

## Tratamiento subcrónico en ratones diabéticos con *Caulerpa sertularioides* (Chlorophyta) y *Spyridia filamentosa* (Rhodophyta)

### Sub-chronic treatment in diabetic mice with *Caulerpa sertularioides* (Chlorophyta) and *Spyridia filamentosa* (Rhodophyta)

Ramón Ulises García Granados<sup>1</sup>, Francisco Alarcón Aguilar<sup>2</sup>, Margarita Gallegos Martínez<sup>3</sup> y Graciela De Lara-Isassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Fisiología Aplicada, Departamento de Hidrobiología. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa (UAMI). Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, CDMX, 09340. México

<sup>2</sup>Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud. UAMI. Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, CDMX, 09340. México

<sup>3</sup>Laboratorio de Pastos Marinos. Departamento de Hidrobiología. UAMI. Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, CDMX, 09340. México  
e-mail: grace@xanum.uam.mx

García Granados R. U., F. Alarcón Aguilar, M. Gallegos Martínez y G. De Lara-Isassi. 2016. Tratamiento subcrónico en ratones diabéticos con *Caulerpa sertularioides* (Chlorophyta) y *Spyridia filamentosa* (Rhodophyta). *Hidrobiológica* 26 (2): 269-276.

#### RESUMEN

**Antecedentes.** Las algas son una fuente potencial de compuestos naturales con actividad biológica diversa. En particular, se ha reportado que las algas pueden contener compuestos hipoglucemiantes e hipolipidémicos, por lo que representan una alternativa para el control de la diabetes mellitus, enfermedad con los más altos índices de prevalencia y mortalidad en México. **Objetivos.** Determinar el efecto hipoglucémico e hipolipidémico de los extractos de dos especies algales (*Caulerpa sertularioides* y *Spyridia filamentosa*) a través de un estudio subcrónico en un modelo murino de diabetes experimental. **Métodos.** Los extractos se administraron por vía oral durante 30 días a ratones con diabetes experimental (50 mg/kg/día), usando solución salina isotónica y glibenclamida (5 mg/kg/día) como controles. Al final de los tratamientos se midió glucosa, colesterol total, triglicéridos, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. **Resultados.** Se observó que las dos especies algales reducen de manera significativa la glucemia, aunque también producen alteraciones en los lípidos sanguíneos. Los niveles de transaminasas permanecieron sin cambios, indicando ausencia de hepatotoxicidad. **Conclusiones.** Ambas especies representan una alternativa como fuente de nuevos fármacos para el control de la diabetes mellitus.

**Palabras clave:** Agentes hipoglucemiantes, *Caulerpa sertularioides*, diabetes mellitus, macroalgas marinas, *Spyridia filamentosa*.

#### ABSTRACT

**Background.** Algae are a potential source of natural compounds with diverse biological activities. It has been reported that algae may contain hypoglycemic and hypolipidemic compounds, and are an alternative to diabetes mellitus controls, a disease with very high rates of prevalence and mortality in Mexico. **Goals.** The objective of this research was to determine the hypoglycemic and hypolipidemic effects of extracts from two algal species (*Caulerpa sertularioides* and *Spyridia filamentosa*) through a sub-chronic study in a murine model of experimental diabetes. **Methods.** The algal extracts were administrated by gavage during 30 days to diabetic mice (50 mg/kg/day), using saline isotonic solution and glibenclamide (5 mg/kg/day) as controls. At the end of the experiment glucose, total cholesterol, triglycerides and liver transaminases (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) were measured. **Results.** It was observed that these two algal species have significant hypoglycemic effect, causing alterations in the lipid levels. The extracts did not show changes in transaminases nor other signs of toxicity. **Conclusions.** Both species represent an alternative as a source of new agents for controlling diabetes mellitus.

**Key words:** *Caulerpa sertularioides*, diabetes mellitus, hypoglycemic agents, marine macroalgae, *Spyridia filamentosa*.

## INTRODUCCIÓN

Las algas marinas se han convertido en centro de atención debido a que son una fuente de compuestos naturales con efectos benéficos para la salud humana (Marfaing & Lerat, 2007). En varios países asiáticos, las algas son usadas como medicina alternativa para el control de la diabetes mellitus y en la prevención de complicaciones vasculares, padecimientos con los mayores índices de prevalencia y mortalidad a nivel mundial, incluido México (Aguilar-Salinas *et al.*, 2001; ADA, 2006; Bakri, 2007; Hu *et al.*, 2004; King *et al.*, 1998; Lerman & Rull-Rodrigo, 2001). Por ejemplo el rizoides del alga marina *Laminaria japonica* Areschoug, conocida de forma coloquial como Kelp japonés, se usa de manera tradicional en el tratamiento de la diabetes mellitus. En los últimos años también se ha demostrado que esta alga posee varias actividades biológicas: es hipotensora (Chiu & Fung, 1997), antimutagénica (Okai & Nakamura, 1993) y antioxidante (Lee *et al.*, 1999). Otras investigaciones, además han reportado que las algas pueden influir en el control de la glucemia, ser eficaces en la reducción de lípidos sanguíneos y mejorar la actividad de enzimas antioxidantes (Ara *et al.*, 2002; Lamela *et al.*, 1989; Kim *et al.*, 2009; Kiriya *et al.*, 1968; Nishide & Uchida, 2003).

