



Efecto de la adición del nopal (*Opuntia ficus-indica*) a la dieta de ratas con diabetes inducida sobre niveles séricos de glucosa y citoarquitectura pancreática

Effect of adding nopal (*Opuntia ficus-indica*) to the diet of rats with induced diabetes on serum glucose levels and pancreatic cytoarchitecture

Cynthia Michelle González Borja¹, Rosa Elena Pérez Sánchez^{1*} , Manuel López Rodríguez², Daniel Val Arreola³, Juvenal Esquivel Córdova⁴ y Ruy Ortiz Rodríguez²

¹ Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

² Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

³ Instituto de Investigaciones Agropecuarias y Forestales, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

⁴ Facultad de Agrobiología "Presidente Juárez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Historial

Manuscrito recibido: 23 de agosto de 2024

Manuscrito aceptado: 29 de septiembre de 2025

Manuscrito publicado: diciembre 2025

*Autor para correspondencia

Rosa Elena Pérez Sánchez

rosa.perez@umich.mx

ORCID: 0000-0001-6215-8653

Resumen

La diabetes mellitus (DM) tipo I se desarrolla a partir de la destrucción de las células β del páncreas, ocasionada por una exposición crónica a citoquinas proinflamatorias y a células inmunológicas auto-reactivas (insulinitis) que, en conjunto, ocasionan la muerte de las células β pancreáticas e inducen los síntomas clínicos de la DM. Sin embargo, en pacientes con DM tipo I se ha demostrado que las células β pueden responder al ataque inmunológico -como mecanismo molecular adaptativo- más no en DM tipo II. Este aspecto se pudo evidenciar en la presente investigación, observándose un incremento de la población de células β , al establecer no solo la dinámica de los niveles séricos de glucosa sino también la citoarquitectura pancreática de ratas inducidas a DM sometidas a un tratamiento de insulina más dieta adicionada con nopal.

Palabras clave: Insulinitis, células β , aloxano, hiperglucemia.

Abstract

Type I diabetes mellitus (DM) develops from the destruction of pancreatic β -cells, caused by chronic exposure to proinflammatory cytokines and auto-reactive immune cells (insulinitis) that together cause pancreatic β -cell death and induce the clinical symptoms of DM. However, in patients with type I DM it has been demonstrated that β -cells can respond to the immune attack -as an adaptive molecular mechanism- but not in type II DM. This aspect could be evidenced in this research, in which an increase in the β -cell population could be observed by establishing not only the dynamics of serum glucose levels but also the pancreatic cytoarchitecture of DM-induced rats subjected to a treatment of insulin plus diet with nopal cactus.

Keywords: Insulinitis, β -cells, aloxan, hyperglycemia.

Introducción

Las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles (ECNT) son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo; al año causan la muerte de alrededor de 15 millones de personas entre 30-69 años y la mayor prevalencia (75% del total de las muertes por ECNT) se registra en los países de bajos y medianos ingresos. Además, el tratamiento de las ECNT -tal como la diabetes mellitus (DM)- es el más elevado dentro de los costos de los sistemas de salud a nivel mundial (Serra-Valdés *et al.*, 2018), lo que pone en riesgo la economía de las familias y obstaculiza las iniciativas de reducción de la

pobreza en los países de ingresos bajos. Las personas socialmente desfavorecidas y expuestas a productos alimenticios nocivos presentan mayor vulnerabilidad o predisposición a desencadenar este tipo de enfermedades (OMS, 2021).

En México, la prevalencia de DM fue de 8.4% en el 2016 (Federación Mexicana de Diabetes, 2018); en el 2019, se registraron entre 10 a 20 millones de personas (9 a 12%, respectivamente) de la población total con diabetes (Federación Internacional de Diabetes, 2019), así, en el país esta enfermedad es considerada como la tercera causa de muerte (13.9%) más común (INEGI, 2020).

La clasificación de la DM establece la existencia de tres tipos de este padecimiento: DM tipo I o insulino dependiente, DM tipo II o no insulino dependiente y DM gestacional, los cuales tienen en común la alteración en la secreción o utilización de la insulina; siendo esta una hormona liberada por el páncreas como respuesta a la presencia de glucosa en la sangre. En la DM puede ocurrir que la insulina no se produzca, que no se produzca en cantidad suficiente o que no se pueda utilizar y en consecuencia la glucosa seguirá circulando en la sangre (Montagna *et al.*, 2010; Federación Internacional de Diabetes, 2019) y origine en el organismo una hiperglucemia (>100 mg/dL preprandial), misma que puede provocar daños en tejido nervioso, retinopatías y nefropatías, principalmente (Cervantes-Villagrana y Presno-Bernal, 2013).

El estudio de la DM utiliza modelos biológicos, los cuales se tratan con distintos fármacos como el aloxano, el cual destruye específicamente las células β pancreáticas simulando la DM tipo I (Negres *et al.*, 2013). Así, se amplía el estudio de distintos tratamientos alternativos para el control de la glucemia en pacientes que padecen DM, acompañados estos con estilos de vida saludables y el autocuidado (Rojas *et al.*, 2015). En general, los tratamientos convencionales para la DM incluyen: dieta adecuada, ejercicio físico, educación diabetogénica y administración de fármacos (hipoglucemiantes y/o insulina), si así se requiere (Montagna *et al.*, 2010; Mediavilla, 2002).

