

Efecto hipoglucemiante y nefroprotector de *Olea europea*, *Moringa oleifera* y *Chicorium intibus* var en un modelo experimental de diabetes mellitus

Quijano Pérez Juana Esther¹, Segura Cobos David², García Pineda Marcial¹, Omaña Molina Maritza Aurelia¹, Guzmán Hernández Elizabeth Alejandrina^{2*}

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Carrera de Biología, Barrios 1, Col. Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, C.P. 54090, México

²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Carrera de Médico Cirujano, Barrios 1, Col. Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, C.P. 54090, México

*Autor para correspondencia: shponia2000@yahoo.com.mx

Recibido:

28/febrero/2020

Aceptado:

14/Agosto/2020

Palabras clave:

Diabetes mellitus,
plantas medicinales,
estreptozotocina

Keywords:

Diabetes mellitus,
medicinal plants,
streptozotocin

RESUMEN

La diabetes mellitus tiene una prevalencia del 14% en la República Mexicana, y la población sigue empleando en su tratamiento plantas medicinales, de las cuales se deben corroborar sus propiedades terapéuticas. Por lo que se estudiaron las propiedades hipoglucemiantes y nefroprotectoras de las hojas frescas de *Olea europea*, *Moringa oleifera*, y *Chicorium intibus* var, en un modelo de diabetes mellitus en ratas. Se trabajó con ratas machos, raza Wistar, a las que se les indujo diabetes mellitus por tratamiento con estreptozotocina 55 mg/kg, vía intraperitoneal. A partir del cuarto día se les administraron a ratas diabéticas los extractos etanólicos de las hojas frescas de las plantas (100 y 200 mg/kg, vía oral) durante 2 semanas. Por HPLC se determinaron flavonoides, ácidos fenólicos y terpenoides en los extractos. Se evaluaron la glucemia, la proteinuria y la hipertrofia renal. Los extractos de *O. europea*, *M. oleifera*, y *C. intibus* var mostraron efectos hipoglucemiantes y renoprotectores en las ratas diabéticas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus has a prevalence of 14% in the Mexican Republic, and the population continues to use medicinal plants in their treatment, of which their therapeutic properties must be corroborated. To study the hypoglycemic and nephroprotective properties of fresh leaves of *Olea europea*, *Moringa oleifera*, and *Chicorium intibus* var. in a model of diabetes mellitus in rats. Diabetes mellitus was induced in rats by treatment with streptozotocin 55 mg/kg, intraperitoneally. From the fourth day, ethanolic extracts from fresh leaves of plants (100 and 200 mg/kg, orally) were given to diabetic rats for 2 weeks. Flavonoids, phenolic acids, and terpenoids were determined by HPLC in extracts. Blood glucose, proteinuria and renal hypertrophy were evaluated. Extracts of *O. europea*, *M. oleifera*, and *C. intibus* var showed hypoglycaemic and renoprotective effects in diabetic rats.

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una alteración del metabolismo de los carbohidratos caracterizada por niveles elevados de glucosa sanguínea o hiperglicemia (Roden et al., 2016), la cual es asociada con daño y disfunción de varios órganos incluyendo ojos, riñones, nervios, vasos sanguíneos y corazón (OMS, 2012). Además, esta enfermedad es un factor condicionante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como infarto del corazón y accidente vascular cerebral (De Fronzo, 2004; OMS, 2012).

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, la prevalencia representa a poco más de 6.4 millones de personas que se sabían afectadas por la enfermedad en México en 2012. Esta tendencia creciente concuerda con las proyecciones para prevalencia de DM diagnosticada, realizadas por Meza y col. (2015), a partir de datos de las encuestas nacionales referidas; estimaron que, para 2030, dicha prevalencia alcanzará de 12 a 18%, y para 2050, de 14 a 22%. El aumento en la prevalencia de DM puede deberse al envejecimiento de la población, al incremento en la prevalencia de la obesidad relacionada con cambios en los estilos de vida (aumento en la densidad calórica de la dieta, reducción en la actividad física), así como a cambios en otros factores relacionados con la diabetes.

Algunos medicamentos han sido desarrollados para controlar los niveles de glucosa en sangre, incluyendo fármacos como la glibenclamida y la metformina (Olmedo et al., 2013; Pavlovic y Carvajal, 2013), los cuales son regularmente prescritos a pacientes diabéticos. Sin embargo, estos medicamentos producen efectos secundarios en el paciente que incluyen colestasis intrahepática, ampollas cutáneas, anoxia tisular y acidosis láctica, además de causar predisposición para el desarrollo de enfermedades renales y pulmonares (Rasouli et al., 2020). Por lo que es necesario evaluar alternativas farmacológicas de origen natural para el control de la hiperglicemia que no representen un riesgo toxicológico para el paciente diabético. Esta última opción puede ser de beneficio considerable, especialmente durante las primeras etapas de la enfermedad.