Desde el punto de vista químico de los productos naturales, se sabe que las algas marinas contienen metabolitos secundarios de diversa índole, principalmente ácidos grasos poliinsaturados, polisacáridos (agar, carragenanos, ácido alginico y fucanos) y esteroides (fucosterol, desmosterol, sargasterol, estigmasterol y beta sitosterol), los cuales se han asociado con diversas actividades biológicas (antibacteriana, antimicótica, antioxidante, anticoagulante y antineoplásica, entre otras) (Rodríguez *et al.*, 1995; Nishide & Uchida, 2003; Yuan *et al.*, 2005).

Algunas algas comestibles también pueden contener cantidades apreciables de polifenoles, los cuales se caracterizan por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Rodríguez-Bernaldo de Quiroz *et al.*, 2010), incluso son capaces de inhibir diferentes tipos de enzimas glicolíticas, como la  $\alpha$ -amilasa y la  $\alpha$ -glucosidasa (Nwosu *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2009), con lo que de esta manera se previene el desarrollo de las complicaciones diabéticas (Lee *et al.*, 2010, 2008; Zhang *et al.*, 2007; Iwai, 2008; Apostolidis & Lee, 2010).

Las algas marinas son un recurso abundante en los mares mexicanos: sin embargo, hasta ahora no se ha prestado suficiente atención a su papel como fuente potencial para el desarrollo de fármacos y, aunque en México se han evaluado farmacológicamente algunas especies de macroalgas marinas (De Lara-Isassi, 1986, 1991, 1995; De Lara-Isassi & Lozano 1992; De Lara-Isassi & Álvarez-Hernández, 1994, 1995, 1998; De Lara-Isassi *et al.*, 1989, 1993, 1996, 1999), aún no se han llevado a cabo estudios relacionados con la diabetes mellitus.

El objetivo de la presente investigación fue determinar el efecto hipoglucémico e hipolipidémico de los extractos de *Caulerpa sertularioides* (Gmelin) M. A. Howe (Chlorophyta) UAMIZ 444 y *Spyridia filamentosa* (Wulfen) Harvey (Rhodophyta) UAMIZ s/n, con base en un estudio subcrónico en un modelo murino de diabetes experimental.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Material biológico y obtención de extractos.** La recolección del material ficológico se realizó en el estado de Campeche en las localidades de Isla Blanquilla y del Ranchito, en época de secas. Se hizo de forma manual. Las muestras se lavaron con agua de mar y posteriormente se

colocaron en bolsas Ziploc con poca agua y sin sedimentos, asignándose el número de colecta correspondiente a la estación donde fueron recolectadas, se preservaron dentro de una hielera a 4°C. En el laboratorio todas las muestras colectadas se conservaron a una temperatura de -20°C hasta el día de su procesamiento.

Cuando se procesaron, se descongelaron de forma paulatina, a temperatura ambiente, dentro de cristalizadores con un volumen de 1 L. Ya descongeladas se lavaron con agua del grifo para desechar en su totalidad los sedimentos acumulados en los talos; con ayuda de unas pinzas de disección, se revisó talo por talo y se removieron toda clase de impurezas y organismos epífitos. Terminando este proceso, se extendió cada muestra sobre láminas de unicel forradas de plástico; con ayuda de toallas absorbentes se eliminó el exceso de humedad para después secarlas en una campana de extracción protegida de la luz y del polvo, con aireación constante y a temperatura ambiente durante una semana, de acuerdo con la metodología convencional previamente reportada para el secado de plantas medicinales (Díaz-Flores *et al.*, 2002; Román-Ramos *et al.*, 2012; Bonilla *et al.*, 2015). Las algas se molieron en un molino comercial para café de acero inoxidable; el material así obtenido se pesó y guardó en sobres de papel aluminio, dentro de bolsas de plástico (marca Ziploc), etiquetadas con el número de muestra, localidad y peso final. Estas se pusieron dentro de bolsas de papel para resguardarlas de la luz, la humedad y el calor. Posteriormente se pesaron 40 g del material molido de cada especie y se colocaron dentro de un matraz con 500 ml con agua destilada; se agitó la solución durante 15 minutos y se colocó durante 10 minutos a 80°C. El extracto se incubó a 4 °C durante 24 h en un matraz cubierto con papel aluminio para evitar la oxidación. Después del periodo de incubación las muestras se filtraron. Cada uno de los extractos se colocó en un refractario de cristal, cubierto de plástico auto-adherible con perforaciones en su superficie, dentro de la campana de extracción, para facilitar la evaporación. Al término de este proceso cada muestra se recuperó con la ayuda de una espátula de metal. El polvo resultante se pesó y se guardó dentro de frascos de plástico color ámbar, previamente etiquetados, conservándolos a una temperatura de 4°C. Los rendimientos de los extractos de *C. sertularioides* y de *S. filamentosa* fueron de 13.8% y 12.5%, respectivamente.

