



**Universidad Autónoma de Tlaxcala**

---

**Posgrado en Ciencias Biológicas**

Efectos del consumo de Tea Sensual-Jinshenkang  
en el páncreas de la rata macho

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

Ismael Cuatecontzi de la Fuente

Codirectoras

Dra. Estela Cuevas Romero

Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras

Tlaxcala, Tlax.

Enero, 2021



**Universidad Autónoma de Tlaxcala**

---

**Posgrado en Ciencias Biológicas**

Efectos del consumo de Tea Sensual-Jinshenkang  
en el páncreas de la rata macho

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

Ismael Cuatecontzi de la Fuente

Comité tutorial:

Dra. Estela Cuevas Romero  
Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras  
Dra. Leticia Nicolás Toledo  
Dra. Sumiko Morimoto

Tlaxcala, Tlax

Enero, 2021

## COMITÉ ACADÉMICO

### POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por el estudiante **Ismael Cuatecontzi de la Fuente** titulada “**Efectos del consumo de Tea Sensual-Jinshenkang en el páncreas de la rata macho**” para optar por su grado de Maestro en Ciencias Biológicas.

El documento de la tesis de Ismael Cuatecontzi de la Fuente fue revisado por mi como directora de tesis antes de presentarse en cada examen tutorial y, posteriormente a los exámenes tutorales, los miembros de su comité tutorial realizaron también sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de diciembre, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin marcando el 20% del texto con similitudes (2%). Los textos detectados con similitud fueron corregidos por el estudiante, y otra parte marcada correspondía a referencias. En el mes de enero, el documento se volvió a revisar con Turnitin (sin tomar en cuenta las referencias) marcando un 0% de similitud.

Por lo anterior, confirmo que **el estudiante no incurrió en ninguna práctica no deseable** en la escritura de la tesis.

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.

**CORDIALMENTE**

**Tlaxcala, Tlax., a 12 de enero de 2021**



**Dra. Estela Cuevas Romero**

**Directora de tesis**

**COORDINACIÓN POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Ismael Cuatecontzi de la Fuente** realiza para la obtención del grado de Maestra en Ciencias Biológicas, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es: **“Efectos del consumo de Tea Sensual-Jinshenkang en el páncreas de la rata macho”**.

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
TLAXCALA, TLAX., ENERO 21 DE 2021



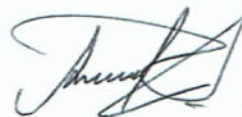
DRA. LETICIA NICOLÁS TOLEDO



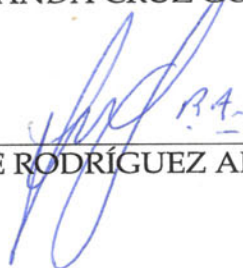
DR. ESTELA CUEVAS ROMERO



DRA. YOLANDA CRUZ GÓMEZ



DR. RENÉ ZEMPOALTECA RAMÍREZ



DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

La presente tesis fue realizada en el laboratorio de Inmunología del Centro de Tlaxcala de Biología de la Conducta (CTBC), de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, bajo la dirección de la Dra. Estela Cuevas Romero y la Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras.

## AGRADECIMIENTOS

La posibilidad de cursar la Maestría en Ciencias Biológicas, realizar el trabajo de investigación y la redacción de esta tesis, ha sido gracias al apoyo económico y moral de muchas instituciones y personas, por ello mi agradecimiento:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante los dos años de estudios.

Al Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, en especial a la Dra. Estela Cuevas Romero del Laboratorio de Inmunología, por permitir y brindar las facilidades para realizar los experimentos de la presente tesis.

Al comité tutorial:

Mis directoras Dra. Estela Cuevas Romero y Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras, por su generosidad al brindarme la oportunidad de trabajar con ellas, por sus conocimientos y experiencia científica, por su tiempo, por haber tenido la **paciencia** necesaria, y por su accesibilidad, apoyo incondicional y confianza para la realización de este trabajo.

Dra. Leticia Nicolás Toledo y Dra. Lidya Sumiko Morimoto Martínez, por el tiempo dedicado y por sus acertados comentarios y sugerencias en la revisión de la tesis.

Al Instituto de Salud Pública de la Universidad Veracruzana, en especial al Dr. Omar Elind Arroyo Helguera, por permitir y brindar apoyo en realizar experimentos de gran aporte a la presente tesis.

A mis compañeros de laboratorio, Leobardo González, Marlen Castillo, Maribel Méndez, Marlen Espíndola, Rubicela Rojas, Madeline Tzompantzi, Yeimy de León, Cristian Sánchez, Laura Ilhuicatzí, Monserrat Carrasco, Jeremy Valdivia, Ninfa Maribel Vilca y Ana Pavón, por su colaboración y apoyo, por su amistad, por todos esos buenos momentos.

## RESUMEN

El páncreas regula las concentraciones séricas de glucosa y participa en la digestión, mediante la producción de insulina, glucagón, amilasa y lipasa. Está involucrado en múltiples enfermedades como son resistencia a la insulina, aumento de peso, mal absorción, diarreas y diabetes mellitus. Las principales causas que pueden generar que el páncreas enferme son el consumo de fitoquímicos encontrados en plantas, exceso de consumo de carbohidratos, sedentarismo, consumo de fármacos e ingesta de alcohol. Dado que no hay suficientes estudios que evalúen el efecto tóxico de plantas usadas para el tratamiento de enfermedades, ni existe normatividad de seguridad de consumo en México, su uso indiscriminado podría perjudicar algún órgano y afectar la salud. Uno de estos productos herbolarios es el té de Jinshenkang o té sensual usado para el tratamiento de falta de libido o disfunción sexual. Este es una mezcla de 15 plantas sin estudios previos de efectividad, seguridad o dosis de consumo. Nosotros investigamos si el consumo de té sensual afectaba de manera negativa a las características histológicas del páncreas y a la regulación de los niveles de glucosa. Para ello, se usaron 48 ratas macho de 2 meses de edad. Se formaron 4 grupos: grupo D30 (dosis recomendada por el fabricante), grupo D15 (consumió la mitad de la dosis recomendada), grupo D60 (consumió la dosis duplicada) y grupo control (consumió agua como vehículo de disolución de las dosis de té). La administración del té o vehículo fue semanal por 8 semanas. De cada grupo se usaron 6 animales para realizar la curva de tolerancia a la glucosa y 6 para histología del páncreas. Los animales fueron sacrificados por sobredosis de anestésico. Se obtuvo sangre cardíaca y el páncreas fue procesado histológicamente. Los islotes fueron clasificados en extrachicos, chicos, medianos y grandes. El té sensual generó pancreatitis e insulinitis, independientemente de la acumulación de grasa abdominal y estrés oxidativo en tejido pancreático. Generó un aumento el número de islotes extrachicos, número de vasos sanguíneos en islotes medianos y grandes e infiltración de células inmunes, y aumentó la expresión de GLUT-4 y marcaje inmunohistoquímico de Ki-67. Los animales tratados con Jinshenkang presentaron mala absorción de los lípidos en intestino grueso generando esteatorrea. Si bien estos cambios no afectaron la regulación de glucosa, es posible que un tratamiento más prolongado pudiera hacerlo, pues ya se iniciaron cambios histológicos en los islotes. De manera que el tratamiento Jinshenkang pudiera ser particularmente peligroso en pacientes diabéticos, los cuales presentan disfunción eréctil.

Índice	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1 Páncreas</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1.1 Páncreas exocrino</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.2 Páncreas endocrino</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2 Glucosa y páncreas</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3 Lípidos y páncreas</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4 Pancreatitis</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5 Herbolaria</b> .....	<b>15</b>
<b>1.6 Disfunción eréctil</b> .....	<b>16</b>
<b>1.7 Té Sensual-Jinshenkang</b> .....	<b>16</b>
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 Té Sensual-Jinshenkang en función del páncreas</b> .....	<b>18</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>IV. HIPÓTESIS</b> .....	<b>22</b>
<b>V. OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
<b>5.1 Objetivo General</b> .....	<b>22</b>
<b>5.2. Objetivos Específicos</b> .....	<b>22</b>
<b>VI. METODOLOGÍA</b> .....	<b>23</b>
<b>VII. RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>7.1 Efecto del té sensual en la histología del páncreas</b> .....	<b>27</b>
<b>7.2 Efecto del té sensual en los niveles de glucosa</b> .....	<b>29</b>
<b>7.3 Efecto del té sensual en expresión de GLUT4 en el páncreas</b> .....	<b>33</b>
<b>7.4 Efecto del té sensual en los lípidos del páncreas</b> .....	<b>34</b>
<b>7.5 Efecto del té sensual en enzimas antioxidantes</b> .....	<b>35</b>
<b>7.6 Efecto del té sensual en la excreción de lípidos y azúcares reductores en heces</b> .....	<b>36</b>
<b>VIII. DISCUSIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>IX. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>41</b>
<b>X. MODELO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>42</b>
<b>XI. PERSPECTIVAS</b> .....	<b>43</b>
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>44</b>



# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Páncreas

Estructuralmente, el páncreas es un órgano con dos componentes: una glándula exocrina y una glándula endocrina, este órgano es esencial para el funcionamiento del metabolismo de nutrientes facilitando su digestión y homeostasis de glucemia (Leung 2010a; Larsen y Grapin-Botton 2017). Se encuentra detrás del abdomen cerca del bazo y la vía biliar extrahepática que desemboca en el duodeno (Figura 1; Segarra 2006; Tresguerras y cols. 2005).

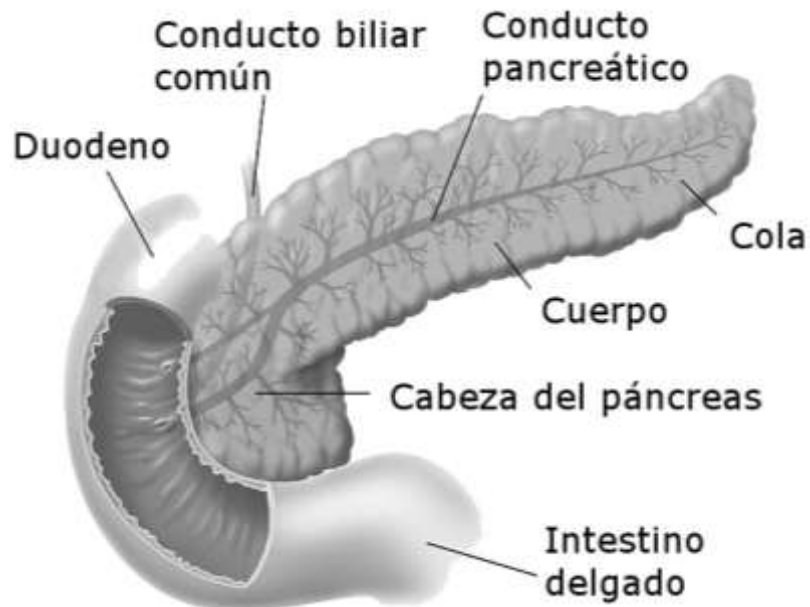


Figura 1. El páncreas y los conductos biliares en humano. Tomado de Segarra 2006.

El páncreas humano se divide en: cabeza, cuello, cuerpo y cola. En la rata, el páncreas se divide en cuatro partes: segmento gástrico, esplénico, parabiliar y duodenal. Hay relación de las porciones pancreáticas entre ambas especies: la cabeza (segmentos parabiliar y duodenal) se encuentra en el lado duodenal, el cuerpo (segmentos gástricos y esplénicos) se extiende desde la cabeza hasta el estómago y el bazo, la cola (parte terminal del segmento esplénico) termina cerca del hilio del bazo (Tsuchitani y cols. 2016).

Cada sección del páncreas tiene diferentes orígenes de desarrollo. La cabeza y cuello se forman a partir de la yema pancreática dorsal y ventral, mientras que el cuerpo y cola se forman a partir de la yema, pero solo de la zona ventral. Estudios en roedores demostraron que los islotes

que se originan en la yema dorsal (cabeza y cuello del páncreas) tienen mayor capacidad de secretar y sintetizar insulina que los de origen ventral, insinuando diferencias de programación en el desarrollo de los islotes en relación con la función y respuestas adaptativas en la vida adulta (Da Silva 2018).

El páncreas exocrino ocupa el 82% del volumen total pancreático, su función es producir, almacenar y secretar enzimas:  $\alpha$ -amilasa, lipasa y proteasa, responsables de la digestión de carbohidratos, lípidos y proteínas, respectivamente (Leung 2010b). Las enzimas se transportan a través de ductos que producen bicarbonato de hidrógeno. La circulación continúa por los conductos de Wirsung y Santorini en el duodeno (Kumar y cols. 2009).

La porción endocrina del páncreas representa solo el 1-2% de la masa del órgano que se organiza en islotes altamente vasculares e innervados llamados de Langerhans. El resto de la masa de 10-15 % corresponde a la porción vascular del páncreas (Leung 2010b). Los islotes de Langerhans miden en promedio 0.3 mm de diámetro ( $70,685 \mu\text{m}^2$  de área) en humanos y en ratas o ratones el tamaño es similar (Bonner-Weir y cols. 2015; Kim y cols. 2009).

Entre los islotes de humano y de rata hay una arquitectura típica compuesta por cinco subtipos celulares endocrinos que producen diferentes hormonas de naturaleza peptídica: células  $\beta$  (producen insulina) rodeadas de mantos de células  $\alpha$  (producen glucagón), células  $\delta$  (somatostatina), células PP (polipéptido pancreático) y células  $\epsilon$  (grelina) (Figura 2; Dvorkin y cols. 2010). Estas hormonas regulan el metabolismo de los nutrientes a través de procesos sistémicos como la homeostasis de la glucosa en la sangre, la coordinación de la digestión y el apetito (Guyton y Hall 2016; Larsen y Grapin-Botton 2017).

### **1.1.1 Páncreas exocrino**

La porción exocrina está formada por las células de los acinos pancreáticos, sus núcleos tienen afinidad basal, en el citoplasma se encuentran abundantes mitocondrias, ribosomas, aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso lo que le confiere una afinidad ácida, esta arquitectura le permite una producción abundante de gránulos secretores de zimógeno (ZG) que junto con la secreción de NaCl se forma el jugo pancreático (Leung 2010b). La regulación de esta secreción es mediante receptores de membrana expresados en las células ductales acopladas a vías de

señalización de segundos mensajeros dada por secretagogos como la secretina o el péptido vasoactivo intestinal (VIP) (Chandra y Liddle 2014).

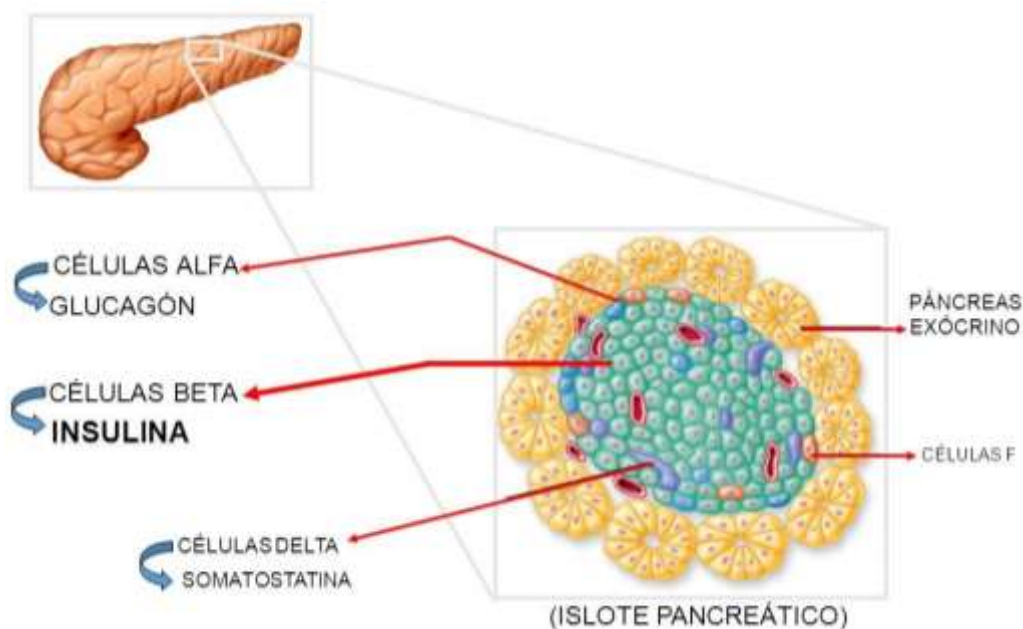


Fig. 2. Estructura de islote de Langerhans. Tomado de Dvorkin y cols. 2010.

El páncreas exocrino secreta un líquido llamado jugo pancreático, es incoloro, densidad entre 1.007 y 1.035, pH alcalino, además contiene dos tipos de secreciones que se secretan juntas: la hidroelectrolítica y la enzimática. La secreción hidroelectrolítica actúa como amortiguador enzimático, al proporcionar un medio alcalino necesario para mantener activas las enzimas, la secreción enzimática genera hidrólisis de los alimentos en el duodeno (Dvorkin y cols. 2010). Los acinos tienen la función de secretar jugo pancreático que contiene enzimas, como la tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasas (Tabla 1; Segarra 2006). El jugo pancreático es colectado por un sistema de ductos que lo conducen y lo depositan en el duodeno (Forsmark 2018).

### 1.1.2 Páncreas endocrino

El páncreas endocrino se organiza en grupos de células llamadas islotes pancreáticos o islotes de Langerhans, que se dispersan en el parénquima exocrino. En la mayoría de los mamíferos los islotes están compuestos por unos pocos cientos o miles de células, de las cuales 65% son células  $\beta$  productoras de insulina. La arquitectura típica de los islotes se ve afectada

por la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tanto en humanos como en roedores (Figura 3; Arrojo e Drigo y cols. 2015). El número total de islotes en un páncreas humano se ha estimado entre 3.6 y 14.8 millones, siendo la parte endocrina menos del 5% y la parte exocrina más del 95% del volumen del páncreas para humanos (Ionescu-Tirgoviste y cols. 2015).

Enzimas		Sustrato
Proteolíticas Endopeptidasas	Tripsina (tripsinógeno)	Proteínas y polipéptidos
	Quimotripsina (quimiotripsinógeno)	Proteínas y polipéptidos
	Elastasa (proelastasa)	Elastina, proteínas
Exopeptidasas	Carboxipeptidasa	Proteínas y polipéptidos
	Ribonucleasa	RNA
	Dexosirribonucleasa	DNA
Glucolíticas	Amilasa pancreática	Almidón
Lipolíticas	Lipasa pancreática	Triglicéridos
	Hidrolasa de ésteres del colesterol	Ésteres del colesterol
	Fosfolipasa A <sub>2</sub> (profosfolipasa A <sub>2</sub> )	Fosfolípidos

Tabla 1. Enzimas pancreáticas. Tomado de Segarra 2006.

