Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.

CARACTERIZACIÓN FITOQUÍMICA E INHIBICIÓN DE *α*-GLUCOSIDASA DE EXTRACTOS HIBROFÍLICOS DE *Eryngium nasturtiifolium* Juss. ex F. Delaroche

---

Por:

LN. Rigoberto Cabanillas Ponce de León

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE PRODUCTOS AGRÍCOLAS PARA ZONAS TROPICALES Y SUBTROPICALES

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

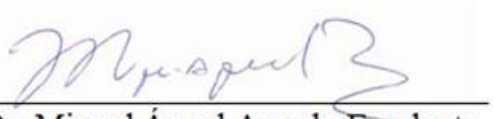
Culiacán Rosales, Sinaloa Noviembre 2020

APROBACIÓN

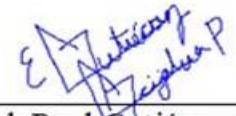
Los miembros del comité designados para la revisión de tesis de Rigoberto Cabanillas Ponce de León la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.

Dr. José Basilio Heredia
Director de tesis

Dra. Josefina León Félix
Integrante del comité de tesis



Dr. Miguel Ángel Angulo Escalante
Integrante del comité de tesis



Dr. Erick Paul Gutiérrez Grijalva
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis "Caracterización Fitoquímica e Inhibición de α-Glucosidasa de Extractos Hibrofílicos de *Eryngium nasturtiifolium* Juss. ex F. Delaroche" es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor Rigoberto Cabanillas Ponce de León, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director(a) de tesis.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.
Coordinación de Programas Académicos

CIAD

Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

A CONACyT por brindar el apoyo económico para poder realizar este proyecto.

A CIAD por ser la institución que me formó.

A mis profesores que impartieron todos los cursos que me llevaron a obtener el conocimiento necesario para lograr este proyecto.

Al laboratorio de alimentos funcionales y nutraceúticos, así como a la MC. Laura por la ayuda y confianza brindada.

A mis asesores, Dr. Erick, Dra. José Fina y Dr. Miguel Ángel, por todos sus comentarios y apoyo que me brindaron para poder realizar este proyecto.

A mi director de tesis, Dr. José Basilio Heredia, por confiar en mí y siempre brindarme su apoyo, sus conocimientos y guiarme en todo el proceso.

A los buenos amigos que encontré en este proceso que me brindaban su apoyo e hicieron más fácil y divertido todo.

A mis padres que siempre han estado ahí brindado su amor y confianza y que en esta ocasión no fue la excepción, muchas gracias por siempre guiarme y apoyarme.

A Alicia, por estar a mi lado y darme el apoyo necesario para poder lograr cualquier meta.

CONTENIDO

APROBACIÓN 2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL 3
AGRADECIMIENTOS 4
LISTA DE FIGURAS 7
LISTA DE CUADROS 8
RESUMEN 9
ABSTRACT 10
1. INTRODUCCIÓN 11
2. ANTECEDENTES 12
2.1. Salud en México 12
2.1.1. Enfermedades Crónico Degenerativas 12
2.2. Diabetes Mellitus 13
2.2.1. Diabetes Mellitus Tipo 2 14
2.2.2. Epidemiología de Diabetes Mellitus 15
2.2.3. Fisiopatología de Diabetes Mellitus Tipo 2 17
2.2.3.1. Resistencia a la insulina 18
2.2.3.2. Daño a las células beta. 19
2.2.4. Tratamiento de la Diabetes Mellitus 20
2.2.4.1. Tratamientos Convencionales. 21
2.2.4.2. Fármacos inhibidores de las α-glucosidasas. 24
2.2.4.3. Terapias Alternativas. 24
2.3. Etnobotánica 25
2.4. *Eryngium nasturtiifolium* Juss. ex Delaroche. 27
2.4.1. Uso Etnobotánico 28
3. OBJETIVOS 30
3.1. Objetivo General 30
3.2. Objetivos Específicos 30
4. HIPÓTESIS 31
5. MATERIALES Y MÉTODOS 32
5.1. Material Vegetal 32
5.2. Extracción Metanólica 32
5.3. Tamizaje Fitoquímico por HPTLC 33
5.3.1. Determinación de Taninos 33
5.3.2. Determinación de Flavonoides 33
5.3.3. Determinación de Saponinas 33
5.3.4. Determinación de Terpenos 34
5.3.5. Determinación de Alcaloides 34

CONTENIDO (continuación)

5.3.6. Determinación de Cumarinas....35
5.4. Contenido de Fenólicos Totales....35
5.5. Contenido de Flavonoides Totales....35
5.6. Evaluación de Capacidad Antioxidante....36
5.6.1. Actividad de Captación de Radicales 2, 2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH)....36
5.6.2. Actividad Antioxidante por el Método TEAC....36
5.7. Inhibición Enzimática....37
5.7.1. Inhibición de α-glucosidasa....37
5.8. Diseño Experimental....38

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN....39
6.1. Tamizaje Fitoquímico por HPTLC....39
6.2. Fenoles Totales....40
6.3. Flavonoides Totales....42
6.4. Capacidad Antioxidante....43
6.4.1. Actividad de Captación de Radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH).....43
6.4.2. Actividad Antioxidante por Método TEAC....44
6.5. Inhibición Enzimática....45

7. CONCLUSIONES....46

8. REFERENCIAS....47

LISTA DE FIGURAS

Figura **Página**

1.Muertes por enfermedades crónico degenerativas en México..... 13
2. Criterios de diagnóstico de la diabetes 14
3. Fisiopatología de la diabetes mellitus..... 17
4. Vías intracelulares de respuesta a la insulina. (Barcias, 2009)..... 19
5. Efecto del estrés oxidativo sobre el número y la función de las células β (Barcias, 2009)..... 20
6. Eryngium nasturtiifolium 27
7. Capacidad reductora total. Extractos metanólicos al 80% de Eryngium nasturtiifolium. 41
8. Flavonoides totales de extractos metanólicos al 80%. 42

LISTA DE CUADROS

Cuadro **Página**

1. Características generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus 2. 23

2. Plantas usadas como coadyuvante para el tratamiento de la hiperglucemia o diabetes. 26

3. Resultados de tamizaje fitoquímico de Eryngium nasturtiifolium. 39

4. Inhibición (IC_{50}) de α-glucosidasa y capacidad antioxidante de extractos hidrofílicos de E. nasturtiifolium. 44

RESUMEN

Eryngium nasturtiifolium Juss. ex F. Delaroche es una planta endémica de México que tradicionalmente se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la Diabetes mellitus, sin embargo, existe poca información al respecto. En esta enfermedad, el control de los carbohidratos es muy importante, para lo que la inhibición de las enzimas encargadas de su metabolismo (como glucosidasa) es esencial. Es por ello que esta investigación tiene como objetivo determinar el potencial bioactivo de los extractos hidrofílicos de esta planta sobre la inhibición de α-glucosidasa. Para ello, se analizaron las partes aéreas de la planta (tallo, hoja, flor y planta completa) y se realizó el tamizaje fitoquímico con diferentes solventes (hexano, metanol y agua). Posteriormente, se analizó la capacidad antioxidante (DPPH, ABTS) así como fenoles y flavonoides totales y el potencial inhibitorio de la enzima α-glucosidasa. En el tamizaje fitoquímico se encontró que los compuestos con mayor presencia son flavonoides, terpenos y taninos. Para la capacidad antioxidante, se realizó capacidad inhibitoria media (IC_{50}) para tallo, hoja flor y planta completa, obteniendo para DPPH 100.7, 122.3, 67.7 y 49.3 µg/mL, respectivamente; para ABTS, 65.55, 56.56, 59.71 y 63.52 µg/mL, respectivamente. En cuanto al IC_{50} de la inhibición enzimática se obtuvieron 5357.10, 4015.17, 3260.54 y 3418.88 µg/mL para tallo, hoja, flor y completa, respectivamente. En conclusión, los extractos hidrofílicos de *E. nasturtiifolium* presentan capacidad inhibitoria de α-glucosidasa y capacidad antioxidante. Así mismo, los mejores resultados de inhibición enzimática y capacidad antioxidante se obtuvieron con la planta completa, lo que sugiere puede haber cierta sinergia entre los compuestos de las partes aéreas de la planta.

Palabras clave: *Eryngium nasturtiifolium*, α-glucosidasa, antioxidante, diabetes.

ABSTRACT

Eryngium nasturtiifolium Juss. ex F. Delaroche is an endemic plant from Mexico that is traditionally in the treatment of diabetes mellitus; however, there is little information in this regard. In this disease, the control of carbohydrates is very important, for which the inhibition of the enzymes responsible for its metabolism (such as glucosidase) is essential. That is why this research aims to determine the bioactive potential of the hydrophilic extracts of this plant on the inhibition of α-glucosidase. To do this, the aerial parts of the plant (stem, leaf, flower and whole plant) were analyzed and a phytochemical screening was carried out with different solvents (hexane, methanol and water). Subsequently, the antioxidant capacity (DPPH, ABTS) as well as phenols and total flavonoids and the inhibitory potential of the α-glucosidase enzyme were analyzed. In the phytochemical screening it was found that the compounds with the greatest presence were flavonoids, terpenes and tannins. For the antioxidant capacity, average inhibitory capacity (IC_{50}) was performed for stem, flower leaf and whole plant, obtaining in DPPH 100.7, 122.3, 67.7 and 49.3 µg / mL, respectively; while in ABTS, 65.55, 56.56, 59.71 and 63.52 µg/mL, respectively. Regarding the IC_{50} of enzyme inhibition, 5357.10, 4015.17, 3260.54 and 3418.88 µg/mL were obtained for stem, leaf, flower and whole plant, respectively. In conclusion, the hydrophilic extracts of *E. nasturtiifolium* present inhibitory capacity of α-glucosidase and good antioxidant capacity. Likewise, the best results of enzymatic inhibition and antioxidant capacity were obtained with the whole plant, which suggests there may be some synergy between the composed of the aerial parts of the plant.

Key words: *Eryngium nasturtiifolium*, α-glucosidase, antioxidant, diabetes.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónico degenerativas (ECD) van en aumento a tal grado que en la actualidad son la principal causa de muerte a nivel mundial (OMS, 2011). Las principales ECD a nivel mundial son enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes. La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre, esto puede deberse a que el páncreas no produce insulina suficiente o el organismo no utiliza eficazmente esta insulina producida (OMS, 2019).

El tratamiento principal para la diabetes mellitus se basa en una vida saludable, lo que incluye una dieta sana, el aumento de la actividad física y mantener un peso corporal saludable. Sin embargo, si los intentos de cambiar el estilo de vida no son adecuados para el control de glucemia se inicia un tratamiento farmacológico para el control de la hiperglucemia. Este tratamiento farmacológico puede variar dependiendo las necesidades del paciente, ya que existen diferentes fármacos que se pueden utilizar como metformina, sulfonilureas (SU), glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (glucagon-like peptide-1 [GLP-1]), que junto con la insulina pueden utilizarse en monoterapia o en asociación (Reyes Sanamé et al., 2016).

Sin embargo, estos tratamientos farmacológicos tienen efectos adversos no deseados, así como un alto precio y poca accesibilidad a los pacientes (Carrillo-Balam et al., 2020). Por esta razón, se buscan alternativas que puedan coadyuvar el tratamiento y disminuir los signos y síntomas de esta enfermedad. Tradicionalmente, el uso de tés o infusiones de hierbas se han utilizado de forma terapéutica para diversas enfermedades y la diabetes mellitus no es la excepción (Xu et al., 2018).

Eryngium nasturtiifolium es una planta endémica de México que se le han atribuidos diversos efectos terapéuticos, entre los cuales destaca su uso para el tratamiento y/o control de la hiperglucemia (Kikowska et al., 2016). Sin embargo, a pesar que se le atribuyen estos beneficios, hay poca información confiable respecto a esta planta. Es por ello que el objetivo de esta investigación es contribuir a dilucidar el efecto potencial *in viro* de esta planta, así como el posible mecanismo de acción de sus compuestos bioactivos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Salud en México

Aproximadamente hay 7,700 millones de personas en el mundo (ONU, 2019), de las cuales, aproximadamente 120 millones de personas son mexicanas de las que solo el 82% cuentan con acceso a servicios de salud (INEGI, 2015). En la última década, la tasa de cobertura a aumentado de un 30% a más de 50% en zonas rurales. Aunado a esto, la cobertura universal a la salud no garantiza una operación y accesos eficientes, puesto que hay factores que lo imposibilitan como acceso físico a la infraestructura, falta de medicamentos y la calidad del servicio (Carrillo-Balam et al., 2020). Se estima que, en México, el gasto por persona en salud es de $562 USD, de los cuales de los cuales $291 es gasto de gobierno para la salud pública. Así mismo, se estima que este gasto para el 2050 sea de $789 USD de los cuales $468 serían de gasto gubernamental para la salud pública. Entre las enfermedades que causan el mayor número de muertes y discapacidades en México, destacan las enfermedades crónico degenerativas, tales como son la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y cáncer (IHME, 2019).

