

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA  
FACULTAD DE INDUSTRIAS ALIMENTARIAS**

**Escuela de Bromatología y Nutrición Humana**



**TITULO:**

**“Evaluación del Efecto Hipoglucemiante de Capsulas Diab en ratas Albinas  
Holtzmann con Diabetes Experimental”.**

**TRABAJO DE FINAL DE CARRERA PARA OPTAR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE:**

**LICENCIADA EN BROMATOLOGIA Y NUTRICIÓN  
HUMANA**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER:**

**DÁVILA ARÉVALO GRACE TATIANA**

**ASESORES**

- **Ing. Alva Arévalo, Alenger Gerónimo. Dr.**
- **Q.F. Delgado Wong, Henry Vladimir**

**Iquitos-Perú**

**2015**

# Autorización de los asesores

---

Dr. Alenguer Gerónimo Alva Arévalo, profesor principal del Departamento de Ingeniería de Alimentos de la Facultad de Industrias Alimentarias de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana:

Q.F. Henry Vladimir Delgado Wong, profesor Auxiliar adscrito a la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana:

**INFORMAMOS:** Que la Bachiller **Grace Tatiana Dávila Arévalo** ha realizado bajo nuestra dirección, el trabajo contenido en la memoria titulada “EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE CAPSULAS DIAB EN RATAS ALBINAS HOLTZMANN CON DIABETES EXPERIMENTAL.”, y considerando que el mismo reúne los requisitos necesarios para ser presentado ante el Jurado Calificador, a tal efecto para la obtención del título de Licenciada en Bromatología y Nutrición Humana.

**AUTORIZAMOS:** A la citada Bachiller a presentar el Trabajo Final de Carrera, para proceder a su sustentación cumpliendo así con la normativa vigente que regula los Grados y Títulos de la Facultad de Industrias Alimentarias en la Escuela Profesional de Bromatología y Nutrición Humana de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.

**Dr. Alenguer Gerónimo Alva Arévalo**

**Q.F. Henry Vladimir Delgado Wong**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA

FACULTAD DE INDUSTRIAS ALIMENTARIAS  
ESCUELA DE BROMATOLOGIA Y NUTRICIÓN HUMANA

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE CAPSULAS DIAB EN  
RATAS ALBINAS HOLTZMANN CON DIABETES EXPERIMENTAL”**

PRESENTADO POR LA BACHILLER:

Dávila Arévalo Grace Tatiana

**LOS MIEMBROS DEL JURADO CALIFICADOR FUERON:**

-----  
**Presidente**

-----  
**Miembro Titular**

-----  
**Miembro Titular**

-----  
**Miembro Suplente**

## **DEDICATORIA**

A Dios principalmente por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis maestros que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

A mi Hija Valentina Raquel por colaborar con su paciencia y ser la motivación más grande en mi vida pudiendo terminar con éxito la ejecución de mi tesis.

A mis padres, Juan y Lucina con todo mi cariño y amor ya que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y agradecimiento.

A mis hermanas Johanna y Sandra que siempre han estado junto a mí y brindándome sus apoyos, muchas veces poniéndose en el papel de padres.

**GRACE TATIANA DÁVILA ARÉVALO**

---

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo me gustaría agradecerle a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A mis padres por darme durante toda mi carrera profesional los granitos de arena a mi formación y poder culminar mi tesis con sus apoyos económico y moral.

A la Universidad Nacional de la Amazonia Peruana por darme la oportunidad de estudiar y ser una profesional.

A mis Asesores de tesis el Ing. Alenguer Gerónimo Alva Arévalo y el Q. F. Henry Vladimir Delgado Wong, por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado en mí a la formación como persona e investigadora.

De igual manera agradecer al Q. F. Claudio Adriano Apagueño Arévalo y el Bachiller Ramón Ampudia Guerrero por su visión crítica de muchos aspectos cotidianos de la vida, por su rectitud en su profesión y por sus consejos.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que les encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

---

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE TABLAS	I
LISTA DE GRAFICOS	III
LISTA DE ANEXOS	IV
RESUMEN	V
CAP. I INTRODUCCIÓN	1
CAP. II OBJETIVOS	3
CAP. III REVISIÓN DE LITERATURA	4
2.1 Importancia de la plantas medicinales	4
2.2 Especies en estudio de la Capsula Diab	5
2.2.1. <i>Geranium ayavacense</i> . Willd. Ex H.B.K. “Pasuchaca”	5
2.2.2. <i>Smallanthus sonchifolius</i> (Poepp y Engl) H. Rob. “Yacón”	7
2.2.3. <i>Juglans regia</i> “NOGAL”	8
2.2.4. <i>Notholaena nivea</i> “CUTI-CUTI”	10
2.2.5. <i>Cynara scolymus</i> . “AICACHOFA”	12
2.2.6. <i>Taraxacum officinale weber</i> “DIENTE DE LEON”	14
2.3 Diabetes	16
2.3.1. Historia	16
2.3.2. Definición	17
2.3.3. Clasificación de la diabetes mellitus	18
2.3.4. Formas de consumo de glucemia	31
2.3.5. Absorción y transporte de glucemia a la sangre	31
2.4 Insulina	31
2.4.1. Biosíntesis, Regulación y Secreción de Insulina.	31
2.4.2. Mecanismo de Acción de la Insulina	32
2.4.3. Efecto de la insulina sobre los Hidratos de Carbono.	32
2.4.4. Efecto de la insulina en el musculo.	32
2.4.5. Efecto de la insulina en el hígado.	33
2.4.6. Insulino Resistencia.	34

---

2.5. Antidiabeticos orales	34
2.5.1. Insulino secretores	34
2.5.2. Insulinos sensibilizadores	34
2.5.3. Inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos.	34
2.6. Glibenclamida 5 mg.	35
2.6.1. Mecanismo de acción.	35
2.6.2. Farmacocinética.	35
2.7. Alloxano	36
2.8. Modelos para inducir Diabetes Mellitus en animales de Experimentación.	36
CAP. IV POBLACIÓN Y MUESTRA	40
3.1 Vegetal	40
3.1.1 Población Vegetal	40
3.1.2 Muestra Vegetal	40
3.2 Animal	41
3.2.1 Población Animal	41
3.2.2 Muestra Animal	41
3.3 Muestreo	42
3.4 Criterios de Inclusión de la muestra animal	42
CAP. V MATERIALES Y MÉTODOS	43
4.1 Materiales	43
4.1.1 Material Vegetal	43
4.1.2 Material Animal	43
4.1.3 Equipos	43
4.1.4 Materiales de Laboratorio	43
4.1.5 Drogas y Reactivos	44
4.2 Métodos	44
4.2.1 Tipo de Investigación	44
4.2.2 Diseño experimental de la investigación	45
4.2.3 Evaluación de la actividad hipoglucemiante	46

---

4.2.4	Técnicas en la recolección de datos	50
4.2.5	Análisis de Datos	53
CAP. VI RESULTADOS Y DISCUSIÓN		54
CONCLUSIONES		74
RECOMENDACIONES		75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		76
ANEXOS		82



---

---

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla N°1: Asociación Americana de la Diabetes. Valores Normales de la Glicemia.	16
Tabla N°2: Características clínicas de los pacientes con DMT 1.	18
Tabla N°3: Efecto de la insulina en la homeostasis energética.	19
Tabla N°4: Características clínicas de los pacientes con DMT 2.	23
Tabla N°5: Algunos modelos animales que desarrollan DM2 y severa hiperglucemia.	37
Tabla N°6: Algunos modelos animales que desarrollan DM2 y moderada hiperglucemia.	37
Tabla N°7: Algunos modelos animales que desarrollan DM2 e intolerancia a la glucosa.	38
Tabla N°8: Distribución de los grupos experimentales.	45
Tabla N°9: Niveles de glucemia sérica post administración de Alloxano al 5%, en ratas albinas cepa holtzmann, en todos los grupos experimentales.	53
Tabla N°10: Niveles séricos de glicemia en ratas albinas machos, en todos los grupos experimentales y durante todo el experimento.	55
Tabla N°11: Niveles de glicemia de Glibenclamida 10mg/kg respecto a grupo tratado con “Capsulas Diab” a dosis de 100 mg/	58
Tabla N°12: Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de Glibenclamida respecto a “Capsulas Diab” a dosis de 200 mg/Kg.	61

---

Tabla N° 13:	Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de grupo tratado con “Capsulas Diab” a dosis de 100mg/kg. Respecto a “Capsulas Diab” a dosis de 200 mg/Kg.	64
Tabla N° 14:	Porcentaje de disminución de los niveles de séricos de glicemia en ratas albinas, en todos los grupos experimentales.	67

---

## LISTA DE GRAFICOS

	Pág.
Grafico N°1: Tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2.	29
Grafico N°2: Niveles de glicemia sérica post administración de Alloxano al 5%, en ratas albinas cepa holtzmann, en todos los grupos experimentales.	54
Grafico N°3: Niveles séricos de glicemia en ratas albinas machos, en todos los grupos experimentales y durante todo el experimento.	57
Grafico N°4: Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de Glibenclamida 10mg/kg respecto a “Capsula Diab” a dosis de 100 mg/Kg	60
Grafico N°5: Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de Glibenclamida 10 mg/kg respecto a “Capsula Diab” con dosis de 200mg/Kg	63
Grafico N°6: Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de “Capsula Diab” 100 mg/Kg respecto a “Capsula Diab” 200 mg/Kg	66
Grafico N°7: Porcentaje de disminución de los niveles de glicemia sérica según grupos experimentales y tiempo de tratamiento.	68
Grafico N°8: Porcentajes mayores de disminución del nivel sérico de glicemia de todos los grupos experimentales, en ratas diabéticas.	69

---

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo N°1:	Esquema de la metodología para ensayo de hipoglucemiantes. 82
Anexo N°2:	Ficha de Recolección de datos para los Niveles de Glucosa pre y post tratamiento (esta ficha se llenara para cada uno de los grupos)83
Anexo N°3:	Ficha de Recolección de datos para los Niveles de Insulina pre y post tratamiento (esta ficha se llenara para cada uno de los grupos)84
Anexo N°4:	Certificado sanitario de los animales de experimentación. 85
Anexo N°5:	Método para determinar el nivel de glicemia en suero de sangre de ratas albinas 86
Anexo N°6:	Fotos 87

---

## RESUMEN

Se administró capsulas Diab en ratas albinas Holtzmann inducidas con alloxano al 5% para evaluar el efecto hipoglucimiente. Estudio Experimental prospectivo en ratas albinas *Rattus norvegicus* cepa Holtzmann, fueron distribuidas en 4 grupos experimentales de 10 animales cada uno (Grupo 1: Control negativo, Grupo 2: Control positivo, glibenclamida 10mg, Grupo 3: Capsulas Diab a 100mg/kg y Grupo 4: Capsulas Diab a 200mg/kg.), la inducción de diabetes experimental en ratas albinas se realizó con la administración vía intraperitoneal de alloxano (135mg/kg/p.c.), después de transcurrido 48 horas se administró vía oral el suplemento alimenticio Diab en todos los grupos experimentales, se cuantificó la glicemia sérica a 1, 3, 6, 12 y 24 horas, se pudo observar que el suplemento alimenticio Diab a dosis de 100mg/kg alcanzó 17.33% y a dosis de 200 mg/kg alcanzó un 28.46% a las 24 horas de evaluación presentó efecto hipoglucemiante (antidiabético) pareciendo ser directamente proporcional a la dosis.

**PALABRAS CLAVES:** Efecto hipoglucemiante, Capsula Diab, ratas albinas, inducción de diabetes.

---

## ABSTRACT

Diab Capsules were given to Holtzmann Albino Rats induced with 5% of alloxan to evaluate the hypoglycemic effect. The experimental study prospective in albino rats ( Rattus Norvegicus Holtzmann Breeding) was divided in four experimental groups with 10 animals in each group ( Group 1: Negative control, Group 2: Positive control - 10 mg of glibenclamide, Group 3: 100 mg/kg of Diab Capsules and Group 4: 200 mg/kg of Diab Capsules), The induction of experimental diabetes in albino rats was made with the administrated by intraperitoneally of alloxan (135mg/kg/p.c.), after 48hrs. the Diab Food Supplement was administrated orally in all the experimental groups, the serum glycerol was quantified consecutively at 1, 3, 6, 12, and 24hrs, It was observed that the Diab Food Supplement with a dose of 100 mg/kg reached the 17.33% and with a dose of 200 mg/kg reached the 28.46% after 24 hrs. of evaluation presented hypoglycemic effect (ant diabetic) appearing to be directly proportional to the dose.

**Cue Words:** Hypoglycemic effect, Diab capsules, Albino rats, Induction of diabetes.

---

## CAPÍTULO I:

## INTRODUCCIÓN

Cada año, más de cuatro millones de personas mueren por diabetes y decenas de millones más sufren complicaciones discapacitadas y potencialmente letales, como infarto de miocardio, derrame cerebral, insuficiencia renal, ceguera y amputación. <sup>1</sup>

La diabetes también está implicada en consecuencias negativas para algunas enfermedades infecciosas, otras enfermedades no transmisibles (ENT) y la salud mental. La diabetes no es sólo una crisis sanitaria, es una catástrofe social mundial. Los gobiernos de todo el mundo luchan por cubrir los costes de la atención de pacientes diabéticos. El coste para el estado y las economías nacionales están en aumento y es más frecuente que familias de bajos ingresos se vean impulsadas hacia la pobreza por los costes permanentes de la atención sanitaria. <sup>1</sup>

Reconociendo el desafío y el impacto sobre el desarrollo humano, la Federación Internacional de Diabetes (FID) ha reunido a expertos de todo el mundo para que desarrollen el primer Plan Mundial contra la Diabetes a fin de impulsar y configurar actuaciones contra la diabetes a lo largo de la próxima década. El Plan define pruebas, soluciones económicamente eficientes y herramientas dentro de un marco coherente de actuaciones y representa el consenso de la comunidad diabética mundial. <sup>1</sup>

La experimentación animal debe preceder a la evaluación de la planta medicinal en la especie humana, aunque éste sea el objetivo final de la validación. En cuanto a la especie humana, es preciso considerar la susceptibilidad individual a los fármacos, la reacción a los placebos y a la capacidad de autosugestión, para que puedan ser debidamente evaluados los efectos de una planta medicinal utilizada como medicamento. <sup>2</sup>

Asociando estas variables a las enfermedades, de intensidades diferentes y/o de causas diferentes, es fácil imaginar que el tratamiento humano con una planta, sin control de calidad y sin la determinación de su actividad farmacológica, puede llevar a cualquier resultado ineficaz o hasta tóxico. <sup>2</sup>

---

Las técnicas científicas modernas permiten la evaluación adecuada de los medicamentos, en la especie humana. De modo general, los criterios son extensos y muy ceñidos a cuestionamientos de ética, pero permiten obtener resultados cuantificables, eliminando los falsos positivos o falsos negativos.<sup>2</sup>

En el Perú las plantas medicinales constituyen uno de los pilares de la etnofarmacología y la medicina tradicional. Siendo éstas utilizadas en forma empírica por sus bondades terapéuticas en el cuidado y restauración de la salud.<sup>3</sup>

Teniendo en cuenta la necesidad actual del aprovechamiento de los recursos que nos ofrece la naturaleza para el beneficio del hombre y que deben utilizarse de forma racional, segura y efectiva, para la cura de sus enfermedades; y existiendo en el mercado un suplemento alimenticio “Capsulas Diab Bionaturista” recomendado para el consumo en personas con Diabetes.<sup>1</sup>

Este suplemento, está compuesto por extractos de plantas (*Geranium ayavacense* “Pasuchaca”, *Notholaena nivea* “Cuti-Cuti”, *Smallanthus sonchifolius* “Yacón”, *Juglans regia* “Nogal”, *Asteraceae Cynaras colymus* “Alcachofa” y *Taraxacum officinale weber* “Diente de león”) que tradicionalmente reportan probable actividad antidiabética, motivo por el cual se desarrolló un método para evaluar científicamente la probable actividad antidiabética.<sup>1</sup>

Por lo antes expuesto, justificamos la importancia del presente trabajo de investigación con la finalidad de evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto de las plantas ante mencionado, como una alternativa fitoterapéutica. Por lo tanto consideramos necesario realizar este estudio en animales de experimentación con hiperglicemia para corroborar dicha actividad.



---

## **CAPÍTULO II:**

## **OBJETIVO**

### **2.1. GENERAL.**

- Evaluar el Efecto Hipoglucemiante de Capsulas Diab en Ratas Albinas Holtzmann con Diabetes Experimental.

### **2.2. ESPECÍFICO.**

- Inducir hiperglucemia experimental con alloxano al 5% por vía intraperitoneal en ratas albinas cepa Holtzmann.
- Determinar la variación de los niveles de glucosa sanguíneas en ratas albinas cepa Holtzmann, al administrar la capsula Diab.
- Determinar el efecto hipoglucemiante de la capsula Diab, a dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg de peso corporal, administrados por vía oral en ratas albinas Holtzmann.

**3.1.Importancia de la plantas medicinales**

Las plantas medicinales son aquellos que son utilizadas para aliviar, calmar, curar los males de la humanidad, desde los tiempos remotos, acumulando práctica ancestral de selección, manejo y conservación de conocimientos, que transmitida de una generación a otra, es aceptado por la ciencia médica.<sup>4</sup>

Hoy en día se reportan numerosos descubrimientos científicos que confirman el enorme potencial curativo que posee el mundo vegetal por sus principios activos con acción farmacológica, ya sea beneficiosa o dañino, para el organismo vivo siendo su acción aliviar o remediar el dolor. A partir de estos avances hoy encontramos extractos de plantas medicinales en forma cápsula, tabletas y otras más formas.<sup>4</sup>

Planta medicinal: Todo aquello vegetal que contiene en uno o más de sus órganos principios activos, sustancia que es usada con finalidad terapéutica, ya sea para curar, aliviar la salud de las personas.<sup>4</sup>

Principio activo: Son sustancias que por ella misma posee propiedades fármaco dinámicas responsables de la acción farmacológica.<sup>4</sup>

---

### 3.2. Especies en estudio de la Capsula Diab

#### 3.2.1. *Geranium ayavacense*. Willd. Ex H.B.K. "Pasuchaca" <sup>5</sup>

##### A. Clasificación Taxonómica <sup>5</sup>

DIVISIÓN	: PLANTAE
CLASE	: MAGNOLIOPHYTA
ORDEN	: MAGNOLIOPSIDA
ESPECIE	: GERANIALES
GÉNERO	: GERANIACEAE
FAMILIA	: <i>Geranium ayavacense</i>

##### B. Descripción botánica.

Hierbas perennes de raíces delgadas o demasiadas ramificadas, que están unidas a las hojas basales y numerosas ramificaciones ascendentes difusamente geniculadas. Tallos procumbentes, de varios decímetros de longitud; entre nudo aproximadamente de 15 cm de longitud, filosos, puberulentos.

Hojas con muy fino indumento, orbiculares, palmadamente 7-partidas, generalmente hacia la base; lóbulos irregulares, bi o trilaciniados; las secciones laterales iguales en longitud, lineales, submucronados; hojas caulinares cortamente pecioladas con estipulas triangular-lanceoladas. Flores solitarias, axilares de 3-10 mm de longitud, pubescentes. Sépalos ovados-oblongos, ligeramente acuminados, puberulentos y largamente ciliados. Pétalos ovoides, blanquecinos; 5 estambres. Fruto esquizocarpico de hasta 18 mm de longitud. <sup>5</sup>

##### C. Uso tradicional

Específicamente para esta especie se ha reportado que la flor y raíz, tienen efecto como hipoglucemiante y astringente, así también es útil en el tratamiento de estomatitis ulcerosa, gastritis, gingivitis y lesiones gástricas. Para su uso en pacientes diabéticos se recomienda: 3 g de la planta total en 1 litro de agua, cocimiento por 10 minutos y tomar 3 veces al día.