Para roedores, la porción endocrina es menos del 2% y más del 98% la sección exocrina (Figura 4, Muñoz 2008; Bonner-Weir y cols. 2015). Los islotes en primates humanos y no humanos consisten en alrededor del 30% células  $\alpha$  productoras de glucagón, alrededor del 65% de las células  $\beta$ , menos del 5% está compuesto por células  $\delta$ , y el resto por células  $\gamma$  o PP y células  $\epsilon$ . Todas estas células están distribuidas al azar en todo el islote (Arrojo e Drigo y cols. 2015). En cambio, en los roedores las células  $\alpha$ , las células  $\delta$ , las células  $\epsilon$  y las células PP aparecen en la periferia del islote, mientras que, las células  $\beta$  están ubicadas en el centro y son las más numerosas, comprenden aproximadamente el 70-75% del volumen del islote, las células  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  aproximadamente 20-25 % (Brändli-Baiocco y cols. 2018).

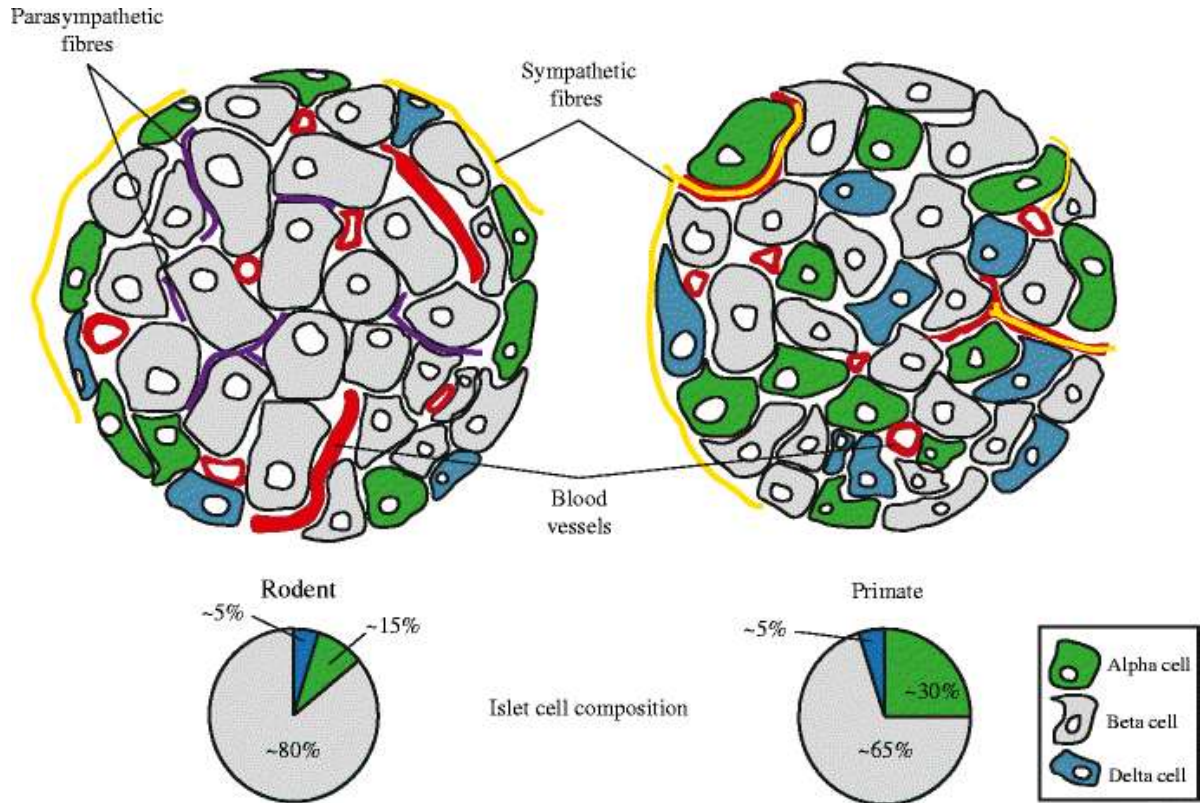


Figura 3. Comparación de citoarquitectura de islotes de Langerhans en roedores y primates. Tomado de Arrojo e Drigo y cols. 2015.

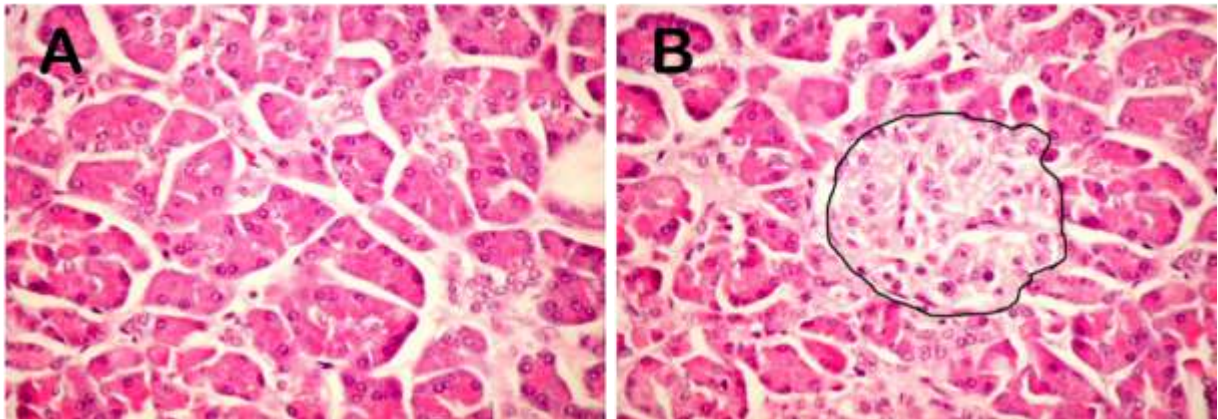


Figura 4. Fotografías de páncreas humano exocrino (A) y endocrino (B) teñido con hematoxilina-eosina (HE) con aumento de 40X. A) mostrando unidades de acinos pancreáticos revestidos por células de un citoplasma homogéneo con núcleos de predominio basal. B) mostrando islotes de Langerhans. Modificado de Muñoz 2008.



Además de las células productoras de hormonas, el islote también presenta células inmunes, terminaciones del sistema nervioso autónomo y es cubierto por una abundante red vascular. Todas las células que componen al islote permiten una interrelación general, regulándose de manera autocrina, paracrina y endocrina de señalización tipo cascada, comportándose como un verdadero mini órgano (Figura 5; Arrojo e Drigo y cols. 2015). Aunque los islotes humanos y de roedores presentan diferencias anatómicas e histológicas, su actividad funcional es similar.

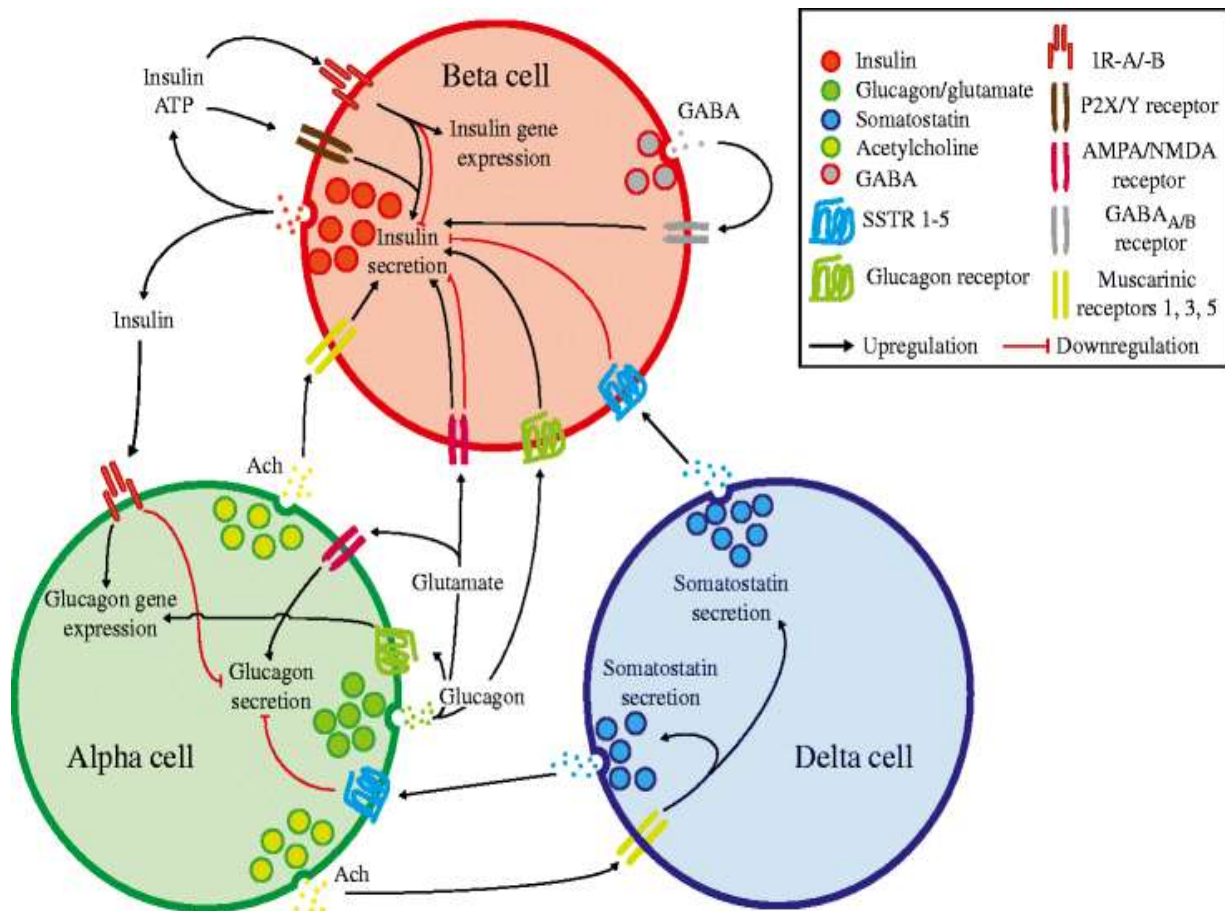


Figura 5. Redes de señalización entre las células que componen al islote de Langerhans. Tomado de Arrojo e Drigo y cols. 2015.

El glucagón es la hormona que eleva los niveles de glucemia contrario a la función de la insulina y es típica del estado de ayuno. La regulación por glucagón y la secreción de insulina es un mecanismo importante para la regulación de la glucemia. La función principal de la respuesta reguladora es la prevención de la hipoglucemia, tal función está alterada en la diabetes (Da Silva 2018). En la DM2, las células  $\alpha$  muestran una elevada secreción de glucagón, una

mayor secreción de glucagón en respuesta a los aminoácidos y una supresión ineficaz de la secreción de glucagón por hiperglucemia (Cryer 2012).

La célula  $\beta$  es la más estudiada de los islotes, es una célula que produce y segrega insulina en respuesta a un estímulo de glucosa. La insulina se empaqueta en gránulos secretores a una concentración de alrededor de 100 mM, como complemento del zinc y se libera en respuesta de hiperglicemia y otros nutrientes, así también por la presencia de incretinas (Rorsman y Renstrom 2003; Irwin y Flatt 2013).

El metabolismo de la glucosa en las células  $\beta$  difiere de otros tipos de células en que la presencia de transportadores de glucosa (GLUT) es de baja afinidad y alta capacidad de transporte (GLUT-1 en humanos y GLUT-2 en mamíferos (Figura 6; Henzen 2012; Thorens 2015) y la baja afinidad de hexoquinasa-glucoquinasa (CGK) da como resultado que el metabolismo de la glucosa de las células  $\beta$  esté controlado por la disponibilidad del sustrato y glucólisis aerobia. La glucólisis y la oxidación mitocondrial están estrechamente relacionadas, debido a la falta de expresión de genes como de lactato deshidrogenasa (LDH) y el transportador de monocarboxilato (MCT1) (Torrez y cols. 2011).

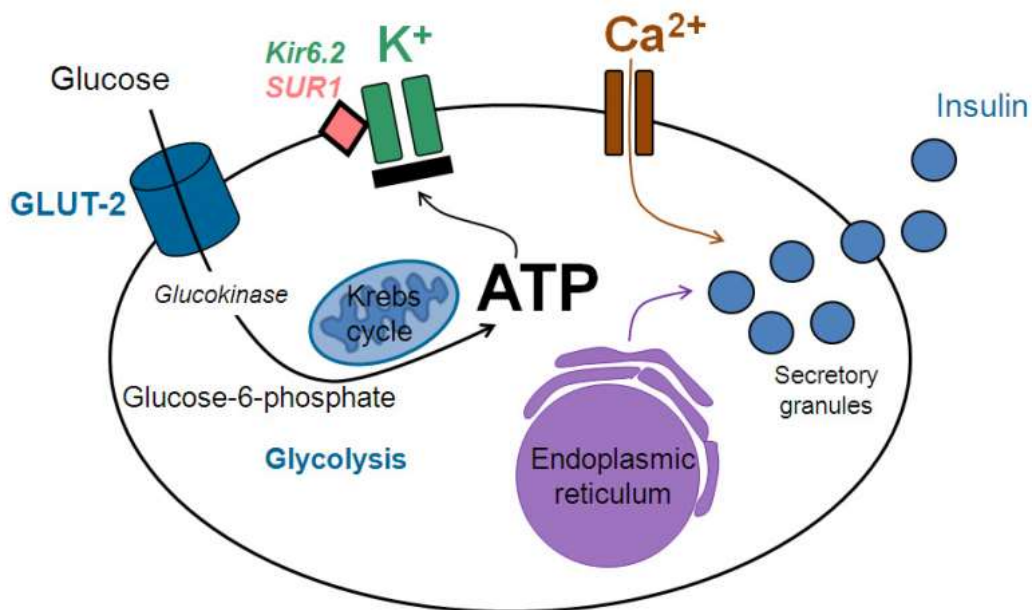


Figura 6. Metabolismo de glucosa y secreción de insulina (célula  $\beta$ ). Tomado de Henzen 2012.

Las células de secreción de somatostatina, o células  $\delta$ , están presentes en los islotes pancreáticos, el hipotálamo, el sistema nervioso central, las neuronas periféricas y el tracto gastrointestinal (Brereton y cols. 2015). El 10% de las células que forman a los islotes pancreáticos son células  $\delta$  que producen somatostatina. La somatostatina regula de manera negativa a la secreción de insulina, glucagón y PP después de la ingesta de alimento y de una manera dependiente de  $\text{Ca}^+$  (Kailey y cols. 2012). Las células  $\delta$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  son excitables eléctricamente (Kanno y cols. 2002). La grelina tiene efecto en las células  $\delta$ , estimulando la liberación de somatostatina. La muerte de las células  $\beta$  genera diferenciación de las células  $\delta$  a células  $\beta$  (Brändli-Baiocco y cols. 2018).

Las células  $\gamma$ , PP o también llamadas F, constituyen el 1-2% de la población de células de los islotes. Las células PP están más concentradas en la cabeza del páncreas, donde se encuentra que las células ocupan el manto exterior de los islotes de roedores o que recubren los capilares de los islotes humanos (Brereton y cols. 2015). La liberación del PP postprandial está regulada por la entrada del nervio vago y entérica (Holzer y cols. 2012), responde a arginina, pero no a la estimulación de la glucosa. El PP es un inhibidor de la liberación de glucagón en niveles bajos de glucosa, aunque su función es regular la saciedad (Aragón y cols. 2015). Además de las células  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y PP se han descrito tres más, estas células contienen ghrelina, serotonina (células enterocromafines), gastrina (células G) y pequeños gránulos de contenido desconocido (células P / D1) (Rindi y cols. 2002; Suissa y cols. 2013).

Las células  $\epsilon$  representan aproximadamente el 10% y el 1% del contenido de células en los islotes fetales y adultos. Las células positivas para grelina en los islotes son de hecho las células P / D1, que se describieron como que contienen una hormona desconocida, ya que los dos tipos de células comparten muchas similitudes ultraestructurales y de distribución (Wierup 2014). El desarrollo para las células positivas para la ghrelina parece ser diferente entre humanos, ratones y ratas y, por lo tanto, los datos sobre la vía de desarrollo para las células de la grelina descritos en ratones pueden no ser aplicables a los humanos (Ahmad y cols. 2015). La ghrelina aumenta en ayunas, teniendo una relación recíproca con el contenido de insulina en plasma y siendo un inhibidor de la secreción de insulina en humanos y roedores. La grelina también puede ser un regulador de la liberación de glucagón, PP y somatostatina (Dezaki 2008).



## 1.2 Glucosa y páncreas

La glucosa es el principal hidrato de carbono que proporciona energía a las células. Su uso como sustrato para producir energía se encuentra desde organismos unicelulares hasta organismos complejos como el humano. Los transportadores se encuentran en la membrana celular y se componen de dos familias: transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y facilitadores de transporte de glucosa (GLUT). Los SGLT se encuentran en epitelios intestino, por ejemplo, en el intestino delgado y el túbulo renal, participando en la absorción y reabsorción de nutrientes. Los GLUT se expresan en todas las células que su energía depende de glucosa, se encuentran en la membrana celular permiten el ingreso de glucosa a la célula y entre organelos de la célula (Tabla 2; Castrejón y cols. 2007).

El GLUT2 no regula el metabolismo en las células  $\beta$ , a menos si su reducción es suficiente para limitar el acceso de la glucosa a las hexocinasas, como puede ocurrir en las condiciones de la diabetes (Jurysta y cols. 2013). El aumento en las concentraciones de glucosa en sangre desencadena la secreción de insulina e induce la expresión de genes glucolíticos y lipogénicos en los hepatocitos.

La ausencia de GLUT2 previene la secreción de insulina estimulada por glucosa por las células  $\beta$  y la regulación de la expresión de genes sensibles a la glucosa en los hepatocitos (Thorens y Muecler 2010), estudios en ratones con genes desactivados para GLUT, demuestran que el GLUT2 también es necesario para la función moduladora de glucosa presente en el área de la vena hepatoportal y el sistema nervioso central (SNC). Estos transportadores parecen controlar a las células  $\alpha$  y  $\beta$  de los islotes pancreáticos, control de saciedad y la captación de glucosa en el tejido periférico (Marty y cols. 2007).