2.1.1. Enfermedades Crónico Degenerativas

Las enfermedades crónico degenerativas son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta. Las enfermedades cardiovasculares, infartos, cáncer, enfermedades respiratorias y diabetes son la principal causa de muerte a nivel mundial (OMS, 2011).

En el 2016 fueron responsables de alrededor del 71% de todas las muertes a nivel mundial. Las principales enfermedades fueron cardiovasculares (31%), cáncer (16%), crónico-respiratorias (7%) y diabetes (3%) (WHO, 2018).

En México, estas cifras de mortalidad son más alarmantes, causando aproximadamente el 80% de las muertes. Como principales causas se encuentran enfermedades cardiovasculares (24%), diabetes (15%) y cáncer (12%) (**Figura 1**) (WHO, 2018).

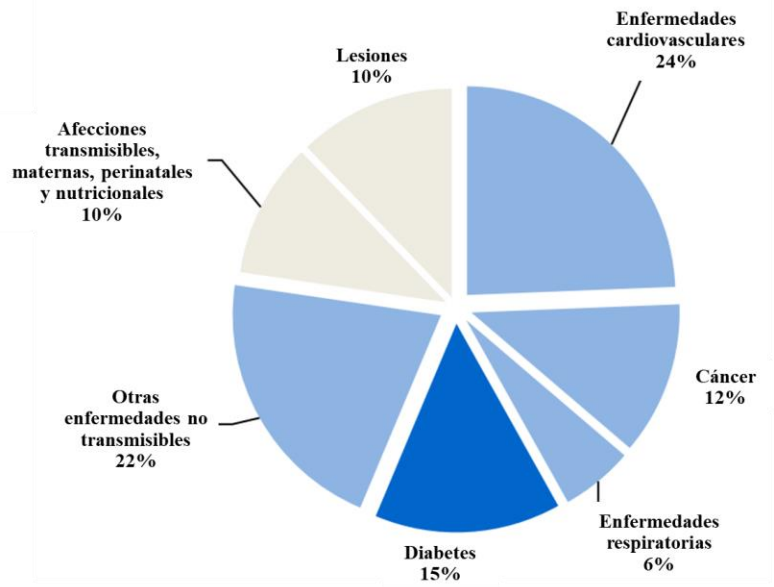


Figura 1. Muertes por enfermedades crónico degenerativas en México.

2.2. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre, esto se debe a que el páncreas no produce insulina suficiente o el organismo no utiliza eficazmente esta insulina producida (OMS, 2019). La insulina es una hormona producida en el páncreas, la cual se encarga de transportar la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia las células del organismo, en donde la glucosa es convertida en energía (IDF, 2017).

La clasificación y el diagnóstico de la diabetes mellitus son complejas y ha sido tema de mucha controversia a lo largo de muchas décadas; sin embargo, hoy en día esta generalmente aceptado que existen principalmente tres tipos de diabetes mellitus: diabetes tipo I, diabetes tipo II y diabetes gestacional. Los criterios de diagnóstico se han ido actualizando a lo largo del tiempo, pero, según los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se diagnostica diabetes mediante la observación de niveles elevados de glucosa en sangre (**Figura 2**) (IDF, 2017; OMS, 2019).

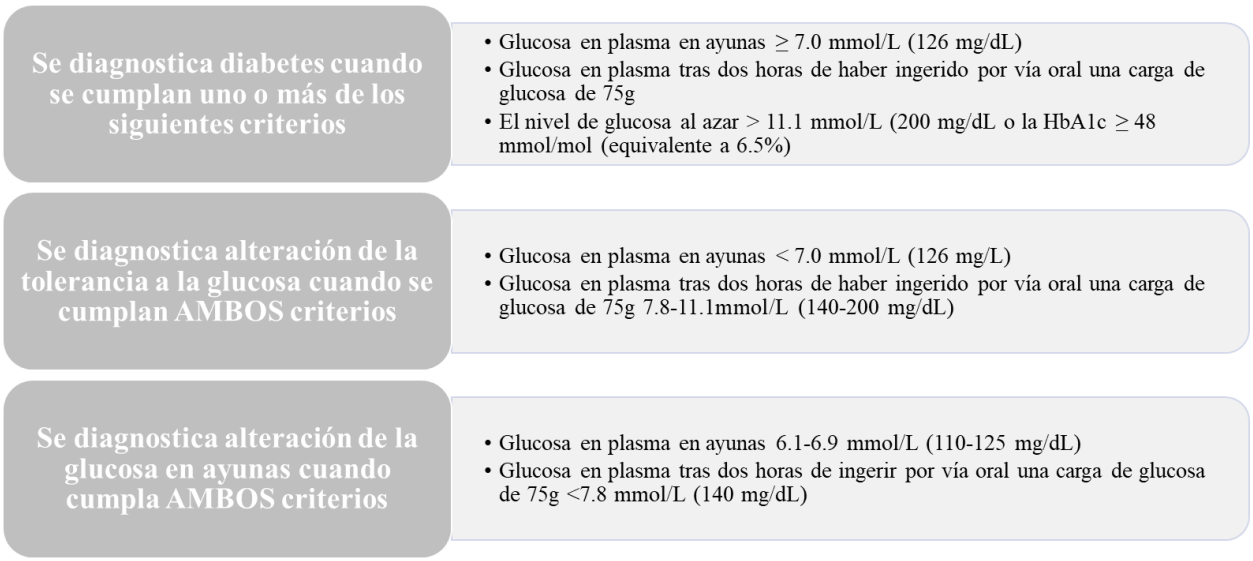


Figura 2. Criterios de diagnóstico de la diabetes

La falta de insulina o la incapacidad de las células de responder ante la misma provoca un alto nivel de glucosa en sangre o hiperglucemia, que es la principal característica de la diabetes. La hiperglucemia, de no controlarse, puede provocar daños a largo plazo en varios órganos del cuerpo, que conllevan el desarrollo de complicaciones incapacitantes y peligrosas para la supervivencia, tales como enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía o enfermedades oculares que acaban en retinopatía y ceguera. Por otra parte, si se logra controlar la diabetes adecuadamente, estas graves complicaciones se pueden retrasar o prevenir (IDF, 2017; WHO, 2018).

2.2.1. Diabetes Mellitus Tipo 2

La diabetes tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente de diabetes, y representa alrededor del 90% del total de casos de dicha afección. En la diabetes tipo 2, la hiperglucemia es el resultado de una producción inadecuada de insulina y la incapacidad del organismo de responder plenamente a dicha hormona, que se define como resistencia a la insulina. Durante un estado de resistencia a la insulina, ésta es ineficaz y, por lo tanto, se dispara la producción de insulina a fin de reducir el aumento de los niveles de glucosa, pero, con el tiempo, puede desarrollarse un estado de producción relativamente inadecuada de insulina. La diabetes tipo 2 se manifiesta con más frecuencia en

adultos mayores, pero cada vez se detecta con más frecuencia en niños, adolescentes y jóvenes adultos debido al aumento de los niveles de obesidad, a la falta de actividad física y a las deficiencias de la dieta (IDF, 2017). Así también puede deberse a una mayor cultura en el diagnóstico.

Los síntomas de la diabetes tipo 2 podrían ser idénticos a los de la diabetes tipo 1, incluyendo concretamente aumento de la sed, micción frecuente, cansancio, lentitud en la curación de heridas, infecciones recurrentes y hormigueo o entumecimiento de manos y pies. Sin embargo, la aparición de diabetes tipo 2 suele ser lenta y se suele presentar sin los trastornos metabólicos agudos que aparecen en la diabetes tipo 1, por lo que resulta muy difícil determinar el momento exacto de su aparición (IDF, 2017).

Como resultado, a menudo transcurre un período prolongado previo a la detección, ya que entre un tercio y la mitad del total de casos de diabetes tipo 2 de la población podrían estar sin diagnosticar porque son asintomáticos durante varios años. Cuando pasa desapercibida durante un período de tiempo prolongado, podrían desarrollarse complicaciones por hiperglucemia crónica. A algunos pacientes con diabetes tipo 2 puede diagnosticárseles esta afección por primera vez al presentar una complicación debida a la hiperglucemia, como una úlcera del pie, cambios en la visión, insuficiencia renal o infección (IDF, 2017).

2.2.2. Epidemiología de Diabetes Mellitus

La diabetes es un problema mundial que va en aumento, es una enfermedad mortal e incapacitante, afectando a las personas en su edad productiva, empobreciendo a las familias y reduciendo la esperanza de vida de las mismas. La carga de la diabetes drena los presupuestos sanitarios nacionales, reduce la productividad, frena el crecimiento económico, genera gastos catastróficos en hogares vulnerables y sobrecarga los sistemas sanitarios (IDF, 2017).

Se calcula que alrededor de 425 millones de personas en todo el mundo, o el 8.8% de los adultos de 20 a 79 años, tienen diabetes. Alrededor del 79% vive en países de ingresos bajos y medios. El número de personas con diabetes alcanza los 451 millones si la edad se amplía al intervalo de 18 a 99 años. Si estas tendencias continúan, para el año 2045, 693 millones de personas de 18 a 99 años,

o 629 millones de personas de 20 a 79 años, tendrán diabetes. El mayor aumento se producirá en las regiones en donde la economía está pasando de un nivel de ingresos bajos a otro de ingresos medios. Se calcula que más de un tercio de los casos de diabetes se debe al crecimiento y envejecimiento de la población, un 28% a un aumento de la prevalencia por edades y un 32% a la interacción de estos dos factores. También hay un impacto económico de la diabetes, con un gasto anual de 727,000 millones de USD por parte de las personas con diabetes sólo en asistencia sanitaria, lo que corresponde a uno de cada ocho dólares empleados en sanidad (IDF, 2017).

Hay 326.5 millones de personas en edad laboral (20 a 64 años) y 122.8 millones de personas de 65 a 99 años con diabetes. Se prevé que el número de personas en edad laboral con diabetes aumentará a 438.2 millones, y que el número de personas con diabetes de 65 a 99 años aumentará a 253.4 millones para 2045. De modo similar, la carga económica por diabetes aumentará en las próximas décadas, especialmente entre los grupos de edad avanzada (70 a 99), con un aumento de 104,000 millones de USD de 2017 a 2045(IDF, 2017).

A su vez, se estima que la prevalencia de diabetes entre las mujeres de 20 a 79 años es del 8.4%, lo que es ligeramente inferior a la de los varones (9.1%). Hay alrededor de 17.1 millones más de varones que de mujeres con diabetes (221.0 millones de varones frente a 203.9 millones de mujeres). Se espera que la prevalencia de diabetes aumente al 9.7% en mujeres y al 10.0% en varones. El grupo de edad de 65 a 79 años muestra la mayor prevalencia de diabetes, tanto en mujeres como en varones (IDF, 2017).

Hablando específicamente de México, la diabetes mellitus tipo 2 es la principal causa de años de vida saludable y productiva perdidos, a su vez, es la segunda causa de muerte precedida únicamente por las enfermedades cardiacas, además, la prevalencia de hipertensión arterial es mayor con personas que presentan obesidad y DM2 (IHME, 2019).

Según la Federación Internacional de Diabetes (2017) la prevalencia de DM2 es del 14.8% y la prevalencia en la población en zonas rurales es del 9.2% según la ENSANUT del 2016 (Hernández-Ávila et al., 2016)

2.2.3. Fisiopatología de Diabetes Mellitus Tipo 2

Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen aproximadamente en el 70% de los pacientes; al parecer, influyen diversos factores como la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores de riesgo que incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y una vida sedentaria. Los pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos (Cervantes-Villagrana y Presno-Bernal, 2013).