---

Otras especies como el *Geranium lechleri*, *Geranium sessiliflorum* y *Geranium dielsiaum*, son usadas en la medicina tradicional como antidiabético. <sup>6</sup>

#### **D. Estudios Toxicológicos**

Se realizó un estudio sobre la actividad hipoglucemiante del *Geranium ayavacense* en ratones machos en los cuales se ensayó extracto etanólico a dosis de 50, 250 y 500 mg/kg administrados vía oral. Se comparó con la glibenclamida, concluyendo que las dosis de 250 y 500 mg reducen la glicemia experimental en 25.35% y 64.62% a las 3 y 2 horas respectivamente. En otro estudio, se concluye que el extracto liofilizado de *Geranium ayavacense* a dosis de 0.416 g/kg (416 mg/kg), exhibe una actividad hipoglucemiante en ratas con hiperglucemia experimental inducida con estreptozotocina, extendiéndose el efecto hasta las 24 horas. <sup>6</sup>

Hay otros estudios que confirman la actividad hipoglucemiante del *Geranium ayavacense*, realizado en conejos. <sup>6</sup>

Sobre la especie *Geranium lechleri*, se informó que tanto el extracto atomizado como el pool de alcaloides totales extraídos de esta planta, son eficaces para reducir la hiperglicemia inducida por alloxano en ratas, llegando a normalizar la glicemia, hasta por un período de 24 horas. La dosis de 250 mg/kg de alcaloides produjo una disminución significativa de la glicemia, al elevar a 500 mg/kg las cifras de glicemia alcanzaron niveles muy bajos. <sup>6</sup>

#### **Toxicología**

Datos específicos sobre la toxicidad de esta especie no se han reportado, pero si se dispone de información sobre la toxicidad aguda del *Geranium lechleri*: según los criterios de Williams, se ubica dentro de las plantas ligeramente tóxicas, siendo la DL50 del atomizado de 3367.69 mg/kg; mientras que la DL50 de los alcaloides extraídos de esta especie fue de 1160.65 mg/kg. <sup>6</sup>

#### **E. Información Etnobotánica y Etnomedica <sup>5</sup>**

- Parte usada de la planta: Hojas y tallos.
- Formas de preparación: Cocimiento e infusión.

- 
- Uso Etnomedicinal: Hipoglucemiante, astringente, estomatitis ulcerosa, gastritis, gingivitis y lesiones (manual de fitoterapia).

### 3.2.2. *Smallanthus sonchifolius* (Poepp y Engl) H. Rob. “Yacón”

#### A. Clasificación Taxonómica <sup>5</sup>

DIVISION : MAGNOLIOPHYTA  
CLASE : MAGNOLIOPSIDA  
ORDEN : ASTERALES  
FAMILIA : ASTERACEAE  
GENERO : SMALLANTHUS  
ESPECIE : *Smallanthus sonchifolius*

#### B. Descripción Botánica

Se trata de una planta perene perteneciente a la familia Asteraceas (compuestas) caracterizadas por alcanzar una altura de 1,5 a 3 metros; raíces adventicias almacenadoras de 25 centímetros de largo y 10 centímetros de diámetro, que se originan a partir de rizomas cortos, engrosados y a menudo ramificados. El tallo es cilíndrico o subangular, ramificándose con el tiempo; hojas inferiores aovadas o hastadas, auriculadas en la base; hojas superiores oval-lanceoladas; inflorescencias determinadas por capítulos terminales ordenados en cimas, amarillo-anaranjados, con flores liguladas (las más externas), dentadas y pistiladas, funcionalmente femeninas, y flores interiores estaminadas, funcionalmente masculinas. El fruto es pequeño, seco, uniseminado e indehiscente, de color púrpura al inicio y coloración marrón oscuro a negrozco en la madurez. <sup>7</sup>

#### C. Uso Tradicional

El yacón tradicionalmente se consume como fruta fresca o deshidratada en diferentes grados. En estado fresco es consumido especialmente por los niños. También se consume, aunque de manera ocasional y solamente en algunas localidades, en forma de jalea y de chicha. Como fruta fresca es un buen rehidratante debido a su alto contenido de agua.

---

Además, puede prevenir la fatiga y los calambres por su alto contenido de potasio. Tal vez por ello, los campesinos lo consumen durante caminatas largas, pudiendo llegar a consumir cada persona entre 500 a 1000 g diarios de yacón fresco. <sup>8</sup>

#### **D. Información Etnobotánica y Etnomedica**

En Brasil las hojas deshidratadas, trituradas y preparadas en forma de infusión, se emplean popularmente como hipoglucemiante. <sup>7</sup>

#### **3.2.3. *Juglans regia* “NOGAL”**

##### **A. Clasificación taxonómica <sup>9</sup>**

REINO	: PLANTAE
DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
ORDEN	: FAGALES
FAMILIA	: JUGLANDACEAE
GÉNERO	: JUGLANS
ESPECIE	: <i>Juglans regia</i>

##### **B. Descripción Botánica**

*Juglans regia* es una gran hoja caduca árboles alcanzan alturas de 25 a 35 m, y un tronco de hasta 2 m de diámetro, comúnmente con un tronco corto y copa amplia, aunque más alto y más estrecho en la competencia denso bosque. Es una especie de luz exigentes, que requieren pleno sol para crecer bien. <sup>10</sup>

La corteza es lisa, de oliva-marrón cuando son jóvenes y de color gris plateado en las ramas más viejas y características dispersas amplias fisuras con una textura más rugosa. Como todas las nueces, la médula de las ramas contiene espacios de aire, lo que la médula de

---

cámara es de color marrón. Las hojas están dispuestas alternativamente, 25-40 cm de largo, impar- pinnadas con 5-9 pares de folíolos, alternando con un lóbulo terminal. Los más grandes volantes son los tres en el ápice, 10-18 cm de largo y 6-8 cm de ancho, el par basal de folletos son mucho más pequeñas, 5-8 cm de largo, con los márgenes de los folíolos enteros. Las flores masculinas están en caída amentos 5-10 cm de largo y las flores femeninas son terminales, en grupos de dos a cinco, que madura en el otoño en una fruta con un verde, cáscara de semi fleshy y un marrón, ondulado tuerca. La fruta entera, incluyendo la cáscara, se cae en el otoño, la semilla es grande, con una cáscara relativamente delgada y comestible, con un sabor rico.<sup>10</sup>

### **C. Uso Tradicional.**

El nogal tradicionalmente fue incluido como planta curandera debido a sus propiedades medicinales.<sup>10</sup>

Las hojas frescas del nogal, tomadas en infusión, se usaron para combatir las escrófulas y la ictericia. Aplicada en loción evita la caída del cabello, y, según la creencia popular el olor de sus hojas atrae las pulgas. Las nueces cuidan la salud del corazón y de la piel.<sup>10</sup>

### **D. Estudios Toxicológicos.**

En ratas no se observó ningún efecto toxico considerable con tolerancia a dosis de 2.000 mg/kg. Puede tener efectos tóxicos en caso de administración prolongada, por ello debe usarse en forma discontinua.<sup>11</sup>

No utilizar en embarazados ni niños lactantes porque, aunque no está demostrada la actividad cancerígena de la juglona, puede ser mutógeno. Puede utilizarse por vía oral a partir de los 5 años. No utilizar los frutos para las afecciones respiratorias, solo las hojas.<sup>11</sup>

### **E. Información Etnobotánica y Etnomedica.**

Infusión con 10 o 20 gramos de hojas y/o nogalina (cascaras verdes) por litro de agua, de 3 a 4 tazas diarias; esta infusión no debe ingerirse junto con otras plantas o preparados farmacéuticos que contengan sales de hierro, gelatina, mucilagos o alcaloides, que pueden neutralizar sus propiedades; lo ideal es tomarla sola, o endulzada con miel si se desea.

---

Decocción con 20 gramos de nogalina (cascaras verdes) por litro de agua; como vermífugo se ingieren un par de tazas diarias. <sup>12</sup>

Para uso externo, decocción con 100 gramos de hojas y/o nogalina (cascaras verdes) en un litro de agua, haciéndola hervir durante 15 minutos; se aplica en irrigaciones vaginales, en lavados uretrales, en lavados oculares (conjuntivitis), en baños de asiento (hemorroides), en lavados o compresas sobre la piel, o en gargarismos (faringitis); se recomiendan 2 o 3 aplicaciones cada día. <sup>12</sup>

### **3.2.4. *Notholaena nivea* “CUTI-CUTI”**

#### **A. Clasificación Taxonómica <sup>13</sup>**

REINO : PLANTAE  
DIVISION : PTERIDOPHYTA  
CLASE : FILICES  
ORDEN : PTERIDALES  
FAMILIA : SINOPTERIDACEAE  
GENERO : NOTHOLAENA  
ESPECIE : *Notholaena nivea*

#### **B. Descripción Botánica**

Arbusto espinoso de 1 a 4 metros de altura, raíz subterránea radical, tallo ramoso semileñoso cuando jóvenes de color rojizo y se vuelve después gris sucio, de hojas alternas cortamente pecioladas de espinas axilares de donde nacen inflorescencias de racimos simples, de flores amarillas, los frutos son bayas pequeñas de color rojizo, monoloculares.

14

#### **C. Estudios Toxicológicos**



---

El efecto sobre la glicemia fue evaluado en ratas normo e hiperglucemias, frente a grupos controles a los cuales se les administró suero fisiológico. La hiperglicemia fue inducida con Alloxano, administrado por vía intra peritoneal a la dosis de 150 mg/kg de peso. Utilizamos 60 ratas distribuidas en tres grupos (I, II y III), de 20 ratas cada uno. Todos los animales fueron sometidos a ayuno de 4 horas, previo al inicio de los experimentos. El grupo I fue subdividido en dos subgrupos de 10 animales cada uno y recibieron suero fisiológico o extracto de Cuti-Cuti, para observar su efecto sobre la glicemia normal. El segundo grupo recibió alloxano a la dosis de 150 mg/kg de peso, vía intra peritoneal, para inducir hiperglucemia experimental; los valores de glicemia y lipidemia fueron determinados a la 1, 2, 4 y 24 horas. Al tercer grupo de ratas se le administró extracto alloxano vía intra peritoneal a la dosis de 150 mg/kg de peso; cuando los niveles de glicemia eran superiores a 300 mg %, administramos a 10 ratas suero fisiológico y a otras 10 Cuti-Cuti, a la dosis de 250 mg/kg de pesos, vía oral. La determinación de la glicemia, colesterol total, HDL y triglicéridos fue realizada en el auto analizador bioquímico VitalabSelectra. <sup>14</sup>

La DL 50 fue 11.099 con un límite superior e inferior al 95% de 13,009.72 y 9,470.59, respectivamente. Encontramos que la *Notholaena nivea*, Cuti-Cuti, administrada por vía oral a la dosis de 250 mg/kg, mostró un buen efecto hipoglucemiante frente a la hiperglucemia inducida por Alloxano; asimismo reduce los valores de triglicéridos y colesterol, inducido por el Alloxano. En la evaluación fitoquímica del extracto se encontró la presencia de: flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, leucoantocianidinas, entre otros. Observamos las presencias de Rutina y Quercetina confirmados por TLC, HPLC, IR y H1RMN, así como un principio activo al que se le ha denominado CH-2. <sup>14</sup>

#### **D. Información Etnobotánica y Etnomedica**

Hierba medicinal muy efectiva contra la diabetes. Se prepara en cocimiento por la noche y se deja macerar hasta el otro día. Tomando dos tazas al día, se logra reducir en breves semanas el nivel de glucosa. <sup>15</sup>

---

### 3.2.5. *Cynara scolymus*. “AICACHOFA”

#### A. Clasificación Taxonómica.<sup>16</sup>

REINO : PLANTAE

DIVISION : MAGNOLIOPHYTA

CLASE : MAGNOLIOPSIDA

ORDEN : ASTERALES

FAMILIA : ASTERACEAE

GENERO : CYNARA

ESPECIE : *Cynara scolymus*

#### B. Descripción Botánica

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las compuestas (Asteráceas), caracterizadas por presentar entre 1 y 1,75 metros de alto; tallo erguido poco ramificado; hojas grandes verdes grisáceas, pinnatilobadas; capitulo floral grande, compuesto por un receptáculo carnoso y numerosas flores de color azul violáceos o purpuras, implantadas sobre cálices provistos de brácteas, que hacen su aparición a partir del segundo año de vegetación. El fruto es un aquenio que presenta un largo vilano sedoso, con semillas negras en su interior.<sup>16</sup>

#### C. Estudios Toxicológicos

Las preparaciones realizadas con infusiones de hojas o raíz, así como las tinturas y polvos secos, no han arrojado documentación acerca de toxicidad tanto en animales como en el hombre. La revisión de posibles adversidades en más de 600 pacientes que tomaron extracto de alcachofa a lo largo de 4-6 semanas de tratamiento, no arrojó resultados de intolerancia al producto, siendo la tolerabilidad del 95%. En un estudio efectuado sobre 553 pacientes, solo 7 de ellos (1,3%) presentaron intolerancia al producto, manifestando por distensión, debilidad y sensación de hambre.<sup>16</sup>

---

Cuando se ingiera el fruto, el mismo se debe comer ligeramente cocido y de inmediato luego de preparado. El hecho del dejarlo estacionado largo tiempo pueden generar modificaciones enzimáticas que acarrearán disturbios digestivos. Se han documentado algunos casos de dermatitis de contacto y rinitis ocupacional lo cual suelen ser común en la familia de las compuestas. En este sentido las lactonas sesquiterpénicas, en especial la Cinaropicrina, serían las moléculas responsables. La administración a humanos de 320 mg/diarios de extractos de alcachofa en capsulas no arrojó en efectos tóxicos ni indeseables a lo largo de varios meses de tratamiento. DL50 del extracto total de Alcachofa administrados por vía intra peritoneal en ratas fue valorado en más de 1 g/k, mientras que para el extracto purificado fue de 265 mg/k. <sup>16</sup>

#### **D. Información Etnobotánica y Etnomedica**

Como tisana digestiva o diurética, se prepara la infusión a razón de 2 tazas diarias. Tisanas más concentradas se recomiendan en casos de disfunción hepato-vesicular, como hipolipemiente, hepatoprotector o detoxificante. Debido a lo amargo de estas tisanas, suelen agregársele menta como corrector organoléptico. Algunas comunidades lo recomiendan como remedio eficaz para combatir la arterioesclerosis. En Perú, entre otros usos, suelen emplear la infusión de sus hojas como antidiabética. <sup>16</sup>

#### **3.2.6. *Taraxacum officinale weber* “DIENTE DE LEON”**

##### **A. Clasificación Taxonómica. <sup>17</sup>**

DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
ORDEN	: ASTERALES
GÉNERO	: TARAXACUM
FAMILIA	: ASTERACEAE

---

## **B. Descripción Botánica**

Se trata de una planta pequeña perteneciente a la familia de las compuestas, de no más de 35 cm de alto, caracterizada por presentar un rizoma cónico, corto, ramificado y de sabor agridulce; hojas de sabor amargo, profundamente dentadas, que conforman una roseta basal de donde se elevan los tallos floríferos, huecos y coronados por un capitulo amarilloso. El fruto es un aquenio con una larga expansión filiforme terminada en un ala de aspecto sedoso. La floración ocurre desde finales de primavera hasta mediados del verano.<sup>18</sup>

## **C. Uso Tradicional**

El diente de león es conocido en la medicina tradicional como depurativo, capaz de estimular las funciones del hígado y de las vías biliares, como amargo tónico y diurético. El nombre vulgar “piscialletto” se refiere precisamente a la costumbre de beber la decocción de la raíz para eliminar la estasis de líquido. Las mayores propiedades terapéuticas se encuentran precisamente en la raíz, conocidas por sus virtudes colagogas, coleréticas, eupépticas y diuréticas. Útiles para tratar varias disfunciones y la llamada pequeña insuficiencia biliar y también por su actividad antirreumática y laxante cuando se utiliza en dosis mayores. Por este motivo, se utiliza tradicionalmente como coadyuvante en el tratamiento de hepatopatías, alteraciones del flujo biliar y trastornos digestivos, especialmente en las dificultades de digestión de las grasas. La raíz y las hojas se utilizan también en caso de atonía del estómago y en el tratamiento de reumatismo crónico, gota y endurecimiento de las articulaciones, inflamaciones hemorroidales, eccemas, forúnculos y otras afecciones de la piel. Para uso externo, la medicina popular utiliza el látex de la droga como medicamento para las verrugas.<sup>19</sup>

## **D. Estudio Toxicológico**

En ratas se observó buena tolerancia sin ningún efecto toxico considerable a dosis de 2.000 mg/kg. La presencia de alcaloides, saponinas, quinonas y taninos puede provocar problemas gástricos como dolor o irritación, por lo que debe usarse con cuidado o después de los alimentos. La piel puede producir escozor. Se puede tomar sin problemas cuatro veces al día como infuso o decocto. La esculetina, la quercetina y el sitosterol favorecen actividades analgésicas, antibacterianas, antiasmáticas, antipiréticas, protectoras del hígado,

---

relajantes musculares, contra dolores artríticos y antidiabéticos. Es diurética, purificadora de la sangre y activa la secreción de la bilis. Tónica y sudorífica. Si hay hipertensión es mejor consultar al médico. <sup>20</sup>

#### **E. Aspectos Farmacológicos**

Las lactonas sesquiterpénicas componentes del principio amargo han exhibido actividad hipoglucemiante en conejos normo glucémicos, pero no en aquellos con diabetes inducida por administración intra esofágica de alloxano. Al respecto, altas dosis de 500 mg/kg producen una significativa reducción de la glucemia, la cual retorna a cifras basales al cabo de 24 horas. El máximo descenso fue observado tras una dosis de 2 g/kg, el cual resulto ser equivalente al 65% del efecto producido por 500 mg/kg de tolbutamina. El mecanismo de acción de esta sustancia (sulfonilurea) se produce a través de una estimulación de las células  $\beta$  pancreáticas, estimándose que el diente de león actuaría de modo similar. <sup>21</sup>

La administración de infusiones de *Taraxacum officinale* en la ración alimenticia diaria (6.25% por peso) de ratas con diabetes inducida por estreptozotocina a lo largo de 25 días no produjo cambios significativos en los niveles de glucosa en sangre. Otro aspecto a tener en cuenta en un eventual efecto hipoglucemiante guarda relación con la presencia de inulina, polisacárido compuesto por una larga cadena de moléculas de fructosa repetidas, que actuarían previniendo las fluctuaciones de azúcar en sangre a la manera de un modulador metabólico. También hay que considerar los niveles de Cromo presentes en la infusión (1.35 ppm) o en el crecimiento (1.78 ppm) como coadyuvantes de los tratamientos para diabetes tipo II. <sup>21</sup>

Finalmente cabe consignar que el Diente de león forma parte de varias fórmulas herbales antidiabéticos. Una de ellas comercializada en Croacia (*Antidiabetis*), compuesta por el extracto etanólico de 10 hierbas medicinales, demostró efectos hipoglucemiantes en ratones diabéticos alloxanizados. <sup>21</sup>

---

### **3.3. DIABETES.**

#### **3.3.1. Historia**

La Diabetes Mellitus, era conocida antes de la era cristiana. Descubierta en Egipto en el siglo XV A.C. se describían señales que correspondían a la diabetes. <sup>22</sup>

Fue Areteo de Capadocia quien, en el siglo II de la era cristiana, le dio a esta afección el nombre de diabetes, que significa en griego correr a través, relatándose el signo más llamativo que es la eliminación exagerada de agua por el riñón, expresando que el agua entraba y salía del organismo del diabético sin fijarse en él. <sup>22</sup>

En siglo XI, Avicena confirma con exactitud de esa enfermedad no transmisible en su famoso Canon de medicina. <sup>22</sup>

Tomas Willis quien en 1679, realizó una descripción magistral de la diabetes, quedando, por su sintomatología como entidad clínica. Fue él quien, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de Diabetes Mellitus es decir sabor a miel. En el año de 1775 Dopson identificó la presencia de glucosa en la orina. Ya en ese tiempo Frank clasificó la diabetes en dos tipos: Diabetes Mellitus y diabetes insípida. <sup>22</sup>

El primer experimento ejecutado fue el metabolismo de los glúcidos realizado por Claude Bernard quien también descubrió, en 1848 el glucógeno hepático y provocó la aparición de glucosa en la orina. <sup>22</sup>

En la segunda mitad del siglo XIX, el clínico Bouchardat, señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el desarrollo de la diabetes. <sup>22</sup>

#### **3.3.2. Definición**

La Asociación Americana de Diabetes (AAD) ha definido la diabetes como el grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia del defecto de secreción de la insulina, de su acción o de ambos. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia a largo plazo, con un daño, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, el sistema nervioso y el sistema cardiovascular. <sup>23</sup>

La insulina es una hormona proteica segregada, en el hombre y los mamíferos, por las células beta de los islotes de Langerhans, 43 se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes por las células, 44 su estructura molecular está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: alfa con 21 aminoácidos y beta con 30 aminoácidos unidos por puentes disulfuro. 45 La liberación de insulina a la sangre para ejercer su acción endocrina se produce principalmente como respuesta al aumento de glucosa en la circulación. Su concentración en sangre es de 0.4 mg/mL. Después de comidas ricas en carbohidratos, esta cifra puede aumentar 3 a 4 veces, la vida media de la insulina en sangre es de 3 a 4 minutos. Diariamente el páncreas segrega a la sangre 1 a 2 mg de insulina. <sup>23</sup>