En mamíferos, el GLUT2 se expresa de manera predominante en las células  $\beta$  pancreáticas y en células epiteliales intestinales, renales y de los hepatocitos (Thorens y Muecler 2010). Los GLUT 1 y GLUT 4 se encuentran en células  $\beta$  pancreáticas, pero en menor proporción que GLUT-2 (Jurysta y cols. 2013), Esto asegura un rápido equilibrio de la glucosa entre el espacio extracelular y el citosol. En las células  $\beta$  pancreáticas, el metabolismo de la glucosa se controla en la etapa de fosforilación de la glucosa.

Transportador	Transporta	Km	Localización Tisular	Enfermedades relacionadas
SGLT1 (SLC5A1)	Una glucosa o galactosa por 2 Na <sup>+</sup>	0.3 mM	Intestino delgado, corazón, riñón	Síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa
SGLT2 (SLC5A2)	Una glucosa por un Na <sup>+</sup>	2 mM	Túbulo contorneado proximal	Glucosuria renal primaria
SGLT3 (SLC5A4)	Una glucosa por 2 Na <sup>+</sup>	6 mM	Neuronas colinérgicas del intestino delgado, uniones neuromusculares	No descritas
GLUT1 (SLC2A1)	Glucosa y galactosa	2 mM	Eritrocitos, células endoteliales del cerebro, neuronas, riñón, linfocitos	Síndromes de deficiencia del transporte de glucosa tipo 1
GLUT2 (SLC2A2)	Glucosa	17 mM	Células β pancreáticas, hígado, riñón, intestino delgado	Síndrome de Fanconi-Bickel
GLUT3 (SLC2A3)	Glucosa y galactosa	2 mM	Sistema nervioso central, placenta, hígado, riñón, corazón, linfocitos	Restricción del intestino intrauterino fetal
GLUT4 (SLC2A4)	Glucosa	5 mM	Tejidos sensibles a la insulina, linfocitos	Diabetes tipo II
GLUT5 (SLC2A5)	Fructosa	10 mM	Intestino delgado, bazo, leucocitos	Algunas células cancerígenas, hipertrigliceridemia, e hiperinsulinemia
GLUT6 (SLC2A6)	Glucosa	5 mM	Cerebro, bazo, leucocitos	Células tumorales de cáncer de mama
GLUT7 (SLC2A7)	Glucosa y fructosa	0.3 mM y 0.06 mM	Intestino delgado, colón, testículo, próstata	No descritas
GLUT8 (SLC2A8)	Glucosa	2 mM	Testículo y tejido dependiente e insulina	No descritas
GLUT9 (SLC2A9)	Fructosa	No descrita	riñón, hígado, intestino delgado, placenta, pulmones, leucocitos	Participa en la reimplantación del embrión
GLUT10 (SLC2A10)	Glucosa	0.3 mM	Hígado, páncreas	Diabetes tipo II
GLUT11 (SLC2A11)	Fructosa y glucosa	Alta afinidad a fructosa y baja afinidad a glucosa	Músculo esquelético, riñón, tejido adiposo, placenta, páncreas	No descritas
GLUT12 (SLC2A12)	Glucosa	Alta afinidad a glucosa	Músculo esquelético, riñón, tejido adiposo, intestino delgado	Nefropatía diabética, hiperglucemia, hipertensión
GLUT13 (SLC2A13)	Mio-inositol acoplado a H <sup>+</sup>	100 μM	Cerebro	No descritas
GLUT14 (SLC2A14)	Glucosa	No descrita	Testículo	No descritas

Tabla 2. Características funcionales de los GLUTS y SGLT. Tomado de Castrejón y cols. 2007

### 1.3 Lípidos y páncreas

Estudios epidemiológicos y evidencia experimental sugieren que una ingesta de alimentos con concentraciones altas de colesterol que generan dislipidemias son un factor clave en la patogénesis de la DM2, pues afecta la tolerancia a la glucosa al reducir la sensibilidad a la insulina y aumenta la secreción de la insulina, en sujetos no diabéticos la disminución de colesterol en dieta aumenta la sensibilidad de glucosa en las células  $\beta$  (Salmerón y cols. 2001; Trico y cols. 2017). Los pólipos de la vesícula biliar son estructuras sésiles fijadas a la luz del ducto que pueden ser benignos, como deposición de lípidos (colestasis) o malignos como cáncer, los pólipos pueden causar obstrucción en el esfínter de Oddi (ducto que une a la vesícula biliar y el duodeno) impidiendo la liberación del contenido enzimático y generando pancreatitis aguda (Mellnick y cols. 2015). El estrés oxidativo, apoptosis de las células  $\beta$  pancreáticas sumado con resistencia a la insulina y acumulación ectópica de lípidos en el páncreas son los mecanismos principales en la patogénesis de la diabetes mellitus (Van der Zijl y cols. 2011).

La obesidad es una pandemia y uno de los principales contribuyentes a enfermedades responsables de las primeras causas de muerte a nivel mundial como la diabetes, síndromes metabólicos y trastornos cardiovasculares (Reaven 2011). La obesidad se caracteriza por una acumulación de grasa corporal principalmente abdominal que se puede asociar con dislipidemias y un aumento en la deposición de grasa en los tejidos no adiposos, como el páncreas que conduce a la lipotoxicidad (Van Herpen y Scheauwen-Hinderling 2008). Esta acumulación de lípidos en páncreas se conoce como enfermedad pancreática adiposa no alcohólica (NAFPD) y se puede presentar de dos maneras: por reemplazo de grasa, es el reemplazo de adipocitos por la muerte de los acinos pancreáticos, y la segunda manera es la infiltración de grasa que se cree que es ocasionada por hipertrigliceridemia (Dite y cols. 2020). La acumulación de grasa en el páncreas se asocia con disminución en la producción de insulina, aumento de liberación de glucagón y alteración en el volumen de enzimas digestivas producidas por el páncreas exocrino, así como la secreción anormal de adipocinas lo que contribuye al desarrollo de DM2 (Maggio y cols. 2012). Aún no está claro si la infiltración de adipocitos en páncreas y la hiperlipemia por si mismos afectan la función del islote o son las consecuencias las que generan el desarrollo de las enfermedades en el páncreas (Heni y cols. 2010).

La lipotoxicidad en el páncreas inducida por la obesidad está relacionada con estrés oxidativo, la lipoperoxidación se caracteriza por una disminución de enzimas, compuestos antioxidantes, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y calcio (Grattagliano y cols. 2008). Las ROS inducen inflamación en las células  $\beta$  (insulinitis) caracterizada por la activación de citoquinas proinflamatorias y la expresión de quimioquinas, ocasionando disfunción del páncreas al liberar insulina por estimulación de glucemia (Eguchi y cols. 2012; Aloui y cols. 2016).

#### **1.4 Pancreatitis**

La pancreatitis es la inflamación del páncreas principalmente por células inmunes que liberan citocinas en presencia de lípidos ectópicos en el órgano y es una de las enfermedades más comunes del tracto gastrointestinal (Peery y cols. 2012). En los Estados Unidos en 2009, la pancreatitis fue el diagnóstico de enfermedades de especialidad en gastroenterológica más común con un costo de 2.6 mil millones de dólares. Estudios epidemiológicos demuestran que NAFLD tiene una prevalencia del 33 % de relación en las enfermedades cardiovasculares en todo el mundo, además de correlación con esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) y carcinoma de páncreas (Dite y cols. 2020).

La revisión epidemiológica de la encuesta nacional de alta hospitalaria de 1988 a 2003 indica que los ingresos hospitalarios por pancreatitis de cualquier tipo aumento de 40 por 100,000 en 1998 a 70 por 100,000 en 2002. Sin embargo, la mortalidad por pancreatitis aguda se ha mantenido constante en los años, aunque la tasa de letalidad haya disminuido con el tiempo (Tenner y cols. 2013).

La pancreatitis a nivel histológico se caracteriza por cambios de la estructura pancreática exocrina y endocrina, fibrosis intra e interlobular, y cambios en la membrana de los vasos sanguíneos, hiperplasia en los ductos con acumulación de lípidos y aumento de células inmunes (Kleeff y cols. 2017). La patología de la pancreatitis va desde edema leve hasta pancreatitis severa necrotizante o hemorrágica, el consumo de alcohol es la principal causa de pancreatitis en hombres y en mujeres es por litos vesiculares, medicamentos, infecciones virales, parasitarias

o bacterianas son algunas de las demás causas más comunes de pancreatitis (Tabla 3; Gutiérrez y cols. 2003; Hanck y Withcomb 2004).

<b>ETIOLOGÍA DE PANCREATITIS</b>	
<b>Obstructiva</b>	Lodo o litiasis biliar, tumor pancreático o ampular, coledococele, páncreas anular, páncreas divisum, pancreatitis crónica, disfunción del esfínter de Oddi, divertículo duodenal
<b>Tóxica</b>	Alcohol, alacranismo, insecticidas organofosforados
<b>Medicamentos clase I</b>	Asparaginasa, pentamidina, azatioprina, esteroides, citarabina, TMP/SMX, didanosina, furosemida, sulfasalazina, mesalazina, sulindaco, mercaptopurina, tetraciclina, opioides, ácido valproico, estrógenos
<b>Medicamentos clase II</b>	Paracetamol, hidroclorotiazida, carbamazepina, interferón, cisplatino, lamivudina, octeotida, enalapril, eritromicina, rifampicina
<b>Postquirúrgica</b>	CPRE, cirugía abdominal o cardíaca
<b>Infeción bacteriana</b>	Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella
<b>Infeción Viral</b>	Parotiditis, Coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, herpes virus, VIH
<b>Infeción parasitaria</b>	Ascaris, Criptosporidium, Toxoplasma
<b>Metabólica</b>	Hipercalcemia, hipertrigliceridemia
<b>Autoinmune</b>	Lupus, síndrome de Sjögren
<b>Otros</b>	Embarazo, isquemia, ejercicio vigoroso, trauma, genética.

Tabla 3. Etiología de pancreatitis. Tomado de United Kingdom Guidelines for the Management of acute pancreatitis 1999.

La pancreatitis crónica se diferencia de la aguda principalmente por la concentración de enzimas exocrinas séricas, en la fase aguda las enzimas amilasa y lipasa serán de 300% a 400% mayor que en condiciones normales. Sin embargo, la fase crónica tendrá una disminución de las enzimas y con ello afectación de la digestión de hidratos de carbono, proteínas y lípidos (Domínguez 2005). A medida que la función exocrina disminuye por la evolución de la pancreatitis crónica, disminuyen la producción de enzimas, primero disminuye la concentración de lipasa y la liberación de bicarbonatos lo que inactiva a la enzima por ser sensible a pH ácido, afectando la digestión de la grasa ocasionando pérdida de peso. Después disminuye la producción de amilasa, proteasas y peptidasas, pero esta disminución se compensa fácilmente por mecanismos extra-pancreáticos como amilasa salival y proteasas y peptidasas intestinales,

pero eso no sucede con la lipasa que el organismo trata de compensarlo pobremente con lipasa lingual o gástrica que se producen en bajas cantidades (Quevedo 2007).

La mala digestión es el principal signo clínico de personas con pancreatitis crónica, las técnicas clínicas indirectas son las más usadas por no ser invasivas y por el bajo costo como la cuantificación de grasas en heces además del examen clínico aplicado al paciente por el médico, la evolución de la pancreatitis crónica para presentar signos y síntomas clínicos como dolor abdominal, diabetes y esteatorrea puede ser de hasta 25 años (Czul y cols. 2017).

## **1.5 Herbolaria**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 80% de la población mundial utiliza hierbas para curar enfermedades. Países en vías desarrollo, hasta un tercio de la población carece de servicios médicos y medicamentos, por lo que el consumo de productos naturópatas, herbales y fitomedicinas es la principal manera de tratar su salud por ser económicos y de manera no muy clara “eficaces”. En 2005, la medicina tradicional se integró al Sistema de Salud Oficial (SSO) con las nuevas reformas regulatorias (OMS 2005). En México y Latinoamérica, el uso de medicamentos a base de herbolaria suele ser la primera atención médica que la población recibe por medio de infusiones (tisanas o tés), plantas cortadas o pulverizadas, extractos o cremas, y todo con poca o nula información de calidad y, por lo tanto, sin datos acerca de eficacia clínica y efectos farmacológicos, sin perfiles farmacológicos y clínicos establecidos. El 60% de la población latina consume plantas medicinales (OMS 2002).

La mayoría de las plantas y productos naturópatas utilizados en los países del continente europeo están descritas en las farmacopeas en forma de monografías y de venta libre al público; pero no sucede lo mismo en Latinoamérica. En la Unión Europea cualquier planta o sus derivados como producto medicinal son sometidos a prueba de calidad, seguridad y eficacia para su aprobación, pero este modelo no lo adopto México, (Salazar-Aranda y cols. 2009), en México si estos productos son vendidos como suplementos alimenticios, las pruebas de eficacia no son necesarias, como es el caso del Té Sensual-Jinshenkang. La población mexicana de cualquier sector está acostumbrado al uso de plantas medicinales, lo que muestra la permanencia de prácticas culturales y conocimiento tradicional pero también un ambiente de constante

destrucción ambiental además que para el más del 70% de la población que vive en la pobreza no tiene otra opción (Monroy-Ortiz y Castillo-España 2007).

## **1.6 Disfunción eréctil**

La disfunción eréctil es la incapacidad para conseguir o mantener la rigidez suficiente del pene que permita una relación sexual de calidad (Valdés 2008). Las causas se pueden considerar como endocrinas y no endocrinas, de las no endocrinas son la vasculogénica que es una anomalía del flujo arterial y venoso, también existen etiológicas neurológicas y iatrogénicas relacionadas con intervenciones quirúrgicas o tratamientos médicos. A nivel endocrino es por la reducción de niveles de testosterona en suero, pero aún no está claro el mecanismo exacto, también se le atribuyen componentes psicológicos (Yafi y cols. 2017). La disfunción sexual masculina impone una carga negativa en la salud a las personas que la padecen, además también afecta en sus relaciones interpersonales, en la autoestima y en la calidad de vida. En Estados Unidos existen más de 30 millones de hombres que presentan algún grado de disfunción eréctil (Broderick y Gregory 2003). En México, la prevalencia es de 30-35% en hombres de entre 18 y 40 años (Cunningham y Rosen 2011) y de 29.7% en hombres de entre 40 y 60 años (Wentzell y Salmerón 2009).

La disfunción eréctil no es un problema solo de la vejez o de hombres con padecimientos como diabetes o hipo/hipertensión arterial, las causas psicológicas y neurológicas hacen que no sea un problema de vejez si no de cualquier edad. Se anticipa que para el 2025, la disfunción eréctil puede afectar hasta 52% de los hombres entre las edades de 40 y 70 años, por lo que los tratamientos a esta enfermedad serán de alto índice de consumo en la población masculina mundial, además que pueden llegar a ser riesgosos por el apego de los conocimientos empíricos de la herbolaria (Raheem y Kell 2009).

## **1.7 Té Sensual-Jinshenkang**

El té chino conocido como Jinshenkang es ampliamente utilizado en México y en otros países, pero no tiene ningún estudio que analice su composición, contraindicaciones o efectos secundarios a la salud. La venta de The Sensual Tea en México comenzó en 2003, lo comercializa la compañía HERBAMEDICA S.A de C.V. pero es de origen Chino por la Xi'n

Inquizo Pharmaceutical Factory (Figura 7). El té es una combinación de tamizados de hierbas, raíces y frutos, con la promesa de mejora significativa de sensación de placer, aumento de estimulación sexual en hombres y generando una erección prolongada y firme lo suficiente para una relación sexual de calidad, en mujeres el eslogan es la facilidad para alcanzar el orgasmo. Además, en su eslogan promociona retarda la fatiga sexual, induce y prolonga la excitación sexual, además de no contener efectos secundarios, especifica que no es un medicamento si no un suplemento alimenticio que es responsabilidad de quien lo consume así de quien lo administra, no crea adicción y no tiene efectos tóxicos, además, es de acción rápida (40-60 min; HERBAMÉDICA 2014).



Según el empaque del té vigorizante, la fórmula del té sensual es:

Cada sobre de 10 g contiene la siguiente mezcla:

Raíz de *panax ginseng* C.A Meyer 120 mg.

Semilla de *Cuscuta Chinensis* Lam 120 mg.

Semina de *Zizipus jujuba* 600 mg.

Raíz de *Angélica Sinensis* 600 mg.

Semilla de *Eugenia caryophyllata* 200 mg.

Fruto de *Cnidium monnieri* 120 mg.

Raíz de *Astragalus membranaceus* 1 g.

Corteza de *Cinnamomun cassia* 600 mg.

Raíz de *Morinda officinalis* 600 mg.

Tallo de *Cistanche deserticola* 600 mg.

Corteza de *Eucommia ulmoides* 600mg.

Corteza de *Epimedium brevicomum* 120 mg.

Semilla de *Impatiens blasamina* 200 mg.

Fruto de *Comus officinalis* 120 mg.

Fruto de *Schisandra chinensis* 600 mg.

Azúcar 3.7 g

Figura 7. Paquete individual de Té Sensual-Jinshenkang. Tomado de Herbamédica 2014.



## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Té Sensual-Jinshenkang en función del páncreas

De las plantas contenidas en el Jinshenkang, el *Panax ginseng* ha sido descrito como protector de pancreatitis, efecto anti-obesidad, control del apetito, disminución de glucemia y trigliceridemia, estimula la oxidación y transporte de ácidos grasos, inhibe síntesis de triglicéridos (TAG) en tejido adiposo, además de eliminar colesterol en hígado lo que favorece a regular una esteatosis hepática (Li y Ji 2018). El aceite de *Schisandra chinensis* mejora la función de las células  $\beta$  pancreáticas al aumentar el potencial antioxidante del páncreas, al aumentar la expresión de los genes antiapoptóticos, aumentar la expresión del metabolismo de la glucosa y retrasar la apoptosis de las células de los islotes (An y cols. 2015).

*Astragalus membranaceus* se reporta como antitranspirante, diurético y tónicos para una amplia gama de enfermedades como nefritis, diabetes mellitus, hipertensión, cirrosis, leucemia y cáncer uterino, además de propiedades hepatoprotectoras, inmunoestimulantes y actividad antiviral; entre sus principios activos se encuentran saponinas, flavonoides, polisacáridos antraquinonas, alcaloides y  $\beta$ -sitosterol (Li y cols. 2014). *Angélica Sinensis* tiene efectos hipoglucemiantes e hipolipemiantes (Wang y cols. 2015). *Zizipus jujuba* es un rico compuesto de polifenoles, triterpenoides y polisacáridos, tiene efectos anti-cancerígenos, antioxidantes y anti-obesidad, además posible acción anti-hiperglucemia contra el músculo esquelético (Kawataba y cols. 2017).