En México, el uso y conocimiento de plantas medicinales se ha desarrollado desde las culturas prehispánicas y se acentúa esta práctica por 3 razones: la atención a sus enfermedades, la extensa flora, así como una amplitud en número de grupos indígenas que conservan sus propias tradiciones. Como ejemplo de plantas con propiedades antidiabéticas, se encuentran frutos frescos de aguaymanto (*Physalis peruviana*) (Rodríguez et al., 2008); hojas de ruda (*Ruta graveolens* L.) (Figueroa et al.,

2009), y de chaya (*Cnidoscolus chayamansa*) (Valenzuela et al., 2015). Una de las principales ventajas atribuidas a los tratamientos médicos naturistas es que representan un menor riesgo toxicológico para el paciente en comparación con la administración o consumo de fármacos sintéticos (Rates, 2001), además de su aporte nutracéutico debido a su contenido de compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes (Lorca et al., 2010). Por otra parte, una de las formas tradicionales de preparación de derivados vegetales en tratamientos naturistas consiste en las infusiones o tés. El objetivo del presente trabajo fue estudiar las propiedades hipoglucemiantes y nefroprotectoras de las hojas frescas del olivo (*Olea europea*), *Moringa oleifera*, y radicho (*Chicorium intibus* var) en un modelo experimental de diabetes mellitus en ratas.

Metodología

Colecta de las plantas

Chicorium intibus var (col), las hojas frescas de *Olea europea* y *Moringa oleifera*, se colectaron en Xochimilco, Cd. de México, posteriormente se procedió a su identificación botánica en el Herbario IZTA de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FESI), UNAM, en el que se depositaron los ejemplares botánicos con los números 24813, 32415 y 5476, respectivamente.

Preparación del extracto etanólico

La obtención de los extractos etanólicos se realizó por el método de maceración (Domínguez, 1973). Consistió en colocar 1 kg de hojas frescas de *M. oleifera* y de *O. europea*, 5 kg de la hortaliza fresca de *C. intybus* fragmentada en un matraz cada una, se le adicionaron 5 L de etanol (J. T. Baker) y se dejaron en reposo durante 14 días a temperatura ambiente. El extracto se filtró y se concentró al vacío a presión reducida mediante un rotavapor (Buchi modelo Mp60), hasta obtener 50 ml de extracto y se dejó secar durante 24 h a 50 °C.

Determinación del perfil fitoquímico

Para el análisis cromatográfico se utilizó un cromatógrafo líquido de alta resolución Hewlett Packard Mod. 1100, equipado con un inyector automático (Agilent Technologies Mod. 1200), un detector de matriz de diodos (HP Mod. 1100) y bomba cuaternaria HP Mod. 1100. El análisis de ácidos fenólicos se realizó en una columna de nucleosil 100A 125 x 4 mm, ajustada a 30°, utilizando un gradiente lineal de 1 ml/min de agua (pH 2,5 con ácido trifluoroacético) (Solución A) y acetonitrilo (solución B).

Inicialmente, (0 a 0,1 min), 85% de solución A y 15% de solución B; (0,1 a 20 min) 65% de solución A y 35% de solución B; y, (20 a 23 min) 65% de solución A y 35% de

solución B. Volumen de la inyección: 20 µL; los ácidos fenólicos se detectaron a 280 nm. Para flavonoides, se usó una columna Hypersil ODS 100A de 123 x 4,0 mm, ajustada a 30°. El sistema se operó con elución de gradiente con solución A: agua (pH 2.5) con ácido trifluoroacético y solución B: acetonitrilo, con un gradiente lineal de 1 mL/min. Inicialmente, (0 a 0,1 min), 85% de solución A y 15% de solución B; (0,1 a 20 min) 65% solución A y 35% solución B, y ;(20 a 25 min) 65% de solución A y 35% de solución B; volumen de la inyección: 20 µL; se detectaron a 254, 316 y 365 nm. Para terpenoides se usó una columna ZORBAX Eclipse XDB-C8 (4 mm x 125 mm, 5 mm). Los componentes se separaron con una fase móvil degradada; y el flujo se ajustó a 1 ml/min durante 21 min; que consistió en agua 20% y acetonitrilo 80%; la detección fue a 215 y 220 nm. Volumen de inyección de 20 µL (Romero et al., 2014).

Modelo animal experimental

Se utilizaron 25 ratas machos, cepa Wistar, las cuales fueron proporcionadas por el Bioterio de la FESI. Los organismos se seleccionaron en su etapa adulta con un peso de 200-250 g. Se mantuvieron en condiciones de temperatura entre 18-26 °C, humedad ambiental del 30% al 70% y ciclos de luz y oscuridad 12:12 h. Todos los organismos se mantuvieron bajo condiciones de agua y alimento *ad libitum*, de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999. Para la inducción de la diabetes mellitus se utilizó estreptozotocina (STZ) 55 mg/kg de peso corporal, vía intraperitoneal, en buffer de citrato de sodio 10 mM, pH 4.5. Las ratas control (C) recibieron el vehículo (buffer de citrato de sodio 10 mM, pH 4.5) solo. A las 72 h después de la inyección de STZ, se determinó la glucemia; solo se incluyeron en el estudio los animales con niveles de glucosa en sangre > 300 mg/dL.