Entre las nuevas alternativas terapéuticas para pacientes con DM se encuentra el uso de plantas medicinales (Federación Internacional de Diabetes, 2019; Cuenca-Villalobos *et al.*, 2020) tales como el nopal (*Opuntia ficus-indica*); cactácea con efecto hipoglucemiante que se presenta como una alternativa viable para disminuir la glucosa en sangre (Ortiz *et al.*, 2017) y capacidad antioxidante (Guevara, 2009). El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto de la adición del nopal (*Opuntia ficus-indica*) a la dieta de ratas con diabetes inducida sobre niveles séricos de glucosa y citoarquitectura pancreática.

Materiales y Métodos

La investigación se realizó en el Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH), el cual está ubicado en la “Posta Zootécnica” de la FMVZ-UMSNH dentro del municipio de Tarímbaro, Michoacán, México, a la altura del km 9.5 de la carretera Morelia, Zinapécuaro (INEGI, 2010).

Los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-032-ZOO-1999) de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio y la guía de los Institutos de Salud Nacional (NIH) para el cuidado y uso de los animales de laboratorio, publicación N01-OD-4-2139, 2011, teniendo siempre en cuenta reducir al mínimo el dolor y sufrimiento de los animales.

Animales y conformación de grupos

Se utilizaron 25 ratas macho de la cepa Sprague Dawley, seleccionados al azar, con una edad de 90 ± 10 días y con un peso vivo de 350 ± 35 g. Con el total de ratas se formaron cinco grupos ($n=5$ grupo⁻¹): G1 o testigo, ratas sanas sometidas a una alimentación de tipo comercial (Nutricubo®); G2, ratas sanas expuestas a una dieta comercial más nopal (*O. ficus-indica*) en base fresca (BF); G3, ratas que se indujeron a diabetes y fueron tratadas con insulina. Este grupo recibió únicamente Nutricubo®; G4, ratas inducidas a diabetes y tratadas con insulina y nopal (BF) más Nutricubo®; G5, ratas inducidas a diabetes alimentadas con Nutricubo® que se eutanasiaron 48 h post-inducción.

Confinamiento

Las ratas se confinaron individualmente en jaulas de plástico (23x33x15 cm), mismas que contaban con una rejilla superior (23x33 cm) en donde se colocó el alimento y un bebedero de plástico graduado cada 25 mL con punta de cristal y una capacidad de 700 mL.

Alimentación de las ratas

Se proporcionaron 40 g de alimento comercial (Nutricubo®) rata⁻¹ grupo⁻¹ día (Tabla 1) a las 9:00 am. La cantidad de nopal en BF suministrado fue del 1.0% respecto al peso vivo rata⁻¹. Diariamente se proporcionó el nopal licuado y mezclado con el alimento comercial a las 9:00 h. El nopal se pesó en una báscula digital OHAUS modelo CS200-001 con una capacidad de 200 ± 0.1 g, mientras que el agua de bebida se administró *ad libitum* rata⁻¹ grupo⁻¹. La fase experimental tuvo una duración de 21 días.

Obtención de nopal

Los cladodios de nopal (*O. ficus-indica*) se obtuvieron de la parcela ubicada en la Posta zootécnica de la FMVZ-UMSNH. La edad de los cladodios utilizados fue de un mes aproximadamente (cladodio joven o inmaduro), puesto que, a esa edad se considera apto para consumo. Cada cladodio se lavó únicamente con agua; se retiraron las espinas para posteriormente fraccionarse en trozos

Tabla 1. Análisis químico proximal de *Opuntia ficus-indica* y Nutricubos®.

Componente (%)	<i>Opuntia ficus-indica</i> ⁺	Nutricubos [#]	Nutricubo+OFI
Humedad*	88.9	12	18.57
Cenizas ^t	26.5	7.0	6.64
Fibra cruda ^t	32.9	6.0	13.19
Proteína cruda ^t	5.2	23.0	18.8
Grasa ^t	0.5	3.0	2.95
E.L.N ^t	34.6	49.0	53.04

* = Base fresca; t = Base seca.

Fuente: ⁺Ortiz, 2017; [#]Purina, 2021.

pequeños e introducirse en una licuadora (uso doméstico) y licuarlos. La cantidad de nopal licuado (1% con base en el peso vivo de cada rata) suministrado a las ratas se ajustó al peso rata⁻¹ semana.

Inducción de las ratas a diabetes

De acuerdo con el diseño experimental, las ratas del G3, G4 y G5 se indujeron a diabetes con aloxano de acuerdo con la metodología de Negres *et al.* (2013) al momento de que estas llegaron a un peso vivo de 350 g. Para confirmar la DM en las ratas se hizo la determinación de glucosa a los 30 min, a las 2 y 24 h post-inducción mediante una punción en el ápice de la cola de la rata desechando la primera gota y se utilizó un glucómetro de uso humano (Accu Check Performa®). Se consideró como rata diabética si la glucosa sanguínea a las 24 h post-inducción superó los 200 mg/dL.

Tratamiento de las ratas con insulina

Se administró a los grupos de ratas diabéticas (G3 y G4) insulina® NPH a una dosis de 3 UI/rata cada 24 h por vía subcutánea con jeringas para insulina BD Ultra-Fine de 0.3 mL y aguja 31G x 6mm durante toda la fase experimental.

