

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EFECTO ANTIDIABÉTICO DEL CLADODIO DE NOPAL
COMERCIAL EN RATAS INDUCIDAS CON
ESTREPTOZOTOCINA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ARDELIA OLGUÍN RUBIO

DIRIGIDA POR

Dra. ROSALÍA REYNOSO CAMACHO

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QUERÉTARO, 2006

BIBLIOTECA CENTRAL UAQ

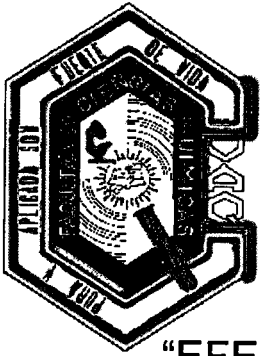
No. Adq. 1132349

No. Título _____

Clas TS

616.462

045e



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EFECTO ANTIDIABÉTICO DEL CLADODIO DE NOPAL
COMERCIAL EN RATAS INDUCIDAS CON
ESTREPTOZOTOCINA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ARDELIA OLGUÍN RUBIO

DIRIGIDA POR

Dra. ROSALÍA REYNOSO CAMACHO

SINODALES

Dra. ROSALÍA REYNOSO CAMACHO
DIRECTOR

Dra. MINERVA RAMOS GÓMEZ
SINODAL

Dra. LAURA C. BERUMEN SEGURA
SINODAL

Dr. CÉSAR IBARRA ALVARADO
SINODAL

A mis padres

ÍNDICE GENERAL

Contenido	Página
ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE CUADROS	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	v
RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
II.1. Generalidades	3
II.1.1 Definición	3
II.1.2 Tipos de diabetes	3
II.1.3 Metabolismo de los diabéticos	5
II.1.4 Fisiopatología de la diabetes mellitus	7
II.1.4.1 Efecto deshidratante de la glucemia elevada	7
II.1.4.2 Relación de otros síntomas diabéticos con la fisiopatología de la falta de insulina	8
II.1.5 Diagnóstico	8
II.1.5.1 Glucemia basal	8
II.1.5.2 Curva de tolerancia a la glucosa	10
II.2. Tratamiento de la diabetes	10
II.2.1 Tratamiento con insulina	11
II.2.1.1 Clasificación de las insulinas	12
II.2.2 Hipoglucemiantes orales	12
II.2.2.1 Sulfonilureas	13
II.2.3 El nopal: tratamiento alternativo para la diabetes	14
II.2.3.1 Origen y distribución	15
II.2.3.2 Morfología	15
II.2.3.3 Composición química	16
II.3. Diabetes y nopal	17

VI.3 Comparación de la actividad hipoglucemiante aguda del licuado de nopal con un fármaco	29
VI.4 Efecto de la administración subcrónica <i>ad libitum</i> y dosis única de nopal en ratas normoglicémicas y diabéticas	30
VI.4.1 Efecto del licuado de nopal sobre la concentración de glucosa	32
VI.4.2 Efecto del licuado de nopal sobre el peso corporal de los animales	33
VI.4.3 Efecto del licuado de nopal sobre el consumo de alimento	33
VI.4.4 Efecto del licuado de nopal sobre el consumo de líquido	36
VI.4.5 Efecto del licuado de nopal sobre la concentración de triglicéridos en suero	37
VII. DISCUSIÓN	39
VIII. CONCLUSIONES	44
IX. BIBLIOGRAFÍA	45

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Principales métodos de laboratorio para la determinación de la glucemia	9
2	Composición química-nutricional del Nopal (<i>Opuntia ficus-indica</i>) deshidratado crudo y cocido	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Metabolismo regulado por insulina y glucagón	6
2	Curva de tolerancia a la glucosa en una persona normal y en una persona diabética	11
3	Modificaciones de la glucemia con la ingestión de diferentes dosis de <i>Opuntia streptacantha</i> Lem. expresadas como la diferencia respecto al valor inicial	18
4	Efecto de diferentes dosis de licuado de nopal sobre la glucosa en ayuno de ratas Wistar normoglicémicas	27
5	Curva de tolerancia a la glucosa en ratas Wistar normoglicémicas tratadas con licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso)	28
6	Curva de tolerancia a la glucosa en ratas Sprague Dawley normoglicémicas tratadas con licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso)	29
7	Comparación del efecto del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) con la Glibenclamida (3 mg/Kg de peso), sobre la glucosa en ayuno de ratas Wistar diabéticas	31
8	Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre la glucosa en ayuno de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas	32
9	Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre el peso corporal de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas	34
10	Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre el consumo de alimento de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas	35

11	Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre el consumo de líquido de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas	36
12	Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre la concentración de triglicéridos en suero de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas	38

RESUMEN

El nopal es una cactácea que contiene una elevada cantidad de fibra, es por esto que ha sido utilizado en México como medicina herbolaria contra muchas enfermedades, entre ellas la diabetes mellitus. En los estudios que se han realizado hasta el momento existe una gran controversia en cuanto a la variedad y la dosis en que ha de utilizarse dicho producto; por otro lado, también existen datos contradictorios acerca del efecto producido en individuos sanos y enfermos. Por lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo determinar la capacidad hipoglucemiante y antihiperглиcémica del cladodio de nopal comercial (*Opuntia ficus-indica*) en ratas sanas y diabéticas.

Se realizaron experimentos cortos en los cuales se evaluaron diferentes dosis de cladodio para definir su actividad hipoglucemiante. Una vez determinada la dosis de mayor efecto, se determinó la capacidad antihiperглиcémica del licuado de nopal en ratas sanas Wistar y Sprague Dawley y, finalmente, se realizó un estudio subcrónico durante 3 semanas. Dicho estudio consistió en administrar a ratas Wistar sanas y diabéticas, licuado de nopal diariamente por vía intragástrica y *ad libitum*; durante el periodo de experimentación se determinó la concentración de glucosa, el peso corporal, el consumo de agua y alimento y la concentración de triglicéridos.

La dosis con mayor efecto hipoglucemiante en ratas sanas fue la de 4.28 g/Kg de peso con una disminución significativa de los niveles de glucosa del 28% y 32% a los 60 y 120 minutos, respectivamente. En la curva de tolerancia a la glucosa, realizada en ratas sanas Wistar, se observó una hiperглиcemia significativa, mientras que en ratas Sprague Dawley una disminución significativa en la concentración de glucosa. Al comparar el efecto de un fármaco, utilizado en el tratamiento de la diabetes, con el efecto del licuado de nopal, se encontró que ambos disminuyeron significativamente el nivel de glucosa a los 120, 180 y 240 minutos.

En el tratamiento subcrónico, los grupos de ratas diabéticas intubadas y ratas diabéticas *ad libitum*, presentaron una disminución significativa de los niveles de glucosa en la primera semana con un 23 y 32%, respectivamente, y en la segunda semana con un 17 y 31%, respectivamente. Durante las tres semanas las ratas diabéticas intubadas incrementaron su peso corporal, mientras que las ratas diabéticas *ad libitum* presentaron este efecto solamente en la semana 2 y 3. Para el grupo diabético *ad libitum* hubo una disminución estadísticamente significativa en el consumo de alimento en la semana 2, en el volumen de líquido ingerido durante las tres semanas y en los niveles de triglicéridos con un 39% respecto al control; estos efectos no fueron significativos en el grupo tratado por vía intragástrica. Para las ratas sanas el licuado de nopal no tuvo ningún efecto sobre los niveles de glucosa, pero sí mostró un aumento significativo en el peso corporal de las ratas *ad libitum* durante las tres semanas y un aumento en el consumo de alimento también durante las tres semanas, el cual para las intubadas fue solo en la tercera semana. Con estos resultados se demuestra que el nopal puede ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus.

I. INTRODUCCIÓN

El incremento mundial en la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas constituye un problema prioritario de salud pública, tanto por los cuantiosos recursos que se requieren para su adecuada atención, como por su inexorable tendencia ascendente y la limitada disponibilidad de opciones que permiten reducir su impacto.

México no ha quedado fuera de este contexto ya que se encuentra en un proceso de transición en salud, caracterizado por la disminución de la prevalencia y mortalidad debida a enfermedades infectocontagiosas y al aumento de las crónico degenerativas, dentro de las cuales está la diabetes mellitus.

Nuestro país se ubica entre los que tienen mayor número de casos registrados en el ámbito mundial, con un porcentaje de diabéticos del 8-9% del total de la población. Esta patología es un trastorno crónico que afecta el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Un rasgo característico es la hiperglucemia, que refleja una alteración en la utilización de la glucosa como resultado de una respuesta defectuosa o deficiente de la secreción de insulina, hormona encargada de controlar la captación, la utilización y el almacenamiento de nutrimentos celulares.

En los últimos cinco años la diabetes ha llegado a ocupar la primera causa de muerte con 11% del total de las defunciones en ambos sexos y 14% de las muertes en las mujeres. Hace veinticinco años se registraron 10,000 muertes por diabetes mellitus, lo cual representaba 2.4% del total, ubicándose en el décimo lugar. El número de muertes registradas aumentó de 1,571 en 1955, a casi 50,000 en 2001. Debido a la cantidad de personas afectadas por la enfermedad, la preocupación de encontrar alternativas es cada vez más grande. En las últimas dos décadas se ha sugerido que la deficiencia de fibra en la dieta está relacionada con ciertos padecimientos como la obesidad y la diabetes, las cuales tienen una frecuencia

mayor en las sociedades urbanizadas. Al aumentar la ingestión de fibras dietéticas, se ha obtenido una disminución de la glucemia y de los lípidos séricos, por lo que se ha propuesto usarlas para tratar dichas enfermedades.

Dentro de los alimentos que consumimos diariamente, hay productos vegetales que contienen una gran cantidad de fibra, tal es el caso del nopal. A la fibra del nopal se le han atribuido muchas de sus propiedades, por lo que ha sido utilizado en la medicina tradicional para la prevención y el control de algunas enfermedades, tales como: el cáncer, la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II. Sin embargo, hasta el momento no existen estudios que correlacionen la variedad de nopal con el estado de madurez del cladodio y la dosis necesaria para el uso de esta cactácea como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes.

II. ANTECEDENTES

II.1 GENERALIDADES

II. 1.1 Definición

La diabetes mellitus consta de un grupo de síndromes caracterizados por hiperglucemia, alteraciones del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, y aumento del riesgo de complicaciones por enfermedad vascular (Goodman, 1996).

II.1.2 Tipos de diabetes

La incidencia de cada tipo de diabetes varía dependiendo del país. La mayoría de los pacientes pueden clasificarse clínicamente como insulino dependientes (IDDM o diabetes tipo I), o no insulino dependientes (NIDDM o diabetes tipo II) (Goodman, 1996).

La diabetes tipo I, denominada anteriormente diabetes juvenil por su inicio temprano, constituye entre el 5 y el 10% de todos los casos diagnosticados de diabetes en México y generalmente se presenta en personas menores de 30 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Por su parte, la diabetes tipo II es la más importante, ya que abarca casi del 90 al 95% del total de pacientes, siendo la población más vulnerable los mayores de 30 años (Olefsky, 1991).

Hay componentes genéticos y ambientales que predisponen a una persona para desarrollar diabetes tanto insulino dependiente como no insulino dependiente. En la diabetes insulino dependiente la tasa de concordancia para gemelos idénticos es de sólo 25 a 50%; esto sugiere que las influencias tanto ambientales como genéticas poseen importancia en la enfermedad. Aun así, los factores genéticos en la diabetes insulino dependiente se encuentran bien caracterizados y se relacionan con los genes que controlan la respuesta inmunitaria. Hay pruebas considerables

de que la diabetes insulino dependiente es una enfermedad autoinmunitaria de las células β pancreáticas. Hasta en un 80% de los individuos con diabetes tipo I, se detectan anticuerpos contra componentes de las células de los islotes, en etapas tempranas durante el inicio, o antes de que empiecen a manifestarse los síntomas de la enfermedad (Goodman, 1996).