Mientras que otras plantas como *Cnidium monnieri* ha mostrado ser inhibidor de la histona desacetilasa y mejora el aprendizaje y la memoria (Yang y cols. 2013), se ocupa en tratamientos de impotencia masculina, frigidez, enfermedades relacionadas con la piel y exhibe fuertes efectos anti-pruríticos, anti-alérgicos, anti-dermatofíticos, antibacterianos, anti-fúngicos y anti-osteoporóticos (Li y cols. 2015). Otras plantas como *Comus officinalis* que tienen el glucósido iridoide entre sus principios activos, regulan la expresión del factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) y previene la sobreexposición de la matriz extracelular en estado de diabetes (Xu y Hao 2004). *Impatiens blasamina* se usa como ansiolítico, para tratar tos y fiebre, entre sus compuestos se encuentran el ácido graso  $\alpha$ -pinárico, el polisacárido  $\beta$ -1-4-glucano, la cumarina escopolina y proantocianidinas (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional

Mexicana, 2009). Según Chen y Chiu en 2006, encontraron que no existe ningún efecto neuronal central del extracto de *Epimedium brevicomum* que provoque la erección del pene, lo que contradice el uso empírico de esta planta. *Cistanche deserticola* facilita la respuesta eréctil del pene y modula el nivel de hormona leutinizante sérica (Gu y cols. 2016).

Los principales constituyentes de *Morinda officinalis* son polisacáridos, oligosacáridos, antraquinonas y glucósidos iridoides que se usan como agentes efectivos en el tratamiento de depresión, osteoporosis, fatiga, artritis reumatoide, infertilidad y Alzheimer, además de protectores cardiovasculares, antioxidantes, inmuno-reguladores y antiinflamatorios, sin embargo, en dosis mayores de 1000 mg/kg causan irritabilidad, insomnio y sensaciones desagradables de manera general (Zhang y cols. 2018). *Cinnamomum cassia* favorece la disminución de glucosa sérica, así como de hemoglobina glicosilada (Hoehn y Stockert 2012).

La composición química de *Eugenia caryophyllata* son fenilpropanoides como el carvacrol, timol, eugenol y el cinamaldehído, tiene actividad antimicrobiana, antioxidante, antifúngica y antiviral, además el olor del aceite esencial posee propiedades antiinflamatorias, citotóxicas, repelentes de insectos y anestésicas (Chaieb y cols. 2007). De *Cuscuta chinensis* se han aislado flavonoides, ácidos fenólicos, esteroides, hidroquinona, lignanos, polisacáridos, glicósidos de resina y ácidos grasos, los cuales exhiben actividades farmacológicas que incluyen hepatoprotector, renoprotector, anti-osteoporótico, antioxidante, anti-vejecimiento, anti-mutagénico, antidepresivo, efectos abortivos y mejoría de la función sexual (Donnapee y cols. 2014). Los estudios escasos de los componentes del producto (Jinshenkang) no son suficientes, la presentación del té es en gránulos y dentro del organismo no se puede asegurar que se mantendrán los fitoquímicos para metabolizarse como si fuera de manera individual.

En 2010 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), retiró el producto Té Sensual-Jinshenkang de su mercado debido que, el Laboratorio Oficial de Control de la AEMPS mediante análisis determinó la presencia de vardenafilo un principio activo que no se declara, ni se incluye en el etiquetado de dicho producto. De acuerdo con el reporte de AEMPS, este compuesto activo pertenece a la familia de los inhibidores de fosfodiesterasa como el sildenafil (viagra) (Ahmed y cols. 2017).

Estudios previos realizados en ratas ha mostrado que el Té Sensual-Jinshenkang no modifica el peso corporal (Figura 8A), aunque si tiende a reducir el consumo de alimento (figura 8B) y agua (figura 8C), reduce de manera significativa los niveles de glucosa (figura 8D), no modifica los niveles de triglicéridos (figura 8E) y aumenta la concentración sérica de colesterol (figura 8F) (Cuatecontzi 2018).

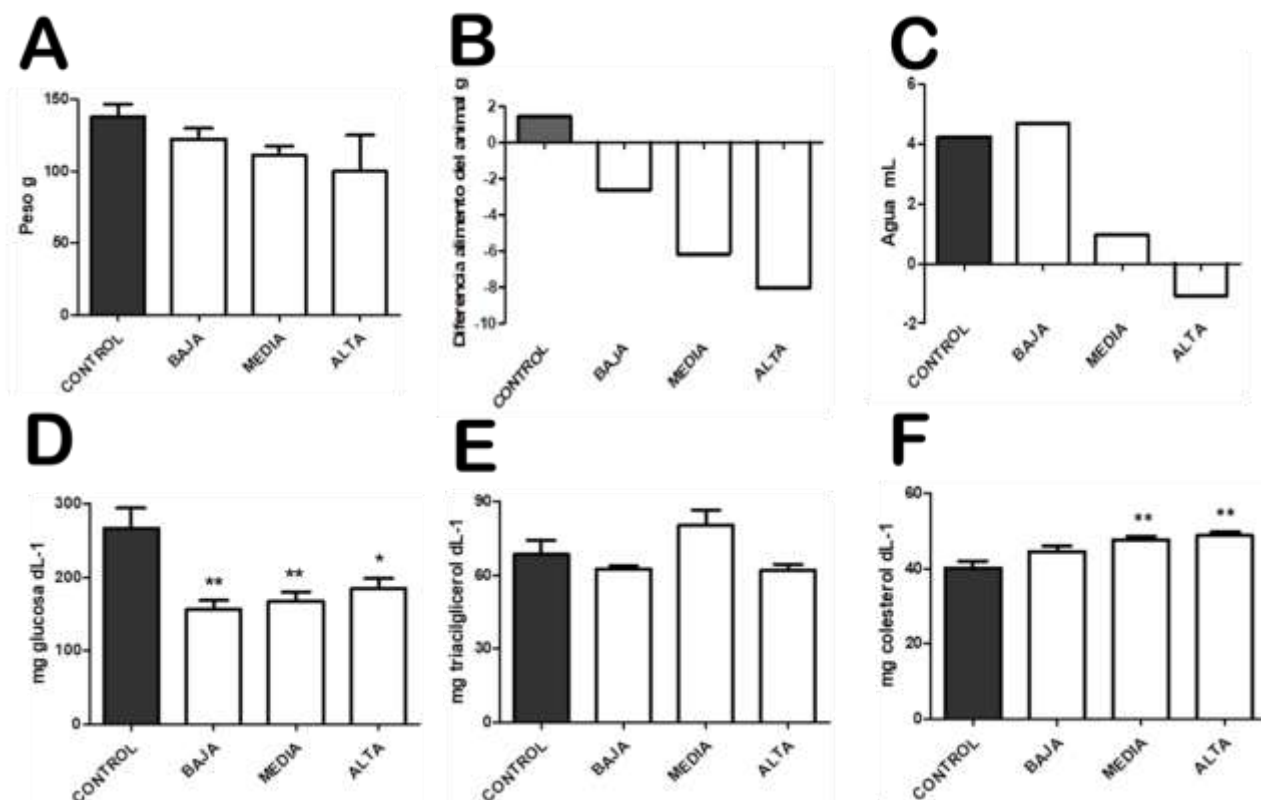


Figura 8. Peso corporal (A), ganancia de consumo de alimento (B) y agua (C). Niveles séricos de glucosa (D), triglicéridos (E) y colesterol (F) de las ratas controles y con diferentes dosis de Té Sensual-Jinshenkang. Control, dosis baja (71 mg/kg), dosis media (142 mg/kg) y dosis alta (284 mg/kg). \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ . Tomado de Cuatecontzi 2018.

### III. JUSTIFICACIÓN

Según la OMS, el 80% de la población de los países en desarrollo usan remedios herbales para cubrir o complementar el servicio médico, cada año esta tendencia está en aumento, se calcula que en México y Latinoamérica del 45% de la población utiliza herbolaria como primera elección para tratar enfermedades comunes (OMS, 2005). Es a través de la transmisión generacional que muchos de los “remedios” han permanecido en la sociedad latinoamericana, posiblemente por dicha transmisión, es que se crea que los remedios herbolarios no contengan efectos secundarios negativos y los consideren inofensivos. Es cierto que de las plantas se pueden obtener principios activos para tratar alguna enfermedad de manera eficaz, sin embargo, las plantas contienen muchos más principios activos que se consideran tóxicos o que no se han estudiado para asegurar su uso de manera empírica (Salazar-Aranda y cols. 2009). Además, por la etiología de la pancreatitis puede haber relación entre los productos herbolarios y la incidencia de esta enfermedad, que en 2009 fue el diagnóstico en gastroenterología más común y que tuvo un costo de 2.6 mil millones de dólares a Estados Unidos (Tenner y cols. 2013). Sin embargo, a nivel mundial las cifras son parecidas, además México es el primer lugar mundial en DM2 siendo una enfermedad que es ocasionada por daños en páncreas específicamente en las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, además la disfunción eréctil es asociada a la prevalencia de DM2 (Da Silva 2018).

El Té Sensual-Jinshenkang lleva más de 15 años a la oferta en México y 9 años retirado del mercado español; aunque no hay antecedentes de sus riesgos o contraindicaciones del producto herbolario. Es un hecho que las plantas que lo componen contienen principios activos que no han sido estudiados o regulados que presentan un riesgo potencial para los pacientes que lo consumen (Carrillo y cols. 2010). Hay evidencia que el consumo de Jishenkang ocasiona hipoglucemia e hipercolesterolemia (Cuatecontzi 2018), con ello este té podría ocasionar serios problemas a la salud a personas con diabetes que lo consuman y por eso la importancia de esta investigación.

#### **IV. HIPÓTESIS**

El consumo semanal de té sensual afecta de manera negativa a las características histológicas del páncreas y a la regulación de los niveles de glucosa en la rata macho.

#### **V. OBJETIVOS**

##### **5.1 Objetivo General**

Determinar las características histológicas del páncreas y la regulación de los niveles de glucosa que ocasiona el consumo de Té sensual en el páncreas de la rata macho.

##### **5.2. Objetivos Específicos**

En ratas control y ratas tratadas con diversas dosis de té sensual:

1. Analizar las características morfométricas del páncreas endocrino
2. Analizar la diferenciación celular mediante inmunomarcaje a Ki-67
3. Evaluar la respuesta de glucosa mediante curva de tolerancia a la glucosa
4. Cuantificar la expresión de GLUT-4 mediante Western Blot
5. Cuantificar colesterol y triglicéridos de manera local en páncreas
6. Evaluar la acumulación de grasa visceral
7. Realizar perfil de estrés oxidativo mediante cuantificación de catalasa, peróxido dismutasa y poder antioxidante reductor de hierro.
8. Cuantificar lipoperoxidación en páncreas, mediante técnicas de TBARS y Dienes conjugados
9. Análisis de absorción de carbohidratos y lípidos en intestino, por técnicas de esteatocrito y azúcares reductores

## VI. METODOLOGÍA

**Grupos y tratamiento.** La metodología utilizada en el estudio experimental fue aprobada por el Comité de Bioética del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (CTBC) de la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Los animales fueron mantenidos en cajas especiales para ratas, con alimento y agua en buenas condiciones de higiene. La limpieza de las jaulas y las habitaciones donde se encontraron las ratas fue realizada por personal especializado del propio Centro de Investigación. Se utilizaron ratas macho Wistar (*Rattus norvegicus*) de 12 semanas de edad, con peso de  $230 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$ , proporcionados por el bioterio del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (CTBC).

Durante el desarrollo de los experimentos, las ratas permanecieron en condiciones controladas de ciclo luz/oscuridad (16/8 h), a una temperatura de  $(22 \pm 2 \text{ }^\circ \text{C})$ , alimentadas con alimento purina con acceso controlado para poder medirlo (250 g diarios) y agua corriente (250 ml diarios). Las ratas se dividieron en cuatro grupos: el control (sin tratamiento;  $n=6$ ) y las de tratamiento con el té sensual que, a su vez, se dividen en tres grupos; dosis baja ( $n=6$ ), dosis media o estándar ( $n=6$ ) y dosis alta ( $n=6$ ). La dosis estándar se calculó de acuerdo con la sugerida por el fabricante del té sensual con relación al peso (142 mg/kg) para el humano, la dosis baja fue la mitad de la dosis estándar (71 mg/kg) y para la dosis alta fue el doble (284 mg/kg). El tratamiento se administró vía oral, una vez por semana por un lapso de 8 semanas, se pesó a cada animal durante la administración.

**Histología.** Posterior al sacrificio se extrajo el páncreas, se dividió de manera sagital y la porción derecha se fijó con una solución de Bouin-Duboscq por 24 h. Se deshidrató con alcoholes en concentración ascendente (60-100%), aclaramiento con Xilol e inclusión en parafina. Los segmentos de páncreas fueron cortados transversalmente a  $5 \mu\text{m}$  con un microtomo y se colocaron 4 cortes por laminilla. Una laminilla de páncreas por rata fue utilizada para realizar tinción tricrómica de Masson

**Inmunohistoquímica.** Se hidrató una laminilla de cortes en parafina de páncreas, se destaparon los antígenos con una solución buffer de citratos ( $\text{pH}= 6$ ) durante tres noches. Posteriormente, los cortes se incubaron con el primer anticuerpo anti-insulina (1:250; Abcam) o anti- Ki-67 (1:50; Abcam) en una cámara húmeda a  $4^\circ\text{C}$  durante una noche. Seguido de ello, los cortes se incubaron con un anticuerpo secundario goat anti-mouse (1:250) durante 2 h temperatura ambiente. Después, los cortes se lavaron con una solución buffer de fosfatos (PBS;

pH= 7.2) y se incubaron con avidina-biotina-peroxidasa (ABC) durante 1 h. Para luego realizar el revelado con una solución de diaminobenzidina (DAB) al 0.05% y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3% en PBS hasta localizar el marcaje en el páncreas. Los cortes se deshidrataron en alcoholes a concentraciones ascendentes y se cubrieron con Cytoseal TM 60 y un cubreobjetos. La inmunohistoquímica solo fue descriptiva para marcaje de Ki-67, para insulina se contaron y midieron los islotes que sean positivos a insulina.

Se tomaron fotografías con un aumento de 4X para realizar una reconstrucción del corte completo. Posteriormente, se colocó una cuadrícula de 100  $\mu\text{m}$  de lado por cada cuadrante y se seleccionaron cuadrantes al azar los cuales fueron fotografiados con aumentos de 40X para identificar los islotes de Langerhans. Se midió el área de cada islote y se realizaron histogramas. Así, se identificaron 4 categorías:  $<500 \mu\text{m}^2$  (extra-chicos),  $501-2000 \mu\text{m}^2$  (chicos),  $2001-8000 \mu\text{m}^2$  (medianos) y  $>8001 \mu\text{m}^2$  (grandes), así como de células inmunes y vasos dentro del islote clasificados de acuerdo con el tamaño (figura 9).

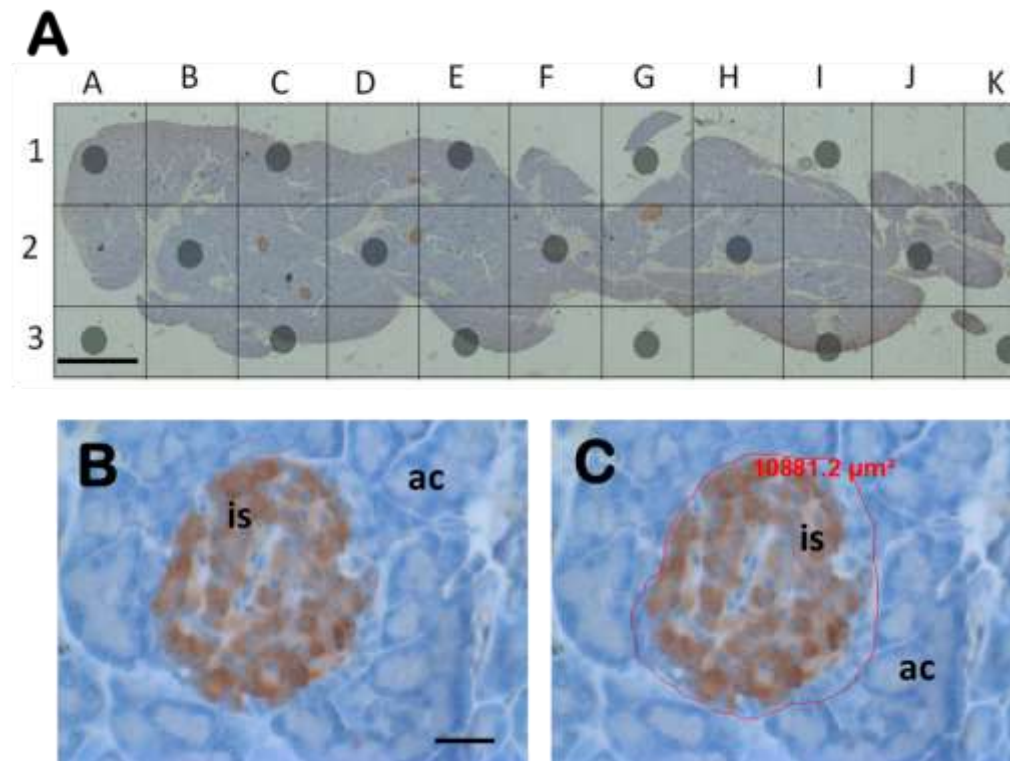


Figura 9. Inmunohistoquímica de insulina, mostrando cuadrícula y cuadrantes elegidos al azar (A), identificación de islote (B) y medición del área ( $\mu\text{m}^2$ ) del islote (C). A: 20,000  $\mu\text{m}$ , B-C: 20  $\mu\text{m}$ .

**Curva de tolerancia a la glucosa.** Después de la última administración del té sensual se realizó curva de tolerancia a la glucosa, con administración vía oral, las mediciones se realizaron antes de la carga de glucosa y posterior a los 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. Una vez terminada la prueba de tolerancia a la glucosa, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal y posteriormente se extrajo sangre por medio de punción cardiaca. La sangre extraída se dejó reposar durante 45 min, después se centrifugó a 3500 rpm durante 15 min. El suero fue separado y congelado a una temperatura de 20 ° C bajo cero para su posterior uso.