**Tabla N°1:** Asociación Americana de la Diabetes. Valores Normales de la Glicemia <sup>24</sup>

Clasificación	Glicemia Basal en Ayunas (mg/dL)	Glicemia Post Prandial (mg/dL)
Normal	70 – 99	< 140
Pre-diabetes	100 – 125	
Intolerancia a la Glucosa		140 – 199
Diabetes Mellitus	> ó = 126	>ó = 200

Fuente: Morales Taipe V., 2000

### 3.3.3. Clasificación de la diabetes mellitus

La clasificación clásica de la diabetes incluye dos grandes tipos: Diabetes mellitus insulino dependientes y diabetes mellitus no insulino dependientes. Sin embargo, actualmente se han acumulado nuevos conocimientos en los que se han identificado defectos a nivel de células, tejidos o funciones que están relacionados con la expresión de la enfermedad. <sup>25</sup>

Para efecto de nuestro estudio solo nos ocuparemos de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

---

## A. Diabetes mellitus tipo 1 ó insulino dependiente

Se trata de un proceso en la mayor parte de los casos de origen autoinmune. Cursa con destrucción de la célula beta pancreática, que conduce habitualmente a un déficit absoluto de insulina. Representa entre el 5-10% del número total de diabetes. Es la forma de presentación más frecuente de la DM durante la infancia y la juventud. La sospecha de DM tipo 1 se basa en la presentación aguda de síntomas como son la pérdida de peso, afectación general importante, cetosis e hiperglucemia.<sup>26</sup>

Si el Páncreas no sintetiza insulina, entonces no se sintetizan los transportadores de glucosa, defecto autoinmune de las células beta. Por tanto, ésta no puede ingresar en las células del cuerpo para ser utilizada.<sup>26</sup>

Este tipo de diabetes afecta por lo general a individuos menores de 20 años de edad (diabetes de inicio juvenil). Los pacientes presentan después de unos cuantos días o semanas de poliurea, polidipsea y pérdida de peso, con un aumento muy notable en las concentraciones de glucosa en suero. Los cuerpos cetónicos también aumentan debido a la notable carencia de insulina, lo que suele producir una acidosis grave que pone en peligro la vida (cetoacidosis diabética).<sup>26</sup>

### Clínica

- **Eliminación excesiva de orina y mucha sed:** Cuando un exceso de azúcar (glucosa) se acumula en la sangre, se elimina un exceso de líquidos de los tejidos orgánicos a través del riñón. La consecuencia es la sed, que hace beber más y orinar más de lo habitual.<sup>27</sup>
- **Hambre excesiva:** Sin disponer el organismo de la suficiente insulina para metabolizar la glucosa y proveer de energía a las células, los músculos y todos los tejidos orgánicos llegan a estar muy escasos de energía. La consecuencia es el hambre excesiva del paciente diabético, que persiste aún después de haber comido.<sup>27</sup>
- **Pérdida de peso:** A pesar de comer más de lo habitual para aliviar el hambre, se pierde peso, a veces con gran rapidez. Sin la energía que aporta la glucosa, los músculos y otros tejidos orgánicos adelgazan.<sup>27</sup>
- **Fatiga:** Las consecuencia de la escasez de energía en las células de los tejidos orgánicos es el cansancio físico y la irritabilidad.<sup>27</sup>



- **Visión borrosa:** Si los niveles de azúcar en la sangre son demasiado elevados (hiperglucemia) pueden disminuir los líquidos de los tejidos orgánicos, entre ellos los del cristalino, lo que puede condicionar dificultades en la visión. <sup>27</sup>

**Tabla N°2:** Características clínicas de los pacientes con DMT 1. <sup>28</sup>

Dato	DMT 1
Edad de comienzo	Generalmente < 20 años
Masa corporal	Reducida (atrofiada) o normal
Insulina plasmática	Reducida o ausente
Guagón plasmático	Elevado, se puede suprimir
Glucosa plasmática	Aumento
Sensibilidad a la insulina	Normal
Tratamiento	Insulina

Fuente: Gayton, Artur C, 2007.

### **Mecanismo Molecular De Diabetes**

La hormona insulina procede del páncreas, donde es elaborada por unas células aglomeradas en los islotes de Langerhans. Cuando se come, el páncreas libera insulina en la corriente sanguínea. Cuando la insulina circula por la sangre actúa como una llave que abriera unas microscópicas puertas que permitieran la entrada de la glucosa en el interior de las células: la consecuencia inmediata es que la actividad de la insulina hace descender el nivel de la glucosa circulante en la sangre o glucemia. Cuando el nivel de la glucemia desciende también desciende la secreción de insulina por el páncreas. <sup>29</sup>

La insulina ejerce sus efectos al enlazarse a receptores de insulina presentes en las superficies de las células blancas. Hay receptores de insulina en hígado, músculo y grasa que son los tejidos clásicos sensibles a la insulina responsable de la homeostasis del combustible. <sup>29</sup>

---

La insulina tiene numerosos efectos sobre el metabolismo energético en estos tejidos, su efecto global es la utilización coordinada de la glucosa, el almacenamiento de glucógeno, el almacenamiento de ácidos grasos y la síntesis de proteínas.<sup>29</sup>

**Tabla N°3:** Efecto de la insulina en la homeostasis energética.<sup>30</sup>

NUTRIENTES	EFEECTO DE LA INSULINA
CARBOHIDRATOS	Aumenta el transporte de glucosa Aumenta la síntesis de glucógeno Aumenta la glucólisis Inhibe la gluconeogénesis
GRASAS	Aumenta la actividad de la lipoproteínlipasa Aumenta el almacenamiento de grasa en los adipositos Inhibe la lipólisis (lipasa sensible a la hormona) Aumenta la síntesis de hepática de lipoproteínas Inhibe la oxidación de ácidos grasos
PROTEÍNAS	Aumenta la síntesis de proteínas Aumenta el transporte de aminoácidos

Fuente: Page y col 1998. Farmacología integrada. 1998.

La glucosa es la principal fuente de energía de las células de los músculos y de otros tejidos. El aporte de la necesaria glucosa procede de los alimentos y del hígado.<sup>31</sup>

Durante la digestión, la glucosa es absorbida por la mucosa intestinal y pasa a la sangre. En circunstancias normales, la glucosa llega al interior de las células con la ayuda de la hormona insulina.<sup>31</sup>

El hígado actúa como un órgano central para el almacenamiento y la manufactura de glucosa. Cuando bajan los niveles de insulina (por ejemplo, cuando uno lleva tiempo sin comer) el hígado libera la glucosa almacenada para mantener sus niveles dentro de la normalidad.<sup>31</sup>

En la diabetes tipo 1, es el sistema inmunitario (un sistema eminentemente defensivo) el que ataca y destruye a las células pancreáticas que producen la insulina (enfermedad por mecanismo autoinmunitario) la consecuencia es que el individuo con diabetes tipo 1 produce escasa o ninguna insulina, por lo que la glucosa, en lugar de ser transportada al interior de las células, se acumula en la corriente sanguínea (hiperglucemia).<sup>31</sup>

---

La causa exacta de la diabetes tipo 1 no es conocida, aunque se sospecha que puedan ser causas genéticas, mientras que es posible que la exposición a ciertos virus pueda desencadenar el proceso autoinmunitario. El riesgo de desarrollar una diabetes tipo 1 se incrementa si uno de los padres o un hermano padece este tipo de diabetes.<sup>31</sup>

### **Complicaciones a corto Plazo**

- Hiperglicemia (elevada concentración de azúcar en la sangre). La glicemia puede elevarse por muchas razones: comer demasiado, caer enfermo o no administrarse suficiente insulina. Una hiperglicemia persistente por encima de los 200 miligramos por decilitro necesita consulta urgente con el médico.<sup>32</sup>
- Cetoacidosis (aumento de los cuerpos cetónicos en la orina). Cuando las células del organismo se encuentran escasas de energía, el organismo inicia la demolición de las grasas para conseguir energía alternativa. Esta demolición de las grasas da origen a ácidos tóxicos conocidos como cetonas. Las consecuencias son: inapetencia, náuseas, vómitos, fiebre, dolor de estómago y un olor dulzón de fruta pasada de maduración en el aliento, sobre todo si la glicemia alcanza cifras superiores a los 250 miligramos por decilitro.<sup>32</sup>
- Hipoglicemia (baja concentración de azúcar en la sangre). La glicemia puede descender por muchas razones: saltarse una comida, hacer más actividad física.<sup>32</sup>

### **Complicaciones a largo Plazo**

- Enfermedad Cardiovascular. La diabetes tipo 1 incrementa significativamente el riesgo de padecer diversos problemas cardiovasculares, entre los que se incluyen: aterosclerosis con estrechez segmentaria de las arterias, hipertensión arterial, enfermedad coronaria con crisis anginosa (angina de pecho), ictus por accidente vascular cerebral. De hecho, el 75% de los pacientes con diabetes tipo 1 muere a causa de algún tipo de enfermedad cardiovascular.<sup>32</sup>
- Neuropatías (lesiones de los nervios periféricos). El exceso de azúcar en la sangre puede provocar lesiones en las paredes de los pequeños vasos (capilares) que irrigan los nervios, especialmente los de las extremidades inferiores. Estas lesiones se manifiestan por parestesias (sensación de hormiguillas en el territorio nervioso y/o

---

adormecimiento), quemazón o dolor, que habitualmente comienzan por los dedos de los pies y que ascienden poco a poco. En el hombre la lesión de los nervios periféricos puede ser responsable de una disfunción eréctil. <sup>32</sup>

- Nefropatía (lesión renal). La hiperglicemia lesiona primariamente los glomérulos renales, minúsculos ovillos de vasos que filtran la sangre, lo que conduce a una insuficiencia renal progresiva que puede exigir, al final de su evolución, el tratamiento con diálisis o trasplante. <sup>32</sup>
- Retinopatía Diabética (lesión de los vasos de la retina). La consecuencia es la ceguera. La diabetes tipo 1 también aumenta el riesgo de padecer cataratas y glaucoma. <sup>32</sup>
- Pie Diabético (lesiones en los pies). El escaso riego sanguíneo en las partes más periféricas o distales de los pies, provocado por las estenosis de los vasos sanguíneos a consecuencia de la aterosclerosis, hace que pequeñas lesiones accidentales evolucionen hacia graves infecciones. <sup>32</sup>
- Enfermedades de la piel. La diabetes tipo 1 hace a la piel más susceptible a las infecciones bacterianas y por hongos. <sup>32</sup>
- Osteoporosis. La diabetes tipo 1 se asocia con una disminución de la densidad mineral del hueso. <sup>32</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento efectivo es sólo con la administración de insulina. Consiste en realizar el reemplazo insulínico imitando en forma dinámica la secreción pancreática por lo que tendremos que utilizar dosis basales y pre-prandriales, aplicando diferentes esquemas terapéuticos adaptadas a las necesidades de cada individuo, mantener un peso saludable, comer alimentos también saludables y hacer ejercicio de forma programada. <sup>33, 34</sup>

El objetivo es mantener la glicemia en cifras tan normales como sea posible, para prevenir las complicaciones. <sup>34</sup>

- Control sistemático de la glicemia: dependiendo de la dosificación de la insulina, es necesario controlar la glicemia 4 o más veces al día. La glicemia puede modificarse como respuesta a las siguientes situaciones:
  - Alimentos: La glicemia se eleva de 1 a 2 horas después de las comidas. <sup>34</sup>

- 
- Actividad física: La actividad física desplaza a la glucosa al interior de las células, por lo que con el ejercicio baja su concentración en la sangre. Mientras más actividad física se haga, mayor es el descenso de la glicemia. Para compensar este descenso puede ser necesario disminuir la dosis de insulina antes de una actividad física no habitual. <sup>34</sup>
  - Medicación: Algunos medicamentos pueden afectar al nivel de la glicemia, por lo que deberán tenerse en cuenta a la hora de dosificar la insulina. <sup>34</sup>
  - Enfermedad: Durante un resfriado u otro tipo de enfermedad, el organismo puede liberar hormonas que hacen subir la glicemia. Esto puede requerir la modificación de la dosis de insulina. <sup>34</sup>
  - Alcohol: El alcohol puede subir o bajar el nivel de la glicemia dependiendo de la cantidad que se bebe y si al mismo tiempo se come. <sup>34</sup>
  - Estrés: Las hormonas producidas y liberadas en respuesta al estrés prolongado pueden interferir en la acción de la insulina. <sup>34</sup>
  - Fluctuaciones de niveles hormonales en la mujer: Durante el ciclo menstrual los niveles de la glicemia varían, en especial en la semana antes del periodo. <sup>34</sup>

## **B. Diabetes mellitus tipo 2 o insulino no dependiente**

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que dura toda la vida, caracterizada por altos niveles de azúcares en la sangre. Se presenta cuando el cuerpo no responde correctamente a la insulina, una hormona secretada por el páncreas. La diabetes mellitus tipo 2 es la forma más común de esta enfermedad. <sup>35</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente que la tipo 1, se presenta más en adultos, se vincula con aumento de la resistencia a los efectos de la insulina en sus sitios de acción, así como una disminución de la secreción de insulina por el páncreas, no se sabe con certeza si la lesión primaria es la liberación anormal de la insulina de la célula del islote o la resistencia a la insulina. <sup>35</sup>

Algunos investigadores establecen la hipótesis de que la resistencia a la insulina quizá sea la lesión primaria, lo cual produce en compensación un incremento en la secreción de insulina que por último no puede ser sostenida por el páncreas. Cuando el páncreas “se

agota” y no cubre las demandas de insulina, se produce diabetes clínica. Otros sugieren que la hiperinsulinemia, un defecto primario de la célula beta, tal vez inicie el proceso patológico. Las concentraciones altas de insulina, lo que conduce a resistencia a esta hormona y a la vía común final de agotamiento de la célula beta.<sup>35</sup>

Con frecuencia (85% de los casos) se vincula con obesidad, lo cual es otro factor que incrementa la resistencia a la insulina, puede presentarse también en personas delgadas, especialmente en los ancianos.<sup>35</sup>

Los antecedentes familiares y genéticos juegan un papel importante en la diabetes mellitus tipo 2. Un bajo nivel de actividad, una dieta deficiente y el peso excesivo (especialmente alrededor de la cintura) aumentan significativamente el riesgo de desarrollar este tipo de diabetes.<sup>35</sup>

**Tabla N°4:** Características clínicas de los pacientes con DMT2.<sup>28</sup>

Dato	DMT 2
Edad de comienzo	Generalmente > 40 años
Masa corporal	Obesidad
Insulina plasmática	Normal o elevada
Guagón plasmático	Elevado, resistente a la supresión
Glucosa plasmática	Aumento
Sensibilidad a la insulina	Reducción
Tratamiento	Adelgazamiento, tiazolidonas, metformina, sulfonilurias, insulina.

Fuente: Gayton, Artur C, 2007.

---

## **Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y papel de la insulino-resistencia**

La diabetes Mellitus es un trastorno metabólico de etiología heterogénea. Existe un componente hereditario muy claro, sin embargo, es posible que la anormalidad genética sea múltiple y distinta en cada grupo étnico. Así la identificación de genes asociados con el desarrollo de diabetes es particularmente difícil.<sup>36</sup>

La misma fisiopatología de la diabetes nos indica que la glucosa se encontrara en niveles muy elevados en sangre, por la deficiencia de insulina o por la incapacidad de esta para poderla llevar a las células (resistencia a la insulina). Esa glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina, glucosiladola.<sup>36</sup>

La disfunción de la Célula  $\beta$  y la resistencia a la insulina son las dos alteraciones que se identifican en los pacientes diabéticos mellitus tipo 2. Para el momento que se diagnostica un paciente con hiperglicemia, ya se pueden reconocer ambos eventos.<sup>36</sup>

La progresión desde la tolerancia normal hasta la diabetes es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula que incluyen defectos en la secreción de la insulina, en la conversión de proinsulina a insulina y depósito de amiloidea en los islotes.<sup>36</sup>

### **Patogenia de Diabetes Mellitus Tipo 2.**

A pesar de lo mucho que se ha progresado en los últimos años en su conocimiento, la Patógena de la diabetes tipo 2 sigue siendo enigmática. No existen pruebas de que en ella intervenga ningún mecanismo auto inmunitario. Está claro que la forma de vida desempeña un papel importante, como lo demuestra la obesidad. No obstante, los factores genéticos son incluso más importantes que en la diabetes tipo 1.<sup>37</sup>

En los gemelos homocigóticos, la concordancia oscila del 60 al 80%. En los parientes de primer grado de los pacientes con diabetes tipo 2 (y en los gemelos no homocigóticos), el riesgo de desarrollar la enfermedad es del 20-40%, mientras que la cifra cae a 5-7% en la población en general.<sup>37</sup>

A diferencia de la diabetes tipo 1, en la de tipo 2 no existe relación alguna con los genes HLA. Por el contrario los estudios epidemiológicos indican que la diabetes de tipo 2

---

parecer ser el resultado de un conjunto de múltiples defectos o polimorfismos genéticos, cada uno de los cuales aportan su propio riesgo y es modificado por los factores ambientales.<sup>37</sup>

El cuerpo está compuesto por millones de células que necesitan glucosa para vivir.<sup>37</sup>

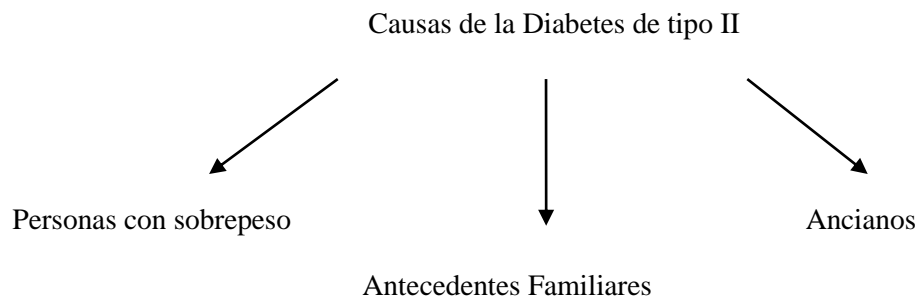
Los alimentos ingeridos se convierten en Glucosa, la cual llega a las células a través de la sangre.<sup>37</sup>

**Para que la glucosa entre en la célula son necesarias 2 condiciones:**<sup>37</sup>

1. Que las células tengan suficientes receptores.
2. Que la insulina sea capaz de abrir los receptores de las células.

Si los receptores de insulina son inactivos la insulina no puede acoplarse. Defecto No Inmune de las células betas en presencia de resistencia a insulina. Por lo tanto: la glucosa no puede ingresar en las células y ser utilizada: Diabetes Mellitus Tipo 2 o No Insulinodependiente.<sup>37</sup>

Diabetes tipo 2 en adultos jóvenes, y aún en niños.<sup>37</sup>



### **Causas Incidencias y Factores de Riesgo.**

La diabetes es causada por un problema en la forma en que el cuerpo produce o utiliza la insulina. La insulina es necesaria para mover la glucosa (azúcar en la sangre) hasta las células, donde está se usa como fuente de energía.<sup>38</sup>

Si la glucosa no entra en las células, el cuerpo no puede utilizarla para producir energía. Entonces queda demasiada glucosa en la sangre, lo que causa los síntomas de la diabetes.<sup>38</sup>



---

Resistencia a la insulina significa que la insulina producida por el páncreas no puede entrar en las células grasas y musculares para producir energía. Dado que las células no están recibiendo la insulina que necesitan, el páncreas cada vez más. Con el tiempo se acumulan niveles anormalmente altos de azúcar en la sangre, una situación llamada hiperglucemia. Muchas personas con resistencia a la insulina tienen hiperglucemia y niveles altos de insulina en la sangre al mismo tiempo. Las personas con sobrepeso tienen mayor riesgo de padecer resistencia a la insulina por que la grasa interfiere con la capacidad del cuerpo a usarla. <sup>38</sup>

Por lo general la diabetes tipo 2 se desarrolla gradualmente. La mayoría de las personas con esta enfermedad tienen sobrepeso en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la diabetes tipo 2 puede presentarse también en personas delgadas, especialmente en los ancianos. <sup>38</sup>

Los antecedentes familiares y la genética juegan un papel importante en la diabetes tipo 2. Un bajo nivel de actividad, una dieta deficiente y el peso excesivo (especialmente alrededor de la cintura) aumentan significativamente el riesgo de desarrollar este tipo de diabetes. <sup>56</sup>

**Entre otros factores de riesgo están los siguientes:** <sup>38</sup>

- Raza/etnia las poblaciones de afroamericanos, hispanoamericanos e indígenas americanos tienen alto índice de diabetes.
- Edad superior a los 45 años.
- Intolerancia a la glucosa identificada previamente por el médico.
- Presión Arterial Alta.
- Colesterol HDL de menos 35 mg/dL o niveles de triglicéridos superiores a 250 mg/dL.
- Antecedentes de Diabetes Gestacional.