Toma de muestras para determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos sanguíneos en ratas

Las muestras sanguíneas se tomaron de la vena caudal los días 1, 8, 15 y 22. Se obtuvo 1 mL de sangre/muestra/rata con una jeringa de insulina y se colocó inmediatamente después en tubos BD Vacutainer® para suero con gel separador (tapón amarillo) y se centrifugaron a 2,000 rpm durante 10 minutos. El suero obtenido se mantuvo congelado -20°C hasta ser analizado. El análisis serológico se realizó mediante técnica enzimática/colorimétrica en un aparato EasyVet KONTROLab®.

Consumo de alimento

Para el consumo de alimento se pesó el sobrante de lo administrado el día anterior con una báscula digital AGLAN modelo BAS-01 con capacidad de 5kg±1 g.

Consumo de agua

Se administró agua purificada y se cuantificó diariamente su consumo analizando la cantidad de agua suministrada previamente, utilizando la graduación de los bebederos.

Eutanasia

La eutanasia de los animales se realizó el día 28 experimental con una sobredosis de pentobarbital sódico (60 mg/kg) vía intraperitoneal como lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 a los grupos G1, G2, G3 y G4; y a las 48 h post-inducción al G5.

Obtención de tejidos para histología

Para la obtención de muestras de páncreas se obtuvo todo el tejido y se fijó por inmersión en un frasco con 150 mL de formalina al 10% y se identificaron de acuerdo con cada rata y grupo.

Procesamiento de las muestras para histología

Para el análisis histológico, las muestras de páncreas, hígado y riñón se fijaron e induraron por 48 h. Posteriormente, se realizó la deshidratación, aclaramiento e inclusión en parafina utilizando un procesador de tejidos o Histokinette Microm®; para la realización de los bloques de parafina se utilizó un incluidor de parafina Ecoshel®, a partir de los cuales se obtuvieron los cortes histológicos con un espesor de 5 micras utilizando un microtomo de avance Microm®. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina y eosina y tinción de Gomori.

Análisis de los cortes histológicos

Para el análisis histológico se utilizaron cortes de 5 micras

de espesor teñidos con tinción de Gomori, utilizando un microscopio Leica DM750P y un analizador de imágenes LAS®. De cada corte de páncreas se realizaron 3 micrografías de los islotes de Langerhans a un aumento de 100x y 400x, de los cuales se realizó un conteo y se obtuvo el promedio de la cantidad de células α y β en un área de 3,000 μm^2 .

Análisis estadístico

La información recabada se analizó a través de la metodología de mediciones repetidas utilizando para ello el modelo de efectos fijos y la diferencias entre grupos se obtuvo mediante la prueba de medias de mínimos cuadrados (LsMeans) a un $\alpha < 0.05$. La curva de glucosa se construyó a partir de mediciones repetidas, utilizando para ello un modelo de efectos fijos (Littell *et al.*, 1998).

Resultados y Discusión

Los resultados mostraron que una vez suministrado el aloxano a las ratas 2 h post-inducción a la diabetes se presentaron las primeras manifestaciones de resistencia a insulina en estos animales, siendo a las 24 h post-inducción donde se encontró la mayor concentración de glucosa de 315.3 mg/dL (**Figura 1**).

Establecida la inducción a diabetes en las ratas, se encontró que el consumo de alimento y agua en ratas con diabetes inducida (G3 y G4) fue de 27.1 ± 9.8 g/día/rata y 99.8 ± 18.3 mL/día/rata, respectivamente. Mientras

que en las ratas sanas (G1 y G2) fue de 26.1 ± 3.0 g/día/rata y 63.8 ± 18.3 mL/día/rata, respectivamente (**Tabla 2**). Montenegro *et al.* (2005) y Valdés *et al.* (2019) registraron consumos con tendencias similares en ratas diabéticas: 26.5 ± 3.0 y 25.1 ± 1.8 g/día/rata, respectivamente. Mientras que Valdés *et al.* (2019) reportaron un consumo de agua en ratas diabéticas de 96.1 ± 4.5 mL/día/rata; promedio menor a lo observado en esta investigación (**Tabla 2**).

Es un hecho que existe una estrecha asociación entre el consumo de alimento y agua. Sin embargo, se ha demostrado que la DM genera incrementos en el consumo de alimento y agua (Almanza, 2021), tal como lo muestran los resultados observados en el grupo de ratas inducidas a DM (**Tabla 2**).

En cuanto a los metabolitos energéticos (glucosa, colesterol y triglicéridos) analizados en ambos grupos, se encontraron mayores niveles séricos de dichos metabolitos en el grupo de ratas inducidas a DM (**Tabla 2**); incremento típico en individuos que cursan la enfermedad de DM, debido a la elevada producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la actividad reducida de la lipoproteína lipasa (LPL), aspectos fundamentales para explicar la génesis de la dislipemia diabética (Wagner *et al.*, 2020).

