grupos control (solución salina y aceite mineral), dos horas posteriores a la administración de los extractos se hizo la inducción de una hiperlipemia en los individuos mediante la administración de tiloxapol a 400 mg/kg por vía intraperitoneal manteniendo un grupo control al que sólo se le administró solución salina por la misma vía, posteriormente se realiza nuevamente la administración de los

extractos a las 24 y 46 horas posteriores a la administración del tiloxapol y a las 48 horas se realiza la toma de muestra sanguínea por punción del seno retroorbital⁵³ y se realiza el sacrificio de los ratones para la obtención del hígado.

El hígado se pesó y observó de manera macroscópica, mientras que la sangre se centrifugó a 13000 rpm durante 15 minutos para separar el suero, posteriormente el suero se analizó para determinar col, Tg, col-HDL, enzimas hepáticas y la concentración de glucosa (Diagrama 5), en un analizador comercial (selectra 2000) utilizando kits para la determinación de cada uno de los parámetros.

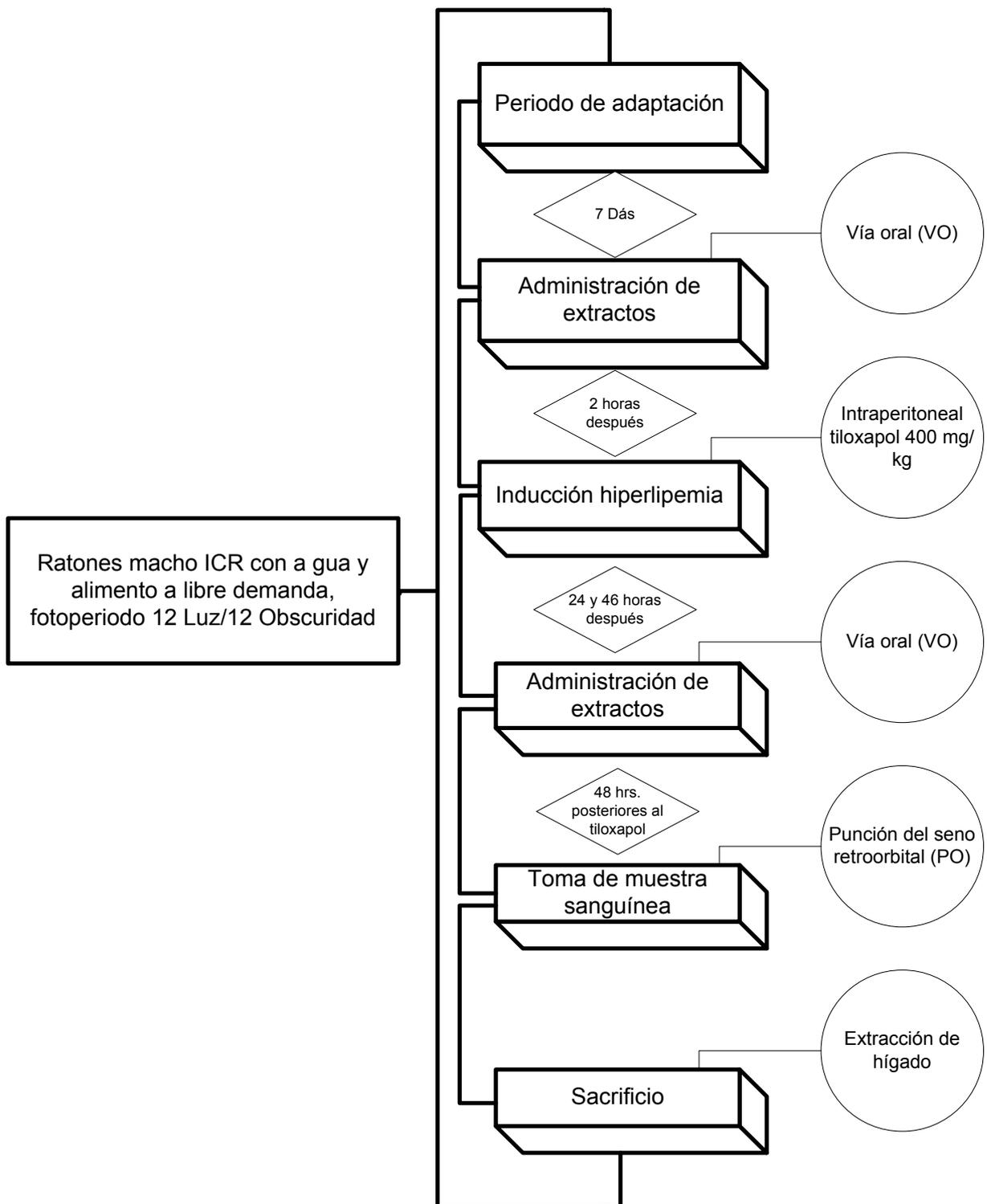


Diagrama 5 Evaluación biológica en modelo de hiperlipemia

De los datos obtenidos se calcularon las concentraciones de col-VLDL⁵ (Ecuación 1), así como el valor del índice aterogénico (IA)⁶ (Ecuación 2).

Ecuación 1 Cálculo de la concentración de col-VLDL⁵

$$\text{Col-VLDL} = \text{Tg} / 2.175$$

Ecuación 2 Cálculo del valor del Índice aterogénico⁶

$$\text{IA} = \text{CT} / \text{col-HDL}$$

6.3.3 Procesamiento de datos

Los datos obtenidos de la evaluación biológica se analizaron por ANOVA con el programa Sigma Statd.

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Obtención de extractos

Con las técnicas de extracción utilizadas, no se observaron diferencias entre los extractos obtenidos por las técnicas de maceración y soxhlet, sin embargo, debido a las desventajas que ofrece la extracción por soxhlet frente a la extracción por maceración (no requiere calor, lo que minimiza la cantidad de energía requerida en el proceso así como la reducción de pérdidas de metabolitos, y bajo costo), se tomó a esta última como método de extracción para la realización de estudios posteriores.

En base a las pruebas preliminares se decidió utilizar los disolventes hexano, CH_2Cl_2 , metanol y agua para la realización de la extracción consecutiva, pues estos disolventes permitieron una mayor extracción en cantidad y número de metabolitos con base en el análisis cromatográfico realizado en capa fina. Donde fue apreciable un perfil característico y una extracción selectiva; por ejemplo el extracto hexánico tiene una apariencia aceitosa, y en el análisis cromatográfico son apreciables compuestos que corresponden principalmente a acilglicerolos.

En el extracto de diclorometano al utilizar como fase móvil una mezcla 7:3 (hexano:AcOEt) en la cromatografía en capa fina, se aprecian un contenido mayoritario de componentes de polaridad intermedia y baja al usar luz UV como revelador, debido a la polaridad de los compuestos contenidos en este extracto.

Mientras que para hacer el análisis de los extractos metanólicos y acuosos fue necesario incrementar la polaridad de la fase móvil hasta una proporción de 8:2 (AcOEt:metanol) de disolvente, lo que indica que los componentes detectados por UV son de mayor polaridad como glucósidos y azúcares.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

La cromatografía en capa fina mostró que los extractos de CH_2Cl_2 tienen una gran cantidad de compuestos de polaridad baja e intermedia localizando spots con un $R_f = .17, 0.33$ y 0.63 mayoritariamente, lo que indica la presencia de una diversidad de

metabolitos incluyendo terpenos y esteroides, mientras que los extractos metanólicos y acuosos mostraron mayoritariamente un contenido de glucósidos y azúcares localizando spots con un $R_f < 0.17$, cuando se utiliza como eluyente una proporción de 7:3 de hexano:AcOEt, y luz UV como revelador .

En cuanto a los extractos obtenidos, el Diagrama 6 muestra los extractos obtenidos a partir de las partes aéreas de damiana, así como los rendimientos de la extracción consecutiva donde se observa un alto porcentaje de rendimiento al realizar las extracciones con metanol y agua, mientras que al utilizar hexano como extractante, el rendimiento es apenas del 1.7%.

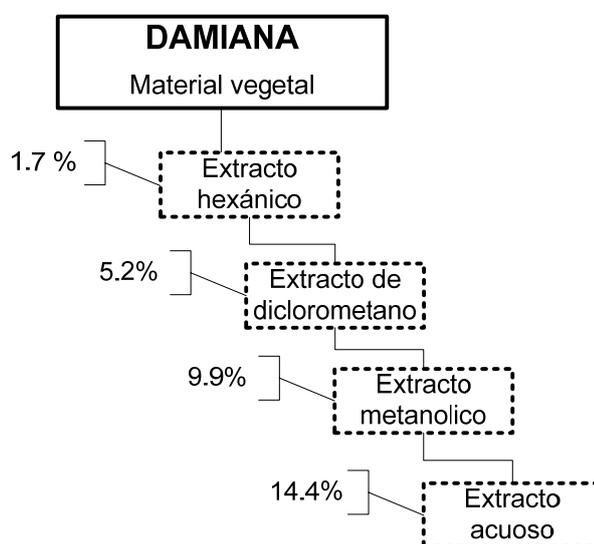


Diagrama 6 Rendimiento de extractos obtenidos de damiana

GUAREQUE (*Ibervillea sonorae*)

El extracto hexánico obtenido a partir de guareque muestra un contenido mayoritario de compuestos de polaridad intermedia a baja con un R_f que va de 0.63 a 0.95, mientras que el extracto de CH_2Cl_2 contiene en mayor parte compuestos de polaridad intermedia a una polaridad alta con un $R_f < 0.63$, cuando se utiliza un sistema de elución hexano:AcOEt (7:3)

El Diagrama 7 muestra los extractos obtenidos a partir de la raíz de guareque, así como los rendimientos de la extracción consecutiva donde se observa un alto porcentaje de

rendimiento al realizar las extracciones con metanol y agua, mientras que al utilizar hexano y diclorometano como extractante, el rendimiento obtenido está por debajo del 1%.

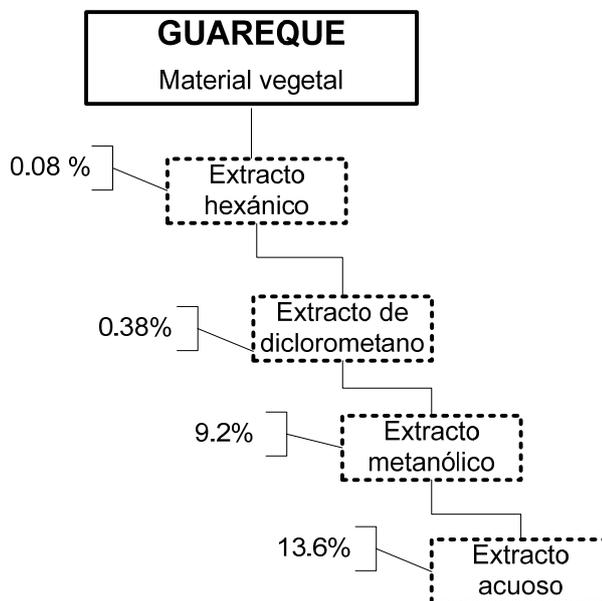


Diagrama 7 Rendimiento de extractos obtenidos de guareque

7.2 Pruebas colorimétricas para los extractos de Damiana y Guareque

En las pruebas colorimétricas de los extractos, se encontró la presencia de fenoles en el extracto metanólico de damiana y alcaloides tanto en los extractos metanólicos y acuosos de guareque y damiana; presencia de azúcares reductores en todos los extractos de damiana, y de los extractos de guareque obtenidos con hexano y metanol. La reacción positiva de todos los extractos de damiana con el reactivo de fehling sugiere la presencia de glucósidos (Tabla 6).

Tabla 6 Pruebas de colorimetría

Extracto/Reactivo	Cloruro férrico	Fehling	Wagner	Ac. fosfomolibdico
a) Ghexano	-	-	+ F	+A
b) Dhexano	-	+	-	+A
c) Gdicloro	-	-	-	-
d) Ddicloro	-	+	-	-
e) Gmetanol	-	-	+	+P,A
f) Dmetanol	+	+	+	+ P
g) Gagua	-	-	+	+P

h) Dagua	-	+	-	-
----------	---	---	---	---

(-) Negativo, (+) Positivo, (A) Tonalidad azul, (P) Forma precipitados, (F) Falso.

Se tomo como positivo a la presencia de fenoles a las muestras tratadas con cloruro férrico y que formaron precipitados; la presencia de azúcares reductores fue tomada como positiva al observarse un cambio en la coloración hacia rojo intenso en la muestra; la presencia de alcaloides fue realizada con el reactivo de Wagner tomando como positivo un cambio intenso en la coloración, y este resultado se confirmó al realizar la prueba con el ácido fosfomolibdico al formar precipitados, este último también permitió observar la presencia de compuestos reductores al dar una coloración azul, mientras que todas la muestras que no reportaron estos cambios se consideraron como negativas a la presencia de estos compuestos.

7.3 Evaluación biológica de los extractos obtenidos

Los nombres de los extractos utilizados en la evaluación biológica al igual que los testigos, se abreviaron para poder realizar una mejor identificación de estos. (Tabla 7)

Tabla 7 Abreviación de los extractos y testigos utilizados en la evaluación biológica

Extracto y/o Testigo utilizado	Abreviatura
Extracto acuoso de damiana	Dagua
Extracto metanólico de damiana	Dmetanol
Extracto de diclorometano de damiana	Ddicloro
Extracto acuoso de guareque	Gagua
Extracto metanólico de guareque	Gmetanol
Extracto de diclorometano de guareque	Gdicloro
Aceite de semilla de noni	Naceite
Testigo solución salina : tween80 (10:1)	CONTROL 1
Testigo aceite mineral : solución salina : tween80 (4.5:4.5:1)	CONTROL 2

7.3.1 Evaluación biológica en ratones normolipídicos de los extractos obtenidos

Durante la evaluación de los extractos obtenidos, se encontró que al administrar los extractos metanolico y acuoso de guareque, los ratones presentaron cambios de conducta, espasmos, convulsiones, dificultad para respirar, diarrea, pelo erizado, y en algunos casos la muerte. Reportando una mortandad del 37% para Gagua en dosis de

600 mg/kg/día, para Gmetanol en dosis de 300 mg/kg/día la mortandad fue del 50% y del 100% para Gmetanol en dosis de 600 mg/kg/día, por lo que en esta dosis no se reportan resultados de glucosa, perfil lipídico, enzimas hepáticas y PRH, mostrando este último un efecto más agresivo, pues los animales no lograron más de 5 días de administración, obteniendo los mismos resultados al reproducir por segunda ocasión el estudio. Este efecto probablemente se debe al potencial efecto tóxico de la raíz del guareque, así como del alto contenido de alcaloides que contiene estos extractos.

Los animales administrados con Dmetanol en dosis de 600 mg/kg/día mostraron un comportamiento tranquilo y relajado, probablemente debiéndose este comportamiento al contenido de alcaloides contenido en este extracto, coincidiendo con lo reportado en la literatura en cuanto a su efecto tranquilizante.

Respecto a los demás ratones administrados, no se observaron cambios en conducta ni mortalidad. Por otra parte al momento de la toma de muestras, se observó una importante disminución en la cantidad de grasa muscular y epididimal contenida en los ratones administrados con los extractos de damiana y guareque, por lo que se optó por extraerla y cuantificarla, esto se reporta como peso relativo hígado (PRH).

7.3.1.1 Evaluación del efecto hipoglucemiante de extractos

En las Tablas 8-10 se muestran los niveles de glicemia basal, medidos en ratones macho normolipídicos pertenecientes a la cepa ICR, después de ser administrados VO durante 28 días con aceite de semilla de noni y extractos de damiana y guareque a dosis de 150, 300 y 600 mg/kg/día.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Los ratones administrados con los extractos obtenidos a partir de damiana mostraron un comportamiento tranquilo, sin manifestar alteraciones en conducta o síntomas de una hipoglucemia.

Es importante destacar que los extractos de damiana provocan una peligrosa disminución en los niveles de glucosa aun cuando son administrados en animales normoglucémicos (conejo y ratón) ³¹.

En la Tabla 7 se observa un efecto directo con una relación dosis-efecto al administrar el extracto Ddicloro, obteniendo con este extracto la mayor reducción de glucosa sérica reportada en este estudio. En el extracto Dagua también se observa un efecto al disminuir los niveles de glucosa, mostrando un comportamiento como molécula bioefectora, la cual el efecto mostrado depende de la dosis administrada. Este comportamiento es aun más notorio en el extracto Dmetanol en donde el efecto obtenido es inverso a la dosis administrada, pues a dosis baja (150 mg/kg/día) produce hiperglucemia mientras que en dosis altas (600 mg/kg/día), el efecto es totalmente opuesto.

La variabilidad en el efecto causado sobre los niveles de glucosa plasmática, cuando se administran extractos obtenidos a partir de damiana, está condicionado por la naturaleza de las moléculas presentes en cada extracto, observando que para los extractos de damiana, las moléculas con una polaridad baja e intermedia (principalmente terpenos, lípidos y esteroides) representan una fuente de moléculas con posible actividad hipoglucemiante.

Tabla 8 Efecto de los extractos de damiana sobre los niveles séricos de glucosa

Dosis (mg/kg/día)	CONTROL 1 (%)	Dagua (%)	Dmetanol (%)
150	100±27,48	-23,48±8,52	15,57±26,12
300	100±27,48	-18,28±4,79	2,39±5,84
600	100±27,48	-28,92±1,66	-52,22±7,88
Dosis (mg/kg/día)	CONTROL 2 (%)	Ddicloro (%)	
150	100±15,06	-38,79±4,07	
300	100±15,06	-60,36±6,9*	
600	100±15,06	-64,92±4,94*	

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Esto no garantiza que exista el mismo efecto cuando existe una patología como la DM, o cuando se administra en humanos. Por lo que es necesario realizar más estudios que

comprueben el efecto hipoglucemiante de damiana en un modelo de hiperglucemia, así como llevar a cabo el aislamiento y caracterización de la o las moléculas responsables de dicho efecto.

GUAREQUE (*Ibervillea sonora*)

Los extractos obtenidos de guareque (Gagua, Gmetanol y Gdicloro), tienden a incrementar los niveles de glucosa en las dosis de 300 y 600 mg/kg/día. Llama la atención que estos extractos al ser administrados en dosis de 150 mg/kg/día, muestran una disminución de la misma, lo que sugiere que los extractos de guareque pudieran tener un doble efecto. Por lo que se pone de manifiesto la importancia de establecer una dosis.

También es notorio que Gdicloro es el extracto que ocasiona el menor incremento de los niveles de glucosa sérica, hecho que lleva a pensar que muy probablemente sus componentes son los responsables de su uso como hipoglucemiante.