**Síntomas** <sup>39</sup>

- ✓ Pérdida de peso
- ✓ Urticaria
- ✓ Sedintensa (Polidipsia)
- ✓ Cansancio
- ✓ Hambre extrema (Polifagia)

- 
- ✓ Orina excesiva (Poliuria)

Con frecuencia, las personas con diabetes tipo 2 no presentan síntoma alguno. En caso de presentarse síntomas, estos otros pueden ser: <sup>39</sup>

- ✓ Visión Borrosa
- ✓ Dolor Abdominal
- ✓ Hormigueo o adormecimiento de manos y pies, úlceras o heridas que cicatrizan lentamente.

### **Signos y Exámenes.**

La diabetes mellitus tipo 2 se diagnostica con los siguientes exámenes de sangre:

1. Nivel de Glucosa en la Sangre en Ayunas: se diagnostica diabetes si el resultado es mayor de 126 mg/dl en dos oportunidades. <sup>40</sup>
2. Nivel de Glucosa en la Sangre Aleatoria (sin Ayunar): se sospecha la existencia de diabetes sin los niveles son superiores a 200 mg/dl y están acompañados por los síntomas típicos de aumento de sed, micción y fatiga. (Este examen se debe confirmar con una prueba de glucemia en ayunas). <sup>40</sup>
3. Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral: se diagnostica diabetes si el nivel de glucosa es superior a 200 mg/dl luego de 2 horas. <sup>40</sup>
4. Test de Tolerancia a la Glucosa: (75g de glucosa/ 375 ml agua) es positiva con cifras > 140 a las 2 horas. <sup>40</sup>

### **Tratamiento**

Los primeros objetivos son eliminar los síntomas y estabilizar los niveles de glucosa en la sangre. Los objetivos permanentes son prolongar la vida y prevenir complicaciones a largo plazo. El tratamiento principal para la diabetes de tipo 2 es el ejercicio y la dieta. <sup>41</sup>

Tanto en los diabéticos tipo 1 como en la tipo 2, como en la gestacional, el objetivo del tratamiento es restaurar los niveles glucémicos normales, entre 70 y 105 mg/dl. En la diabetes tipo 1 y en la diabetes gestacional se aplica un tratamiento sustitutivo de insulina o análogos de la insulina. <sup>41</sup>

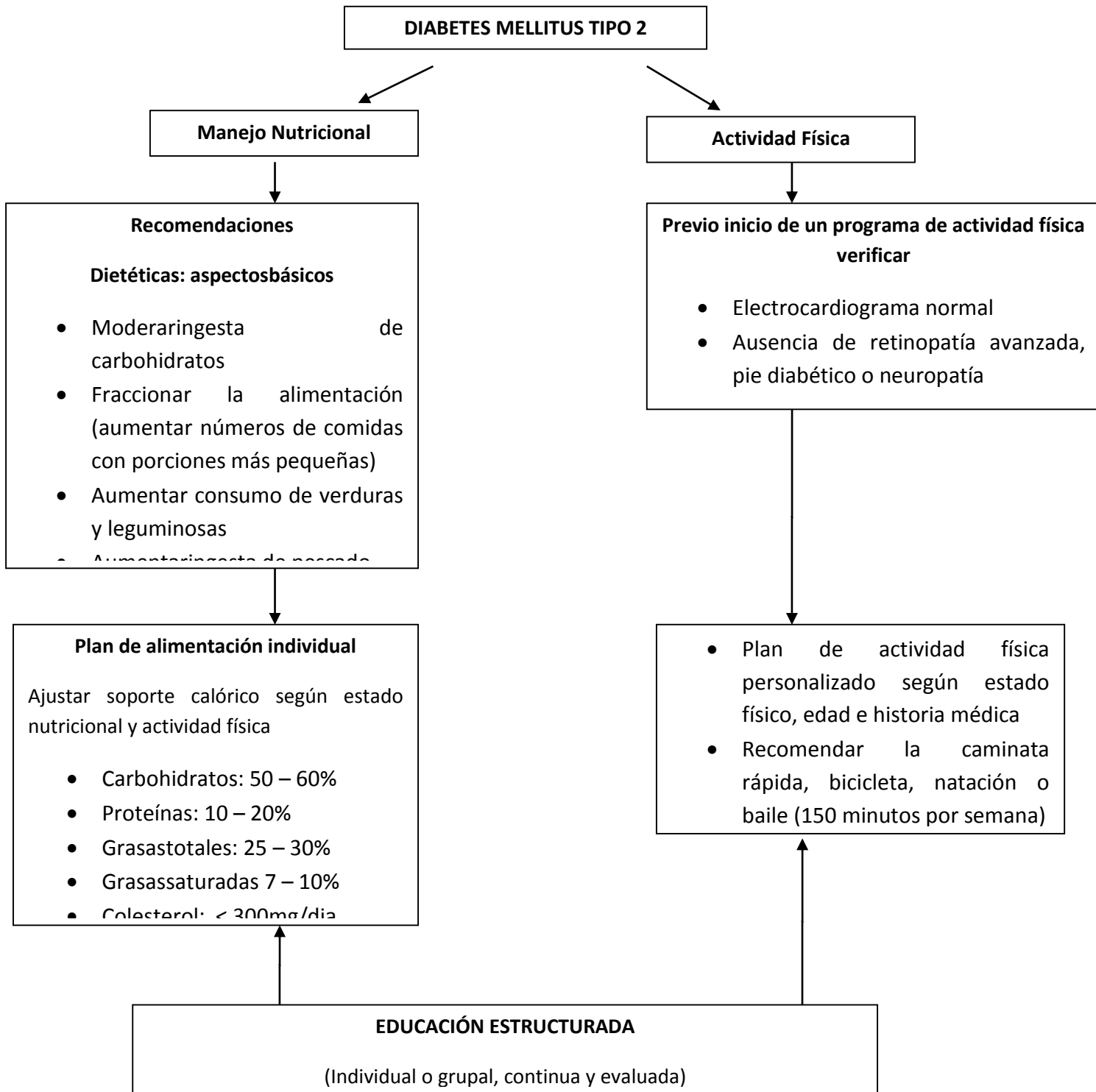
---

En la diabetes tipo 2 puede aplicarse un tratamiento sustitutivo de insulina o análogos, o bien, un tratamiento con antidiabéticos orales.<sup>41</sup>

La dieta y el ejercicio se recomiendan, a menudo, a los enfermos con diabetes mellitus tipo 2, con la idea de que adelgacen y que revierta la resistencia a la insulina. Si estas medidas fracasan, se puede administrar fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina o estimulen su producción de insulina por el páncreas.<sup>41</sup>

Para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se emplean medidas no farmacológicas y farmacológicas. Las medidas no farmacológicas están orientadas al manejo nutricional y a la actividad física como se muestra en el Grafico N° 01.<sup>41</sup>

**Grafico N°1:** Tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2.



Fuente: Centro de Información del medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, 2004.

---

### **3.3.4. Formas de consumo de glucemia.**

A la glucosa, también se la conoce como “azúcar sanguínea”, ya el 95% de hidratos de carbono consumidos son transformados, por el hígado en glucosa. La principal fuente de energía son los carbohidratos, en una dieta normal los principales son almidones consumidos son amilopectina, la amilosa, glucógeno, que varían según el individuo.<sup>42</sup>

### **3.3.5. Absorción y transporte de glucemia a la sangre.**

El Yeyuno proximal, duodeno poseen la mayor capacidad para absorber los azúcares, la glucosa y galactosa compiten entre sí por un mecanismo de co-transporte acompañados con Na<sup>+</sup>, denominado SGTL1, mientras que la fructosa tiene un transportador específico el GLUT5, de la familia transportadores GLUT. Una vez dentro de las células estos tres monosacáridos son transportados al intestino por un transportador común el GLUT<sub>2</sub>, ubicado en la membrana plasmática basal, luego difunden a los capilares sanguíneos.<sup>42</sup>

## **3.4. INSULINA**

### **3.4.1. Biosíntesis, Regulación y Secreción de Insulina.**

Gen que codifica la insulina se encuentra en brazo corto del cromosoma 11, esta se sintetiza en el retículo endoplásmico de las células β como preprohormona, la preproinsulina contiene un péptido señal constituido por 23 aminoácido, el cual es retirado al ingresar al retículo endoplásmico, enseguida la molécula se pliega y se producen los enlaces bisulfuro para formar la proinsulina, esta es transportada al aparato de Golgi donde tiene lugar la proteólisis y el empaquetamiento en gránulos secretores.<sup>43</sup>

La regulación de la secreción de la insulina está, controlada principalmente por una relación de retroalimentación con el aporte de nutrientes. Cuando la participación de los mismos es abundante se secreta insulina en respuesta a su llegada, y esto tiene como fin su utilización conservando los endógenos.<sup>43</sup>

La molécula reguladora fundamental es la glucosa. Con concentraciones plasmáticas de 50 mg/dL no se segrega nada de insulina, mientras que con una concentración de 250mg/dL la degranulación es máxima.<sup>43</sup>

---

La secreción de insulina es pulsátil y bifásica. Ante una breve exposición de las células  $\beta$  a la glucosa se produce una liberación rápida pero sin embargo si la exposición es continua se produce una liberación de los gránulos prefabricados y posteriormente una síntesis “de novo”.<sup>43</sup>

### **3.4.2. Mecanismo de Acción de la Insulina**

La insulina se une a un receptor específico de membrana, un heterotetramero compuesto por dos dímeros: una subunidad alfa, de ubicación extracelular, que posee el dominio de unión para la insulina, y una subunidad beta, que es intracelular y posee la actividad intrínseca de tirosin-quinasa.<sup>44</sup>

La tirosin-quinasa se activa por autofosforilación en un residuo de tirosina específico; esto induce la fosforilación de sustratos intracelulares del receptor de la insulina, los que actúan como moléculas puente para la señal que inicia la cascada de efectos de la hormona, incluso el transporte de glucosa y las vías metabólicas relacionadas con la síntesis de glicógeno y de lípidos. También se activa la vía relacionada con los efectos de la insulina, fundamentalmente la transcripción de factores y la síntesis de proteínas, que se relacionan con el crecimiento celular.<sup>44</sup>

### **3.4.3. Efecto de la insulina sobre los Hidratos de Carbono.**

Luego de una ingesta alimentaria rica en carbohidratos, se provoca una rápida secreción de insulina, que causa captación, utilización y almacenamiento de glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, especialmente el hígado, el músculo.<sup>44</sup>

### **3.4.4. Efecto de la insulina en el músculo.**

El músculo en condiciones de reposo no depende de glucosa para obtener energía, sino de los ácidos grasos, pero sin embargo hay dos situaciones donde el músculo utiliza grandes cantidades de glucosa.<sup>44</sup>

Una de ellas el ejercicio moderado, donde las fibras musculares se hacen naturalmente permeables a la glucosa incluso en ausencia de insulina. Otra es a las pocas horas de una

---

gran ingesta de hidratos de carbono, donde la concentración de insulina es elevada para producir un rápido ingreso de glucosa al miocito.<sup>44</sup>

Los efectos de la insulina sobre el músculo son la captación de glucosa en altas concentraciones y su almacenamiento como glucógeno.<sup>44</sup>

### **3.4.5. Efecto de la insulina en el hígado.**

Los efectos de la insulina a nivel hepático es promover la captación de glucosa y su almacenamiento en forma de glucógeno. Esto comprende varias etapas.<sup>44</sup>

- La insulina inactiva, a la fosforilasa hepática, enzima que degrada glucógeno a glucosa.<sup>44</sup>
- Facilita la entrada de glucosa a los hepatocitos por aumento de la actividad de la glucokinasa.<sup>44</sup>
- Promueve la síntesis de glucógeno por inducción del glucógeno sintetasa.<sup>44</sup>
- Inhibición de la glucosa-6- fosfatasa.<sup>44</sup>

Luego de concluir una ingesta alimentaria correspondiente, la glucosa comienza a disminuir, para lo cual se produce algunos acontecimientos.<sup>44</sup>

- Activación de la fosforilasa hepática.<sup>44</sup>
- Activación de la glucosa-6- fosfatasa.<sup>44</sup>
- Inhibición del glucógeno sintetasa.<sup>44</sup>

El hígado capta la glucosa cuando se encuentra en grandes cantidades en la sangre, por efecto de la insulina, y esto lo devuelve cuando las concentraciones están en niveles bajas, el 60% de glucosa se almacena en este órgano como glucógeno formando el principal reservorio de este carbohidrato en el organismo.<sup>44</sup>

Otros efectos de la insulina es promover el anabolismo proteico inhibiendo el catabolismo, regulación plasmática de cationes y aniones, inhibe la lipólisis de los triglicéridos almacenados al actuar sobre la lipasa una hormona sensible.<sup>44</sup>

---

### **3.4.6. Insulino Resistencia.**

Ocurre cuando los tejidos no responden a la acción de la insulina y la glucosa no es captada por las células. <sup>45</sup>

- Mayor dificultad de la glucosa para entrar a las células. <sup>45</sup>
- Como compensación, inicialmente se produce más insulina. <sup>45</sup>
- Posteriormente se desarrolla hiperinsulinemia e hiperglucemia. <sup>45</sup>

## **3.5. ANTIDIABETICOS ORALES**

### **3.5.1. Insulino secretores**

#### **Sulfonilureas**

Presenta un efecto hipoglicemiante agudo, por su acción sobre los canales de potasio dependientes de ATP de la célula beta pancreática para la secreción de insulina y en consecuencia produce un efecto hipoglucemiante, al potenciar la acción de la insulina, por aumento en el número de receptores insulínicos así mejorando su unión a estos receptores en los tejidos sensibles. <sup>46</sup>

Las Sulfonilureas están clasificadas en generales distintas, conforme a las características farmacodinámicas estas son: <sup>46</sup>

- Primera generación: clorpropamida, tulbotamida, tolazolamida, acetohexamida.
- Segunda generación: glicacida, glipizida, glibenclamida, gliquidona, glisentida.
- Tercera generación: glimepirida.

### **3.5.2. Insulinos sensibilizadores**

- Biguanidas. <sup>46</sup>
- Tiazoldinedionas. <sup>46</sup>

### **3.5.3. Inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos.**

- Inhibidores alfa glucosidasas intestinal (acarbose-miglitol). <sup>46</sup>



---

### **3.6. GLIBENCLAMIDA 5 mg.**

La glibenclamida es un antidiabético oral del grupo de la sulfonilureas. Este medicamento se utiliza para tratar la diabetes cuando en la enfermedad no se pueden controlar adecuadamente solo con la dieta y el ejercicio físico y no es necesaria la utilización de la insulina.<sup>47</sup>

#### **3.6.1. Mecanismo de acción.**

Derivado de la sulfonilurea. Promueve el aumento de la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes del páncreas mediante un mecanismo no definido. Disminuye la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática. Al parecer aumenta la sensibilidad a la insulina de los tejidos extra pancreáticos. Se produce una disminución de la glicemia solo en aquellos pacientes capaces de sintetizar insulina por las células beta pero parece potenciar su liberación desde las células pancreáticas. Su vida media es de 10 horas, el tiempo hasta la concentración máxima es de 4 horas; la absorción es rápida y su unión a las proteínas es muy elevada (90%). Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan en 50% y el resto por el riñón.<sup>47</sup>

#### **3.6.2. Farmacocinética.**

Administrada por vía oral se absorbe rápidamente en un 70-90% las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 2-4 horas.<sup>47</sup>

- La administración con los alimentos no influyen significativamente la absorción.
- Su vida media es de aproximadamente 5 horas, luego de la administración oral.
- Su pico máximo alcanza a las 2-4 horas posteriores a su administración.
- La glibenclamida se une a las proteínas plasmáticas en 98%.
- La concentración hipoglucemiante límite es de 30-50 mg/ml, pero no existe unarelación directa entre la tasa plasmática y el efecto hipoglucemiante.
- Se excreta por la orina, siendo la mitad excretada dentro de las primeras 6 horas y resto dentro de las siguientes 24 horas.

- 
- También se excreta por heces y bilis.
  - La glibenclamida no se acumula en concentraciones importantes en ningún órgano, tampoco en la sangre luego de administrar el fármaco repetidamente en pacientes con función normal.
  - Atraviesa la barrera placentaria en proporciones mínimas.

### **3.7. ALLOXANO**

El alloxano es una sustancia química capaz de provocar diabetes en animales de experimentación. Aunque desde hace años se conoce la actividad diabetogénica de esta sustancia el mecanismo de acción es aún desconocido algunas evidencias indican que el efecto del alloxano es mediado por una interacción a nivel de membrana en la célula beta.<sup>48, 49</sup>

Otros estudios en los que se ha utilizado alloxano marcada con <sup>14</sup>C revelan que hay una alta afinidad de esta sustancia por la membrana celular, lo que ocasiona alteraciones en su permeabilidad, lo cual puede explicar, en parte la necrosis selectiva observada en las células beta del islote pancreático, Se ha postulado que el alloxano produce una masiva reducción en la liberación de insulina por la destrucción selectiva de las células beta de los islotes de langerhans que han sido atribuidas a la generación de radicales libres tóxicos que inducen ruptura del ADN.<sup>49</sup>

### **3.8. Modelos para inducir Diabetes Mellitus en animales de Experimentación.**

La inducción de la diabetes se ha logrado por medio de diversas técnicas. En 1889, Von Mering y Minkowski produjeron diabetes experimental en perros mediante la remoción quirúrgica del páncreas. Desde entonces, la pancreatectomía total se usa en muchas especies, con el propósito de crear modelos experimentales. En carnívoros como el perro y el gato se presenta un síndrome diabético clínicamente inestable. En omnívoros y herbívoros como conejos, cabras, cerdos, ovinos, monos, aves y peces solo se presenta un estado diabético caracterizado por glucosuria moderada y acetonuria variable.<sup>50, 51</sup>

---

## **A Modelos de la Diabetes Mellitus T2.**

Se sabe que los modelos animales utilizados en las investigaciones sobre la diabetes mellitus tipo 2, ayudan al estudio de los mecanismos patogénicos que conducen a la presentación de esta enfermedad, acompañada de severa o moderada hiperglucemia, intolerancia a la glucosa y otras alteraciones metabólicas relacionadas con la misma, y dan la oportunidad de explorar nuevos tratamientos. Estos modelos de DM2 pueden presentarse espontáneamente, según la expresión en ellos de diversas alteraciones genéticas; también pueden ser inducidos de forma experimental, en laboratorios y, en ocasiones, se combinan ambas causas.<sup>51</sup>

## **B BIOMODELOS ESPONTÁNEOS**

La descripción de los biomodelos de esta categoría se hará atendiendo a una clasificación más práctica, según la naturaleza del síndrome.<sup>51</sup>

## **C DM2 Con Hiperglucemia Severa**

Se caracteriza por una hiperglucemia inicialmente moderada, pero que con el tiempo se va tornando severa (>360 mg/dL). Se acompaña de hiperinsulinemia, pérdida de peso y, en ocasiones, cetosis. Algunos de estos animales pueden requerir eventualmente insulina. Diversos factores genéticos y ambientales –edad, alimentación, cautiverio– influyen en la forma de manifestación de este síndrome, el cual ha sido estudiado en distintos modelos animales, en especial, en roedores obesos. En la tabla N° 06, se exponen algunos Biomodelos, elegidos para las investigaciones al respecto.<sup>51</sup>

**Tabla N°5:** Algunos modelos animales que desarrollan DM2 y severa hiperglucemia.

Especie	Líneas
Ratón	db/db (mutante) C57BL/KsJ <i>Spiny</i> ( <i>Acomyscirimus</i> ).
Rata	Sand, (Psammomysobesus) fa/fa OLEFT ( <i>Otsuka Long -Evans Tokushima Fatty</i> ) Obesa BBZ/ Wor.
Hámster	H. chino ( <i>Cricetusgriseus</i> ) H. húngaro ( <i>Phodopussungorus</i> ) H sudafricano ( <i>Mysteomysalbicaidatus</i> ).

Fuente: Acta Endocrinológica, 1978.

### D DM2 Con Hiperglucemia Moderada

Se caracteriza por una hiperglucemia moderada (<20mmol/L) y ausencia de cetosis, comúnmente se asocia a obesidad, hiperfagia, hiperplasia de las células  $\beta$ , hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. En la tabla N° 07 se exponen algunos Biomodelos elegidos para las investigaciones al respecto. <sup>52, 53</sup>

**Tabla N°6:** Algunos modelos animales que desarrollan DM2 y moderada hiperglucemia

Especie	Líneas
Rata	Machos Wky obesos
	Machos Wistar WBN/Kob
	Machos ZDF
	SHR/Ncp (hipertensiva corpulenta)
	Japonés KK
	Machos Bristol CBA/Ca.
Ratón	Obeso (ob) C57BL/6J ,VSTOCK,
	Obeso amarillo (AY, AVY,AIY)
	Tuco -Tuco CtenomysTalarum
	Hibrido Wellesley.