En lo que respecta a la dinámica de los niveles séricos de glucosa, se encontró que, en ratas diabéticas, bajo la dieta adicionada con nopal, los valores de glucosa lograron descender de 472 mg/dL/rata hasta 214 mg/

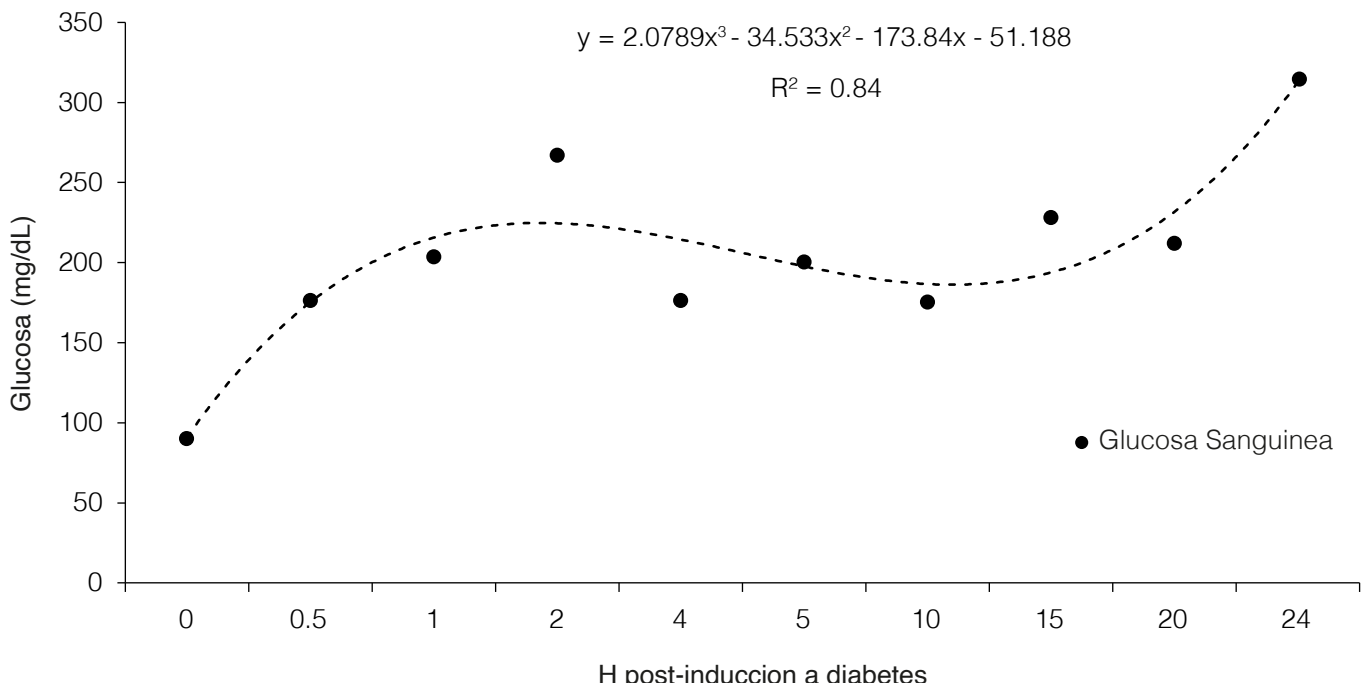


Figura 1. Curva de glucosa rata⁻¹ Sprague Dawley 24 h post-inducción a diabetes con aloxano.

Tabla 2. Promedios de consumo de alimento y agua y de metabolitos energéticos de acuerdo con el grupo.

Variable	Grupo	
	Ratas sanas	Ratas diabéticas
	Media ± D.E.	Media ± D.E.
Consumo de alimento _(g/día)	26.1±3.0	27.06±9.85
Consumo de agua _(mL/día)	63.8±18.35	99.85±41.6
Glucosa _(mg/dL)	123.2±20.9	372.97±161
Colesterol _(mg/dL)	102.9±52.35	161.0±20.04
Triglicéridos _(mg/dL)	81.35±71.02	285.15±72.8

dL/rata en el día 11 post-inducción a diabetes ($p<0.05$). Pero, en el día 12 post-inducción a diabetes se observó un ascenso de glucosa de 2.4 mg/dL/rata/día (**Figura 2**). Caso contrario en las ratas diabéticas bajo alimentación convencional: los valores de glucosa en estas fueron ≥ 422 mg/dL/rata y prácticamente permanecieron constantes ($p>0.05$) durante la fase experimental (día 1 a día 21 post-inducción a diabetes), lo que sugiere que el consumo de nopal puede provocar efectos hipoglucemiantes al menos durante los primeros 15 días de iniciado el tratamiento con esta cactácea.

El incremento de glucosa a partir del día 15 post-inducción en las ratas diabéticas (G4) bajo consumo de nopal (**Figura 2**), pudo deberse al mayor consumo de alimento ($p<0.05$), mismo que fue de forma ascendente desde el día uno hasta el día 17 de la fase experimental (día 17, consumo de alimento = 37 g/rata) (**Figura 3**).

Posiblemente el incremento del consumo de alimento registrado en los grupos de ratas inducida a diabetes se debió a la polifagia que presentan los individuos con DM, pues es una de las características principales de esta patología junto con polidipsia y poliuria (Almanza, 2021). Por ello, los expertos en DM recomiendan además de una dieta hipocalórica, la cantidad de alimento debe estar regulada constantemente, de lo contrario los niveles de glucosa se alteran aun y cuando se esté bajo tratamiento farmacológico (Luna *et al.*, 2014).

Una vez establecidos los efectos de consumo de nopal sobre la dinámica de la glucosa sérica en las ratas inducidas a DM, se analizaron los cortes histológicos del páncreas de estos animales (**Tabla 3**).

