

Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas

Edgar R. Esquivel-Gutiérrez¹, Ruth Noriega-Cisneros¹, Miguel A. Bello-González², Alfredo Saavedra-Molina¹, Rafael Salgado-Garciglia¹✉

¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edif. B1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán, CP 58030, México. Correspondencia: rafael.salgadogarciglia@gmail.com

²Fac. de Agrobiología Presidente Juárez, UMSNH, Lázaro Cárdenas y Berlín S/N, Colonia Viveros, CP 60170, Uruapan, Michoacán, México

Resumen

La diabetes mellitus y la hipertensión arterial son enfermedades que se presentan con alto riesgo cardiovascular y las que más afectan a la mayor parte de la población mundial adulta en ambos sexos. En México, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbilidad y mortalidad. La diabetes mellitus es la primera causa de muerte en mujeres y la cardiopatía isquémica se convierte en la primera causa de muerte en hombres; la hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad de la arteria coronaria y accidente vascular cerebral por lo que actualmente se encuentra dentro de las primeras diez causas de muerte a nivel mundial. Generalmente para el manejo terapéutico de ambas enfermedades se utilizan medicamentos con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción, que tienen el propósito de normalizar los niveles de glucosa en sangre y disminuir las cifras de presión arterial. Los tratamientos son administrados de por vida, lo que representa muchas veces un alto costo económico. Por otra parte, la aparición de efectos adversos o reacciones de hipersensibilidad, son situaciones que obligan a suspender el tratamiento o cambiarlo constantemente. Con estos señalamientos resulta importante el desarrollo de nuevos agentes con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas, en donde las plantas medicinales son una opción. El interés científico dirigido a la búsqueda de fitoterapéuticos para el tratamiento de estas enfermedades, ha llevado a la realización de investigaciones que validan el uso de plantas medicinales o han encontrado nuevos compuestos con estas propiedades. En México, en diversas instituciones educativas y de investigación reportan un gran número de plantas ampliamente utilizadas en la medicina tradicional y con un alto potencial para ser utilizadas en los tratamientos de la diabetes mellitus y la hipertensión.

Palabras clave: Plantas medicinales, diabetes mellitus, hipertensión, antidiabético, antihipertensivo.

Abstract

Diabetes mellitus and high blood pressure are the most diseases common with high risk affecting most of the worldwide adult population in both sexes. In Mexico, cardiovascular diseases are the first cause of morbidity and mortality. Diabetes mellitus is the first cause of death in women and ischemic heart disease becomes the leading cause of mortality in men; high blood pressure is one of the major risk factors for coronary artery disease and stroke, is currently among the ten leading causes of death worldwide. Generally, for the therapeutic management of both diseases is using multiple drugs with different chemical structures and different mechanisms of action, which aim to normalize blood glucose and blood pressure levels. These are managed for a long time, which often represents a high economic cost. On the other hand, some patients have no adherence to treatment as this one, is ineffective, the adverse effects are situations that require change or discontinue medication immediately. With these remarks it is important to the development of new antidiabetic or antihypertensive agents, the medicinal plants are an option. Scientific interest aimed at the search phytotherapeutic drugs for the treatment of these diseases has led to the conduct of research that validates the use of medicinal plants, or they have found new agents with antidiabetic and antihypertensive properties. In Mexico, has been reported at educational institutions and research, a number of plants widely used in Mexican traditional medicine, with a high potential to be used in the treatment of diabetes mellitus and hypertension.

Keywords: Medicinal plants, diabetes mellitus, hypertension, antidiabetic, antihypertensive.

Introducción

El estudio etnobotánico es una actividad importante en el área de la investigación y desarrollo de fármacos puesto que algunos reportes afirman que aproximadamente 40% de los productos farmacéuticos que se consumen en los países desarrollados proceden de fuentes naturales, principalmente de las plantas. En México, la mayor parte del conocimiento tradicional que se

tiene acerca de las plantas medicinales proviene desde la época prehispánica y actualmente diversos grupos étnicos lo conservan. Desde hace más de 30 años ha surgido la necesidad de integrar las medicinas tradicionales dentro de los sistemas oficiales para mejorar la calidad de vida de los pacientes esto por razones de orden cultural y económico (Huerta, 1997).

Los efectos terapéuticos se debe al contenido de diferentes metabolitos secundarios como los aceites esenciales, taninos, ácidos fenólicos, sesquiterpenlactonas, cetonas y flavonoides, entre otros (Huerta, 1997). Entre los metabolitos secundarios que se producen en las plantas, destacan por ejemplo el

✉ Autor de correspondencia: Dr. Rafael Salgado Garciglia; Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Edif. B3, UMSNH, México; email: rafael.salgadogarciglia@gmail.com

taxol, que proviene de *Taxus brevifolia* y *Taxus cuspidata*, un compuesto con actividad anticancerígena (Wani *et al.*, 1971); la reserpina, sintetizado por las especies de *Rauwolfia serpentina* y *Rauwolfia vomitoria*, presenta actividad antihipertensiva y tranquilizante (Vakil, 1955); y la morfina y noscapina, son algunos de los principios activos de *Papaver somniferum*, cuya actividad analgésica y antitumoral respectivamente son recetados a pacientes cuyos padecimientos son muy dolorosos incluyendo cáncer (Duke, 1973; Bulduk y Taktak, 2012).

La principal estrategia desarrollada para lograr la integración de las medicinas tradicionales a los tratamientos, ha sido la investigación con plantas medicinales para comprobar de manera científica su eficacia. Además de su difusión entre las culturas, capacita recursos humanos especialistas en medicina tradicional. En países como China, India y Tailandia se han conseguido avances significativos en la articulación de modelos integrales de salud, mientras que en algunos países de América Latina como México, Nicaragua y Brasil tienen experiencias interesantes con avances hacia la integración de las medicinas tradicionales en la medicina moderna (OMS, 2002).