Las ratas diabéticas se aleatorizaron en tres grupos: 1) ratas diabéticas no tratadas (DM) que recibieron vehículo (solución salina), 2) ratas diabéticas tratadas con glibenclamida 5 mg/kg, po (DM + Glib) y 3, 4, 5, 6, 7 y 8 ratas diabéticas tratadas con extracto etanólico de *Chicorium intivus var* (3 y 4), *Olea europea* (5 y 6) y *Moringa oleifera* (7 y 8) (100 y 200 mg/kg) (DM + Ext 100 y 200 mg/kg).

Dos días antes de la inyección de STZ y dos días antes de terminar el experimento, los animales se colocaron en jaulas metabólicas para medir el consumo de alimento, agua, volumen urinario y se obtuvieron muestras de orina para cuantificar proteínas mediante la técnica de Bradford y para la presencia de leucocitos, urobilinógeno, bilirrubina, pH y cuerpos cetónicos mediante tiras reactivas (reactivas Combur test Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Alemania).

Al final del estudio, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (45 mg/kg, ip). Se cuantificó la relación peso renal (mg)/peso corporal total (g) como indicador de hipertrofia renal.

Resultados y discusión

Los análisis de HPLC del extracto etanólico de la hortaliza fresca de *Chicorium intubus* revelaron la presencia de 7 fitoconstituyentes diferentes (Fig. 1). Las concentraciones de los componentes identificados se presentan en tabla 1.

Tabla 1. Variedad de metabolitos secundarios y abundancia (%) de los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de *Chicorium intivus bar*.

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Área (mAU* S)	%
Flavonoides			
Rutina	4.485	59.52	0.09
Mirecítina	7.517	38.18	0.094
Quercetina	11.801	19.33	0.011
Galangina	22.354	17.39	0.13
Ácidos fenólicos			
Ac. Gálico	2.675	20.65	0.0196
Ac. cafeico	6.384	12.99	0.0160
Terpenoides			
α-amirina	6.536	5.77	4.3

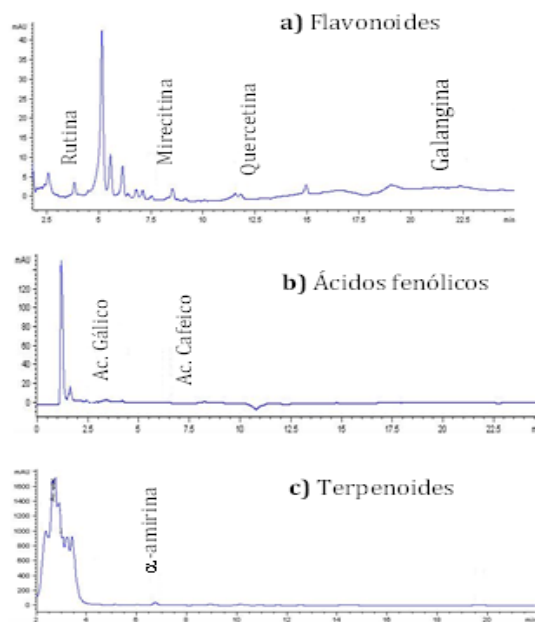


Figura 1. Cromatogramas de *Chicorium intivus var*. (a) Flavonoides, (b) Ácidos fenólicos, (c) Terpenoides.

Con respecto al extracto etanólico de las hojas frescas de *Moringa oleífera*, se observaron la presencia de 13 fitoconstituyentes, dentro de los más abundantes se encuentran: rutina, ácido oleanólico, ácido ursólico, galangina, α -amirina, carnosol y estigmasterol (Tabla 2, Figura 2).

Tabla 2. Variedad y abundancia (%) de los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de *Moringa oleífera*.

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Área (mAU* S)	%
Flavonoides			
Rutina	4.705	24.691	5.3
Mirecitina	7.409	163.593	0.54
Quercetina	11.533	56.6427	0.42
Galangina	21.687	312.566	2.58
Ácidos fenólicos			
Ac. gálico	2.672	35.751	0.088
Ac. cafeico	6.314	1.973	0.03
Ac. ferúlico	9.184	9.217	0.09
Ac. siríngico	4.985	36.104	0.03
Terpenoides			
α -amirina	6.511	383.922	5.2
Ac. oleanólico	2.826	1.642	11.6
Carnosol	2.281	453.230	1.7
Ac. ursólico	2.679	712.959	11.5
estigmasterol	4.262	701.21	1.8