**Estudio subcrónico en animales de experimentación.** El manejo zosanitario, cuidado y estudio se realizó bajo la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio"; y se respetó en todo momento la bioética para la realización de esta serie de experimentos. El bioensayo se realizó de acuerdo con la metodología modificada de Díaz-Flores *et al.* (2012). Ratones machos (*Mus musculus* Linnaeus, 1758), cepa CD-1 de 8 semanas de nacidos, con peso de 30 a 40 g, recibieron por vía intraperitoneal estreptozotocina (175 mg/kg). Después de una semana, con estos animales se formaron cuatro grupos de ocho individuos cada uno. Los grupos 1 y 2 se usaron como controles positivo y negativo, respectivamente. Al grupo 1 se le suministró solución salina isotónica (0.9% a razón de 4 ml/kg/día); al grupo 2 glibenclámid (5 mg/kg/día); al grupo 3, el extracto de *Caulerpa sertularioides* (50 mg/kg/día) y al grupo 4, el extracto de *Spyridia filamentosa* (50 mg/kg/día). Todos los tratamientos fueron administrados diariamente por vía intragástrica durante 30 días, a la misma hora. Posteriormente se elaboró un perfil bioquímico, para determinar niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y alanina aminotransferasa (ALT o GPT), éstas últimas con la finalidad de detectar algún grado de toxicidad.

La cuantificación de glucosa se basó en la medición de corriente eléctrica (Amperes), generada por la conversión de glucosa en gluconolactona por la enzima glucosa deshidrogenasa (*Accu-Check Sensor Comfort*). Por su parte, los niveles de colesterol total, triglicérido, GOT y GPT, de las muestras sanguíneas obtenidas por punción del seno orbital del ojo del ratón, se cuantificaron mediante el sistema Reflotron Plus (*Roche Diagnostics*).

**Análisis estadístico.** Los resultados se reportan como media  $\pm$  el error estándar de la media ( $n=8$ ). Para evaluar la significancia estadística de los datos se realizó un análisis de varianza, con una prueba *post hoc* de Tukey-Kramer con un nivel mínimo de significancia del 95% y se usó el paquete estadístico IBM-SPSS/22.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos con respecto a la glucemia muestran que los extractos de ambas especies algales causan reducciones significativas ( $p < 0.05$ ) tanto en relación a su glucemia inicial como con respecto a los controles (positivo y negativo) después de 30 días de tratamiento, mostrando actividad hipoglucemiante evidente (Fig. 1).

Las figuras 2 y 3 muestran el efecto de los extractos algales sobre los niveles de colesterol y triglicéridos, respectivamente. Se observaron aumentos significativos ( $p < 0.05$ ) tanto en los niveles de colesterol durante el tratamiento con *Spyridia filamentosa*, y en los niveles de los triglicéridos con el extracto de *Caulerpa sertularioides*, en ambos casos con respecto al control positivo que recibió solución salina isotónica (SSI).

En relación con las enzimas transaminasas (aspartato aminotransferasa o GOT y alanina aminotransferasa o GPT), éstas no fueron estadísticamente modificadas por los tratamientos, con respecto al control positivo (Figs. 4-5, respectivamente).

## DISCUSIÓN

Desde el siglo pasado las macroalgas marinas se reconocieron como una de las fuentes más ricas en compuestos bioactivos, gracias a una considerable serie de análisis e investigaciones en donde fueron descubiertas las múltiples actividades biológicas de sus compuestos (Blunt *et al.*, 2006).

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran cierta similitud con estudios previos realizados por diferentes grupos de trabajo en relación con el potencial farmacológico de estos recursos, ya que fue posible detectar el efecto hipoglucémico significativo con ambas especies algales, efecto que resultó ser mayor que el producido por la glibenclamida, hipoglucemiante oral tipo sulfonilurea más empleado en la clínica para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Como se mencionó, la información disponible reporta que las macroalgas marinas pueden contener compuestos polifenólicos con actividad inhibitoria de glucosidasas, enzimas encargadas de metabolizar carbohidratos a nivel intestinal (Kurihara *et al.*, 1999). La inhibición de estas enzimas reduce la absorción de carbohidratos, decreciendo el incremento postprandial de glucosa en sangre (Rajeswari *et al.*, 1991), con beneficios importantes para los pacientes con diabetes.

Por otro lado, también se ha reportado que los polifenoles de macroalgas marinas podrían estimular la captación de glucosa a nivel periférico (Iwai, 2008; Zhang *et al.*, 2007). Aunque el contenido de polifenoles totales no fue determinado en esta investigación, estudios preliminares aún no publicados de un grupo de investigación cercano, lograron determinar con el método espectrofotométrico de Folin-Ciocalteu, que *Caulerpa sertularioides* y *Spyridia filamentosa* contienen 38 y 71  $\mu\text{g}$  de polifenoles totales/ml de extracto, respectivamente. Sin embargo, con los datos obtenidos hasta ahora aún no es posible afirmar que la actividad hipoglucemiante producida por las dos especies algales usadas en la presente investigación se deba a su contenido de este tipo de compuestos. Burritt *et al.* (2002) sugieren que la ausencia