Las investigaciones realizadas en nuestro país con plantas medicinales, se han desarrollado de sobremanera en la última década, indicativo de la importancia de la medicina tradicional mexicana. Actualmente, los reportes indican la existencia de literatura científica que avala el uso de las plantas, sus extractos o sus compuestos activos contra diversas enfermedades como la diabetes, hipertensión y cáncer, o con propiedades antibacterianas, antimicóticas, antiprotozoarias, relajantes y sedativas (Huerta, 1997).

La diabetes mellitus y la hipertensión son dos de las enfermedades crónicas degenerativas más importantes en México, por ser las principales en factores de riesgo cardiovascular, además de que tienden a asociarse con frecuencia. Se ha comprobado que la hipertensión arterial afecta a más del 20% de los individuos de poblaciones industrializadas y la diabetes es considerada como la enfermedad endocrina de mayor incidencia entre la población (347 millones en el mundo) (OMS, 2012). Tanto la diabetes como la hipertensión en general no son curables, sin embargo mediante un control adecuado en valores de glucosa en sangre y de presión arterial normales se puede evitar o por lo menos retrasar el daño que se produce en el organismo (Coca *et al.*, 2000). Lo anterior puede lograrse a través de modificaciones en el estilo de vida (reducción de peso y ejercicio físico) o con tratamiento farmacológico.

Ante los altos costos que pueden representar los tratamientos para ambos padecimientos, una alternativa es el uso de las plantas medicinales o los principios activos derivados de ellas, puesto que son considerados más seguros y menos costosos que los tratamientos alópatas, basados en la síntesis química. Además de que las plantas continúan siendo un valioso arsenal de sustancias biológicamente activas, ya sea en forma de medicamento vegetal o de materia prima para la industria farmacéutica. El aumento de la población mundial demanda un incremento de las fuentes de medicamentos, por lo que, tanto los países desarrollados, como en aquellos en vías de desarrollo dirigen sus esfuerzos hacia la evaluación y explotación de su flora, tanto que se ha incrementado el uso de plantas medicinales como alternativa ante los problemas

de salud que enfrentan, sobre todo aquellos localizados en las zonas tropicales (Hernández-Alonso *et al.*, 2007).

En el presente trabajo se describen algunos de los avances logrados en los últimos 12 años de investigaciones científicas realizadas en nuestro país, empleando a las plantas medicinales con el propósito de demostrar su eficacia ante la diabetes e hipertensión.

Antecedentes del uso de las plantas medicinales en México

México posee una rica tradición en el empleo de las plantas medicinales entre sus varias prácticas curativas populares. El primer libro de herbolaria medicinal azteca y una de las más importantes fuentes bibliográficas históricas en América en medicina, lleva por nombre “Libro de las yerbas medicinales de los indios”, que se conociera cuatro siglos después como Códice Badiano (Códice De la Cruz-Badiano), es una obra en la que se describen más de 150 plantas nativas de México y donde se constata su uso medicinal (Valverde, 1984).

Se calcula que la flora medicinal mexicana contiene entre 3,000 y 5,000 plantas que tienen potencial terapéutico. Un total de 3,000 especies han sido compiladas en un atlas de plantas medicinales empleadas por diversos grupos étnicos. Increíblemente, aproximadamente el 1% de las plantas medicinales han sido estudiadas a fondo en sus propiedades medicinales. Por lo tanto, es claro que debe realizarse una mayor investigación clínica y etnobotánica, en virtud de elucidar el posible beneficio medicinal de estas plantas (Lozoya, 1994; Huerta, 1997).

Aunque los reportes indican un sinnúmero de plantas medicinales utilizadas en nuestro país, las más nombradas por sus usos son: Gordolobo (*Gnaphalium* sp.), Eucalipto (*Eucalyptus globulus*), Hierbabuena (*Mentha* sp.), Manzanilla (*Matricaria chamomilla*), Nopal (*Opuntia ficus-indica*), Árnica (*Heterotheca* spp.), Guarumbo (*Cecropia obtusifolia*), Verbena (*Verbena carolina*), Saúco amarillo (*Tecoma stans*), Epazote (*Chenopodium ambrosioides*), Sábila (*Aloe vera*), Ruda (*Ruta graveolens*), Romero (*Rosmarinus officinalis*), entre otras (Linares y Bye, 1990; Taddei-Bringas *et al.*, 1999).

Plantas medicinales como fuente de fármacos

Actualmente, se tiene el conocimiento de que muchos compuestos derivados de plantas, cuya actividad farmacológica es importante, se producen mediante vías metabólicas adicionales al metabolismo primario, conocido como metabolismo secundario (Wink, 1999), por lo que dichos compuestos son llamados metabolitos secundarios. Muchos de éstos, ya sea de forma individual o en diferentes combinaciones, poseen efectos estimulantes, calmantes o terapéuticos en el humano, además de que es su mayoría son utilizados como materias primas de la industria farmacéutica, alimentaria, textil, agroquímica, perfumería y cosmetología (Hartmann, 2007).

La distribución de los metabolitos secundarios en el reino vegetal se infiere que es amplia, se estima que cerca de 50,000 especies vegetales que son utilizadas medicinalmente, de las cuales solo una pequeña cantidad se ha investigado para la obtención de medicamentos. De todas, aproximadamente del 15 al 20% de las

plantas terrestres han sido evaluadas sobre el resto de las especies vegetales, además de que se desconoce si sus metabolitos poseen algún efecto farmacológico, por lo que el conocimiento en este campo queda restringido a grupos taxonómicos particulares, por lo que queda mucho por estudiar (Soejarto *et al.*, 2005).

El conocimiento etnobotánico está fuertemente enlazado al aspecto cultural y constituye un indicador particular de la población en respuesta a las enfermedades. Trabajos recientes han logrado determinar que ciertos metabolitos poseen actividad farmacológica para el tratamiento de cáncer, enfermedades gastrointestinales, dérmicas, del sistema nervioso central, cardiovasculares y diabetes, entre otras (Noriega-Cisneros *et al.*, 2012).