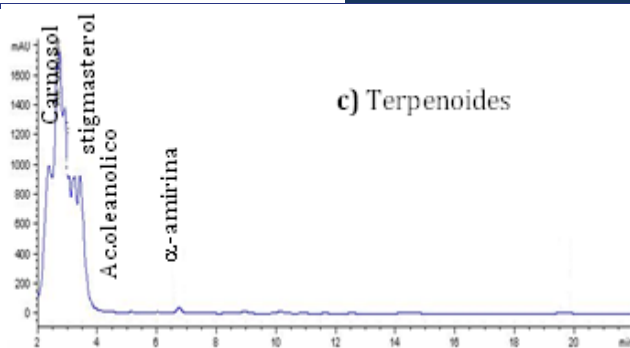
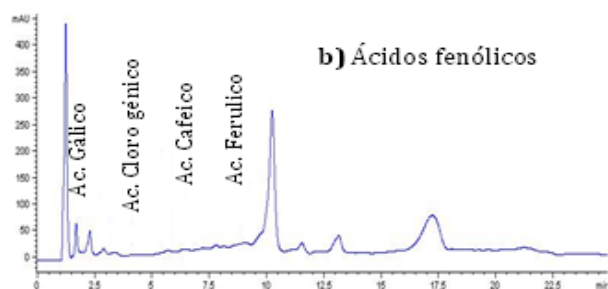
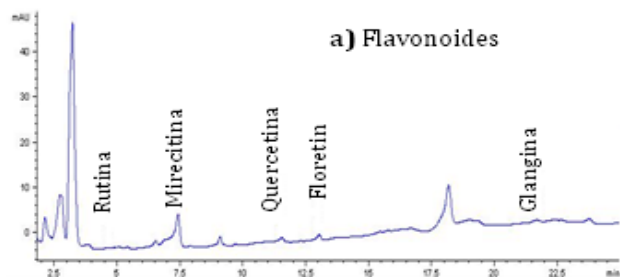
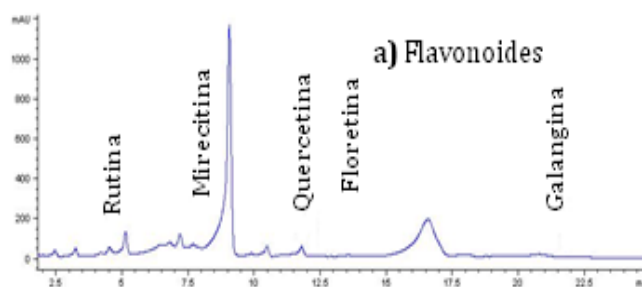


Figura 2. Cromatogramas de *Moringa oleífera*. (a) Flavonoides, (b) Ácidos fenólicos, (c) Terpenoides.

En el extracto etanólico de *Olea europea* se detectó la presencia de 9 fitoconstituyentes, de éstos los más abundantes fueron: mirecitina, galangina, quercetina, fletina y rutina (Tabla 3).

Tabla 3. Variedad y abundancia (%) de los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de *Olea europea*.

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Área (mAU* S)	%
Flavonoides			
Rutina	4.506	1256.424	2.2
Mirecitina	7.673	2126.76	13.8
Quercetina	11.791	1776.272	5
Galangina	21.797	1924.322	6
Floretina	13.315	424.468	3.3
Ácidos fenólicos			
Ac. gálico	2.885	146.662	0.088
Ac. cafeico	6.524	26.265	0.042
Ac. ferúlico	9.101	74.750	0.16
Ac. clorogénico	4.373	20.948	0.18



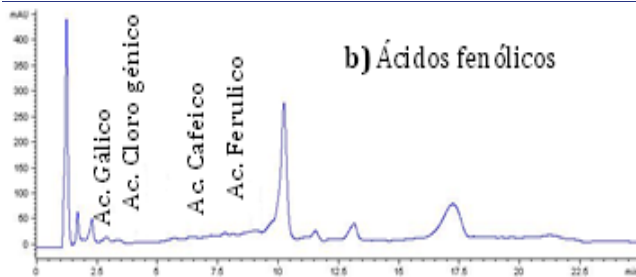


Figura 3. Cromatogramas de *Moringa oleifera*. (a) Flavonoides (b) Ácidos fenólicos.

Antes de la administración de STZ, todos los grupos experimentales presentaron un estado normoglicémico (114 mg/dL); a las 48 h después de la administración de STZ, mostraron un incremento significativo en la concentración plasmática de glucosa (hiperglicemia): DM, 403 ± 58 mg/dL; Gli, 109 ± 7 mg/dL, respecto al control 62 ± 2 mg/dL. A lo largo del experimento la glucemia en el grupo de ratas diabéticas se matuvo en un intervalo mayor a los 400 mg/dL de glucosa mientras que el grupo control inyectado con buffer de citrato no presentó cambios significativos en los niveles de glucosa sanguínea.

El tratamiento con glibenclamida redujo significativamente la hiperglicemia. Con respecto a la ingesta de agua y volumen urinario medido a las 24 h en el grupo control fue 24 ± 2 mL y 13 ± 4 mL y ambos parámetros aumentaron en el grupo DM (80 ± 12 mL y 108 ± 20 mL). En el grupo tratado con glibenclamida 5 mg/kg se redujeron ambos parámetros (36 ± 4 mL y 29 ± 2 mL respectivamente) (Tabla 4). Con respecto a la ingesta de alimento y el peso corporal en el grupo DM la ingesta de alimento fue mayor en comparación con el control (12 ± 3 g y 40 ± 5 g), y en este grupo también se observó pérdida de peso (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de glucemia, peso corporal, ingesta de agua y alimentos, y volumen urinario en 3 grupos de ratas: control (C), diabetes mellitus (DM) no tratada, diabetes mellitus tratada con glibenclamida (DM + GLI) después de 2 semanas de tratamiento. Los valores expresan la media \pm EEM, n=6, * p < 0.05 con respecto al control, & p < 0.05 con respecto al DM.