La diabetes tipo II, también conocida como diabetes no insulino dependiente, es de mayor prevalencia que la anterior y es causada por la combinación de la resistencia a la acción de la insulina con la inadecuada secreción compensatoria de la misma. Al menos al inicio y casi durante toda su vida, estos individuos no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Aunque las etiologías de esta forma de diabetes no son conocidas completamente, la destrucción autoinmune de las células β no ocurre (Mathews y Van Holde, 2001).

Existen factores relacionados con el riesgo alto de diabetes no insulino dependiente. Un antecedente familiar positivo es predictivo de la enfermedad. Estudios de gemelos idénticos muestran concordancia de más de 95% para la aparición de diabetes no insulino dependiente. Además, existe una prevalencia alta de este tipo de diabetes en la descendencia de personas con la enfermedad, así como en hermanos de los afectados. Los sujetos que pesan 20% más del peso corporal ideal también poseen mayor riesgo de diabetes tipo II. Sin embargo, la diabetes no insulino dependiente es una enfermedad en extremo heterogénea y probablemente participan diversos genes; también los factores ambientales podrían intervenir. De este modo, la diabetes tipo II se considera como una enfermedad multifactorial. Cualquier combinación de factores genéticos y del entorno que excede un umbral puede dar por resultado diabetes no insulino dependiente. En este tipo de diabetes, los pacientes no pueden responder a las dosis terapéuticas de insulina, ya que presentan mutaciones de la estructura del receptor de la insulina o de sus actividades intracelulares que promueven la utilización de la glucosa (Goodman, 1996).

II.1.3 Metabolismo de los diabéticos

La diabetes se caracteriza por un metabolismo alterado de la glucosa: el nivel de insulina es excesivamente bajo y el de glucagón demasiado alto en relación a las necesidades del paciente. La incapacidad de la insulina para actuar normalmente en la utilización de glucosa limita a las células de nutrientes y promueve unas respuestas metabólicas similares a las del ayuno. Las células hepáticas intentan generar más glucosa mediante la estimulación de la gluconeogénesis. La mayor parte de los sustratos proceden de los aminoácidos, que a su vez provienen en gran parte de la degradación de las proteínas musculares. La glucosa no puede reutilizarse para volver a sintetizar aminoácidos o ácidos grasos, por lo que los diabéticos pueden perder peso aunque consuman lo que en condiciones normales sería una cantidad de calorías adecuada en la dieta (Figura 1) (Mathews y Van Holde, 2001).

Cuando las células intentan generar fuentes de energía utilizables, los depósitos de triacilglicéridos se movilizan en respuesta a las concentraciones elevadas de glucagón (Mathews y Van Holde, 2001).

Cuando los niveles de glucosa en sangre sobrepasan la capacidad de reabsorción del túbulo renal, la glucosa se excreta por la orina. El agua acompaña a la glucosa excretada, de modo que el diabético en su fase aguda padece hambre y sed. La pérdida de glucosa vacía los depósitos de azúcar, lo que facilita la lisis de grasas y proteínas. La movilización de las grasas lleva a la formación de grandes cantidades de acetil-CoA. El flujo a través del ciclo del ácido cítrico puede disminuir, debido a la acumulación de transportadores electrónicos reducidos, a la limitación de oxalacetato, o a ambas cosas. En el hígado, ambos efectos aceleran la formación de cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y ácido β -hidroxibutírico), generando unas concentraciones elevadas de ácidos orgánicos en sangre lo que sobrepasa la capacidad renal de mantener el equilibrio ácido-base. Un diabético no tratado

puede entrar en coma por descenso del pH sanguíneo y por deshidratación. La producción acelerada de cetonas conduce a la acidosis. La descarboxilación del acetoacetato, que se estimula a un pH bajo, genera acetona, cuyo olor puede detectarse en el aliento de los pacientes en situaciones diabéticas descontroladas graves (Stryer, 1990).

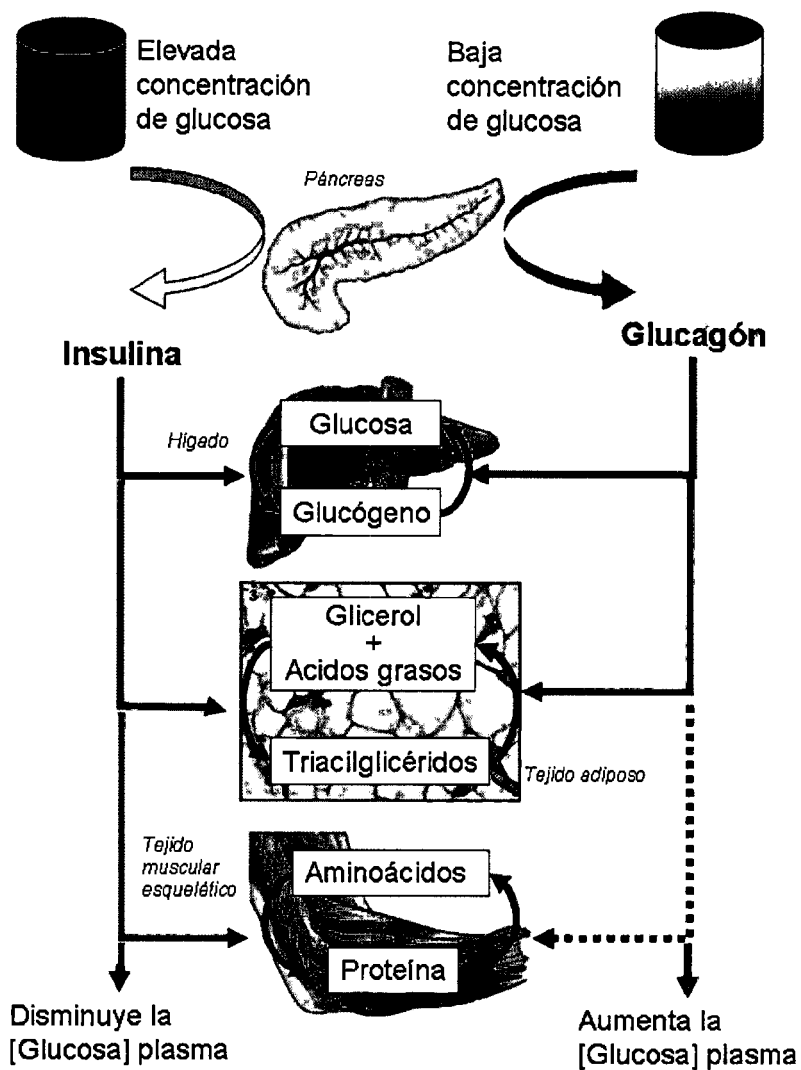


Figura 1. Metabolismo regulado por insulina y glucagón

II.1.4 Fisiopatología de la diabetes mellitus

La mayor parte de los hallazgos patológicos de la diabetes mellitus pueden atribuirse a uno de los siguientes efectos principales de la falta de insulina: 1) disminución de la utilización de glucosa por las células del organismo, con el consiguiente incremento de la concentración de glucemia desde 300 a 1200 mg/dL; 2) un notable aumento de la movilización de grasas de las zonas de almacenamiento, lo que causa un metabolismo lipídico anormal, además del depósito de colesterol en las paredes arteriales, que causa aterosclerosis, y 3) reducción de proteínas de los tejidos corporales (Guyton, 1999).

II.1.4.1 Efecto deshidratante de la glucemia elevada

En casos extremos de diabetes, se sabe que se alcanzan niveles de glucemia de 1200 mg/dL, 12 veces la normal, y son frecuentes cifras de 300 a 500 mg/dL. Sin embargo, el único efecto significativo de la elevación de la glucosa es la deshidratación de las células de los tejidos. Esto ocurre en parte debido a que la glucosa no se difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular, y el aumento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares causa transferencia osmótica de agua al exterior de las células (Lehninger, 1995).

Además del efecto deshidratante directo del exceso de la glucosa, la pérdida de glucosa en la orina ocasiona diuresis osmótica. Es decir, el efecto osmótico de la glucosa en los túbulos renales disminuye mucho la reabsorción tubular de líquido. El efecto de conjunto es la pérdida masiva de líquido en la orina, que causa deshidratación del líquido extracelular, lo que a su vez provoca la deshidratación compensatoria del líquido intracelular. Por tanto, uno de los hallazgos importantes de la diabetes es una tendencia a que se desarrolle deshidratación tanto extracelular como intracelular, y esto puede contribuir a la aparición de shock circulatorio (Guyton, 1999).

II.1.4.2 Relación de otros síntomas diabéticos con la fisiopatología de la falta de insulina

La poliuria (eliminación excesiva de orina), la polidipsia (beber excesiva cantidad de agua), la polifagia (comer en exceso), la pérdida de peso y la astenia (falta de energía) son los síntomas más precoces de la diabetes. Como se explicó, la poliuria se debe al efecto diurético osmótico de la glucosa en los túbulos renales. A su vez, la polidipsia se debe a la deshidratación como consecuencia de la poliuria. El fracaso del metabolismo de la glucosa (y de las proteínas) en el organismo causa pérdida de peso y una tendencia a la polifagia. Aparentemente la causa principal de la astenia es la pérdida de proteínas corporales, pero también la disminución de la utilización de carbohidratos para obtener energía (Henry, 1991; Guyton, 1999).

II.1.5 Diagnóstico

En sentido estricto, el diagnóstico de la diabetes es exclusivamente bioquímico y se hace mediante una adecuada determinación de la glucemia o, excepcionalmente, una sobrecarga oral de glucosa realizada de forma correcta (Figuerola, 1999).

II.1.5.1 Glucemia basal

La glucemia basal es el nivel de glucosa en sangre en el periodo postabsortivo del ayuno nocturno, requiriéndose para su valoración correcta un ayuno de 8 a 12 horas (Figuerola, 1999).

El nivel de glucosa sanguíneo en ayunas al principio de la mañana es normalmente de 80 a 90 mg/dL, y se considera que 110 mg/dL representa el límite superior de la normalidad. Una glucemia en ayunas por encima de este valor suele indicar diabetes mellitus o, mucho menos frecuentemente, diabetes hipofisaria o suprarrenal (Guyton, 1999).

Los métodos más usuales para la determinación de la glucemia y sus normalidades se resumen en el Cuadro 1. Los de Somogyi-Nelson, Hoffmann, Folin-Wu y Benedict son métodos reductores que utilizan para este fin el cobre o el ferricianuro, mientras que el de la glucosa-oxidasa es un procedimiento enzimático que determina exclusivamente glucemia verdadera (Figuerola, 1999).

Cuadro 1. Principales métodos de laboratorio para la determinación de la glucemia

Método	Valor normal en ayunas (mg/dL)		Sustancia analizada
	Sangre total	Plasma	
Somogyi-Nelson	60-100	70-115	Glucemia verdadera + 5 mg/dL
Hoffman (autoanalizador)	65-105	75-120	Glucemia verdadera + 10 mg/dL
Folin-Wu	80-120	90-140	Todos los cuerpos reductores
Benedict	60-100	75-115	Glucemia verdadera + 5 mg/dL
Glucosa-oxidasa	60-95	70-110	Glucemia verdadera

La glucemia puede también determinarse de forma aproximada en una gota de sangre capilar, utilizando tiras reactivas impregnadas en glucosa-oxidasa. Las tiras pueden leerse directamente o con ayuda de reflectómetros especiales. Este método es simple y rápido y tiene una notable fiabilidad cuando se realiza en condiciones técnicas adecuadas. No se aconseja su uso para el diagnóstico individual, aunque es de gran eficacia en los estudios de detección en amplias poblaciones y en el autocontrol de pacientes ya diagnosticados (Henry, 1991; Figuerola, 1999).