Tabla 9 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR al ser administrados con extractos de guareque

Dosis (mg/kg/día)	CONTROL 1 (%)	Gagua (%)	Gmetanol (%)
150	100±27,48	-26,41±8,95	-25,16±12,85
300	100±27,48	154,37±21,22	143,14±20,54
600	100±27,48	109,41±10,86*	
Dosis (mg/kg/día)	CONTROL 2 (%)	Gdicloro (%)	
150	100±15,06	-22,91±24,74	
300	100±15,06	-3,86±14,27	
600	100±15,06	46,33±9,15*	

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

La actividad biológica reflejada sobre los niveles de glucosa en sangre que muestran los extractos obtenidos a partir de guareque aun no se encuentra bien definida, pues el efecto hipoglucemiante reportado por Aguilar A. y colaboradores (2002)⁵⁰ no se refleja en el presente estudio pues es claramente notorio que el efecto hipoglucemiante no se potencializa al incrementar la dosis cuando se administran los extractos Gdicloro y Gmetanol en dosis de 300 y 600 mg/kg/día; sin embargo es destacable el potencial

efecto toxicológico que muestran los extractos Gdicloro, Gagua y Gmetanol pues al administrar Gdicloro algunos animales presentaron diarrea sin presentar alguna otra complicación, al administrar los extractos Gagua y Gmetanol en dosis de 300 y 600 mg/kg/día los ratones presentaron severa diarrea y deshidratación, pelo erizado así como alteraciones en la conducta, espasmos y dificultad para respirar, incluso algunos presentaban convulsiones y finalmente la muerte, presentando una mortandad del 37%-50% al administrar Gagua y del 50%-100% cuando se administra Gmetanol, observando las reacciones más violentas con Gmetanol en dosis de 600mg/kg/día al no superar los cinco días de administración, lo que nos indica que los animales mueren por un efecto tóxico posiblemente debido a al alto contenido de alcaloides de estos extractos, y no por una severa hipoglucemia como lo afirma Alarcón A. y colaboradores (2005)⁴⁵. La toxicidad observada en el presente estudio, es congruente con los resultados reportados por Emerson y colaboradores (1909)⁴⁷, quienes encontraron un alto índice de intoxicación en perros y ranas provocado por la administración de extractos obtenidos a partir de la raíz de guareque.

Por esta razón es importante llevar a cabo un estudio posterior de toxicidad, así como la identificación de los componentes de dicho extracto.

NONI (*Morinda citrifolia*)

Los resultados de la administración de aceite de semilla de noni se muestran en la Tabla 10

Tabla 10 Efecto sobre los niveles de glucosa en ratones normoglucémicos al ser administrados de aceite de semilla de noni

Dosis (mg/kg/día)	CONTROL 2 (%)	Naceite (%)
150	100±15,06	-59,85±6,13
300	100±15,06	-29,67±7,57
600	100±15,06	-18,48±7,93

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Es destacable el potencial efecto hipoglucemiante con una relación directa dosis-efecto (en donde es importante resaltar el estudio sobre el efecto hipoglucemiante de la planta del noni realizado por Kamiya K. y colaboradores (2008)³⁸, Su X. y colaboradores

(2008) ⁵⁴), Así mismo cabe resaltar que existe un gran número de estudios acerca del noni y su actividad biológica, destacando que la semilla del fruto ha sido poco estudiada por lo que hasta este momento no se le había relacionado con algún efecto biológico, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que el aceite de semilla de noni es un potencial hipoglucemiante por lo que es necesario probar su actividad en animales hiperglucémicos.

7.3.1.2 Efecto hipolipemiante de extractos

En las Tablas 11-13 se muestra el perfil lipídico, donde se determinaron los parámetros colesterol total (col), triglicéridos (Tg), lipoproteínas de alta densidad (col-HDL), Lipoproteínas de baja densidad (col-LDL), e índice aterogénico de Castelli (IA) obtenidos de ratones saludables, pertenecientes a la cepa ICR, que fueron administrados VO durante 28 días con extractos obtenidos a partir de damiana, guareque y aceite de semilla de noni, en dosis de 150, 300 y 600 mg/kg.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

El comportamiento de los extractos obtenidos a partir de damiana fue muy variable, ya que cada extracto y dosis muestra un comportamiento muy particular sobre cada uno de los parámetros determinados (Tabla 11).

Tabla 11 Efecto sobre los niveles de lípidos en ratones normales de extractos de damiana

Extracto-Dosis mg/kg/día	Col (%)	Tg (%)	col-HDL (%)	col-VLDL (%)	IA (%)
CONTROL 1	100±1,6	100±0,23	100±2,13	100±0,05	100±0.05**
Dagua 150	37,71±2,74*	26,1±0,4	40,7±4,3	26,36±0,08	-2.9±0.10**
Dagua 300	10,11±0,85	18,64±0,14	-15,22±1,53	18,48±0,03	27.71±0.12**
Dagua 600	16,71±0,68	4,1±0,09	2,99±1,52	3,96±0,02	10.95±0.09**
Dmetanol150	25,68±1,28	-2,52±0,26	-0,58±1,08	-2,29±0,05	17.69±0.1**
Dmetanol 300	0,57±0,91	-4,23±0,14	-12,44±1,29	-4,29±0,03	11.14±0.05**
Dmetanol 600	8,21±2,13	-24,59±0,17	-15,32±2,16	-24,75±0,03	28.48±0.10**
CONTROL 2	100±1,52	100±0,21	100±1,65	100±0,04	100±0.11**
Ddicloro 150	36,4±1,68*	115,4±0,31*	18,65±1,49	115,23±0,06*	13.28±0.03**
Ddicloro 300	-13,48±1,5	-17,26±0,11	-17,75±1,44	-17,15±0,02	-2.81±0.06**
Ddicloro 600	-7,45±0,52	-4,59±0,15	-12,89±0,69	-4,65±0,03	1.93±0.05**

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA \pm error estándar.

** Representa un valor de IA < 4 unidades

Nuevamente para los extractos de diclorometánico de damiana se observa una relación directa dosis-efecto ya que al incrementar la misma se observa una disminución de col, Tg, col-HDL y col-VLDL.

Para el caso de los otros dos extractos acuoso y metanólico no es tan marcada tal relación, sin embargo a las dosis de 300 y 600 mg/kg/día, si se observa que a mayor dosis se disminuyen los valores de los parámetros determinados.

De igual manera es notorio que la dosis más baja del extracto acuoso ocasiona un incremento en los valores de col, Tg, col-HDL y col-VLDL con respecto al testigo.

De forma muy general los resultados muestran que al administrar algunos de los extractos obtenidos a partir de damiana en ratones normolipídicos, a distintas dosis, estos tienden a incrementar los niveles de colesterol total lo que representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular⁵⁵, la existencia de este posible riesgo se puede obtener al valorar el IA donde se observa que al administrar los extractos de damiana a distintas dosis, se obtiene valores por debajo de 4 unidades, lo que nos indica que existe un bajo riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares o coronarias, pues este valor correlaciona el índice de col contrarrestado^{6, 7, 55}.

Por otro lado, es destacable el efecto mostrado por los extractos metanólicos en todas las dosis, igual que Ddicloro 300 y Ddicloro 600, en donde se observa un descenso en los niveles de Tg, por lo que estos extractos son potenciales hipolipemiantes específicamente en el tratamiento de las hipertrigliceridemias, este posible efecto se corrobora al observar una positiva relación de los valores de col-VLDL con los Tg, pues el col-VLDL es el encargado de la movilización de los Tg.⁵

Es importante resaltar que los resultados de los efectos de extractos de damiana sobre los niveles de lípidos no habían sido descritos en la literatura, pues hasta ahora no existe evidencia de esto.

GUAREQUE (*Ibervillea sonora*)

Los extractos obtenidos de guareque, al ser administrados a ratones normales, presentaron un efecto sobre los niveles de lípidos que se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12 Perfil lipídico de ratones normolipídicos al administrarlos con extractos de guareque

Extracto-Dosis mg/kg/día	Col (%)	Tg (%)	col-HDL (%)	col-VLDL (%)	IA (%)
CONTROL 1	100±1,6	100±0,23	100±2,13	100±0,05	100±0.05**
Gagua 150	17,23±0,68	-3,49±0,18	0±1,03	-3,44±0,04	8.71±0.05**
Gagua 300	9,08±1,73	-0,59±0,33	-4,92±1,51	-0,66±0,07	8.48±0.06**
Gagua 600	6,59±1,8	-5,75±0,19	-9,7±2	-5,94±0,04	11.81±0.02**
Gmetanol 150	26,61±1,91	4,01±0,31	11,2±2,59	4,01±0,06	13.73±0.11**
Gmetanol 300	3,4±2,58	16,13±0,43	-5,58±2,68	15,84±0,09	8.67±0.25**
CONTROL 2	100±2,1	100±0,18	100±1,58	100±0,04	100±0.12**
Gdicloro 150	8,94±3,2	77,87±0,46	9,79±5,02	77,73±0,09	12.4±0.24**
Gdicloro 300	3±1,89	-19,58±0,2	-8,6±1,11	-19,48±0,04	7.56±0.1**
Gdicloro 600	-8,89±1,22	-32,31±0,15	-9,07±1,47	-32,27±0,03	-4.75±0.04**

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

** Representa un valor de IA < 4 unidades

Como puede notarse, hay una tendencia general de disminuir niveles de col y Tg en función de las dosis administradas, sin embargo en magnitud resalta el extracto diclorometánico a las dosis de 600 mg/kg/día. Para los extractos más polares se observa dicha tendencia, los valores son positivos lo que sugiere un ligero incremento de los niveles de col, sobre todo en las dosis más bajas.

Del análisis del IA, los extractos de guareque muestran cifras por debajo de 4 unidades, lo que indica que existe un bajo riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares.

Son pocos los estudios realizados hasta ahora respecto a la actividad biológica del guareque y su consumo popularizado va en un alarmante aumento, pues el guareque

representa un potencial riesgo para la salud según los resultados obtenidos, por lo que la raíz de guareque es potencialmente tóxica, además muestra alteraciones sobre los niveles de lípidos lo que es significativamente peligroso si es consumido bajo las condiciones establecidas en el presente estudio (administración VO de los extractos en condiciones normolipídicas por periodos de 28 días). Por esta razón es necesario realizar estudios de toxicidad, así como un estudio en el que pueda comprobarse su capacidad hipolipemiante, pues actualmente no existen estudios enfocados a este efecto.

NONI (*Morinda citrifolia*)

En la Tabla 13 se observa una disminución de los niveles de col y Tg, cuando el aceite de semilla de noni se administra en dosis de 300 y 600 mg/kg/día, si bien este efecto no se observa a una dosis baja, el IA reporta valores por debajo de 4, destacando una disminución de este parámetro en la dosis intermedia, siendo estas cifras un buen indicativo del bajo riesgo a padecer accidentes cerebrovasculares.

Es importante resaltar que el aceite de semilla de noni muestra una relación directa dosis-efecto sobre los niveles de col, Tg y col-VLDL.

Tabla 13 Perfil lipídico de ratones normolipídicos al administrarlos con aceite de semilla de noni

Extracto-Dosis mg/kg/día	Col (%)	Tg (%)	col-HDL (%)	col-VLDL (%)	IA (%)
CONTROL 2	100±2,1	100±0,18	100±1,58	100±0,04	100±0.12**
Naceite 150	4,16±1,07	11,26±0,17	-13,91±1,49	11,33±0,03	25.59±0.12**
Naceite 300	-11,01±1,73	-12,2±0,22	-10,36±2,11	-12,21±0,04	-2.55±0.15**
Naceite 600	-19,09±2,69	-33,7±0,19	-22,42±3,2	-33,72±0,04	18.89±0.23**

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

** Representa un valor de IA < 4 unidades.

Con estos resultados se sugiere que el aceite de semilla de noni puede ser utilizado como un potencial hipolipemiante por lo que es necesario realizar estudios que comprueben este efecto.

Los extractos obtenidos a partir de damiana y guareque así como el aceite de semilla de noni, tienen evidentes efectos en lípidos como el colesterol total, col-HDL, Tg, col-VLDL y el IA cuando son administrados en ratones normolipídicos, por lo que su consumo es potencialmente peligroso, sin embargo algunos de los efectos mostrados sugieren su utilización en el tratamiento de las hiperlipemias por lo que es necesario realizar estudios que determinen su efecto hipolipemiante de forma segura cuando existe una patología como las hiperlipemias, así como el aislamiento y caracterización de la o las moléculas responsables del efecto.

7.3.1.3 Evaluación de las enzimas hepáticas al administrar extractos

Las Tablas 14-16 muestran los porcentajes de las enzimas hepáticas transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvico (GPT) y fosfatasa alcalina (ALP) después de administrar VO extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni, durante 28 días continuos, a ratones machos saludables pertenecientes a la cepa ICR. Estas enzimas nos permiten realizar una estimación del estado del hígado, la integridad de las organelas y membranas hepatocelulares, así como su capacidad para sintetizar o convertir metabólicamente diversos compuestos y su capacidad para segregar bilis ^{56, 57}.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Los ratones administrados con diferentes extractos de damiana a distintas dosis, no presentaron mortalidad durante el periodo de administración, únicamente los ratones administrados con Dmetanol 600 mostraban una conducta particularmente tranquila, lo que es congruente ya que es conocido el efecto de esta especie sobre el sistema nervioso central ^{42, 44}. Este efecto puede deberse a la cantidad de compuestos nitrogenados presentes en el extracto (específicamente alcaloides), sin embargo es bien sabido que estas moléculas pueden ocasionar lesiones hepáticas ²⁴.

Esto se corrobora al analizar los niveles de transaminasa y ALP, en donde los extractos metanólicos y acuosos de damiana, reflejan una relación directa dosis-efecto en los valores de GPT y ALP, lo que puede ser indicativo de que a mayor dosis puede existir

una mayor intoxicación. Esta relación dosis-efecto también se refleja en los extractos diclorometánicos cuando se determina la concentración de GOT.

Tabla 14 Enzimas hepáticas de ratones normolipídicos al administrarlos con extractos de damiana

Extracto-Dosis mg/kg/día	GOT (%)	GPT (%)	ALP (%)
CONTROL 1	100±30,28	100±4,96	100±9,18
Dagua 150	-29,55±32,76	-32,87±5,13	-1,26±27
Dagua 300	-1,51±24,52	-28,87±18,44	6,73±76,64
Dagua 600	-18,57±8,08	-1,32±26,15	7,77±56,16
Dmetanol150	16,14±23,31	6,46±10,13	11,17±112,68
Dmetanol 300	-2,82±28,96	5,16±8,61	-0,72±34,19
Dmetanol 600	25,45±9,08	-3,46±11,32	-12,03±43,11
CONTROL 2	100±21,85	100±4,15	100±68,54
Ddicloro 150	29,4±23,54	27,26±0,07	27,45±55,36
Ddicloro 300	-11,06±19,49	47,56±10,3	-18,49±32,48
Ddicloro 600	-25,38±11,45	7,48±4,26	20,02±35,34

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

De acuerdo con lo observado, la clínica nos indica que los extractos de damiana aparentemente no son tóxicos, sin embargo el presente estudio refleja los niveles de las transaminasas GOT y GPT utilizándolas como indicadores de lesión hepatocelular,⁵⁷ en donde es destacable los incrementos de GOT al administrar los extractos Dmetanol 150, 600 y Ddicloro 150, encontramos valores de GOT por encima de los reportados por el control, si bien la literatura recomienda que si al administrar un fármaco se obtiene un resultado de más de tres veces de GOT de lo normal, se debe señalar una detención terapéutica,⁵⁷ con los valores de GOT obtenidos en este estudio no se recomienda la detención terapéutica.

Los niveles de GPT en condiciones normales se reportan con valores paralelos a los de GOT, pero cuando existe un aumento menos intenso o no existe este aumento (situación observada con los extractos de damiana), es indicativo de probable hepatitis crónica, metástasis hepática y de trastornos congestivos de hígado⁵⁸.

El estudio de la posible toxicidad que presentan algunos extractos de damiana se complementó al analizar los niveles de ALP en los que encontramos que en la mayoría de los extractos se reporta un incremento que nos indica la posible existencia de obstrucción en los conductos biliares o algún padecimiento hepático como resultado de la administración de medicamentos.⁵⁹

El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos no es fácil, por lo que es importante señalar que damiana es una planta ampliamente utilizada de la cual no existen estudios que la descarten como una planta potencialmente hepatotóxica, los resultados obtenidos hasta ahora indican que el consumo de damiana es potencialmente hepatotóxico esto tal vez debido a su alto contenido de alcaloides, por lo que es necesario realizar más estudios que evalúen la posible hepatotoxicidad de la damiana.

GUAREQUE (*Ibervillea sonorae*)

Los valores de enzimas hepáticas (GOT, GPT y ALP) que presentan los ratones administrados con extractos obtenidos a partir de guareque (Tabla 15), muestran un comportamiento en particular según su polaridad; de forma general los extractos obtenidos con agua presentan una tendencia a disminuir los niveles de dichas enzimas, mientras que los extractos obtenidos con metanol y diclorometano tienden a incrementar estos valores.

Tabla 15 Enzimas hepáticas de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con extractos obtenidos de guareque

Extracto - Dosis mg/kg/día	GOT (%)	GPT (%)	ALP (%)
CONTROL 1	100±30,28	100±4,96	100±9,18
Gagua 150	-16,36±9,41	-29,36±8,04	-4,4±65,92
Gagua 300	-15,59±13,26	-11,83±12,12	-17,26±76,92
Gagua 600	-19,13±25,12	-48,78±2,13	-12,66±20,93
Gmetanol 150	17,68±20,72	26,2±18,95	2,41±23,37
Gmetanol 300	16,47±26,87	-5,48±30,07	16,55±56,83
CONTROL 2	100±21,85	100±4,15	100±68,54
Gdicloro 150	3,82±33,93	37,17±14,58	0,86±90,18

Gdicloro 300	16,94±35,16	5,26±4,02	-7,24±61,4
Gdicloro 600	-15,57±20	0,94±3,56	11,18±41,59

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Los ratones administrados con los extractos Gagua y Gmetanol en dosis de 300 y 600 mg/kg/día, presentaron una mortalidad del 30%, 50 y 100% no superando los cinco días de administración por lo que el periodo de administración del presente estudio (28 días consecutivos), no fue completado; los ratones administrados con estos extractos mostraron una conducta particularmente agresiva, así como convulsiones y diarrea.

Los resultados obtenidos en este estudio, indican que los extractos de guareque son aparentemente tóxicos, con base en los niveles de las transaminasas GOT y GPT utilizándolas como indicadores de lesión hepatocelular,⁵⁷ en donde son destacables los incrementos de GOT al administrar los extractos Gmetanol y Gdicloro en dosis de 150 y 300 mg/kg/día, encontramos valores de GOT muy por encima de los reportados por el control, valores de GOT muy por debajo de lo normal también se consideran perjudiciales; este dato se corrobora al analizar los niveles de GPT, los cuales en condiciones normales reportan valores paralelos a los de GOT, pero cuando existe un aumento menos intenso o no existe este aumento, es indicativo de probable hepatitis crónica, metástasis hepática y de trastornos congestivos de hígado⁵⁸.

El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos no es fácil, por lo que es importante señalar la raíz del guareque es ampliamente utilizada y su utilización va en aumento, y sin embargo no existen estudios que la descarten como una planta potencialmente hepatotóxica. Los resultados obtenidos hasta ahora corroboran el estudio realizado por Aguilar colaboradores (2005)⁴⁹ en el que se indican que el consumo de guareque es potencialmente tóxico esto tal vez debido a su contenido de alcaloides^{58, 59}, por lo que es necesario realizar más estudios que evalúen la posible toxicidad del guareque.

NONI (*Morinda citrifolia*)

El aceite obtenido a partir de la semilla del noni (Naceite) presenta de forma general un comportamiento con tendencia a la disminución de las enzimas hepáticas GPT, GOT y ALP (Tabla 16).

Tabla 16 Enzimas hepáticas de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con aceite obtenido de la semilla de noni

Extracto-Dosis mg/kg/día	GOT (%)	GPT (%)	ALP (%)
CONTROL 2	100±21,85	100±4,15	100±68,54
Naceite 150	-25,14±9,72	-9,71±4,58	-12,19±50,31
Naceite 300	-13,77±30,56	-6,55±13,62	-31,81±45,5
Naceite 600	-11,87±3,58	-23,92±6,58	6,78±69,34

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Los ratones administrados con aceite de semilla de noni en dosis de 150, 300 y 600 mg/kg/día, no presentaron mortandad durante el periodo de administración lo que nos indica que el aceite de semilla de noni es aparentemente seguro.