**Western Blot para GLUT-4.** Para la preparación de los extractos totales de páncreas se tomaron una porción de tejido congelado (0.5 mg aproximadamente). El tejido se maceró con un homogeneizador eléctrico utilizando buffer de lisis. Se agregó a la muestra un inhibidor de proteasas (sigma) y 100 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF). Posteriormente se centrifugaron durante 30 min a 13,400 rpm a 4°C para obtener el precipitado y el sobrenadante de la muestra. Del homogenizado se determinó la concentración de las proteínas totales mediante el método de Bradford.

Para la separación electroforética de las proteínas, se utilizaron geles de poliacrilamida/SDS al 10 %. Para la corrida se cargó 50 µg de proteína. Las proteínas fueron transferidas a membranas de nitrocelulosa utilizando el sistema Mini Trans-Blot Cell (ENDURO). Una vez realizada la transferencia a las membranas, se bloqueó con una solución de leche descremada al 5 % y 0.02 % tween-20 en PSB. Posteriormente las membranas se incubo con el anticuerpo primario anti-GLUT4 (1:250) diluido en 5 % de leche descremada en 0.02 % Tween en PBS durante 1 noche a 4 °C. Después se incubo con el anticuerpo secundario goat anti-mouse (1:500) diluido en 5 % de leche descremada y 0.02 % de Tween durante 2 h a temperatura ambiente. Finalmente se revelaron las bandas inmunorreactivas utilizando un kit de quimioluminiscencia.

**Cuantificación de azúcares reductores y grasa en heces.** Después del sacrificio se recolectaron muestras de heces en la porción terminar del intestino grueso para la realización la técnica de azúcares reductores según Benedict en 1909, y medición de lípidos en heces con la técnica de esteatocrito acido, la observación de lípidos en heces se realizó mediante una coloración de rojo oleoso para observar gotas de grasa (Van de Kamer y cols.1949).



**Estadística.** Los valores obtenidos de las diferentes variables analizadas se analizaron mediante una prueba ANOVA de 1 vía usando el programa GraphPad Prism 5.

## VII. RESULTADOS

### 7.1 Efecto del té sensual en la histología del páncreas

En las laminillas teñidas de tricrómica de Masson, se observaron estructuras propias del tejido como acinos pancreáticos, islotes de Langerhans, vasos sanguíneos y ductos, evidente presencia de tejido fibroso en los grupos experimentales sobre todo en el grupo de mayor dosis. También se observó la presencia de células inmunes (Figura 10).

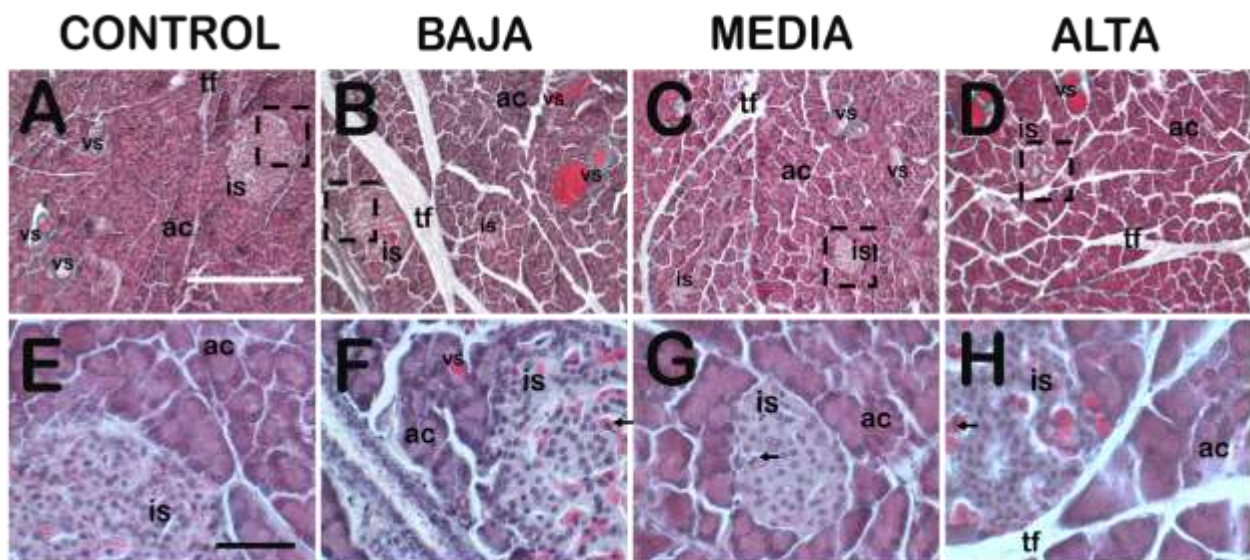


Figura 10. Características histológicas del páncreas de ratas macho teñidas con tricrómica de Masson controles y tratados con diferentes dosis de té sensual. Animales controles a 10X (A) y 40X (E), animales de dosis baja a 10X (B) y 40X (F), dosis media a 10X (C) y 40X (G), y dosis alta a 10X (D) y 40X (H). ac, acino pancreático; is, islote de Langerhans; vs, vaso sanguíneo; tf, tejido conectivo fibroso; fecha, células inmunes. Escalas A-D: 200 µm, E-H: 20 µm.

En los cortes a los cuales se les realizó inmunohistoquímica de insulina, se comparó el porcentaje de islotes en cada categoría de tamaño, por cantidad de células dentro del islote; así, como los vasos sanguíneos y células inmunes dentro de los vasos sanguíneos. Al comparar los efectos de la administración de té sensual en la frecuencia de islotes para cada tamaño encontramos que el tratamiento aumento significativamente el porcentaje de islotes extra-chicos en los animales tratados y la dosis media disminuyo el tamaño en los islotes de tamaño grande (figura 11). No hubo diferencias en la cantidad de células dentro de los islotes de ninguna

categoría de tamaño. Se encontró un aumento en el número de vasos sanguíneos en las condiciones de media y alta en la categoría de tamaño de medianos y grandes. Tampoco hubo diferencia significativa en la presencia de células inmunes dentro de vasos sanguíneos, aunque solo se observó en la categoría de grandes (Figura 11).

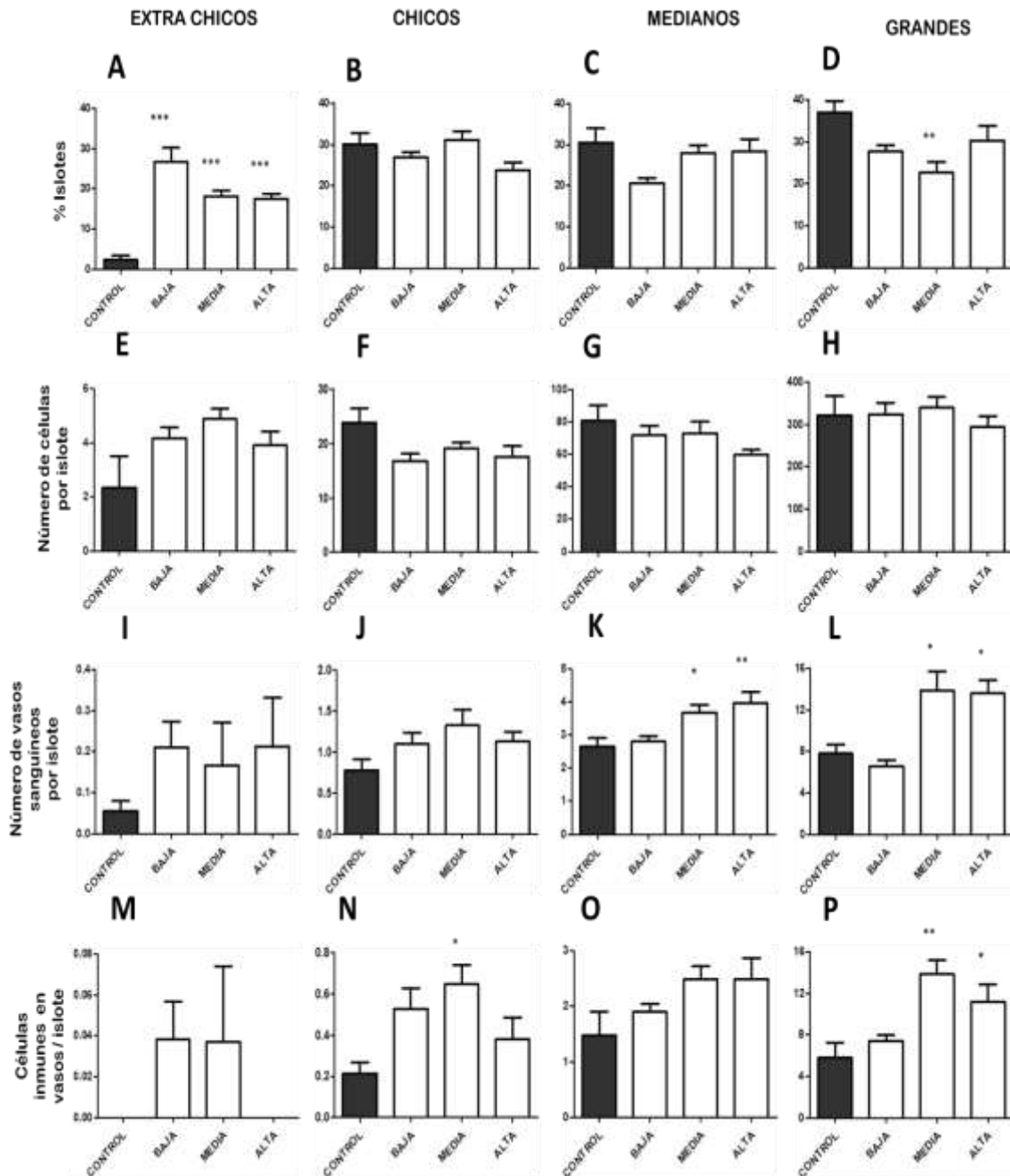


Figura 11. Morfometría del páncreas en ratos macho controles y tratadas con diferentes dosis de té sensual (baja, media y alta). Porcentaje de islotes (A-D), número de células por islote (E-H), número de vasos sanguíneos (I-L) y células inmunes dentro de los vasos (M-P). ANOVA 1 vía \*\*\*  $p < 0.0001$  (A), ANOVA 1 vía \*\*  $p < 0.003$  (K), Kruskal-Wallis \*  $< 0.0013$  (L), ANOVA 1 vía \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.0014$  (N y P, respectivamente).

Se observaron cambios estructurales de los islotes entre las condiciones y tamaño, en los grupos con tratamiento se encontraron células positivas a insulina aisladas, así como en células que parecen formar los vasos sanguíneos, sobre todo donde convergen. En islotes de tamaño grande y mediano se observaron algunas malformaciones sobre todo en las dosis media y alta. También se observó un aumento de tejido adiposo y presencia de células inmunes en los vasos sanguíneos dentro de los islotes de Langerhans (Figura 12)

Si bien la técnica de inmunohistoquímica anti-Ki67 se realizó con la finalidad de identificar el efecto del té sensual en la proliferación pancreática, no fue posible identificarla en los núcleos de las células. Sin embargo, el marcaje anti-Ki67 se observó de forma granulada en el citoplasma. Analizando este marcaje de manera cualitativa, se encontró que un evidente marcaje en el grupo de tratamiento, el grupo control no presenta el marcaje de la proteína, el marcaje en los grupos es proporcional a la dosis, la dosis alta presenta mayor evidencia de la proteína, aunque la proteína es nuclear, en este tratamiento se observa de manera general en el citoplasma. Sin embargo, los islotes no presentan este marcaje, solo los acinos pancreáticos (Figura 13).

## **7.2 Efecto del té sensual en los niveles de glucosa**

La grafica de la curva de tolerancia a la glucosa mostró un punto de igual valor a la concentración basal y ninguna diferencia significativa al terminar la prueba. Aunque se observó que la dosis baja mejoró la respuesta de la glucemia desde el inicio de la prueba porque parece que el área sobre la curva es menor entre el tiempo de 15 minutos y 30 minutos, no presentó diferencia significativa. Sin embargo, en el tiempo 150 si se encontró una diferencia significativa (Figura 14).

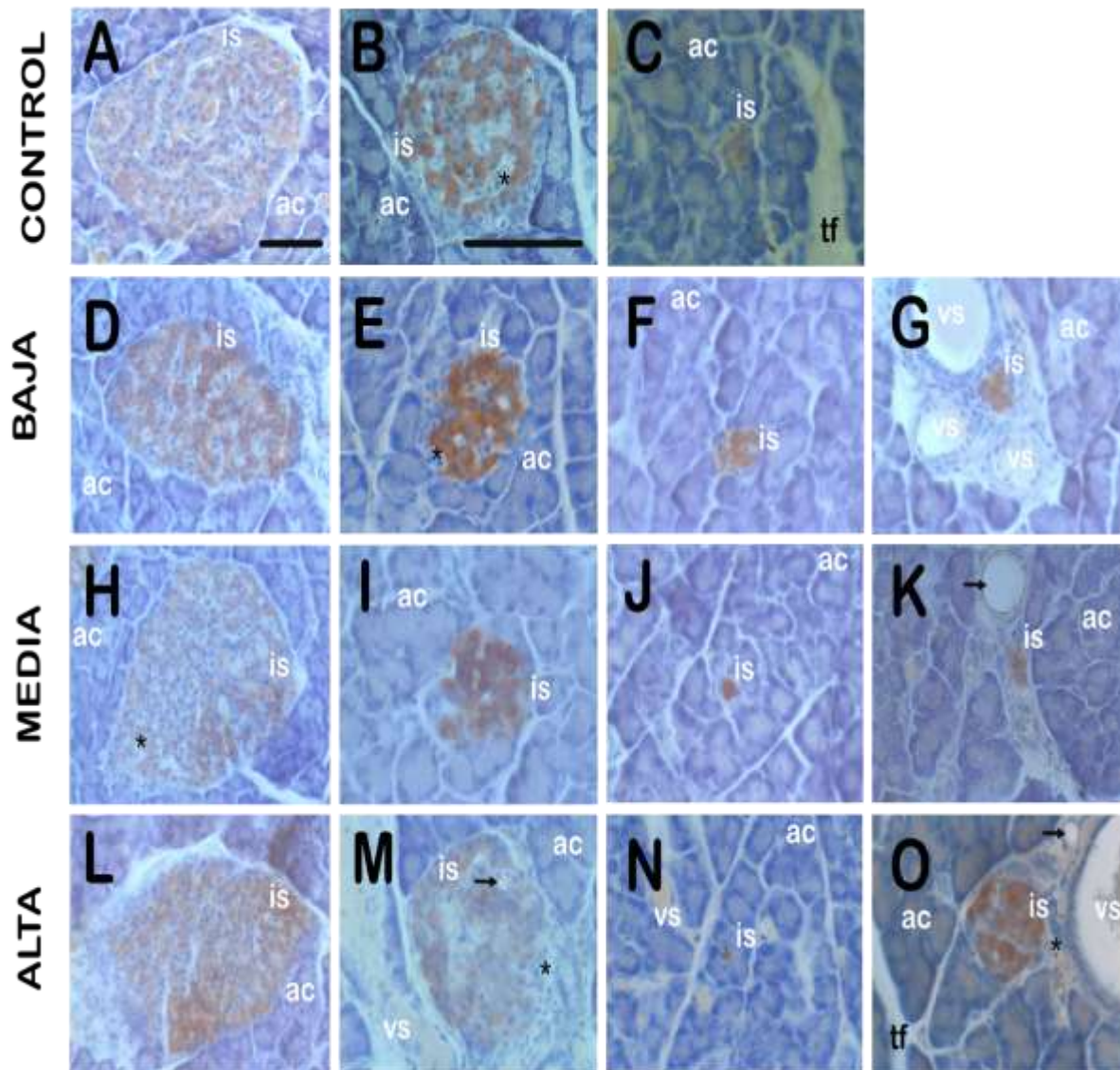


Figura 12. Fotografías de cortes de páncreas de ratas macho controles (A-C) y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja (D-G), media (H-K) y alta (L-O), los cuales se le realizó inmunohistoquímica anti-insulina. En la primera columna de izquierda a derecha se observan islotes de tamaños similares con las demás condiciones, observando una estructura similar, en la segunda columna se logra observar en los islotes como las células positivas a insulina parecen disminuir, en la tercera columna se observan islotes de tamaño extra chicos y es evidente que el grupo control el islote aun cuenta con más de un tipo de célula, mientras que en las condiciones se pueden observar células aisladas positivas a insulina, la última columna evidencia peculiaridades de los islotes como el lugar y cantidad de células positivas a insulina. is: islote de Langerhans, ac: acino pancreático, tf: tejido fibroso, fechas: tejido adiposo, asteriscos (\*): células inmunes. Escalas A, D, H y L: 80  $\mu$ m, B – O: 20  $\mu$ m.

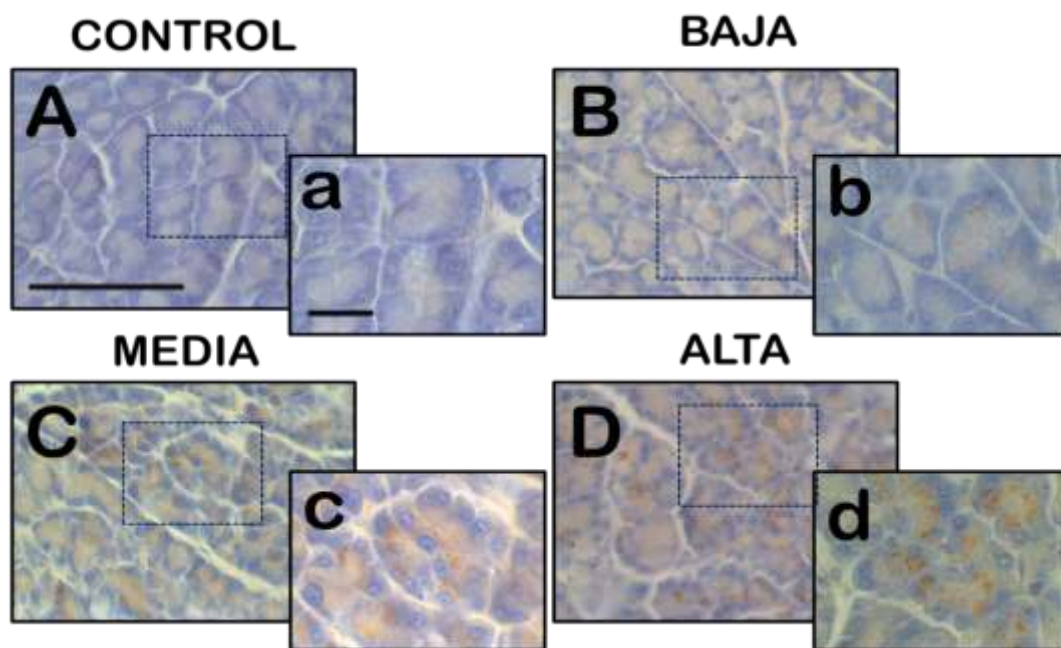


Figura 13. Fotografías de cortes de páncreas de ratas macho controles (A, a) y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja (B, b), media (C, c) y alta (D, d), a los cuales se les realizó inmunohistoquímica a Ki-67. El marcaje solo se observó en las células acinares de los grupos de tratamiento. Aunque Ki-67 es una proteína nuclear, en las dosis baja, media y alta se observó marcaje en citoplasma. Fotografías a 10 X A, B, C y D: 200  $\mu\text{m}$  y 40 X a, b, c y d: 20  $\mu\text{m}$ .