Fuente: Insulin action and age. Diabetes, 1996.

---

## E Disminución de la Tolerancia a la Glucosa

Este fenómeno se puede deber a una disminución de la secreción o de la acción de la insulina, o ambas. El modelo es la rata obesa Zucker fa/fa que presenta intolerancia a la glucosa y obesidad, pero sin diabetes manifiesta. En la tabla N° 08 se describen algunos modelos que se escogen para estudios al respecto. <sup>53</sup>

**Tabla N°7:** Algunos modelos animales que desarrollan DM2 e intolerancia a la glucosa

Especie	Líneas
Ratas y ratones	Envejecidas.
Ratas	BHE (bureau of home economicos)
	Zucker obesas (fa/fa).
Ratones	No diabéticos (no obeso no insulinoresistente).

Fuente: Acta Endocrinológica, 1978.

### 3.9. Administración de sustancias químicas y métodos quirúrgicos

La administración de estreptozotocina (STZ) o Alloxano, en altas dosis, induce severa insulino deficiencia y hasta cetosis, mientras que las bajas dosis causan una parcial reducción de la masa de células  $\beta$ , lo cual puede aprovecharse para producir un estado diabético sin tendencia a la cetosis. La STZ es preferida por su mayor acción citotóxica, pero la sensibilidad varía según la especie animal, la línea, el sexo, la edad y el estado nutricional. En los recién nacidos, ambas sustancias pueden ser inyectadas alternativamente. Cuando se administran durante la primera semana de vida, provocan la enfermedad tardíamente. Si la STZ es inoculada por vía intravenosa (100 mg/kg) el primer día del nacimiento, las células  $\beta$  se destruyen aunque aproximadamente la mitad se regenera gradualmente. En relación con los métodos quirúrgicos, la pancreatectomía parcial puede provocar un estado de diabetes hipoinsulinémica. Se debe extirpar aproximadamente el 90 % de la glándula para lograr un incremento estable y moderado de la glucemia. <sup>54</sup>

**4.1. Vegetal****4.1.1. Población Vegetal**

Constituida por el Suplemento Alimenticio "Diab" de Laboratorios Bio naturista, que están compuestas por los siguientes extractos de especies vegetales: Geranium ayavacense "Pasuchaca" (20%), Notholaena nivea "Cuti-Cuti" (10%), Smallanthus sonchifolius "Yacón" (20%), Juglans regia "Nogal" (5%), Asteraceae cynarascolymus "Alcachofa" (10%) y Taraxacum officinale weber "Diente de león" (5%) y excipientes (30%).

**4.1.2. Muestra Vegetal**

Están constituida por las capsulas de Suplemento Alimenticio "Diab" de Laboratorios Bio naturista, dosificadas según peso corporal de los animales de experimentación.

Fueron adquiridos Obtenidas en el establecimiento "Mundo Natural", ubicado en la calle Arica 815 del Distrito de Iquitos, Provincia de Maynas del Departamento de Loreto.

Criterios de inclusión de la muestra vegetal

- Capsulas Diab en buen estado de conservación.
- Capsulas Diab vigente y sellado.

Criterios de exclusión de la muestra vegetal

- Capsulas Diab en mal estado.
- Capsulas Diab vencidos o alterados.

**4.2. Animal**

---

#### **4.2.1. Población Animal**

La población animal fueron constituida por ratas albinas *Rattus norvegicus* cepa Holtzmann, sexo macho, con un peso promedio de 160-200g procedentes del médico veterinario Carlos Alberto Juárez Bazán, con sede en Iquitos, con certificado de salud, y albergadas en las instalaciones del bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. ipo experimental.

#### **4.2.2. Muestra Animal**

La muestra animal fue conformada por un conjunto de 40 ratas albinas, cepa Holtzmann, machos; elegidos al azar, los cuales fueron distribuidos en 4 grupos experimentales (10 ratas albinas machos por cada grupo). Las ratas fueron sometidas a condiciones de aclimatación y acondicionamiento por 7 días, con la finalidad de que se adapten a su entorno ambiental; además durante este periodo estuvieron bajo observación permanente.

Según el siguiente esquema:

- Grupo I (Control negativo): Ratas con hiperglicemia experimental inducida con solución de Alloxano al 5 % a una dosis de 135 mg/kg/p.c. y tratadas con agua destilada 10 ml. Sin tratamiento.
- Grupo II (Control positivo): Ratas con hiperglucemia experimental inducida con solución de Alloxano al 5 % a una dosis de 135 mg/kg/p.c. y tratados con Glibenclamida 5 mg.
- Grupo III (Muestra problema): Ratas con hiperglucemia experimental inducida con solución de Alloxano al 5 % a una dosis de 135 mg/kg/p.c. y tratadas con suplemento alimenticio “Capsula Diab” a dosis de 100 mg/ kg de peso corporal.
- Grupo IV. (Muestra problema): Ratas con hiperglucemia experimental inducida con solución de Alloxano al 5% a una dosis de 135 mg/kg/ y tratadas con suplemento alimenticio “Capsula Diab” a dosis de 200 mg/ kg de peso corporal.

**4.3.Muestreo:** Al azar no probabilístico.

---

#### **4.4. Criterios de inclusión de la Muestra animal**

- Animales de experimentación certificadas por el médico veterinario Carlos Alberto Juárez Bazán con sede en Iquitos.
- Animales de experimentación de sexo macho con peso corporal de 160 – 250g.
- Animales de experimentación que presentaron el parámetro bioquímico de glucosa normal.



---

## **CAPÍTULO V**

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

La presente investigación se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio de la facultad de farmacia, haciendo uso de sus equipos del laboratorio para el experimento que se realizó en Nina Rumi, distrito San Juan Bautista, provincia Maynas.

### **5.1. Materiales**

#### **5.1.1. Material Vegetal**

Suplemento alimenticio “Capsula Diab”; a dosis según ensayo preliminar.

#### **5.1.2. Material Animal**

Ratas albinas, cepa Holtzmann, sexo macho.

### **5.2. Equipos**

- Espectrofotómetro: Wiener Lab. Metrolab 1600 DR.
- Congeladora: Friolux de 120 lt.
- Baño maría. Selecta Precistern.
- Estufa.
- Cocina eléctrica.
- Balanza analítica. Mettler Toledo AG 204
- Balanza digital: Metler Toledo AG 204
- Centrifugadora: Pselecta Mixtasel
- Micro hematocrit Centrifuge Model: SH120-1

### **5.3. Materiales de laboratorio**

- Cánula intragástrica.
- Jeringas descartables 1 ml.
- Agujas descartables N° 25.
- Vasos de precipitado 25 ml.

- 
- Probetas.
  - Hoja de bisturí.
  - Cronómetro digital.
  - Tubos de ensayo.
  - Gradilla metálica.
  - Micro pipetas.
  - Tips de 10 ul.
  - Tips de 20 ul.
  - Tips de 1000 ul.
  - Guantes quirúrgicos N° 7.
  - Tijeras quirúrgicas.
  - Kit de cirugía menor.
  - Algodón hidrófilo.
  - Espátula mediana.
  - Marcador de vidrio.
  - Mascarillas descartables.
  - Papel toalla.
  - Embudos.
  - Papel filtro.
  - Mortero y pilón.
  - Soporte Universal.
  - Ollas medianas.
  - Bandejas plásticas con tapa de malla.
  - Metálica y viruta.

#### **5.4.Drogas y Reactivos**

- Glibenclamida.
- Set de Glicemia enzimática (Human).
- Reactivo de Alloxano (ALDRICH CHEMISTRY).
- Alcohol medicinal.
- Violeta de genciana.

#### **5.5.Métodos**

##### **5.5.1. Tipo de investigación**

Se empleó un enfoque cuantitativo experimental y longitudinal.

- Cuantitativo: Porque se realizó a través de medición de la actividad hipoglucemiante del tipo “casos y controles”.
- Experimental: Se realizó comparaciones de la variable independiente entre los grupos experimentales y de control.
- Longitudinal: Se estudiaron las variables a lo largo del tiempo durante el periodo de investigación.

---

### **5.5.2. Diseño experimental de la investigación**

El modelo experimental indicado son las ratas albinas *Rattus norvegicus* de 160 - 250g sexo macho; los cuales se formaron en 4 grupos de 10 animales cada uno.

La primera muestra de sangre fue para determinar el valor de la glicemia basal de los animales; posterior al ayuno de 12 horas. La muestra de sangre se tomó de la vena caudal, la misma que fue recogida en capilares con heparina de 75 uL de volumen, y luego fue procesado con el método de Glucosa Oxidasa.

Se inoculó vía intraperitoneal, una solución de Alloxano al 5% a dosis de 135 mg/kg de peso corporal de la rata para inducirles diabetes experimental.

Transcurrido las 48 horas posterior a la administración de Alloxano, se procedió a otra toma de muestra de sangre de la vena caudal previo ayuno de 12 horas, con el propósito de evitar alteraciones en los niveles de hiperglicemia y excluir a los animales que no presentan dicha alteración, se tomó como valor mínimo 110 mg/dL. A la hora de la toma de muestra de sangre, se administró el extracto del Suplemento Alimenticio Capsula Diab a la dosis aproximada de 100 y 200 mg/Kg de peso corporal y del control positivo, respectivamente.

Posterior a esto se extrae las muestras de sangre a 1, 3, 6, 12 y 24 horas para realizar las comparaciones respectivas.

**Tabla N°8:** Distribución de los grupos experimentales.

GRUPOS DE ESTUDIO	DOSIS Y/O VOLUMENES	N° DE ANIMALES	VIA DE ADMINISTRACION
CONTROL NEGATIVO (Agua destilada)	3 ml	10 por grupo	Oral
CONTROL POSITIVO (Glibenclamida 10mg)	10 mg/Kg de peso corporal	10 por grupo	Oral
CONTROL MUESTRA ( <i>Cap. Diab</i> )	100 mg/Kg de peso corporal	10 por grupo	Oral
CONTROL MUESTRA ( <i>Cap. Diab</i> )	200 mg/Kg de peso corporal	10 por grupo	Oral

Fuente: Autores

### 5.5.3. Evaluación de la actividad hipoglucemiante

#### a) Animales de ensayo

Los animales fueron sometidos a condiciones de aclimatación y acondicionamiento, con la finalidad de que se adapten a su entorno ambiental; además durante éste período estuvieron bajo observación permanente. Los animales que presentaron alguna alteración funcional fueron rechazados. Los mismos se repartieron al azar en los lotes tratados y los de control

---

según el criterio de inclusión; luego se asignaron a cada animal un número y una marca para su identificación.

#### **b) Tratamiento de los grupos experimentales**

La vía de administración fue la oral, por ser la propuesta para el uso en humanos y técnicamente la de mayor utilidad, se administra mediante intubación intragástrica, si esto no es posible, tener en cuenta otras vías, como la intraperitoneal, endovenosa, dérmica y otras. Volumen máximo a administrar: 3 mL/100g de peso corporal. En la dosificación se establecieron 2 niveles de dosis.

Los animales se distribuyeron, al azar mediante el siguiente esquema:

- Grupo control positivo: Glibenclamida 10 mg;
- Grupo muestra: Extracto del Suplemento Alimenticio Capsula Diab a dosis de 100 y 200 mg/Kg de peso corporal
- Grupo control negativo: agua destilada 3 ml.

#### **c) Periodo de Evaluación**

El tiempo de evaluación fue de: 1 hora, 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas. Las mediciones de la glicemia en sangre se realizó mediante el método enzimático: Glucosa Oxidasa-Peroxidasa.

#### **d) Bioquímica clínica**

La determinación del parámetro bioquímico: Glucosa se realizó al inicio con el basal (pre tratamiento), hiperglicemia inducida, 1 hora, 3 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas post tratamiento del estudio. Los animales fueron puestos en ayuna 12 horas antes de la toma de muestra para los respectivos análisis bioquímicos.

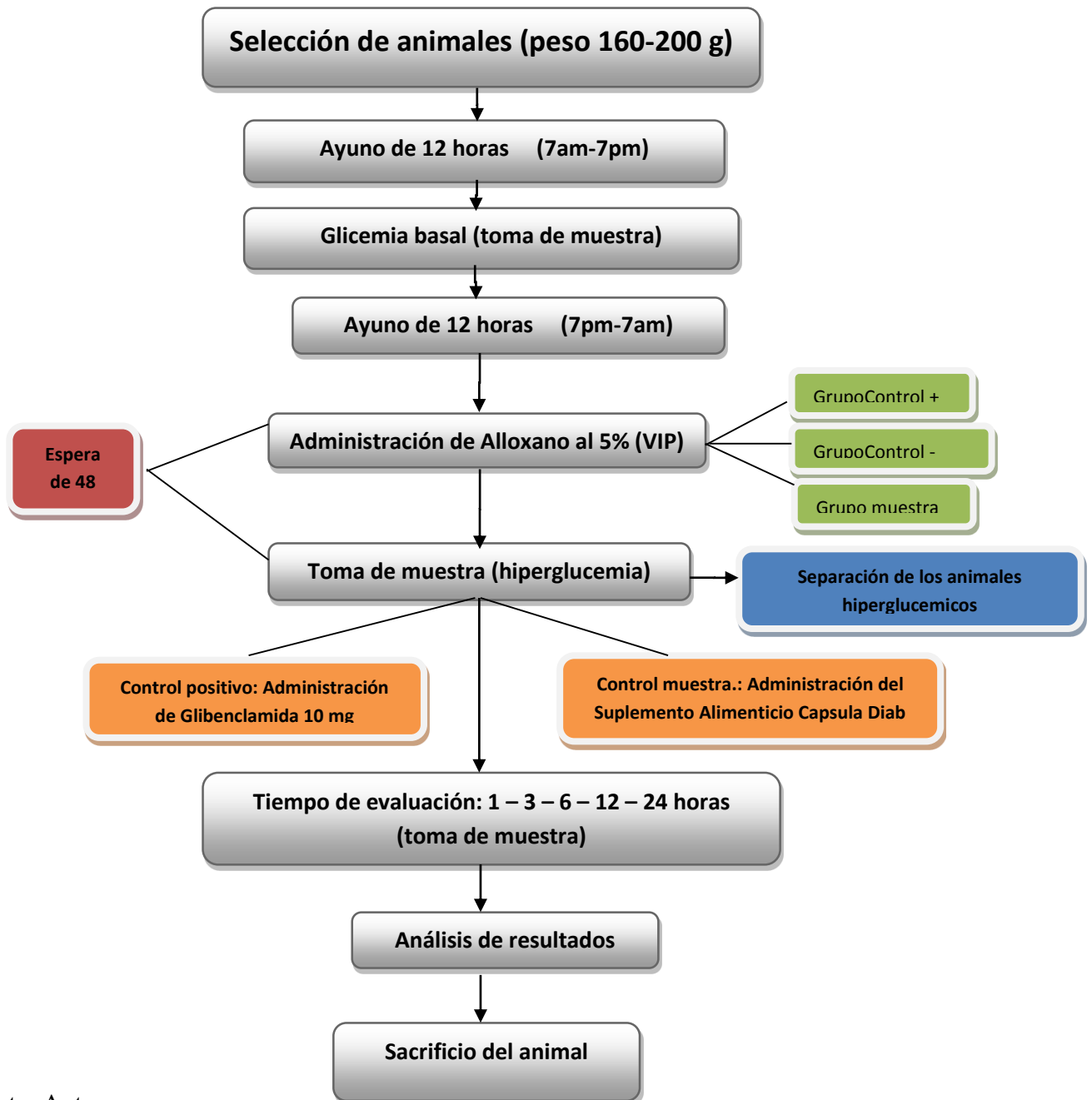
---

### e) Sacrificio de los animales

Al finalizar el experimento los animales se sacrificó por el método de dislocación cervical, teniendo en consideración los aspectos éticos en la experimentación animal, que permitan disminuir al máximo el sufrimiento de los animales. <sup>55</sup>

## ESQUEMA DE LA METODOLOGÍA PARA ENSAYO DE HIPOGLICEMIANTES.

(Ver Anexo N° 1)



Fuente: Autores.

---

## **5.5.4. Técnicas usadas en la recolección de datos**

### **5.5.4.1. Peso Corporal**

Se pesaron a todos los animales para calcular la dosis y volumen de inóculo de la sustancia a estudiar “Capsula Diab”.

### **5.5.4.2. Bioquímica clínica**

#### **A. Toma de muestra**

- **Técnica de la Punción venosa**

Las muestras de sangre se tomarón por punción venosa (vena caudal). La toma de muestra de los grupos experimentales se realizó en el basal, hiperglucemia inducida, a: 1 hora, 2 horas, 3 horas, 12 horas y 24 horas del estudio.

- **Procedimiento**

- Sujetar al animal adecuadamente, de tal forma que quede en posición de cúbito dorsal en la palma de la mano del manipulador.
- Desinfectar con alcohol la zona de la cola.
- La vena se ve lateralmente cerca de la base de la cola, se requiere buena iluminación y dilatación para observarse mejor.
- De 1 o 2 cm del extremo distal de la cola realizar un corte en forma oblicua con la ayuda de una hoja de bisturí.
- Extraer 75 µl de sangre caudal con capilares heparinizados
- Procesar la muestra para su respectivo análisis.

- **Procesamiento de las muestras**

La muestra de sangre recolectada fue centrifugada durante cinco minutos a 3000 rpm., para la obtención del plasma; la cual se procesó con los reactivos Marca



---

Human para determinar los parámetros bioquímicos. Para la determinación de las pruebas bioquímicas se utilizaron los siguientes métodos:

**Método para determinar el nivel de glicemia en suero de sangre de ratas albinas**

✓ **Metodología Glucosa Oxidasa**

A. En el método GOD-POD, en un primer paso la glucosa oxidasa cataliza la oxidación de la D-glucosa a ácido D-glucónico con formación de peróxido de hidrógeno. Éste es utilizado por la peroxidasa para oxidar a la 4-aminofenazona y al fenol, dando lugar a una quinonamina coloreada. La intensidad de color será proporcional a la concentración de glucosa presente inicialmente. (En ocasiones se utilizan otros sustratos en lugar de 4-aminofenazona+fenol, tales como o-dianisidina, guayacol y ABTS.).

Preparación (estándar) reactivo de trabajo

- Medir con probeta el volumen de agua destilada indicado en el rótulo.
- Transvasar el contenido del envase de reactivo a un frasco definitivo resuspendiéndolo en una parte del agua de reconstitución.
- Agregar el resto de agua hasta completar el volumen final, arrastrando el remanente de polvo que pudiera quedar adherido a las paredes del frasco. Homogenizar y facetar.

---

### Técnica para Suero o Plasma

En tres tubos de fotocolorímetro marcados:

B = Blanco

St = Standard

D = Desconocido

	B	S	D
Standard de glicemia	-----	10ul	-----
Muestra o suero	-----	-----	10ul
Reactivo de trabajo (Glucosa-Oxidasa)	1ml	1ml	1ml

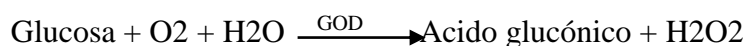
Incubar 5 minutos en baño maría a 37° C, luego leer en espectrofotómetro a 505nm de longitud de onda, llevando el aparato a cero con el blanco.

Cálculo de los resultados

$$\text{Glucosa (mg/dL)} = \frac{\text{Absx1000}}{\text{St}}$$

#### 5.5.4.3. Determinación bioquímica de glucosa sérica - glucosa oxidasa

La glucosa es oxidada enzimáticamente por la glucosa oxidasa (GOD; D-glucosa oxígeno 1-oxidoreductasa; EC + 1.3.4), a ácido glucónico y agua oxigenada; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de peroxidasa, (POD, donador: hidrógeno-peróxido-oxireductasa; EC 1.11, 1.7). Produce la copilación oxidativa del fenol (con la 4-aminofenazona (4-AF) dando lugar a la formación de un cromógeno rojo-cereza con absorbancia máxima de 505 nm. El esquema reaccional es el siguiente:



---

### **Preparación (standard) reactivo de trabajo:**

Se midió con probeta el volumen de agua destilada o reconstituyente AA indicado en el rótulo. Trasvasar el contenido del envase de reactivo a un frasco definitivo re suspendiéndolo en una parte del agua de reconstitución. Agregar el resto de agua hasta completar el volumen final, arrastrando el remanente de polvo que pudiera quedar adherido a las paredes del frasco.

Homogenizar.