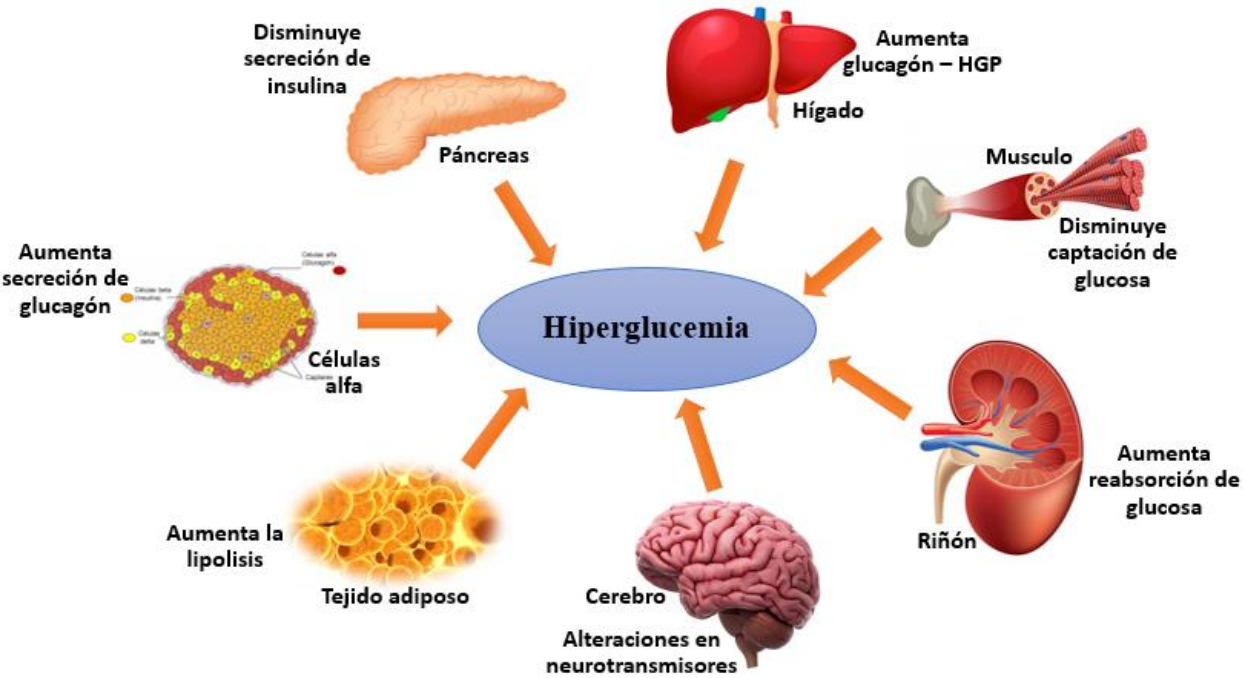


Figura 3. Fisiopatología de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus tipo 2 está relacionada íntimamente con la obesidad, y, por lo tanto, con la resistencia a la insulina (RI), pero se requiere adicionalmente un deterioro de las células β del páncreas (**Figura 3**). Para vencer la RI, la célula β inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinemia), que inicialmente logra compensar la RI, y mantener los niveles de glucemia normales; sin embargo, con el tiempo, la

célula β pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI (Barcias, 2009).

2.2.3.1. Resistencia a la insulina. La RI es un fenómeno fisiopatológico en el cual, para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. El adipocito parece orquestar todo el proceso; siendo ésta una célula que básicamente acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG) pero que, además, a través de múltiples señales, conocidas como adipocinas, puede influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño; al alcanzar ocho veces el mismo, no puede seguir almacenando AG, generando migración de éstos a órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético y el hígado. El músculo esquelético es el principal órgano blanco de la insulina, ya que allí se deposita por efecto de la insulina el 80% de la glucosa circulante; la llegada de los AG bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a RI en el tejido muscular esquelético (Barcias, 2009).

Como se observa en la **Figura 4**, la unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los AG libres (AGL) se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína cinasa C; ésta a su vez fosforila el IRS, pero ya no en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la resistencia a la insulina (Barcias, 2009).

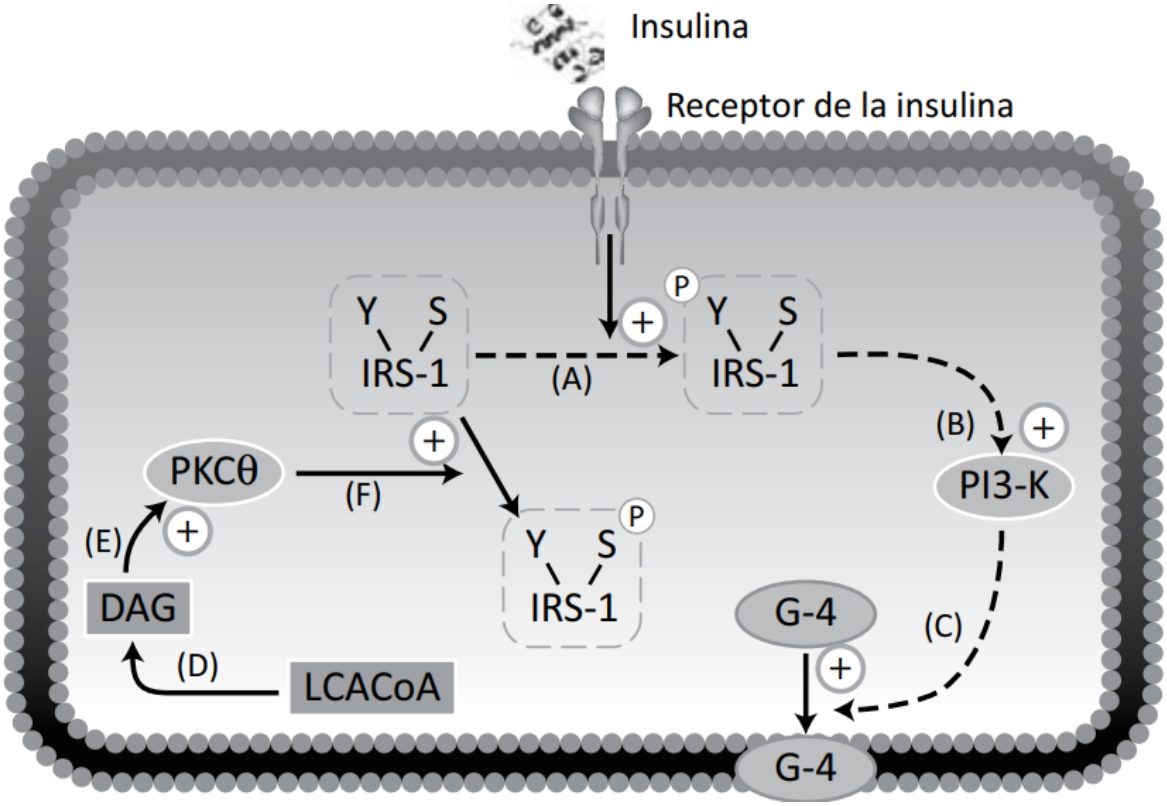


Figura 4. Vías intracelulares de respuesta a la insulina. (Barcias, 2009)

2.2.3.2. Daño a las células beta. Este proceso se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán DM2, a pesar de presentar RI. El proceso del daño de la célula β tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y de la oxidación de los AGL (beta oxidación).

Como se observa en la **Figura 5**, el estrés oxidativo disminuye factores de transcripción (expresados en páncreas y duodeno, de donde deriva su nombre, PDX-1) que ayudan a la reparación y regeneración de la célula β.

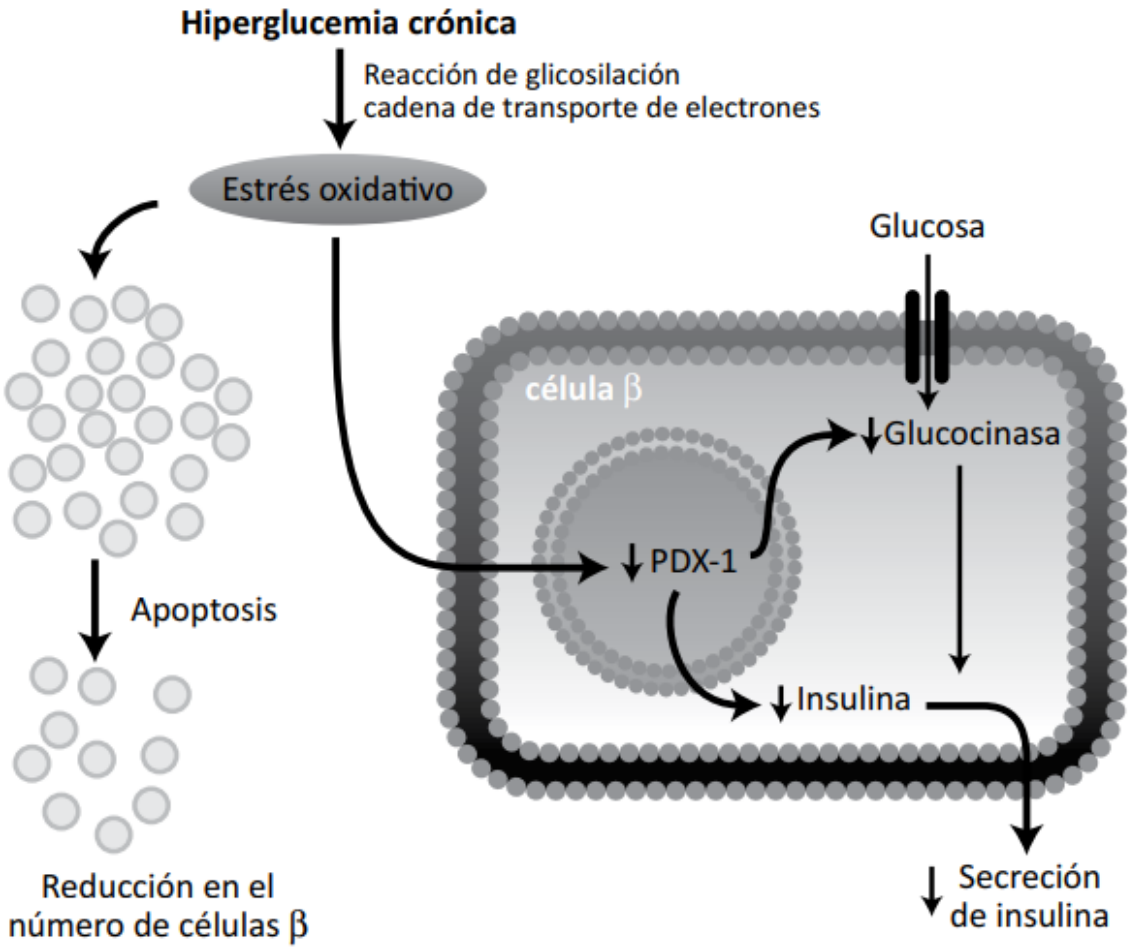


Figura 5. Efecto del estrés oxidativo sobre el número y la función de las células β.(Barcias, 2009)

2.2.4. Tratamiento de la Diabetes Mellitus

La piedra angular del tratamiento de la diabetes tipo 2 es una vida saludable, lo cual incluye la adopción de una dieta sana, el aumento de la actividad física, un plan para dejar de fumar y mantener un peso corporal saludable. Si los intentos de cambiar el estilo de vida no son adecuados para controlar los niveles de glucemia, normalmente se iniciará la medicación oral para el tratamiento de la hiperglucemia (IDF, 2017).

La meta de cualquier tratamiento es alcanzar la normalidad en los niveles sanguíneos de glucosa, a fin de prevenir las complicaciones crónicas que afectan la calidad de vida y son las responsables del fallecimiento de los pacientes. Por ello, es fundamental controlar el nivel de tensión arterial y

revisar con regularidad (una vez al año como mínimo) y controlar el riesgo o la evolución de las complicaciones renales, la retinopatía (enfermedad ocular) y las úlceras del pie. Es importante indicar que, con revisiones regulares y un buen control mediante cambios del estilo de vida y medicación (de ser necesaria), las personas con diabetes tipo 2 pueden tener una vida larga y saludable (Ochoa, 2013; OMS, 2019).

2.2.4.1. Tratamientos Convencionales. Como se ha mencionado con anterioridad, el primer paso para el tratamiento de esta enfermedad es el cambio de estilo de vida, una dieta saludable, actividad física y mantener un peso saludable. Cuando el cambio de vida no es suficiente y no se logran los objetivos deseados se utiliza el tratamiento farmacológico que ayuda a mantener los niveles de glucemia controlados (Reyes Sanamé et al., 2016).

Tras el inicio del tratamiento es necesario valorar una serie de aspectos, como el control metabólico, mediante la determinación de HbA1c y con perfiles de glucemia capilar (cuando estén indicados), la tolerancia a las modificaciones realizadas, y la evolución de las complicaciones y enfermedades asociadas (Menéndez Torre et al., 2011). Este tratamiento farmacológico se debe llevar de manera escalonada, este proceso se hará en un periodo aproximado de 3 meses o hasta estabilizar el cuadro clínico. Una vez logrado los objetivos es importante revisar al menos 2 veces al año al paciente y realizar los ajustes que sean necesarios para su adecuado control.

Existe una serie de fármacos para el tratamiento de la diabetes, como metformina, sulfonilureas (SU), glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (glucagon-like peptide-1 [GLP-1]), que junto con la insulina pueden utilizarse en monoterapia o en asociación (**Cuadro 1**) (Menéndez Torre et al., 2011; Torre et al., 2010).

Estos fármacos deben usarse tras la consideración de sus respectivas fichas técnicas; algunas asociaciones han demostrado su seguridad, otras no están recomendadas, y en otras la seguridad a largo plazo no es conocida. La elección del tratamiento va a depender de la potencia para reducir la HbA1c, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, de la influencia en el peso corporal y de la dislipidemia, del impacto preferente sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o enfermedades asociadas que presente el paciente, del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del coste (Menéndez Torre et al., 2011).