Diabetes y plantas medicinales

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico que se caracteriza por hiperglucemia, la cual es causada por defectos en la secreción o acción de la insulina (ADA, 2002). La hiperglucemia crónica está asociada con daño, disfunción y falla de varios órganos. Afecta especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. El paciente diabético presenta un riesgo 40 veces mayor de amputación de sus miembros inferiores, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal, 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor de accidentes cerebro-vasculares y entre 2 y 3 veces mayor de infarto agudo de miocardio (Mann, 2002). Asimismo, tiene mayor predisposición de desarrollar hipertensión, dislipidemia y obesidad (Klein *et al.*, 2002).

Esta patología constituye un serio problema de salud pública, se estima que actualmente 347 millones de personas en el mundo la padecen (OMS, 2012) y que aproximadamente el 35% de la población diabética procede de países industrializados y 65% de ellos viven en países en vías de desarrollo. En México, alrededor del 10% de la población padece diabetes mellitus y se estima que el 90% de los casos son de tipo II. Se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores y en personas obesas, por lo que se ha convertido en la principal causa de muerte con el 12% del total de defunciones (Cabrera-Pivara *et al.*, 2008).

En la actualidad se buscan y ensayan diversas estrategias médicas, mediante una combinación de la dieta, educación, ejercicio físico, inmunoterapia, incluso trasplantes pancreáticos; no obstante, la investigación está orientada principalmente en la obtención nuevas drogas hipoglucemiantes que puedan ayudar al control de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro país y en otros países con un nivel socioeconómico semejante, un sector amplio de la población no tiene acceso a estos modernos esquemas de tratamiento, por las limitaciones económicas y culturales, surgiendo entonces la fitoterapia o medicina natural como una alternativa de igual efectividad, pero con menores efectos secundarios típicos de las drogas sintéticas y con la ventaja de ser más económica (Hunt *et al.*, 2000).

Las plantas medicinales o sus extractos pueden optimizar el metabolismo de la glucosa y la condición integral de los diabéticos, no sólo por sus efectos hipoglucemiantes sino también al mejorar el perfil lipídico, el estado antioxidante y la función capilar. A nivel mundial se han reportado más de 400 productos que se comercializan para el tratamiento de la diabetes (Yeh *et al.*, 2003).

De acuerdo con Marles (1994) y Farnsworth (1995), las familias botánicas que contribuyen con más especies antidiabéticas en todos los países son Fabaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Liliaceae, Poaceae y Euphorbiaceae, entre otras, siendo las más importantes: Cucurbitaceae (*Momordica charantia*), Apocynaceae (*Catharanthus roseus*), Anacardiaceae (*Anacardium occidentale*), Liliaceae (*Aloe vera*), Myrtaceae (*Syzygium cumini*), Bignoniaceae (*Tecoma stans*), Urticaceae (*Urtica dioica*), Fabaceae (*Lupinus albus* y *Trigonella foenum-graecum*) y Liliaceae (*Allium cepa* y *Allium sativum*). Más recientemente, se ha establecido el efecto antidiabético o hipoglucemiante de una Musaceae (*Musa paradisiaca*) (Nahar *et al.*, 2000), una Malvaceae (*Guazuma ulmifolia*) (Alonso-Castro y Salazar-Olivo, 2008) y una Fabaceae (*Deguelia rufescens*) (Pereira *et al.*, 2012).

Las investigaciones generalmente se realizan en animales de laboratorio con inducción de diabetes Tipo I o Tipo II. La mayoría de los estudios realizados con estas plantas ha sido a nivel experimental, estudiando efectos agudos (90%), pero solo al 10% de ellas se le han hecho estudios clínicos y toxicológicos. Por su parte, en menos del 10% de las plantas estudiadas se han realizado estudios crónicos o bien dirigidos a la determinación biológica a mediano plazo (Alarcón-Aguilera *et al.*, 2008).

Hipertensión y plantas medicinales

En el Séptimo Reporte del Comité de la Junta Nacional sobre la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC 7, 2003), se recomienda mantener cifras de hipertensión arterial de < 140/90 mmHg para la mayoría de los pacientes y < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus o con enfermedad renal (Cheng, 2008). La hipertensión arterial afecta aproximadamente al 26.4% de la población adulta y entre 60% y 70% de las personas en la séptima década de la vida (Staessen *et al.*, 2003). En México, constituye una enfermedad muy prevalente, ya que de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, para el año 2006 se presentó en el 30.8% de la población mayor de 20 años, reportándose también que más del 50% de los hombres y 60% de las mujeres mayores de 50 años la padecen (ENSANUT, 2006).

La hipertensión arterial es una co-morbilidad extremadamente frecuente en los diabéticos, afectando del 20 al 60% de la población con diabetes mellitus. La prevalencia de hipertensión en la población diabética es de 1.5 a 3 veces superior que en no diabéticos, por lo que contribuye al desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad. Hay evidencia epidemiológica extensa que indica que los individuos diabéticos con hipertensión tienen un riesgo marcadamente incrementado de sufrir enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y retinopatía diabética (Grundy *et al.*, 1999). Aún más dramática es esta asociación, cuando se analizan los resultados de un estudio realizado en el que se demostró que pacientes con hipertensión sistólica moderada e intolerancia a la glucosa en ayunas (sin ser diabéticos como tales) tienen una mortalidad mayor por eventos cardiovasculares (Henry *et al.*, 2002).

El tratamiento farmacológico se realiza con medicamentos que actúan de diversos modos, como por ejemplo, inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores a la angiotensina tipo II (ARA II), diuréticos de

tipo tiazida en bajas dosis, antagonistas de calcio y β -bloqueadores. En general, todos los agentes disponibles producen una reducción de aproximadamente 10-15 mmHg en la presión arterial sistólica y de 5-10 mmHg en la presión arterial diastólica (Sowers *et al.*, 2000).