De acuerdo con la **Tabla 3**, se observa una menor ($p<0.07$) cantidad de células β (10.6 ± 2.3) en el grupo de ratas diabéticas bajo dieta convencional vs grupo de ratas diabéticas alimentadas con la dieta adicionada con nopal (13.1 ± 2.1) y en ratas eutanasiadas a 48 h post-inducción a DM (13.8 ± 2.4). La posible explicación para las diferencias en el número de células β del páncreas en los grupos de ratas analizadas puede ser la siguiente: la acción de los antioxidantes presentes en el nopal permitiría cierta “protección” o proliferación de las células β , aspectos que se analizan más adelante.

En el análisis microscópico de los islotes de Langerhans en ratas sanas se encontró mayor cantidad de estos, de gran tamaño y con una estructura circular bien definida (**Figura 4C**). Por el contrario, en el grupo de ratas diabéticas bajo la dieta convencional y sin nopal, los

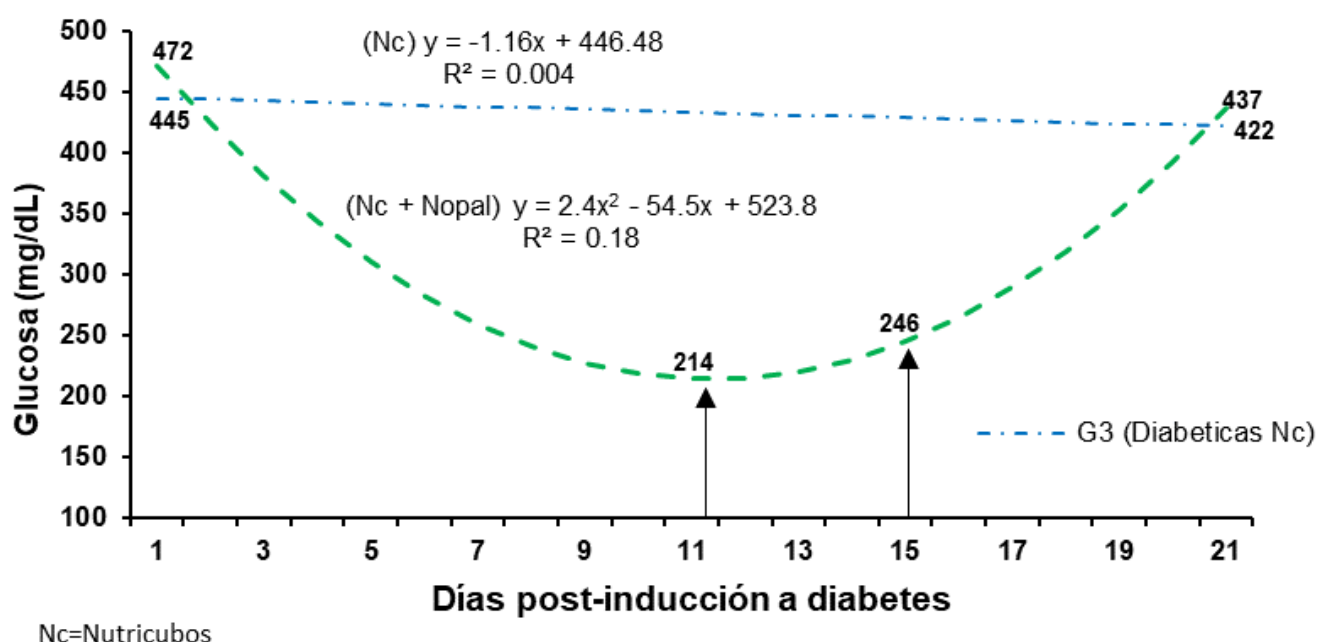
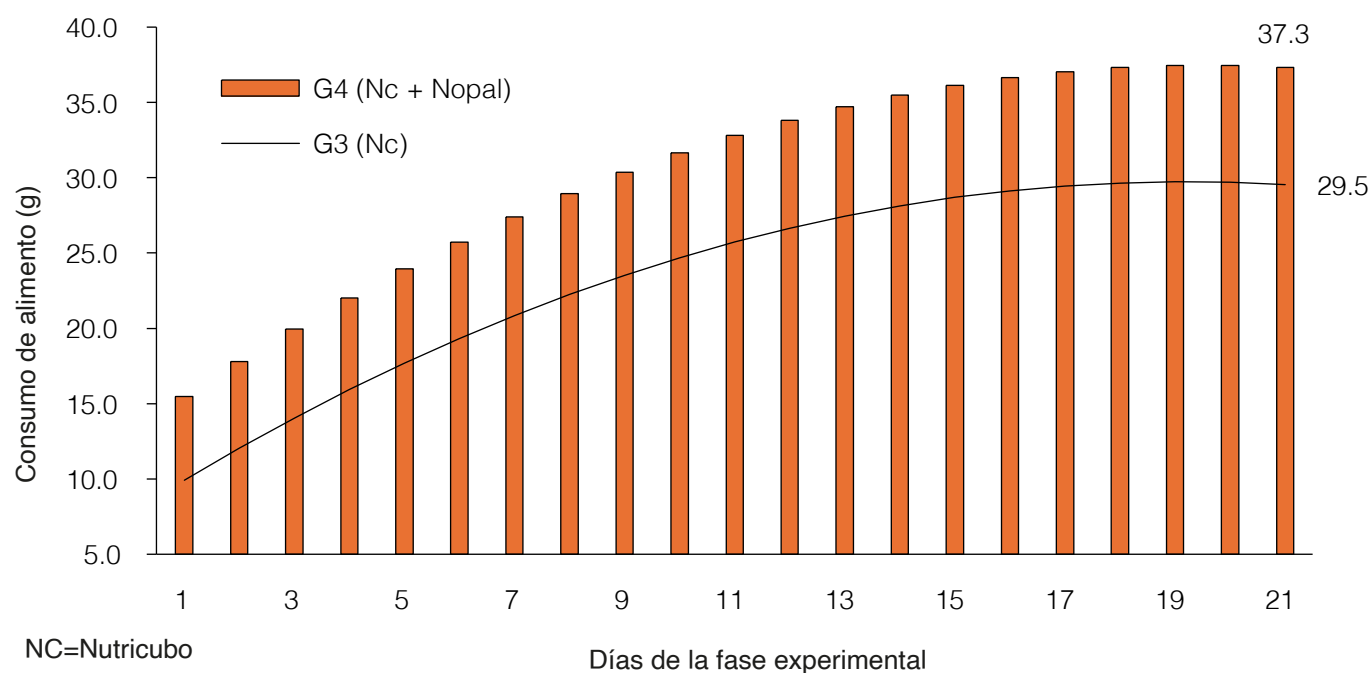