II.1.5.2 Curva de tolerancia a la glucosa (CTG)

Esta prueba consiste en la administración de una dosis oral de glucosa y la práctica de extracciones secuenciales de sangre para determinar la glucemia. Representa exclusivamente una exploración diagnóstica y, por tanto, nunca debe realizarse en un paciente si ya se sabe de antemano que es diabético, porque entraña un riesgo innecesario y ningún beneficio (Ángel y Ángel, 2000).

La curva de glucemia posibilita el diagnóstico de la diabetes y su realización está indicada en pacientes que tienen una glucemia normal o próxima a la normalidad en los que existe sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal moderada, inferior a 140 mg/dL (Figuerola, 1999).

Cuando una persona normal, en ayunas, ingiere 1 gramo de glucosa por kilogramo de peso, la glucemia se eleva desde unos 90 a 120 - 140 mg/dL y vuelve a descender a una cifra inferior a la normal en unas dos horas (Lehninger, 1995).

En una persona diabética, la concentración basal de glucosa en sangre es casi siempre superior a 110 mg/dL, y con frecuencia supera los 140 mg/dL. Con la ingestión de glucosa, estas personas muestran un aumento de la glucemia muy superior al normal y el nivel de glucemia sólo vuelve al nivel de control cuando han transcurrido 4 a 6 horas; además, no disminuye por debajo del nivel de control (Figura 2). Esta lenta disminución de la curva demuestra que en el diabético no se produce el aumento normal de la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa y habitualmente puede establecerse un diagnóstico definitivo de diabetes mellitus basándose en una curva (Guyton, 1999).

II.2 TRATAMIENTO DE LA DIABETES

El tratamiento actual del enfermo diabético exige un abordaje múltiple, dirigido no solo a ajustar en lo posible los niveles de glucemia de forma permanente, sino a

prevenir y a tratar las alteraciones metabólicas, así como las complicaciones que tan frecuentemente surgen en el curso de la enfermedad. Este tratamiento se basa, lógicamente, en la dieta ajustada a las necesidades vitales de cada persona, en la insulina y en los diversos fármacos orales que, por uno u otro mecanismo, consiguen reducir los niveles de glucemia (Flórez, 2000).

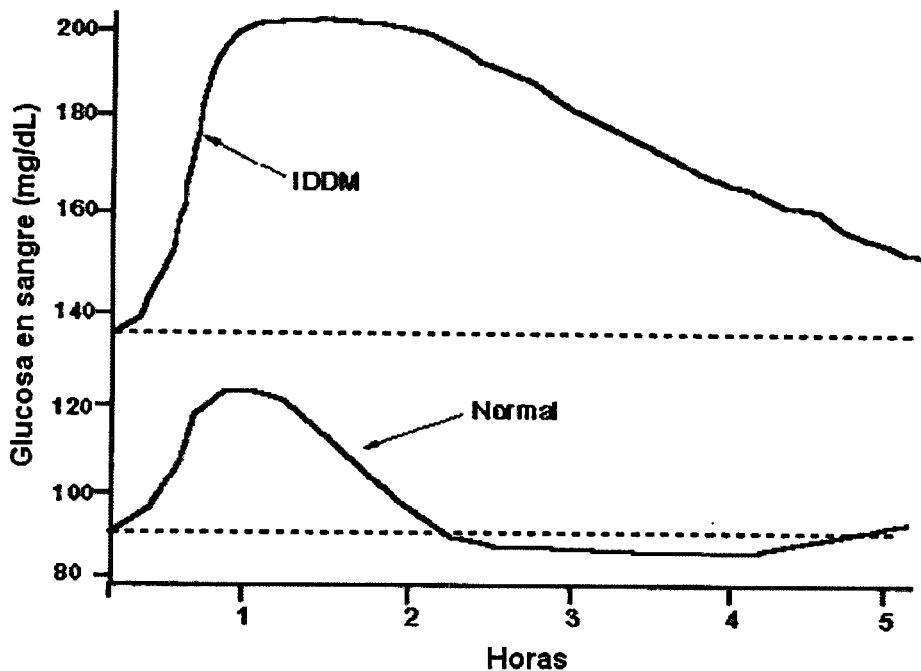


Figura 2. Curva de tolerancia a la glucosa en una persona normal y en una persona diabética

II.2.1 Tratamiento con insulina

La insulina es el fármaco angular de la terapia de la mayor parte de los enfermos con diabetes insulino dependiente y de muchos con diabetes no insulino dependiente (Goodman, 1996).

II.2.1.1 Clasificación de las insulinas

Las preparaciones de insulina pueden clasificarse según la especie de origen, aunque en la actualidad las insulinas procedentes de páncreas de animales ya no son utilizadas y en su lugar se utiliza la insulina producida por tecnología de DNA recombinante. También, se clasifican de acuerdo a su duración: de acción corta, intermedia y prolongada (Goodman, 1996).

Las insulinas de acción corta o rápida poseen el inicio de acción más rápido, pero la duración más breve. Por lo general, éstas deben inyectarse 30 a 45 minutos antes de las comidas (Flórez, 2000).

Las insulinas de acción intermedia están formuladas de modo que se disuelven de manera más gradual cuando se proporcionan por vía subcutánea; así, la duración de acción es más prolongada. Las dos preparaciones que se utilizan con mayor frecuencia son la insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) (suspensión de insulina isofano) e insulina lenta (insulina zinc en suspensión). Las insulinas de acción intermedia regularmente se administran una vez al día antes del desayuno, o dos veces al día (Goodman, 1996).

La insulina ultralenta (insulina zinc extendida en suspensión) y la insulina zinc protamina en suspensión son insulinas de acción prolongada; poseen inicio de acción muy lento, así como un máximo de acción prolongado y relativamente plano. Esas insulinas se han recomendado para proporcionar una concentración basal baja de insulina durante todo el día (Goodman, 1996).

II.2.2 Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales son medicamentos que se utilizan para bajar los niveles altos de glucosa en pacientes con diabetes, generalmente no insulino dependiente o tipo II. Dentro de este grupo de medicamentos se

encuentran: las sulfonilureas, biguanidas (metformina, fenformina y buformina), tiazolidinedionas (troglitazona, ciglitazona y pioglitazona) y otros como los inhibidores de la α -glucosidasa gastrointestinal (acarbose). Cada uno de estos actúa por mecanismos de acción diferentes; así pues, las biguanidas reducen la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y aumento de la sensibilidad a la insulina, las tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad a la insulina y los inhibidores de la α -glucosidasa reducen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos, al inhibir el efecto de dicha enzima (Flórez, 2000).

II.2.2.1 Sulfonilureas

Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. El primer grupo incluye tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida. La segunda generación que ha surgido está compuesta por glibenclamida o gliburida, glipizida y gliclazida, estos compuestos son mucho más potentes que los primeros. Todas ellas tienen características farmacocinéticas diferentes, razón por la cual su actividad también es distinta (Goodman, 1996).

Las sulfonilureas tienen acción a corto y a largo plazo. A corto plazo provocan la liberación de insulina preformada en las células β del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. Las acciones de las sulfonilureas se inician por medio de la unión a un canal de K^+ sensible a ATP y bloqueo del mismo. De este modo, los medicamentos semejan secretagogos fisiológicos que también disminuyen la conductancia de este canal. La conductancia de K^+ reducida origina despolarización de membrana y flujo de Ca^{2+} hacia adentro a través de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje (Goodman, 1996).

A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de glucosa, no permanecen altos sino que pueden ir descendiendo; de ahí que se piense que la acción mantenida de los

hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos. En algunos sistemas se demostró que los hipoglucemiantes orales aumentaban el número de receptores insulínicos, pero hay células en las que potencian la acción insulínica sin que incrementen el número de receptores. Por eso predomina la idea de que su acción mantenida se establece a nivel posreceptor, con lo que aumenta la utilización periférica de glucosa. Las sulfonilureas producen, además, un marcado descenso en la producción hepática de glucosa, de gran importancia en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (Fiórez, 2000).

II.2.3 El nopal: tratamiento alternativo para la diabetes

Los avances en la ciencia sugieren una relación cercana entre el consumo de ciertos alimentos o sustancias y la disminución del riesgo de contraer enfermedades crónicas como osteoporosis o enfermedades del corazón. Estos alimentos se denominan funcionales o nutraceuticos y brindan un valor agregado al alimento, mas allá del valor nutritivo original (Rullan, 2000).

Uno de los alimentos considerados como funcional o nutraceutico es el nopal. Desde hace siglos el nopal ha probado ser uno de los aliados más importantes en la alimentación del ser humano. Sus propiedades preventivas y curativas son de lo más variadas: combate el exceso de colesterol en la sangre, impide el aumento en los niveles de glucosa, estimula la circulación y su alto contenido en fibra optimiza el funcionamiento del sistema digestivo (Murray, 2000). Sin embargo, no todos los géneros de nopal producen dichos efectos. En México, los más utilizados para este fin son: *Lophocereus* y *Opuntia*, en este último se pueden citar las especies: *Opuntia ficus-indica* y *Opuntia streptacantha* Lemaire (Cárdenas y col., 1998).

II.2.3.1 Origen y distribución

En la República Mexicana se reconoce como nopales a un gran número de especies del género *Opuntia* de la familia botánica *Cactaceae*. Se considera como centro de origen de este género el área del Golfo de México y el Caribe, debido a la gran variabilidad genética que se encuentra en dicha zona (Villegas y de Gante, 1995).

El nopal es endémico de América y existen 258 especies reconocidas, 100 de las cuales se encuentran en México. La mayoría de las plantaciones están asociadas a la vivienda rural o urbano rural, en general poseen entre 5 a 50 plantas. En menor escala se encuentran plantaciones destinadas a la explotación comercial, cuyas superficies oscilan entre las 3 y 20 Ha (Murray, 2000).

En nuestro país la amplia distribución como especie cultivada se encuentra limitada fundamentalmente por las bajas temperaturas. Las plantaciones y producciones más importantes, se registran en las regiones áridas y semiáridas cálidas, encontrándose en menor escala en zonas con mayores precipitaciones y de menores temperaturas (Silos, 2004).

II.2.3.2 Morfología

Los nopales son plantas carnosas, arbustivas o arbóreas, de 1 a 5 metros de altura, con tallos o ramas (cladodios) oblongadas o de otra forma, aplanadas y de color verde. En estructuras llamadas areolas presentan hojitas así como espinas grandes y pequeñas que son evidentes y características en las plantas adultas. En la parte superior de los cladodios se forman las flores rojas, purpúreas, amarillas, etc.; los frutos (tunas) son bayas ovoides carnosas de 3 a 12 cm, amarillas, rojas, anaranjadas o purpúreas y con numerosas semillas. Estas plantas son perennes y florecen principalmente de diciembre a junio (Villegas y de Gante, 1995).

II.2.3.3 Composición Química

El cuadro 2 muestra una comparación de la composición química nutrimental del nopal crudo y cocido. Algunos de los datos presentados en esta Tabla concuerdan con los que otros autores han reportado. La causa de la variabilidad de un autor a otro es que la composición química del nopal, como la del resto de los productos vegetales, depende de varios factores genéticos y ambientales, de la composición química, textura y humedad del suelo, de si está crudo o cocido, así como de la época del año; además la humedad de éste también varía según la edad del tallo (Villegas y de Gante, 1995; Cárdenas y col., 1998).

Cuadro 2. Composición química-nutrimental del Nopal (*Opuntia ficus-indica*) deshidratado crudo y cocido

Nutriente	Nopal crudo (g/100 g)	Nopal cocido (g/100 g)
Humedad *	9.82	6.69
Proteína	7.86	8.03
Extracto etéreo	1.81	1.25
Fibra cruda	5.69	5.90
Fibra dietética total	42.80	41.26
Cenizas	13.68	11.46
Azúcares reductores	1.22	1.50
Extracto libre de nitrógeno	62.14	66.67
Energía bruta, kcal/kg	3279.80	3409.00

* El contenido de humedad inicial del nopal fue de 93.8%. Los análisis practicados se hicieron al nopal parcialmente deshidratado. Todos los valores, a excepción de la humedad están expresados en base seca.