Variable	C	DM	DM+ GLI
Glucosa (mg/dL)	62 ± 4	$403 \pm 58^*$	$109 \pm 7&$
Peso (g)	466 ± 22	$314 \pm 2^*$	$300 \pm 9&$
Ingesta de Alimento (g)	12 ± 3	$40 \pm 5^*$	$20 \pm 3&$
Ingesta de Agua (mL)	24 ± 2	$90 \pm 12^*$	$36 \pm 4&$
Volumen urinario (mL)	13 ± 4	$108 \pm 23^*$	$29 \pm 2&$

Efecto del extracto etanólico de *Chicorium intibus var*

La glucemia cuantificada a las 48 h después de la administración de STZ, fue de 403 ± 58 mg/dL en el grupo con DM, el extracto etanólico de *C. intibus var* mostró efecto hipoglucemiante, ya que redujo la concentración plasmática 50% con la dosis de 100 mg/kg y 62% para 200 mg/kg.

La ingesta de alimento y agua medida a las 24 h se redujo 50%, se mantuvo en ambas dosis; con respecto al peso se observó un descenso mayor con la dosis de 200 mg/kg (Tabla 5).

Efecto del extracto etanólico de las hojas frescas de *Moringa oleifera*

Como se puede observar en la Tabla 5, el extracto etanólico de las hojas frescas de *M. oleifera* mostró efecto hipoglucemiante, ya que redujo la glucemia en un 77% con la dosis de 100 mg/kg y 64% para 200 mg/kg.

La ingesta de alimento y agua medida a las 24 h se redujo en 60% en ambas dosis (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de glucemia, peso corporal, ingesta de agua y alimentos, y volumen urinario, en ratas diabéticas tratadas con extracto etanólico 100 y 200 mg/kg (DM + Ext) durante 2 semanas. Los valores expresan la media \pm EEM, n=6, * p < 0.05 con respecto al control, & p < 0.05 con respecto al DM.

Variable	Ext 100	Ext 200
Glucosa (mg/dL)	$93 \pm 9&$	$146 \pm 16&$
Peso (g)	280 ± 22	320 ± 6
Ingesta de Alimento (g)	$21 \pm 3&$	$24 \pm 4&$
Ingesta de Agua (mL)	$37 \pm 7&$	$32 \pm 3&$
Volumen urinario (mL)	$12 \pm 2&$	$25 \pm 4&$

Efecto del extracto etanólico de las hojas fresca de *Olea europea*

El extracto etanólico de *M. oleifera* mostró efecto hipoglucemiante, ya que redujo la glucemia en un 50% con la dosis de 100 mg/kg y en 61% para 200 mg/kg.

La ingesta de alimento y agua, y volumen urinario medido a las 24 h se redujo en un 50% y en 77% con 200 mg/kg del extracto (Tabla 6).

Tabla 6, Comparación de glucemia, peso corporal, ingesta de agua y alimentos y volumen urinario, en ratas diabéticas tratadas con extracto etanólico 100 y 200 mg/kg (DM + Ext) durante 2 semanas. Los valores expresan la media \pm EEM, n=6, * p \leq 0.05 con respecto al control, & p \leq 0.05 con respecto al DM.

Variable	Ext 100	Ext 200
Glucosa (mg/dL)	204 \pm 12&	156 \pm 13&
Peso (g)	345 \pm 10	288 \pm 19
Ingesta de Alimento (g)	20 \pm 3&	22 \pm 4&
Ingesta de Agua (mL)	61 \pm 15&	42 \pm 5&
Volumen urinario (mL)	52 \pm 14&	25 \pm 4&

Hipertrofia renal

La relación peso renal/peso corporal total del grupo de ratas con DM aumentó en relación al grupo control (4.7 \pm 0.44 vs 2.8 \pm 0.04 mg/g). Para los grupos tratados con *C. intibus var* fue de 2.8 \pm 0.08 mg/g, *Moringa oleifera* fue 2.7 \pm 0.19 mg/g y *Olea europea* fue 3.9 \pm 0.05 mg/g; con la dosis de 100 mg/kg se observó un efecto preventivo sobre la hipertrofia renal inducida por la hiperglucemia (Fig. 4).