Figura 2. Dinámica de la glucosa sanguínea en ratas sanas y diabéticas de acuerdo con el día de monitoreo y tipo de dieta suministrada.

Tabla 3. Medias de mínimos cuadrados para la cantidad de células β pancreáticas*.

Estado fisiológico	Fase experimental	Dieta	Promedio	E.E.	P-valor
Sanas	Si	Nutricubo	17.1 ^a	2.1	<0.0001
		Nutricubo+Nopal	18.6 ^a	2.1	<0.0001
Diabéticas	Si	Nutricubo	10.6 ^b	2.3	<0.0001
		Nutricubo+Nopal	13.1 ^a	2.1	<0.0001
Diabéticas	eutanasiadas 48 h post-inducción		13.8 ^a	2.4	<0.0001

E.E.=Error Estándar. Literales ^{a,b} indican diferencias entre grupos ($P<0.07$)* En un área de 3,000 μm^2 **Figura 3.** Dinámica del consumo de alimento de las ratas de acuerdo con grupo y días de la fase experimental.

islotes de Langerhans se observaron considerablemente de menor tamaño y más atrofiados (**Figura 4D**).

Gupta *et al.* (2012), establecieron que dentro de las propiedades comprobadas del nopal está el efecto antioxidante; capacidad atribuida a los flavonoides (crisina, quercitina, hispidulina, luteolina, apigenina, acacetina, entre otros más) contenidos en esta cactácea (Bonilla *et al.*, 2017) y estos metabolitos secundarios (flavonoides) coadyuvan a mejorar los procesos antioxidantes enzimáticos de las células β ; en este proceso actúa la catalasa y glutatión peroxidasa, los cuales inhiben el incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). En individuos con DM los ROS son producto de una hiperglucemia crónica y la acumulación de linfocitos y macrófagos en los islotes de Langerhans.

Para el caso del efecto de la inducción a DM por administración de aloxano (método utilizado en esta

investigación), los ROS (producto del aloxano) provocan la activación de la cascada de caspasas induciendo así la apoptosis de la célula (Vázquez y Hisano, 2011; Ghorbani *et al.*, 2017). Es posible que los flavonoides presentes en el nopal interfirieran, hasta cierto punto, con el proceso de destrucción de las células β al inhibir la acción de los ROS; aspecto que explicaría parcialmente la diferencia en el número de células β observado en los cortes histológicos del páncreas de las ratas sometidas al consumo de nopal (**Figura 4**).

Por otra parte, uno de los hallazgos más importantes en esta investigación fue el aumento de células α ($p<0.05$) en ratas diabéticas bajo alimentación convencional (21.3 ± 2.8) y en las alimentadas con la dieta convencional más nopal (22.1 ± 2.6) vs ratas sanas (7.0 y 7.5 ± 2.6) (**Tabla 4**).