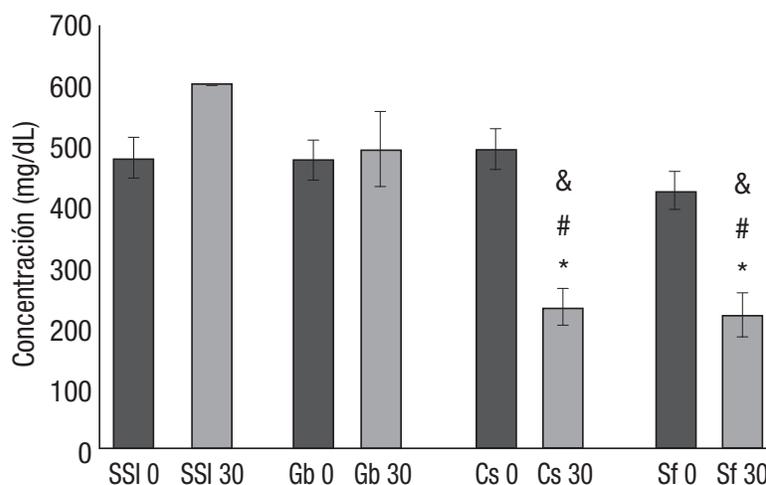


Figura 1. Niveles de Glucosa en ratones diabéticos al inicio (0) y a un mes de tratamiento (30 días) con extractos de *Caulerpa sertularioides* y *Spyridia filamentosa* (50 mg/kg/día). #=diferencia significativa respecto a SSI. \*=diferencia significativa respecto al tratamiento con *C. sertularioides*. &=diferencia significativa respecto al tratamiento con *S. filamentosa*. Control positivo=SSI solución salina isotónica (0.9%). Control negativo=Gb glibenclamida (5 mg/Kg). Cs=*C. sertularioides*. Sf=*S. filamentosa*.

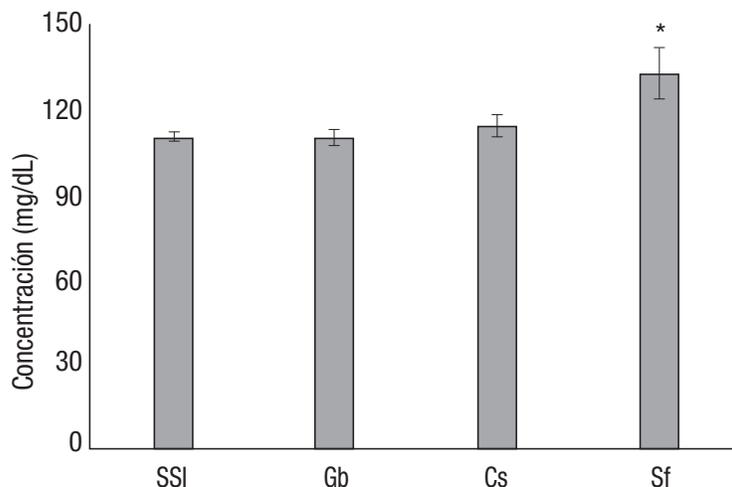


Figura 2. Niveles de colesterol alcanzados con los extractos de *Caulerpa sertularioides* (50 mg/kg/día) y *Spiridia filamentosa* (50 mg/kg/día) en ratones diabéticos. Control positivo=SSI solución salina isotónica (0.9%). Control negativo=Gb glibenclamida (5 mg/Kg). Cs=*C. sertularioides*. Sf=*S. filamentosa*.

de daño oxidativo en los componentes estructurales de las macroalgas marinas y su estabilidad frente a condiciones adversas, como el entorno marino, se pueden deber a la presencia de polifenoles presentes en dichas algas.

Cabe señalar que en los trabajos consultados no se encontraron resultados semejantes a los obtenidos en esta investigación respecto a las dos especies estudiadas, ya que las algas que más se han investigado para conocer su efecto hipoglucémico son las Phaeophyceae, por la gran cantidad de polifenoles que contienen (Iwai, 2008, Lee *et al.*, 2008, 2010; Kim *et al.*, 2014).

En los análisis de los niveles de lípidos en sangre se encontró un aumento del colesterol durante el tratamiento con *S. filamentosa*

y un aumento de triglicéridos en el tratamiento con *C. sertularioides*. Aunque estos resultados son contradictorios a los reportados con *Caulerpa lentillifera* J. Agardh y *C. racemosa* (Forsskål) J. Agardh especies que reducen los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad en un modelo murino de hiperlipidemia (Matanjun *et al.*, 2010), es probable que estas diferencias en el efecto sobre los lípidos sanguíneos sean debido a que se usaron modelos diferentes; en esta investigación se trabajó con un modelo murino con diabetes experimental, el cual no desarrolló hipercolesterolemia ni hipertrigliceridemia. Esto es importante porque en muchas ocasiones es necesario que en los modelos experimentales esté bien establecida la patología para que las sustancias activas potenciales puedan ejercer su acción y puedan ser observables sus efectos farmacológicos.