Algunas de las plantas con actividad antihipertensiva de importancia mundial son *Rauvolfia serpentina* (Vakil, 1955), *Veratrum album* (Nash *et al.*, 1952) y *Rhododendron molle* (Huanyuan *et al.*, 1980). De *R. serpentina*, se han aislado compuestos antihipertensivos como ajmalicina, reserpina y rescinnammina; en *V. album*, las protoveratrininas A y B son los principios activos; y la romitoxina es el agente antihipertensivo de *R. molle* (Fabricant y Farnsworth, 2001).

Investigaciones en México con plantas medicinales antidiabéticas y antihipertensivas

México cuenta con centros de investigación e instituciones educativas como la Universidad Nacional Autónoma de México, la Universidad Autónoma del

Estado de México, el Instituto Politécnico Nacional y otras de los diferentes Estados, que realizan investigaciones para el desarrollo de los nuevos medicamentos herbolarios. A través de estos trabajos y de un intenso programa de rastreo farmacológico ha sido posible la selección de plantas medicinales con potencial terapéutico. Especies vegetales que crecen en forma silvestre en nuestro país y que, por su uso médico tradicional, sus componentes químicos, sus efectos farmacológicos, la estabilidad de sus productos y su comportamiento clínico, se perfilan como nuevos medicamentos herbolarios.

Entre las diferentes propiedades de las plantas, se han realizado investigaciones con el propósito de determinar los efectos antidiabéticos o antihipertensivos. Mediante la revisión de publicaciones relacionadas, el presente trabajo puntualiza los estudios encaminados a la determinación de extractos o compuestos con actividad farmacológica en la terapéutica de estas dos enfermedades. A continuación se describen investigaciones con plantas nativas de México con

potencial efecto antidiabético y antihipertensivo.

Plantas con propiedades antidiabéticas

Hasta la fecha, se tienen registradas más de 300 especies vegetales de unas 70 familias diferentes, que según información etnobotánica registrada en el Herbario Medicinal del IMSS son usadas tradicionalmente para el tratamiento de la diabetes (Juárez-Flores, 2006). Dentro de las plantas más recomendadas está el nopal (*Opuntia joconostle*) (Sánchez y Figueroa, 1994), *Cecropia obtusifolia* conocida comúnmente como Guarumbo o Chancarro (Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2001; Herrera-Arellano *et al.*, 2004), *Guazuma ulmifolia* comúnmente llamada Guácima, Guácimo o Cualote (Alarcón-Aguilar *et al.*, 1998), *Parmentiera aculeata* cuyo nombre común es Cuajilote (Pérez *et al.*, 2000) y la tronadora (*Tecoma stans*) (Lozoya-Mekes y Mellado-Campos, 1985).

En la **tabla 1** se describen algunas de las plantas usadas en la medicina tradicional mexicana que han sido

Tabla 1. Algunas plantas medicinales de México con propiedades antidiabéticas en investigaciones realizadas en el período 2000-2012.

Especie vegetal (parte utilizada)	Tipo de extracto/Principio activo	Referencia
<i>Psacalium decompositum</i> (raíces)	Acuoso	Alarcón-Aguilar <i>et al.</i> , 2000
<i>Parmentiera edulis</i> (frutos)	Clorofórmico	Pérez-Gutiérrez <i>et al.</i> , 2000
<i>Cirsium pascuense</i> (hojas)	Hexánico	Pérez-Gutiérrez <i>et al.</i> , 2001
<i>Bidens pilosa</i> (planta entera)	Acuoso-Etanólico	Alarcón-Aguilar <i>et al.</i> , 2008
<i>Salvia officinalis</i> (planta entera)	Acuoso-Etanólico	Alarcón-Aguilar <i>et al.</i> , 1998
<i>Cecropia obtusifolia</i> (hojas)	Ác. clorogénico	Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2001
<i>Agarista mexicana</i> (tallos)	12-urseno Dimetilelestigmasteno	Pérez-Gutiérrez y Vargas, 2002
<i>Psacalium radulifolium</i> (raíces)	Metanólico	Garduño-Ramírez y Delgado, 2003
<i>Acosmium panamense</i> (corteza)	Butanólico	Andrade-Cetto y Wiedenfeld, 2004
<i>Hintonia standleyana</i> (corteza de tallo)	3-O-beta-D-glucopiranosil-23,24-dihidrocucurbitacina F	Guerrero-Analco <i>et al.</i> , 2005
<i>Colubrina elliptica</i> (corteza)	Acuoso	Marroquín-Segura <i>et al.</i> , 2005
<i>Hintonia standleyana</i> <i>Hintonia latiflora</i> (hojas)	Fenilcumarina 1, Fenilcumarina 2	Cristiansen <i>et al.</i> , 2009
<i>Agastache mexicana</i> (parte aérea)	Tilianina	Hernández-Abreu <i>et al.</i> , 2009
<i>Tecoma stans</i> (hojas)	Acuoso	Alonso-Castro <i>et al.</i> , 2010
<i>Teucrium cubense</i> (hojas y tallos)	Acuoso	Alonso-Castro <i>et al.</i> , 2010
<i>Prosthechea michuacana</i> (pseudobulbos)	Hexánico	Pérez-Gutiérrez y Hoyo-Vadillo, 2011
<i>Ibervillea sonora</i> (raíces)	Acuoso	Rivera-Ramírez <i>et al.</i> , 2011
<i>Psittacanthus calyculatus</i> (partes aéreas)	Metanólico	Ávila-Acevedo <i>et al.</i> , 2012
<i>Hylocereus camponis</i> (frutos)	Betanidina	Lugo-Radillo <i>et al.</i> , 2012

estudiadas en los últimos 12 años con el fin de confirmar el efecto antidiabético, mediante la aplicación de extractos o compuestos activos. Los estudios se realizan mediante ensayos *in vivo* e *in vitro*, principalmente en animales normoglucémicos e hiperglucémicos (ratas, ratones y conejos). La inducción de diabetes en animales de experimentación (insulino-dependientes) es llevada a cabo con aloxán, estreptozotocina, ácido úrico, ácido dehidroascórbico, algunas quinolonas, algunas sales de magnesio y hormonas tales como epinefrina, glucagón, corticotropina, somatotropina y extracto de la pituitaria (Herold *et al.*, 1995). También se utilizan animales hiperglucémicos genéticamente obesos tales como ratas Zucker *fa/fa* (Rosen *et al.*, 1986), ratón amarillo KK (Basnet *et al.*, 1994) y diabetes espontánea en ratón de cepa C57BL/KsJ-db/db (Kanamaru *et al.*, 1985). Los estudios *in vitro* son llevados a cabo en células Caco-2, adipocitos y miocitos L6 (Coman *et al.*, 2012).