Si el tratamiento mediante un solo medicamento antidiabético no es adecuado, en la actualidad existen distintas terapias combinadas disponibles, como las sulfonilureas, las tiazolidinedionas, los inhibidores DPP-IV, los inhibidores del SGLT2, los agonistas del receptor de GLP-1 y la acarbosa. Cuando los medicamentos hipoglucémicos orales no son capaces de controlar la hiperglucemia para reducirla a los niveles objetivo, podría recurrirse a las inyecciones de insulina (IDF, 2017; WHO, 2016).

Cuadro 1. Características generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus 2.

Fármaco	Mecanismo de acción	Descenso de la HbA1c	Hipoglucemias	Cambios en el peso	Efecto en los lípidos
Metformina	↓ Producción hepática de glucosa	↓1.2 – 2%	No produce	No aumento o ligera reducción	↓ Triglicéridos y LDL
Sulfonilureas	↑ Secreción de insulina	↓1.2 – 2%	Frecuentes (menor frecuencia con Gliclazida y Glimepirida)	Aumento	No modifican
Secretagogos de acción rápida (Glinidas)	↑ Secreción de insulina posprandial inmediata	Repaglinida: ↓1,5-2% Nateglinida: ↓0,5-1%	Menos frecuentes que con Glibenclamida	Discreto aumento (menor que con Glibenclamida)	No modifican
Tiazolidindionas (Glitazonas)	↑ Captación de glucosa en la célula muscular	↓1 – 1.5%	No produce	Aumento	↑ HDL y colesterol total
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	↓ Absorción de hidratos de carbono complejos	↓0.5 – 1.5%	No produce	No aumento	↓ Triglicéridos
Insulina	El mismo que insulina endógena	↓1.5 – 2.5%	Frecuentes	Aumento	↓ Triglicéridos ↑HDL
Exenatida	↑ Secreción de insulina	↓0.5 – 1%	Más frecuentes en asociación con sulfonilureas	Disminución	–
Pramlintida	↑ Secreción de insulina	↓0.5 – 1%	Más frecuentes en asociación con sulfonilureas	Disminución	–
Gliptinas	↑ Secreción de insulina	↓0.5 – 1%	Menos frecuentes que son sulfonilureas	Disminución	–

2.2.4.2. Fármacos inhibidores de las α-glucosidasas. Este tipo de fármacos tienen un efecto antihiperglucemiante. Inhiben de forma competitiva y reversible las α-glucosidasas presentes en las microvellosidades intestinales, responsables de la degradación de los oligosacáridos de la dieta (sacarosa, maltosa, etc.), en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa), retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial. A su vez, estos inhibidores no causan hipoglucemia en monoterapia (Del Olmo González et al., 2008).

Están principalmente indicados en los pacientes con predominio de hiperglucemias posprandiales y con basales aceptables, pero también cuando hay contraindicación a otros fármacos orales y en el tratamiento combinado. La acarbosa está indicada en la diabetes del adulto en la que el tratamiento dietético resulta insuficiente o como coadyuvante al tratamiento con SU, metformina o insulina (Del Olmo González et al., 2008).

En cuanto a su eficiencia, el efecto de los inhibidores de las α-glucosidasas sobre la HbA1c es inferior al observado con SU y metformina, por lo que diversos autores recomiendan reservarlas para el tratamiento combinado y, especialmente cuando existe contraindicación o intolerancia a otros fármacos. Cabe destacar que su efectividad es menor en pacientes que hacen dietas pobres en hidratos de carbono. En cuanto a la administración de acarbosa, se ha observado una disminución significativa en la incidencia de episodios cardiovasculares (Del Olmo González et al., 2008; Menéndez Torre et al., 2011; Reyes Sanamé et al., 2016).

Estos inhibidores presentan efectos secundarios en los pacientes, de los cuales el más frecuente son las flatulencias (30%). También pueden producir diarrea, dolor abdominal y nauseas. Así mismo, este tipo de fármacos están contraindicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, en la cetoacidosis diabética, en el embarazo y la lactancia. También están contraindicados en enfermedades intestinales crónicas asociadas con trastornos de la digestión y de la absorción, en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal severa (Del Olmo González et al., 2008; Reyes Sanamé et al., 2016).

2.2.4.3. Terapias Alternativas. A consecuencia de que el tratamiento farmacológico tiene diversos efectos adversos no deseados, así como un alto precio y poca accesibilidad a los pacientes, cada día se buscan alternativas para coadyuvar el tratamiento de este padecimiento. Estas terapias alternas constituyen un grupo terapéutico no integrado en la práctica de la medicina sustentado por

el método científico y se utiliza la medicina tradicional basada en productos naturales (Xu et al., 2018).

Hay más de 200 compuestos de plantas, en gran parte polifenoles, que han mostrado tener actividad tanto *in vivo* como *in vitro* en la homeostasis de la glucosa, sin embargo, su mecanismo preciso de acción molecular es desconocido en la mayoría de los casos. Con base en algunos estudios, se muestran efectos en la relación insulina-resistencia y transporte de glucosa en hígado, en músculo y en tejido adiposo; también en la disminución de la absorción intestinal de glucosa, en el aumento secreción insulina y en la preservación de la masa de célula beta. Además, se describen interacciones con la microbiota y efectos de modulación de los fenómenos inflamatorios asociados a la diabetes tipo 2 (Cano Rodríguez y Ballesteros Pomar, 2018; Salimifar et al., 2013).

Cano Rodríguez y Ballesteros Pomar (2018) describen los mecanismos o dianas metabólicas posiblemente asociados se relacionan con la proteína quinasa activa por AMP (AMPK), el trasportador de glucosa 4 y 2, la proteína tirosina fosfato 1B, el peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ), la α-glucosidasa, los iSGLT, COX-2, NF-κB o TNF-α entre otros.

La curcumina, puede ser un ejemplo de estos compuestos. Suministrada a diferentes concentraciones en la dieta de modelos animales, se evidencia que disminuye la glucemia en ayunas, mejora la resistencia a la insulina y reduce la gluconeogénesis hepática. Al parecer, incrementa la producción de insulina vía GLP-1 e interacciona con PPARγ (Cano Rodríguez y Ballesteros Pomar, 2018).

Diversas investigaciones se han centrado en el estudio de plantas medicinales con uso terapéutico para la diabetes mellitus. En las que se pueden destacar el uso de nopal, avena, orégano, berenjena, chía, cúrcuma, apio, tojil, chaya, sábila, cola de caballo y copalquín, entre otras (Alonso-Castro et al., 2017; Etxeberria et al., 2012; Gutiérrez-Grijalva, 2019; Saucedo-Tamayo et al., 2006).

2.3. Etnobotánica

La etnobotánica, estudia el uso tradicional de plantas en una sociedad o comunidad. El conocimiento de plantas y prácticas de uso medicinal se transmite verbalmente de una generación a otra (**Cuadro 2**). Por esta razón la documentación de dicha información es vital para la

conservación y facilitar las futuras investigaciones sobre la seguridad y eficiencia de las plantas medicinales (Ali et al., 2017). Específicamente en México, existen alrededor de 3000 especies de plantas a las cuales se les atribuyen efectos terapéuticos. Alonso-Castro et al. (2017) estimaron que aproximadamente el 54% de los mexicanos utilizan la herbolaria tradicional como tratamiento para alguna afección. Las razones son variadas, desde la eficacia que puedan tener estas plantas hasta por la tradición familiar.

Los usos terapéuticos que se le pueden dar a las plantas son muy amplios, en los cuales destacan el uso diurético (amaranto, cola de caballo, jamaica, pelos de elote, etc.), problemas del tracto gastrointestinal (ruda, te de limón, guayabo, pingüica, hierba buena, etc.), dolor muscular (marihuana, romero, hierba del golpe, pasiflora, etc.), anticancerígeno (uña de gato, orégano, etc.), hipoglucémico (cola de caballo, chaya, hierba del sapo, avena, etc.), entre otras (Alonso-Castro et al., 2017)

Los productos naturales, especialmente los derivados de plantas, continúan proporcionando nuevas e importantes pistas en el proceso de descubrimiento de fármacos. Sin embargo, es importante realizar esfuerzos para mejorar el conocimiento que se tiene sobre estos productos naturales. Conocer dosis, eficacia, toxicidad, mecanismo de acción, y asegurarse que el consumo de dichos compuesto no representa un peligro para la salud humana (Cano Rodríguez y Ballesteros Pomar, 2018).

Cuadro 2. Plantas usadas como coadyuvante para el tratamiento de la hiperglucemia o diabetes.

Nombre científico	Nombre común	Método de uso	Referencia
Psoralea glandulosa	Hierba San Agustín	Infusión	Ramos y Bazán (2006)
Camellia sinensis	Té verde	Infusión	Spadiene et al. (2014)
Panax ginseng	Ginseng	Infusión Capsulas	Yuan et al. (2012)
Eucaliptus globosus	Eucalipto	Infusión	Huaracha Charca y Zapana Roque (2019)
Erythroxylum coca	Coca	Infusión	Huaracha Charca y Zapana Roque (2019)
Cinnamomum zeylanicum	Canela	Infusión	Ayala Huaman y Lopez Arizaca (2015)
Hintonia latiflora Exostema caribaeum	Copalchi	Infusión	Guerrero-Analco et al. (2007)
Eryngium ssp	Hierba del sapo	Infusión	Mekhora et al. (2012) Paul et al. (2011)
Moringa oleifera	Moringa	Infusión Capsula	GUPTA et al. (2012)

Matricaria recutita	Manzanilla	Infusión	Hajizadeh-Sharafabad et al. (2020)
Stevia rebaudiana	Stevia	Endulzante	Savita et al. (2004)
Salvia hispanica	Chía	Semilla comestible	Vuksan et al. (2017)
Equisetum giganteum	Cola de caballo	Infusión	Vieira et al. (2020)

2.4. *Eryngium nasturtiifolium* Juss. ex Delaroche.

Eryngium nasturtiifolium es una planta herbácea perenne de la familia Apiaceae. En México se le puede conocer coloquialmente como “hierba del sapo” o “cabezona”. Es una planta endémica de México y Centroamérica. Es una especie común hasta los 3000 metros sobre el nivel del mar.

Es una planta espinosa sin tallo aparente, y cuando raramente lo presenta es inclinado a erecto, sencillos o con ramificaciones casi horizontales, puede crecer de 5 a 50 cm de alto, no obstante, sus raíces son muy largas y pueden llegar a medir unos 5 m. Sus hojas basales en una roseta densa, pueden medir de 3 a 10 cm de largo y 0.5 a 2 cm de ancho (**Figura 6**). Tiene flores pequeñas, simétricas, hermafroditas, pueden ser blancas, azules o moradas.

Figura 6. *Eryngium nasturtiifolium*

2.4.1. Uso Etnobotánico

En la herbolaria tradicional, al género *Eryngium* se le atribuyen múltiples beneficios a la salud, entre los que destacan, como coadyuvantes al tratamiento de diabetes, hipercolesterolemias, propiedades diuréticas y cicatrizantes. Diversos investigadores se han concentrado en el estudio de estos beneficios. Sin embargo, hasta el momento no se han encontrado reportes sobre la especie *E. nasturtiifolium.* Sin embargo, existen diversos reportes sobre otras especies del mismo género.

Peña-Montes et al. (2019), estudiaron la capacidad antioxidante de *Eryngium carlinae,* para determinar su capacidad contra la hiperglucemia y una caracterización de sus compuestos de extractos hexánicos de esta planta, teniendo como resultado que *Eryngium carlinae* posee una buena capacidad antioxidante; así como reducir los niveles de glucosa en sangre, y estos efectos se los atribuyen a sus compuestos terpenos y sesquiterpenos, los cuales son más abundantes en esta planta.

Así mismo, diversos autores han estudiado el efecto anti-hipercolesterolémico que presentan los extractos de *Eryngium carlinae,* en los cuales se ha visto que reducen el nivel de colesterol en la sangre, reducen las LDL y en ciertos casos aumentar las HDL (Castro-Torres et al., 2017). Noriega-Cisneros et al. (2012), estudiaron el efecto hipolipidémico de extractos de *Eryngium carlinae* en ratas inducidas con diabetes, en el cual, los niveles de glucosa, creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos disminuyeron en las ratas a las cuales se les aplicó el tratamiento con el extracto.