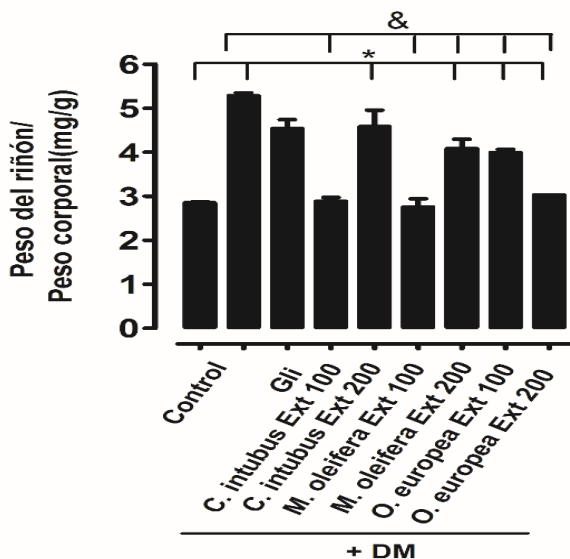


Figura 4, Efecto del extracto etanólico de *C. intibus var*, *Moringa oleifera* y *Olea europea* 100 y 200 mg/kg (DM + Ext), sobre la hipertrofia renal. Los valores expresan la media \pm EEM, n=6, * p < 0.05 con respecto al control, & p < 0.05 con respecto al DM.

Función renal

Las ratas DM presentaron un aumento significativo en la excreción urinaria de proteínas (95 \pm 5 vs 30 \pm 4 mg/24 h) respecto al grupo control, los grupos de DM tratados con el extracto etanólico de *C. intibus var*, *Moringa oleifera* y *Olea europea* con ambas dosis (100 y 200 mg/kg) disminuyeron la proteinuria, lo que sugiere un efecto nefroprotector (Figura 5).

Los resultados obtenidos en el uroanálisis, en los diferentes tratamientos, después de dos semanas, mostró para el grupo DM: la presencia de cuerpos cetónicos, pH de 7.3, urobilinógeno de 6.8, bilirrubina de 17 y leucocitos. Con respecto al extracto de etanólico de *C. intibus var* con la dosis de 100 y 200 mg/kg no se observó la presencia de cuerpos cetónicos, pH 7.0, urobilinógeno 3.0, bilirrubina y leucocitos negativo; para el extracto etanólico de *M. oleifera* no se observó la presencia de cuerpos cetónicos, bilirrubina y leucocitos, pH de 7.5, urobilinógeno de 0.2; para el extracto etanólico de *Olea europea* con la dosis de 100 y 200 mg/kg, no mostró la presencia de leucocitos, cuerpos cetónicos, urobilinógeno y bilirrubina, pH 6.5.

La DM es un factor predisponente para adquirir infección en vías urinarias (IVU). Las IVU se relacionan con la descompensación y elevación de la glicemia, pueden evolucionar hacia la cronicidad y, por tanto, promover fallo renal y consecuentemente un deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la padecen (Flores et al., 2005).

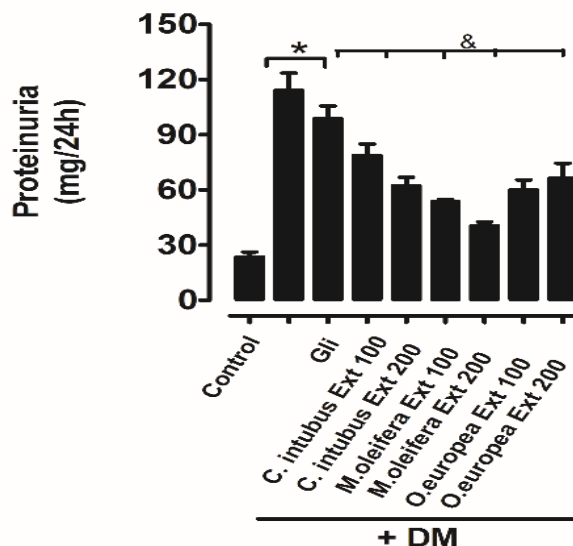


Figura 5, Efecto del extracto etanólico de *C. intibus var*, *Moringa oleifera* y *Olea europea* 100 y 200 mg/kg (DM + Ext), sobre la proteinuria. Los valores expresan la media \pm EEM, n=6, * p \leq 0.05 con respecto al control, & p \leq 0.05 con respecto al DM.



Existen varios modelos de inducción de la DM en animales, el método más confiable, y por lo tanto comúnmente empleado, es la administración intraperitoneal de STZ. Por lo que en este estudio evaluamos la actividad hipoglucemiante y su asociación con el daño renal de la hortaliza fresca *Chicorium intibus var*, las hojas frescas de *Moringa oleifera* y *Olea europea* utilizando este modelo. Se ha mostrado que la inyección intraperitoneal de estreptozotocina 55 mg/kg a ratas Wistar adultas induce DM dentro de los primeros 2 a 4 días.

La STZ ingresa a las células β a través del transportador GLUT-2, impidiendo el paso de la glucosa al interior de la célula β lo que genera daño celular y un déficit en la expresión de proinsulina generando un estado de hiperglicemia (Choudhari et al., 2016). Los tratamientos con los extractos etanólicos de *C. intubus var*, *M. oleifera* y *olea europea* mostraron efecto hipoglucemiante, debido a la presencia de flavonoides como la rutina. Rauter et al. (2010) mostró que la administración subaguda de rutina mejora la tolerancia a la glucosa en ratas diabéticas. Kamalakkannan et al. (2006) mostraron que la administración subaguda de rutina en ratas diabéticas con STZ, reduce la glucosa plasmática, hemoglobina glucosilada e hidroperoxidasas lipídicas, y aumenta las concentraciones séricas de insulina, péptido C y hemoglobina total.