#### **5.5.5. Análisis de datos**

- Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos, fueron expresados en términos estadísticos, según grupo de estudio.
- Calculó la media y desviación estándar como medidas de tendencia central, que serán presentados mediante tablas y gráficas.
- Los gráficos utilizados en el trabajo son :
  - Gráficos de barras, para representar las variaciones de peso corporal.
  - Gráficos de barras para representar las variables cuantitativas.
- Los datos se procedió mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$  y Prueba de Scheffé para realizar comparaciones de promedios entre los grupos experimentales.
- Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS 18.0

## 6.1.Resultados

### 6.1.1. Inducción de Hiperglucemia (Diabetes)

**Tabla N°9.** Niveles de glucemia sérica post administración de Alloxano al 5%, en ratas albinas cepa holtzmann, en todos los grupos experimentales.

GRUPOS	BASAL X ± SD (mg/dl)	HIPERGLICEMIA X ± SD (mg/dl)
GRUPO 1:	105.90 ± 4,7	275.35 ± 8,9 *
GRUPO 2:	104.86 ± 8,5	258.43 ± 7,5*
GRUPO 3:	98.66 ± 12.6	292.12 ± 8.2 *
GRUPO 4:	102.34 ± 9.9	298.10 ± 10.5 *

Fuente: Autores

X ± SD: Promedio y desviación standart.

\*: p < 0.05

GRUPO 1: Control negativo: agua destilada.

GRUPO 2: Control positivo: Glibenclamida 10 mg/kg

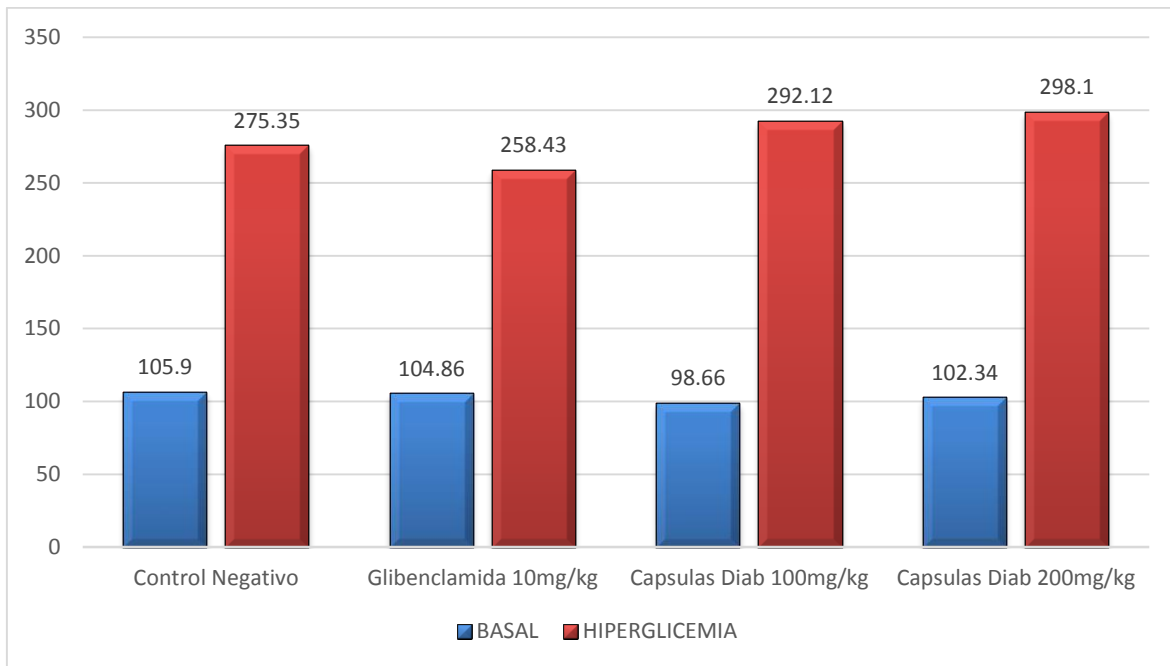
GRUPO 3: “Capsulas Diab” 100 mg/Kg de peso corporal

GRUPO 4: “Capsulas Diab” 200 mg/Kg de peso corporal

En la Tabla N°9, se muestran el promedio y desviación estándar de los niveles séricos de glicemia en ratas albinas machos, donde se aprecian los niveles de hiperglicemia post administración de Alloxano al 5% a dosis de 135mg/kg/p.c.

Se evidencia una diferencia estadística significativa (\* = **p < 0.05**), en todos los grupos experimentales (Grupo 1: De 105.90 a 275.35 mg/dL; Grupo 2: De 104.86 a 258.43 mg/dL; Grupo 3: De 98.66 a 292.12 mg/dL; Grupo 4: De 102.34 a 298.10 mg/dL).

**Gráfico N°2.** Niveles de glicemia sérica post administración de Alloxano al 5%, en ratas albinas cepa holtzmann, en todos los grupos experimentales.



Fuente: Autores

En el Grafico N°2, se muestran los niveles de glicemia sérica post administración de Alloxano al 5%, donde se aprecia un incremento significativo en niveles de glicemia en todos los grupos experimentales (Grupo 1: 275.35 mg/dL.; Grupo 2: 258.43mg/dL; Grupo 3: 292.12mg/dL; Grupo 4: 298.10 mg/dL.).

### 6.1.2. Evaluación del efecto hipoglucemiante de “Capsulas Diab”.

**Tabla N°10.** Niveles séricos de glicemia en ratas albinas machos, en todos los grupos experimentales y durante todo el experimento.

Fuente: Autores

X ± SD: Promedio y desviación standart.

\*: p < 0.05

GRUPOS	BASAL	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA
	HIPERGLICEMICO	1 HORA	3 HORAS	6 HORAS	12HORAS	24 HORAS
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
<b>GRUPO 1:</b>	275,35 ± 8,9	278,96± 8,06	269,07± 66,4	266,75± 14,5	271,90 ±7,1	258,54 ± 9,0
<b>GRUPO 2:</b>	258,42 ± 3,5	269,37± 3,7	276,47± 9,13	172,83± 4,5*	245,64± 2,4	225,28± 2,5*
<b>GRUPO 3:</b>	292.12 ± 8.2	295.88 ± 1.9	288.81 ± 8.64	282.29 ± 6.1 *	264.42 ± 1.4 *	241.50 ± 10.4 *
<b>GRUPO 4:</b>	298.10 ± 5.7	296.10 ± 1.7	283.21 ± 13.15	268.32 ± 23.3 *	254.74 ± 1.2 *	213.26 ± 6.1 *

GRUPO 1: Control negativo: agua destilada.

GRUPO 2: Control positivo: Glibenclamida 10 mg/kg

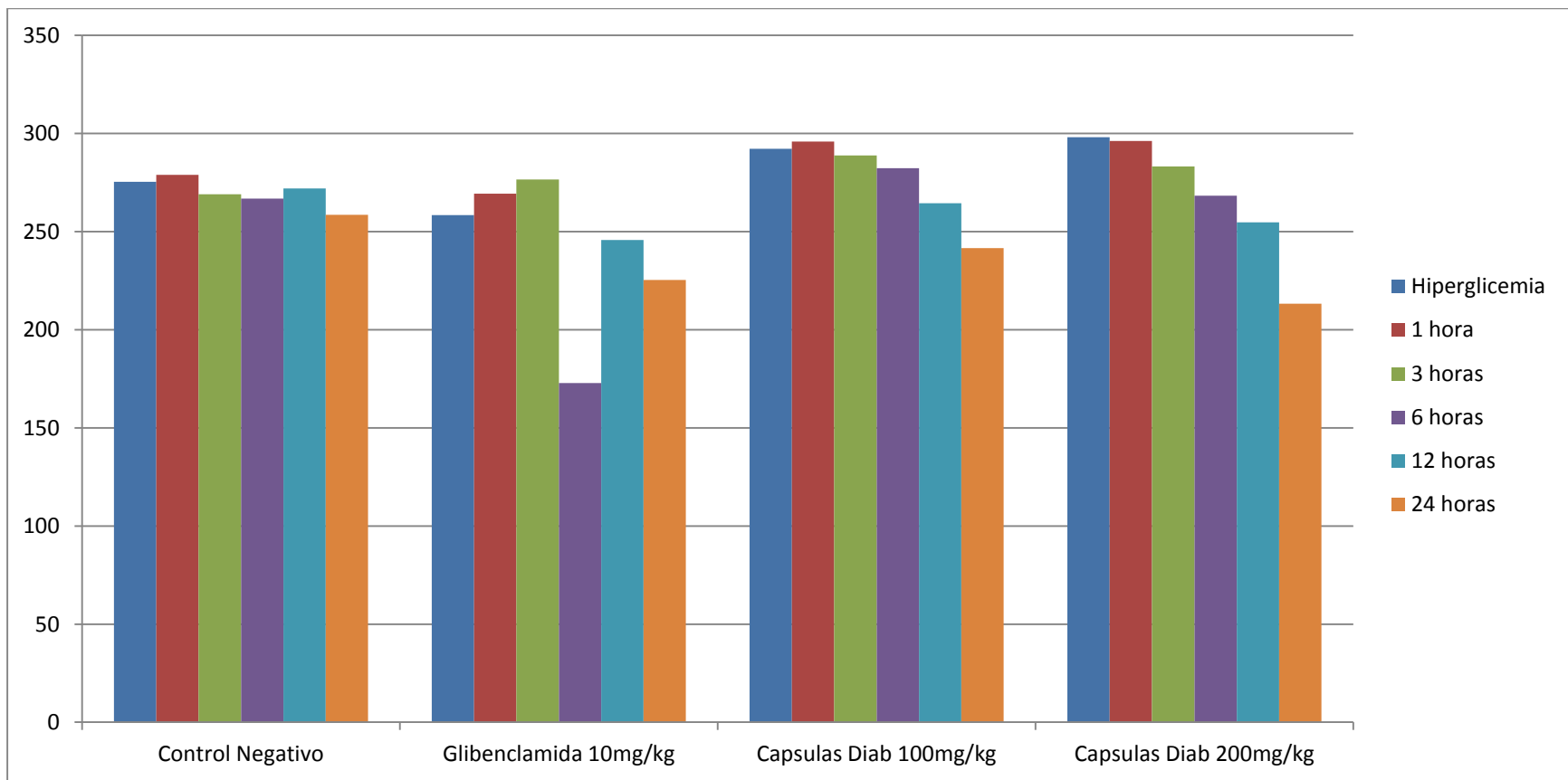
GRUPO 3: “Capsulas Diab” 100 mg/Kg de peso corporal

GRUPO 4: “Capsulas Diab” 200 mg/Kg de peso corporal

---

En la Tabla N°10 y Grafico N°3, se muestran los promedios y desviación standart de todos los grupos experimentales según tiempo de evaluación; En el Grupo 1: Control Negativo no presento evidencia de disminución de la glicemia; en el Grupo 2: Glibenclamida 10mg/kg, se presentó solo una ligera reducción, encontrándose diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ ) a las 6 y 24 horas; en el Grupo 3: “Capsulas Diab”, a dosis de 100 mg/Kg., evidenció diferencia estadística significativa al reducir los niveles de glicemia en ratas albinas a las 6 horas (282.29mg/dL); 12 horas (264.42 mg/dL); y 24 horas (241.50 mg/dL) respectivamente y en el Grupo 4: “Capsulas Diab”, a dosis de 200 mg/Kg., evidenció diferencia estadística significativa al reducir los niveles de glicemia en ratas albinas a las 6 horas (268.32 mg/dL); 12 horas (254.74 mg/dL); y 24 horas (213.26 mg/dL).

**Grafico N°3.** Niveles séricos de glicemia en ratas albinas machos, en todos los grupos experimentales y durante todo el experimento.



Fuente: Autores



**6.1.3. Comparación del efecto hipoglucemiante del grupo control positivo en relación a los grupos tratados con “Capsulas Diab” a dosis de 100 mg/Kg y 200 mg/Kg**

**6.1.3.1. Comparación del efecto hipoglucemiante del control positivo en relación al grupo tratado con “Capsulas Diab” a dosis de 100 mg/Kg.**

**Tabla N°11.** Niveles de glicemia de Glibenclamida 10mg/kg respecto a grupo tratado con “Capsulas Diab” a dosis de 100 mg/Kg

GRUPOS	BASAL	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA
	HIPERGLICEMICO	1 HORA	3 HORAS	6 HORAS	12HORAS	24 HORAS
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
<b>GRUPO 2:</b>	258,42 ± 3,5	269,37± 3,7	276,47± 9,13	172,83± 4,5*	245,64± 2,4	225,28± 2,5*
<b>GRUPO 3:</b>	292.12 ± 8.2	295.88 ± 1.9	288.81 ± 8.64	282.29 ± 6.1 *	264.42 ± 1.4 *	241.50 ± 10.4 *

Fuente: Autores

X ± SD: Promedio y desviación standart.

\*: p < 0.05

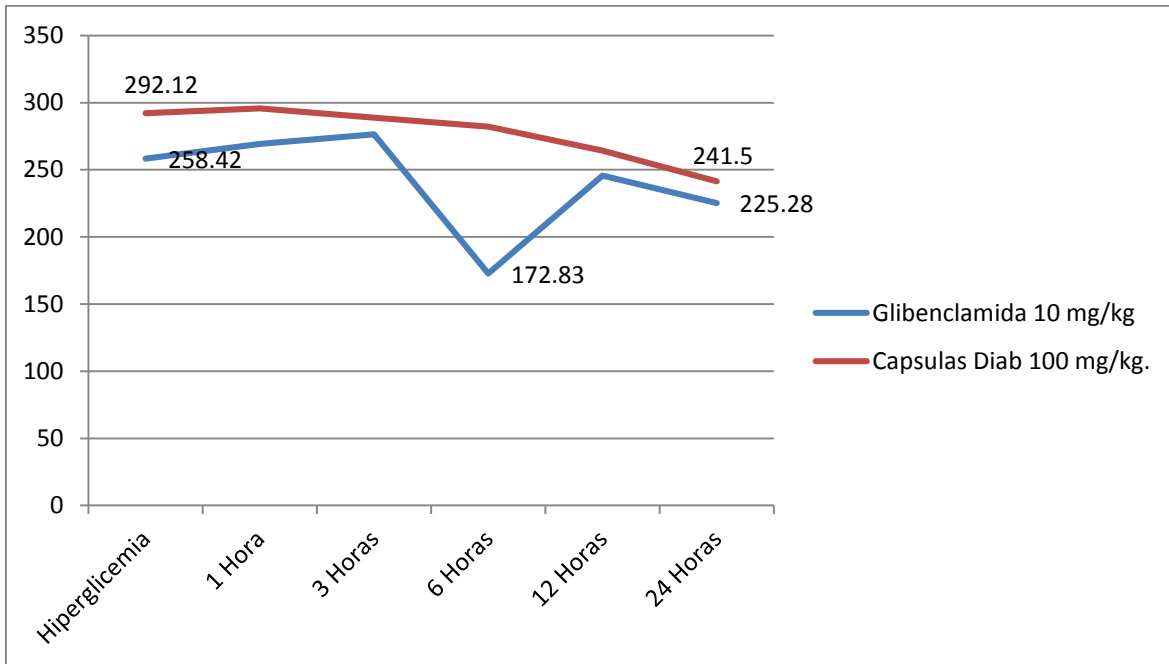
GRUPO 2: Control positivo: Glibenclamida 10 mg/kg

GRUPO 3: “Capsulas Diab” 100 mg/Kg de peso corporal

---

En la Tabla N°11, se muestran promedios y desviación standart del grupo tratado con Glibenclamida y el grupo 3 tratado con “Capsula Diab” a dosis de 100mg/kg. En el Grupo Control Positivo (Glibenclamida 10mg/kg) presento diferencia estadística significativa al reducir los niveles de glicemia a las 6 horas (172.83 mg/dL); y a las 24 horas (225.28 mg/dL). En el grupo 3: “Capsula Diab” a dosis de 100mg/Kg evidencio diferencia estadística significativa a las 6 horas (282.29 mg/dL); a las 12 horas (264.42 mg/dL) y a las 24 horas (241.50 mg/dL) respectivamente.

**Grafico N° 04.** Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de Glibenclamida 10mg/kg respecto a “Capsula Diab” a dosis de 100 mg/Kg



Fuente: Autores

En el Grafico N°4, en el Grupo Control Positivo presenta una marcada disminución de la glicemia a las 6 horas (de 85.59mg/dl.) y una ligera disminución a las 24 horas (de 33.14 mg/dL) con respecto a su basal con hiperglicemia; mientras que en el Grupo tratado con “Capsula Diab” a dosis de 100 mg/Kg., presenta una mayor disminución de la glicemia a las 24 horas (de 50.62 mg/dL) de tratamiento.

**6.1.3.2. Comparación del efecto de la control positivo en relación al grupo tratado con “Capsulas Diab” a dosis de 200 mg/Kg.**

**Tabla N°12.** Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de Glibenclamida respecto a “Capsulas Diab” a dosis de 200 mg/Kg.

GRUPOS	BASAL	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA
	HIPERGLICEMICO	1 HORA	3 HORAS	6 HORAS	12HORAS	24 HORAS
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
<b>GRUPO 2:</b>	258,42 ± 3,5	269,37± 3,7	276,47± 9,13	172,83± 4,5*	245,64± 2,4	225,28± 2,5*
<b>GRUPO 4:</b>	298.10 ± 5.7	296.10 ± 1.7	283.21 ± 13.15	268.32 ± 23.3 *	254.74 ± 1.2 *	213.26 ± 6.1 *

Fuente: Autores

X ± SD : Promedio y desviación standart.

\*: p < 0.05

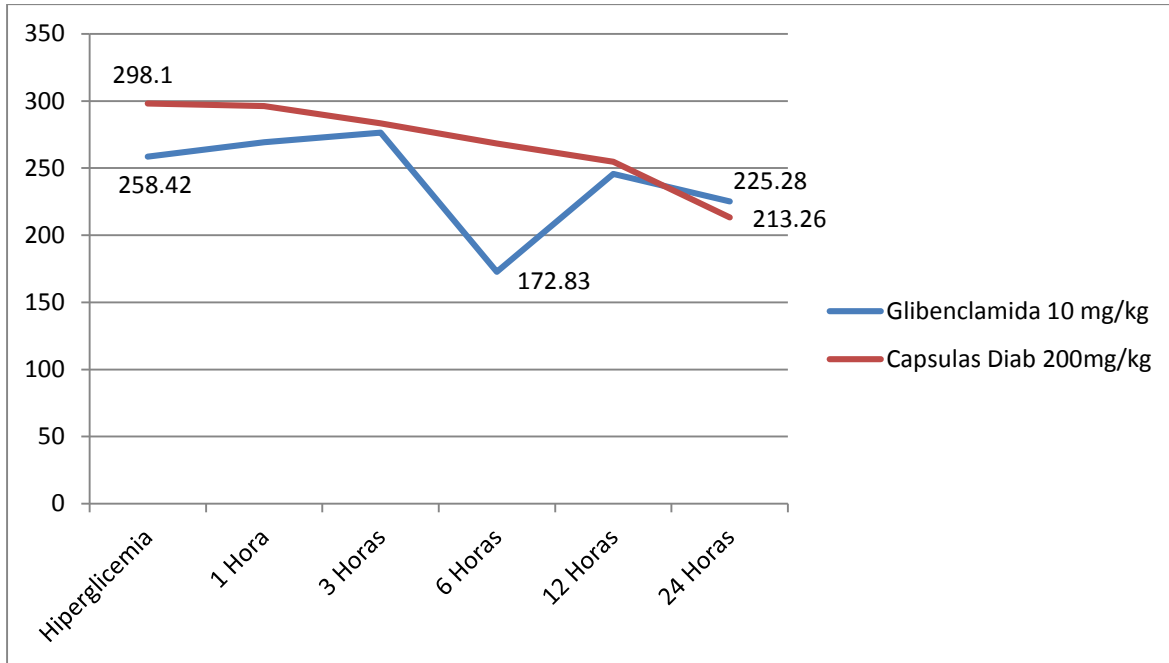
GRUPO 2: Control positivo: Glibenclamida 10 mg/kg

GRUPO 4: “Capsulas Diab” 200 mg/Kg de peso corporal

---

En la Tabla N°12, se muestran promedios y desviación standart del grupo tratado con Glibenclamida y el grupo 4 tratado con “*Capsula Diab*” a dosis de 200mg/kg. En el Grupo Control Positivo (Glibenclamida 10mg/kg) presento diferencia estadística significativa al reducir los niveles de glicemia a las 6 horas (172.83 mg/dL); y a las 24 horas (225.28 mg/dL). En el grupo tratado con “*Capsula Diab*” a dosis de 200mg/Kg evidencio diferencia estadística significativa a las 6 horas (268.32 mg/dL); a las 12 horas (254.74 mg/dL) y a las 24 horas (213.26 mg/dL) respectivamente.