Plantas con propiedades antihipertensivas

En la medicina tradicional mexicana se usan diversas plantas a las que se les atribuyen propiedades antihipertensivas, ejemplo de ellas son flor de tila (*Ternstroemia mutis*), pasiflora (*Passiflora suberosa*) y zapote blanco (*Casimiroa edulis*) (Huerta, 1997). Las investigaciones sobre estas propiedades de plantas medicinales en México, son

escasas en comparación a las realizadas con antidiabética, aunque a partir del año 2010 el interés en este tipo de estudios se ha ido incrementando. En la **tabla 2** se describen los resultados de investigaciones desde el año 2005 a la fecha, se observa que entre los años 2000 y 2005 las investigaciones con este propósito son escasas. Con esto se demuestra la actividad antihipertensiva de extractos o principios activos identificados de plantas que son empleadas con este fin en la medicina tradicional mexicana, tal es el caso de *Casimiroa edulis* (Zapote blanco, Fam. Rutaceae), *Guazuma ulmifolia* (Guásima, Fam. Sterculiaceae), *Lepechinia caulescens* (Bretónica, Fam. Lamiaceae) y *Agastache mexicana* (Toronjil, Fam. Lamiaceae). También se ha demostrado esta propiedad en orquídeas como *Laelia autumnalis* y *Laelia anceps* y en árboles como *Jacaranda mimosaeifolia* (*Jacaranda*, Fam. Bignoniaceae) y *Cochlospermum vitifolium* (Pongolote, Fam. Cochlospermaceae).

Los estudios del efecto antihipertensivo de extractos de plantas, o sus principios activos, generalmente se realizan tanto con ensayos *in vivo* como *in vitro*: para los estudios con animales vivos, generalmente se usan ratas normotensas, espontáneamente hipertensas (SHR, spontaneously hypertensive rats, por sus siglas en inglés) e inducidas (L-NAME, Nitro-L-Arginina-Metil-Éster); los ensayos *in vitro* van desde células, tejidos y órganos aislados. Los

anillos aislados de aorta son utilizados para determinar el efecto de extractos o compuestos activos sobre bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores del receptor beta, mecanismos dependientes o independientes del endotelio vascular, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de angiotensina II (Massion y Balligand, 2007; Guerrero, 2009).

En nuestro grupo de trabajo se realizan investigaciones con dos plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana, *Eryngium carlinae* (Hierba del sapo) y *Justicia spicigera* (Muicle) para determinar sus propiedades antidiabéticas y antihipertensivas, respectivamente. Los extractos etanólicos de inflorescencias de *Eryngium carlinae* en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, han mostrado tener un efecto antihiperlipidemia, donde se observa la disminución de triglicéridos y colesterol (Noriega-Cisneros *et al.*, 2012). Diferentes tipos de extractos derivados de partes aéreas de *Justicia spicigera* han sido probados para determinar el efecto antihipertensivo, los resultados muestran que el extracto clorofórmico tiene la capacidad de disminuir los valores de la presión arterial en ratas macho Wistar hipertensas inducidas con L-NAME (datos no publicados). Ambas investigaciones se realizan con el fin de determinar los principios activos así como

Tabla 2. Plantas medicinales de México con efecto antihipertensivo determinado en investigaciones recientes (2005-2012).

Especie vegetal (parte utilizada)	Tipo de extracto/ Principio activo	Tipo de ensayo	Referencia
<i>Jacaranda mimosaeifolia</i> (hojas)	Acuoso-Etanólico	Ratas Normotensas	Nicasio y Meckes, 2005
<i>Lepechinia caulescens</i> (parte aérea)	Metanólico Ác. ursólico	Anillos de aorta de Rata Wistar	Aguirre-Crespo <i>et al.</i> , 2006
<i>Guazuma ulmifolia</i> (corteza)	Fracción procianidinas	Ratas L-NAME	Magos <i>et al.</i> , 2008
<i>Laelia autumnalis</i> (parte aérea)	Metanólico	Anillos de aorta Ratas SHR	Vergara-Galicia <i>et al.</i> , 2008
<i>Struthanthus venetus</i> (hojas)	Acuoso-Metanólico	Ratas Wistar Anillos de aorta	Lorenzana-Jiménez <i>et al.</i> , 2009
<i>Casimiroa edulis</i> (hojas)	Acuoso	Angiotensina II en ratas L-NAME	Vázquez-Cruz <i>et al.</i> , 2009
<i>Agastache mexicana</i> (parte aérea)	Tilianina	Ratas SHR	Hernández-Abreu <i>et al.</i> , 2009
<i>Cochlospermum vitifolium</i> (corteza)	Metanólico	Ratas SHR	Sánchez-Salgado <i>et al.</i> , 2010
<i>Citrus limetta</i> (hojas)	Acuoso	Angiotensina II en ratones	Pérezet <i>et al.</i> , 2010
<i>Salvia elegans</i> (planta completa)	Acuoso-Etanólico	Angiotensina II en ratones	Jiménez-Ferrer <i>et al.</i> , 2010
<i>Laelia anceps</i> (raíces)	Metanólico	Ratas SHR	Vergara-Galicia <i>et al.</i> , 2010
<i>Lepechinia caulescens</i> (parte aérea)	Metanólico	Ratas SHR	Estrada-Soto <i>et al.</i> , 2012

el mecanismo de acción.