Sin embargo al realizar un análisis de las enzimas hepáticas y de ALP, es notorio el efecto que el aceite de semilla de noni provoca, sugiriendo la existencia de algún componente que pudiera considerarse como potencialmente tóxico, pues se observa una relación directa efecto-dosis para GOT, no siendo así para GPT y ALP, en donde la alteración de estos parámetros está en función de la dosis administrada.

7.3.1.4 Evaluación del hígado

Al momento de realizar la extracción del hígado a ratones normolipídicos administrados con extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni, se observó que existía una disminución en la grasa que contenían al compararlos con ratones que no fueron administrados, por lo que se procedió a realizar una extracción de la grasa muscular y epididimal para cuantificarla.

En las Tablas 17-19 se muestran los porcentajes del peso relativo hígado (PRH) obtenidos de ratones macho normolipídicos, después de ser administrados con extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni a distintas dosis.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

El PRH (Tabla 17) se determinó para complementar la valoración del estado del hígado, en donde si bien la evaluación de las transaminasas y de la ALP, arrojan indicios respecto a la posible toxicidad que pudieran presentar los extractos de damiana, el PRH nos permite suponer un posible daño hepático causado por estos extractos, en donde porcentajes por arriba de lo reportado por el control nos indican la posible existencia de un considerable acumulo de sustancias que no pueden ser metabolizadas o degradadas por el hígado por lo que se acumulan en este órgano produciendo un aumento en el PRH, este efecto ocurre en los extractos de polaridad alta en los que el aumento del PRH se da de forma proporcional a la dosis administrada, lo que indica que estos extractos contienen metabolitos que son de difícil o lenta degradación para el hígado, por otro lado una considerable disminución en el PRH como se observa al administrar los extractos de diclorometano se puede relacionar con una pérdida de células hepáticas como consecuencia del efecto tóxico de los extractos de administrados, corroborando así los resultados de las enzimas hepáticas determinadas en el presente trabajo, en las que se visualiza a los extractos de damiana como potencialmente tóxicos.

Tabla 17 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de damiana

Extractos–Dosis mg/kg/día	PRH (%)
CONTROL 1	100±0.23
Dagua 150	-7.57±0.14
Dagua 300	0.52±0.07
Dagua 600	1.08±0.06
Dmetanol 150	-2.02±0.13
Dmetanol 300	-1.95±0.1
Dmetanol 600	6.54±0.11

CONTROL2	100±0.23
Ddicloro 150	-1.82±0.09
Ddicloro 300	-12.91±0.04*
Ddicloro 600	-1.31±0.1

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Es destacable el comportamiento de los extractos acuoso y metanólico, en los que se observa un efecto directo en la relación dosis-efecto, pues al incrementar la dosis administrada, también se incrementa el PRH, lo que permite suponer que en estos extractos existen moléculas que no pueden ser degradadas con facilidad por el hígado, dando como resultado que estas se acumulen en el mismo, predisponiendo a padecer una lesión hepática.

GUAREQUE (*Ibervillea sonorae*)

Los extractos obtenidos a partir de guareque muestran un comportamiento muy particular según la naturaleza del extracto y de la dosis administrada sobre los porcentajes de PRH (Tabla 18).

Tabla 18 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de guareque

Extractos–Dosis mg/kg/día	PRH (%)
CONTROL 1	100±0.23
Gagua 150	-6.25±0.18
Gagua 300	10.97±0.18
Gagua 600	8.59±0.13
Gmetanol 150	-12.47±0.14
Gmetanol 300	12.5±0.19
CONTROL 2	100±0.23
Gdicloro 150	-0.63±0.11
Gdicloro 300	-10.98±0.22
Gdicloro 600	2.14±0.32

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Los resultados observados respecto al posible efecto tóxico de la raíz de guareque, la alteración de las transaminasas, ALP y del PRH que se obtuvieron de ratones administrados con extractos de guareque, nos indica la posible existencia de diferentes moléculas con potencial tóxico, ya que el comportamiento sobre el PRH es muy particular de cada extracto y de cada dosis, por lo que esto nos indica diversas formas de posible daño hepático, ya sea por obstrucción de los conductos biliares, por acumulación de metabolitos en hígado, por alteración en la producción de bilis o por la muerte de hepatocitos.

Por lo que resulta interesante realizar estudios de toxicidad crónica y aguda de estos extractos, así como (en forma íntegra) de la raíz de guareque.

NONI (*Morinda citrifolia*)

El aceite de semilla de noni muestra una relación inversa dosis-efecto, observando que al administrar dosis bajas el PRH registra un incremento, mientras que al aumentar la dosis este valor va disminuyendo. Efecto posiblemente causado por la pérdida de metabolitos propios de hígado (glucógeno o lípidos solo por mencionar algunos), o por la pérdida de hepatocitos.

Tabla 19 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con aceite de semilla de noni

Extractos–Dosis mg/kg/día	PRH (%)
CONTROL 2	100±0.23
Naceite 150	3.09±0.14
Naceite 300	-2.78±0.16
Naceite 600	-10.29±0.07

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Por lo anteriormente mencionado se visualiza al aceite de semilla de noni como posiblemente tóxico, tomando en cuenta que existen muy pocos estudios respecto a este aceite es necesario realizar estudios que determinen si este es potencialmente tóxico o si su consumo es seguro.

7.3.1.5 Cuantificación del contenido de grasa

Llama la atención la reducción en la cantidad de grasa observada, por lo que algunos de los extractos observados pudieran representar una alternativa como tratamiento auxiliar en la obesidad.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Particularmente los ratones administrados con los extractos metanólico y acuoso de damiana mostraron una reducción en la grasa cuantificada (Tabla 20).

Tabla 20 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de damiana

Extractos–Dosis mg/kg/día	PRG (%)
CONTROL 1	100±0.38
Dagua 150	-35.21±0.47
Dagua 300	-3.22±0.12
Dagua 600	4.27±0.29
Dmetanol 150	-23.62±0.41
Dmetanol 300	-16.82±0.36
Dmetanol 600	-41.74±0.25
CONTROL2	100±0.22
Ddicloro 150	60.03±0.17
Ddicloro 300	45.9±0.66
Ddicloro 600	20.35±0.29

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

La disminución de la grasa epididimal y muscular observada en ratones administrados con extractos acuosos y metanólicos de damiana coincide con el PRG cuantificada, en donde es considerablemente menor la cantidad de grasa epididimal y muscular cuantificada al compararla con el control; observando un efecto opuesto al administrar los extractos Ddicloro en los que existe un aumento en la cantidad de grasa cuantificada. Estos resultados abren un camino en el estudio de damiana para la

utilización de esta planta como auxiliar en el tratamiento de la obesidad apoyado en el estudio realizado por Andersen y colaboradores (2001)⁴¹.

GUAREQUE (*Ibervillea sonorae*)

Tabla 21 Peso relativo grasa y peso relativo hígado de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con diferentes extractos obtenidos de guareque

Extractos–Dosis mg/kg/día	PRG (%)
CONTROL 1	100±0.38
Gagua 150	-78.49±0.08*
Gagua 300	-59.43±0.18
Gagua 600	-59.25±0.58
Gmetanol 150	-52.61±0.49
Gmetanol 300	-38.1±0.66
CONTROL 2	100±0.22
Gdicloro 150	73.17±0.43
Gdicloro 300	32.57±0.39
Gdicloro 600	16.56±0.28

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

La disminución de la grasa epididimal y muscular observada en ratones administrados con extractos acuosos y metanólicos de guareque coincide con el PRG cuantificada, en donde es considerablemente menor la cantidad de grasa epididimal y muscular cuantificada al compararla con el control; observando un efecto opuesto al administrar los extractos Gdicloro en los que existe un aumento en la cantidad de grasa cuantificada.

Estos resultados abren un camino en el estudio del guareque para la utilización de esta planta como auxiliar en el tratamiento de la obesidad.

NONI (*Morinda citrifolia*)

Tabla 22 Peso relativo grasa de ratones normolipídicos al administrarlos a distintas dosis con aceite de semilla de noni

Extractos–Dosis mg/kg/día	PRG (%)
CONTROL 2	100±0.22
Naceite 150	211.34±0.52
Naceite 300	-13.8±0.21
Naceite 600	-8.99±0.23

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

La disminución de la grasa epididimal y muscular observada en ratones administrados con aceite de semilla de noni en dosis de 300 y 600 mg/kg/día coincide con el PRG cuantificada, en donde es considerablemente menor la cantidad de grasa epididimal y muscular cuantificada al compararla con el control; observando un efecto opuesto al administrar el aceite de semilla de noni en dosis de 150 mg/kg/día en donde existe un considerable aumento en la cantidad de grasa cuantificada; este efecto pudiera deberse al efecto de una molécula bioefectora pues a dosis baja se produce un efecto (aumento de la cantidad de grasa cuantificada) y en dosis mayores el efecto es totalmente opuesto (disminución en la cantidad de grasa cuantificada). Estos resultados abren un camino para el estudio del aceite de semilla de noni para la utilización de esta planta como auxiliar en el tratamiento de la obesidad.

7.3.2 Evaluación biológica en ratones hiperlipémicos de los extractos obtenidos

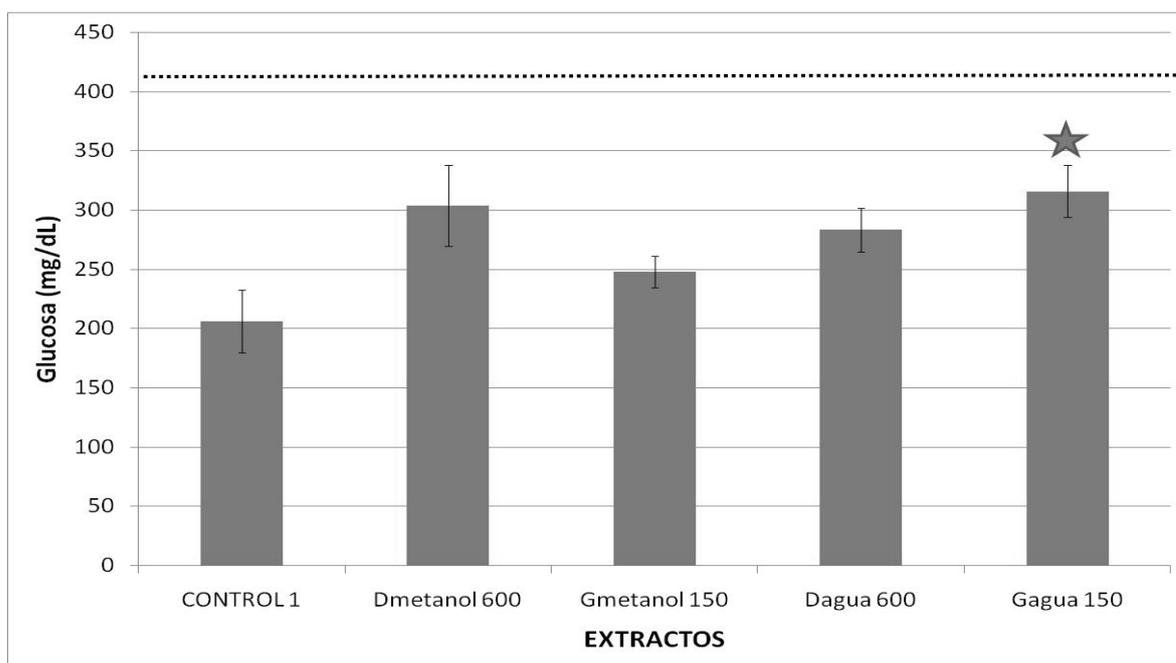
Se evaluaron los extractos de polaridad variable obtenidos a partir de damiana, guareque y aceite de semilla de noni en dosis 600 mg/kg/día, pues esta es la dosis máxima que se administro en el estudio realizado con ratones normolipídicos sin presentar alteraciones graves en los ratones administrados.

En el caso de los extractos Gagua y Gmetanol la dosis utilizada para este ensayo fue de 150 mg/kg debido a la mortandad y posible toxicidad reportada en el estudio realizado al administrar dosis de 300 y 600 mg/kg/día.

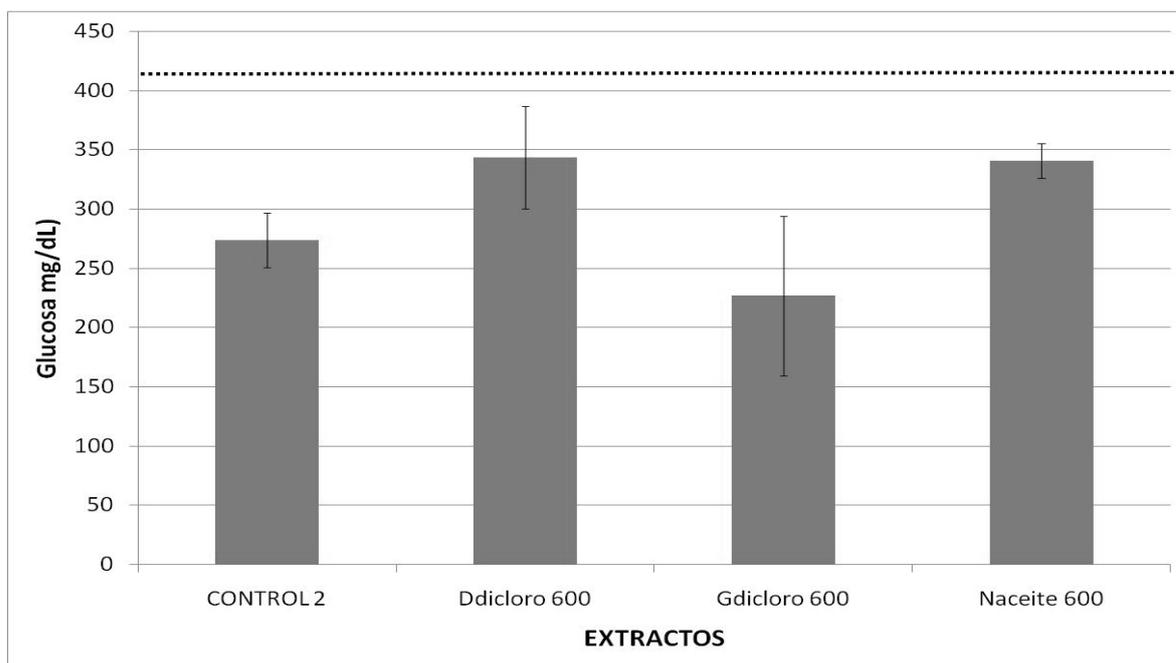
Es importante resaltar que al administrar el extracto Gdicloro en dosis de 600 mg/kg/día bajo las condiciones de una hiperlipemia severa inducida por tiloxapol, se reporta una mortalidad del 50% de los ratones administrados con dicho extracto.

7.3.2.1 Evaluación del efecto hipoglucemiante de extractos de damiana, guareque y aceite de noni

En las Gráficas 1 y 2 se observan los niveles de glicemia evaluados en ratones machos, hiperlipémicos pertenecientes a la cepa ICR; las gráficas muestran en los niveles de glucosa al inducir la hiperlipemia en los ratones normolipídicos por efecto del tiloxapol, pues para incrementar los niveles de lípidos en sangre se utiliza gran parte del glicerol proveniente del metabolismo de glucosa y de las pentosas para incorporarlo al metabolismo lipídico para la síntesis de lípidos, lo que limita la obtención de energía por medio de la ruta glucolítica y de las pentosas provocando una mayor metabolización de estos compuestos para compensar la falta de energía demandada por el organismo; esto aunado a la inhibición de LPL que provoca el tiloxapol, da como resultado una severa hiperlipemia y una disminución de los niveles de glucosa disponible en sangre.



Gráfica 1 Niveles de glucosa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina.



Gráfica 2 Niveles de glucosa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

En las Tablas 23-25 se muestran los porcentajes de **glucosa** obtenidos de ratones hiperlipémicos, los cuales se administraron con extractos obtenidos a partir de damiana, guareque y aceite de semilla de noni.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Tabla 23 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana

Extracto–Dosis mg/kg/día	Glucosa (%)	Extracto–Dosis mg/kg/día	Glucosa (%)
CONTROL 1	100±26,549	CONTROL 2	100±23,014
Dmetanol 600	47.29±34.26	Ddicloro 600	25.31±43.51
Dagua 600	37.31±18.73		

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Al realizar una comparación de los niveles séricos de glucosa entre los ratones utilizados como testigos (CONTROL 1 Y 2), y los administrados con los extractos de damiana, es notable una tendencia a elevar la glicemia por parte de los extractos de damiana, sin embargo esto no significa que este sea un efecto indeseado, pues es destacable mencionar que al realizar la inducción de la hiperlipemia, los niveles de glucosa descendieron notablemente, por lo que si hacemos una comparación de los ratones normolipídicos contra los hiperlipémicos administrados con los extractos de damiana, podemos ver que existe una tendencia a equilibrar los niveles séricos de glucosa, por lo que este pudiera ser un buen indicio respecto a la utilización de la damiana como regulador de los niveles de glucosa.

GUAREQUE (*Ibervillea sonora*)

Tabla 24 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR hiperlipémicos al ser administrados con extractos de guareque

Extracto–Dosis mg/kg/día	Glucosa (%)	Extracto–Dosis mg/kg/día	Glucosa (%)
CONTROL 1	100±26,549	CONTROL 2	100±23,014

Gmetanol 150	20.16±13.42	Gdicloro 600	-17.21±67.34
Gagua 150	53.1±22.16*		

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

El muy particular comportamiento mostrado con cada extracto obtenido a partir de guareque nos muestra que si bien al administrar Gagua y Gmetanol a dosis de 150 mg/kg/día, es notable un aumento en los niveles de glucosa cuando estos son comparados con el CONTROL 1, pero cuando estos son comparados con el ratones normolipídicos se observa una tendencia a regular la concentración sérica de glucosa, probablemente contrarrestando o regulando el efecto del Tiloxapol; pero cuando administramos Gdicloro en dosis de 600 mg/kg/día se observa una disminución considerable de la glicemia, esto aunado al efecto de disminución de glucosa que se observa al administrar el Tiloxapol nos da como resultado una severa hipoglucemia, razón por la cual probablemente al administrar Gdicloro a 600 mg/kg/día se registra una mortandad del 50%, coincidiendo con los resultados obtenidos por Aguilar A. F. J. y colaboradores (2005)⁴⁵.