Daneshzadeh et al. (2020) estudiaron *E. billardieri*, su potencial antioxidante y actividad antimicrobiana inhibiendo el crecimiento de bacterias gran negativas y gran positivas, así mismo, su actividad antifúngica inhibiendo el crecimiento del micelio, estos resultados se asociaron con el contenido de fenólicos y flavonoides totales. En otro estudio, observaron las propiedades antimicrobianas contra *Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus* y el potencial antioxidante de *E. caucasicum* (Hasheminya y Dehghannya, 2019)

Una de las especies más estudiadas de este género es *E. foetidum*, a la cual se le atribuyen propiedades anticonvulsivas, antihelmíntico, antiinflamatorio, analgésicas, antipalúdicas, así mismo, tradicionalmente la usan para el tratamiento contra fiebre, vómito, diarrea, dolor de estomacal, diabetes, hipertensión y gripe (Dawilai et al., 2013; Kouitcheu Mabeku et al., 2016;

Paul et al., 2011; Shavandi et al., 2012). Diversos autores se han centrado en su efecto antiinflamatorio, a lo que se le atribuye este efecto por la inhibición de IL-6, TNF-α, iNOS y COX-2 (García et al., 1999; Mekhora et al., 2012; Sáenz et al., 1997).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar el potencial bioactivo de extractos hidrofílicos de partes vegetativas aéreas de *Eryngium nasturtiifolium* sobre la enzima α-glucosidasa.

3.2. Objetivos Específicos

1. Caracterizar los principales grupos fitoquímicos en tallo, hoja, flor y planta completa de *Eryngium nasturtiifolium* mediante ensayos colorimétricos.

2. Determinar el contenido de compuestos fenólicos y flavonoides totales de los extractos hidrofílicos de tallo, hoja, flor y planta completa de *E. nasturtiifolium*.

3. Determinar la capacidad antioxidante de los extractos hidrofílicos de tallo, hoja, flor y planta completa de *E. nasturtiifolium* por medio de los métodos de DPPH y ABTS.

4. Evaluar el potencial inhibitorio de los extractos hidrofílicos de tallo, hoja, flor y planta completa de *E. nasturtiifolium* sobre la enzima α-glucosidasa.

4. HIPÓTESIS

Los extractos hidrofílicos polifenólicos de tallo, hoja, flor y planta completa de *Eryngium nasturtiifolium* presentan capacidad antioxidante y actividad inhibitoria sobre la enzima α-glucosidasa.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Material Vegetal

Las plantas de *Eryngium nasturtiifolium* empleada se colectaron en abril del 2019 en El Dorado, Sinaloa, México (coordenadas: 24°10’50.0” N 107°17’50.9” W). La identificación de la especie se realizó en el herbario Botánico Jesús Gonzales Ortega de la Facultad de Agricultura de la Universidad Autónoma de Sinaloa, con el número de registro FA-UAS-11808. Se utilizaron las partes áreas de la planta: tallo, hoja y flor.

Una vez obtenidas las plantas, se lavaron con agua clorada a 50 ppm, separando en cuatro grupos: tallos, hojas, flores y planta completa, posteriormente las muestras se dejaron secar en un horno de convección a 40 °C durante 48 h. Se recuperó la muestra seca y se molieron tallo, hoja, flor y planta completa por separado en un molino de uso doméstico hasta obtener harina de 250 µm (Tamiz #60).

5.2. Extracción Metanólica

La extracción metanólica se realizó de acuerdo a la metodología de Gutiérrez-Grijalva (2019) con algunas modificaciones. Se mezclaron 0.2 g de muestra en polvo con 10 mL de metanol-agua (8:2 v/v) y se agitó durante 2 h a 80 rpm. Posteriormente, las muestras se centrifugaron a 10,000 rpm a 4 °C durante 15 min. Se recuperó el sobrenadante del extracto con pipetas de recuperación y se almacenó en viales Eppendorf opacos a -20 °C para posteriores ensayos. Los extractos de cada porción de las plantas fueron preparados por triplicado.

5.3. Tamizaje Fitoquímico por HPTLC

El tamizaje fitoquímico se realizó por medio de ensayos colorimétricos y de precipitación según el grupo específico o grupo de metabolitos con base a la metodología establecida por Harborne (1998). Se utilizaron tres diferentes solventes (hexano, metanol, agua) con la finalidad de obtener los grupos presentes en el extracto según su polaridad (de menor a mayor polaridad, respectivamente).

5.3.1. Determinación de Taninos

Los taninos se determinaron por el método de $FeCl_3$ al 10%, se le añadieron 1-2 gotas del reactivo a los extractos de *Eryngium nasturtiifolium*. Una coloración azul o verde denota la posible presencia de taninos hidrolizables o condensados, respectivamente.

5.3.2. Determinación de Flavonoides

En un tubo de ensayo se agregaron 0.5 mL de extracto de *Eryngium nasturtiifolium,* posteriormente de añadieron fragmentos de Mg y HCl concentrado para dar lugar a una reacción, en la cual se debe observar un cambio amarillo o anaranjado dependiendo de la estructura del compuesto presente en el extracto.

5.3.3. Determinación de Saponinas

Para la determinación de saponinas se agregó 0.5 mL de extracto en un tubo de ensayo y se adicionó

1 mL de agua hirviendo, se agitó vigorosamente, la prueba resulta positiva si se observa formación de espuma y se sostiene al menos por 15 min. Se determina la concentración de saponinas por la elevación de la espuma.

5.3.4. Determinación de Terpenos

Se preparó el reactivo de Libermann-Burchard agregando en 50 mL de etanol puro, 5 mL de anhídrido acético y 5 mL de ácido sulfúrico. Posteriormente la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se colocó una gota del reactivo Liberman-Burchard en el tubo de ensayo con el extracto. El cambio de color a azul-verde o rojo-violeta confirma la presencia de terpenos. Para la prueba de Salkowski, se agregó 1 mL de cloroformo a el extracto y se adicionó ácido sulfúrico concentrado, se colocó una gota de reactivo de Salkowski y se observó una coloración rojo-azuloso o rojo púrpura para que la prueba sea positiva.

5.3.5. Determinación de Alcaloides

Los alcaloides se determinaron mediante tres pruebas de identificación (Wagner, Mayer y Dragendorff). El reactivo de Wagner se preparó mezclando una solución de I_2 en KI y mezclando en 10 mL de agua destilada. El reactivo de Mayer se preparó a partir de una solución de HgI_2 al 2% y 0.5 g de KI en 10 mL de agua destilada. Dragendorff se preparó utilizando una disolución de $Bi(NO_3)3$ al 2% y 0.2 g de ácido tartárico en 8 mL de agua mezclando en partes iguales con una disolución de KI en 40 mL de agua.

Para la determinación de usaron 0.5 mg de extracto y se resuspendieron en 0.5 mL de metanol, se añadió 0.25 mL de HCL al 10% y posteriormente se calentó en baño maría por 10 min, cada una de las pruebas se realizó por triplicado. A cada tubo se le agrego un reactivo de reconocimiento (Dragendorff, Mayer y Wagner). La presencia de alcaloides se rebela mediante observación de turbidez leve o precipitado (rojo o naranja en Dragendorff, blanco o crema en Mayer y marrón en Wagner).

5.3.6. Determinación de Cumarinas

Las cumarinas se identificaron por la prueba de Baljet, utilizando como reactivo NaOH al 10%, se agregó 1.5 mL de extracto de *Eryngium nasturtiifolium* a un tubo de ensayo y se le adicionó de 1 a 2 gotas del reactivo, se observó coloración amarilla o precipitado amarillo demuestra la posible presencia de cumarinas.

5.4. Contenido de Fenólicos Totales

El contenido de fenólicos totales de los extractos de *Eryngium nasturtiifolium* se determinó por el método de Folin-Ciocalteu según la metodología de Hillis y Swain (1959), con algunas modificaciones. Para la determinación, en una microplaca Costar® de 96 pozos se mezclaron 10 µL del extracto con 230 µL de agua destilada y 10 µL del reactivo de Folin-Ciocalteu 2N y se incubó 3 min. Posteriormente fueron añadidos 25 µL de Na_2CO_3 y se colocó en incubación a temperatura ambiente durante 2 h en oscuridad. La absorbancia fue leída a 725 nm en un lector de microplacas Synergy HT (BioTek, Inc, EUA). La cuantificación de fenólicos totales se llevó a cabo mediante una curva de ácido gálico y los resultados se expresaron en mg equivalentes de ácido gálico por g de extracto (mg EAG/g extracto).

5.5. Contenido de Flavonoides Totales

El contenido de flavonoides totales de los extractos de *Eryngium nasturtiifolium* se determinó mediante el método colorimétrico reportado por Ghasemi et al. (2009), con ligeras modificaciones. En una microplaca se mezclaron 30 µL del extracto con 250 µL de agua destilada, 10 µL de AlCl3 (10% p/v) y 10 µL de acetato de potasio 1 M; las soluciones se mantuvieron en incubación durante 30 min en oscuridad, y la absorbancia fue leída en un lector de microplacas a 415 nm. La

cuantificación de flavonoides totales se llevó a cabo utilizando una curva de quercetina y los resultados se expresaron como mg equivalentes de quercetina por g de extracto (mg EQ/g extracto).

5.6. Evaluación de Capacidad Antioxidante

5.6.1. Actividad de Captación de Radicales 2, 2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH)

La capacidad antioxidante de los extractos hidrofílicos de *Eryngium nasturtiifolium* se realizó mediante la metodología propuesta por Brand-Williams et al. (1995). Para el ensayo, en una microplaca de 96 pozos se mezclaron 20 μL del extracto y 280 μL del reactivo DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) 200 μM, la placa se incubó a temperatura ambiente por 30 min en oscuridad, y la absorbancia fue medida a una longitud de onda de 540 nm en un lector de microplacas. La cuantificación de la capacidad antioxidante se realizó empleando una curva de calibración de Trolox y los resultados se expresaron como mmol equivalentes de Trolox por g de extracto (mmol ET/g extracto).

5.6.2. Actividad Antioxidante por el Método TEAC

La capacidad antioxidante por ABTS de los extractos hidrofílicos de *Eryngium nasturtiifolium* se determinaron como lo describen Thaipong et al. (2006). El ABTS fue disuelto en agua destilada a una concentración de 7.4 mM (solución madre). El radical $ABTS^{\bullet+}$ fue producido mezclando la solución madre de ABTS con persulfato de potasio 2.6 mM (1:1 v/v) e incubando la mezcla en oscuridad a temperatura ambiente por 12-16 h antes de su uso. La solución con el radical fue diluida en metanol hasta obtener una absorbancia de 0.70 ± 0.05 a 734 nm. Para el ensayo se mezclaron 10 μL de extracto con 190 μL de la solución de reacción en una microplaca, colocándose en incubación durante 30 min. Posteriormente, la absorbancia fue leída en un lector de microplacas a

734 nm. La cuantificación se realizó mediante una curva de Trolox y los resultados se expresaron como mmol equivalentes de Trolox por g de extracto (mmol ET/g extracto).

5.7. Inhibición Enzimática

El porcentaje de inhibición de α-glucosidasa se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\%\text{Inhibición} = [(A_{blanco} - A_{muestra}) / A_{blanco}] \times 100$$

Donde A_{blanco} es la absorbancia del control (blanco, sin extracto), y $A_{muestra}$ es la absorbancia en presencia del extracto de *E. nasturtiifolium*.
Se analizaron los análisis preliminares con diferentes concentraciones de extracto de *E. nasturtiifolium*.

5.7.1. Inhibición de α-glucosidasa

La actividad inhibidora de la α-glucosidasa se determinó de acuerdo con un ensayo modificado del Manual de Enzimas de Worthington según lo informado por Cuevas-Juárez et al. (2014). Brevemente, en placas de 96 pocillos, se incubaron 50 µL de extractos de *Eryngium nasturtiifolium* durante 10 min a 37 °C con 100 µL de α-glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* (1,0 U/mL) en Tampón fosfato (0,1 M, pH 6,9). Posteriormente, se añadieron 50 µL de 4-p-nitrofenil-α-glucopiranósido (5 mM en tampón fosfato pH 6.9) (ρNPG), y la mezcla se incubó nuevamente durante 10 min a 37 °C. La actividad de la enzima se determinó midiendo la liberación de ρ-nitrofenol del sustrato ρNPG. La absorbancia a 405 nm se midió con un lector de microplacas de 96 pocillos (Synergy HT, Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT). Además, se utilizó acarbosa (1 mM) como control.

5.8. Diseño Experimental

Para la inhibición enzimática se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de 2 factores (parte de la planta y concentración del extracto), teniendo 4 niveles para el primer factor y 7 para el segundo. Utilizando una prueba de Tukey con un valor de $p \leq 0.05$ para considerar diferencia significativa. Posteriormente, se realizó un ensayo de regresión para encontrar la concentración capaz de inhibir el 50% (IC_{50}). Los resultados del IC_{50} se expresaron en microgramo sobre mililitro de muestra (µg/mL). Utilizando el programa estadístico MiniTab 18.