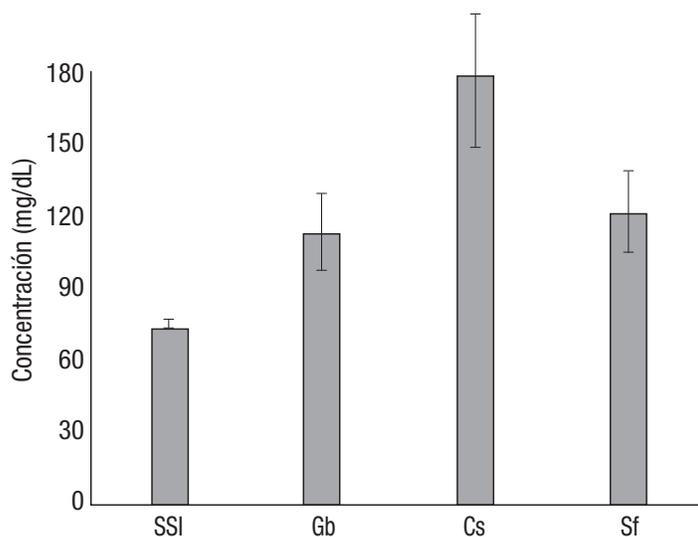


Figura 3. Niveles de triglicéridos con extractos de *Caulerpa sertularioides* (50 mg/kg/día) y *Spiridia filamentosa* (50 mg/Kg) en ratones diabéticos. Control positivo=SSI solución salina isotónica (0.9%). Control negativo=Gb glibenclamida (5 mg/kg/día). Cs=*C. sertularioides*. Sf=*S. filamentosa*.

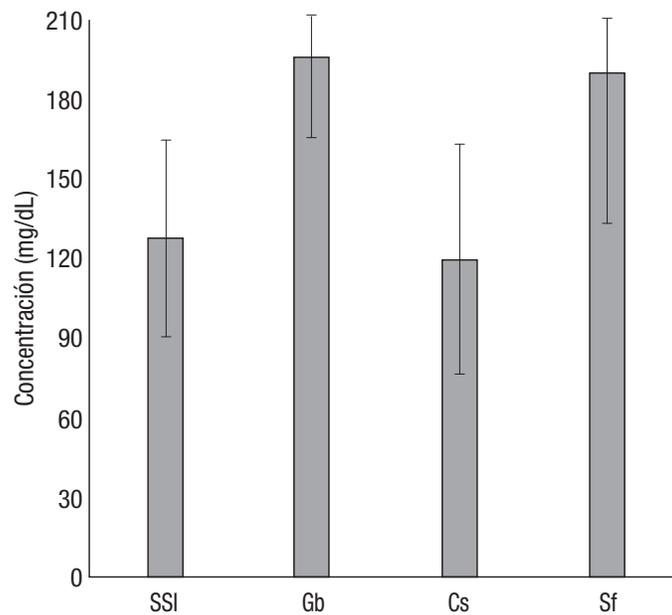


Figura 4. Niveles de GOT con extractos de *Caulerpa sertularioides* (50 mg/kg/día) y *Spiridia filamentosa* (50 mg/kg) en ratones diabéticos. Control positivo=SSI solución salina isotónica (0.9%). Control negativo=Gb glibenclamida (5 mg/kg/día). Cs=*C. sertularioides*. Sf=*S. filamentosa*.

Los extractos de *C. sertularioides* y *S. filamentosa* no mostraron ser tóxicos al evaluar los niveles de ambas transaminasas durante el periodo que duró el bioensayo, ya que no fueron modificadas significativamente. Lo anterior, tomando en cuenta que un incremento en los niveles de GOT y GPT es indicativo de hepatotoxicidad (McAnuff *et al.*, 2003). Cabe recordar que, de acuerdo con Danneman *et al.* (2012), el intervalo normal de aspartato aminotransferasa es 69-191 UI/l, mientras el de alanina aminotransferasa es 26-120 UI/l en el modelo murino. Los valores encontrados con los tratamientos algales

en estos parámetros cayeron dentro de estos rangos, sin detectarse signos de toxicidad. Además, aunque no fue posible observar de manera macroscópica aparatos y sistemas en los grupos experimentales durante el estudio, tampoco se observaron cambios conductuales ni algún otro síntoma que pudiera ser indicativo de intoxicación por la administración de los tratamientos, siempre se comportaron dentro de los parámetros normales. De cualquier manera, un análisis histológico para confirmar estas observaciones, es obligatorio en futuros estudios con estos extractos.

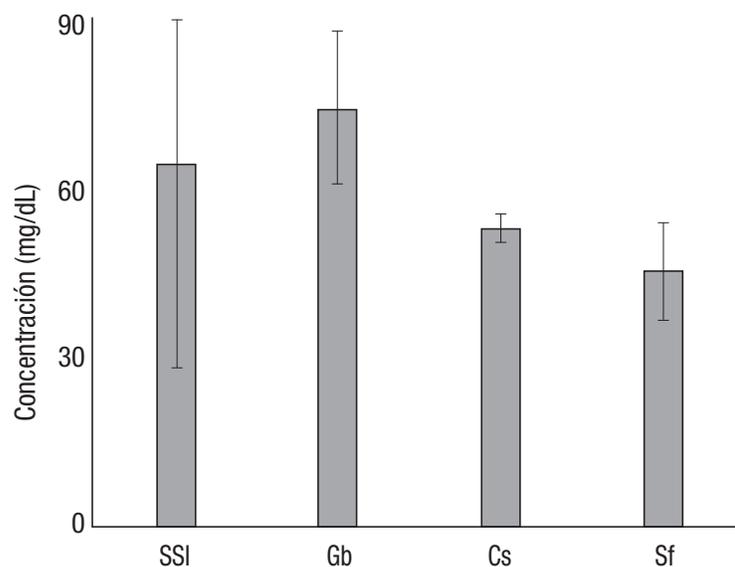


Figura 5. Niveles de GPT con extractos de *Caulerpa sertularioides* (50 mg/kg/día) y *Spiridia filamentosa* (50 mg/kg/día) en ratones diabéticos. Control positivo=SSI solución salina isotónica (0.9%). Control negativo=Gb glibenclamida (5 mg/Kg), Cs=*C. sertularioides*. Sf=*S. filamentosa*.