**Grafico N°5.** Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de Glibenclamida 10 mg/kg respecto a “Capsula Diab” con dosis de 200mg/Kg



Fuente: Autores

En el Grafico N°5, en el Grupo Control Positivo presenta una marcada disminución de la glicemia a las 6 horas (de 85.59mg/dl.) y una ligera disminución a las 24 horas (de 33.14 mg/dL) con respecto a su basal con hiperglicemia; mientras que en el Grupo tratado con “Capsula Diab” a dosis de 200mg/Kg., presenta una mayor disminución de la glicemia a las 24 horas (de 84.84 mg/dL) de tratamiento.

**6.1.3.3.Comparación del efecto hipoglucemiante entre el grupo tratado con “Capsulas Diab” 100mg/Kg y el grupo tratado con Capsulas DIAB 200mg/Kg.**

**Tabla N°13.**Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de grupo tratado con “Capsulas Diab” a dosis de 100mg/kg. Respecto a “Capsulas Diab” a dosis de 200 mg/Kg.

GRUPOS	BASAL	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA	GLICEMIA
	HIPERGLICEMICO	1 HORA	3 HORAS	6 HORAS	12HORAS	24 HORAS
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
<b>GRUPO 3:</b>	292.12 ± 8.2	295.88 ± 1.9	288.81 ± 8.64	282.29 ± 6.1 *	264.42 ± 1.4 *	241.50 ± 10.4 *
<b>GRUPO 4:</b>	298.10 ± 5.7	296.10 ± 1.7	283.21 ± 13.15	268.32 ± 23.3 *	254.74 ± 1.2 *	213.26 ± 6.1 *

Fuente: Autores

X ± SD: Promedio y desviación standart.

\*: p < 0.05

GRUPO 3: “Capsulas Diab” 100 mg/Kg de peso corporal

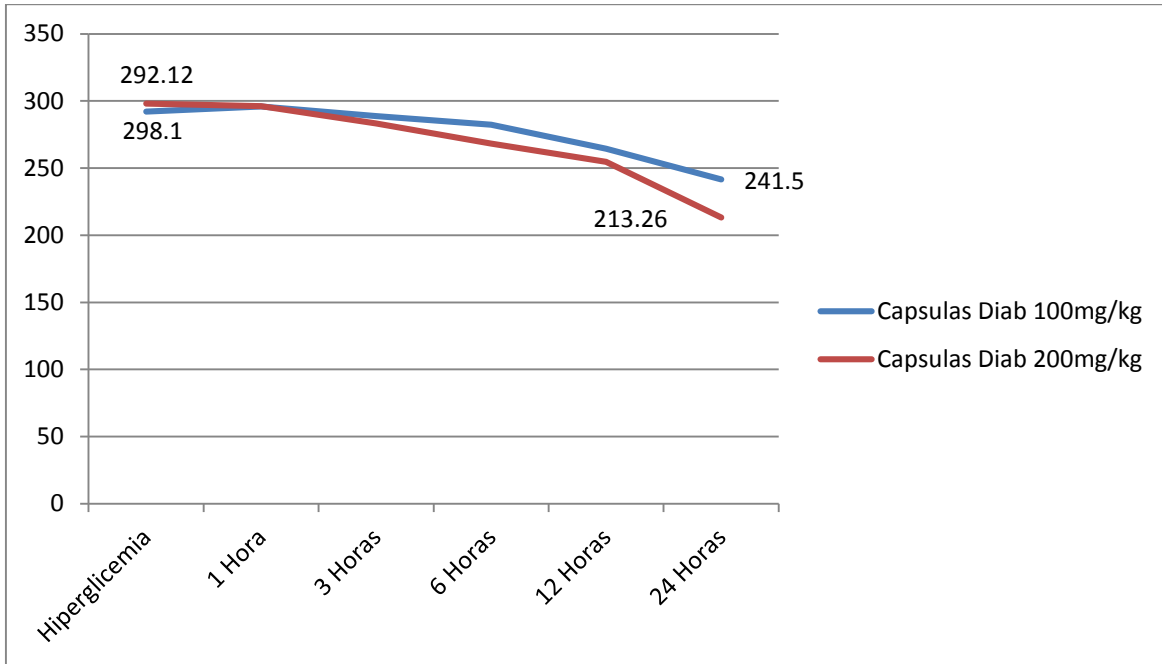
GRUPO 4: “Capsulas Diab” 200 mg/Kg de peso corporal

---

En la Tabla N°13, se muestran promedios y desviación standart del grupo tratado con “Capsula Diab” a dosis de 100mg/kg y el grupo tratado con “Capsula Diab” a dosis de 200mg/kg. “Capsula Diab” 100 mg/Kg evidencio diferencia estadística significativa a las 6 horas (282.29 mg/dL); a las 12 horas (264.42 mg/dL) y a las 24 horas (241.50 mg/dL) con respecto a su basal hiperglicémico. En el grupo tratado con “Capsula Diab” 200mg/Kg evidencio diferencia estadística significativa a las 6 horas (268.32 mg/dL); a las 12 horas (254.74 mg/dL) y a las 24 horas (213.26 mg/dL) respectivamente.



**Grafico N°6.** Comparación del efecto sobre los niveles de glicemia de “*Capsula Diab*” 100 mg/Kg respecto a “*Capsula Diab*” 200 mg/Kg



Fuente: Autores

En el Grafico N°6, en el Grupo tratado con “*Capsula Diab*” a dosis de 100 mg/Kg. presenta una ligera disminución de la glicemia a las 24 horas (de 50.62 mg/dL) con respecto a su basal con hiperglicemia; mientras que en el Grupo tratado con “*Capsula Diab*” a dosis de 200 mg/Kg., presenta una mayor disminución de la glicemia a las 24 horas (de 84.84 mg/dL) de tratamiento; comprobándose que, a mayor dosis de “*Capsula Diab*”, se aprecia incremento del efecto hipoglicemiante.

---

#### 6.1.4. Porcentaje de disminución de los niveles séricos de glicemia

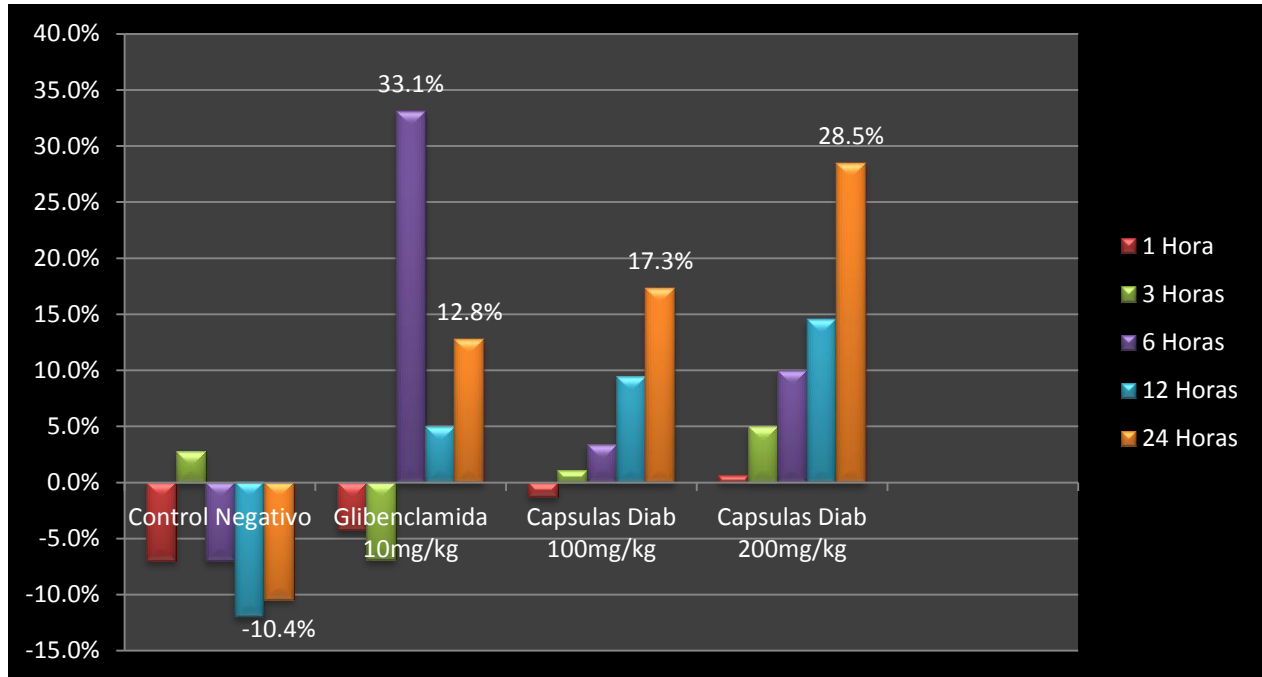
**Tabla N°14.** Porcentaje de disminución de los niveles de séricos de glicemia en ratas albinas, en todos los grupos experimentales.

GRUPOS CONTROL	1 HORA	3 HORAS	6 HORAS	12 HORAS	24 HORAS
	%	%	%	%	%
<b>Control Negativo</b>	-7.0	2.8	-7.0	-12.0	-10.4
<b>Glibenclamida 10mg/kg</b>	-4.2	-6.9	<b>33.12</b>	5.0	<b>12.8</b>
<b>Capsulas Diab 100mg/Kg</b>	-1.28	1.13	3.37	9.48	<b>17.33</b>
<b>Capsulas Diab 200mg/Kg</b>	<b>0.67</b>	5.00	9.99	14.55	<b>28.46</b>

Fuente: Autores

En la Tabla N°14, se muestra el porcentaje de disminución de los niveles de glicemia en ratas albinas de todos los grupos experimentales y en todas las horas que fueron evaluadas. Se observa que el grupo que utilizó Glibenclamida 10mg/kg, produjo una disminución de 33.12% a las 6 horas y un 12.8% a las 24 horas de tratamiento; mientras que el grupo tratado con “*Capsula Diab*” a dosis de 100mg/Kg. manifestó una disminución del 17.33% a las 24 horas de tratamiento; en el grupo tratado con “*Capsula Diab*” a dosis de 200mg/Kg. solo produjo una disminución del 28.46% en los niveles de glicemia a las 24 horas de tratamiento.

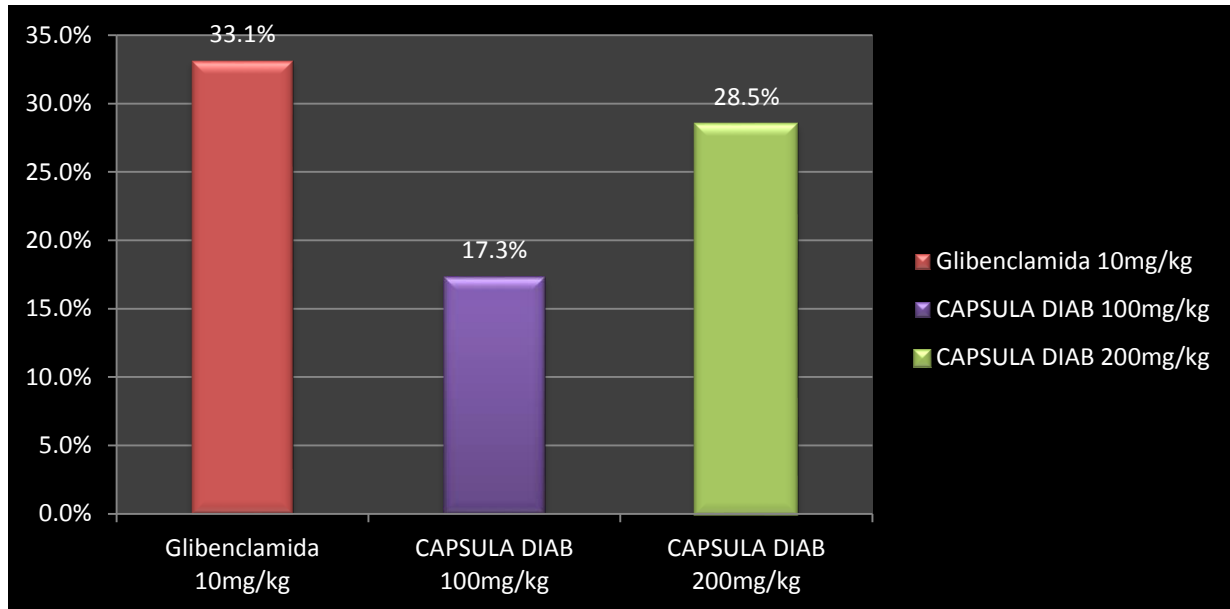
**Grafico N°7.** Porcentaje de disminución de los niveles de glicemia sérica según grupos experimentales y tiempo de tratamiento.



Fuente: Autores

En el Grafico N°7, se muestra el porcentaje del comportamiento de los niveles de glicemia sérica en todos los grupos experimentales y durante todo el tratamiento; en el grupo control negativo se aprecia mínimo o casi nulo porcentaje de disminución de los niveles de glicemia, mientras que en el grupo control positivo se aprecia un mayor porcentaje de disminución de la glicemia a las 6 y 24 horas, así mismo para los grupos de tratados con “*Capsula Diab*” a dosis de 100mg/Kg y 200mg/Kg, se aprecia un incremento progresivo de los porcentajes de disminución de Glicemia sérica, siendo el grupo de “*Capsula Diab*” de 100mg/Kg a las 24 horas con 17.33%, y el grupo de “*Capsula Diab*” de 200mg/Kg. a las 24 horas con 28.46%.

**Grafico N°8.** Porcentajes mayores de disminución del nivel sérico de glicemia de todos los grupos experimentales, en ratas diabéticas.



En el grafico N°8, se muestran los porcentajes mayores de disminución de los niveles de Glicemia en todos los grupos experimentales; en el grupo 2: Glibenclamida a dosis de 10mg/kg solo se obtuvo una disminución del 33.12% a las 6 horas, asimismo en el grupo 3: “*Capsula Diab*” a dosis de 100mg/Kg manifestó un ligero porcentaje con un 17.33% en comparación al grupo 4: “*Capsula Diab*” a dosis 200mg/Kg que obtuvo mayor porcentaje con un 28.46%.

---

## 6.2. Discusión

El presente estudio proporciona una valiosa información, sobre el posible efecto hipoglucemiante del suplemento alimenticio “Capsula Diab” a las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/Kg de peso corporal en un modelo de diabetes experimental con Alloxano al 5% a dosis de 135mg/kg/p.c., obteniéndose un evidente incremento de los niveles de glucosa sanguínea en cada grupo experimental, por 48 horas de inducción y tras la administración oral de la “Capsula Diab”, en ratas albinas machos cepa Holtzmann.

En los resultados obtenidos en el estudio, referente a la inducción de hiperglicemia (Diabetes Experimental) en ratas albinas cepa Holtzmann mediante la administración por vía intraperitoneal de una solución de alloxano al 5% a dosis de 135mg/kg. p.c. reportaron que en los 4 grupos experimentales (n=10) se evidenció un incremento estadísticamente significativo en los niveles de glicemia sérica en ratas albinas. En el grupo 1: Control negativo (agua destilada) se incrementó de 105.90 mg/dl a 275.35 mg/dl, grupo 2: Control positivo se incrementó de 104.86 mg/dl a 258.43 mg/dl. En los grupos donde se evaluó el suplemento alimenticio Diab se evidencio un incremento de 98.66 mg/dl a 292.12 mg/dl en la dosis de 100 mg y de 102.34 mg/dl a 298.10 mg/dl en a dosis de 200 mg

Estos resultados concuerdan con los reportados por Castañeda C. y colaboradores. 2004 <sup>56</sup>, el cual realizaron un estudio para determinar el Efecto hipoglucemiante y sobre la lipidemia de *Notholaena nivea*, Cuti-Cuti, donde menciona haber logrado incrementar los niveles de glucosa utilizando una solución de alloxano a dosis de 150mg/kg.

Murillo E. y colaboradores. 2006 <sup>57</sup>, Evaluó la actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos por alloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia kalbreyeri* Harms”, donde menciona que aplico a los animales una dosis de 75 mg/Kg de alloxano, consecuentemente se notaron síntomas de hiperglicemia: aumento de la micción y de los niveles de glucosa sanguínea, en comparación con los ratones normales.

Asimismo, Cristancho L, Mejía G, Acosta S. (2009) <sup>58</sup>, realizo un estudio de los efectos hipoglucemiantes de *Senna reticulata* en ratas diabéticas, donde explica que las ratas fueron inducida por alloxano a dosis de 150 mg/kg y los animales se hicieron diabéticos aptos para el experimento.

---

El probable mecanismo de acción que ejerce el alloxano en ratas albinas, es porque produce una destrucción selectiva de las células beta de los islotes de Langerhans (encargadas de segregar insulina), debido a la generación de radicales libres que induce a la ruptura del ADN produciendo una disminución en la liberación de insulina, lo cual ocasiona un aumento de glucosa. El mecanismo del daño pancreático por el Alloxano se justifica a su similitud molecular con la estructura de la glicemia.<sup>59</sup>

Para el control positivo se utilizó glibenclamida a dosis de 10mg/kg de peso corporal, donde se evidencio una disminución significativa en los niveles de glucosa a las 6 horas (33.12%) y a las 24 horas (12.8%) de administrado, en las ratas albinas cepa holtzmann, esto evidencia el potencial farmacológico por parte de este fármaco (Glibenclamida), lo cual se debe a que la Glibenclamida administrada por vía oral tiene una duración de acción de 24 horas, una vida media de 10 horas teniendo una respuesta con secreción de insulina desde las 2 ó 3 horas de su administración oral.

Glibenclamida es un hipoglucemiante oral de segunda generación, cuyo mecanismo de acción pancreático es aumentar la sensibilidad de la célula beta del páncreas a la hiperglicemia e incrementar la secreción de la insulina.<sup>60</sup>

Por consiguiente esto concuerda con los resultados reportados por **Seguro social de Salud – Essalud (2013)**<sup>61</sup>, que menciona que el grupo de la glibenclamida disminuyó su glicemia en 3.5 %, 24.05 % y 52.17 %, a la 6 ta, 12 ava y 24 ava hora respectivamente.

Asimismo **Mercadal O. Gabriel. Et. Al. (2005)**<sup>62</sup>, Realizo intercambio terapéutico de sulfonilureas en un hospital de tercer nivel que menciona que el estudio realizado con glibenclamida 5 mg, confirmó la eficacia y seguridad del protocolo de dicho estudio, donde la media de glucemia basal de los pacientes se mantuvo por debajo de 140 mg/dL (7, .8 mmol/L), valor considerado límite en pacientes con diabete mellitus tipo II.

Los resultados encontrados en el presente trabajo, manifestaron que para el grupo experimental tratado con la solución de “Capsulas Diab” a dosis de 100mg/kg, evidenció una disminución de 17.33%; asimismo la solución a dosis de 200mg/kg, evidenció una disminución de 28.46% en los niveles de glucosa sanguínea a las 24 horas post administración del mismo.

---

El contenido de las “Capsulas Diab” presenta: *Geranium ayavacense* "Pasuchaca", *Notholaena nivea* "Cuti-Cuti", *Smallanthus sonchifolius* “Yacón”, *Juglans regia* “Nogal”, *Asteraceae Cynara scolymus* “Alcachofa” y *Taraxacum officinale weber* “Diente de león”.

**Castañeda, B. y colaboradores. (2008)** <sup>63</sup>. Donde reportó que: Realizó un Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicemiante en el cual se encontraba “yacon”, pasuchaca, cuti-cuti y albahaca”. En este trabajo concluyeron que solo el yacon, pasuchaca y cuti-cuti tuvieron efecto hipoglicemiante llegando a normalizar la glucosa hasta por 24 horas en las ratas con diabetes inducidas por Aloxano. Asiéndole responsable a los flavonoides y alcaloides a la disminución de glucosa presentes en estas plantas sin mayor estudio menciona que la PASUCHACA, el CUTICUTI y el YACON confirmaron la presencia de principios hipoglucemiantes, que actúan a dosis alejadas de las tóxicas, que se pueden extraer y conservar con el método de la atomización y purificar con los métodos empleados para los alcaloides.