De acuerdo a Yu (2014) y Zhang *et al.* (2018), las

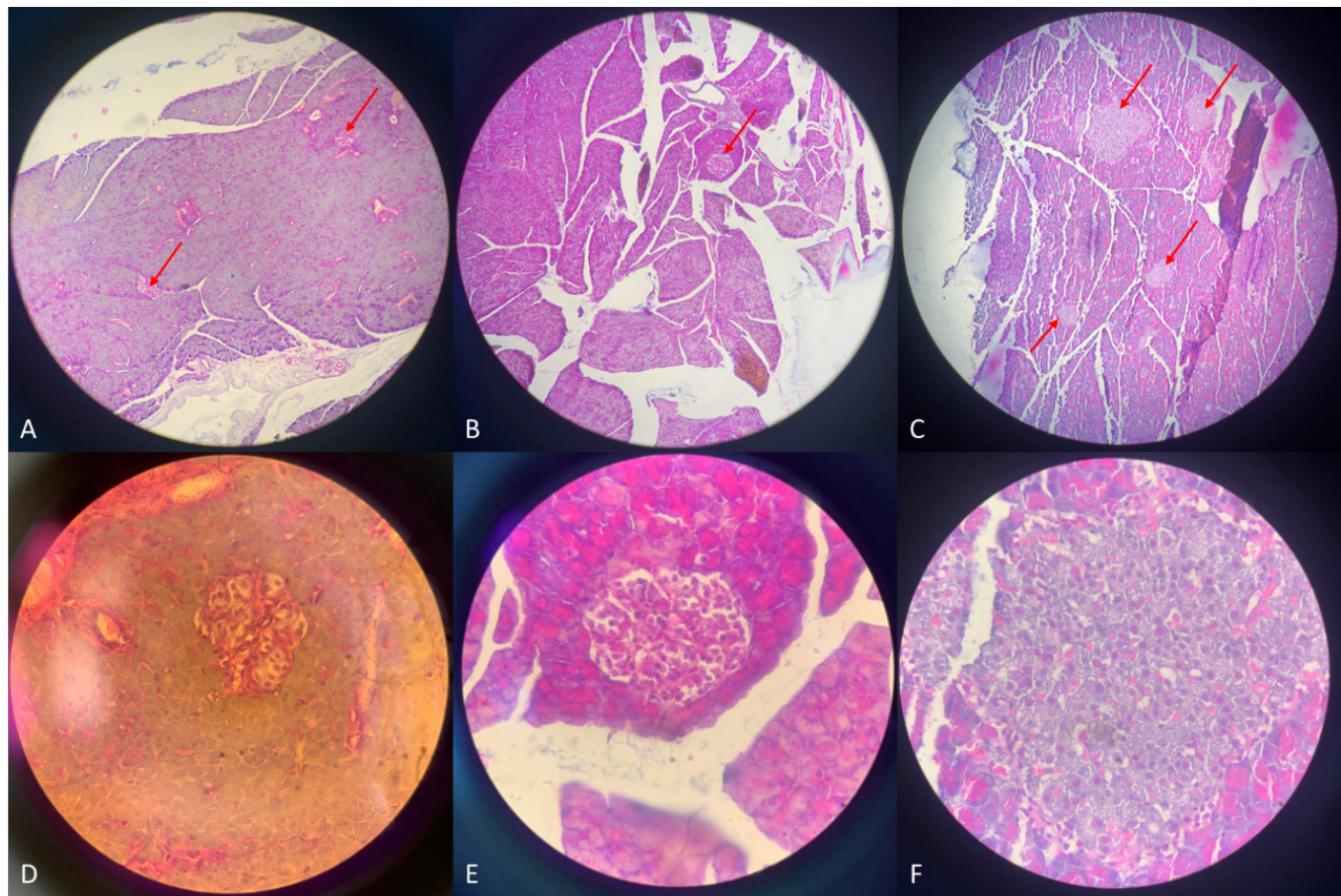


Figura 4. Islotes de Langerhans en (A) rata diabética (10X); (B) rata diabética con consumo de nopal (10X); (C) rata sana (10X); (D) rata diabética (63X); (E) rata diabética con consumo de nopal (63X); (F) rata sana (63X).

Tabla 4. Medias de mínimos cuadrados para número de células α pancreáticas de acuerdo con el estado fisiológico de las ratas.

Estado fisiológico	Fase experimental	Dieta	Promedio	E.E.	P
Sanas	Si	Nutricubo	7.0 ^a	2.6	0.0085
		Nutricubo+Nopal	7.5 ^a	2.6	0.0048
Diabéticas	Si	Nutricubo	21.3 ^b	2.8	<0.0001
		Nutricubo+Nopal	22.1 ^b	2.6	<0.0001
Diabéticas	eutanasiadas 48 h post-inducción		30.6 ^c	2.9	<0.0001

E.E.=Error Estándar. Literales ^{a,b} indican diferencias entre grupos ($p<0.05$).

células α pancreáticas sufren una hiperplasia bajo la destrucción selectiva de las células β pancreáticas (DM) y el organismo compensa la pérdida de células β con la hiperplasia de células α (Yoon *et al.*, 2003; Yosten, 2018), aspecto que causa mayor producción de glucagón anormal y alteraciones metabólicas como el aumento de la glucogenólisis hepática y mayor lipólisis (Guzmán-Juárez y Madrigal-Bujaidar, 2003; Quesada *et al.*, 2007), y que explicaría el incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos (Tabla 3) en los grupos de ratas diabéticas que presentaron incremento en las células α .

Conclusiones

El consumo de *O. ficus-indica* al 1.0% (con respecto al peso vivo) disminuyó hasta un 45.3% el valor de la glucosa en ratas diabéticas; no obstante, dicha disminución no es suficiente para igualar los niveles de una rata sana. El consumo de nopal y su relación con el incremento de la población de células β , sugiere mayor producción de insulina, por lo que se sugiere realizar investigación al respecto. No obstante, para fines prácticos y de acuerdo con los resultados de esta investigación, una mayor disminución de glucosa en individuos con DM solo se

logra si se mantiene un régimen estricto de la dieta y de la cantidad consumida.

Referencias

Almanza-Orellana L (2021). Diabetes infantil: Tesis de Especialidad. *Universidad Mayor de San Simón*.

Bonilla-Rivera PE, Fernández-Rebaza GA, Bustamante-Peñaloza LE, Casas-Martel LE, Cirineo-Rodríguez MX, Hinostroza-Lorenzo ML, Villar-Melendez HC, Yupanqui-Gallegos, BM (2017). Determinación estructural de flavonoides en el extracto etanólico de cladodios de *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. Tuna Verde. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* 30:835-840. doi:10.26722/rpmi.2017.24.71

Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 98-106.