II.3 DIABETES Y NOPAL

Actualmente, el estudio de las propiedades benéficas de diferentes especies de nopal continúa siendo importante para muchos investigadores. Resulta especialmente interesante el hecho de que en los trabajos que se han realizado hasta la fecha, no se ha definido ni la dosis, ni el estado de madurez del cladodio para observar un efecto determinado, ya sea en la disminución de glucosa, colesterol o en la reducción de peso.

En 1988, Frati y colaboradores demostraron que en individuos sanos, tanto la administración de 100 g como de 500 g de tallos de nopal *O. streptacantha* Lemaire logran reducir en proporción similar la elevación de la glucemia que sigue a la ingestión de 75 g de glucosa, es decir, no hay una diferencia significativa entre las dos concentraciones. Por otra parte, los resultados obtenidos en un estudio realizado en personas con diabetes tipo II, sugieren que la acción hipoglucemiante aguda de *O. streptacantha* Lem. está directamente relacionada con la dosis administrada (Figura 3), ya que el efecto es apenas notable con 100 g, pero muy significativo con 300 g de nopal (Frati y col., 1989a).

Cabe mencionar que en ninguno de los estudios citados se especifica el estado de madurez del cladodio, el cual podría tener un efecto significativo, ya que su composición química también está en función de este parámetro. Por ejemplo, al incrementarse el estado fenológico del cladodio de nopal se incrementa el contenido de fibra insoluble. La composición de las fibras es importante para el tipo de parámetros que se deseen controlar: la pectina, los mucílagos y las gomas reducen algunos lípidos séricos (colesterol y triglicéridos) y la glucemia; la celulosa reduce la glucemia, pero tiene poca acción sobre los lípidos; y la lignina tiene afinidad por las sales biliares y el colesterol, pero es un compuesto poco homogéneo y de efectos menos predecibles (Frati y col., 1983). En base a esta información y debido a que el nopal contiene una gran cantidad de fibra soluble e

insoluble, se esperaría que además de controlar los niveles de glucosa regule las concentraciones de triglicéridos sanguíneos.

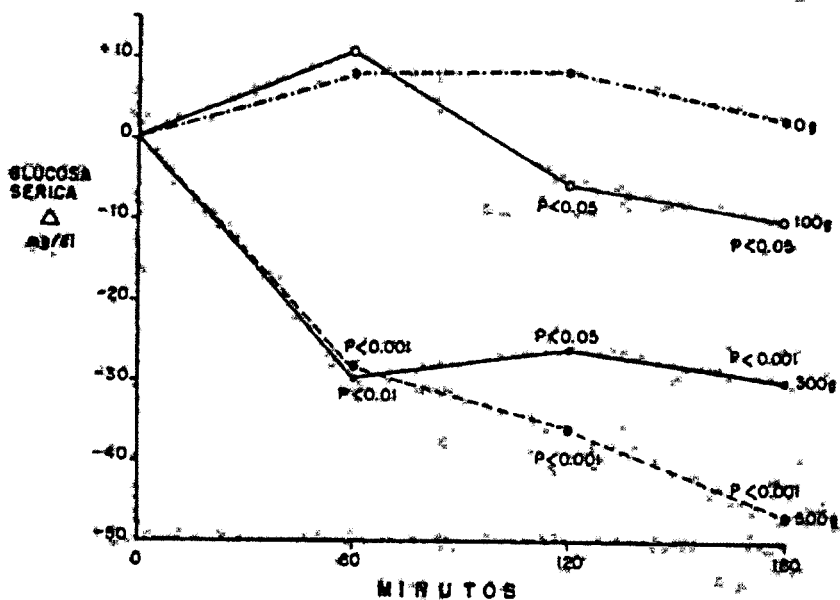


Figura 3. Modificaciones de la glucemia con la ingestión de diferentes dosis de *Opuntia streptacantha* Lem. expresadas como la diferencia respecto al valor inicial

En cuanto a la forma en que ha de administrarse el nopal, existe una serie de recomendaciones para los preparados de éste, algunos autores mencionan la administración vía oral de los tallos asados (Fрати y col., 1990). Otras recetas incluyen desde tomar los tallos crudos del nopal machacados en agua, hasta beber sus jugos o extractos. En tiempos modernos una forma práctica de usar este remedio es mediante la preparación de licuados de los cladodios tiernos del nopal (Fрати y col., 1989b; Cárdenas y col., 1998).

Uno de los principales problemas en los estudios realizados hasta el momento es que no se tiene control sobre la especie utilizada así como el estado de madurez

del cladodio, por lo cual sería importante considerar estas variables en las investigaciones realizadas con nopal. Así mismo, es importante realizar estudios en animales sanos y diabéticos, controlando la variedad de nopal y su estado fenológico.

III. HIPÓTESIS

El cladodio de nopal ejerce una acción hipoglucemiante en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina, sin mostrar efecto alguno en animales sanos. Además, debido al control que presenta sobre los niveles de glucosa, éste podría traer como consecuencia una mejora en la concentración de triglicéridos en el suero de ratas diabéticas.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la capacidad hipoglucemiante y antihiperглиcémica del cladodio de nopal comercial (*Opuntia ficus-indica*) en ratas sanas y diabéticas.

ESPECÍFICOS

- Evaluar el efecto hipoglucemiante de diferentes dosis de cladodio de nopal en ratas sanas.
- Determinar la capacidad antihiperглиcémica del nopal en ratas sanas Wistar y Sprague Dawley.
- Comparar la actividad hipoglucemiante aguda del nopal con un fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes.
- Evaluar el efecto de la administración subcrónica *ad libitum* y dosis única de nopal en animales normoglicémicos y diabéticos.

V. METODOLOGÍA

V.1 MATERIALES

V.1.1 Animales

Para todos los experimentos se utilizaron ratas macho Wistar de 250 a 300 g de peso corporal. Dichos animales se adquirieron en el Bioterio del CINVESTAV-México y, antes de iniciar los experimentos, fueron sometidos a un periodo de adaptación de una semana bajo ciclos de luz-oscuridad de 12 horas y con consumo libre de agua y alimento.

V.1.2 Nopal

El nopal *Opuntia ficus-indica* se adquirió en el huerto nopalero de Cerritos, municipio de Tequisquiapan. Se clasificó en base a su peso húmedo y se trabajó con el cladodio de 140 - 170 g, dicho estado de madurez es el que corresponde al nopal de mayor consumo.

V.2 MÉTODOS

V.2.1 Cuantificación de Glucosa

La glucosa se cuantificó en un glucómetro de la marca ROCHE utilizando tiras reactivas de la misma marca. La muestra de sangre se obtuvo de la vena caudal de las ratas en estado de ayuno.

V.2.2 Determinación de glucosa en ayuno (hipoglucemia)

Los animales se dejaron en ayuno por un mínimo de 8 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se les administró el licuado de nopal por vía intragástrica en la

concentración correspondiente. La cantidad de licuado administrada a cada rata se calculó en base a su peso corporal.

La toma de muestras se realizó a los 0, 60, 120, 180 y 240 minutos. En cada experimento se incluyó un grupo control al que únicamente se le administró 3 mL de agua por vía intragástrica.

V.2.3 Curva de tolerancia a la glucosa (antihiperглиcemia)

Transcurrido un ayuno mínimo de 8 horas, a los animales se les administró por vía intragástrica una dosis de nopal y posteriormente una solución de glucosa al 25% a una concentración de 3 g/Kg de peso para simular la ingesta de alimento.

La toma de muestras se realizó a los 0, 30, 60, 120, y 180 minutos. Al grupo control se le administró 3 mL de agua y la carga correspondiente de glucosa.

V.2.4 Inducción de diabetes

Se inyectó a ratas Wistar macho bajo condiciones de ayuno una dosis única de estreptozotocina de 45 mg/Kg de peso por vía intraperitoneal.

La cuantificación de glucosa en ayuno se realizó 2 días después de la inyección considerando diabéticas a todas aquellas ratas que presentaron niveles de glucosa mayores a 180 mg/dL.

La estreptozotocina se preparó en buffer de citratos 0.1 M con pH de 4.5.

V.2.5 Determinación de triglicéridos

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción cardíaca de las ratas previamente anestesiadas. Posteriormente, la sangre se centrifugó para recuperar

el suero, en el cual se cuantificó la concentración de triglicéridos, utilizando el kit de Sera-Pak Plus de Bayer.

V.2.6 Experimentos cortos

V.2.6.1 Selección de la dosis de licuado de nopal con mayor capacidad hipoglucemiante en animales sanos

Para esta fase se trabajó con cuatro grupos de animales sanos, los cuales fueron clasificados de la siguiente manera: 1) grupo control, 2) nopal (1.43 g/Kg de peso), 3) nopal (4.28 g/Kg de peso) y 4) nopal (7.14 g/Kg de peso), lo que equivale al consumo de 100, 300 y 500 g, respectivamente, por una persona adulta.

V.2.6.2 Capacidad antihiper glucémica del nopal en ratas sanas Wistar y Sprague Dawley

Una vez que se eligió la concentración de mayor efecto hipoglucemiante, se evaluó dicha dosis en ratas sanas Wistar y Sprague Dawley realizando una curva de tolerancia a la glucosa.

V.2.6.3 Comparación de la actividad hipoglucemiante aguda del licuado de nopal con un fármaco

Se utilizaron 3 grupos de ratas Wistar diabéticas con diferente tratamiento: 1) grupo control, 2) nopal 4.28 g/Kg de peso y 3) fármaco (Glibenclamida) 3 mg/Kg de peso.

V.2.7 Experimento largo

En este estudio se trabajó con 6 grupos formados por 6 animales. Los grupos se clasificaron de la siguiente manera: 1) diabéticos control, a los cuales se les administró por vía intragástrica 3 mL de agua; 2) diabéticos tratados con licuado de

nopal por vía intragástrica (4.28 g/Kg); 3) diabéticos tratados con licuado de nopal *ad libitum* (4.28 g/Kg); 4) sanos control tratados de la misma manera que el grupo 1; 5) sanos tratados con licuado de nopal por vía intragástrica (4.28 g/Kg); y 6) sanos tratados con licuado de nopal *ad libitum* (4.28 g/Kg).

La administración por vía intragástrica se realizó en ayuno. La ingesta de agua y alimento fue libre para todos los grupos.

Cada semana se realizó la determinación de glucosa y se registró la ganancia de peso corporal, así como el consumo de agua y alimento.

Al finalizar el experimento se tomaron muestras de sangre del corazón para realizar la determinación de triglicéridos.

V.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se realizó el análisis de varianza (ANOVA) a un nivel de confianza de 90, 95 y 99% y se llevó a cabo el análisis de comparación de medias aplicando la prueba de Dunnet para comparar los tratamientos con respecto a un control. Los resultados son expresados en mg/dL como media \pm SEM.

VI. RESULTADOS

VI.1 Selección de la dosis de licuado de nopal con mayor capacidad hipoglucemiante en animales sanos

Este estudio se realizó en ratas Wistar normoglicémicas, en las cuales se probaron tres diferentes concentraciones de licuado de nopal y se compararon contra un grupo control. Las dosis probadas fueron 1.43, 4.28 y 7.14 g/Kg de peso.

Para la dosis de 1.43 g/Kg no hubo diferencia significativa con respecto al control; sin embargo, para la dosis de 4.28 g/Kg se observó un decremento del 28% ($p < 0.01$) y del 32% ($p < 0.05$) a los 60 y 120 minutos, respectivamente. También hubo diferencia significativa en la dosis más alta (7.14 g/Kg); a los 60 minutos se presentó una disminución del 33% y a los 120 de 38%, siendo ambas significativas ($p < 0.1$) con respecto al control (Figura 4).