Los tratamientos con las macroalgas evidenciaron niveles bajos de GPT, quizá debido a la presencia de estructuras fenólicas con efectos hepatoprotectores, una actividad biológica reportada en modelos experimentales tras la administración oral de extractos de macroalgas de la División Heterokontophyta (*Sargassum polycystum* C. Agardh, *S. henslowianum* C. Agardh y *S. siliquastrum* (Mertens ex Turner) C. Agardh). Por lo tanto, existe la posibilidad de que los extractos acuosos de las especies usadas en este estudio tengan un efecto hepatoprotector similar al reportado para otras especies (Wong *et al.*, 2004).

La actividad hipoglucemiante y la nula toxicidad observadas con estas especies les confiere un uso potencial como fuente de fármacos para el control de la diabetes mellitus, aunque antes deben de ser sometidas a estudios químicos y farmacológicos más específicos, con la finalidad de identificar las moléculas responsables de los efectos benéficos encontrados en esta investigación y elucidar sus mecanismos de acción.

### AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra. Margarita Elizabeth Gallegos Martínez, coordinadora del proyecto "Indicadores del estado de las comunidades de pastos marinos, en la costa del Golfo de México" dentro del cual se colectaron las muestras. También al Instituto Nacional de Ecología (INE) por el financiamiento de dicho proyecto.

### REFERENCIAS

- AGUILAR-SALINAS, C. A., C., VÁZQUEZ-CHÁVEZ, R. GAMBOA-MARRUFO, N. GARCÍA-SOTO, J. RÍOS-GONZÁLEZ & R. HOLGUÍN. 2001. Prevalence of obesity, diabetes, hypertension and tobacco consumption in an urban adult Mexican population. *Archives of Medical Research* 32: 446-453. DOI: 10.1016/S0188-4409(01)00300-9
- ADA (American Diabetes Association). 2006. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 29: 4-42.
- APOSTOLIDIS, E. & C. M. LEE. 2010. In Vitro Potential of *Ascophyllum nodosum* Phenolic Antioxidant-Mediated  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase Inhibition: *Journal of Food Science* 75 (3): 97-102. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01544.x.
- ARA, J., V. SULTANA & V. U. QASIM RAHMAD 2002. Hypolipidaemic activity of seaweed from Karachi coast. *Phytotherapy Research* 16: 479-483. DOI: 10.1002/ptr.909
- BAKRI, R. 2007. Diabetes mellitus among adults aged 30 years and above. Diabetes Epidemic in Malaysia: Second National Health and Morbidity Survey Diabetes. *Public Health Institute* 9. Available on line at: <http://www.diabetes.org.my/article.php?aid=63> (Downloaded June 2014).
- BLUNT J. W., COPP B. R., MUNRO M. H. G., NORTHCOTE P. T. & M. R. PRINSEP. 2006. Marine natural products. *Natural Products Reports*. 23: 26-78. DOI: 10.1039/B516554G
- BONILLA, J. H., C. G. GUADARRAMA, A. F. J. ALARCÓN, M. O. LIMÓN & P. G. VÁZQUEZ 2015. Antidepressant-like activity of *Tagetes lucida* Cav. is mediated by 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors. 2015. *Journal of Natural Medicines* 463-470. DOI: 10.1007/s11418-015-0909-5.
- BURRITT, D. J., J. LARKINDALE & K. HURD. 2002. Antioxidant metabolism in the intertidal red seaweed *Stictosiphonia arbuscula* following desiccation. *Planta*. 215:829-838.
- CHIU, K. W. & A. Y. L. FUNG. 1997. The cardiovascular effects of green beans (*Phaseolus aureus*), common rue (*Ruta graveolens*), and kelp (*Laminaria japonica*) in rats. *General Pharmacology* 29: 859-862. DOI: 10.1016/S0306-3623(97)00001-3
- DANNEMAN, P. J., M. A. SUCKOW & B. CORY. 2012. The Laboratory Mouse. CRC Press. 184 p. DOI: 10.1002/9781444318777.ch21
- DE LARA-ISASSI, G. 1986. El Mar: Una fuente potencial de medicamentos. *El Nacional*. México. *Revista Mexicana de Cultura* 185.
- DE LARA-ISASSI, G. 1991. "Propiedades antibióticas de algunas especies de algas marinas bentónicas". *Hidrobiológica* 1 (2): 21-28.
- DE LARA-ISASSI, G. 1995. Screening for toxic activity of some marine benthic algae. *Food Additives and Contaminants* 12 (3): 485-490. DOI: 10.1080/02652039509374334
- DE LARA-ISASSI, G. & C. LOZANO 1992. Actividad antibacteriana de algunas algas de la costa de Sonora y Sinaloa. *Memorias del IX Simposium Internacional de Biología Marina*: 43-46.
- DE LARA-ISASSI, G. & S. ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ. 1994. Actividad biológica de algunas macroalgas marinas Mexicanas. *Revista de la Sociedad Mexicana de Historia Natural* 45: 51-60.
- DE LARA-ISASSI, G. & S. ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ. 1995. Propiedades anticoagulantes de extractos de algas marinas Mexicanas: *Halimeda discoidea* (Chlorophyta) con actividad semejante a la heparina. *Cryptogamie-Algologie* 16 (3): 199-205.
- DE LARA-ISASSI, G. & S. ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ 1998. Evaluación de la actividad anticoagulante de algas marinas presentes en las costas del Golfo de México y Caribe mexicano. *Revista de la Sociedad Mexicana de Historia Natural* 49: 75-82.
- DE LARA-ISASSI, G., A. SOBRINO-FIGUEROA, C. LOZANO RAMÍREZ, M. E. PONCE MÁRQUEZ & K. DRECKMAN. 1989. Evaluación de la actividad antibiótica de las macroalgas de las costas de Michoacán, México. *Boletín del Instituto Oceanográfico de Venezuela. Universidad de Oriente* 28 (1-2): 99-104.
- DE LARA-ISASSI, G., M. E. PONCE-MÁRQUEZ, N. HERNÁNDEZ SOTO & A. AGUILAR 1993. Actividad antibiótica de las algas marinas de las costas de Nayarit, Jalisco y Colima, México. Facultad de Ciencias del Mar. Universidad Católica del Norte. Chile. *Serie Ocasional* 2: 43-46.
- DE LARA-ISASSI, G., S. ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ & K. DRECKMANN 1996. Hemagglutinating activity in extracts of some Marine Mexican Algae. *Cryptogamie-Algologie* 17: 265-269.
- DE LARA-ISASSI, G., S. ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, C. LOZANO-RAMÍREZ & N. HERNÁNDEZ-SOTO. 1999. Nuevas adiciones al conocimiento de la actividad an-