NONI (*Morinda citrifolia*)

Tabla 25 Porcentaje de la concentración de glucosa sérica de ratones ICR hiperlipémicos al ser administrados con aceite de semilla de noni

Extracto–Dosis mg/kg/día	Glucosa (%)
CONTROL 2	100±23,014
Naceite 600	24.43±14.66

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

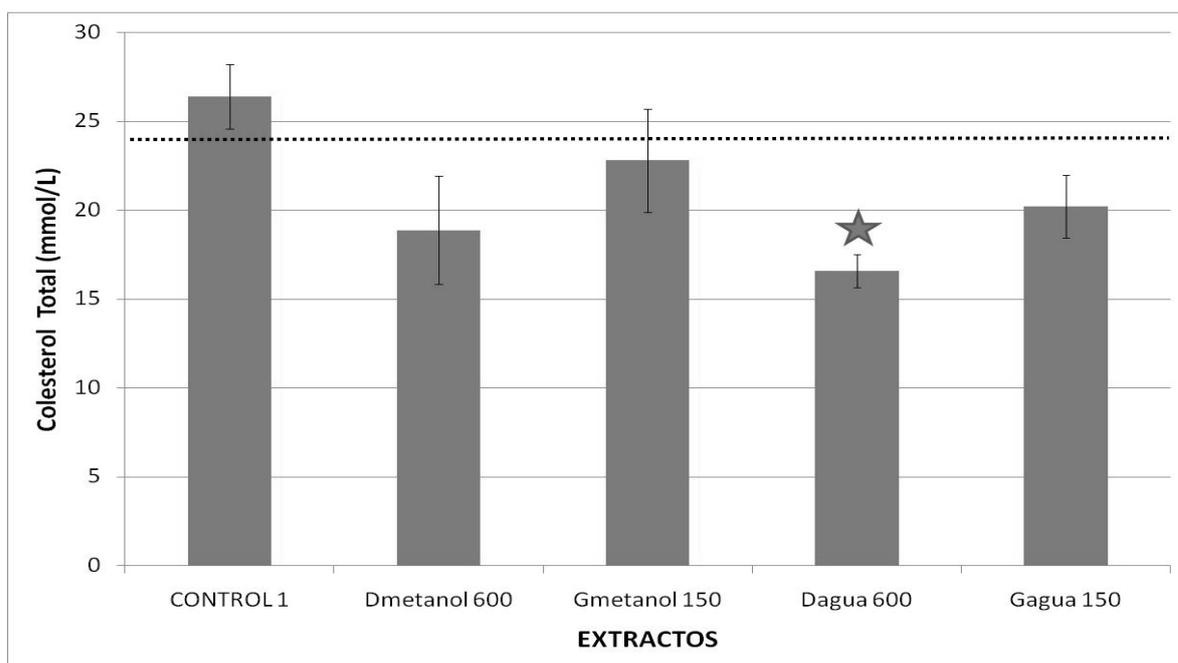
Pero si comparamos el efecto mostrado al administrar Naceite en dosis de 600 mg/kg/día en ratones hiperlipémicos contra ratones normolipídicos, se observa que, existe una tendencia a regular los niveles séricos de glucosa, por lo que este pudiera ser un buen indicio respecto a la utilización del aceite de semilla de noni como regulador de los niveles de glucosa.

7.3.2.2 Efecto hipolipemiante de extractos de damiana, guareque y aceite de noni

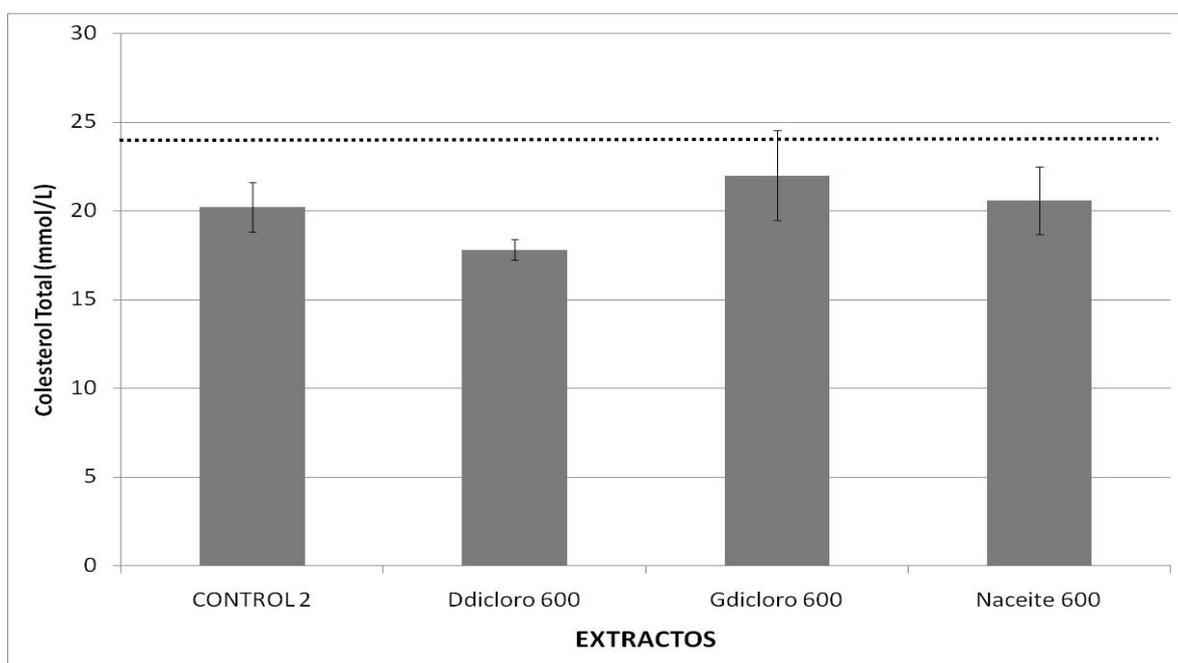
En las Gráficas 3-12 se muestra el perfil lipídico: colesterol (col), triglicéridos (Tg), lipoproteínas de alta densidad (col-HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (col-VLDL) y el índice aterogénico de castelli (IA), obtenidos de ratones inducidos a una hiperlipemia severa, al ser administrados con aceite de semilla de noni y extractos obtenidos a partir de damiana y guareque.

En la Gráfica 3 muestra los niveles de colesterol total, en donde destaca la tendencia a disminuir los niveles séricos de col que muestran la mayoría de los extractos administrados frente al CONTROL 1, sugiriendo que estos extractos son buenos candidatos para ser utilizado como hipolipemiante específicamente en hipercolesterolemia, siendo estadísticamente significativa la reducción de col obtenida al administrar el extracto Dagua en dosis de 600 mg/kg/día.

La Gráfica 4 muestra los niveles séricos de col de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni, en donde no se observa una importante disminución de este parámetro al compararlos con el CONTROL 2, sin embargo el extracto Ddicloro 600 muestra una ligera disminución de estos valores por lo que pudiera ser utilizado como auxiliar en el tratamiento de las hipercolesterolemias.



Gráfica 3 Niveles de colesterol de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina

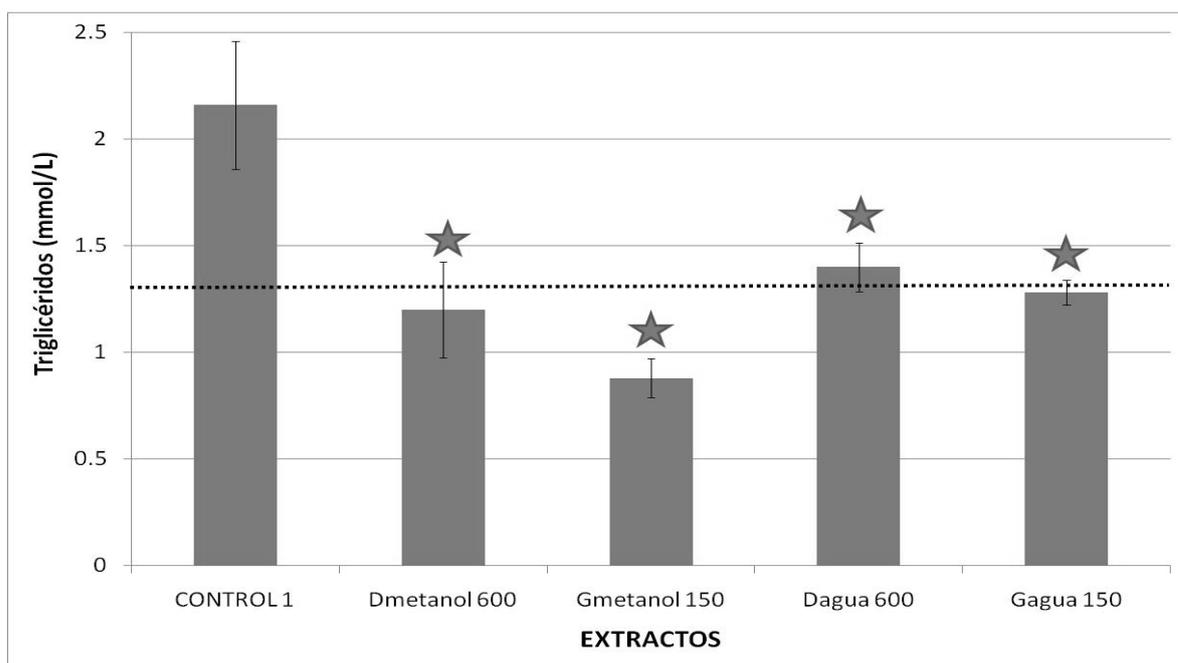


Gráfica 4 Niveles de colesterol de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

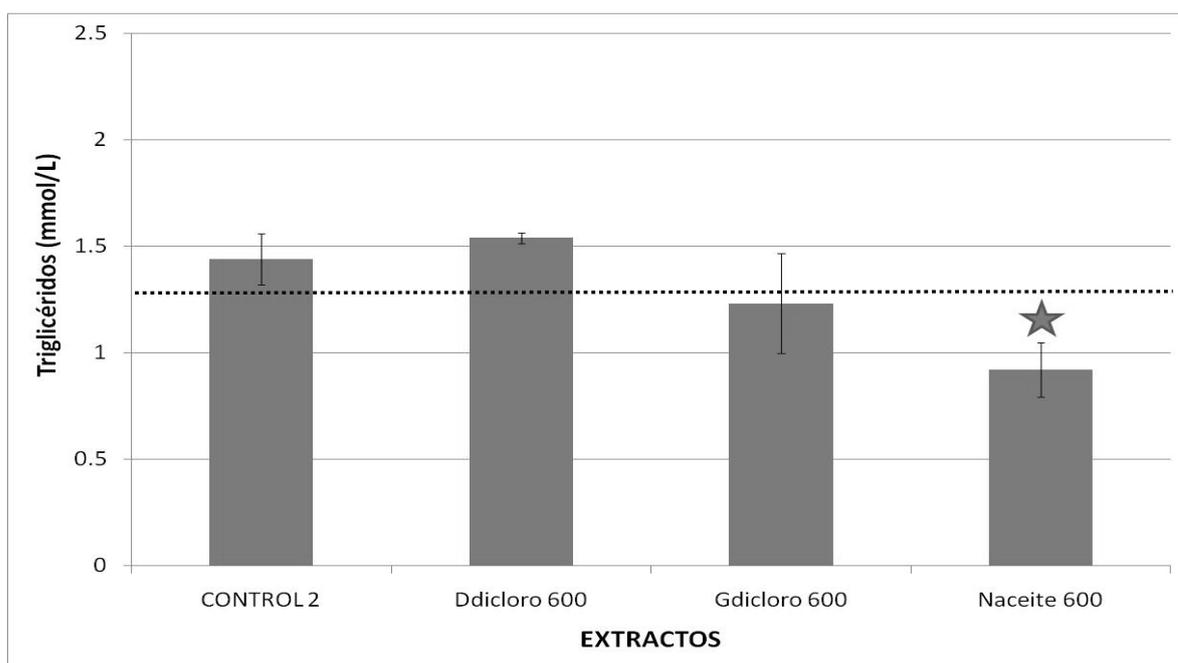
★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

La Gráfica 5 muestra el potencial efecto hipolipemiante de los extractos acuosos y metanólicos de damiana y guareque, en donde todos representan una disminución en los niveles de Tg que resultan estadísticamente significativos al CONTROL 1, al ser administrados en ratones hiperlipémicos, destacando un mayor efecto al administrar Gmetanol 150, sin embargo es importante recordar el posible efecto tóxico que mostró este extracto en el presente trabajo.

La Gráfica 6 muestra los niveles de Tg obtenidos de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de diclorometano de damiana y guareque, así como de semilla de noni, en donde podemos observar que al aceite de semilla de noni (Naceite 600) presenta una importante reducción que es estadísticamente significativo al ser comparadas con el CONTROL 2, por lo que el aceite de semilla de noni resulta una buena opción en el tratamiento de la hipertrigliceridemias.



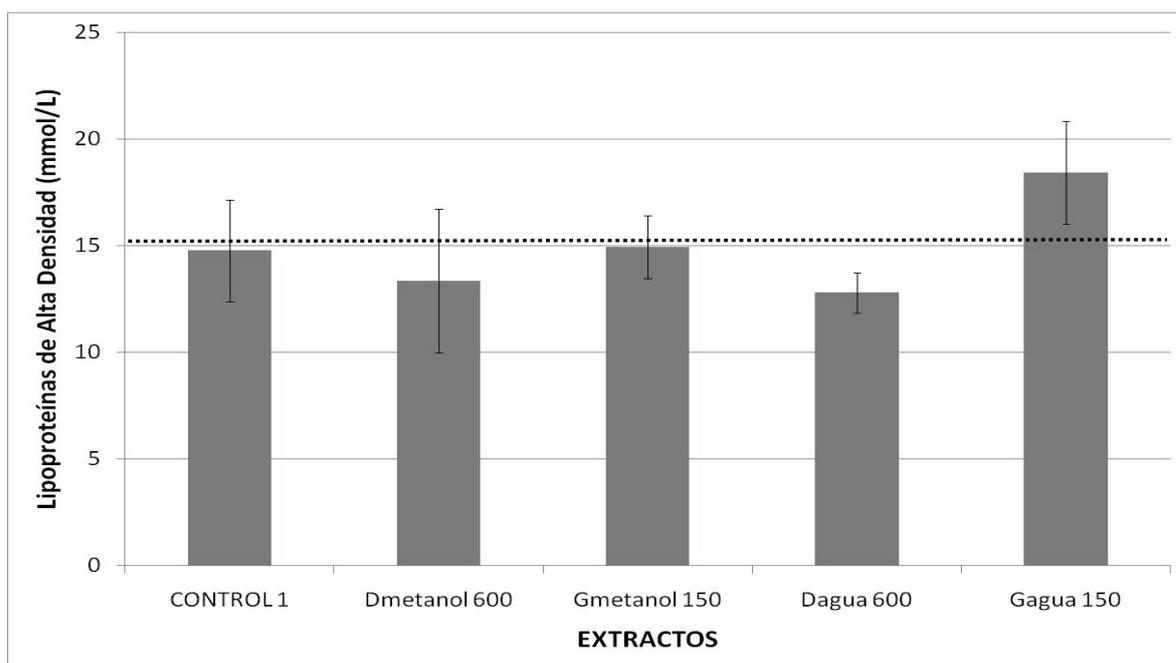
Gráfica 5 Niveles de triglicéridos de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



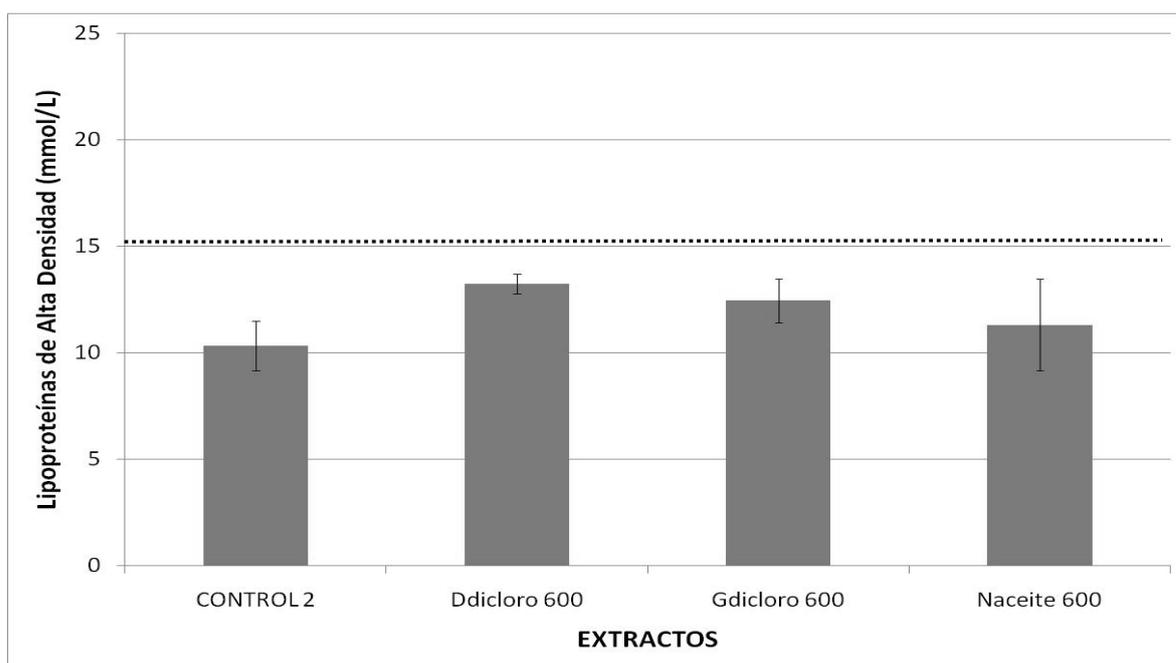
Gráfica 6 Niveles de triglicéridos de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

Las Gráficas 7 y 8 muestran el efecto producido al administrar ratones hiperlipémicos con extractos obtenidos a partir de damiana y guareque así como del efecto producido por el aceite de semilla de noni sobre los niveles de col-HDL, en donde es destacable el efecto producido por Gagua 150 y Ddicloro 600 al incrementar considerablemente el col-HDL son comparados con su respectivo testigo CONTROL 1 y CONTROL 2, este aumento puede considerarse como favorable ya que niveles altos de col-HDL se relacionan con una importante disminución de padecimientos cardiovasculares.



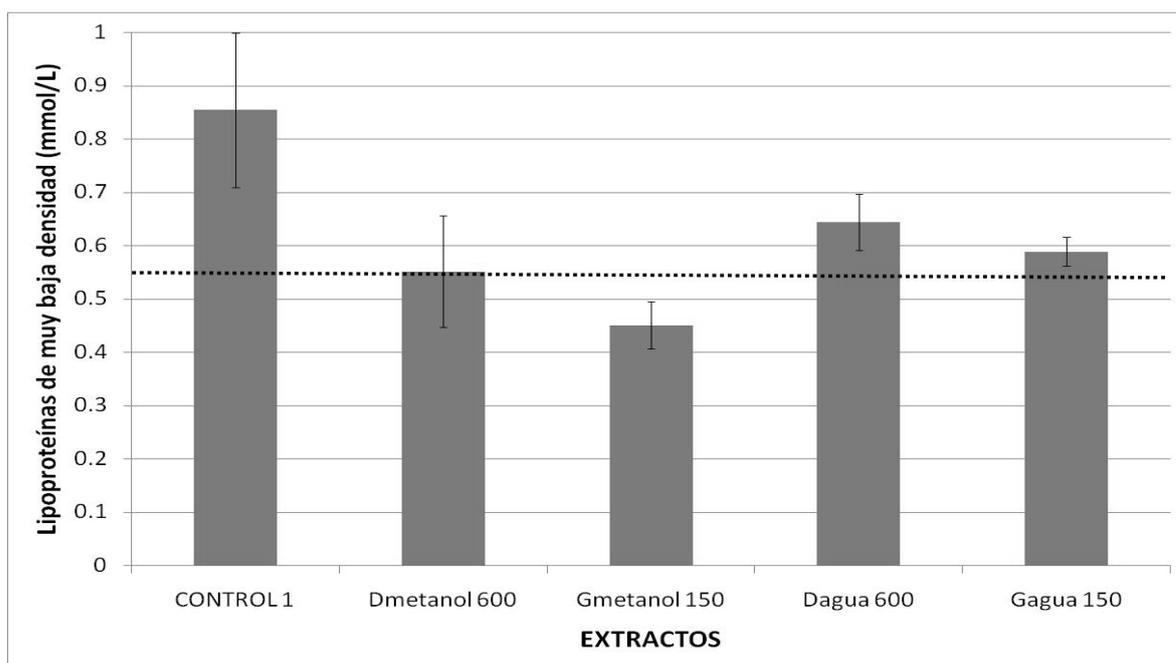
Gráfica 7 Niveles de col-HDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



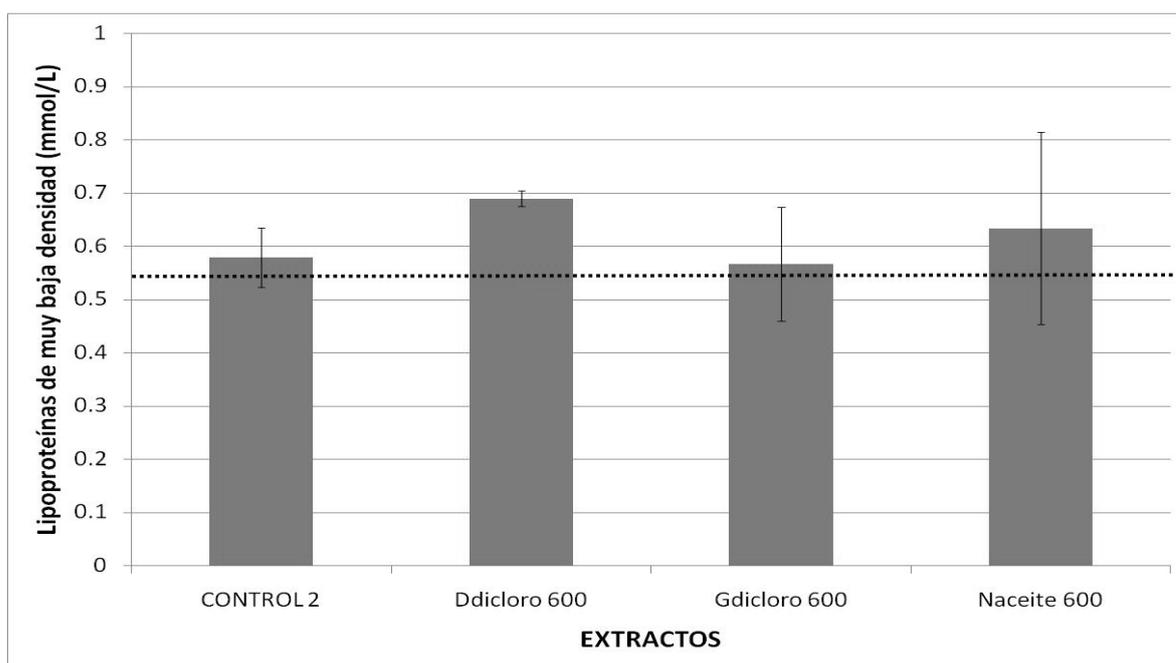
Gráfica 8 Niveles de col-HDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

as Gráficas 9 y 10 muestran los valores obtenidos de col-VLDL de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana y guareque, y aceite de semilla de noni; en donde se aprecia que los extractos de polaridad alta (agua y metanol) tienden a disminuir los niveles séricos de col-VLDL, mientras que los extractos de menor polaridad muestran un efecto opuesto.