La comparación del contenido de fenólicos y flavonoides totales y la capacidad antioxidante (DPPH y TEAC) se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) de un factor con 3 niveles. Seguido de una prueba de Tukey mediante el programa estadístico MiniTab 18, diferencias a un nivel de $p \leq 0.05$ fueron consideradas como significativas. Los resultados se muestras con medias ± desviación estándar.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Tamizaje Fitoquímico por HPTLC

Los resultados obtenidos por el tamizaje fitoquímico se observan en el **Cuadro 3**, en el cual se determinaron la presencia de taninos, flavonoides, cumarinas, saponinas, terpenos y alcaloides, con tres diferentes solventes (hexano, metanol, agua) para cada parte de la planta (tallo, hoja y flor).
En dicho cuadro se observa que los fitoquímicos que tienen mayor presencia en esta planta son taninos (en hoja y flor), flavonoides (en tallo y hoja) y en menor medida terpenos (presente en las 3 partes de la planta), cumarinas, saponinas y alcaloides. Estos compuestos fitoquímicos tienen actividades específicas en las plantas, como pueden ser de protección contra depredadores, brindar pigmentación a las flores, contribuyen en la fotosíntesis, atraer polinizadores, entre otros (Buchanan et al., 2015).

Cuadro 3. Resultados de tamizaje fitoquímico de *Eryngium nasturtiifolium.*

Constituyente	Extracto	Prueba/Reactivo	Tallo	Hoja	Flor
Taninos	Hexano	Cloruro férrico	-	-	-
	Metanol		+	++	++
	Agua		+	+	++
Flavonoides	Hexano	Shinoda	+	+	+
	Metanol		+	++	+
	Agua		++	+	-
Cumarinas	Hexano	Baljet	+	-	-
	Metanol		-	+	+
	Agua		+	+	+
Saponinas	Hexano	Espuma	-	-	-
	Metanol		-	+	+
	Agua		-	+	+
Terpenos	Hexano	Liberman-Bouchard	+	+	+
	Metanol		+	+	+
	Agua		-	-	+

Terpenos	Hexano	Salkowiski	+	+	+
	Metanol		+	+	+
	Agua		-	+	-
Alcaloides	Hexano	Dragendorff	-	+	-
	Metanol		-	-	+
	Agua		-	+	-
	Hexano	Mayer	-	-	-
	Metanol		-	-	-
	Agua		-	-	-
	Hexano	Wagner	-	+	+
	Metanol		-	+	+
	Agua		-	+	-

(-): Ausencia, (+): Presencia, (++): Abundancia.

A pesar que no hay estudios sobre *E. nasturtiifolium*, diversos autores han estudiado otras especies del mismo género. Teniendo esto en consideración, nuestros resultados pueden ser comparables con los presentados por Lingaraju et al. (2016) y Saravia-Otten et al. (2017) en donde realizaron un tamizaje fitoquímico de *Eryngium fuetidum*, en el cual encontraron mayormente flavonoides, triterpenos y taninos. De forma similar, Beltrán Villanueva et al. (2013) evaluaron los fitoquímicos presentes en la hoja de *Eryngium fuetidum*, reportando principalmente triterpenos, quinonas y glicósidos. En otro estudio, evaluaron *Eryngium carlinae* teniendo como principales compuestos flavonoides, triterpenos, cumarinas y taninos (Galindo Hernández, 2018). Así mismo, Knauth et al. (2018) estudiaron *Eryngium carlinae*, en donde encontraron principalmente flavonoides, taninos, terpenos y saponinas.

6.2. Fenoles Totales

Los resultados obtenidos en esta prueba se muestran en la **Figura 7**, en la cual se puede observar que planta completa y flor tienen los valores más elevados con 8.7 y 8.1 mg EAG/g respectivamente. La concentración de fenóles totales depende significativamente ($\alpha \geq 0.05$) de la parte fisiológica de la planta. Ya que el contenido en hoja fue de 6.8 mg EAG/g seguido por tallo con 5.2 mg EAG/g.

Estos valores son mayores a los obtenidos por Singh et al. (2013), quienes evaluaron una planta del mismo género, *Eryngium foetidum*, en el que reportan valores de 2.24 mg EAG/g para planta completa. De igual forma, Paun et al. (2019) evaluaron *E. planum* reportando valores 1.88 mg EAG/mL. Ozarowski et al. (2015) evaluó la raíz de *E. planum*, reportando valores de 2.45 mg EAG/g. Por otro lado, Dalar et al. (2014) estudiaron compuestos hidrofílicos de *E. bornmuelleri* en el que reportan valores de 44.4 mg EAG/g, estos valores mayores puede deberse a la forma de obtención de sus extractos, puesto que se concentraron en rotoevaporador y posteriormente se resuspendieron en agua y se liofilizaron. En otro estudio en el que evaluaron extractos metanólicos de *E. campestre*, *E. amethystinum* y *E. palmatum* reportaron valores de 85.9, 94.8 y 47.3 mg EAG/g, respectivamente para cada especie, a su vez, realizaron extractos acuosos en los que reportaron 56.3, 98.7 y 53.1 mg EAG/g, respectivamente para cada uno. De igual forma, los extractos obtenidos fueron sonicados y evaporados para obtener g de masa seca, esta diferencia de obtención de extracto se le puede atribuir el aumento de sus valores (Matejić et al., 2018). En otro estudio en el que se evaluó *E. maritimun*, reportaron valores muy similares de 1.39, 3.08 y 4.36 mg EAG/g para las diferentes partes de las plantas: tallo, hoja y flor, respectivamente (Pereira et al., 2019).

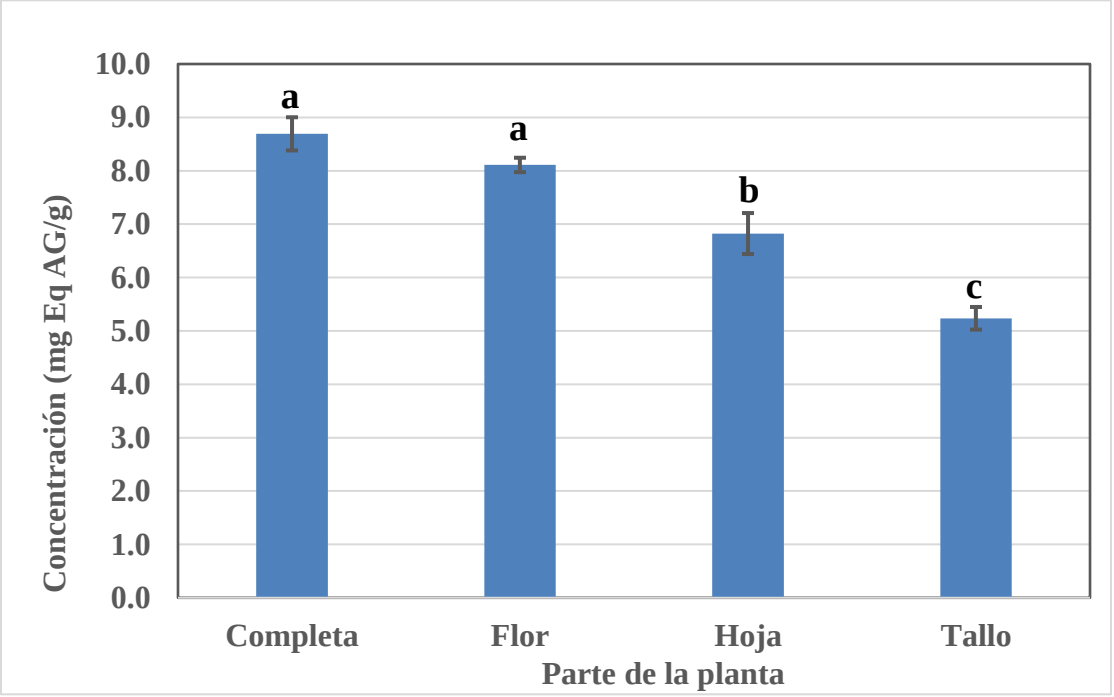


Figura 7. Capacidad reductora total. Extractos metanólicos al 80% de *Eryngium nasturtiifolium*. Letras diferentes señalan diferencia significativa ($\alpha \leq 0.05$)

6.3. Flavonoides Totales

Con respecto a los resultados obtenidos para flavonoides totales, estos se muestran en la **Figura 8**. En el cual se puede observar que los valores más altos fueron obtenidos por flor, planta completa y hoja (4.5, 4.1 y 4.1 mg EQ/g, respectivamente), sin mostrar diferencia significativa entre estos tres valores, así mismo, tallo fue el que tuvo el valor más bajo (1.6 mg EQ/g).

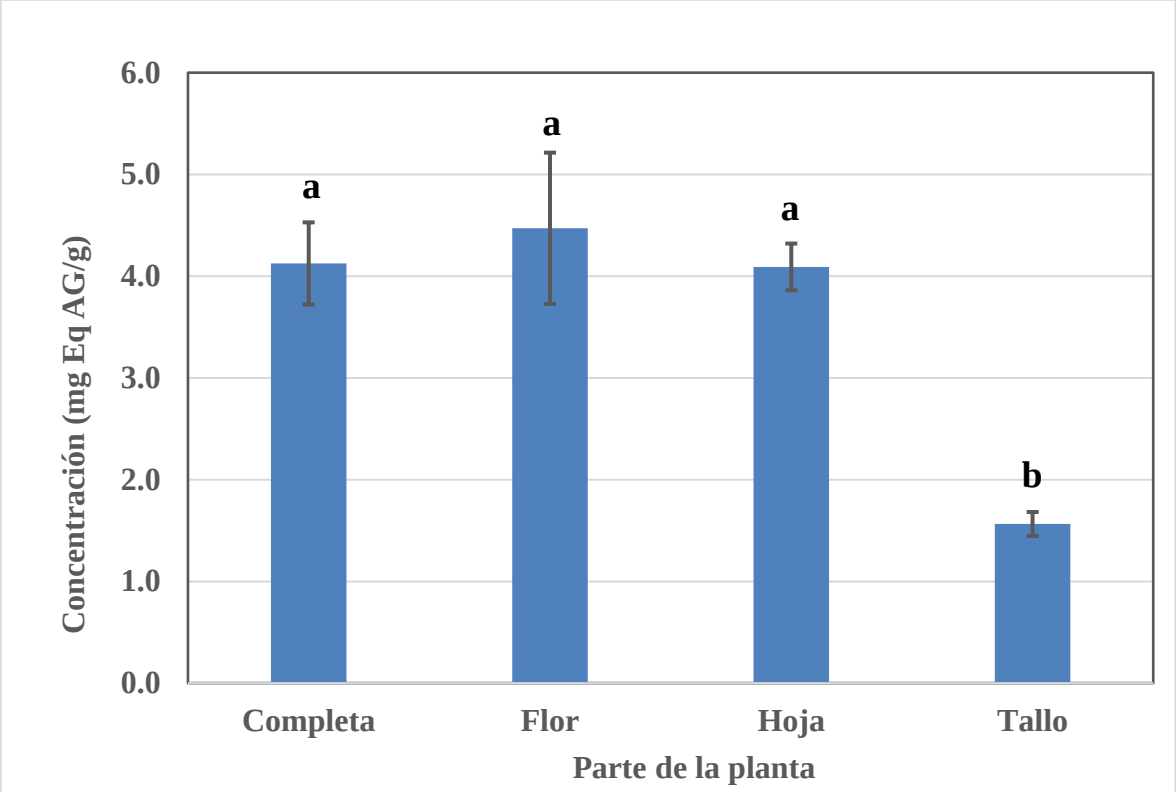


Figura 8. Flavonoides totales de extractos metanólicos al 80%.
Letras diferentes señalan diferencia significativa ($\alpha \geq 0.05$)

Estos resultados son mayores a los reportados por Pereira et al. (2019) en donde evaluó *E. maritimun* reportando par hoja 0.48 y para flor 0.31 mg EQ/g. En otra investigación, Matejić et al. (2018) evaluaron extractos metanólicos de *E. campestre*, *E. amethystinum* y *E. palmatum*, obteniendo valores de 35.9, 43.9 y 98.5 mg EQ/g, respectivamente, así mismo, evaluaron extractos

de agua de las mismas especies reportando 14.1, 16.8 y 17.2 mg EQ/g, respectivamente. Es importante establecer que estos valores contrastantes a los reportados en este trabajo se pueden deber a diversos factores, tales como el tipo de género *Eryngium* que se está utilizando, la zona en la que se recolecto, la etapa fenológica en la que fue recolectada, método de extracción de los compuestos, entre otros factores.

Es importante destacar que el contenido de estos compuestos antioxidantes (tanto flavonoides como fenoles totales) en cada una de las partes aéreas de la planta se ve afectado por sus funciones fisiológicas que estas puedan tener, siendo la hoja y la flor las partes más expuestas a factores de estrés, así como llevar a cabo funciones de metabolismo energético, captación de luz, respiración, dar pigmentación y aroma, las concentraciones de estos compuestos es mayor a las otras partes de la planta.