Conclusión

La gravedad de la diabetes mellitus y la hipertensión per se así como sus complicaciones y el aumento mundial de las personas afectadas, motiva la investigación y búsqueda de nuevos fármacos que ayuden a su control. La etnobotánica mexicana ofrece el estudio científico de las plantas empleadas empíricamente para validar en forma experimental sus efectos.

Referencias

- ADA. American Diabetes Association** (2002) Standards of medical care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 25(1):213-229
- Aguirre-Crespo FJ, Vergara-Galicia J, Villalobos-Molina R, López-Guerrero JJ, Navarrete-Vázquez G, Estrada-Soto S** (2006) Ursolic acid mediates the vasorelaxant activity of *Lepechinia caulescens* via NO release in isolated rat thoracic aorta. *Life Sci.* 79:1062-1068
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chaint A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR** (1999) Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation* 100:1134-1146.
- Alarcón-Aguilar FJ, Román-Ramos R, Pérez-Gutiérrez S, Aguilar-Contreras A, Contreras-Weber CC, Flores-Sáenz JL** (1998) Study of the hypoglycemic effect of plants used as antidiabetics. *J. Ethnopharmacol.* 61:101-110
- Alarcón FJ, Jiménez M, Reyes R, Gonzáles B, Contreras CC, Román RR** (2000) Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, and one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J. Ethnopharmacol.* 69:207-215
- Alarcón-Aguilar FJ, Hernández-Galicia E, Román-Ramos R** (2008) Diabetes mellitus y plantas medicinales en México. En Rivas-Vilchis JF (ed.), *Anuario de investigación en etnomedicina, medicinas complementarias y utilización de plantas medicinales*. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. pp. 27-39
- Alonso-Castro AJ, Zapata-Bustos R, Romo-Yanez J, Camarillo-Ledesma P, Gomez-Sanchez M, Salazar-Olivo LA** (2010) The antidiabetic plants *Tecomastans* (L) Juss.ex Kunth (Bignoniaceae) and *Teucrium cubense* Jacq (Lamiaceae) induce the incorporation of glucose in insulin-sensitive and insulin-resistant murine and human adipocytes. *J. Ethnopharmacol.* 127:1-6
- Alonso-Castro AJ, Salazar-Olivo LA** (2008) The anti-diabetic properties of *Guazuma ulmifolia* Lam. are mediated by the stimulation of glucose uptake in normal and diabetic adipocytes without inducing adipogenesis. *J. Ethnopharmacol.* 118:252-256
- Andrade-Cetto A, Wiedenfeld H** (2001) Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 78:145-154
- Andrade-Cetto A, Wiedenfeld H** (2004) Hypoglycemic effect of *Acosmium panamense* bark on streptozotocin diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 90:217-220
- Ávila-Acevedo JG, García-Borres AM, Martínez-Ramírez F, Hernández-Delgado CT, Ibarra-Barajas M, Romo de Vivar A, Florez-Maya S, Velasco-Lara P, Céspedes CL** (2012) Antihyperglycemic effect and genotoxicity of *Psittacanthus calyculatus* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *BLACMA* 11(4):345-353
- Basnet P, Kadota S, Shimizu M, Namba T** (1994) Bellifolin: A potent hypoglycemic agent in streptozotocin (ST2)-induced diabetic rats from *Swertia japonica*. *Planta Med.* 60:507-511
- Bulduk B, Taktak F** (2013) Isolation and characterization of antitumor alkaloids from poppy capsules (*Papaver somniferum*). *J. Chem.* 2013:1-4
- Cabrera-Pivaral CE, Rivera-Clara E, Balderas-Peña LMA, Cabrera-Centeno M, Alonso-Reynoso C** (2008) Aptitud clínica del médico familiar ante pacientes con diabetes gestacional. *Ginecol. Obstet. Mex.* 76(2):97-106
- Cheng JWM** (2008) Aliskiren: Renin inhibitor for hypertension management. *Clinical Therap.* 30:31-47.
- Coca A, Aranda P, Marín R, Calvo C** (2000) *Hipertensión arterial y diabetes no insulino dependiente*. En Casos Clínicos en Hipertensión Arterial. p. 101-106. 2º ed. Barcelona, España.
- Coman C, Rugina OD, Socaciu C** (2012) Plants and natural compounds with antidiabetic action. *Not. Bot. Horticult. Agrobiol.* 40(1):314-325
- Cristians S, Guerrero-Analco JA, Pérez-Vásquez A, Palacios-Espinosa F, Ciangherotti C, Bye R, Mata R** (2009) Hypoglycemic activity of extracts and compounds from the leaves of *Hintonia standleyana* and *H. latiflora*: potential alternatives to the use of the stem bark of these species. *J. Nat. Products* 72:408-413
- Duke JA** (1973) Utilization of papaver. *Econ. Bot.* 27(4):390-391
- ENSANUT** (2006) *Encuesta nacional de salud y nutrición 2006*. México: Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).
- Estrada-Soto S, Navarrete-Vázquez G, León-Rivera I, Ríos MY, Aguilar-Guadarrama B, Castillo-España P, Ortiz-Andrade R, Aguirre-Crespo F** (2012) Antihypertensive effect of *Lepechinia caulescens* extract on spontaneously hypertensive rats. *Phytopharmacol.* 2(1):170-178
- Fabricant DS, Farnsworth NR** (2001) The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environm. Health Perspect.* 101(1):69-75
- Garduño-Ramírez ML, Delgado G.** (2003) New eremophilanoids from the roots of *Psacalium radulifolium* hypoglycemic, antihyperglycemic and anti-oxidant evaluations. *J. Mex. Chem. Soc.* 47(2):160-166
- Guerrero-Analco JA, Hersch-Martínez P, Pedraza-Chaverri J, Navarrete A, Mata R** (2005) Antihyperglycemic effect of constituents from *Hintonia standleyana* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* 71(12):1099-1105
- Guerrero MF** (2009) Elementos para la evaluación eficaz de productos naturales con posibles efectos antihipertensivos. *Biomédica* 29(4):547-557
- Hartmann T** (2007) From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry* 68:2831-2846
- Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L** (2002) Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 40(4):458-463
- Hernández-Abreu O, Castillo-España P, León-Rivera I, Ibarra-Barajas M, Villalobos-Molina R, González-Christen J, Vergara-Galicia J, Estrada-Soto S** (2009) Antihypertensive and vasorelaxant effects of Tilianin isolated from *Agastache mexicana* are mediated by NO/cGMP pathway and potassium channel opening. *Biochem.*