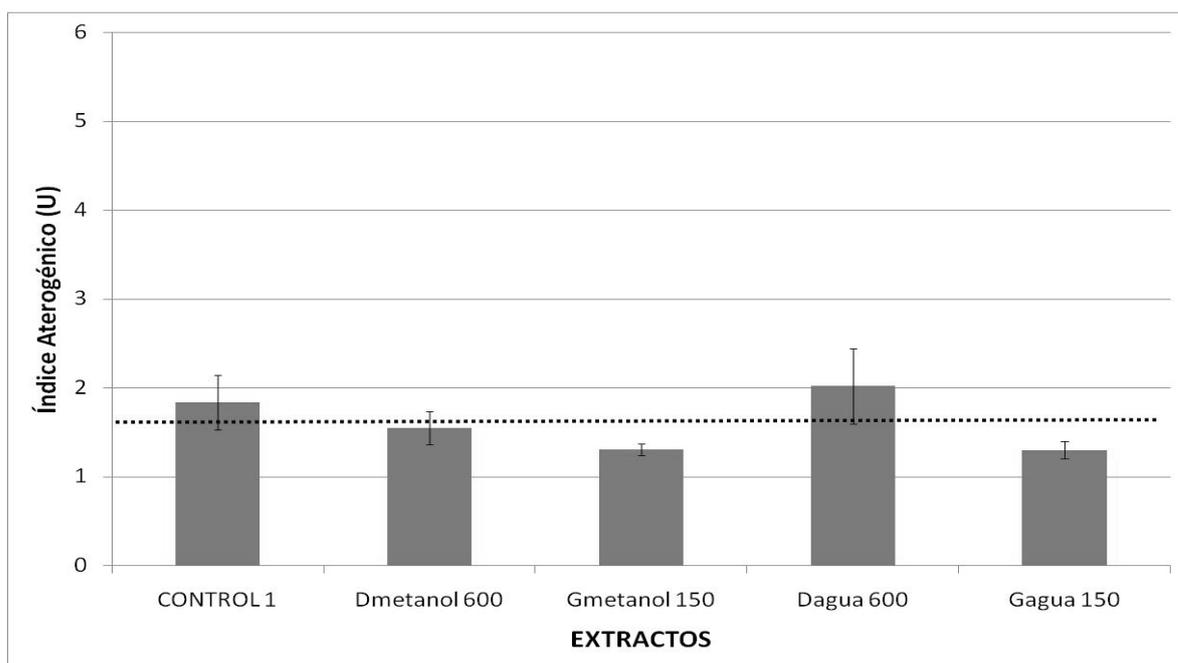
Gráfica 9 Niveles de col-VLDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



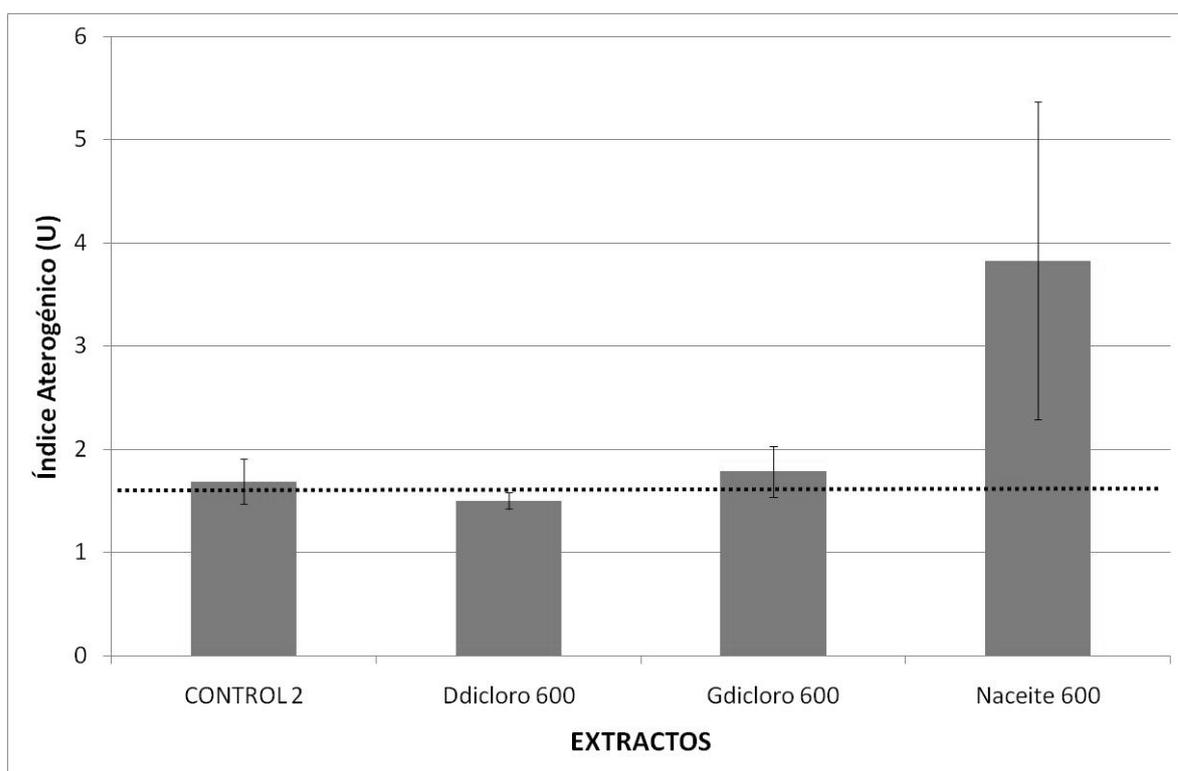
Gráfica 10 Niveles de col-VLDL de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

Las Gráficas 11 y 12 muestran los valores de IA determinado de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos obtenidos a partir de damiana, guareque y aceite de semilla de noni; en las gráficas se puede apreciar que la mayoría de los extractos administrados tienden a mantener los niveles de IA en el niveles inferior a 4, a pesar de observar el comportamiento mostrado al administrara Dagua 600 y Naceite 600, en donde se registra un incremento del IA con valores superiores a los registrados por los testigos CONTROL 1 y CONTROL 2 respectivamente, se consideran cifras aceptables ya que no sobrepasan las 4 unidades.



Gráfica 11 Índice Aterogénico de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



Gráfica 12 Índice Aterogénico de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.

----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

Las Tablas 24-26 muestran el perfil lipídico: colesterol total (col), triglicéridos (Tg), lipoproteínas de alta densidad (col-HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (col-VLDL) y el índice aterogénico de castelli (IA), obtenidos de ratones inducidos a una hiperlipemia severa, al ser administrados con aceite de semilla de noni y extractos obtenidos a partir de damiana y guareque.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Tabla 26 Perfil lipídico de ratones hiperlipémicos al administrarlos con extractos obtenidos de damiana

Extractos-Dosis mg/kg/día	Col (%)	Tg (%)	col-HDL (%)	col-VLDL (%)	IA (%)
CONTROL 1	100±1,806	100±0,30	100±2,39	100±0,06	100±0,31**
Dmetanol 600	-28.48±3.06	-44.44±0.23*	-9.61±3.38	-35,48±0,04	-15.48±0.19**
Dagua 600	-37.12±0.93*	-35.19±0.11*	-13.4±0.96	-24,73±0,02	10.08±0.42**
CONTROL 2	100±1,39	100±0,12	100±1,149	100±0,03	100±0,22**
Ddicloro 600	-11.88±0.58	6.94±0.02	28.28±0.47	15,38±0,00	-10,84±0,08**

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

** Representa un valor de IA < 4 unidades

De forma general los resultados muestran que al administrar los extractos de damiana en dosis de 600 mg/kg/día en ratones hiperlipémicos, no existe una tendencia a incrementar los niveles de colesterol total lo que reduce el riesgo a desarrollar problemas de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular;⁵² por otro lado podemos corroborar este indicio al valorar los niveles de col-HDL, pues el col-HDL es considerado como un antagonista del col así como de sus efectos nocivos reduciendo de forma importante el riesgo de accidente cerebrovascular,⁵³ los valores del col-HDL aparentemente confirman este dato pero si realizamos la relación que existe entre el colesterol total y el col-HDL obtenemos el IA o índice aterogénico de Castelli, donde si comparamos a los extractos de damiana con el CONTROL 1 y CONTROL 2 respectivamente se puede apreciar una disminución en el porcentaje (para Dmetanol 600, y Ddicloro600) y un incremento en el porcentaje al administrar Dagua 600, sin que esto represente un alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o coronaria, pues estos valores se encuentran por debajo de las 4 unidades (Gráficas 11 y 12),

recordando que mientras más alto sea el valor del IA (>4) mayor es el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o coronaria.^{6, 7, 53}

Por otro lado es destacable el efecto mostrado por los extractos metanólicos y acuosos en los que se observa un descenso en los niveles de Tg, por lo que estos extractos son potenciales hipolipemiantes específicamente en el tratamiento de las hipertrigliceridemias, este posible efecto se corrobora al observar una positiva relación de los valores de col-VLDL con los Tg, pues el col-VLDL es el encargado de la movilización de los Tg.⁵ El efecto observado representa un potencial riesgo para la salud pues el tener niveles elevados de Tg (como los mostrados al administrar Ddicloro 600), puede agudizar problemas metabólicos como lipotoxicidad de la célula beta, resistencia a la insulina y pancreatitis aguda;⁵⁴ por otro lado niveles bajos de Tg también resultan perjudiciales para la salud pues los Tg representan una importante fuente de energía en el metabolismo, por lo que es recomendable realizar el aislamiento y caracterización de la o las moléculas responsables de dicha actividad.

Es importante resaltar los resultados obtenidos en el presente trabajo en donde al administrar extractos de damiana a distintas dosis en ratones hiperlipémicos, se obtiene un importante efecto sobre los niveles de lípidos, pues hasta ahora no existía evidencia alguna que relacione a la planta de la damiana con la actividad hipolipemiante.

GUAREQUE (*Ibervillea sonorae*)

En la Tabla 27 se reporta en perfil lipídico al administrar los extractos obtenidos de guareque (Gagua, Gmetanol y Gdicloro) al ser administrados en dosis de 150 y 600 mg/kg; en dicha tabla se observa que después de haber administrado dichos extractos los niveles de colesterol encontrados en plasma son variados pues al administrar Gagua y Gmetanol a 150 mg/kg disminuyen estos valores en un 23.48% y un 13.64% respectivamente, mientras que Gdicloro en dosis de 600 mg/kg reporta un aumento de 8.91%.

Tabla 27 Perfil lipídico de ratones hiperlipémicos al administrarlos a distintas dosis con extractos obtenidos de guareque

Extractos-Dosis mg/kg/día	Col (%)	Tg (%)	col-HDL (%)	col-VLDL (%)	IA (%)
CONTROL 1	100±1,806	100±0,30	100±2,39	100±0,06	100±0,31**
Gmetanol 150	-13.64±2.89	-59.26±0.09*	1.08±1.47	-47,31±0,01	-28.66±0.06**
Gagua 150	-23.48±1.77	-40.74±0.06*	24.72±2.42	-31,18±0,01	-29.1±0.10**
CONTROL 2	100±1,39	100±0,12	100±1,149	100±0,03	100±0,22**
Gdicloro 600	8.91±2.52	-14.38±0.23	20.51±1.03	-5±0,04	5,81±0,25**

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

** Representa un valor de IA < 4 unidades

Si bien los extractos obtenidos a partir de guareque son potencialmente tóxicos, estos presentan cierta actividad benéfica sobre los niveles lipídicos determinados en el plasma de ratones hiperlipémicos; podemos observar que Gdicloro en dosis de 150 mg/kg/día tiene una tendencia a elevar los niveles de colesterol total y al mismo tiempo existe un aumento de su antagonista el col-HDL, si realizamos una correlación de estos dos parámetros obtenemos el IA que nos permite realizar una valoración rápida del riesgo de enfermedad cardiovascular, en donde observamos una cifra por debajo a 4 (Gráfica 12) lo que pudiera significar que no existe riesgo de padecer enfermedades coronarias,^{6, 7, 53} este efecto se observa de la misma forma al administrar los extractos Gmetanol y Gagua en dosis de 150 mg/kg/día pues también reflejan valores de IA inferiores a 4 (Gráfica 11); por otro lado al observar el comportamiento los extractos obtenidos de guareque, presentan un benéfico efecto sobre los niveles de Tg, apreciando una importante reducción en este parámetro, lo que representa una importante disminución a padecer problemas metabólicos como lipotoxicidad de la célula beta, resistencia a la insulina y pancreatitis aguda.⁵⁴

Tomando en cuenta estos resultados, podemos decir que es alentador la utilización de la raíz de guareque como tratamiento alternativo de las hiperlipemias, específicamente hipertrigliceridemia; destacando que hasta el momento no existían estudios en los que se relacionara el uso del guareque para el tratamiento de las hiperlipemias, por lo que es importante aislar y caracterizar a la o las moléculas responsables de esta actividad, así como la realización de estudios rigurosos que determinen la toxicidad que presenta el guareque.

NONI (*Morinda citrifolia*)

Tabla 28 Perfil lipídico de ratones hiperlipémicos al administrarlos a distintas dosis con aceite de semilla de noni

Extractos-Dosis mg/kg/día	Col (%)	Tg (%)	col-HDL (%)	col-VLDL (%)	IA (%)
CONTROL 2	100±1,39	100±0,12	100±1,149	100±0,03	100±0,22**
Naceite 600	1.98±1.91	-36.11±0.13*	9.43±2.15	6,15±0,07	126,84±1,54**

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

** Representa un valor de IA < 4 unidades

Es importante resaltar que la planta del noni ha sido objeto de un sinnúmero de estudios, sin embargo la parte menos estudiada es la semilla del fruto de noni, el presente estudio revela un importante efecto sobre los niveles de lípidos cuando se administra aceite de semilla de noni a distintas dosis en ratones hiperlipémicos; es evidente un aumento en los niveles de colesterol así como en el col-HDL y en índice aterogénico, estos incrementos no representan un potencial riesgo a la salud, pues el incremento en el IA del 126% mostrado en la Tabla 27 representa unidades de IA inferiores 4 (Gráfica 12), lo que indica un bajo riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares o coronarias.^{6, 7, 53} por lo que el aceite de semilla de noni no se presenta como una alternativa para el tratamiento de las hipercolesterolemias; sin embargo el aceite de semilla de noni puede ser utilizado como un potencial hipolipemiante específicamente en hipertrigliceridemias debido a la importante disminución de Tg que se presenta aun cuando existe una hiperlipemia severa, por lo que es necesario realizar estudios en los que se realice un aislamiento y caracterización de la o las moléculas responsables de este efecto.

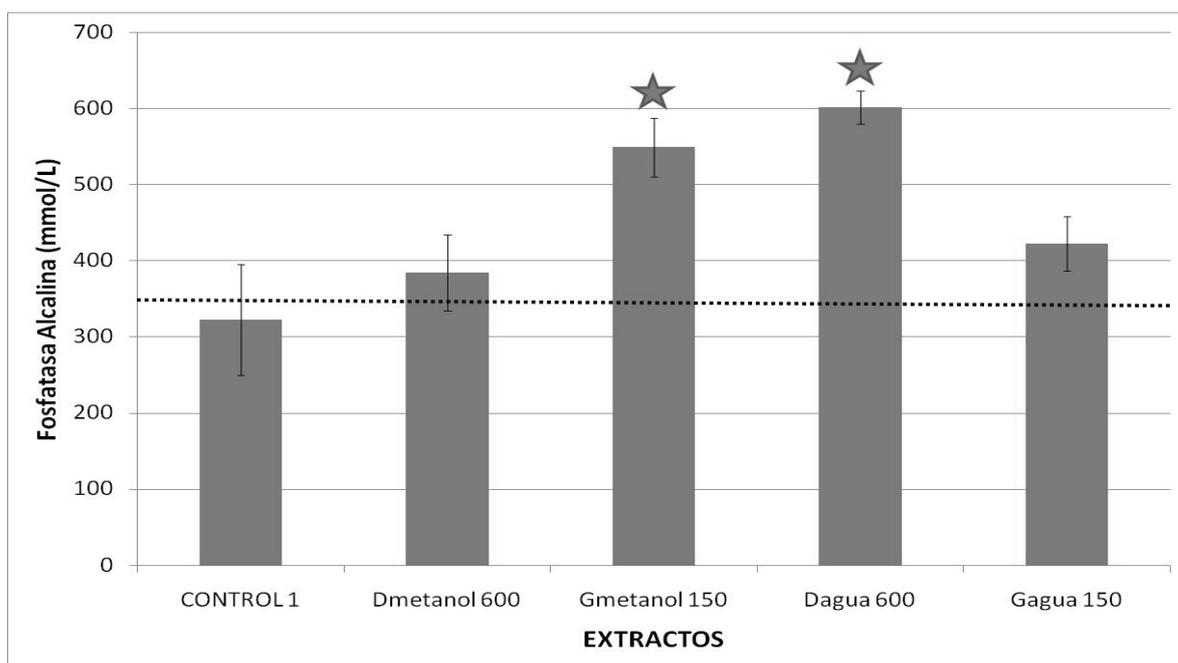
Los extractos obtenidos a partir de damiana y guareque así como el aceite de semilla de noni, tienen evidentes efectos en lípidos como el colesterol total, col-HDL, Tg, col-VLDL y el IA cuando son administrados en ratones hiperlipémicos, por lo que representan una óptima fuente de moléculas con actividad hipolipemiante, por lo que resulta necesario realizar estudios enfocados al aislamiento y caracterización de la o las moléculas responsable de dicha actividad, así como la determinación del potencial tóxico que estas pudiesen representar.