6.4. Capacidad Antioxidante

6.4.1. Actividad de Captación de Radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH).

En cuanto a los resultados obtenidos por DPPH, estos se muestran en el **Cuadro 4**, en el cual se puede observar la mejor inhibición (IC_{50}) del radical fue por la planta completa, seguido por flor, tallo y hoja (43.9, 67.7, 100.7 y 122.3 µg/mL, respectivamente), estos valores pueden deberse a que las mayores concentraciones de compuestos fenólicos se encuentran concentrados en flor y por ende también en planta completa.

Estos valores son menores a los reportados por Benmerache et al. (2016) en donde evaluaron el extracto metanólico (50%) de *E. tricuspidatum* obteniendo un IC_{50} de 180 µg/mL. De igual forma, Matejić et al. (2018) realizó pruebas en extractos metanólicos de *E. campestre, E. amethystinum* y *E. palmatum* reportando un IC_{50} de 1.9, 2.2 y 5.9 mg/mL, respectivamente. En otro estudio en el que se evaluaron las partes aéreas de *E. planum* obtuvieron valores similares a los nuestros, reportando 0.197 mg/mL (Paun et al., 2019). De igual forma, Riekandeh et al. (2016) reporta valores similares, evaluando *E. caucasicum* con valores que oscilan de 83 a 188 µg/mL

dependiendo su método de extracción (ultrasónico, filtración o soxhlet). Singh et al. (2013) evaluaron *E. foetidum* con diferentes solventes, en los que podemos destacar su extracto acuoso con un IC_{50} de 186 µg/mL y los extractos metanólicos 248.4 µg/mL, valores ligeramente inferiores a los nuestros. En el estudio reportado por Vukic et al. (2018) obtuvieron mayor capacidad antioxidante, aquí evaluaron la flor, hoja, tallo y raíz de *E. sebicum*, reportando 23.36, 21.11, 14.36 y 25.69 µg/mL, respectivamente para cada parte de la planta.

Cuadro 4. Inhibición (IC_{50}) de α-glucosidasa y capacidad antioxidante de extractos hidrofílicos de *E. nasturtiifolium.*

Parte de la planta	α-Glucosidasa (µg/mL)	DPPH (µg/mL)	TEAC (µg/mL)
Tallo	5357.10	100.7	65.55
Hoja	4015.17	122.3	56.56
Flor	3260.54	67.7	59.71
Completa	3418.88	49.3	63.52

6.4.2. Actividad Antioxidante por Método TEAC

En cuanto a la actividad antioxidante por el radical ABTS (**Cuadro 4**), se pueden observar valores de IC_{50} muy similares entre las diferentes partes de la planta, siendo hoja y flor los que tienen mejores resultados, seguidos por planta completa y tallo (56.56, 59.71, 63.52 y 65.55 µg/mL, respectivamente). Estos resultados son similares a los reportados por Vukic et al. (2018) quienes estudiaron *E. sebicum* evaluando flor, hoja, tallo y raíz reportando valores de 37.54, 34.11, 26.23 y 38.7 µg/mL, respectivamente. Por otro lado, los resultados reportados en este estudio son menores a los reportados por Cianfaglione et al. (2017) quienes evaluaron *E. amethystinum* reportando un IC_{50} de 465.5 µg/mL.

6.5. Inhibición Enzimática

En cuanto a los resultados obtenidos para la inhibición de α-glucosidasa (**Cuadro 4**), se puede observar que la mejor inhibición fue obtenida en los extractos hidrofílicos de flor con un valor de IC_{50} = 3260.54 µg/mL, seguido por los de planta completa, hoja y tallo con valores de IC_{50} de 3418.88, 4015.17 y 5357.10 µg/mL, respectivamente. Estos resultados pueden deberse a la concentración y tipos de compuestos presentes en flor y hoja, principalmente compuestos fenólicos, flavonoides y taninos, las cuales como se mencionó anteriormente son los que presentaron mayor contenido de compuestos fenólicos.

La inhibición obtenida puede deberse al contenido de compuestos bioactivos de *E. nasturtiifolium*, como son los compuestos fenólicos, ya que estos compuestos son sustratos de las glucosidasas, lo que sugiere que realizan una inhibición enzimática competitiva (Shahidi y Ambigaipalan, 2015).

Estos resultados pueden ser comparables con los obtenidos por Dalar et al. (2014), en donde evaluó *E. bornmuelleri* reportando 8.47 mg/mL. En otro estudio, Dalar et al. (2016) evaluó nuevamente *E. bornmuelleri*, a diferencia que en esta ocasión evaluó la planta por separado, reportando valores en raíz, tallo, hoja y flor de 15.12, 11.69, 7.42 y 17.22 mg/mL, respectivamente. En otro estudio en el que se evaluó *E. planum*, se reportaron valores de 24.99 µg/mL (Paun et al., 2019).

7. CONCLUSIONES

Eryngium nasturtiifolium es una planta con gran concentración de compuestos bioactivos, de los cuales destacan taninos, flavonoides y terpenos. Así mismo, presenta una capacidad antioxidante significativa, la cual está íntimamente relacionada con los tipos de compuestos que están con mayor presencia en la planta. Estos compuestos y capacidad antioxidante pueden prevenir el estrés oxidativo, mejorando la captación de glucosa y evitar el aumento de glucosa en sangre.

Así mismo, presenta una capacidad inhibitoria de la enzima glucosidasa, encargada del metabolismo de los carbohidratos, lo que da indicio de un posible mecanismo de acción de los compuestos presenten en *E. nasturtiifolium* para ejercer los beneficios que se le atribuyen.

Derivado de estos resultados, es importante realizar más estudios para dilucidar los efectos benéficos que se le atribuyen a esta planta. Así como determinar y/o conocer su mecanismo de acción, biodisponibilidad y descartar su efecto toxico.

8. REFERENCIAS

Ali, S. I., Gopalakrishnan, B., y Venkatesalu, V. (2017). Pharmacognosy, phytochemistry and pharmacological properties of Achillea millefolium L.: a review. *J Phytotherapy research, 31*(8), 1140-1161.

Alonso-Castro, A. J., Domínguez, F., Maldonado-Miranda, J. J., Castillo-Pérez, L. J., Carranza-Álvarez, C., Solano, E., Isiordia-Espinoza, M. A., del Carmen Juárez-Vázquez, M., Zapata-Morales, J. R., Argueta-Fuertes, M. A., Ruiz-Padilla, A. J., Solorio-Alvarado, C. R., Rangel-Velázquez, J. E., Ortiz-Andrade, R., González-Sánchez, I., Cruz-Jiménez, G., y Orozco-Castellanos, L. M. (2017). Use of medicinal plants by health professionals in Mexico. *Journal of Ethnopharmacology, 198*, 81-86. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.038

Ayala Huaman, K. V., y Lopez Arizaca, L. C. (2015). Determinación de la dosis adecuada de los aceites esenciales de cinnamomum zeylanicum (canela) sobre la hiperglicemia en rattus novergicus con diabetes mellitus tipo 2 inducida.

Barcias, J. A. C. (2009). 3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). *Colombia: Comite Editorial Fasciculo Diabetes*, 19-21.

Beltrán Villanueva, C. E., Díaz Castillo, F., y Gómez Estrada, H. (2013). Tamizaje fitoquímico preliminar de especies de plantas promisorias de la costa atlántica colombiana. *J Revista Cubana de Plantas Medicinales, 18*(4), 619-631.

Benmerache, A., Magid, A. A., Berrehal, D., Kabouche, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Messaili, S., Abedini, A., Harakat, D., y Kabouche, Z. (2016). Chemical composition, antibacterial, antioxidant and tyrosinase inhibitory activities of glycosides from aerial parts of Eryngium tricuspidatum L. *J Phytotherapy research, 18*, 23-28.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., y Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology, 28*(1), 25-30. doi:https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5

Buchanan, B. B., Gruissem, W., y Jones, R. L. (2015). *Biochemistry and molecular biology of plant* (L. John Wiley & Sons Ed. Second Edition ed.).

Cano Rodríguez, I., y Ballesteros Pomar, M. D. (2018). Terapias alternativas en diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 65*(4), 189-191. doi:https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.03.001

Carrillo-Balam, G., Cantoral, A., Rodríguez-Carmona, Y., y Christensen, D. L. (2020). Health-care coverage and access to health care in the context of type 2 diabetes and hypertension in rural Mexico: a systematic literature review. *Public Health, 181*, 8-15. doi:https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.11.017

Castro-Torres, I. G., De la O-Arciniega, M., Naranjo-Rodr, #xed, guez, E. B., Castro-Torres, V., #xed, Alberto, c., Dom, #xed, nguez-Ort, #xed, z, M., #xc1, ngel, Mart, #xed, nez-V, #xe1, y zquez, M. (2017). The Hypocholesterolemic Effects of Eryngium carlinae F. Delaroche Are Mediated by the Involvement of the Intestinal Transporters ABCG5 and ABCG8 %J Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. *2017*, 7.

doi:10.1155/2017/3176232

Cervantes-Villagrana, R. D., y Presno-Bernal, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, *21*(3), 98-106.

Cianfaglione, K., Blomme, E. E., Quassinti, L., Bramucci, M., Lupidi, G., Dall'Acqua, S., y Maggi, F. (2017). Cytotoxic Essential Oils from Eryngium campestre and Eryngium amethystinum (Apiaceae) Growing in Central Italy. *Chemistry & Biodiversity*, *14*(7), e1700096. doi:10.1002/cbdv.201700096

Cuevas-Juárez, E., Yuriar-Arredondo, K. Y., Pío-León, J. F., Montes-Avila, J., López-Angulo, G., Páz Díaz-Camacho, S., y Delgado-Vargas, F. (2014). Antioxidant and α-glucosidase inhibitory properties of soluble melanins from the fruits of Vitex mollis Kunth, Randia echinocarpa Sessé et Mociño and Crescentia alata Kunth. *Journal of Functional Foods*, *9*, 78-88. doi:https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.04.016

Dalar, A., Türker, M., Zabaras, D., y Konczak, I. (2014). Phenolic Composition, Antioxidant and Enzyme Inhibitory Activities of Eryngium bornmuelleri leaf. *Plant Foods for Human Nutrition*, *69*(1), 30-36. doi:10.1007/s11130-013-0393-6

Dalar, A., Uzun, Y., Turker, M., Mukemre, M., y Konczak, I. (2016). Health attributes of ethnic vegetables consumed in the Eastern Anatolia region of Turkey: Antioxidant and enzyme-inhibitory properties. *Journal of Ethnic Foods*, *3*(2), 142-149. doi:https://doi.org/10.1016/j.jef.2016.05.005

Daneshzadeh, M. S., Abbaspour, H., Amjad, L., y Nafchi, A. M. (2020). An investigation on phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of extract from Eryngium billardieri F. Delaroche. *Journal of Food Measurement and Characterization*, *14*(2), 708-715. doi:10.1007/s11694-019-00317-y

Dawilai, S., Muangnoi, C., y Praengamthanachoti, P. (2013). Anti-Inflammatory Activity of Bioaccessible Fraction from Eryngium foetidum Leaves. *BioMed Research International*, *2013*, 958567. doi:10.1155/2013/958567

Del Olmo González, E., Pérez, M. C., y Gumpert, S. A. (2008). Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *J Inf Ter Sist Nac Salud*, *32*(1), 1-16.

Etxeberria, U., de la Garza, A. L., Campión, J., Martinez, J. A., y Milagro, F. I. (2012). Antidiabetic effects of natural plant extracts via inhibition of carbohydrate hydrolysis enzymes with emphasis on pancreatic alpha amylase. *J Expert opinion on therapeutic target, 16*(3), 269-297.

Galindo Hernández, M. E. (2018). *Obtención y caracterización fitoquímica de extractos vegetales y su evaluación antimicótica para su aplicación en odontopediatría.* Universidad Autónoma de Nuevo León,

García, M. D., Sáenz, M. T., Gómez, M. A., y Fernández, M. A. (1999). Topical antiinflammatory activity of phytosterols isolated from Eryngium foetidum on chronic and acute inflammation models. *13*(1), 78-80. doi:10.1002/(sici)1099-1573(199902)13:1<78::Aid-ptr384>3.0.Co;2-f

Ghasemi, K., Ghasemi, Y., y Ebrahimzadeh, M. A. (2009). Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 citrus species peels and tissues. *Pak J Pharm Sci*, *22*(3), 277-281.