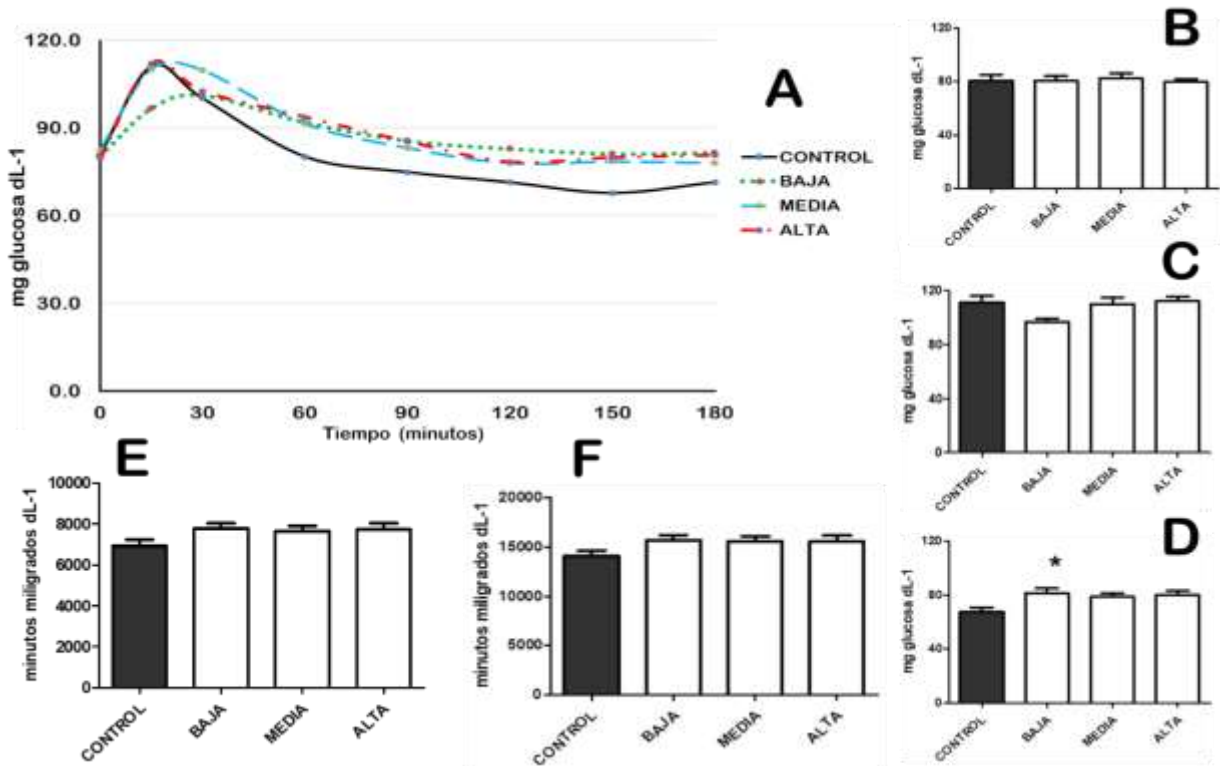


Figura 14. Curva de tolerancia a la glucosa (A) de ratas macho controles y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja, media y alta. No se observaron diferencias significativas en los tiempos 0 min (B) y 15 min (C). Sin embargo, al tiempo 150 minutos (D), el grupo de dosis baja fue significativamente mayor que el grupo control. Se calcularon las áreas bajo la curva en los tiempos (E) 120 minutos y (F) 150 minutos, pero no se encontraron diferencias entre los grupos.  $p < 0.05$  para una ANOVA 1 vía y post de Tukey's.

### 7.3 Efecto del té sensual en expresión de GLUT4 en el páncreas

La cuantificación de GLUT4 de peso de 54 kDa mediante Western Blot mostró un evidente aumento para las dosis de media y alta, sin embargo, la diferencia significativa solo se observa en la dosis alta respecto al control (figura 15).

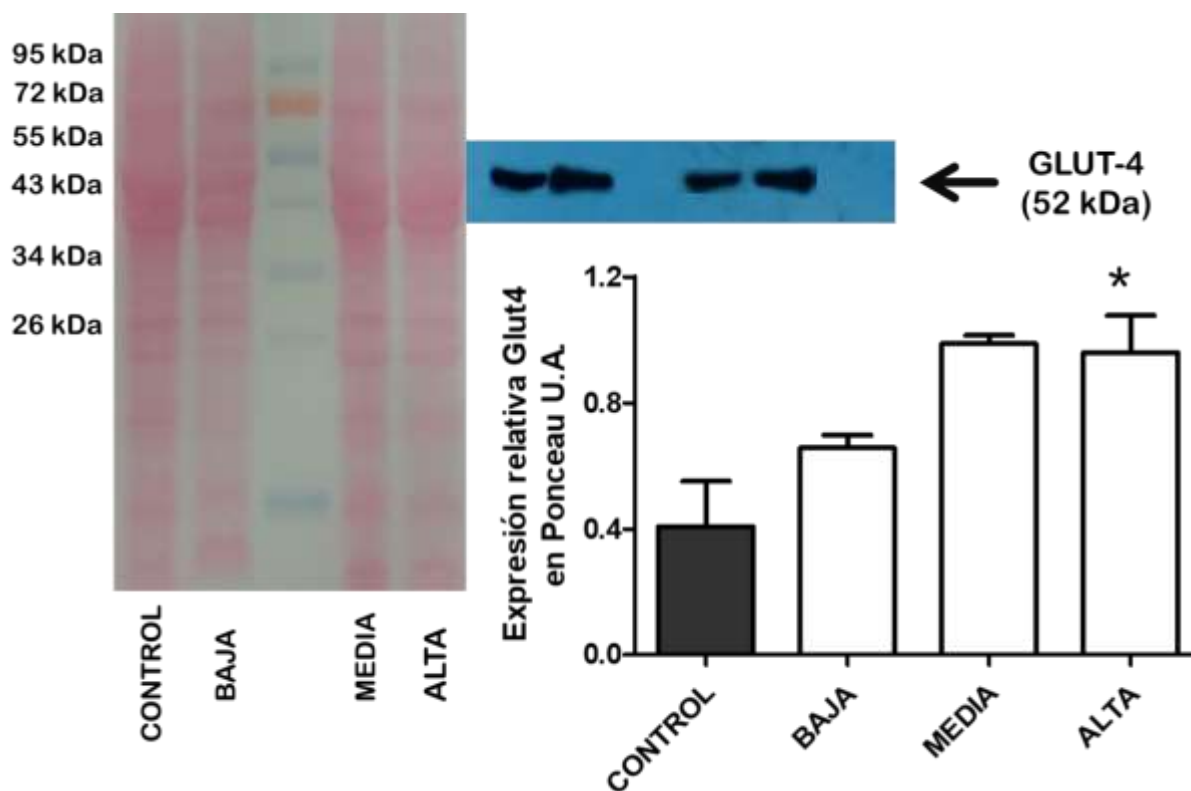


Figura 15. Cuantificación de la expresión de GLUT-4 mediante técnica de Western Blot en el páncreas de ratas macho controles y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja, media y alta. Se muestran una fotografía representativa de revelado y rojo de Ponceau con la cual se hizo la relación. Se muestra diferencia significativa de la dosis alta con respecto al control. Kruskal-Wallis con post hoc Dunnes \* $p < 0.05$ .



#### 7.4 Efecto del té sensual en los lípidos del páncreas

La cuantificación de acumulación de lípidos, tanto en páncreas como en el área visceral, mostró diferencias significativas entre los grupos. El tratamiento con té sensual, en todas las dosis utilizadas, produjo un aumento en la concentración de triglicéridos con respecto al control (figura 16A). Además, la dosis media de té sensual tuvo una mayor concentración de colesterol con respecto al control (figura 16B). Respecto a la grasa abdominal, no se encontraron diferencias entre los grupos (figura 16C).

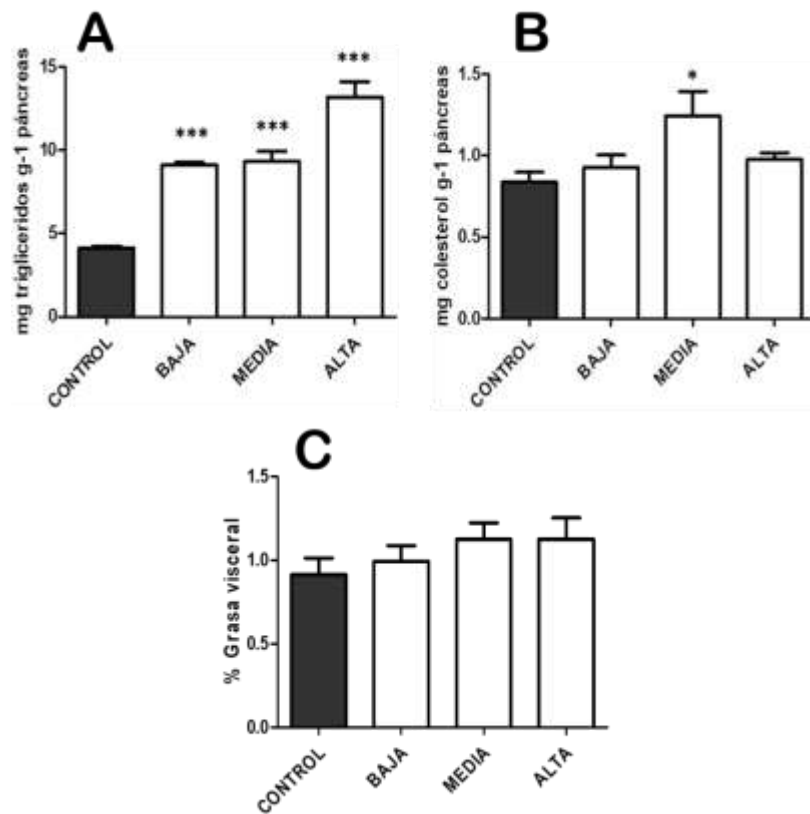


Figura 16. Concentración de triglicéridos (A) y colesterol (B) en el páncreas de ratas macho controles y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja, media y alta. El tratamiento en sus tres dosis aumentó la concentración de triglicéridos, mientras que sólo la dosis media aumentó la concentración de colesterol. El porcentaje de grasa visceral no fue diferente entre los grupos (C). ANOVA de 1 vía con post Tukey's \*\*\*  $p < 0.0001$  y \* $p < 0.03$

## 7.5 Efecto del té sensual en enzimas antioxidantes

La cuantificación de enzimas y metabolitos relacionados con el estrés oxidativo indicó que el tratamiento con té sensual no modificó la concentración de catalasa, FRAP, SOD, MDA y dienos en el páncreas (figura 17).

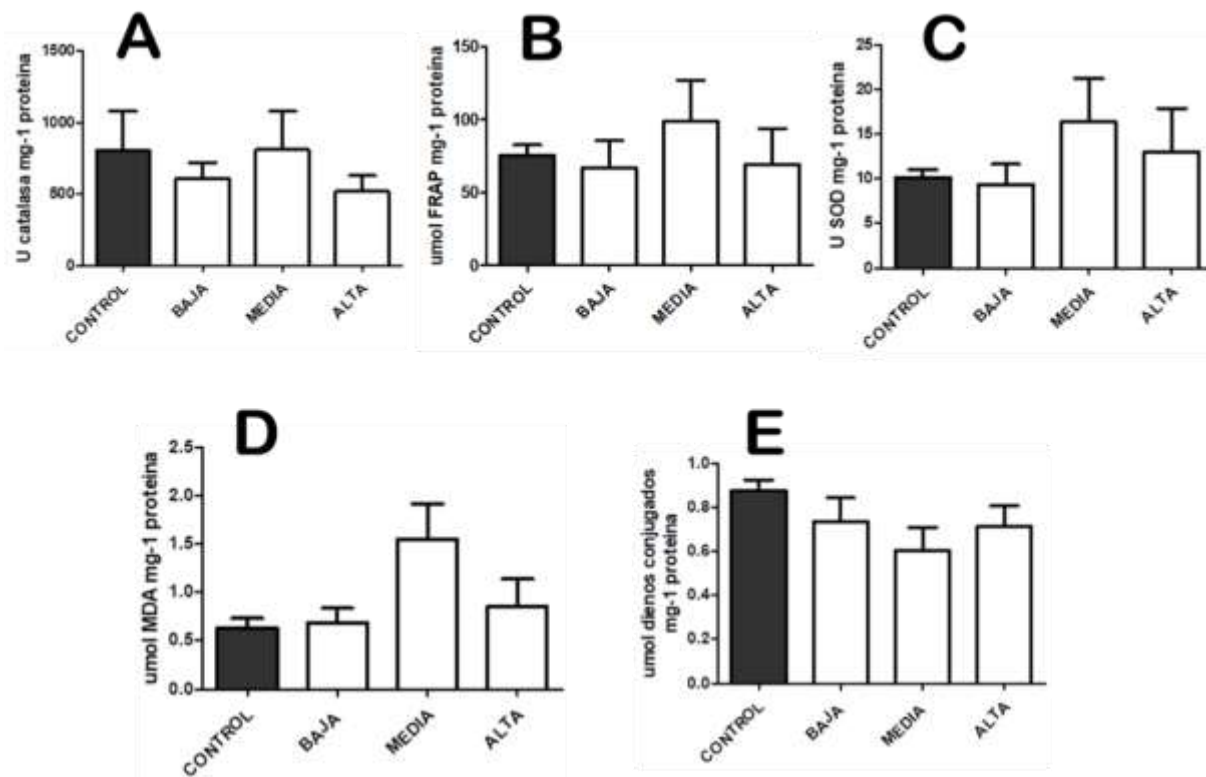


Figura 17. Actividad de enzimas antioxidantes (catalasa, A; y peróxido dismutasa, C) y concentración de indicadores de estrés oxidativo (poder antioxidante reductor de hierro, B; malondialdehído, MDA, D; y dienos conjugados, E) en el páncreas de ratas macho controles y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja, media y alta. Todos los indicadores de estrés oxidativo fueron similares entre los grupos.

## 7.6 Efecto del té sensual en la excreción de lípidos y azúcares reductores en heces

Se muestra un aumento significativo en la cantidad de lípidos en heces de las dosis media y alta con respecto al control (figura 18).

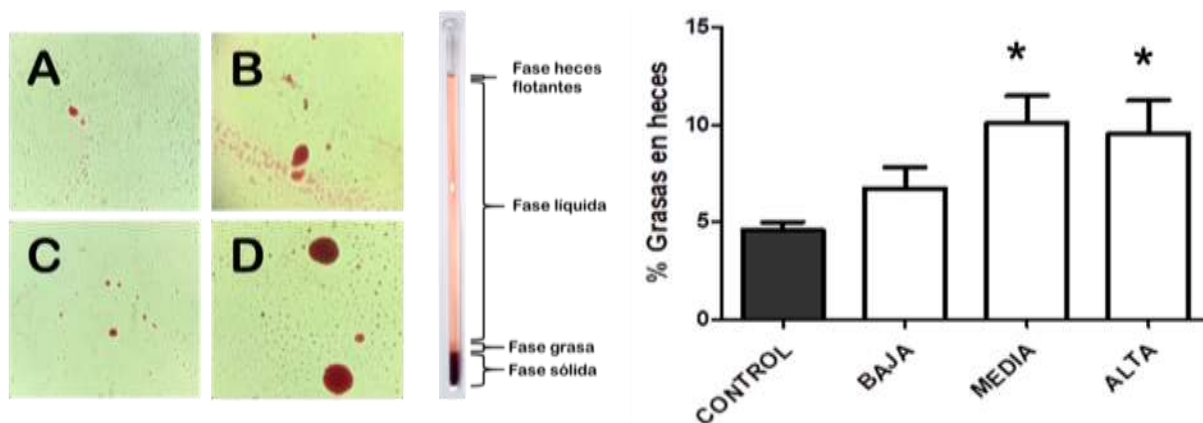


Figura 18. Lípidos en heces con coloración de rojo oleoso y cuantificación de lípidos mediante técnica de esteatocrito de ratas macho controles (A) y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja (B), media (C) y alta (D). Se observaron diferencias significativas en los grupos media a alta con respecto al control. Kruskal-Wallis con post Dunnes \*  $p < 0.05$

Para la semicuantificación de azúcares reductores se hizo la prueba en 6 animales por cada condición. No se observó ninguna diferencia significativa (Figura 19).

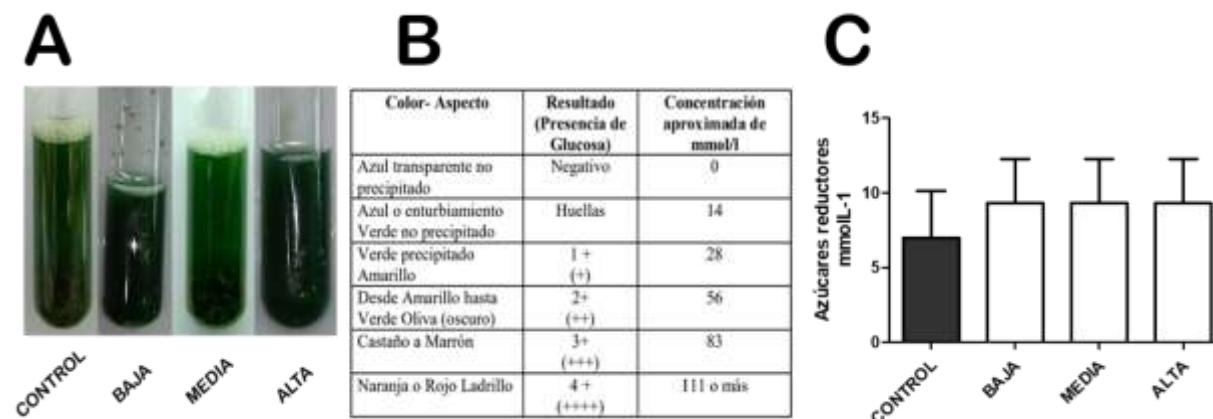


Figura 19. Fotografías representativas de coloración después de realizar técnica de Benedict (A) para detectar azúcares reductores en heces de ratas macho controles y tratadas con diferentes dosis de té sensual en dosis baja, media y alta. Tabla de valores de referencia según coloración de heces (B). (C) resultados semicuantitativos de acuerdo con la tabla propuesta por Benedict, obteniendo un aproximado de 14 mmol/dL, sin embargo, no se considera patológico.