7.3.2.3 Evaluación de las enzimas hepáticas al administrar extractos de damiana, guareque y aceite de noni en ratones hiperlipémicos

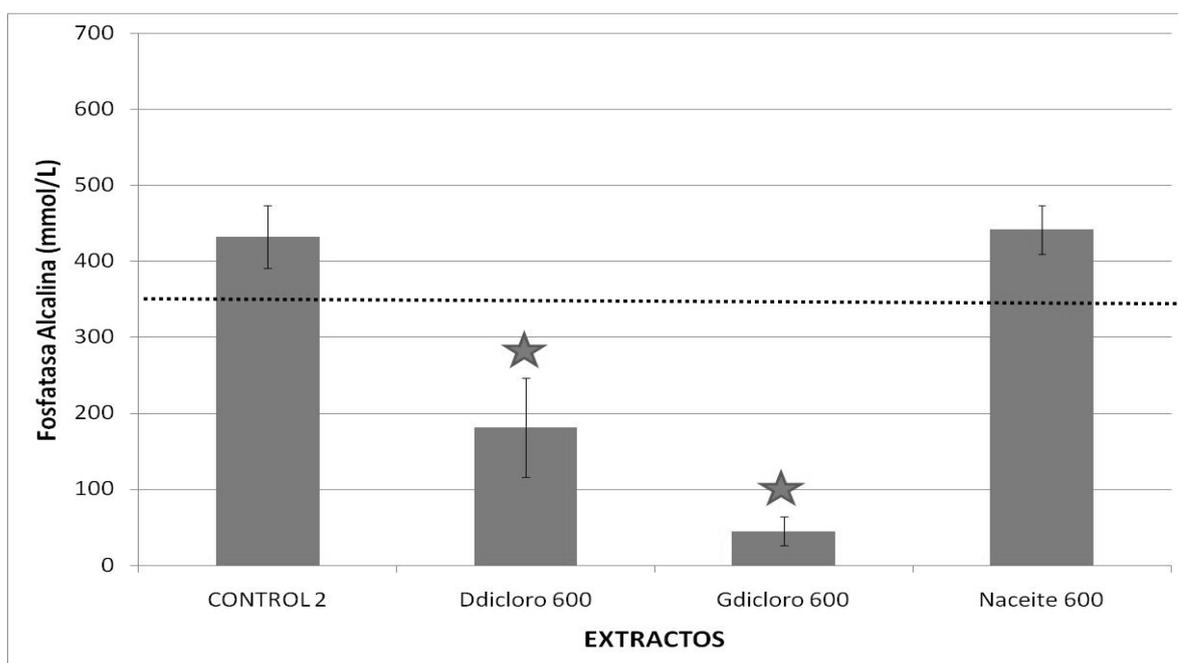
En las Gráficas 13-18 se muestra el comportamiento de los valores de enzimas hepáticas transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvico (GPT) y fosfatasa alcalina (ALP) después de inducir a ratones normolipídicos a una severa hiperlipemia con tiloxapol y ser administrados con aceite de semilla de noni, y con extractos obtenidos a partir de damiana y guareque.

En la Gráfica 13 podemos observar los niveles de ALP obtenidos al administrar en ratones hiperlipémicos, extractos de polaridad alta (agua y metanol) obtenidos a partir de damiana y guareque; es destacable el aumento de ALP reflejado cuando son administrados estos extractos, este aumento puede ser un indicativo de la existencia de una posible obstrucción biliar,^{56, 59} provocada aparente mente por compuestos tóxicos contenidos en los extractos; este efecto es estadísticamente significativo en los extractos Gmetanol 150 y Dagua 600.

En la Gráfica 15 se observen los niveles de ALP obtenidos al administrar en ratones hiperlipémicos, extractos de polaridad baja (diclorometano), obtenidos a partir de damiana y guareque, así como aceite de semilla de noni, en donde es destacable la disminución de ALP reflejado cuando son administrados estos extractos, esta disminución puede ser un indicativo de la existencia de un posible daño hepático, provocada aparente mente por compuestos tóxicos contenidos en estos extractos;^{56, 59} por otro lado es destacable el comportamiento sobre ALP cuando es administrado el aceite de semilla de noni, en donde al compararlo con el CONTROL 2, la diferencia registrada es casi imperceptible, por lo que este pudiera ser un indicio del bajo potencial tóxico que representa el consumo del aceite de semilla de noni, sin embargo es necesario realizar estudios rigurosos que lo comprueben.



Gráfica 13 Niveles de ALP de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



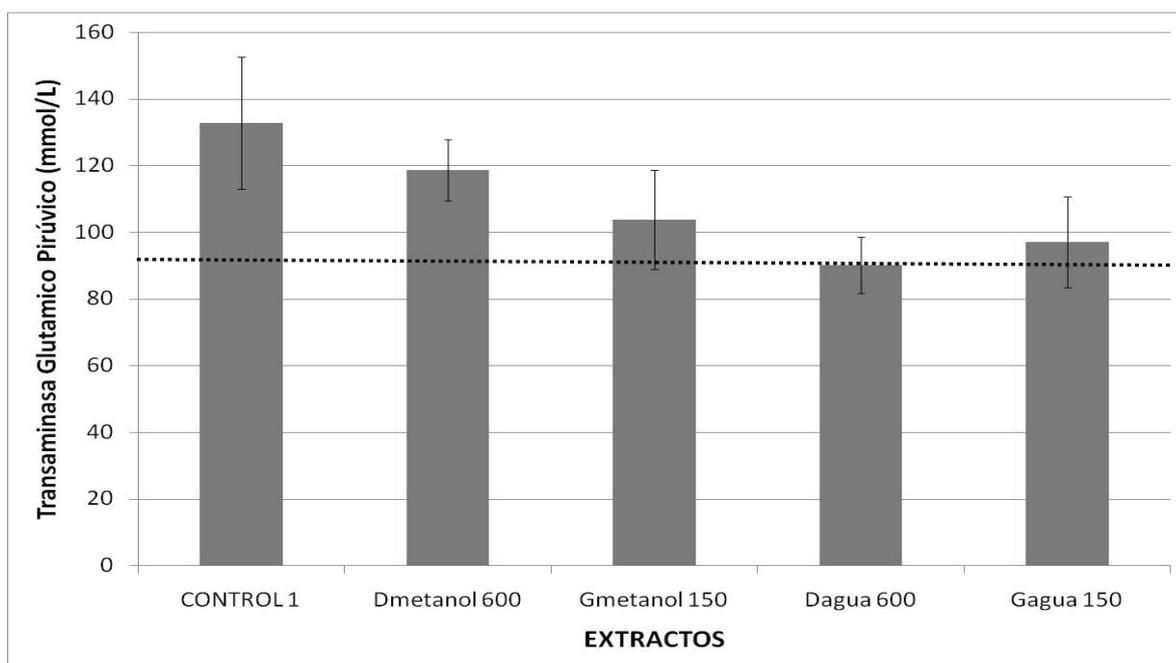
Gráfica 14 Niveles de ALP de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

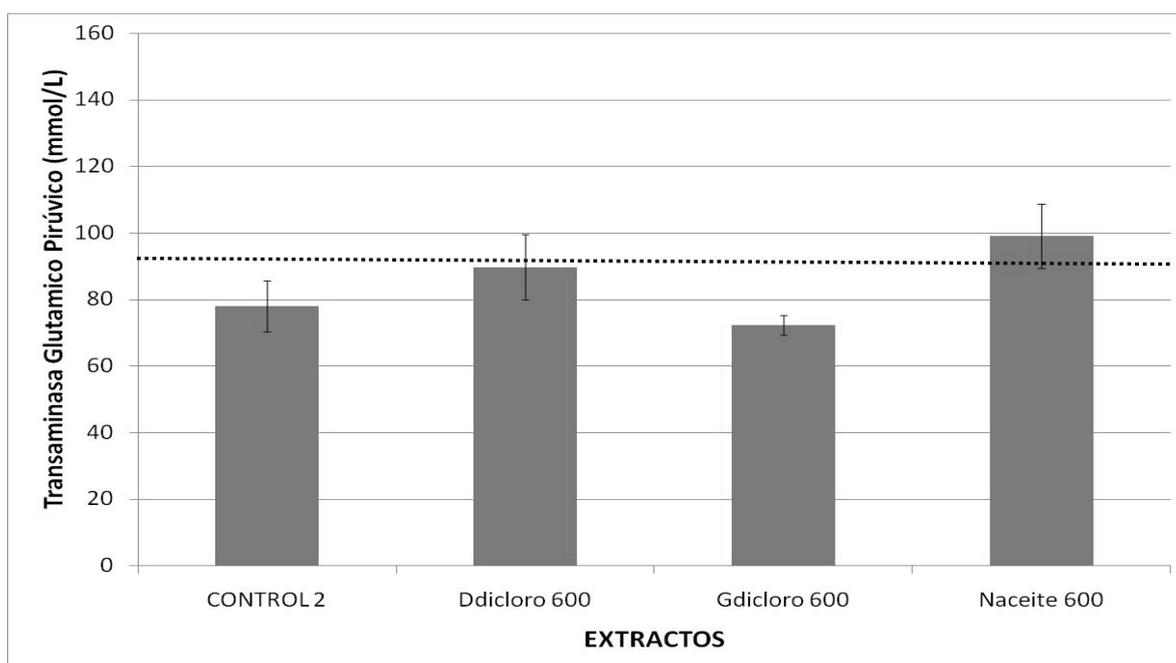
Las Gráficas 15 y 16 muestran el comportamiento de la enzima hepática transaminasa glutámico pirúvico (GPT) de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana y guareque así como aceite de semilla de noni.

En la Gráfica 15 se aprecia una disminución en los niveles de GPT, al comparar el CONTROL 1 con extractos polares de damiana y guareque, esta disminución se puede interpretar como una posible existencia de cirrosis, hepatitis crónica, metástasis hepática así como posibles trastornos congestivos hepáticos; provocado probablemente por compuestos tóxicos contenidos en estos extractos.⁵⁸

La Gráfica 16 muestra una disminución en los niveles de GPT al comparar al CONTROL 2 con el extracto Gdicloro 600, disminución que se puede interpretar como la posible existencia de cirrosis, hepatitis crónica, metástasis hepática así como posibles trastornos congestivos hepáticos; al igual que el evidente incremento de los valores de GPT al administrar al aceite de semilla de noni y el extracto Ddicloro 600, esto posiblemente provocado por compuestos tóxicos contenidos en estos extractos.



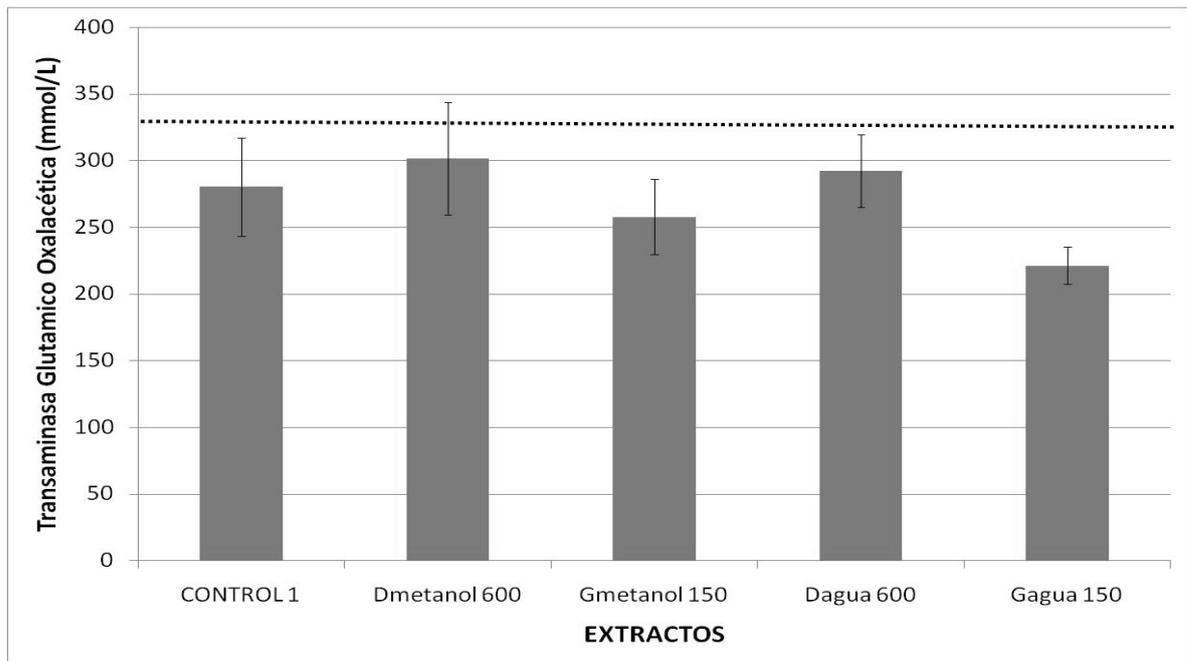
Gráfica 15 Niveles de GPT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



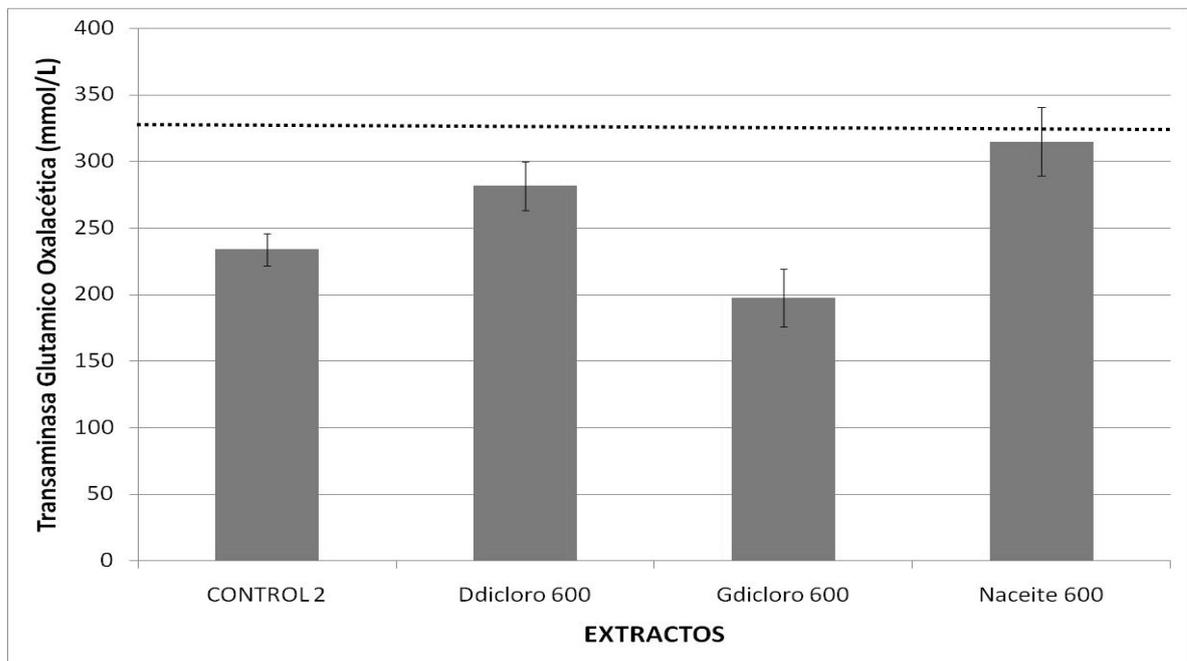
Gráfica 16 Niveles de GPT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

Las Gráficas 17 y 18 muestran el comportamiento de la enzima hepática transaminasa glutámico oxalacética (GOT) de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana y guareque así como aceite de semilla de noni. Se observa una disminución de GOT en los extractos obtenidos a partir de guareque, cuando estos son comparados con su respectivo control, esta disminución puede ser indicativa de enfermedad hepática grave⁵⁸ probable mente ocasionada por el potencial efecto tóxico que presenta la raíz de guareque; de forma contraria se observa que existe un incremento de GOT al administrar el aceite de semilla de noni al igual que con los extractos obtenidos a partir de damiana, cuando estos son comparados con su respectivo control, este aumento se puede considerar como indicativo de una leve intoxicación sin que esto represente una detención terapéutica⁵⁷ en la administración del aceite de semilla de noni ni de los extractos obtenidos a partir de damiana.



Gráfica 17 Niveles de GOT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



Gráfica 18 Niveles de GOT de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

En las Tablas 27-29 se observa el comportamiento de la transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvico (GPT) y fosfatasa alcalina (ALP) después de administrar VO diferentes extractos a distintas dosis en ratones macho con hiperlipemia severa inducida con tiloxapol.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Tabla 29 Enzimas hepáticas de ratones hiperlipémicos al administrar extractos de damiana a distintas dosis

Extracto–Dosis mg/kg/día	GOT (%)	GPT (%)	ALP (%)
CONTROL 1	100±36,82	100±19,86	100±72,64
Dmetanol 600	7.63±42.17	-10.54±9.23	19.11±50.39
Dagua 600	4.35±27.35	-32.08±8.51	86.37±21.87*
CONTROL 2	100±12,07	100±7,65	100±40,83
Ddicloro 600	20.43±18.35	15.13±9.79	-57.94±64.86*

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Los ratones administrados con diferentes extractos de damiana a distintas dosis, no presentaron mortalidad durante el periodo de administración, únicamente los ratones administrados con Dmetanol 600 mostraban una conducta particularmente tranquila, coincidiendo con el uso que se le da a la damiana como tranquilizante.^{37, 39}

De acuerdo con lo observado, la clínica nos indica que los extractos de damiana aparentemente no son tóxicos, sin embargo el presente estudio refleja los niveles de las transaminasas GOT y GPT utilizándolas como indicadores de lesión hepatocelular,⁵⁷ en donde es destacable los incrementos de GOT al administrar los extractos Dmetanol 600 y Ddicloro600, los valores de GOT están por encima de los reportados por el control, sin que esto represente una detención terapéutica, pues la literatura recomienda que si al administrar un fármaco se obtiene un resultado de más de tres veces de GOT de lo normal, se debe señalar una detención terapéutica,⁵⁷ sin embargo estos datos dan indicios de que posiblemente estos extractos contienen compuestos que pudieran ser tóxicos, estos dato se corroboran al analizar los niveles de GPT, los cuales en

condiciones normales reportan valores paralelos a los de GOT, pero cuando existe un aumento menos intenso o no existe este aumento, es indicativo de probable hepatitis crónica, metástasis hepática y de trastornos congestivos de hígado.⁵⁸

El estudio de la posible toxicidad que pudieran presentar algunos extractos de damiana se complementó al analizar los niveles de ALP en los que encontramos un incremento (Dmetanol y Dagua) y un descenso (Ddicloro), que nos indica la posible existencia de obstrucción en los conductos biliares o algún padecimiento hepático como resultado de la administración de medicamentos.⁵⁶

El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos no es fácil, por lo que es importante señalar que damiana es una planta ampliamente utilizada de la cual no existen estudios que la descarten como una planta potencialmente hepatotóxica, los resultados obtenidos hasta ahora indican que el consumo de damiana puede ocasionar algunas alteraciones hepáticas, esto posiblemente debido a su alto contenido de alcaloides,⁶⁰ por lo que es necesario realizar más estudios que evalúen la posible hepatotoxicidad de la damiana.