- tibiótica de macroalgas marinas mexicanas. *Hidrobiológica* 9 (2): 159-169.
- DÍAZ-FLORES, M., S. ÁNGELES-MEJÍA, L.A. BAIZA-GUTMAN, R. MEDINA-NAVARRO, D. HAN, J., S. KANG, R. CHOUÉ, H. KIM, K. LEEM, S. CHUNG, C. KIM & J. CHUNG. 2002. Free radical scavenging effect of *Diospyros kaki*, *Laminaria japonica* and *Undaria pinnatifida*. *Fitoterapia* 73: 710-712.
- HU, G., Q. QIAO, J. TUOMILEHTO, B. BALKAU, K. BORCH-JOHNSEN & K. PYORALA. 2004. Group DS. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine* 164: 1066-1076.
- IWAI, K. 2008. Anti-diabetic and antioxidant effects of polyphenols in brown alga *Ecklonia stolonifera* in genetically diabetic KK-A99 mice. *Plant Foods and Human Nutrition* 63: 163-169.
- KIM, A. R., T. S. SHIN, M. S. LEE, J. Y. PARK, K. E. PARK & N. Y. YOON. 2009. Isolation and identification of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera* with antioxidant and anti-inflammatory properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57: 3483-3489. DOI: 10.1021/jf900820x
- KIM, S. Y., K. EUN-A, K. MIN-CHEOL, L. JI-HYEOK, Y. HYE-WON, L. JUNG-SUCK, L.TAE IL & J. YOU-JIN. 2014. Polyphenol-rich fraction from *Ecklonia cava* (a brown alga) processing by-product reduces LPS-induced inflammation *in vitro* and *in vivo* in a zebrafish model. *Algae* 29 (2):165-174. DOI: 10.4490/algae.2014.29.2.165
- KING, H., R. E. AUBERT & W. H. HERMAN. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21: 1414-1431.
- KIRIYAMA, S., Y. OKAZAKI & A. YOSHIDA. 1968. Hypocholesterolemic effect of polysaccharides and polysaccharide foodstuffs in cholesterol fed rats. *Journal of Nutrition* 97: 382-388.
- KURIHARA, H., T. MITANI, J. KAWABATA & K. TAKAHASHI 1999. Inhibitory potencies of bromophenols from Rhodomelaceae algae against  $\alpha$ -glucosidase activity. *Fishery Sciences*. 65: 300-303. DOI: 10.2331/fishsci.65.300
- LAMELA, M., J. AWCA, R. VILLAR, J. OTERO & J. M. CALLEJA. 1989. Hypoglycemic activity of several seaweed extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 27: 35-43. DOI: 10.1016/0378-8741(89)90075-5
- LEE, K. B. B., M. BAE & M. JANG. 1999. Effect of sea tangle and metformin on lipid peroxide and antioxidants levels in diabetic rats. *Korean Journal of Nutrition* 32: 230-238.
- LEE, S. H., J. S. HAN, S. J. HEO, J. Y. HWANG & Y. J. JEON. 2010. Protective effects of dieckol isolated from *Ecklonia cava* against high glucose-induced oxidative stress in human umbilical endothelial cells. *Toxicology in Vitro* 24: 375-381. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.11.002.
- LEE, S. H., Y. LI, F. KARADENIZ, M. M. KIM & S. K. KIM. 2008.  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of phloroglucinol derivatives from edible marine brown alga, *Ecklonia cava*. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 89: 1552-1558. DOI: 10.1002/jsfa.5585
- LERMAN-GARBER, I. & J. A. RULL-RODRIGO. 2001. Epidemiology of diabetes in Mexico and associated coronary risk factors. *Israel Medical Association Journal* 3 (5): 369-373.
- MAFAING, H. & Y. LERAT. 2007. Les algues ont-elles une place en nutrition. *Phytothérapie* 5 (1): 2-5.
- Matanjun, P., S. Mohamed, M. Kharidah & M. Noordin. 2010. Comparison of cardiovascular protective effects of tropical seaweeds, *Eucheuma cottonii*, *Caulerpa lentillifera*, and *Sargassum polycystum*, on high-cholesterol/high-fat diet in rats. *Journal of Medicinal Food* 4: 792-800.