Pharmacol. 78(1):54-61

- Hernández-Alonso D, Martínez-Cruz OL, Domínguez-Domínguez L, Hernández-Cubilla MM** (2007) Propuesta metodológica: Vinculación del programa farmacología I con la medicina natural tradicional, Perfil de servicios farmacéuticos. *Rev. Ciencias Médicas* 11(3):1-8.
- Herold KC, Bloch TN, Vezys V, Sun Q** (1995) Diabetes induced with low doses of streptozotocin is mediated by V beta 8.2+ T-cells. *Diabetes* 44(3):354-359
- Herrera-Arellano A, Aguilar-Santamaría L, García-Hernández B, Nicasio-Torres P, Tortoriello J** (2004) Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Manihot esculenta* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetes. *Phytomed.* 11:561-566
- Huanyuan M, Yuanshu T, Fuding N, Yibai F** (1980) The rapid hypotensive effect of Rhomotoxin in the treatment of 129 cases of hypertensive. *Disease J*:1980-01
- Huerta C** (1997) La herbolaria: mito o realidad. *CONABIO. Biodiversitas* 12:1-7
- Hunt LM, Arar NH, Akana LL** (2000) Herbs, prayer, and insulin: use of medicinal and alternative treatments by a group of Mexican American diabetes patients. *J. Fam. Pract.* 49:216-23
- Jiménez-Ferrer E, Hernández-Badillo F, González-Cortazar M, Tortoriello J, Herrera-Ruiz M** (2010) Antihypertensive activity of *Salvia elegans* Vahl. (*Lamiaceae*): ACE inhibition and angiotensin II antagonism. *J. Ethnopharmacol.* 130(2):340-346
- JNC 7** (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, In JNC 7 Report (Chobanian AV, Bakris GL, Black HR). *JAMA* 289:2560-71.
- Juárez-Flores BI** (2006) Diabetes mellitus y medicina tradicional. *ciencia@sanluispotosi.mx* 1(12):4
- Kanamaru T, Shinagawa S, Asai M, Okazaki H, Sugiyama Y, Fujita T, Iwatsuka H** (1985) An antidiabetic P-aminobetaine derived from a novel fungal metabolite. *Life Sci.* 37:217-223
- Klein S, Wadden T, Sugerman HJ** (2002) AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 123(3):882-932
- Lee OH, Kim KI, Han CK, Kim YC, Hong HD** (2012) Effects of acidic polysaccharides from *Gastrodia rhizome* on systolic blood pressure and serum lipid concentrations in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. *Int. J. Mol. Sci.* 13:698-709
- Linares E, Bye R** (1990) Selección de plantas medicinales de México. Ed. Limusa, México
- Lorenzana-Jiménez M, Magos-Guerrero GA, García-González X, Gijón-Granados E** (2009) *Struthanthus venetus* (injerto o matapalo) planta potencialmente útil en terapéutica cardiovascular. *Rev. Dig. Univ.* 10(9):1-7
- Lozoya, X** (1994) Two decades of Mexican ethnobotany and research on plant derived drugs. In *Ethnobotany and the Search for New Drugs*. Ciba Foundation Symposium 185. New York: Wiley.
- Lozoya-Meckes M, Mellado-Campos V** (1985) Is the Tecomastans infusion an antidiabetic remedy? *J. Ethnopharmacol.* 14:1-9
- Lugo-Radillo A, Delgado-Enciso I, Peña-Beltrán E** (2012) Betanidin significantly reduces blood glucose levels in BALB/c mice fed with an atherogenic diet. *Nat. Prod. Bioprospect.* 2:154-155
- Magos AG, Mateos JC, Páez E, Fernández G, Lobato C, Márquez C, Enríquez RG** (2008) Hypotensive and vasorelaxant effects of the procyanidin fraction from *Guazuma ulmifolia* bark in normotensive and hypertensive rats. *J. Ethnopharmacol.* 117(1):58-68.
- Mann JI** (2002) Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet.* 360:783-789.
- Marles RJ, Farnsworth R** (1994) Plants sources of antidiabetic agents. In Wagner H, Farnsworth NR (eds.), *Economic and medicinal plants research*. London Academic Press. 42 p.
- Marles RJ, Farnsworth R** (1995) Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 2:137-189.
- Marroquín-Segura R, Flores MP, García MMB, Mora JLA, Sánchez JFR, Aguilar AC** (2003) Efecto antohiper glucémico de un extracto acuoso de *Colubrina elliptica*. *Rev. Mex. Cs. Farm.* 36(3):27-32.
- Massion PB, Balligand JL** (2007) Relevance of nitric oxide for myocardial remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 4:18-25.
- Nahar N, Rokeya B, Ali L, Hassan Z, Nur-e-Alam M, Chowdhury NS, Azad Khan AK, Mosihuzzaman M** (2000) Effects of three medicinal plants on blood glucose levels of nondiabetic and diabetic model rats. *Diab. Res.* 35:41-49.
- Nash HA, Brooker RM** (1952) Hypotensive alkaloids from *Veratrum album* protoveratrine A, protoveratrine B and germitetrine B. *J. Am. Chem. Soc.* 75:1942-1948.
- Nicasio P, Meckes M, Haro R, Segura-Cobos D, Muñoz-López JL** (2005) Hypotensive effect of the hydroalcoholic extract from *Jacaranda mimosae* leaves in rats. *J. Ethnopharmacol.* 97(2):301-304.
- Noriega-Cisneros R, Ortiz-Ávila O, Esquivel-Gutiérrez E, Clemente-Guerrero M, Manzo-Avalos S, Salgado-Garciglia R, Cortés-Rojas C, Boldogh I, Saavedra-Molina A** (2012) Hypolipidemic activity of *Eryngium carlinae* on streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem. Res. Int.* 2012:1-5.
- OMS** (2002) *Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005*
- Pahlov M** (1979) *El gran libro de las plantas medicinales*. pp. 124-156. Ed. Everest. León, España
- Pereira AC, Arruda MSP, Da Silva EAS, Da Silva MN, Lemos VS, Cortes SF** (2012) Inhibition of α -glucosidase and hypoglycemic effect of stilbenes from the Amazonian plant *Degueliarufescens* var. *Urucu* (Ducke) (Leguminosae). *Planta Med.* 78(1):36-38
- Perez GRM, Ramirez ELM, Vargas RS** (2001) Effect of *Cirsium pascuense* on blood glucose levels of normoglycaemic and alloxan-diabetic mice. *Phytotherapy Res.* 15(6):552-55
- Pérez-Gutiérrez RM, Pérez C, Zavala MA, Pérez S, Hernández H, Lagunas F** (2000) Hypoglycaemic effects of lactucin-8-O-methylacrylate of *Parmentiera edulis* fruit. *J. Ethnopharmacol.* 71:391-394
- Pérez-Gutiérrez RM, Vargas RS** (2002) Triterpenes from *Agarista mexicana* as potential antidiabetic agents. *Phytother. Res.* 16:55-58.
- Pérez-Gutiérrez RM, Hoyo-Vadillo C** (2011) Actividad antidiabética de un extracto de hexano de *Prosthechea michuacana* en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. *BLACMA* 10(6):570-580
- Perez YY, Jimenez-Ferrer E, Alonso D, Botello-Amaro CA, Zamilpa A** (2010) Citrus limetta leaves extract antagonizes the hypertensive