GUAREQUE (*Ibervillea sonorae*)

Tabla 30 Enzimas hepáticas de ratones hiperlipémicos al administrar extractos de guareque a distintas dosis

Extracto–Dosis mg/kg/día	GOT (%)	GPT (%)	ALP (%)
CONTROL 1	100±36,82	100±19,86	100±72,64
Gagua 150	-21.04±13.86	-26.81±13.61	30.86±35.87
Gmetanol 150	-7.99±28.19	-21.84±14.94	70.07±38.51*
CONTROL 2	100±12,07	100±7,65	100±40,83
Gdicloro 600	-15.53±21.84	-7.27±2.91	-89.51±18.94*

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Los ratones administrados con los extractos Gagua y Gmetanol en dosis de 300 y 600 mg/kg/día, presentaron una mortalidad del 30% al 100% no superando los cinco días de

administración por lo que el periodo de administración del presente estudio (28 días consecutivos), no fue completado; los ratones administrados con estos extractos mostraron una conducta particularmente agresiva, así como convulsiones y diarrea.

De acuerdo con lo observado, la clínica nos indica que los extractos de guareque son aparentemente tóxicos, corroborando esta información con los datos obtenidos en el presente estudio en donde se reflejan los niveles de las transaminasas GOT y GPT utilizándolas como indicadores de lesión hepatocelular.⁵⁷

Es destacable la disminución de GO al administrar los extractos obtenidos de guareque, una disminución de GOT indica la posible existencia de una enfermedad hepática grave⁵⁸; este dato se corrobora al analizar los niveles de GPT, los cuales en condiciones normales reportan valores paralelos a los de GOT, pero cuando existe un aumento menos intenso o no existe este aumento, es indicativo de probable hepatitis crónica, metástasis hepática y de trastornos congestivos de hígado;⁵⁸ el estudio de la posible toxicidad que presentan los extractos de guareque se complementó al analizar los niveles de ALP en los que encontramos un incremento (Gagua y Gmetanol10), o un descenso considerable (Gdicloro 600), nos indica la posible existencia de obstrucción en los conductos biliares o algún padecimiento hepático como resultado de la administración de medicamentos.⁵⁶

El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos no es fácil, por lo que es importante señalar que la raíz del guareque es ampliamente utilizada y su utilización va en aumento, sin embargo no existen estudios que la descarten como una planta potencialmente hepatotóxica, los resultados obtenidos hasta ahora corroboran el estudio realizado por Aguilar F. J. A y colaboradores (2005)⁴⁵ en el que se indican que el consumo de guareque es potencialmente tóxico esto tal vez debido a su contenido de alcaloides⁶⁰ por lo que es necesario realizar más estudios que evalúen la posible toxicidad del guareque.

NONI (*Morinda citrifolia*)

Tabla 31 Enzimas hepáticas de ratones hiperlipémicos al administrar aceite de semilla de noni a distintas dosis

Extracto–Dosis mg/kg/día	GOT (%)	GPT (%)	ALP (%)
CONTOL 2	100±12,07	100±7,65	100±40,83
Naceite 600	34.62±25.84	27.18±9.67	2.17±32.42

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

Los ratones hiperlipémicos administrados con aceite de semilla de noni en dosis 600 mg/kg/día, no presentaron mortandad durante el periodo de administración; por lo que de acuerdo con lo observado, la clínica nos indica que el aceite de semilla de noni es aparentemente seguro, este resultado se corroboró con los datos obtenidos en el presente estudio en donde se reflejan los niveles de las transaminasas GOT y GPT utilizándolas como indicadores de lesión hepatocelular.⁵⁷

Se observa un aumento en los niveles de GOT y GPT, estos incrementos se consideran indicativos de la posible existencia de trastornos hepáticos como proceso inflamatorio necrótico hepático y alteración celular hepática.^{58, 61}

El estudio de la posible toxicidad del aceite de semilla de noni, se complementó al analizar los niveles de ALP en los que encontramos un ligero incremento (Naceite 600), que nos indica la posible existencia de obstrucción en los conductos biliares o algún padecimiento hepático como resultado de la administración de medicamentos.⁵⁶

El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos no es fácil, por lo que es importante señalar que no existen estudios que descarten al aceite de semilla de noni como potencialmente tóxico; los resultados obtenidos hasta ahora corroboran que el aceite de semilla de noni es potencialmente tóxico, por lo que es necesario realizar más estudios que evalúen su posible toxicidad.

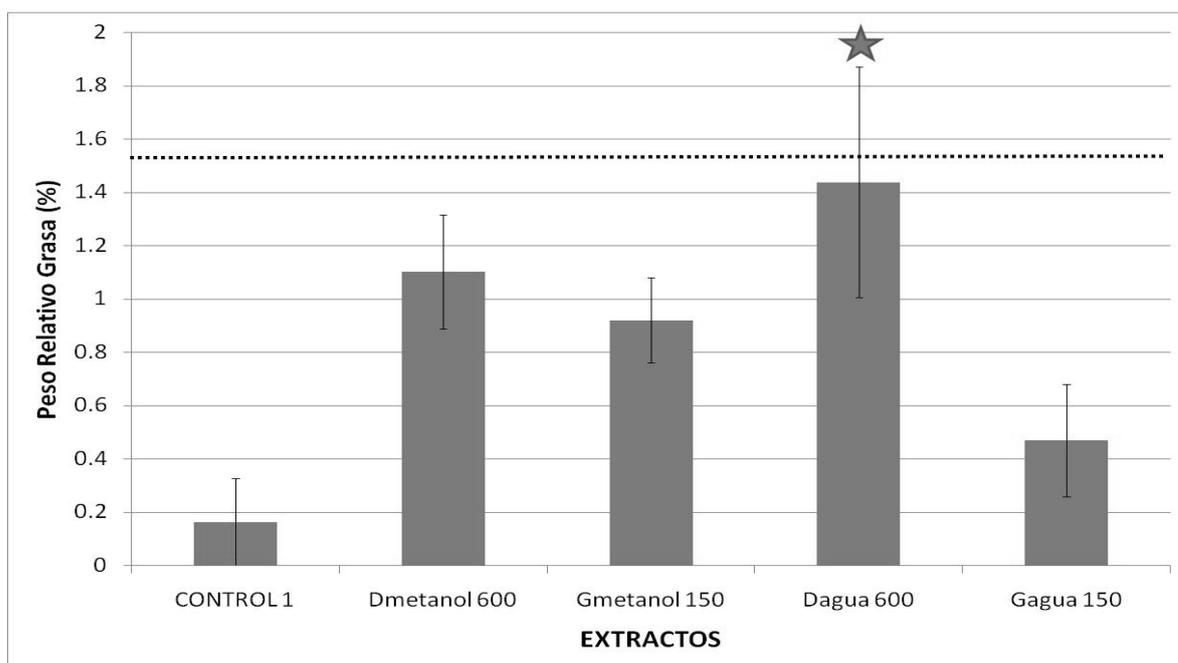
Los valores obtenidos de ALP, GPT y GOT al administrar ratones hiperlipémicos los extractos obtenidos a partir de damiana, guareque y el aceite de semilla de noni; los resultados obtenidos nos dan indicios respecto a la valoración del estado del hígado así

como de la integridad de los orgánulos y membranas y de la capacidad del hígado para sintetizar o convertir metabólicamente diversos compuestos contenidos en los extractos administrados.¹³ En donde claramente se observa que existen alteraciones en las tres enzimas hepáticas lo que nos indican la posible toxicidad del aceite de semilla de noni, y de los extractos de damiana y guareque, pues en todos los extractos se observa un aumento o una disminución de estas enzimas.

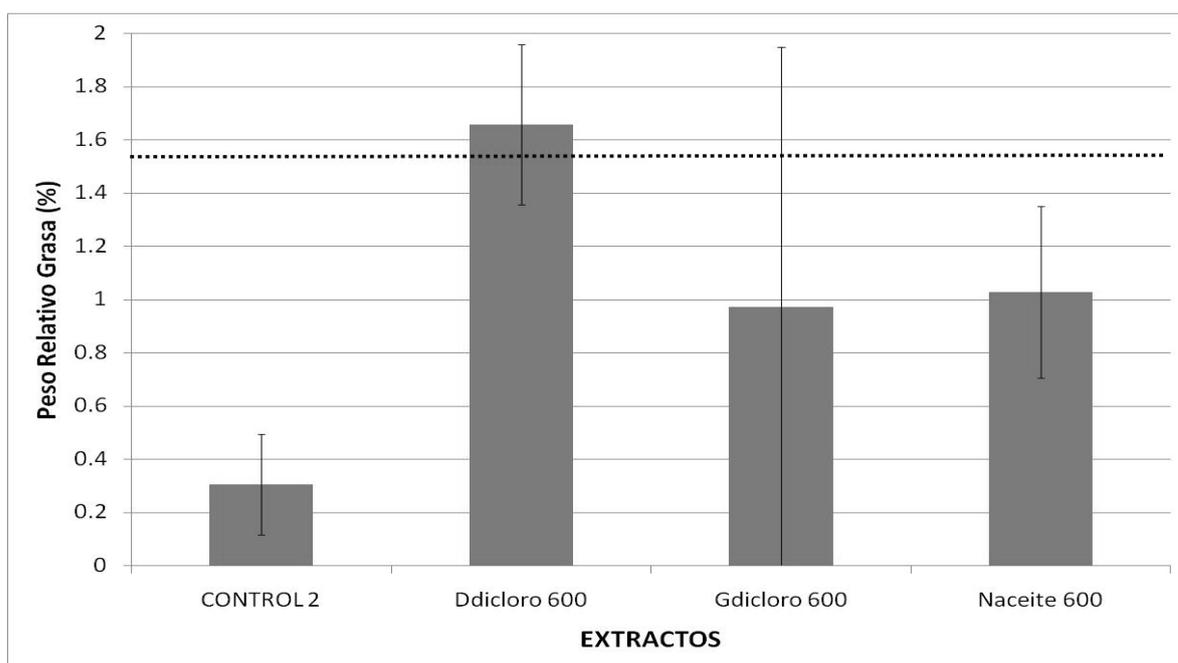
7.3.2.4 Evaluación del hígado

En las Gráficas 19 y 22 se presenta el peso relativo grasa (PRG) de ratones hiperlipémicos después ser administrados con aceite de semilla de noni y extractos vegetales obtenidos de guareque y damiana.

En las Gráficas es destacable el considerable aumento de grasa muscular y epididimal obtenida al administrar los extractos de damiana. Guareque y aceite de semilla de noni, en donde destacan por su considerable aumento los extractos obtenidos a partir de damiana.



Gráfica 19 Peso Relativo Grasa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina

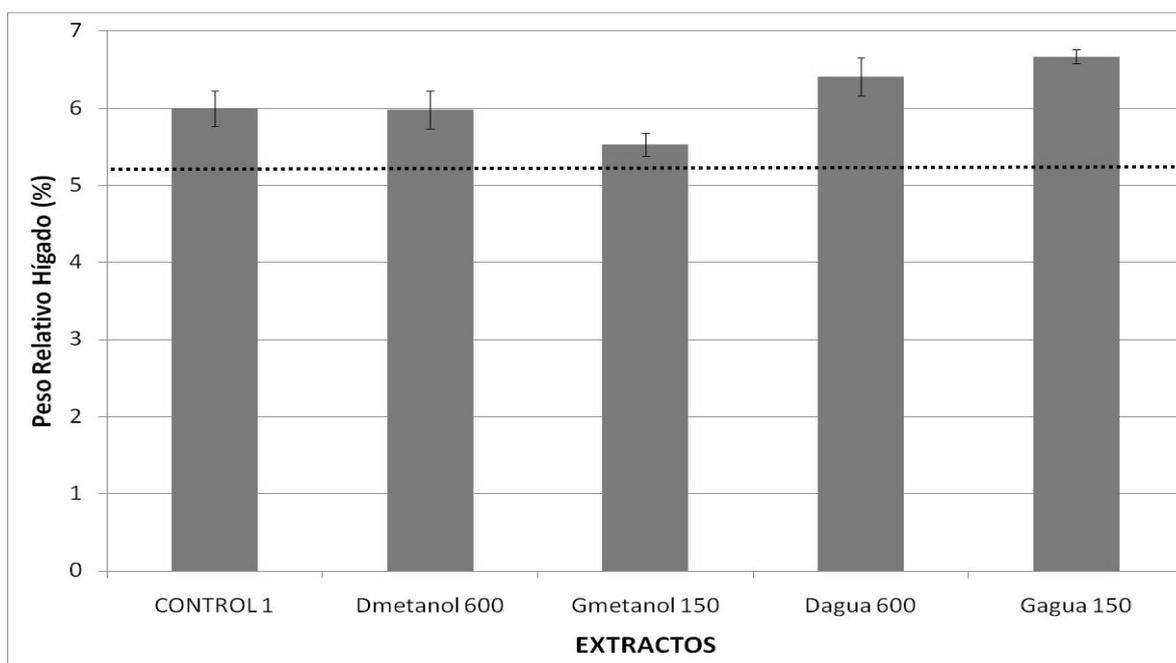


Gráfica 20 Peso Relativo Grasa de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

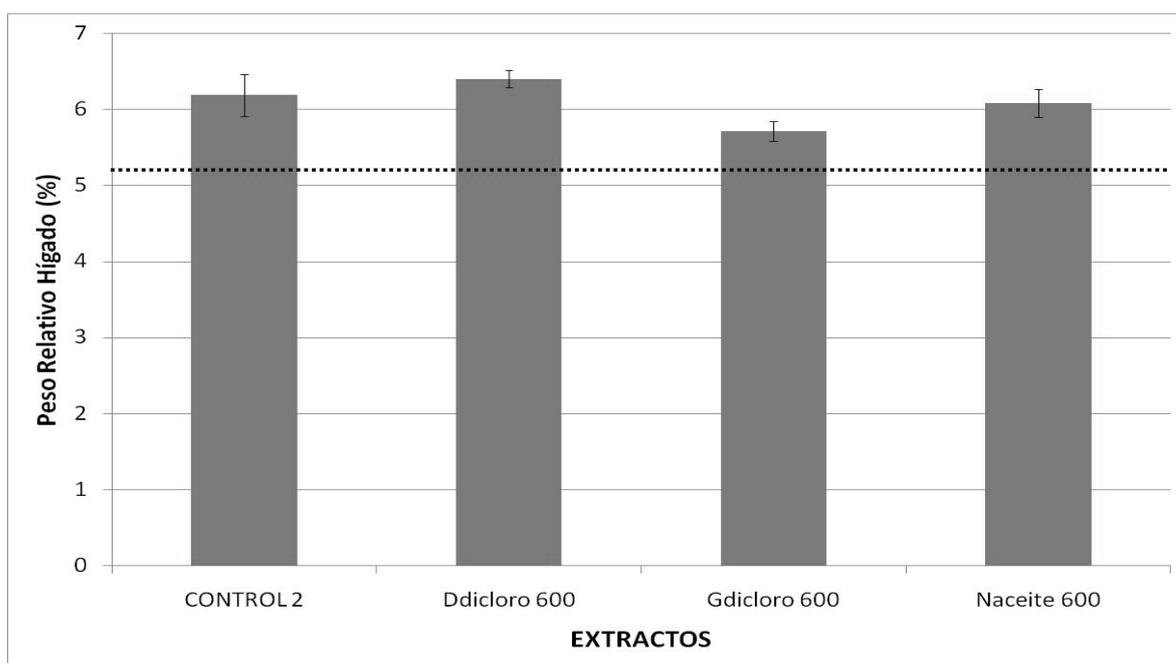
★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

Las Gráficas 21 y 22 muestran el peso relativo hígado (PRH) de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de damiana, guareque y aceite de semilla de noni que se determinó para complementar la valoración del estado del hígado, en donde si bien la evaluación de las transaminasas y de la ALP, arrojan indicios respecto a la posible toxicidad que pudieran presentar los extractos de damiana, el PRH nos permite suponer un posible daño hepático causado por estos extractos, en donde porcentajes por arriba de lo reportado por el control nos indican la posible existencia de un considerable acumulo de sustancias que no pueden ser metabolizadas o degradadas por el hígado por lo que se acumulan en este órgano produciendo un aumento en el PRH, este efecto ocurre en los extractos de polaridad alta en los que el aumento del PRH se da de forma proporcional a la dosis administrada, lo que indica que estos extractos contienen metabolitos que son de difícil o lenta degradación para el hígado, por otro lado una disminución en el PRH como se observa al administrar los extractos Gmetanol150, Gdicloro 600 y Naceite 600, se puede relacionar con una pérdida de células hepáticas como consecuencia del efecto tóxico de los extractos de administrados, corroborando así los resultados de las enzimas hepáticas determinadas en el presente trabajo, en las que se visualiza a los extractos de guareque como potencialmente tóxicos.

Es destacable el PRH obtenido al administrar Dmetanol 600 al compararlo con el CONTROL 1, en donde la el PRH es muy similar, lo que da indicios para poder descartar específicamente al extracto metanolico de damiana como potencialmente seguro.



Gráfica 21 Porcentaje del Peso Relativo Hígado de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo solución salina



Gráfica 22 Porcentaje del Peso Relativo Hígado de ratones hiperlipémicos al administrar diferentes extractos a distintas dosis utilizando como vehículo aceite mineral

★ La gráfica representa la media de una población de 8 ratones analizada por ANOVA más menos error estándar.
 ----- Muestra los valores obtenidos de ratones normolipídicos.

Las Tablas 30-32 muestran el peso relativo grasa (PRG) y el peso relativo hígado (PRH) después de administrar VO diferentes extractos a distintas dosis en ratones hiperlipémicos.

DAMIANA (*Turnera diffusa*)

Tabla 32 Porcentaje del peso relativo de grasa y peso relativo hígado de ratones hiperlipémicos, al ser administrados con extractos de damiana a distintas dosis.

Extracto–Dosis mg/kg/día	PRG (%)	PRH (%)
CONTROL 1	100±0.16	100±0.23
Dmetanol 600	576.69±0.21	-0.27±0.24
Dagua 600	782.82±0.43*	6.83±0.25
CONTROL 2	100±0.19	100±0.28
Ddicloro 600	443.93±0.3	3.47±0.12

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

El PRH se determinó para complementar la valoración del estado del hígado, en donde si bien la evaluación de las transaminasas y de la ALP, arrojan indicios respecto a la posible toxicidad que pudieran presentar los extractos de damiana, el PRH nos permite suponer un posible daño hepático causado por estos extractos, en donde porcentajes por arriba de lo reportado por el control nos indican la posible existencia de un considerable acumulo de sustancias que no pueden ser metabolizadas o degradadas por el hígado por lo que se acumulan en este órgano produciendo un aumento en el PRH, este efecto ocurre en los extractos Dagua 600 y Ddicloro 600, lo que indica que estos extractos pudieran contener metabolitos que son de difícil o lenta degradación para el hígado produciendo un aumento en el PRH. Es destacable la gran similitud del PRH que existe entre el CONTROL 1 y Dmetanol, lo que pudiera ser un indicativo de que este extracto no contiene metabolitos que se acumulen en hígado.

En cuanto a la cantidad de grasa observada y cuantificada, es destacable el considerable aumento de PRG que se registra al comparar al CONTROL con los extractos de damiana, este efecto pudiera ser el resultado del efecto hipolipemiante

mostrado específicamente sobre Tg al administrar estos extractos, pues en una hiperlipemia severa inducida por tiloxapol, los niveles séricos de Tg aumentan de forma considerable, al administrar los extractos de damiana posiblemente se favorece la movilización de Tg hacia los adipositos incrementando la cantidad de grasa acumulada y disminuyendo la concentración de Tg que circula en el torrente sanguíneo.