En *C. intibus* y *Olea europea* se encontró la presencia de mirecina y quercetina, que muestran un efecto insulinomimético; en el tejido muscular induce la expresión del receptor para insulina y Akt, por lo que aumenta la síntesis de glucógeno hepático y normaliza la hipertrigliceridemia (Peng et al., 2017; Hanhineva et al., 2010).

En los animales con DM se observó una disminución del peso corporal, que es debido a la falta de glucosa en las células del músculo esquelético y en los adipocitos, por lo que para cubrir la demanda de energía se induce la gluconeogénesis por hidrólisis de proteínas provenientes del tejido muscular y a través de la degradación de los triglicéridos provenientes del tejido adiposo (Zari y Al-Thebaiti, 2018). Con respecto a los diferentes tratamientos no se observaron diferencias significativas debido a que el comportamiento fue similar al del grupo solo con DM.

La poliuria es causada por el exceso de glucosa filtrada por los riñones que no es reabsorbida por los túbulos renales, por lo tanto, es excretada en la orina. La glucosa no reabsorbida genera retención de agua por ósmosis en el túbulo contorneado proximal y por ello el organismo elimina un volumen mayor de agua y electrolitos. Los

resultados obtenidos mostraron que las ratas DM excretaron un volumen mayor de orina en comparación con las normoglucémicas; mientras que la polidipsia es un mecanismo compensatorio que se genera ante el volumen de líquido perdido a consecuencia del aumento en la excreción de agua (Siddiqui et al., 2010), por lo que en presencia de los diferentes tratamientos se observó un descenso importante en la poliuria y polidipsia, lo que sugiere un posible efecto nefroprotector.

Uno de los compuestos encontrados es la quercetina de acuerdo con el estudio realizado por Gómez et al. (2014) mostró que la administración de quercetina durante 4 semanas a ratas DM les redujo la poliuria y polidipsia, mejora el daño renal a través de interactuar directamente con $O_2^{\cdot-}$, al formar radicales hidroxilos a través de la quelación de iones de hierro, y al reaccionar directamente con los lípidos captadores de radicales peroxilos durante la peroxidación lipídica (Pereira et al., 2013).

Varios estudios han mostrado que en etapas tempranas del desarrollo de la nefropatía diabética se produce un aumento en el peso de los riñones, así como del área de las células del túbulo proximal; dicha alteración estructural se conoce como hipertrofia renal (Meza et al., 2017).

En el presente estudio se determinó la hipertrofia renal a través de la relación peso renal/peso corporal total y se asoció con la presencia de proteínas en la orina, estos son dos indicadores que nos permiten inferir el daño que está sufriendo la barrera de filtración glomerular debido al estado hiperglucémico persistente, ya que esta barrera impide el paso de macromoléculas como las proteínas del plasma, por su tamaño, su forma y su carga eléctrica negativa (Dai et al., 2017). De acuerdo con los resultados obtenidos, las ratas DM presentaron hipertrofia renal y proteinuria con respecto al control, lo que sugiere un daño en la barrera de filtración glomerular.

En presencia de los diferentes tratamientos se observó una reducción significativa de la excreción de proteínas urinarias y esto puede ser debido a la presencia de rutina, que reduce la presencia de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas y aumenta la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, por lo que mantiene un equilibrio entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular, reduciendo de esta forma la proteinuria (Ghorbani, 2017).

La presencia de trazas de leucocitos en el grupo DM, es un signo claro de inflamación renal y de las vías urinarias. Las infecciones de vías urinarias se encuentran relacionadas con problemas obstructivos y alteraciones en la función del tracto urinario (Morrison, 1998).

Los pacientes DM tienen dos veces más riesgo de adquirir infecciones complicadas del tracto urinario en comparación con los que no la padecen; la pielonefritis aguda es 5 veces más frecuente en DM; en 60% de los pacientes hospitalizados con bacteremia y diabetes la fuente de infección son las vías urinarias (Flores et al., 2005).

Conclusiones

En los grupos de animales diabéticos a los cuales se les administraron los diferentes tratamientos encontramos una disminución de la hiperglucemia de manera significativa con respecto al grupo control diabético. Observamos que a las 2 semanas de tratamiento, el grupo al cual se le administró el extracto etanólico de *C. intibus* var y *Olea europea* fueron los que mostraron el mayor porcentaje de reducción de la hiperglucemia (50%). En la caracterización fitoquímica se observó la presencia de los flavonoides: mirecítina, quercetina, galangina, fletina y rutina. Para terpenoides se encontró la presencia de α -amirina, ácido oleanólico, carnosol y ácido ursólico. En el grupo de DM presentó leucocitos en orina y proteinuria, lo que sugiere la presencia de una posible infección, así como probable daño en la función glomerular a través de la relación existente entre el peso del riñón/peso corporal total como indicador de hipertrofia renal y su asociación con la proteinuria. Los extractos etanólicos de *C. intibus* var, *Moringa oleífera* y *Olea europea* mostraron efecto hipoglucemiante y nefroprotector.