Cuenca-Villalobos LP, Uriarte-Sandoval MA, Rodríguez-Díaz JL, Parcon-Bitanga M (2020). Uso de la medicina no convencional por pacientes diabéticos. *Revista Archivo Médico de Camagüey* 169: 65-76.

Federación Internacional de Diabetes (2019). “Capítulo 3: Panorama global”. Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, Aschner-Montoya P, Basit A. *Atlas de la Diabetes de la FID. International Diabetes Federation*. pp 32-56.

Ghorbani A, Rashidi R, Shafiee-Nick R (2019). Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 947-957. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.127

Guevara JC (2009). Efectos biofuncionales del Nopal y la Tuna. *Revista Horticultura Internacional* 18-19.

Guzmán-Juárez N, Madrigal-Bujaidar E (2003). Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica* 14-23.

INEGI (2010). Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática”. *Anuario estadístico del estado de Michoacán Ed. 2009*. p. 127-142.

INEGI (2020). “Características de las defunciones registradas en México durante 2020, preliminar”. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemografico/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf [consultado el 21 de septiembre de 2021].

Littell RC, Henry PR, Ammerman CB (1998). Statistical analysis of repeated measures data using 528 SAS procedures. *Journal Animal Science* 1216-1231. doi:10.2527/1998.7641216x.

Luna-López V, López-Medina JA, Vázquez-Gutiérrez M, Fernández-Soto ML (2014). Hidratos de carbono: actualización de su papel en la diabetes mellitus y la enfermedad metabólica. *Nutrición Hospitalaria* 220:1020-1031. doi:10.3305/nh.2014.30.5.7475.

Mediavilla-Bravo JJ (2002). La diabetes mellitus tipo 2. *Revista Medicina Integral* 38:25-35.

Montagna G, Manucci C, Ramos O, Santillán S, Agnese L, Moreno I (2010). Insulinoterapia: distintos esquemas, distintos objetivos. *Curso internacional Niños y Jóvenes con Diabetes* 129-131.

Montenegro SM, Tarrés MC, Picena JC, Martínez SM (2005). Conducta alimentaria y perfil glucémico en dos líneas de ratas con diabetes genética: eSS y eSMT”. *Biomedica* 175:441-450.

Negres S, Chirita C, Morosan E, Arsene AL (2013). Experimental pharmacological modelo f diabetes induction with aloxan in rat. *Farmacia* 313-322.

NOM-062-ZOO-1999 (1999). “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”. <https://www.fmvz.unam.mx/fmvz/principal/archivos/062ZOO.PDF> [consultado el 31 de enero de 2021].

Organización Mundial de la Salud (2021). “Enfermedades no transmisibles”. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> [consultado el 3 de octubre de 2021].

Ortiz-Rodríguez R, Orozco-Gaspar A, Val-Arreola D, Portillo-Martínez L, Pérez-Sánchez RE (2017). Efecto de la adición de nopal (*Opuntia ficus-indica*) a la dieta de cerdas lactantes sobre la producción y calidad de la leche. *Nova Scientia* 697:290-312.

Purina (2021). “Nutricubos. Para animales de Laboratorio”. https://www.nutrimientospurina.com/archivos_aplicaciones/files_fkceditor/file/LabChows/Nutricubos.pdf [consultado el 23 de febrero de 2021].

Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A (2008). Physiology of the pancreatic α -cell and glucagón secretion: role in glucosa homeostasis and diabetes. *Journal of Endocrinology* 149:5-19. doi:10.1677/JOE-08-0290.

Rojas-Jiménez S, Lopera-Valle JS, Uribe-Ocampo A, Correa-Pérez S, Perilla-Hernández N, Marín-Cárdenas JS (2015). Consumo de nutracéuticos, una alternativa en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles. *Revista Biosalud* 103:91-103. doi:10.17151/biosa.2015.14.2.9.

Serra-Valdés MA, Serra-Ruiz M, Viera-García M (2018). Las enfermedades crónicas no transmisibles: magnitud actual y tendencias futuras. *Revista Finlay* 177:140-148.

Valdés Miramontes EH, Virgen-Carrillo CA, Martínez Moreno AG, Pineda-Lozano JE, Fonseca-Bustos V (2019) Efecto del jugo de granada (*Punica Granatum*) sobre patrones conductuales de ingesta en ratas con diabetes inducida. *Acta Universitaria* 29:1-9. doi:10.15174/au.2019.1997

Vázquez SM, Hisano N (2011). Efecto diferencial del aloxano a corto y a largo plazo en testículos de dos líneas de ratas. *Revista Electrónica de Biomedicina* 1:37-44.

Yosten GL (2018). Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes. *Peptides* 100:54-60. doi:10.1016/j.peptides.2017.12.001

Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IY, Bonner-Weir S (2003). Selective β -Cell Loss and α -Cell Expansion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2300-2308. doi:10.1210/jc.2002-020735

Yu R (2014). Pancreatic α -Cell Hyperplasia: facts and myths. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 748-756. doi:10.1210/jc.2013-2952

Wagner AM, Sánchez-Quesada JL, Pérez PA (2020). Diabetes mellitus y lipemia posprandial. *Endocrinología y Nutrición* 311-321.

Zhang Y, Thai K, Jin T, Woo M, Gilbert RE (2018). SIRT1 activation attenuates α cell hyperplasia, hyperglucagonaemia and hyperglycaemia in STZ-diabetic mice. *Scientific Reports* 1-10. doi:10.1038/s41598-018-32351-z.