GUAREQUE (*Ibervillea sonora*)

Tabla 33 Porcentaje del peso relativo de grasa y peso relativo hígado de ratones hiperlipémicos al ser administrados con extractos de guareque a distintas dosis.

Extracto–Dosis mg/kg/día	PRG (%)	PRH (%)
CONTROL 1	100±0.16	100±0.23
Gmetanol 150	465.03±0.16	-7.82±0.15
Gagua 150	188.34±0.21	11.2±0.09
CONTROL 2	100±0.19	100±0.28
Gdicloro 600	219.34±0.97	-7.72±0.13

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

El PRH se determinó para complementar la valoración del estado del hígado, en donde si bien la evaluación de las transaminasas y de la ALP, arrojan indicios respecto al potencial efecto tóxico que presentan los extractos de guareque; el PRH nos permite suponer un posible daño hepático causado por estos extractos, en donde porcentajes por arriba de lo reportado por el control nos indican la posible existencia de un considerable acumulo de sustancias que no pueden ser metabolizadas o degradadas por el hígado por lo que se acumulan en este órgano produciendo un aumento en el PRH, este efecto ocurre al administrar Gagua 150, lo que indica que este extracto pudiera contener metabolitos que son de difícil o lenta degradación para el hígado; por otro lado una disminución considerable en el PRH como el observado al administrar los extractos Gmetanol 150 y Gdicloro 300, se pueden relacionar con una pérdida de células hepáticas como consecuencia del efecto tóxico de los extractos administrados, corroborando los resultados de las enzimas hepáticas determinadas en el presente trabajo, en las que se visualiza a los extractos de guareque como potencialmente

tóxicos, además de los resultados de las enzimas hepáticas y del PRH, existe una mortandad del 50% al administrar a ratones hiperlipémicos con el extracto Ddicloro 600.

La cantidad de grasa observada y cuantificada al administrar extractos obtenidos a partir de guareque, se destaca por presentar un considerable aumento, al comparar el PRG del CONTROL frente a los extractos de guareque, este fenómeno puede ser el resultado del efecto hipolipemiante mostrado específicamente sobre Tg al administrar estos extractos, pues en una hiperlipemia severa inducida por tiloxapol, los niveles séricos de Tg aumentan de forma considerable, al administrar los extractos de guareque posiblemente se favorece la movilización de Tg hacia los adipositos incrementando la cantidad de grasa acumulada y disminuyendo la concentración de Tg que circula en el torrente sanguíneo.

NONI (*Morinda citrifolia*)

Tabla 34 Porcentaje del peso relativo de grasa y peso relativo hígado de ratones hiperlipémicos al ser administrados con aceite de semilla de noni a distintas dosis.

Extracto–Dosis mg/kg/día	PRG (%)	PRH (%)
CONTROL 2	100±0.19	100±0.28
Naceite 600	237.38±0.32	-1.7±0.18

* Representa la diferencia significativa al compararlos con el testigo al analizarlo por ANOVA ± error estándar.

El PRH se determinó para complementar la valoración del estado del hígado, en donde si bien la evaluación de las transaminasas y de la ALP, arrojan indicios respecto al potencial efecto tóxico que presenta el aceite de semilla de noni; se observa una pequeña disminución en el PRH, que tal vez esté relacionada con pérdida de hepatocitos, sin embargo al ser una diferencia tan pequeña (menos del 2%) resulta necesario realizar más estudios que determinen si el aceite de semilla de noni es potencialmente tóxico o si es seguro su consumo.

La cantidad de grasa observada y cuantificada al administrar en ratones hiperlipémicos el aceite de semilla de noni en dosis de 600 mg/kg/día, se destaca un considerable

aumento al compararlo frente al CONTROL 2; este fenómeno puede ser el resultado del efecto hipolipemiante mostrado específicamente sobre Tg al administrar estos extractos, pues en una hiperlipemia severa inducida por tiloxapol, los niveles séricos de Tg aumentan de forma considerable, al administrar el aceite de semilla de noni posiblemente se favorece la movilización de Tg hacia los adipositos incrementando la cantidad de grasa acumulada y disminuyendo la concentración de Tg que circula en el torrente sanguíneo.

8 Conclusiones

8.1 DAMIANA

El presente estudio reveló que los extractos obtenidos a partir de damiana, muestran efectos potencialmente terapéuticos al ser administrados en ratones saludables, pues se reflejan cambios en los niveles séricos de glucosa, colesterol total, col-HDL, IA, Tg y col-VLDL, así como una importante disminución del PRG cuantificado; proponiendo estudios biológicos que avalen el empleo de damiana como auxiliar en tratamientos de obesidad y DM.

El resultado del perfil lipídico mostrado en ratones hiperlipémicos después de ser administrados con extractos obtenidos a partir de damiana, perfilan a esta planta como un potencial hipolipemiante, con efecto específico en el tratamiento de hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias sin reflejar efectos nocivos sobre los niveles de glucosa, por lo que resulta importante aislar y caracterizar a la o las moléculas responsables de esta actividad. Destacando que hasta el momento no se había relacionado la utilización de damiana con este efecto.

8.2 GUAREQUE

Se encontró que la administración de extractos obtenidos a partir de guareque en ratones saludables altera el perfil lipídico, la glucosa, el PRG, las transaminasas y la fosfatasa alcalina; sugiriendo estudios encaminados a la utilización del guareque en el tratamiento de obesidad y DM.

Las pruebas realizadas revelan que el guareque es un potencial hipolipemiante, pues se encontró una importante disminución de col y Tg, al administrar estos extractos en ratones hiperlipémicos.

Por otro lado se encontró que el guareque es potencialmente tóxico al alterar de forma importante las enzimas hepáticas (GOT, GPT y ALP), así como el PRH, mostrando alteración de conducta, dificultad para respirar, convulsiones y una mortandad del 30% al 100% en los animales administrados con estos extractos, por lo que es vital realizar estudios de toxicidad.

Es importante resaltar que hasta el momento no se ha documentado el uso del guareque como hipolipemiante, ni como auxiliar en el tratamiento de obesidad, por lo que resulta importante realizar estudios que aislen y caractericen a las moléculas responsables de dicha actividad.

8.3 NONI

De acuerdo con los resultados obtenidos hasta el momento, no se recomienda el consumo común del aceite de semilla de noni, pues este puede tener efectos sobre los niveles de lípidos, glucosa, PRG, y enzimas hepáticas; sin embargo se propone al aceite de semilla de noni como objeto de estudio en el tratamiento de obesidad y DM.

Se encontró que el aceite de semilla de noni tiene efecto hipolipemiante al ser administrado en ratones hiperlipémicos, mostrando una importante disminución en los niveles de colesterol total y Tg, actividad con la cual hasta el momento no se había relacionado, por lo que es importante realizar estudios encaminados al aislamiento y caracterización de las moléculas responsables de dicha actividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villaverde G. C., Mendoza O. C., Blanco G. M. D., Ramírez R. J. (2005). Metabolismo. En: Villaverde G. C., Mendoza O. C., Blanco G. M. D., Ramírez R. J. Fundamentos de Bioquímica Metabólica, Primera edición, Editorial Alfaomega, 13-20.
2. López M. E., Sosa M. A., Labrousse N. P. (2007). Síndrome Metabólico, Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, (174), 12-15.
3. Gaetano C., Stefania M. (2006). El síndrome metabólico: contexto histórico, Diabetes Voice, (51), 8-10.
4. Villaverde G. C., Mendoza O. C., Blanco G. M. D., Ramírez R. J. (2005). Metabolismo Lipídico. En: Villaverde G. C., Mendoza O. C., Blanco G. M. D., Ramírez R. J. Fundamentos de Bioquímica Metabólica, Primera edición, Editorial Alfaomega, 69-86.
5. Bernard H. J. (1997). Lípidos y dislipoproteínemia. En: Bachorick S.P., Levy I. R., Rifkind M. B. Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio. Novena edición, Ediciones científicas S. A., 195-217.
6. Orgaz N. T., Hijano V. S., Martínez L. S., López B. J., Díaz P. J. (2007). Guía del paciente con trastornos lipídicos. Editorial Instituto Nacional de Gestión sanitaria. 1-19.
7. Ángel M. G., Ángel R. M. (2006). Interpretación clínica del laboratorio. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana. 86, 150, 156.
8. Yurkanis B. Y. (2008). Lípidos. En: Yurkanis B. Y., Química Orgánica, Quinta edición, Editorial Prentice Hall, 1162-1193.
9. Krupp A. M., Chatton J. M. (1982). Diabetes Mellitus, hipoglucemia y transtornos de las lipoproteínas. Diagnóstico clínico y tratamiento, Veinteava edición. Editorial El Manual Moderno S. A., 879.
10. Espinoza M. E. E., Pazos G. D. C. (2007). Fisiopatología de la Dislipidemia del Paciente Obeso. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Tesina; 26-41.
11. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. (2002) Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, (20), 20-2.
12. Martaix V. J., Pérez J. F. (2007). Nutrición en situaciones patológicas: Aterosclerosis y trombosis. En: Martaix V. J., Nutrición y Alimentación Humana situaciones

- Fisiológicas y Patológicas, Editorial OCEANO/Ergon. Primera edición, (2), 1109-1144.
13. Bertram G. K., Monteón B. (2005). Fármacos utilizados en hiperlipidemia. En: Malloy J. M., Kane P. J., Farmacología básica y clínica. Novena Edición, Editorial El Manual Moderno, 561-573.
 14. Mycek J. M., Harvey A. R., Champe C. P. (2004). Fármacos antihiperlipidémicos. En: Mycek J. M., Harvey A. R., Champe C. P., Farmacología, Segunda Edición, Editorial MC Graw Hill, 247-256.
 15. Yurkanis B. Y. (2008). Carbohidratos. En: Yurkanis B. Y., Química Orgánica, Quinta edición, Editorial Prentice Hall, 979-1012.
 16. Villaverde G. C., Mendoza O. C., Blanco G. M. D., Ramírez R. J. (2005). La Ruta Glucolítica. En: Villaverde G. C., Mendoza O. C., Blanco G. M. D., Ramírez R. J. Fundamentos de Bioquímica Metabólica, Primera edición, Editorial Alfaomega, 21-32.
 17. Martaix V. J., Herrera P. L. J. (2007). Nutrición en situaciones patológicas: Diabetes mellitus. En: Martaix V. J., Nutrición y Alimentación Humana situaciones Fisiológicas y Patológicas, Editorial OCEANO/Ergon. Primera edición, (2), 1163-1237.
 18. Wild S., Rolic G., Anders G., Scree R., King H. (2004). Global Prevalence of Diabetes, Estimates for the year 200 and projections for 2030. Diabetes Care, 27(5), 1047-1053.
 19. DerMarderossian A., Beutler A. J. (2008). Therapeutic Uses Index; Wolters Kluwer Health, Inc. The Review of Natural Products, 1-23.
 20. Pérez G. M. R. (2002). Compuestos con actividad hipoglucemiante. En: Pérez G. M. R. Compuestos aislados de plantas con actividad antiinflamatoria, antiviral e hipoglucemiante. Primera edición, Editorial del Instituto Politécnico Nacional, 139-171.
 21. Traditional Medicine-Growing Needs and Potential; World Health Organization Geneva; WHO Policy Perspectives on Medicines 2002, (2), 1-6.
 22. DerMarderossian A., Beutler A. J. (2008). Evidence –Based Herb-Drugs Interactions; Wolters Kluwer Health, Inc. The Review of Natural Products, 1-17.
 23. Krupp A. M., Chatton J. M. (1982). Sistema digestivo e hígado. Diagnóstico clínico y tratamiento, Veinteava edición. Editorial El Manual Moderno S. A., 386-450.

24. Klaassen C. D., Watkins B. J. (2001). Respuestas tóxicas del hígado. En: Klaassen C. D., Watkins B. J., Manual de Toxicología. Quinta Edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 353-367.
25. Wallach J. (1981). Enfermedades de sistemas orgánicos. Enfermedades hepobiliares y trastornos del páncreas. En: Wallach J., Interpretación de los diagnósticos de laboratorio, Segunda edición, Editorial Salvat. 55-56.
26. Hyeung S. L., Hyo C. A., Sae K. K. (2006). Hypolipemic effect of Water extracts of *Picrorrhiza* rhizome in PX-407 induced hyperlipemic ICR mouse model whit hepatoprotective effects: A prevention study. *Journal of Ethno-pharmacology*, (105), 380-386.
27. Kurihara H., Asami S., Fukami H., Tanaka T. (2003). Hypolipemic Effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in Lipid-Loaded Mice. *Biology Pharmacy Bulletin*, 26(3), 383-385.
28. Pérez G. R. M., Zavala S. M. A., Pérez G. S., Pérez G. C. (1998). Antidiabetic effect of compounds isolated from plants. *Phytomedicine*, 5(1), 55-75.
29. DerMarderossian A., Beutler A. J. (2008). "Noni"; Wolters Kluwer Health, Inc.; The Review of Natural Products, 1-2.
30. DerMarderossian A., Beutler A. J. (2008). *Damiana*; Wolters Kluwer Health, Inc.; The Review of Natural products, 1-2.
31. Aguilar F. J. A., Ramos R. R., Gutierrez P. S., Contreras A. A., C.C. Contreras W. C. C., Flores S. J. L. (1998). Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal Ethno-pharmacology*, (61), 101-110.
32. Potterat O., Hamburger M. (2007). *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit-phytochemistry. *Pharmacology, Safety. Planta Médica*, (73), 191-199.
33. West J. B., Jarakae J. C., Westendorf J. (2008). A new vegetable oil from noni (*Morinda citrifolia*) seeds. *International Journal of Food Science and Technology*, (43), 1988-1992.
34. Pierrefarine J., Legal L., Moreau B., Luc J., Quere L. (1996). Volatile Components of ripe fruits of *Morinda Citrifolia* and their Effects on *Drosophila*. *Phytochemistry*, (41)2, 433-438.
35. Wang M., Kikizaki H., Jin Y., Nakatani N., Zhu N., Csiszar K, Boyd C., Rosen T. R., Ghai G., Ho C-T. (2009). Novel Glycosides from Noni (*Morinda Citrifolia*). *Journal Natural Products*, (63), 1182-1183.

36. Akishisa T., Matsumoto K., Tokuda H., Yasukawa K., Seino K-I., Nakamoto K., Kuninaga H., Suzuki T., Kimura Y. (2007). Anti-inflammatory and Potential Cancer Chemo Preventive Constituents of the Fruits of *Morinda Citrifolia* Noni. *Journal Natural Products*, (70), 754-757.
37. Sang S., Wang M., He K., Liu G., Dong Z., Badmaev V., Zhen Q. Y., Ghai G., Rosen T. R., Ho C-T. (2002). Chemical components in Noni Fruits and leaves (*Morinda citrifolia*). *American Chemical Society*, (10), 134-150.
38. Kamiya K., Hamabe W., Harada S., Murakami R., Tokuyama S., Satake T. (2008). Chemical Constituents of *Morinda Citrifolia* Roots exhibit Hyperglycemic Effects in Streptozotocin-induced diabetic mice. *Biology pharmacy Bulletin*, (31)5, 935-938.
39. Sang S., Ho C-T. (2006). Chemical Components of Noni (*Morinda Citrifolia*) Root. *American Chemical Society*, (14), 185-194.
40. Martínez M. (1992). Damiana. En: Martínez M. *Las Plantas Medicinales de México*. Sexta edición. Editorial Ediciones Botas. 119-122, 607-613.
41. Schwartz A. D. (2001). Have I'got an herb for you. *Chemical Innovation*, 29-33.
42. Díaz J. L. (1976). Damiana. En: Díaz J. L. *Usos de las Plantas Medicinales de México*. Primera Edición. Editorial Monografías científicas II, Instituto Mexicano para el estudio de las plantas medicinales. 123.
43. Alcaráz M. L., Delgado R. J., Real C. S. (2004). Analisis of essential oils from wild and micropropagated plants of damiana (*Turnera difussa*). *Fitoterapia*, (75), 696-701.
44. Zhao J., Pawar S. R., Ali Z., Khan A. I. (2007). Phytochemical Investigation of *Turnera difussa*. *Journal of natural products*, 70(2), 289-292.
45. Piacente S., Camargo E. S. E., Zampelli A., Gracioso S. J., Souza B. R. A., Pizza C., Vilegas W. (2002). Flavonoids and Arbutin from *Turnera difussa*. *Z. Naturforsch*, 57c, 983-985.
46. Andersen T., Fogh J. (2001). Weight loss and delayer gastric emptying following a south American herbal preparation in overweight patients. *J. Hum. Nutr. Dietet*, (14), 243-250.
47. Emerson T. J., Welker W. H. (1909). Some notes on the chemical composition and toxicity of *Ibervillea Sonorae*. *Journal of Biological Chemistry*. (5), 339-350.
48. Achenbach H., Horn K., Dominguez A. X., Rumbold C., Gomez L. E. G. (1993). Curcubitanes and curcubitane-type glycosides from *Ibervillea Sonorae*. *Phytochemistry*, 33(2), 437-445.

49. Aguilar A. F. J., F. Bermejo C., Galicia H. E., Ángeles R. C., Ramos R. R. (2005). Acute and chronic hypoglycemic effect of *Ibervillea Sonorae* root extracts-II. Journal of Ethno-pharmacology, (97), 447-452.
50. Aguilar A. F. J., Sepúlveda C. A. E., Molina X. S., Galicia H. E., Ramos R. R. (2002). Hypoglycaemic Activity of *Ibervillea Sonorae* Roots in healthy and Diabetic Mice and Rats. Pharmaceutical Biology, 8(40), 570-575.
51. Galicia H. E., Calzada F., Ramos R. R., Aguilar A. F. J. (2007). Monoglycerides and fatty acids from *Ibervillea Sonorae* Root: Isolation and hypoglycemic activity. Planta Médica, (73), 236-240.
52. Domínguez X. A. (1985). Pruebas preliminares, En; Domínguez X. A. Métodos de Investigación Fitoquímica, 39-44.
53. Silva R.M., Santos F.A., Maciel M.A., Pinto A.C., Rao V. S. N. (2001). Effect of *trans*-Dehydrocrotonin, a 19-Nor-Clerodane Diterpene from *Croton cajucara* on Experimental Hypertriglyceridemia and Hypercholesterolaemia Induced by Triton WR 1339 (Tyloxapol) in Mice. Planta Médica, (67), 763-765.
54. Su X. C., Jensen J. C., Zhou N. B., (2008). *Morinda Citrifolia* (Noni): Its Effect on Insulin Secretion by G-Protein-Coupled Receptor Systems. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 172-178.
55. Castelli T. G. W., Hjortland C. M., Kannel B. W., Dabwer R. T. (1977). High Density Lipoprotein As a Protective Factor Against Coronary Heart Disease. The American Journal of Medicine, (62), 707-714.
56. Bertram G. K., Monteón B. (2005). Valoración del estado del hígado. En: Malloy J. M., Kane P. J., Farmacología básica y clínica. Novena Edición, Editorial El Manual Moderno, 215-220.
57. Wallach J. (1981). Exámenes específicos de laboratorio. Sangre. En: Wallach J., Interpretación de los diagnósticos de laboratorio, Segunda edición, Editorial Salvat. 55-56.
58. Klaassen C. D., Watkins B. J. (2001). Efectos tóxicos de plantas. En: Klaassen C. D., Watkins B. J., Manual de Toxicología. Quinta Edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 793- 806.
59. Ángel M. G., Ángel R. M. (2006). Temas analizados. En: Ángel M. G., Ángel R. M., Interpretación clínica del laboratorio. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana, 515-517.