VI.2 Capacidad antihiperглиcémica del nopal en ratas sanas Wistar y Sprague Dawley

Con la dosis de 4.28 g/Kg de peso, que fue la que tuvo el mayor efecto hipoglucemiante, se realizó una curva de tolerancia a la glucosa en ratas normoglicémicas Wistar y Sprague Dawley. La comparación entre las dos cepas de animales se basa en los resultados contradictorios reportados sobre la capacidad de esta cactácea para regular los niveles de glucosa en animales sanos.

Para las ratas Wistar normoglicémicas se observó una hiperglicemia significativa a los 30, 60 y 120 minutos. Para el grupo control los niveles de glucosa fueron de 135.8 ± 1.4 mg/dL al minuto 30, 142.8 ± 2.2 mg/dL al minuto 60 y 162.0 ± 1.5 mg/dL al minuto 120.

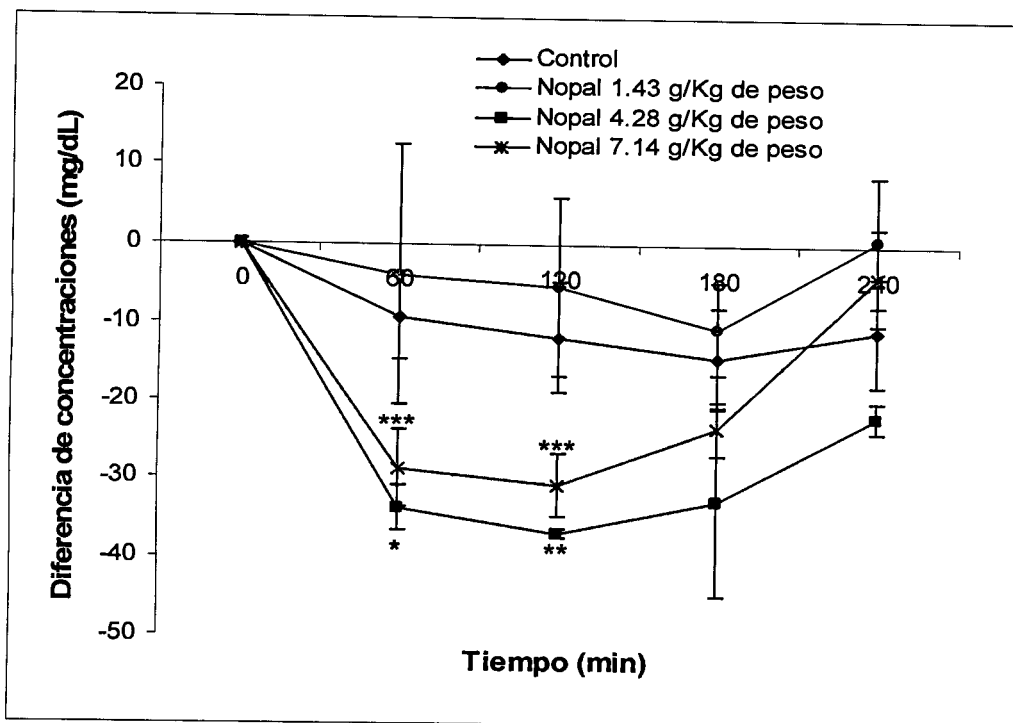


Figura 4. Efecto de diferentes dosis de licuado de nopal sobre la glucosa en ayuno de ratas Wistar normoglicémicas.

Los datos se presentan como la diferencia de la concentración de glucosa respecto al valor inicial \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

*** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.1$.

Para el grupo tratado fueron de 147.0 ± 1.0 mg/dL al minuto 30, 152.0 ± 2.9 mg/dL al minuto 60 y 173.5 ± 2.5 mg/dL al minuto 120 (Figura 5).

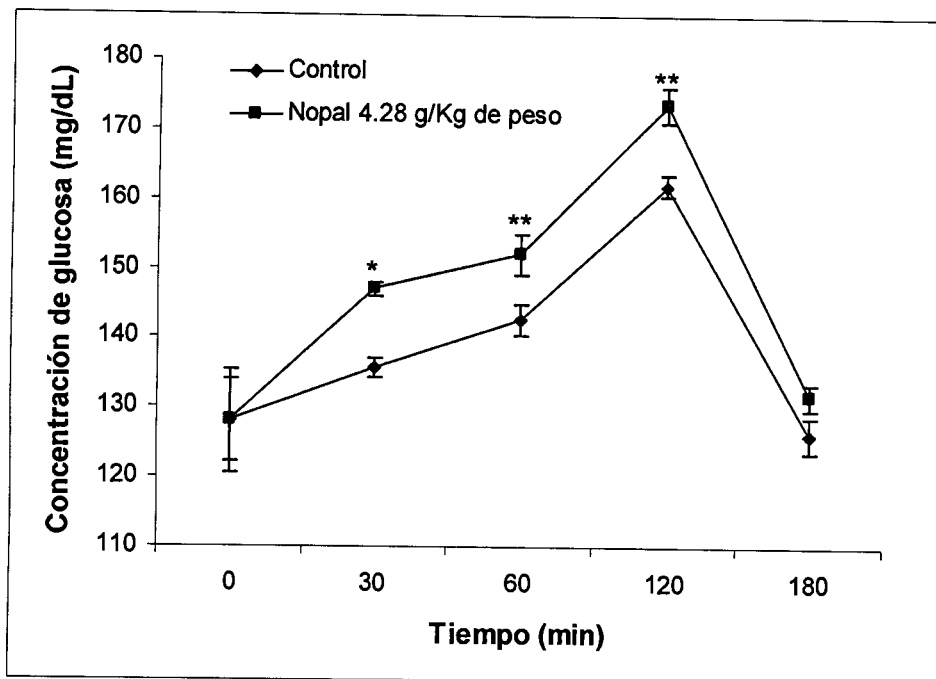


Figura 5. Curva de tolerancia a la glucosa en ratas Wistar normoglicémicas tratadas con licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso).

Los datos son presentados como la concentración de glucosa \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

En las ratas normoglicémicas Sprague Dawley los resultados fueron distintos (Figura 6), se obtuvo diferencia significativa de los niveles de glucosa, presentando mayor concentración de glucosa el grupo control comparado con el tratado con una diferencia de 21.3 mg/dL al minuto 60 ($p < 0.05$) y 24.0 mg/dL al minuto 120 ($p < 0.01$). En la primera hora los niveles de glucosa para el grupo control fueron de

171.3 ± 5.5 mg/dL contra 150.0 ± 2.6 mg/dL del grupo tratado y en la segunda hora 143.0 ± 2.5 mg/dL para el control contra 119.0 ± 2.0 mg/dL del grupo tratado.

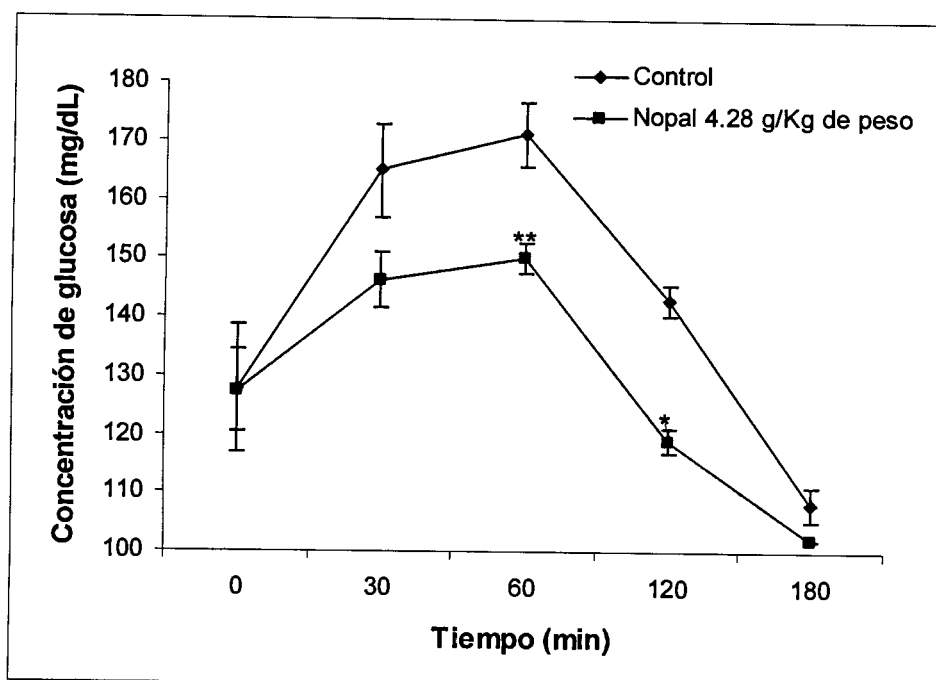


Figura 6. Curva de tolerancia a la glucosa en ratas Sprague Dawley normoglicémicas tratadas con licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso).

Los datos son presentados como la concentración de glucosa ± SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

VI.3 Comparación de la actividad hipoglucemiante aguda del licuado de nopal con un fármaco

Utilizando como marcador los niveles de glucosa en ayuno, se comparó en animales diabéticos, el efecto del licuado de nopal con un fármaco, el cual es utilizado en el tratamiento de la diabetes y tiene la capacidad de incrementar la secreción de insulina por el páncreas, mejorar la respuesta de la insulina en los

tejidos periféricos y disminuir la producción de glucosa por el hígado. En ambos grupos de estudio se presentó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al control a los 120, 180 y 240 minutos.

En el grupo control las concentraciones de glucosa fueron de 275.8 ± 0.6 mg/dL a los 120 minutos, 275.8 ± 0.7 mg/dL a los 180 minutos y 258.7 ± 2.8 mg/dL a los 240 minutos (Figura 7). En el grupo tratado con el licuado de nopal los niveles de glucosa fueron de 217.0 ± 3.0 mg/dL a los 120 minutos, 223.0 ± 4.0 mg/dL a los 180 minutos y 229.5 ± 7.5 mg/dL a los 240 minutos, obteniendo disminución estadísticamente significativa con $p < 0.01$, $p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente. El grupo al que se le administró el fármaco presentó niveles de glucosa de 208.7 ± 9.9 mg/dL a los 120 minutos, 227.5 ± 13.5 mg/dL a los 180 minutos y 241.0 ± 7.0 mg/dL a los 240 minutos, con diferencias estadísticamente significativas de $p < 0.01$, $p < 0.05$ y $p < 0.1$, respectivamente.

VI.4 Efecto de la administración subcrónica *ad libitum* y dosis única de nopal en ratas normoglicémicas y diabéticas

Cuando un medicamento se consume por un largo periodo de tiempo, puede ser que el organismo genere cierta tolerancia hacia éste y, por lo tanto, que ya no presente ningún beneficio a la salud. Para poder determinar si dicho efecto es también producido por el consumo de nopal, se evaluó su administración durante tres semanas utilizando 3 grupos de ratas Wistar diabéticas y 3 grupos de ratas Wistar sanas, con 6 animales por grupo. Los grupos controles fueron tratados solamente con agua, los grupos intubados con licuado de nopal por vía intragástrica y los otros grupos con licuado de nopal *ad libitum*.

Los parámetros a medir fueron: concentración de glucosa, peso corporal de los animales, consumo de agua y alimento, y nivel de triglicéridos en suero.