## VIII. DISCUSIÓN

### 8.1 Té sensual e histología del páncreas

El tratamiento con té sensual indujo la infiltración de células inmunes, tejido fibroso y acumulación de lípidos en el páncreas, lo que corresponde a pancreatitis que se caracteriza por presencia de fibrosis intra e interlobular, así como en la membrana basal de vasos, hiperplasia ductal, con infiltración de lípidos y células inmunes (Kleeff y cols. 2017). A pesar de este estado inflamatorio, el consumo de té sensual no modificó el número de islotes ni el número de células positivas de insulina dentro de ellos, excepto en los islotes extra-chicos. Este aumento en el número de islotes extra-chicos, donde se observan células aisladas positivas a insulina, podría relacionarse con la formación de nuevos islotes.

La generación de nuevos islotes deriva de la diferenciación de células  $\alpha$  y  $\delta$  del islote pancreático, así como de las células que componen ductos pancreáticos (Dite y cols. 2020). Otro hallazgo muy interesante fue el efecto del té sensual sobre la presencia de vasos sanguíneos y la subsecuente infiltración de células inmunes en islotes de tamaño grande. Este desarrollo vascular e infiltración de células inmunes en los islotes ha sido relacionado con un proceso de insulinitis, lo cual podría provocar apoptosis en las células de los islotes y la pérdida de la función de las células beta (Eizirik y cols. 2009).

Esta generación de nuevos islotes podría tener relación con la presencia de proteína Ki67 en el citoplasma de los acinos. Si bien esta proteína se localiza en el núcleo durante el ciclo celular, nosotros la localizamos en el citoplasma de células acinares de los grupos que consumieron té sensual. La presencia de Ki67 en el citoplasma o membrana de las células se encuentran en casos de adenomas trabecular hialinizante de tiroides, hemangioma esclerosante de pulmón y adenoma pleomórfico de glándulas salivales (Wang y cols. 2014).

Otros estudios han observado que vesículas de lípidos al interior de células pueden tener afinidad anticuerpo anti-Ki67, dando gránulos positivos (Wang y cols. 2014). En contraste, Ciulla y cols. en 2009 observaron el marcaje en citoplasma y membrana en tejido cardíaco, pero sin ninguna relación a alguna patología o riesgo de salud.

Nuestros resultados muestran que el consumo de té sensual podría causar insulinitis y pancreatitis, de manera que debería ser evitado. Estos efectos tóxicos ocurren a pesar del efecto

pancreato-protector reportado para algunas de las plantas que contiene este té. Tal es el caso del *Panax ginseng* (Li y Ji 2018).

### **8.1 Té sensual y niveles de glucosa**

Los niveles de glucosa sérica se modifican de acuerdo con el estado de ayuno de los animales, en estado de no ayuno los niveles de glucosa se encuentran disminuidos para las dosis de tratamiento con Jinshenkang respecto al control (Cuatecontzi 2018), sin embargo, al realizar una curva de tolerancia a la glucosa en estado de ayuno de 10 h, no se encuentran diferencias, ello muestra que la función pancreática está afectada y corresponde con los cambios histológicos ya reportados. Este efecto en el control de los niveles de la glucosa es a pesar del efecto hipoglucemiante reportado para algunas de las plantas contenidas en el té como el *Panax ginseng* (Li y Ji 2018), *Angélica Sinensis* (Wang y cols. 2015), *Zizipus jujuba* (Kawataba y cols. 2017) y *Cinnamomun cassia* (Hoehn y Stockert 2012).

### **8.2 Té sensual y expresión de GLUT4 en el páncreas**

Si bien la regulación de la síntesis de insulina estimulada por glucosa en el páncreas es atribuida al GLUT2, los GLUT1 y GLUT4 también se encuentran en células  $\beta$  pancreáticas (Jurysta y cols. 2013). Particularmente, el GLUT4 se ha relacionado con la producción de energía de las células productoras de glucagón e insulina. Humanos y ratas con hiperglucemia muestran una alta expresión de GLUT4 en el páncreas, la cual se reduce con el tratamiento con insulina (Bähr y cols. 2012).

Otros estudios han mostrado que la administración de estreptozotocina reduce la expresión de GLUT4 en el páncreas, mientras que el tratamiento extracto de *Moringa concanensis* lo aumenta, pero esto no lo hace el tratamiento con glibenclamida (Balakrishnan y cols. 2019). De manera que el aumento de GLUT4 provocado por el tratamiento de té sensual sugiere una posible alteración en la síntesis de insulina. Otra posibilidad de este aumento de GLUT4 en el páncreas de los animales con tratamiento de té sensual es la presencia de tejido adiposo en este órgano, ya que este transportador se expresa en los adipocitos (Benchamana y cols. 2019).

### 8.3 Té sensual y lípidos del páncreas

Las plantas que componen a Jinshenkang generan cambios en el metabolismo triglicéridos y colesterol de manera directa o indirecta (Cuatecontzi 2018). Estos cambios se observan en este estudio, donde hay aumento de triglicéridos en el páncreas. Aunque no se observó un estado oxidante en el páncreas, la acumulación de triglicéridos en este órgano se ha relacionado con pancreatitis (Ko y cols. 2014) e insuficiencia pancreática exocrina (Tahtaci y cols. 2018). Una de las razones es el daño del esfínter de Oddi por obstrucción mecánica de pólipos y/o aumento de la densidad de sales biliares ocasionando pancreatitis aguda (Salmeron y cols. 2001; Trico y cols. 2018).

Este efecto del té sensual se contrapone a los efectos protectores reportados para algunas de las plantas contenidas en este producto. Por ejemplo, el *Panax ginseng* ha sido propuesto por reducir dislipidemias estimula la oxidación y transporte de ácidos grasos, inhibe síntesis de triglicéridos (TAG) en tejido adiposo, además de eliminar colesterol en hígado lo que favorece a regular una esteatosis hepática (Li y Ji 2018). La *Schisandra chinensis* mejora la función de las células  $\beta$  pancreáticas al aumentar el potencial antioxidante del páncreas (An y cols. 2015).

El *Cinnamomum* incrementa las concentraciones de péptido similar al glucagón postprandial, estimulando la activación de receptor de insulina, disminuyendo a los ácidos grasos libres en hígado y aumentando los niveles séricos de insulina y adiponectina (Davis y Yokoyawa 2011). Otras plantas como *Angélica Sinensis* tiene efectos hipolipemiantes (Wang y cols. 2015). Sin embargo, podrían favorecer la acumulación de estos en órganos como el hígado y el páncreas, como lo hemos observado.

### 8.4 Té sensual y excreción de lípidos y azúcares reductores en heces

La insuficiencia pancreática exocrina, como consecuencia de la pancreatitis, afecta la liberación de sales biliares y lipasas pancreáticas, dando lugar a esteatorrea, es decir, un mayor contenido de lípidos en las heces, particularmente de colesterol (Dite y cols. 2020). Esta podría ser una causa para que los animales tratados con el té sensual tuvieran una mayor esteatorrea que los controles. Otra posibilidad es la capacidad de inhibir a las lipasas que muestran diversos compuestos naturales con son los polifenoles como los flavonoides, ácidos hidroxicinámico e

hidroxibenzoico y lignanos debido a principios activos de la familia de *Astragalus* (Li y cols. 2014),

*Panax ginseng* tiene de principales componentes a ginsenósidos de tipo Rb1, Rb2, Rc y Rd que suprimen la actividad de la lipasa pancreática (Li y Ji 2018). Rg1 suprime la expresión de transportadores de glucosa dependiente de sodio (SGLT1). Con ello se aumenta el peso fecal, el contenido de lípidos en heces y disminuye la absorción de glucosa en el intestino (Li y Ji 2018). Estos cambios también se observan con la cuantificación de esteatocrito, que evidencia la mala absorción de lípidos en el intestino, sin embargo no hay presencia de azúcares reductores en las heces, aunque no se ha cuantificado los niveles de insulina podemos sugerir que hay aumento de esta hormona por el consumo de Jinshenkang por la diferencia significativa de la glucemia sin ayuno, aunque no haya cambios en la curva de tolerancia a la glucosa, pero esto es riesgoso porque la diabetes es un factor de la disfunción eréctil, entonces el consumo de Jinshenkang por un consumidor diabético podría ocasionar coma diabético.

## IX. CONCLUSIÓN

El consumo de té sensual:

1. Genera acumulación de tejido fibroso entre-acinar, aumento de células inmunes en vasos de los islotes de Langerhans, aumento de cantidad de vasos sanguíneos en las condiciones media y alta de islotes de tamaño medio y grande, así como de células inmunes en condiciones media y alta en tamaño de islotes chicos y grandes. Es decir, el consumo de té sensual induce pancreatitis e insulinitis.
2. Aunque no modifica la glucosa sérica en ayunas si induce un retraso en la recuperación de los niveles de glucosa (curva de tolerancia a la glucosa), lo que sugiere ya una afectación en la función pancreática que podría verse agravada con un tiempo mayor de consumo del té. Esta afectación en la regulación de los niveles de glucosa postprandial podría estar relacionado con el aumento en la expresión de GLUT4 por la dosis alta del té.
3. La pancreatitis inducida por el té sensual está relacionada con la acumulación de triglicéridos en este órgano, independientemente de la acumulación de la grasa abdominal y del estado oxidativo del tejido pancreático.
4. La pancreatitis ocasiona mala digestión de lípidos en dosis media y alta, permitiendo un aumento en la expulsión de grasa en heces.



## X. MODELO EXPERIMENTAL

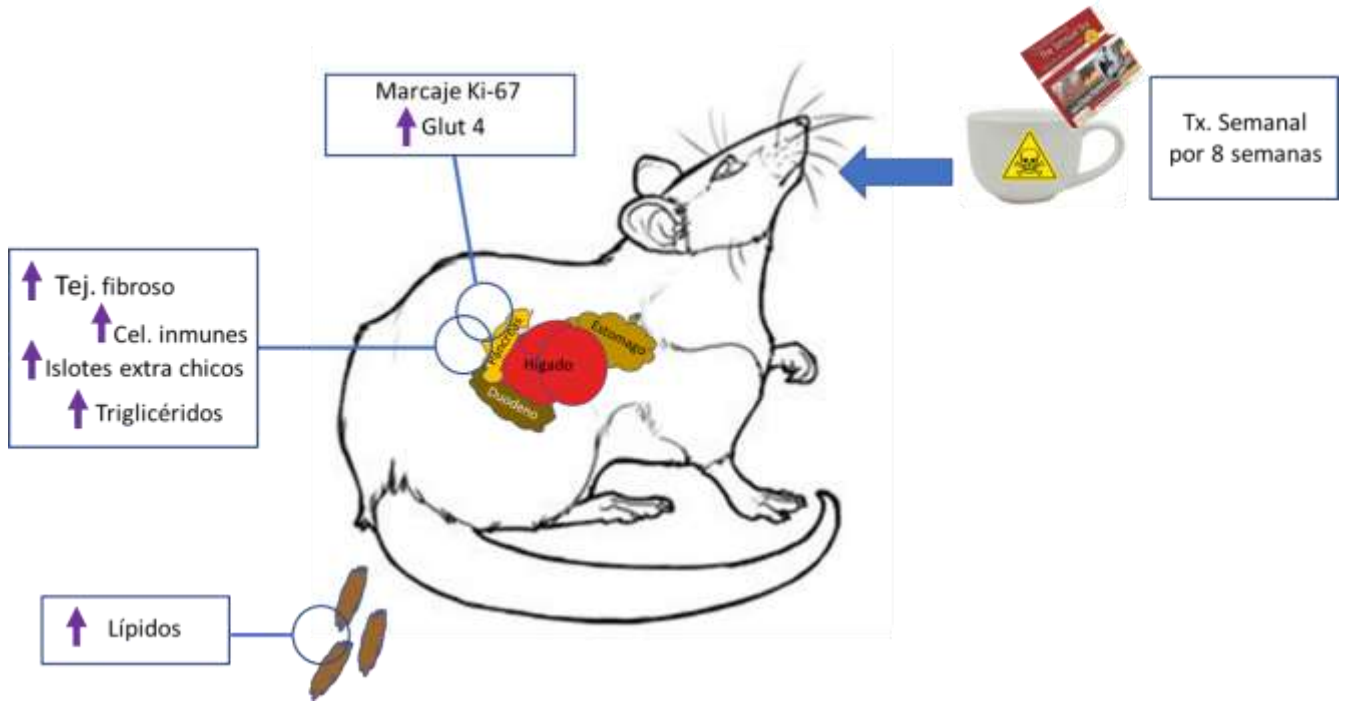


Figura 20. Modelo teórico de los resultados de la presente tesis. El consumo semanal por 8 semanas de Jinshenkang en ratas macho jóvenes no afecta los niveles de glucosa en ayunas. Sin embargo, si retrasa la recuperación de los niveles de glucosa postprandial. Esto podría deberse a la insulinitis que provoca el consumo de té sensual. Además de la insulinitis, el té sensual induce aumento de tejido fibroso, número de células inmunes en islotes medianos y grandes en páncreas, rasgos característicos de pancreatitis asociada con un aumento en la acumulación de triglicéridos en el páncreas. La esteatorrea también es evidente como efecto del consumo de té sensual Jinshenkang.

## XI. PERSPECTIVAS

1. Dado el exceso de lípidos en heces observado en animales que consumieron té sensual, se propone la cuantificación sérica de enzimas pancreáticas como amilasa y lipasa, además de un estudio histológico en intestino delgado, ello nos daría una mejor perspectiva del daño pancreático que se observa por el aumento de células inmunes, acumulación de tejido fibroso y adiposo, característicos del desarrollo de pancreatitis crónica y DM2 o en su caso, daño en el tejido epitelial del intestino delgado (Thorens 2015; Kleeff y cols. 2017).
2. El aumento del número de islotes extra chicos y la presencia de proteína Ki-67 en citoplasma de acinos podría sugerir una estimulación de diferenciación celular, aunque la deformidad de los islotes pancreáticos pudiera deberse por proceso de apoptosis, la cuantificación de caspasas 3, Pdx1 o neurogenina 3 serían un potente recurso para entender el porqué de esas observaciones en la morfología (Arrojo e Drigo y cols. 2015).
3. Dado que el té sensual afectó la recuperación de los niveles de glucosa postprandial es necesario cuantificar la concentración de insulina y glucagón séricos para determinar el grado de afectación en el control de la glucosa, y en su caso también cuantificar niveles de gastrina y somatostatina por tener bastante intervención en las funciones gastrointestinales (Arrojo e Drigo y cols. 2015).
4. La mezcla de las plantas que forman al Jinshenkang no es claro que principios activos tienen el efecto sobre el páncreas, al ser un producto tamizado tampoco asegura el control de calidad de porcentajes de plantas en la misma proporción entre lotes. Por lo que realizar cromatografía en capa fina pudiera ser benéfico al poder reconocer los principios activos del producto que en mayor proporción se encuentren en toda la mezcla. Además, gran porcentaje de las plantas comparten sus principios activos, pero en diferentes concentraciones, algunos principios activos pueden inhibir a otros, unos más pueden potenciarlos (Salazar-Aranda y cols. 2009), reconocer el que en mayor abundancia se encuentre o mayor actividad de acción ejerza sobre el individuo. puede ser de gran ayuda para comprender los mecanismos fisiológicos y tratar de ajustar dosis si fuera necesario.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed N, Bakhashwain N, Alsehemi A y El-Agamy D, 2017. Hepatoprotective role of vardenafil against experimentally induced hepatitis in mice. *J Biochem Mol Toxicol*; 31(3): 500-510.
2. Ahmad Z, Rafeeq M, Collombat P y Mansouri A, 2015. Pax6 inactivation in the adult pancreas reveals ghrelin as endocrine cell maturation marker. *PLoS ONE*, 10: e0144597.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2010. Retirada del producto Té Sensual-Jinshenkang por incluir en su composición el principio activo vardenafilo, no declarado en su etiquetado. Ministerio de Sanidad y Política Social
4. Aloui F, Charradi K, Hichami A, Subramaniam S, Khan NA, Limam F y Aouani E. 2016. Grape seed and skin extract reduces pancreas lipotoxicity, oxidative stress and inflammation in high fat diet fed rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84: 2020–2028.
5. An L, Wang Y, Wang C, Fan M, Han X, Xu G, Yuan G, Li H, Sheng Y, Wang M, Sun J, Zhan J, Sun H, Li N, Ding F y Du P, 2015. Protective effect of *Schisandrae chinensis* oil on pancreatic b-cells in diabetic rats. *Endocrine*; 48:818–825.
6. Aragon F, Karaca M, Novials A, Maldonado R, Maechler P y Rubi B, 2015. Pancreatic polypeptide regulates glucagon release through PPYR1 receptors expressed in mouse and human alpha-cells. *Biochim. Biophys*; 1850: 343–351.
7. Arrojo e Drigo R, Ali Y, Diez J, Srinivasan D, Bergren P y Boehm B, 2015. New insights into the architecture of the islet of Langerhans: a focused cross-species assessment. *Diabetologia*; 58: 2218–28.
8. Bähr I, Bazwinsky-Wutschke I, Wolgast S, Hofmann K, Streck S, Mühlbauer E, Wedekind D y Peschke E. 2012. GLUT4 in the endocrine pancreas—indicating an impact in pancreatic islet cell physiology? *Horm Metab Res*; 44(6):442-50.
9. Balakrishnan BB, Krishnasamy K, Mayakrishnan V y Selvaraj A. 2019. *Moringa concanensis* Nimmo extracts ameliorates hyperglycemia-mediated oxidative stress and upregulates PPAR $\gamma$  and GLUT4 gene expression in liver and pancreas of streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 112:108688
10. Bardia A, Nisly N, Zimmerman M, Gryzlak B y Wallace R. 2007. Use of Herbs Among Adults Based on Evidence-Based Indications: Findings From the National Health Interview Survey; 82: 561-6.