Guerrero-Analco, J., Medina-Campos, O., Brindis, F., Bye, R., Pedraza-Chaverri, J., Navarrete, A., y Mata, R. (2007). Antidiabetic properties of selected Mexican copalchis of the Rubiaceae family. *Phytochemistry*, *68*(15), 2087-2095. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.05.006

GUPTA, R., MATHUR, M., BAJAJ, V. K., KATARIYA, P., YADAV, S., KAMAL, R., y GUPTA, R. S. (2012). Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of Moringa oleifera in experimental diabetes. *4*(2), 164-171. doi:10.1111/j.1753-0407.2011.00173.x

Gutiérrez-Grijalva, M. A.-R., Beatriz A. Acosta-Estrada, Janet A. Gutiérrez-Uribe, J. Basilio Heredia. (2019). Cellular antioxidant activity and in vitro inhibition of α-glucosidase, α-amylase and pancreatic lipase of oregano polyphenols under simulated gastrointestinal digestion *Food Research International*, *116*, 676-686. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.08.096

Hajizadeh-Sharafabad, F., Varshosaz, P., Jafari-Vayghan, H., Alizadeh, M., y Maleki, V. (2020). Chamomile (Matricaria recutita L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, *48*, 102284. doi:https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102284

Harborne, J. B. (1998). *Phytochemical methods* (C. a. Hall Ed. Second ed. Vol. 1). USA.

Hasheminya, S.-M., y Dehghannya, J. (2019). Green synthesis and characterization of copper nanoparticles using Eryngium caucasicum Trautv aqueous extracts and its antioxidant and antimicrobial properties. *Particulate Science and Technology*, 1-8. doi:10.1080/02726351.2019.1658664

Hernández-Ávila, M., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gómez-Acosta, L., Gaona-Pineda, E., Romero-Martínez, M., Gómez-Humarán, I., Saturno-Hernández, P., y Villalpando Hernández, S. J. I. f. d. r. (2016). Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. 65-69.

Hillis, W. E., y Swain, T. (1959). The phenolic constituents of Prunus domestica. II.—The analysis of tissues of the Victoria plum tree. *10*(2), 135-144. doi:10.1002/jsfa.2740100211

Huaracha Charca, Y., y Zapana Roque, E. L. (2019). Efecto del tratamiento con infusiones de hoja de coca (Erythroxylum coca) y eucalipto (Eucalyptus globulus) en diabetes mellitus tipo II en ratas wistar de setiembre a diciembre.

IDF. (2017). *Atlas de la diabetes de la IDF* (Octava ed.).

IHME. (2019). Mexico. Retrieved from http://www.healthdata.org/mexico

INEGI. (2015). Población. Retrieved from https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/

Kikowska, M., Dworacka, M., Kędziora, I., y Thiem, B. (2016). Eryngium creticum – ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological activity. A review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, *26*(3), 392-399. doi:https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.01.008

Knauth, P., Acevedo-Hernández, G. J., Cano, M. E., Gutiérrez-Lomelí, M., y López, Z. (2018). In Vitro Bioactivity of Methanolic Extracts from Amphipterygium adstringens (Schltdl.) Schiede ex Standl., Chenopodium ambrosioides L., Cirsium mexicanum DC., Eryngium carlinae F. Delaroche, and Pithecellobium dulce (Roxb.) Benth. Used in Traditional Medicine in Mexico. *J Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, *2018*.

Kouitcheu Mabeku, L. b., Eyoum Bille, B., y Nguepi, E. (2016). In Vitro and In Vivo Anti-Helicobacter Activities of Eryngium foetidum (Apiaceae), Bidens pilosa (Asteraceae), and Galinsoga ciliata (Asteraceae) against Helicobacter pylori. *BioMed Research International, 2016*, 2171032. doi:10.1155/2016/2171032

Lingaraju, D., Sudarshana, M., Mahendra, C., y Rao, K. P. (2016). Phytochemical screening and antimicrobial activity of leaf extracts of Eryngium foetidum L.(Apiaceae). *J Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 6*(2), 4339-4344.

Matejić, J. S., Stojanović-Radić, Z. Z., Ristić, M. S., Veselinović, J. B., Zlatković, B. K., Marin, P. D., y Džamić, A. M. (2018). Chemical characterization, in vitro biological activity of essential oils and extracts of three Eryngium L. species and molecular docking of selected major compounds. *Journal of Food Science and Technology, 55*(8), 2910-2925. doi:10.1007/s13197-018-3209-8

Mekhora, C., Muangnoi, C., Chingsuwanrote, P., Dawilai, S., Svasti, S., Chasri, K., y Tuntipopipat, S. J. A. P. J. C. P. (2012). Eryngium foetidum suppresses inflammatory mediators produced by macrophages. *13*(2), 653-664.

Menéndez Torre, E., Lafita Tejedor, F. J., Artola Menéndez, S., Millán Núñez-Cortés, J., Alonso García, A., Puig Domingo, M., García Solans, J. R., Alvarez Guisasola, F., García Alegría, J., Mediavilla Bravo, J., Miranda Fernández-Santos, C., y Romero González, R. (2011). Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. [Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2]. *Atencion primaria, 43*(4), 202.e201-202.e2029. doi:10.1016/j.aprim.2010.07.012

Noriega-Cisneros, R., Ortiz-, #193, vila, O., Esquivel-Guti, #233, rrez, E., Clemente-Guerrero, M., #243, nica, Manzo-Avalos, S., Salgado-Garciglia, R., Cort, #233, s-Rojo, C., Boldogh, I., y Saavedra-Molina, A. (2012). Hypolipidemic Activity of Eryngium carlinae on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats %J Biochemistry Research International. *2012*, 5. doi:10.1155/2012/603501

Ochoa, C. (2013). *Actualidades en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2, ¿Existen otros órganos endocrinos: hueso e intestino delgado?* Paper presented at the Congreso de Nuttriología y FaSPyN.

OMS. (2011). Enfermedades cronicas. Retrieved from https://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/

OMS. (2019). Diabetes. Retrieved from https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

ONU. (2019). *perspectivas demográficas mundiales de la ONU*. Retrieved from

Ozarowski, M., Thiem, B., Mikolajczak, P. L., Piasecka, A., Kachlicki, P., Szulc, M., Kaminska, E., Bogacz, A., Kujawski, R., y Bartkowiak-Wieczorek, J. (2015). Improvement in long-term memory following chronic administration of Eryngium planum root extract in scopolamine model: behavioral and molecular study. *J Evidence-Based Complementary Alternative Medicine, 2015*, 13. doi:https://doi.org/10.1155/2015/145140

Paul, J. H. A., Seaforth, C. E., y Tikasingh, T. (2011). Eryngium foetidum L.: A review. *Fitoterapia, 82*(3), 302-308. doi:https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.11.010

Paun, G., Neagu, E., Moroeanu, V., Albu, C., Savin, S., y Lucian Radu, G. (2019). Chemical and Bioactivity Evaluation of Eryngium planum and Cnicus benedictus Polyphenolic-Rich Extracts. *BioMed Research International, 2019*, 3692605. doi:10.1155/2019/3692605

Peña-Montes, D. J., Huerta-Cervantes, M., Ríos-Silva, M., Trujillo, X., Huerta, M., Noriega-Cisneros, R., Salgado-Garciglia, R., y Saavedra-Molina, A. (2019). Protective Effect of the Hexanic Extract of Eryngium carlinae Inflorescences In Vitro, in Yeast, and in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. *8*(3), 73.

Pereira, C. G., Locatelli, M., Innosa, D., Cacciagrano, F., Polesná, L., Santos, T. F., Rodrigues, M. J., y Custódio, L. (2019). Unravelling the potential of the medicinal halophyte Eryngium maritimum L.: In vitro inhibition of diabetes-related enzymes, antioxidant potential, polyphenolic profile and mineral composition. *South African Journal of Botany, 120*, 204-212. doi:https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.06.013

Ramos, M. G., y Bazán, S. A. J. R. M. V. V. M. J. (2006). Fitoconstituyentes de las hojas de Psoralea glandulosa y efecto del infuso sobre la Glicemia en Rattus rattus var. albinus con hiperglicemia experimental. *3*(2), 85-90.

Reyes Sanamé, F. A., Pérez Álvarez, M. L., Alfonso Figueredo, E., Ramírez Estupiñan, M., y Jiménez Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *J Correo Científico Médico, 20*, 98-121.

Riekandeh, S. M., Mazandarani, M., Ebrahimzadeh, M., y Zargari, M. (2016). Antioxidant activities of Eryngium caucasicum inflorescence. *J Eur Rev Med Pharmacol Sci, 20*(5), 946-949.

Sáenz, M. T., Fernández, M. A., y García, M. D. (1997). Antiinflammatory and analgesic properties from leaves of Eryngium foetidum L. (Apiaceae). *11*(5), 380-383. doi:10.1002/(sici)1099-1573(199708)11:5<380::Aid-ptr116>3.0.Co;2-#

Salimifar, M., Fatehi-Hassanabad, Z., y Fatehi, M. (2013). A review on natural products for controlling type 2 diabetes with an emphasis on their mechanisms of actions. *Curr Diabetes Rev, 9*(5), 402-411. doi:10.2174/15733998113099990076

Saravia-Otten, P., Hernández, R., Marroquín, N., García, G., Mérida, M., Cruz, S., Orozco, N., Cáceres, A., y Gutiérrez, J. M. (2017). Inhibición de los efectos coagulante, fosfolipasa A2 y proteolítico del veneno de Bothrops asper por plantas usadas tradicionalmente en Centroamérica. *J Ciencia, Tecnología y Salud, 4*(2), 203-216.

Saucedo-Tamayo, M. d. S., Bañuelos-Flores, N., Cabrera-Pacheco, R. M., y Ballesteros-Vásquez, M. N. (2006). La práctica de la medicina alternativa una realidad en el paciente diabético en Hermosillo, Son., México. *Revista Salud Pública y Nutrición, 7*(4).

Savita, S. M., Sheela, K., Sunanda, S., Shankar, A. G., y Ramakrishna, P. (2004). Stevia rebaudiana – A Functional Component for Food Industry. *Journal of Human Ecology, 15*(4), 261-264. doi:10.1080/09709274.2004.11905703

Shahidi, F., y Ambigaipalan, P. (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *Journal of Functional Foods, 18*, 820-897. doi:https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018

Shavandi, M. A., Haddadian, Z., y Ismail, M. H. S. J. J. o. A. S. R. (2012). Eryngium foetidum L.

Coriandrum sativum and Persicaria odorata L.: a review. *2*(8), 410.

Singh, S., Singh, D. R., Banu, S., y Salim, K. M. (2013). Determination of Bioactives and Antioxidant Activity in Eryngium foetidum L.: A Traditional Culinary and Medicinal Herb. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences, 83*(3), 453-460. doi:10.1007/s40011-012-0141-y

Spadiene, A., Savickiene, N., Ivanauskas, L., Jakstas, V., Skesters, A., Silova, A., y Rodovicius, H. (2014). Antioxidant effects of Camellia sinensis L. extract in patients with type 2 diabetes. *Journal of Food and Drug Analysis, 22*(4), 505-511. doi:https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.04.001

Thaipong, K., Boonprakob, U., Crosby, K., Cisneros-Zevallos, L., y Hawkins Byrne, D. (2006). Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *Journal of Food Composition and Analysis, 19*(6), 669-675. doi:https://doi.org/10.1016/j.jfca.2006.01.003

Torre, E. M., Tejedor, J. L., Menéndez, S. A., Cortés, J. M. N., García, A. A., y Domingo, M. P. (2010). Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *J Farmacéuticos Comunitarios, 2*(4), 154-161.

Vieira, G. T., de Oliveira, T. T., Carneiro, M. A. A., Cangussu, S. D., Humberto, G. A. P., Taylor, J. G., y Humberto, J. L. (2020). Antidiabetic effect of Equisetum giganteum L. extract on alloxan-diabetic rabbit. *Journal of Ethnopharmacology, 260*, 112898. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112898

Vukic, M. D., Vukovic, N. L., Djelic, G. T., Obradovic, A., Kacaniova, M. M., Markovic, S., Popović, S., y Baskić, D. (2018). Phytochemical analysis, antioxidant, antibacterial and cytotoxic activity of different plant organs of Eryngium serbicum L. *Industrial Crops and Products, 115*, 88-97. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.02.031

Vuksan, V., Jenkins, A. L., Brissette, C., Choleva, L., Jovanovski, E., Gibbs, A. L., Bazinet, R. P., Au-Yeung, F., Zurbau, A., Ho, H. V. T., Duvnjak, L., Sievenpiper, J. L., Josse, R. G., y Hanna, A. (2017). Salba-chia (Salvia hispanica L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 27*(2), 138-146. doi:https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.11.124

WHO. (2016). Diabetes country profiles.

WHO. (2018). Noncommunicable diseases country profiles 2018.

Xu, L., Li, Y., Dai, Y., y Peng, J. (2018). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacol Res, 130*, 451-465. doi:10.1016/j.phrs.2018.01.015

Yuan, H.-D., Kim, J. T., Kim, S. H., y Chung, S. H. (2012). Ginseng and diabetes: the evidences from in vitro, animal and human studies. *Journal of ginseng research, 36*(1), 27-39. doi:10.5142/jgr.2012.36.1.27