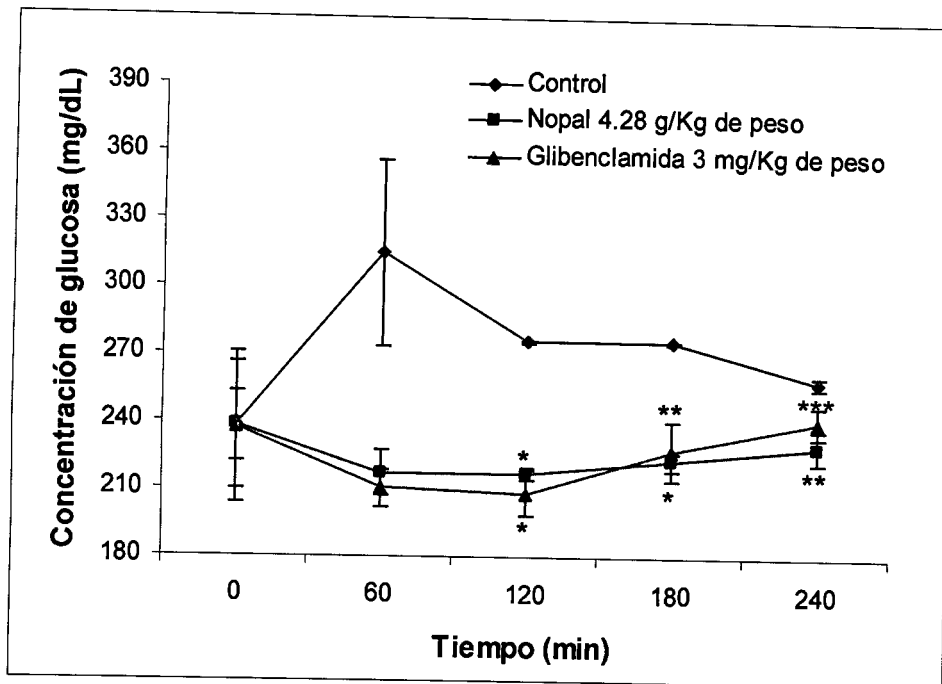


Figura 7. Comparación del efecto del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) con la Glibenclamida (3 mg/Kg de peso), sobre la glucosa en ayuno de ratas Wistar diabéticas.

Los datos son presentados como la concentración de glucosa \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

*** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.1$.

VI.4.1 Efecto del licuado de nopal sobre la concentración de glucosa

La administración subcrónica del licuado de nopal no tuvo ningún efecto sobre animales sanos, contrario a los resultados obtenidos en los experimentos agudos que se realizaron en ratas Wistar normoglicémicas los cuales presentaron disminución de los niveles de glucosa sanguínea. Sin embargo, los animales diabéticos si mostraron niveles de glucosa menores al compararlos con su respectivo grupo control (Figura 8).

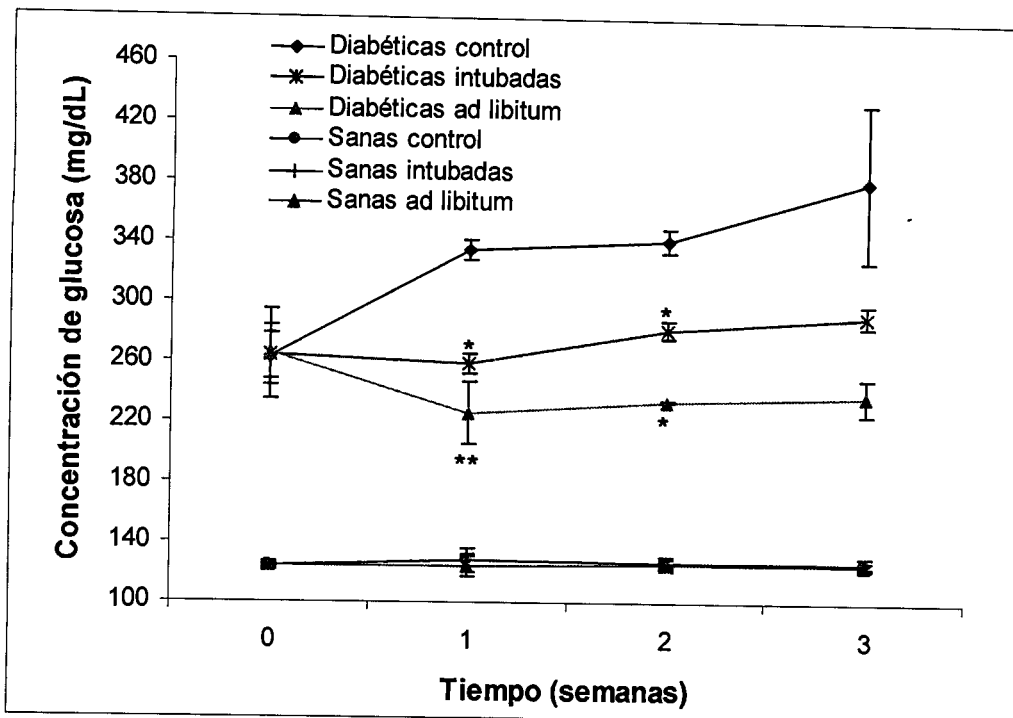


Figura 8. Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre la glucosa en ayuno de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas.

Los datos son presentados como la concentración de glucosa \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

En las ratas diabéticas intubadas las diferencias de los niveles de glucosa con respecto al control fueron de 75.7 mg/dL (23%) en la primera semana y 59.3 mg/dL (17%) en la segunda, ambos tiempos presentaron una diferencia estadística significativa con respecto al control ($p < 0.01$). Para las diabéticas *ad libitum* las concentraciones de glucosa fueron de 108.5 mg/dL (32%) en la semana 1 ($p < 0.05$) y 107.3 mg/dL (31%) en la semana 2 ($p < 0.01$).

VI.4.2 Efecto del licuado de nopal sobre el peso corporal de los animales

En la Figura 9 puede observarse que los animales sanos tienden a ganar mayor peso corporal que los animales diabéticos, dicho parámetro es indicativo de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento administrado a las ratas diabéticas logró no sólo evitar la pérdida de peso, sino que además se tuvo un aumento significativo del mismo.

El grupo diabético intubado presentó diferencia significativa a partir de la primera semana hasta la tercera con un incremento de peso del 11 ($p < 0.05$), 13 ($p < 0.01$) y 14% ($p < 0.01$), respectivamente. Para el grupo diabético *ad libitum* la diferencia significativa fue en la segunda y tercera semana, con un aumento de peso del 9% ($p < 0.1$) en la semana 2 y 11% ($p < 0.05$) en la semana 3. Las ratas sanas *ad libitum* también tuvieron diferencia desde la semana 1 hasta la semana 3, para estos el incremento fue del 11 ($p < 0.01$), 5 ($p < 0.1$) y 8% ($p < 0.01$), respectivamente.

VI.4.3 Efecto del licuado de nopal sobre el consumo de alimento

Otro parámetro importante en el desarrollo de la diabetes es la polifagia, en la cual se incrementa el consumo de alimento. Dicho parámetro se vio reflejado en este experimento, en el cual se observó diferencia de consumo entre el grupo de ratas sanas y el grupo de ratas diabéticas (Figura 10). En las ratas sanas *ad libitum* el

consumo aumentó significativamente desde la primera semana y se mantuvo hasta la tercera semana; el incremento en la semana 1 fue de 16% ($p < 0.1$), en la semana 2 de 13% ($p < 0.05$) y en la semana 3 de 33% ($p < 0.01$). Para las sanas intubadas el incremento fue de 9% ($p < 0.1$) en la tercera semana. En las diabéticas *ad libitum* hubo un decremento significativo del 22% ($p < 0.01$) en la semana 2.

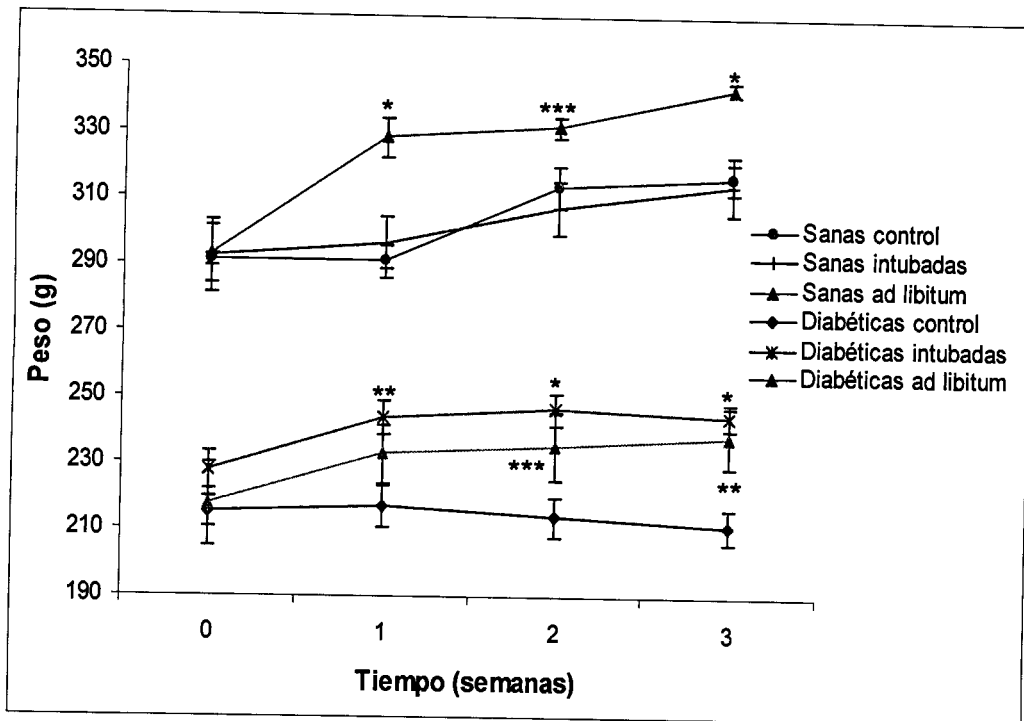


Figura 9. Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre el peso corporal de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas.

Los datos son presentados como el peso de las ratas \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

*** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.1$.

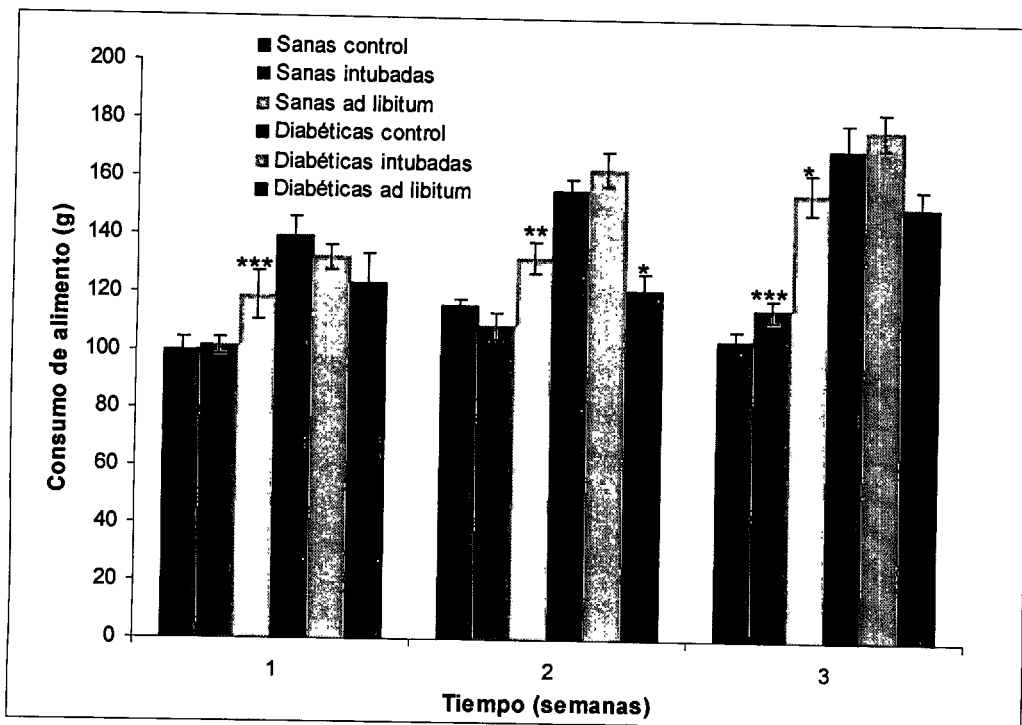


Figura 10. Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre el consumo de alimento de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas.