Referencias

Choudhari VP, Gore KP, Pawar AT. (2017). Antidiabetic, antihyperlipidemic activities and herb-drug interaction of a polyherbal formulation in streptozotocin induced diabetic rats. *J Ayurveda Integr Med*, 8(4):218-225.

Dai H, Liu Q, Liu B. (2017). Research Progress on Mechanism of Podocyte Depletion in Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res*, 2615286.

Figueroa-Valverde L, Díaz-Cedillo F, Camacho-Luis A, López-Ramos M. (2009). Efeitos induzidos por *Ruta graveolens* L., Rutaceae, *Cnidocolus chayamansa* McVaugh, Euphorbiaceae, e *Citrus aurantium* L., Rutaceae, nos níveis de glucose, colesterol e triacilglicerídeos num modelo do rato diabético. *Braz J Pharmacogn*. 19(4):898-907.

Flores E., I. Parra, A. Jiménez G. Fernández. (2005). Pruebas presuntivas del análisis de orina en el diagnóstico de infección en vías urinarias entre diabéticos tipo 2. *Salud Pública Méx*. 47, 376-380.

Gomes IB, Porto ML, Santos MC, Campagnaro BP, Pereira TM, Meyrelles SS, Vasquez EC. (2014). Renoprotective, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of oral low-dose quercetin in the C57BL/6J model of diabetic nephropathy. *Lipids Health Dis*, 6;13:184.

Ghorbani A. (2017). Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomed Pharmacother*, 96:305-312.

Hanhineva K., Törrönen R., Bondia-Pons I. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Intl Journal of Molecular Sciences*, 11(4):1365-1402.

Kamalakkannan N, Prince PS. (2006). Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 98(1): 97-103.

Loarca-Piña G, Mendoza S, Ramos-Gómez M, Reynoso R. (2010). Antioxidant, antimutagenic, and antidiabetic activities of edible leaves from *Cnidocolus chayamansa* Mc. Vaugh. *J Food Sci*, 75(2):68-72.

Meza R, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M. (2015). Burden of type 2 diabetes in Mexico: Past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med*, 81: 445-450.

Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. (2017). Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave*, 12;17(1): e6839.

Morrison K. (1998). Laboratorio Clínico y Pruebas de Diagnóstico, 1ª. Edición, 97-106. El Manual Moderno, México.

Olmedo V.H., Olmedo-Canchola Enters-Altés, J., Del Ángel-Cruz, R. E. y Rosas-Heredia, M. L. (2013). Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Interna de México*, 159-163.

Pavlovic M. Carvajal C. J. (2013). Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. *Rev. Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 78(3):167-178.

Peng J., Li Q., Li K. (2017). Quercetin improves glucose and lipid metabolism of diabetic rats: involvement of Akt signaling and SIRT1. *J of Diabetes Research*, 2017:10.

Pereira Braga C, Momentti AC, Barbosa Peixoto F, de Fátima Ferreira Baptista R, dos Santos FA, Fava FH, Fernandes AA (2013). Influence of treatment with quercetin on lipid parameters and oxidative stress of

pregnant diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 91(2):171–177.

Rasouli H, Yarani R, Pociot F, Popović-Djordjević J. (2020). Anti-diabetic potential of plant alkaloids: Revisiting current findings and future perspectives. *Pharmacol Res*, 24; 155:104723.

Rauter AP, Martins A, Borges C, Mota-Filipe H, Pinto R, Sepodes B, Justino J. (2010). Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res*, 24 Suppl 2:S133-8.

Roden M. (2016). Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr*, 128 Suppl 2:S37-40.

Rodríguez-Fragoso L, Reyes-Esparza L, Burchiel S, Herrera-Ruíz-D, Torres E. (2008). Risks and benefits of commonly used herbal medicines in México. *Toxicol Appl Pharmacol*, 227: 125 – 135

Romero Díaz JA, Nuva-Paz L, López M, Ferrada C, Carballo C. (2014). Validación de una técnica por Cromatografía Líquida de Alta Resolución para la determinación del contenido de Mangiferina en hojas de *Mangifera indica* L. *Rev Cubana Plant Med*, 19,3

Siddiqui S, Khan MR, Siddiqui WA. (2010). Comparative hypoglycemic and nephroprotective effects of tocotrienol rich fraction (TRF) from palm oil and rice bran oil against hyperglycemia induced nephropathy in type 1 diabetic rats. *Chem-Biol Int*, 188:651–8.

Valenzuela Soto R, Morales Rubio ME, Verde Star MJ, Oranda A y Cárdenas, Preciado-Rangel P, González JA y Juan Ramón E. (2015). *Cnidioscolus chayamansa* hidropónica orgánica y su capacidad hipoglucemiante, calidad nutraceutica y toxicidad. *Rev. Mex. Cienc. Agríc.*, 6,4.

Zari TA, Al-Thebaiti MA. (2018). Effects of *Caralluma russeliana* stem extract on some physiological parameters in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes. Metab Syndr Obes*, 12,11:619-631.