- McANUFF, M. A., F. O. OMORUYI, E. Y. MORRISON & H. N. ASEMOTA. 2003. Hepatic function enzymes and lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats fed bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) steroidal sapogenin extract. *Diabetologia Croatica* 32: 17-22.
- NISHIDE, E. & H. UCHIDA. 2003. Effects of *Ulva* powder on the ingestion and excretion of cholesterol in rats. In: Chapman, A. R. O., R. J. Anderson, V. J. Vreeland & I. R. Davisons (Eds.). Proceedings of the 17th International Seaweed Symposium. Oxford University Press, Oxford. pp. 165-168.
- NWOSU, F., J. MORRIS, V. A. LUND, D. STEWART, H. A. ROSS & G. J. McDougall. 2011. Anti-proliferative and potential anti-diabetic effects of phenolic-rich extracts from edible marine algae. *Food Chemistry* 126: 1006-1012.
- OKAI, Y., K. HIGASHI-OKAI & S-I. NAKAMURA. 1993. Identification of heterogenous antimutagenic activities in the extract of edible brown seaweeds, *Laminaria japonica* Makonbu and *Undaria pinnatifida* Wakame by the umu gene expression system in *Salmonella typhimurium* (TA1535/pSK1002). *Mutation Research* 303: 63-70. DOI: 10.1016/0165-7992(93)90096-E
- RAJESWARI, P., R. NATARAJAN, J. L. NADLER, D. KUMAR & V. K. KALRA. 1991. Glucose induces lipid peroxidation and inactivation of membrane-associated ion-transport enzymes in human erythrocytes *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Cell Physiology* 149: 100-109. DOI: 10.1002/jcp.1041490113
- RODRÍGUEZ, B. M., D. S. CARRILLO, G. R. F. PÉREZ, G. E. ÁVILA & V. M. CASAS. 1995. Efecto sobre la calidad del huevo y cascarón al incluir algas marinas *Sargassum sinicola* y *Ulva lactuca* en raciones para ponedoras. XX Convención de la Asociación Nacional de Especialistas en Ciencias Avícolas. Acapulco, Guerrero, México.
- RODRÍGUEZ-BERNALDO DE QUIROZ, A., M. A. LAGE-YUSTY & J. LÓPEZ-HERNÁNDEZ. 2010. Determination of phenolic compounds in macroalgae for human consumption. *Food Chemistry* 121: 634-638. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.12.078
- ROMÁN-RAMOS, R., J. C. ALMANZA PÉREZ, A. FORTIS BARRERA, S. ÁNGELES-MEJÍA, T. R. BANDERAS-DORANTES, A. ZAMILPA-ÁLVAREZ, M. DÍAZ-FLORES, I. JASSO, G. BLANCAS-FLORES, J. GÓMEZ & F. J. ALARCÓN-AGUILAR. 2012. Antioxidant and anti-inflammatory effects of hypoglycemic fraction from *Cucurbita ficifolia* Bouche in streptozotocin-induced diabetes mice. *American Journal of Chinese Medicine* 40 (1): 97-110. DOI: 10.1142/S0192415X12500085

- WONG, C. K., E. C. VINCENT & P. O. ANG. 2004. Hepatoprotective effect of seaweeds' methanol extract against carbon tetrachloride-induced poisoning in rats. *Hydrobiologia* 512: 267-270. DOI:10.1023/B:HYDR.0000020336.06047.ac
- YUAN, Y. V., M. F. CARRINGTON & N. A. WALSH. 2005. Extracts from dulse (*Palmaria palmata*) are effective antioxidants and inhibitors of cell proliferation in vitro. *Food and Chemical Toxicology* 43: 1073-1081. DOI: 10.1016/j.fct.2005.02.012
- ZHANG, J., C. TILLER, J. SHEN, C. WANG, G. S. GIRORAUD & D. DENNIS. 2007. Antidiabetic properties of polysaccharide and polyphenolic-enriched fractions from the brown seaweed *Ascophyllum nodosum*. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 85: 1115-1123. DOI: 10.1139/Y07-105

**Recibido:** 19 de marzo de 2015.

**Aceptado:** 01 de abril de de 2016.