11. Benchamana A, Mori H, MacDougald O y Soodvilai S, 2019. Regulation of adipocyte differentiation and metabolism by lansoprazole. *Life Sci.* 239:116897.
12. Benedict S, 1909. A reagent for the detection of reducing sugars *J. Biol. Chem*; 5: 485.
13. Biblioteca digital de la medicina tradicional mexicana, 2009. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. UNAM. Recuperado el día 28 de noviembre de 2018 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=&id=7200>
14. Bodi D, Ronczka S, Gottschalk C, Behr N, Skibba A, Wagner M, Lahrssen-Wiederholt, Preiss-Weigert A y These A, 2014. Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. *Food Addit. Contam. Part A*; 31:1886-1895.
15. Bonner-Weir S, Sullivan B y Weir G, 2015. Human Islet Morphology Revisited: Human and Rodent Islets Are Not So Different After All. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*; 63 (8): 604–612.
16. Brereton MF, Vergari E, Zhang Q y Clark A, 2015.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  and pp-cells: Are they the architectural cornerstones of islet structure and co-ordination? *J. Histochem. Cytochem*; 63: 575–591.
17. Brändli-Baiocco A, Balme E, Bruder M, Chandra S, Hellmann J, Hoenerhoff M, Kamabara T, Landes C, Lenz B, Mense M, Rittinghausen S, Satoh H, Schorsch F, Seelinger F, Tanaka T, Tsuchitani M, Wojcinski Z y Rosol T, 2018. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Endocrine System *J Toxicol Pathol*; 31(3): 1S–95S.31(3): 1S–95S.
18. Britton K y Fox C, 2011. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*; 124: 837–841.
19. Carrillo R, Lara B y Ruiz J, 2010. Hierbas, medicina herbolaria y su impacto en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*; 17 (3): 124-130.
20. Castrejón V, Carbó R y Martínez M, 2007. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *REB*; 26(2): 49-57 .
21. Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, Kahla-Nakbi A, Rouabhia M, Mahdouani K y Bakhrouf A, 2007. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytother Res*; 21(6): 501-506.

22. Chandra R y Liddle R, 2014. Recent advances in the regulation of pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 30(5): 490–494.
23. Chauhan A, Sharma P, Srivastava P, Kumar N y Dudhe R, 2010. Plants Having Potential Antidiabetic Activity: A Review; *Der Pharmacia Lettre*, 2(3): 369-387.
24. Chen L, Mulder P, Louisse J, Peijnenburg A, Wesseling S y Rietjens I, 2017. Risk assessment for pyrrolizidine alkaloids detected in (herbal) teas and plant food supplements; *Regul Toxicol Pharmacol* 86: 292-302.
25. Chen K y Chiu J, 2006. Effect of *Epimedium brevicornum* Maxim extract on elicitation of penile erection in the rat. *Urology*; 67(3): 631-635.
26. Ciulla M, Acquistapace G, Toffetti L, Paliotti R, Ferrero S, Magrini F y Braidotti P, 2009. Ki67 cytoplasmic expression: Observations in normal tissue from heart atrial appendages of healthy rats, *Cell Cycle*, 8:13, 2125-2125.
27. Cuatecontzi I, 2018. Efecto del consumo de Té Sensual-Jinshenkang en las características histológicas del páncreas y en los niveles séricos de glucosa y triglicéridos (Tesis de pregrado). Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala.
28. Cryer P, 2012. Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*; 153: 1039–1048.
29. Da Silva Xavier G, 2018. The cells of the islets of langerhans. *J. Clin. Med*; 7, 54.
30. Davis P y Yokoyama W, 2011. Cinnamon Intake Lowers Fasting Blood Glucose: Meta-Analysis. *J Med Food* 14 (9), 884–889.
31. Dezaki K, Sone H y Yada T, 2008. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol. Ther*; 118: 239–249.
32. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P y Kunovsky L. 2020. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis*; 38: 143–149.
33. Domínguez J, 2005. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*;28(Supl 2):22-8.
34. Donnapee S, Li J, Yang X, Ge A, Donkor P, Gao X y Chang Y, 2014. *Cuscuta chinensis* Lam.: A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine. *J Ethnopharmacol*, 157: 292-308.
35. Dvorkin M, Cardinali P y Iermoli R, 2011. Bases Fisiológicas de la práctica médica

- 14vo ed. Buenos Aires: Panamericana.
36. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka I, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kiomoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T y Nagi R, 2012. Saturated fatty acid and TLR signaling link beta cell dysfunction and islet inflammation *Cell Metab*, 15: 518-533.
  37. Eizirik L, Colli L y Ortis F, 2009. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol*;5(4):219-26.
  38. Forsmark C. 2018. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency; 16(3): 306-315.
  39. Frank Czul F, Coronel E, y Donet J, 2017. Una actualización de pancreatitis crónica: artículo de revisión. *Rev. gastroenterol.* (37)2.
  40. Gilon P y Henquin J, 2001. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic Control of Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. *Endocrine Reviews*; 22(5): 565–604.
  41. Grattagliano I, Palmieri V, Portincasa P, Moschetta A, y Palasciano G, 2008. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J. Nutr. Biochem*, 19: 491-504.
  42. Gu L, Xiong W, Zhuang Y, Zhang J y Liu X, 2016. Effects of cistanche desertícola extracto n penis erectile response in castrated rats. *Pak J Pharm Sci*, 29(2): 557-562.
  43. Gutiérrez I, Domínguez A y Acevedo J, 2003. Mecanismos fisiopatogénicos de la pancreatitis aguda. *Cir Gen*; 25: 95-102.
  44. Hanck C y Whitcomb D, 2004. Alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*; 33: 751-765.
  45. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenser N, Peter A, Schick F, Claussen C, Stefan C, Häring H y Fritsche A, 2010. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 200–205.
  46. Hensen C, 2012. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly*; 142: w13690.
  47. HERBAMÉDICAS. 2014. The Sensual Tea – Una alternativa de origen natural para tu vida sexual. Recuperado el 17 de Junio de 2018 de <http://www.herbamedica.mx/>

48. Herrera S y Bruguera M, 2008. Hepatotoxicidad inducida por el uso de hierbas y medicamentos para perder peso. *Gastroenterol Hepatol*; 31: 447-53.
49. Hoehn A y Stockert A, 2012. The effect of *Connamomun cassia* on blood glucose values are greater than those of dietary changes alone. *Nutrition and Metabolic Insights*: 577–583.
50. Holzer P, Reichmann F y Farzi A. 2012. Neuropeptide Y, peptide  $\delta$  and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*; 46: 261–274.
51. Ionescu-Tirgoviste C, Gagniuc P.A, Gubceac E, Mardare L, Popescu I, Dima S y Militaru M. 2015. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci. Rep*; 5, 14634.
52. Irwin N y Flatt P. 2013. Enteroendocrine hormone mimetics for the treatment of obesity and diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol*; 13: 989–995.
53. Jurysta C, Nicaise C, Giroix M, Cetik S, Malaisse y Sener A, 2013. Comparison of GLUT1, GLUT2, GLUT4 and SGLT1 mRNA Expression in the Salivary Glands and Six Other Organs of Control, Streptozotocin-Induced and Goto-Kakizaki Diabetic Rats. *Cell Physiol Biochem*; 31: 37-43.
54. Kailey B, Van de Bunt M, Cheley S, Johnson P.R, MacDonald P.E, Gloyn A.L, Rorsman P y Braun M. 2012. Sstr2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human pancreatic beta- and alpha-cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*; 303: E1107–E1116.
55. Kanno T, Gopel S.O, Rorsman P y Wakui M, 2002. Cellular function in multicellular system for hormone-secretion: Electrophysiological aspect of studies on  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\delta$ -cells of the pancreatic islet. *Neurosci. Res*; 42: 79–90.
56. Karkin S, Chen H, Mclean G, Heit J, Gu X, Zhang A, Fontaine M, Yen M y Kim S, 2007. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science*; 318:806-9.
57. Kawabata K, Kitamura K, Irie K, Naruse S, Matsuura T, Uemae T, Taira S, Ohigashi H, Murakami S, Takahashi M y Kawakami B, 2017. Triterpenoids isolated from *ziziphus ujuba* enhance glucose uptake activity in skeletal muscle cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*; 63(3): 193-199.
58. Kellett G, Brot-Laroche E, Mace O y Leturque A, 2008. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr* 28: 35–54.

59. Kim A, Miller K, Jo J, Kilimnik G, Wojcik P y Hara M, 2009. Islet architecture: a comparative study. *NIH*; 1(2): 129–136.
60. Kleeff J, Whitcomb D, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch M, Gress T, Mayerle J, Drewes A, Rebours V, Akisik F, Domínguez E y Neoptolemos J. 2017. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Disease Primers*; 3: 17060.
61. Ko J, Stuart CE, Modesto AE, Cho J, Bharmal SH y Petrov MS. 2020. JChronic Pancreatitis Is Characterized by Elevated Circulating Periostin Levels Related to Intra-Pancreatic Fat Deposition. *Clin Med Res*. 12(9):568-578.
62. Kumar V, Abbas A, Fausto N y Astar J, 2009. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Elsevier Saunders. 482-483
63. Laborda J. 2013. ¿Qué es quilo de ciencia? Una nueva hormona anti-diabetes. Obtenido el 26 de noviembre del 2018 de: <https://jorlab.blogspot.com/2013/05/se-ha-descubierto-una-nueva-hormonaque.html>
64. Larsen L y Grapin-Botton A, 2017. The molecular and morphogenetic basis of pancreas organogénesis seminars in cell & developmental biology; 66: 51-68.
65. Li Z y Ji G, 2018. Ginseng and obesity. *J Ginseng Res*. Jan; 42(1): 1–8.
66. Li X, Qu L, Dong Y, Han L, Liu E, Fang S, Zhang Y y Wang T, 2014. A review of recent research progress on the Astragalus Genus. *Molecules*; 19: 18850-18880.
67. Li Y, Jia M, Li H, Zhang N, Wen X, Rahman K, Zhang Q y Qin LP, 2015. *Cnidium monnieri*: a review of traditional uses, phytochemical and ethnopharmacological properties. *Am J Chin Med*; 43(5):835-877.
68. Maggio A, Mueller P, Wacker J, Viallon M, Belli D, Beghetti M, Farpour-Lambert N y McLin V, 2012. Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 54: 720–726.
69. Marty N, Dallaporta M y Thorens B, 2007. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 22: 241–251.
70. Mellnick V, Menias C, Sandrasegaran K, Hara A, Kielar A, Brunt E, Doyle M, Dahiya N y Elsayes K, 2015. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation. *Radiographics*; 35(2): 387–399.
71. Monroy-Ortiz C y Castillo-España P, 2007. Plantas medicinales utilizadas en el estado de Morelos. 2da. ed. Universidad Autónoma de Morelos: 405.



72. Mukherjee P y Wahile A, 2006. Integrated approaches towards drug development from Ayurveda and other Indian system of medicines. *J Ethnopharmacology*; 103: 25-35
73. Muñoz J. 2008. Páncreas [Imagen]. Recuperado de <https://histologiaendocrinoporjmunoz.blogspot.com/2008/02/pncreas.html>
74. Navarro S, Pérez-Mateo M y Guarner L. 2002. Fisiología y bioquímica del páncreas. Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 11-34.
75. Organización Mundial de la Salud. 1978. Promoción y desarrollo de la medicina tradicional. En: Atención Primaria a la Salud. Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria a la Salud; 1978 Alma Ata URSS.6- 12 septiembre. Ginebra: OMS: 355-367.
76. Organización Mundial de la Salud. 2005. Pregunta al experto. ¿Es segura la medicina tradicional?
77. Peery A, Dellon E, Lund J, Crockett SD, McGowan C, Bulsiewicz W, Gangarosa L, Thiny M, Stizenberg K, Morgan D, Ringel Y, Kim H, DiBonaventura M, Carroll C, Allen J, Cook C, Sandler R, Kappelman MD y Shaheen NJ, 2012. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*; 143: 1179-1187.
78. Popovic V, Miljic D, Pekic S, Pesko P, Djurovic M, Doknic M, Damjanovic S, Micic D, Cvijovic G, Glodic J, Dieguez C y Casanueva FF, 2005. Low plasma ghrelin level in gastrectomized patients is accompanied by enhanced sensitivity to the ghrelin-induced growth hormone release. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 90: 2187–2191.
79. Quevedo L, 2007. Pancreatitis crónica. Definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Cir.* (46) 3.
80. Reaven G, 2011. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease *Med. Clin. North Am.* 95, 875-892.
81. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D y Solcia E, 2002. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: Studies in adult and fetal tissues. *Histochem. Cell Biol*; 117: 511–519.
82. Rorsman P y Renstrom E, 2003. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia*; 46: 1029–1045.

83. Salazar-Aranda R, De la Torre-Rodriguez Y, Alanís Garza B, Pérez-Lopez L y Waksman-de-Torres N, 2009. Evaluación de la actividad biológica de productos herbolarios comerciales. *Medicina Universitaria*; 11(44): 156-164.
84. Salmerón J, Hu F, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Rimm E y Willett W, 2001. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*; 73(6): 1019–1026.
85. Sastre J, Sabater L, y Aparis L. 2005. *Physiology of pancreatic secretion*. Elsevier; 28: 1-47.
86. Segarra E, 2006. *Secreción exocrina del páncreas*. *Fisiología de los aparatos y sistemas*. Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. 91-97.
87. Stedman C, 2002. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*; 22: 195-206.
88. Steiner S, Kim A, Miller K y Hara M, 2011. Pancreatic islet plasticity: Interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets, NIH*. 2(3): 135–145.
89. Suissa Y, Magenheimer J, Stolovich-Rain M, Hija A, Collombat P, Mansouri A, Sussel L, Sosa-Pineda B, McCracken K, Wells JM, Heller R, Dor Y y Glaser B. 2013. Gastrin: A distinct fate of neurogenin3 positive progenitor cells in the embryonic pancreas. *PLoS ONE*, 8: e70397.
90. Taddei-Bringas G, Santillana-Macedo M, Romero-Cancio J y Romero-Téllez M, 1999. Aceptación y uso de herbolaria en medicina familiar. *Salud Publica Mex*; 41: 216-220.
91. Tahtacı M, Algin O, Karakan T, Yürekli ÖT, Alışık M, Köseoğlu H, Metin MR, Bolat AD, Erel Ö y Ersoy O. 2018. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*. 29(5):588-594
92. Tenner S, Baillie J y DeWitt J, 2013. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*; 108: 1400–1415.
93. Teta M, Rankin M, Long S, Stein L y Kushner J, 2007. Growth and Regeneration of Adult b Cells Does Not Involve Specialized Progenitors. *Developmental Cell* 12, 817–826.
94. Thorens B, 2015. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*; 58: 221–232.
95. Thorens B y Muecklar M, 2010. Glucose Transporters in the 21st century. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 298(2): 141–145.

96. Thorrez L, Laudadio I, Van Deun K, Quintens R, Hendrickx N, Granvik M, Lemaire K, Schraenen A, Van Lommel L, Lehnert S, Aguayo-Mazzucato C, Cheng-Xue R, Van Mechelen I, Bonner-Weir S, Lemaigre F y Schuit F, 2011. Tissue-specific disallowance of housekeeping genes: The other face of cell differentiation. *Genome Res*; 21: 95–105.
97. Tresguerras J, Ariznavarreta C, Cachafeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, Lahera V, Mora F, Romano M y Menéndez T, 2005. *Fisiología humana*. 3er ed. México: Mc Graw Hill Interamericana
98. Trico D, Trifiró S, Mengozzi A, Morgantini C, Baldi S, Mari A y Andrea Natali. 2017. Reducing Cholesterol and Fat Intake Improves Glucose Tolerance by Enhancing  $\beta$  Cell Function in Nondiabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 103: 622–631.
99. Tsuchitani M, Sato J y Kokoshima H, 2016. A comparison of the anatomical structure of the pancreas in experimental animals. *J Toxicol Pathol*; 29: 147-154.
100. Van der Zijl N, Goossens G y Moors C, 2011. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*; 96: 459–467.
101. Van Herpen N y Schrauwen-Hinderling V, 2008. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity *Physiol. Behav.* 94, 231-241.
102. Van de Kamer J, Ten Bokkel Huinink H y Weyers H, 1949. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*; 177(1): 347-55.
103. Valdés R. 2008. Guía práctica para la atención integral a la disfunción eréctil. En: Colectivo de autores. *Salud sexual y práctica sexológica en Cuba*. Ciudad de La Habana: CENESEX; 9-52.
104. Wang H, Li C y Wang Y, 2014. Diagnostic implications of Ki-67 expression in adipocytes and lipoblasts: an immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol.* (12):8899-8904.
105. Wang J y Wang H, 2017. Oxidative Stress in Pancreatic Beta Cell Regeneration. 2017, Article ID 1930261, 9.
106. Wang K, Cao P, Shui W, Yang Q, Tang Z y Zhang Y, 2015. *Angelica sinensis* polysaccharide regulates glucose and lipid metabolism disorder in prediabetic and streptozotocin-induced diabetic mice through the elevation of glycogen levels and reduction of inflammatory factors. *Food Funct*; 6(3): 902-909.

107. Wierup N, Sundler F y Heller R.S, 2014. The islet ghrelin cell. *J. Mol. Endocrinol*; 52: 35–49.
108. Xu HQ y Hao HP, 2004. Effects of iridoid total glycoside from *Cornus officinalis* on prevention of glomerular overexpression of transforming growth factor beta 1 and matrixes in an experimental diabetes model. *Biol Pharm Bull*; 27(7): 1014-1018.
109. Yadav D y Lowenfels AB, 2006. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas*; 33: 323-330.
110. Yafi F, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori A, Goldfarb S, Maggi M, Nelson C, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall J y W, 2017. Erectile Dysfunction. *Primers Nat Rev Dis*. 2016; 2: 16003.
111. Yang Y, Chen C, Wu C, Huang W, Kuo T, Kuan M, Tsai T, Huang J y Huang C, 2013. NBM-T-L-BMX-OS01, Semisynthesized from Osthole, is a novel inhibitor of histone deacetylase and enhances learning and memory in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 514908.
112. Zhang J, Xin H, Xu Y, Shen Y, He Y, Hsien-Yeh, Lin B, Song H, Juan-Liu, Yang H, Qin LP, Zhang Q y Du J, 2018. *Morinda officinalis* How- A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*; 213: 230-255.