Los datos son presentados como la cantidad de alimento consumida \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

*** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.1$.

VI.4.4 Efecto del licuado de nopal sobre el consumo de líquido

El licuado de nopal administrado a los animales sanos no presentó ningún efecto sobre el consumo de líquido, sin embargo, para los dos grupos de animales diabéticos se observa diferencia significativa (Figura 11).

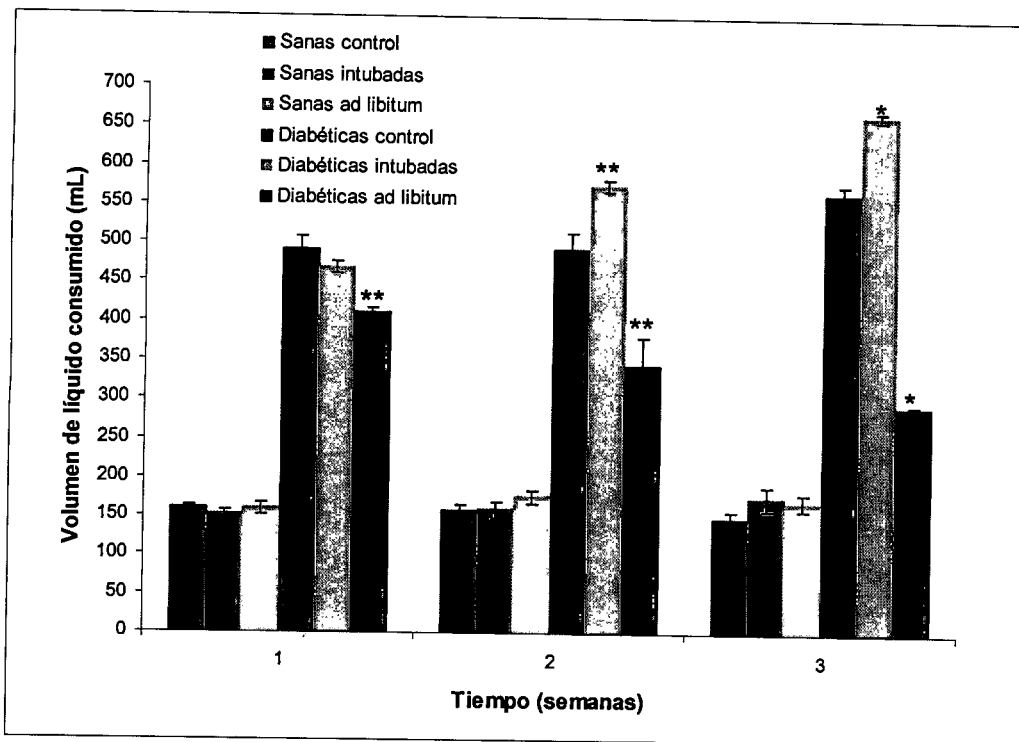


Figura 11. Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre el consumo de líquido de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas.

Los datos son presentados como el volumen de agua consumido \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

** Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.05$.

Para las ratas diabéticas intubadas el volumen de agua consumido aumentó significativamente en la segunda y tercera semana, en la semana 2 el incremento fue de 14% ($p < 0.05$) y en la semana 3 de 15% ($p < 0.01$), dicho efecto fue contrario al esperado cuando se aplica un tratamiento para la enfermedad. Sin embargo, cuando el licuado de nopal fue administrado *ad libitum* sí se observó una disminución significativa del consumo de líquido durante las tres semanas de tratamiento, en la primera semana el decremento fue de 16% ($p < 0.05$), en la segunda semana de 30% ($p < 0.05$) y en la tercera semana de 48% ($p < 0.01$).

VI.4.5 Efecto del licuado de nopal sobre la concentración de triglicéridos en suero

En la figura 12 se observa que la concentración de triglicéridos en suero es más alta en las ratas diabéticas que en las normoglicémicas.

En los animales sanos los niveles de triglicéridos se mantuvieron muy cercanos al grupo control por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa. En las ratas diabéticas, el grupo *ad libitum* fue el que presentó un decremento importante de los triglicéridos. La concentración para el grupo control diabético fue de 127.2 ± 8.0 mg/dL contra 78.2 ± 4.3 mg/dL del grupo diabético *ad libitum*, obteniéndose una diferencia del 39% con $p < 0.01$.

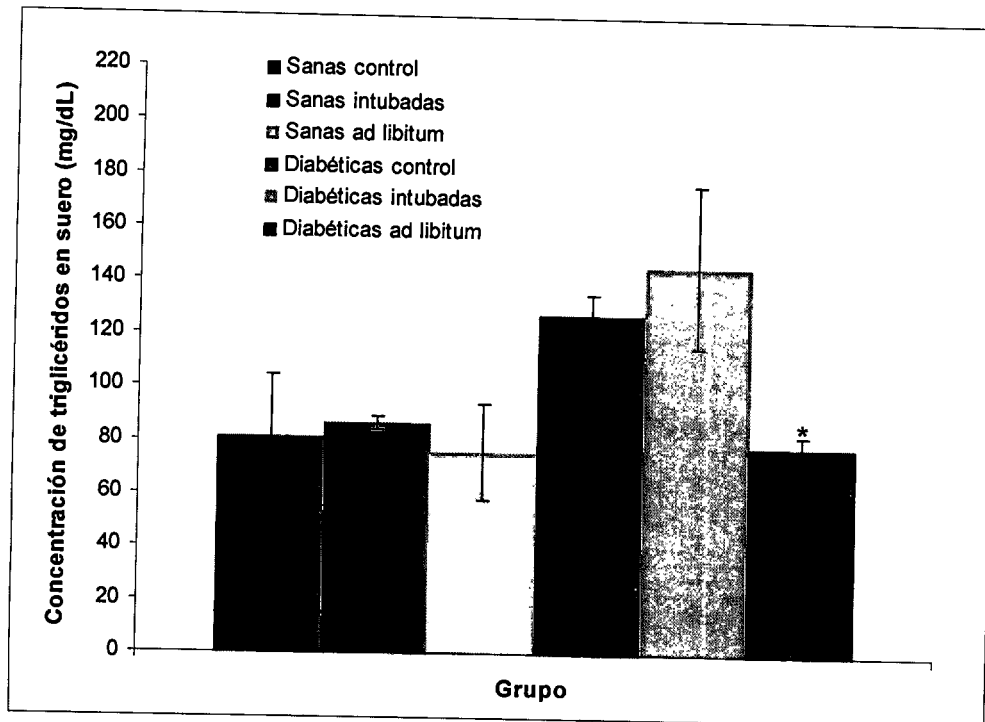


Figura 12. Efecto de la administración subcrónica del licuado de nopal (4.28 g/Kg de peso) sobre la concentración de triglicéridos en suero de ratas Wistar normoglicémicas y diabéticas.

Los datos son presentados como la concentración de triglicéridos en suero \pm SEM.

* Indica diferencia estadística significativa con respecto al control, $p < 0.01$.

VII. DISCUSIÓN

Los estudios en animales sanos demuestran que la dosis de licuado de nopal *Opuntia ficus-indica* está en relación directa con la acción hipoglucemiante aguda, ya que para 1.43 g/Kg de peso, equivalente al consumo de 100 g de nopal por una persona adulta, no se observa ningún efecto, mientras que en las de 4.28 y 7.14 g/Kg de peso, equivalente al consumo de 300 y 500 g de nopal por una persona adulta, respectivamente, el descenso de la glucosa es más notorio y presenta diferencia significativa en ambas dosis, siendo ligeramente mayor la primera. En otro estudio realizado en el laboratorio, utilizando animales sanos, y diferentes tamaños de cladodios y dosis, los resultados fueron similares, ya que también se obtuvo una disminución significativa de la glucosa sanguínea. Es importante mencionar, que hasta el momento, los resultados de otros investigadores indican que en personas sanas el licuado de nopal no posee ningún efecto sobre la glucemia basal y que además esto no se ve modificado con la variación de las dosis, aunque esto no es así para personas diabéticas, ya que en éstas la capacidad hipoglucemiante del nopal sí está en función de la dosis administrada (Fрати y col., 1989a).

Cuando el licuado de nopal fue administrado a ratas Wistar normoglicémicas seguido de una solución de glucosa, el efecto no fue el esperado, ya que en lugar de un descenso de la glucemia se observó un incremento. A pesar de que dicho aumento presentó diferencia significativa, ésta no fue tan elevada e incluso podría atribuirse al estrés que se ocasiona a los animales por la forma en que se les administra el tratamiento o a los mismos carbohidratos contenidos en el nopal (Fрати y col., 1989c). Al realizar el mismo experimento en ratas Sprague Dawley normoglicémicas los resultados fueron contrarios, ya que hubo una disminución estadísticamente significativa en los niveles de glucosa. En otras investigaciones realizadas, esta acción se ha atribuido a la presencia de fibras dietéticas en el nopal. Los mecanismos que explican el efecto de la fibra sobre la velocidad de liberación de la glucosa a la corriente sanguínea pueden ser varios: 1) entre más

fibra, aumenta el volumen de los alimentos ingeridos (y a veces su consistencia) y por lo tanto el tiempo que tarda la ingestión, 2) impedimento físico del paso de la glucosa a través de la pared del intestino, 3) disminución del acceso de la glucosa a los puntos de activación hormonal situados a lo largo del tracto digestivo por efecto del material fibroso y voluminoso y 4) las fibras podrían atrapar directamente a los glúcidos y disminuir su disponibilidad para la ingestión o absorción. Es importante mencionar que algunos efectos de las fibras dietéticas dependen de la cantidad ingerida, de su proporción y estado físico (Fрати y col., 1988; Gibney, 1990).

La diferencia mostrada entre las ratas Wistar y las Sprague Dawley puede deberse a la diferencia en el metabolismo de cada una de ellas.

En los animales diabéticos el efecto hipoglucemiante agudo del nopal no puede atribuirse a la fibra, debido a que en este experimento no hubo administración de glucosa por vía oral. Estos resultados concuerdan con un estudio realizado por Frати y col. (1989a), el cual sugiere que al parecer el nopal posee dos formas de acción, una que está mediada por fibras dietéticas y la otra es la hipoglucemiante aguda de mecanismos aún desconocidos. Por lo anterior, puede suponerse que el efecto del nopal es a nivel de la cascada de señalización de la insulina, incluso que podría estar actuando como insulina o incrementando la liberación de ésta del páncreas.

La administración subcrónica del licuado de nopal *Opuntia ficus-indica* en dosis de 4.28 g/Kg de peso produjo un decremento significativo de los niveles de glucosa en las ratas diabéticas, siendo mayor en las ratas tratadas *ad libitum*. A pesar de que en los experimentos agudos realizados en ratas Wistar normoglicémicas se obtuvo disminución de la glucemia parece ser que el consumo continuo de nopal no presenta ningún efecto y que la acción aparece sólo en condiciones de hiperglicemia, ya sea inducida para individuos sanos o en casos de diabetes, tal como lo expresa un estudio de Frати y col. (1991a). Alarcón y col. (1998) mencionan que algunas plantas antidiabéticas sólo presentan actividad hipoglucemiante

cuando son administradas en estudios crónicos, debido a que las concentraciones alcanzadas en el organismo son mayores, lo cual explica el hecho de que las ratas diabéticas *ad libitum* tuvieran un descenso mayor de la glucemia.

Una anomalía del metabolismo de la glucosa en la diabetes consiste en la disminución casi completa de la conversión de la glucosa en ácidos grasos por la vía del acetil-CoA. En las personas sanas hasta un tercio del total de glúcidos ingeridos pueden convertirse en ácidos grasos y por lo tanto en triacilglicéridos en el hígado y en los depósitos de grasa. La aceleración de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos glucogénicos y la inhibición de la síntesis de ácidos grasos a partir de glucosa ocasionan una pérdida excesiva de peso característica de la enfermedad. En ambos grupos de ratas diabéticas tratadas se observó un incremento significativo de peso, mientras que en el grupo diabético control un descenso de éste. El peso de las ratas sanas *ad libitum* también aumentó significativamente, sin embargo, esto podría ser causa del aumento en el consumo de alimento.