- effect of angiotensin II. *J. Ethnopharmacol.* 128(3):611-614.
- Rivera-Ramírez F, Escalona-Cardoso GN, Garduño-Siciliano L, Galaviz-Hernández C, Paniagua-Castro N** (2011) Antiobesity and hypoglycaemic effects of aqueous extract of *Ibervillea sonora* in mice fed a high-fat diet with fructose. *J. Biomed. Biotechnol.* 1:1-6.
- Rosen P, Herberg L, Reinauer H, Toput B** (1986) Different types of postinsulin receptor defects contribute to insulin resistance in hearts of obese Zucker rats. *Endocrinol.* 119: 1285-1291.
- Ryan EA, Pick ME, Marceau C** (2001) Use of alternative medicine in diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 18:242-245.
- Sánchez-Salgado JC, Castillo-España P, Ibarra-Barajas M, Villalobos-Molina R, Estrada-Soto S** (2010) *Cochlospermum vitifolium* induces vasorelaxant and antihypertensive effects mainly by activation of NO/cGMP signaling pathway. *J. Ethnopharmacol.* 130(3):477-484.
- Sánchez VG, Figueroa SB** (1994) Distribution and variation of *Opuntia joconostle* Weber in the state of Zacatecas. *Agric. Geograp.* 20:69-78.
- Sărăndan H, Botău D, Ianculov I, Radu F, Rada O, Morar D, Sărăndan M, Șerb M, Anghel A** (2012) The hypoglycemic effect of *Momordica charantia* Linn. in normal and alloxan induced diabetic rabbits. *Sci. Papers Animal Sci. Biotech.* 43(1):516-518.
- Soejarto DD, Fonga HHS, Tana GT, Zhang HJ, Ma CY, Franzblau SG** (2005) Ethnobotany/ethnopharmacology and mass bioprospecting: Issues on intellectual property and benefit sharing. *J. Ethnopharmacol.* 100(1-2):5-22.
- Sowers JR, Williams M, Epstein M, Bakris G** (2000) Hypertension in patients with diabetes. *Strategies for drug therapy to reduce complications. Postgrad Med.* 107(4):47-60.
- Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A** (2003) PGD in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum. Reprod. Update* 9:319-330.
- Taddei-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA, Romero-Télles MB** (1999) Aceptación y uso de herbolario en medicina familiar. *Salud Pública de México*, 41:216-220.
- Vakil RJ** (1955) *Rauwolfia serpentina* in the treatment of high blood pressure: A review of the literature. *Circulation* 12:220-229.
- Valverde J** (1984) The aztec herbal of 1552; Martín de la Cruz "Libellus de medicinalibus indorum herbis"; context of sources on nahualt materia medica. Veroff. *Int. Gesch. Pharm.* 53:9-30.
- Vázquez-Cruz B, Vázquez-Muñoz M, Navarrete-Bastida R, Trujillo-González ID** (2009) Antihypertensive and vasorelaxant effects of the aqueous extract of *Casimiroa edulis*. *Pharmacologyonline* 3:73-83.
- Vergara-Galicia J, Ortiz-Andrade R, Rivera-Leyva J, Castillo-España P, Villalobos-Molina R, Ibarra-Barajas M, Gallardo-Ortiz I, Estrada-Soto S** (2010) Vasorelaxant and antihypertensive effects of methanolic extract from roots of *Laelia anceps* are mediated by calcium-channel antagonism. *Fitoterapia* 81(5):350-357.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT** (1971) Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Amer. Chem. Soc.* 93:2325-2327.
- Wink P** (1999) Addressing end-of-life issues: Spirituality and inner life. *Generations* 23:75-80.
- Yeh G** (2003) Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 26:1277-1294.