La pérdida constante de glucosa por la orina de los diabéticos, gran parte de la cual se forma a expensas de los aminoácidos ingeridos, o de la proteína corporal, explica la permanente sensación de hambre y por ende la polifagia (Lehninger, 1995). En las ratas diabéticas *ad libitum* hubo una disminución significativa en el consumo de alimento, mientras que en las ratas diabéticas intubadas no se presentó este efecto. La razón de este descenso podría ser que las ratas diabéticas *ad libitum* consumían el licuado de nopal durante todo el día y por lo tanto el efecto de éste permanecía por más tiempo provocando una rápida sensación de saciedad ocasionada por la gran cantidad de fibra contenida en dicha cactácea, ya que una de las propiedades más fácilmente demostrables de la fibra es su capacidad para absorber agua hinchándose (Gibney, 1990). Por otra parte, en las ratas sanas intubadas y *ad libitum* el licuado de nopal originó un efecto contrario, debido a que hubo un incremento significativo en el consumo de alimento. Por la eficiencia en el metabolismo de los animales sanos, es posible que

la rápida sensación de saciedad en estos ocasionara la necesidad de alimento en menos tiempo y por lo tanto hubiera mayor consumo.

En el consumo de líquido no hubo diferencia estadísticamente significativa para los animales sanos, mientras que para las ratas diabéticas *ad libitum* el consumo disminuyó significativamente y para las ratas diabéticas intubadas aumentó significativamente. El menor efecto del licuado de nopal que se observa para las ratas diabéticas intubadas también puede deberse al estrés ocasionado por la administración del tratamiento por vía intragástrica. En este tipo de situaciones se estimula la producción de ACTH por la hipófisis anterior, seguido en minutos por un gran aumento de la secreción corticosuprarrenal de cortisol. El cortisol tiene efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos: estimula la gluconeogénesis en el hígado y disminuye la utilización de la glucosa por las células. Por otra parte, la estimulación de la médula suprarrenal, por fibras del sistema nervioso simpático, produce adrenalina y noradrenalina. La adrenalina estimula la degradación de glucógeno a glucosa sanguínea en el hígado e inhibe la síntesis del mismo, dirigiéndose así todos los restos de glucosa disponibles y sus precursores hacia la producción de glucosa libre (Greenspan y Strewler, 1998). Todas estas respuestas ocasionadas por el estrés pudieron provocar un aumento en los niveles de glucosa sanguíneos y con ello eliminar el efecto que el nopal pudo causar.

La grasa en forma de triglicéridos es la forma más eficiente para almacenar energía. Cuando los hidratos de carbono se agotan, los triglicéridos son el primer recurso para ser utilizados. Debido a la deficiencia metabólica por la cual se caracteriza la diabetes, a pesar de que existe una gran cantidad de glucosa circulante, ésta no es utilizada, por lo que el organismo tiene que recurrir al almacén de grasa (Greenspan y Strewler, 1998). La disminución de triglicéridos en las ratas diabéticas *ad libitum* puede ser causa de la capacidad de ciertas fibras de absorber sales biliares, las cuales son necesarias para la absorción intestinal de lípidos, o también porque acelera el tránsito intestinal, reduciendo de modo variable la absorción de grasas. Por otro lado, se propone que el nopal puede ejercer una

acción similar a la insulina y regular el almacén de triglicéridos al incorporar más glucosa al interior de los adipositos, lo que a su vez provoca reesterificación de ácidos grasos provenientes de triglicéridos sanguíneos y, por lo tanto, disminución de estos en circulación.

VIII. CONCLUSIONES

El efecto hipoglucemiante agudo del licuado de nopal en ratas sanas está en relación directa con la dosis administrada.

La actividad antihiper glucémica del nopal en ratas sanas está en función de la cepa de animal utilizada.

El nopal ejerce su acción no solamente a nivel gastrointestinal, sino también tiene la capacidad de modular el metabolismo de glucosa endógeno.

El consumo prolongado de licuado de nopal tiene mayor efecto en la diabetes cuando éste se ingiere a lo largo del día que cuando es administrado en una sola dosis en ayuno.

El licuado de nopal disminuye los síntomas de la diabetes, así como los niveles de triglicéridos que son los principales responsables de las complicaciones cardiovasculares presentadas en esta enfermedad.

El licuado de nopal tiene un efecto significativo en el control de los niveles de glucosa, sin embargo, la disminución no produce concentraciones sanguíneas similares a los animales sanos, por lo tanto sólo puede ser usado como un coadyuvante en el tratamiento de la diabetes.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Alarcon, A. F., Banderas, D. T., Gutierrez, L. A., Vazquez, C. L., Flores, S. J., Roman, R. R. 2003.** Study of the anti-hyperglycemic effect of anti-diabetic plants in rabbits with impaired glucose tolerance. Proceeding of the Western Pharmacology Society. Vol. 46: 148-152.
- Alarcon, A. F., Román, R. R., Perez, G. S., Aguilar, C. A., Contreras, W. C., Flores, S. J. 1998.** Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. Journal of Ethnopharmacology. Vol. 61: 101-110.
- Ángel, M. G., Ángel, R. M. 2000.** Interpretación Clínica del Laboratorio. 6ª. ed. Panamericana, Colombia: 255-259.
- Cárdenas, M. M., Serna, S. S., Velazco de la Garza, J. 1998.** Efecto de la ingestión de nopal crudo y cocido (*Opuntia ficus indica*) en el crecimiento y perfil de colesterol total, lipoproteína y glucosa en sangre de ratas. Nutrición. Vol. 48: 316-323.
- Figuerola, D. 1999.** Diabetes. 3ª. ed. Masson, Barcelona: 26-27, 29-35.
- Flórez, J. 2000.** Farmacología Humana. 3ª. ed. Masson, Barcelona: 927-940
- Frati, M. A., Fernández, H. J., De la Riva, H., Ariza, A. R., Torres, M. C. 1983.** Efecto del nopal (*Opuntia sp.*) sobre los lípidos séricos, la glucemia y el peso corporal. Archivos de Investigación Médica. Vol. 14: 117-123.
- Frati, M. A., Quiroz, L. J., Altamirano, B. P., Bañales, H. M., Islas, A. S., Ariza, A. R. 1988.** Efecto de diferentes dosis de nopal (*Opuntia streptacantha* Lemaire) en la prueba de tolerancia a la glucosa en individuos sanos. Archivos de Investigación Médica. Vol. 19: 143-147.
- Frati, M. A., Del Valle, M. L., Ariza, A. R., Islas, A. S., Chávez, N. A. 1989a.** Acción hipoglucemiante de diferentes dosis de nopal (*Opuntia streptacantha* Lemaire) en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Archivos de Investigación Médica. Vol. 20: 197-201.
- Frati, M. A., Altamirano, B. E., Rodríguez, B. N., Ariza, A. R., López, L. R. 1989b.** Acción hipoglucemiante de *Opuntia streptacantha* Lemaire: investigación con extractos crudos. Archivos de Investigación Médica. Vol. 20: 321-325.

- Frati, M. A., De León, C., Ariza, A. R., Bañales, H. M., López, L. R., Lozoya, X. 1989c.** Influencia de un extracto deshidratado de nopal (*Opuntia ficus indica mill.*) en la glucemia. Archivos de Investigación Médica. Vol. 20: 211-216.
- Frati, M. A., Licona, Q. R., Ariza, A. R., López, L. R., Chávez, N. A. 1990.** Acción de *Opuntia streptacantha* en individuos sanos con hiperglucemia inducida. Archivos de Investigación Médica. Vol. 21: 99-102.
- Frati, M. A., Gordillo, B. E., Altamirano, P., Ariza, R., Cortés, F. R., Chávez, N. A., Islas, A. S. 1991a.** Influence of nopal intake upon fasting glycemia in type II diabetics and healthy subjects. Archivos de Investigación Médica. Vol. 22: 51-56.
- Frati, A. C., Xilotl, D. N., Altamirano, P., Ariza, R., López, L. R. 1991b.** The effect of two sequential doses of *Opuntia streptacantha* upon glycemia. Archivos de Investigación Médica. Vol. 22: 333-336.
- Gibney M.J. 1990.** Nutrición, dieta y salud. Acribia, España: 27-39.
- Goldstein, B. J., Müller-Wieland, D. 2003.** Textbook of Type 2 Diabetes. Martin Dunitz, España: 355-370.
- González V. C. 1998.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2 en México. Medicina Interna de México, México: 5-7.
- Goodman, G. A. 1996.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª. ed. McGraw-Hill, México: 1581-1607.
- Greenspan, F. S., Stewler, G. J. 1998.** Endocrinología Básica y Clínica. 4a. ed. Manual Moderno, México: 677-688
- Guyton, A. C. 1999.** Tratado de Fisiología Médica. 9ª. ed. McGraw-Hill, México: 939-946, 1047-1077.
- Henry, J. B. 1991.** Diagnóstico Clínico por el Laboratorio. 8ª. ed. Salvat, México: 216-219, 511.
- Kuri, M. P. 2001.** La Diabetes en México. Investigación y Desarrollo. Periodismo de Ciencia y Tecnología.
- Lehninger, A. 1995.** Bioquímica. 2ª. ed. Omega, Barcelona: 828-832, 839-863.
- Lozano, R.** Efectos de la CIE-10 en las Estadísticas de Diabetes Mellitus en México. 1-12.

- Mathews, C., Van Holde, K. 2001.** Bioquímica. 2ª. ed. McGraw-Hill, España: 911-912, 916-918, 935.
- Montgomery, D. C. 1991.** Diseño y Análisis de Experimentos. 1ª. ed. Iberoamericana, México: 70-72.
- Murray, G. 2000.** www.giga.com/~mag/EI%20Poder%20del%20Nopal.htm.
- Nelson, D., Cox, M. 2000.** Lehninger Principles of Biochemistry. 3ª. ed. Worth Publishers, New York: 722-739, 788-790.
- Olefsky, J. M. 1991.** Tratado de Medicina Interna. McGraw-Hill, España: 1510-1533.
- Qureshi, A. A., Sami, S. A., Khan F. A. 2002.** Effects of stabilized rice bran, its soluble and fiber fractions on blood glucose levels and serum lipid parameters in humans with diabetes mellitus types I and II. Journal of Nutritional Biochemistry. Vol. 13: 175-187.
- Roman, R. R., Flores, S. J., Alarcon, A. F. 1995.** Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. Journal of Ethnopharmacology. Vol. 48: 25-32.
- Roman, R. R., Flores, S. J., Partida, H. G., Lara, L. A., Alarcón, A. F. 1991.** Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. Archivos de Investigación Médica. Vol. 22: 87-93.
- Rullan, B. A. 2000.** Alimentos funcionales. Congreso Nacional: Una visión nutricional de la Tecnología de Alimentos. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Memorias.
- Silos, E. H. 2004.** Proceso de maduración del fruto y pruebas de integración de genes en nopal (*Opuntia spp*). Querétaro, Qro. Universidad Autónoma de Querétaro. Tesis para obtener el título de Doctor en Ciencias de los Alimentos. 4-6.
- Stryer, L. 1990.** Bioquímica. 3ª. ed. Reverté, Barcelona: 647-648.
- Trejo, G. A., Gabriel, O. G., Puebla, P. A., Huízar, C. M., Munguía, M. M., Mejía, A. S., Calva, E. 1996.** A purified extract from prickly pear cactus (*Opuntia fuliginosa*) controls experimentally induced diabetes in rats. Journal of Ethnopharmacology. Vol. 55: 27-33.
- Villegas y de Gante, M. 1995.** El nopal como alimento tradicional mexicano. Cuadernos de Nutrición. Vol. 18: 14-15.