Así mismo **Marikok. (2006)**<sup>64</sup>, En el estudio realizado sobre el **Efecto inhibitorio del extracto pasuchaca (*Geranium dielsiaum*), sobre la  $\alpha$ -glucosidasa en ratones**. Donde reporto que los extractos alcohólicos de Pasuchaca, tiene un efecto reductor de la glucosa en sangre después de la administración post-prandial de sacarosa y maltosa en ratones; concluyendo que la Pasuchaca, es un supresor de los niveles altos de glucosa en sangre y su ingesta puede prevenir los desórdenes metabólicos de la diabetes. Según su postulado debido a la presencia de alcaloides y flavonides, por otra parte, **Castro y colaboradores (2002)**<sup>65</sup>, en el estudio sobre metabolitos secundarios de plantas medicinales con efecto hipoglucemiante donde determinaron que el cromo como factor de tolerancia a la glucosa concluyeron que en los extractos acuosos en caliente de: *Phyllantys niruri* L. (Chancapiedra), *Geranium dielsianum* Knut (Pasuchaca), *Gentianella alborosea* G. (Hercampure), *Otholobium pubescens* (Culen) *Smallantus sonchifolia* (Yacón), *Chloraphor atintoria* (Mora) y *Taraxacum officinalis* W (Diente de león), se logró determinar vía analítica cualitativa la presencia del cromo, con el reactivo difenil carbazida manifestándose a través de una coloración violeta o rojo. El análisis cuantitativo se determinó por Espectrofotometría de Absorción Atómica con los siguientes resultados en ppm: *Gentianella alborosea* G. (Hercampure) 0.030, *Geranium dielsianum* Knut ((Pasuchaca) 0.010, *Phyllantus niruri* L. (Chancapiedra) 0.050, *Chloraphora tinctoria* (Mora) 0.027, *Taraxacum officinalis* W. (Diente de León) 0.039, *Otholobium pubescens* (Culen) 3.2321, *Smallantus sonchifolia* (Yacón) 0.041.

---

Por lo tanto, en el presente trabajo de investigación se demostró que el Alloxano produjo lesión y muerte de las células beta pancreática en los animales de experimentación sin recibir tratamiento (control negativo), en tanto, que los tratados con el suplemento alimenticio “Capsula Diab”, se evidenció efecto hipoglucemiante por parte de esta planta.

### **CONCLUSIONES**

1. El suplemento alimenticio “Capsula Diab” mostro un buen efecto hipoglucemiante y preventivo de la hiperglucemia inducida por alloxano que presento actividad hipoglicemiante en ratas albinas con diabetes fue la “Capsula Diab” a dosis de 100mg/Kg y 200mg/Kg.



- 
2. Las dosis de 100mg/Kg del suplemento alimenticio de la “Capsula Diab”, mostro efectividad hipoglicemiante a la 6ta hora con 282.29mg/dL, continuo a la 12va hora con 264.42mg/dL y a la 24va hora con 241.50mg/dL. Respectivamente.
  3. La dosis de 200mg/Kg del suplemento alimenticio de la “Capsula Diab”, mostro efectividad hipoglicemiante a la 6ta hora con 268.22 mg/dL y a la 12va 254.74mg/dLy a la 24va hora con 213.22mg/dL. Respectivamente.
  4. La dosis del suplemento alimenticio que presento mayor actividad hipoglicemiante fue la dosis de 200mg/Kg, que tuvo la tendencia de reducir los niveles de glicemia en los animales con diabetes inducida por Alloxano.

## **RECOMENDACIONES**

5. Estudiar el potencial nutraceutico que puede ofrecer el género *Capsicum* de la Amazonía peruana, así como de clasificar de manera concreta la taxonomía de las especies de *Capsicum*.

- 
6. Realizar estudios comparativos de las especies de *Capsicum* de la Amazonía peruana desde el punto de vista del contenido de componentes capsaicinoides mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).
  7. Realizar estudios de secado a materias primas de la Amazonía peruana dando mayor énfasis en los fenómenos físicos de fluidización, capilaridad, difusión, congelación, sublimación y desorción.
  8. Seguir investigando en el ají charapita en todas las etapas de la cadena de valor, es decir, la siembra, la cosecha, la transformación y la comercialización.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Claude J. (Presidente) Plan Mundial contra la Diabetes 2011-2021. Bélgica: Federación Internacional de la Diabetes. (acceso el 3 de diciembre 2013) Disponible en: [www.idf.org](http://www.idf.org)
- 2) Castañeda B, castro de la Mata R, Manrique R, Ibañez L, Fujita R, et al. Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 plantas con efecto hipoglicemiente. *Revisa Horizonte Medico*, 2008; 8 (1):6-34 (Diabetes en las Américas- Boletín Epidemiológico, Vol. 22 No. 2, junio [Sitio en web]. 2005 [Acceso 22 de febrero del 2011] Disponible en: [http://www.paho.org/spanish/sha/be\\_v22n2-diabetes.htm](http://www.paho.org/spanish/sha/be_v22n2-diabetes.htm)
- 3) Salaverry O. Plantas medicinales y sociedad moderna. *Rev Perú MedExp Salud Pública*. 2005; 22(4): 245-46. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726463420050040001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726463420050040001).)
- 4) Mostacero J, Castillo F, Mejía F, Gamarra O, Charcape J, Ramírez R. *Plantas Medicinales del Perú. Taxonomía, ecogeografía, fenología y etnobotánica*. Trujillo: Asamblea Nacional de Rectores; 2011. Pág. 291-292.
- 5) [Jiménez M. Diabetes Mellitus: Actualización. Acta méd. Costarric. 2000; 42\(2\).](#)
- 6) Crespo N; Rosales E; Gonzales R; 2 Crespo N y Hernández J. Caracterización de la diabetes mellitus. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2003; 19(4).
- 7) Marcano R. Diabetes Mellitus: definición, diagnóstico y clasificación. *Ambulatorio medic*. 2013. Diabetes. Nota de prensa. [sede web]. OMS setiembre 2012 [ acceso 5 de Diciembre 2013] disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- 8) Zimmet, P., Alberti, K.G. y Shaw, J. (2001) *Nature* 414, 782-7...Zubiate M. Diabetes mellitus, glucose intolerance and obesity prevalence in Perú. 14th IDF Congress 2000. 504 A. Poster 2011; 2000.
- 9) Hospital III – Iquitos Red Asistencial Loreto –HRL. Área de Estadística. 2010.
- 10) Hospital II – Iquitos Red Asistencial Loreto – HAI. Area de Estadística. 2010.
- 11) Medicamentos esenciales y Productos de salud. Estados Unidos de America. [Última actualización 23 de octubre 2013] disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jwhozip58s/4.2.6.html>
- 12) Delgado H; Villacrez., I. (2012). Tamizaje Fitoquímico de las especies del Plan Operativo IMET-ESSALUD. Instituto de Medicina Tradicional. Informe final de Hipoglicemiantes. Pag 6-15

- 
- 13) Ferreira F., 2010. “Mito Tea”: *Geranium robertianum* L. decoctions decrease blood glucose levels and improve liver mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic Goto-kakizaki rats.
  - 14) Castañeda B. 2008, Realizaron un Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicemiante en el cual se encontraba “yacon”, pasuchaca, cuti-cuti y albahaca”. *Horizonte Médico*, 2004, vol 4 (1): 9-22. ISSN 1727-558X. [www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2008\\_I/Art1\\_Vol8\\_N1.pdf](http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2008_I/Art1_Vol8_N1.pdf)
  - 15) Masson ML, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Caracterización de un modelo experimental de diabetes mellitus, inducido por la aloxana en ratos. Estudio clínico e laboratorio. *Acta cirúrgica Brasileira*. Vol 18(2). 2003., (AYBAR M. J. et al. O Efeito hipoglicêmico do chá das folhas de *Smallanthus sonchifolius* em ratos normais e diabéticos. *J Ethnopharmacol*. 74(2); 125-32 Feb. 2001 (Traduçãoonossa)
  - 16) Laboratorio de suplementos nutricionales y ciencia de alimentos funcionales. Escuela graduada de ciencias y tecnologías marinas. Universidad de ciencias de mar y tecnología, 4-5-7, Konan, Minatu-ku, Tokyo 108-8477, Japon. Técnica internacional, Inc., 2-3-7 Shintomi, Chuo-Ku, Tokyo 104-0041, Japon.
  - 17) V congreso de medicina tradicional 22-24 de Abril, 2005. Organizado por: Centro de Investigación de Medicina Tradicional. LIMA- PERÚ
  - 18) Ramanjulu, S. & Sudhakar, C. 2000. Proline metabolism during dehydration in two mulberry genotypes with contrasting drought tolerance. *Journal of Plant Physiology*. 157 (1):81
  - 19) Rodríguez LG. Insulinoterapia. *Rev. Med. Herd*. 2003; 14(3):140-144.
  - 20) Quisi Aragadobay R. Estudio Comparativo de la actividad hipoglucemiante del extracto de Ortiga, extracto de Berro y extracto de Nogal, en ratas con hiperglucemia inducida [tesis doctoral]. Riobamba-Ecuador; 2012
  - 21) Taxonomía para *Geranium*. [sede web] 2013 (acceso 3 de Diciembre 2013) disponible en: [www.sib.gov.ar/taxonomia/genero/geranium](http://www.sib.gov.ar/taxonomia/genero/geranium).
  - 22) Mostacero J, Castillo F, Mejía F, Gamarra O, Charcape J, Ramírez R. Plantas Medicinales del Perú. Taxonomía, ecogeografía, fenología y etnobotánica. Trujillo: Asamblea Nacional de Rectores; 2011. Pág. 291-292.
  - 23) Anunnaki. Efecto de los extractos de tabebuia obscura (tahuari negro) y *geranium ayavacense* (pasuchaca) [tesis doctoral]. Lima; 2013.

- 
- 24) Morales Taípe V. Catálogo de Plantas Medicinales estudiadas en la Facultad de farmacia y Bioquímica de la UNMSM. Lima. Perú. 2000. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/farmacia/v34\\_n109/catalogo\\_pmedicinale](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/farmacia/v34_n109/catalogo_pmedicinale)
- 25) Taxonomía para *Smallanthus*. [sede web] 2013 (acceso 3 de Diciembre) disponible en: [www.sib.gov.ar/taxonomia/genero/smallanthus](http://www.sib.gov.ar/taxonomia/genero/smallanthus)
- 26) Alonso J. Tratado de fármacos y Nutracéuticos. 2004. 1° ed. 1092-1993
- 27) Giannoni D. Yacón (*Smallanthus sonchifolius*). Perú Ecologico [revista en Internet]\* 2013. Disponible en: [http://www.peruecologico.com.pe/raiz\\_yacon.htm](http://www.peruecologico.com.pe/raiz_yacon.htm).
- 28) Gayton, Artur C. Diabetes Mellitus. Lima. Perú. 2007. disponible en: [http://www.pdrs.org.pe/img\\_upload\\_pdrs/36c22b17acbae902af95f805cbae1ec5/La\\_diversidad\\_biol\\_gica\\_en\\_Cajamarca\\_Cap.4\\_final.pdf](http://www.pdrs.org.pe/img_upload_pdrs/36c22b17acbae902af95f805cbae1ec5/La_diversidad_biol_gica_en_Cajamarca_Cap.4_final.pdf).
- 29) Diabetes tipo 2 Autor: Francisco Montas Ramírez [Sitio en web]. 2008 [Acceso 21 enero 2011] Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos62/diabetes-tipo-dos/diabetes-tipo-dos.shtml>
- 30) Page y col. Farmacología integrada. 1998. Disponible en: <http://www.tusalud.com.mx/121401.htm>.
- 31) Betancourt J. Cuestiones éticas en la experimentación animal. DOC. IMET – EsSALUD – Cuba. 1999, Iquitos – Perú.
- 32) Pardo Caballos A. Ética de la experimentación. Directrices legales y éticas contemporáneas. Departamento de Humanidades Biomedicas. Universidad de Navarra. Pamplona. 2005. Disponible en: <http://www.aebioetica.org/rtf/08-BIOETICA-58.pdf>
- 33) Gayton, Artur C. Tratado de Fisiología Médica. Edición VII. Madrid. ElsevierScience; 2007. Pag. 1005-1079.
- 34) Diabetes Care. 1997. American Diabetes Association Report of the expert comite on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. 20:1183-97
- 35) Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del País Vasco [Sitio en web]. 2008 [Acceso 14 de diciembre 2011]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/documentos/081021\\_Diabetes\\_version\\_completa.pdf](http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/documentos/081021_Diabetes_version_completa.pdf).

- 
- 36) WIENER LAB. 1995. Vademécum de reactivos para laboratorios químicos.
- 37) Montane Lozoya J. 2011. diagnóstico, síntomas y causas de la diabetes tipo 2. Disponible en: <http://suite101.net/article/diabetes-tipo-1-diagnostico-sintomas-causas-dieta-tratamiento-a42998>
- 38) American diabetes Association, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care 2009, 32 (Supp 1):S62-S67
- 39) Kim OK, Lee EB. The screening of plants for hypoglycemic. Action in normal and alloxan-induced hyperglycemic rats. Korean J pharmacog 1992; 23 (2). 117 – 9
- 40) Valdivia F, Hidalgo M. Uso de medicina tradicional en diabetes mellitus noinsulino-dependiente. Revista de Análisis de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima 1996; 3 (3); 180-185.
- 41) Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 2011. Disponible en: <http://www.slideshare.net/underwear69/219-diabetes-mellitus-tipo-ii-tratamiento>. Publicado desde: 15 de junio de 2011.
- 42) Brack A. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Cuzco: Programa de las Naciones Unidas para el desarrollo. Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de Las Casas; 1999.
- 43) Houssay, B.A. and Penhous, J.C.: Pancretic diabetes and hypophysectomy in the snake xenodon merremii. Acta Endocrinol., 35: 313-323 2001
- 44) Le Marchand-Brustel Y. 1999. Molecular mechanisms of insulin action in normal and insulin-resistant status. Exp. Clin. Endocrinol Diabetes 107, 126-32.
- 45) Diabetes mellitus tipo 2 2012. Disponible en: <http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/endocrinologicas/diabetes-mellitus-tipo-2>.
- 46) Orellana P. El libro verde, guía de recursos terapéuticos y vegetales. 3 ed. Lima: MINSA IMMETRA, 1992. p 189.
- 47) Google académico: 2009. Glibenclamida. Disponible en: <http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/G/glibenclamida.php>.
- 48) Google académico. 2008. Glibenclamida componentes. Argentina. Disponible en: <http://www.labspuntanos.com.ar/index.php/component/content/article/124-jhg.html>
- 49) Flores J., Freijanes J. Insulina e hipoglicemiantes orales. Glucagón. En: Flores J. Farmacología Humana. 3 Ed. Barcelona: editorial Masson, 1996.

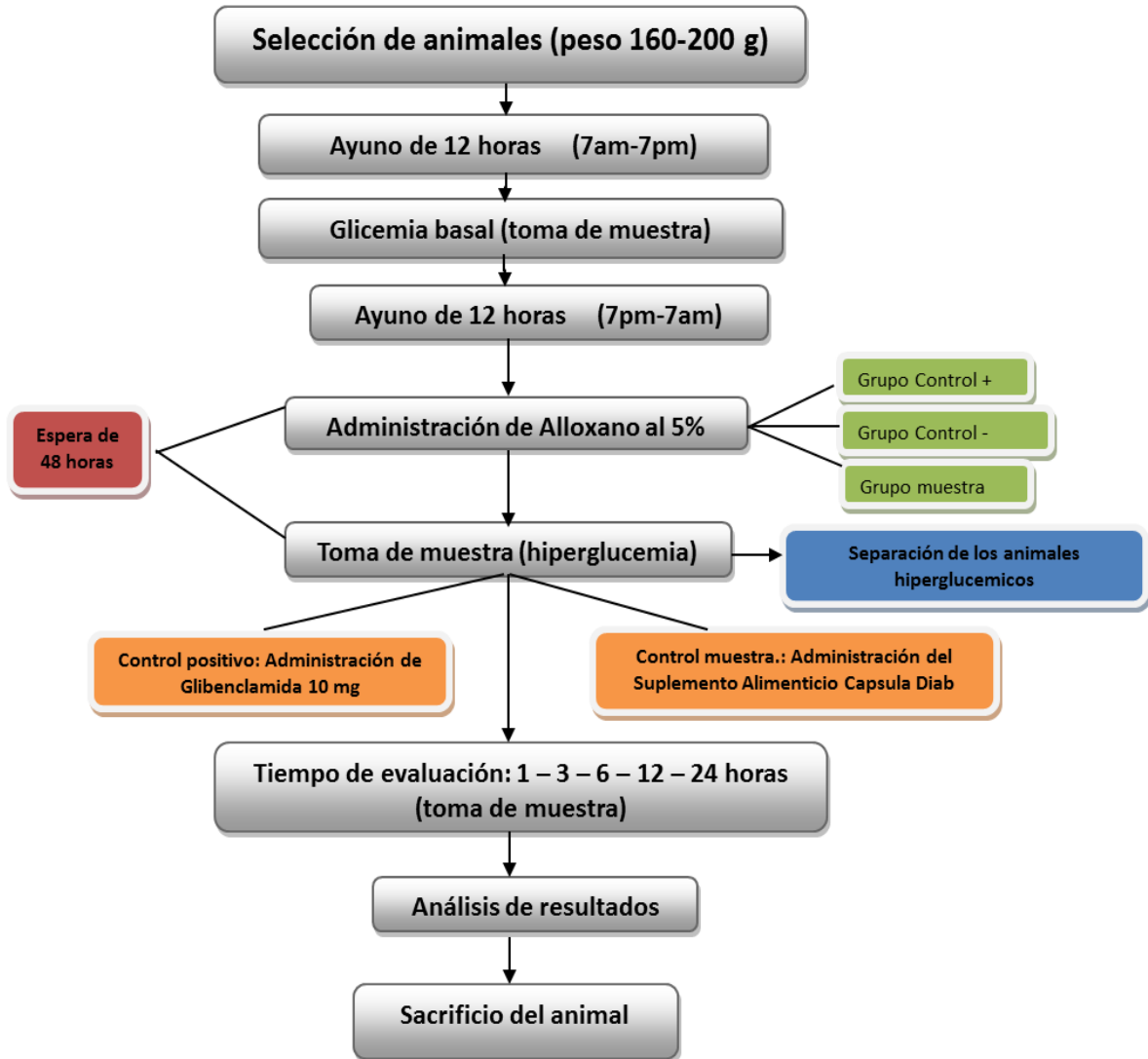
- 
- 50) Goldner, M.G. and Gomor, G. Studies on the mechanism of alloxan diabetes. *Endocrinology*. 35:245-248-2000
- 51) Reid, Pd.: Animal models of diabetes mellitus: A review. *Lab. Animal*, pp 40-45, May-June, 2005
- 52) Rerup, C.C.: Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol. Rev.*, 22(4):485-518, 2003
- 53) Karasik A, Hattor M. Use of animal model in the study of diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia-Baltimore: Lea and Febiger ; 1994:317-50
- 54) Berglund, O.; Frankel, B.J.; Hellman, B. Development of insulin secretory defect in the genetically diabetic (db/db) mouse. *Acta Endocrinológica* 1978.
- 55) Ferranni, E.; Vichi, S.; Beck, H. *Insulin action and age*. Diabetes 1996.
- 56) Cuesta Brey L., Sánchez Rodríguez K. Aspectos éticos de la experimentación con animales. 2007. *Bioética*. Disponible en: <http://cbioetica.net/revista/72/722527.pdf>
- 57) Gokora IH. Ethics and animal use in biomedical research. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004; 553:359-71. PMID: 15503469.
- 58) Asimismo, Cristancho L, Mejía G, Acosta S. 2009. Efecto hipoglicemiante de los extractos acuoso y crudo de las raíces del *Geranium ayavacense* "pasuchaca" en *Oryctolagus cuniculus*. "conejos" con pruebas de tolerancia a la glucosa. Tesis Bach, Ciudad de Oviedo, España.; p:93-98.
- 59) Glibenclamida componentes. Argentina 2008. Disponible en: <http://www.labspuntos.com.ar/index.php/component/content/article/124-jhg.html>
- 60) Betancourt J. Cuestiones éticas en la experimentación animal. DOC. IMET – EsSALUD – Cuba. 1999, Iquitos – Perú.
- 61) Mercadal O. Gabriel. (2005). Estudio fitoquímico de los extractos de la Sp. *Geranium ayavacense* Willd. - ensayo experimental de su actividad hipoglicemiante en *Oryctolagus cuniculus*. Tesis Bach. Farmacia Universidad Nacional de Trujillo- Peru.
- 62) Castañeda B. 2008, Realizaron un Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicemiante en el cual se encontraba "yacon", pasuchaca, cuti-cuti y albahaca". *Horizonte Médico*, 2004, vol 4 (1): 9-22. ISSN 1727-558X. [www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2008\\_I/Art1\\_Vol8\\_N1.pdf](http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2008_I/Art1_Vol8_N1.pdf)

- 
- 63) Mariko K. Inhibitory effect of pasuchaca (*Geranium dielsiaum*) extract on  $\alpha$ -glucosidase in mouse. *BiosciBiotechnol* 2006; 70(6): 1482-1484.
- 64) Castro F., 2002. "Mito Tea": *Geranium robertianum* L. decoctions decrease blood glucose levels and improve liver mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic Goto-kakizaki rats.
- 65) Lara R. Determinación del efecto hipoglucemiante y DL50 de extracto acuoso de hojas y flores de *Geranium sessiliflorum* Cav. "Pasuchaca" en animales de experimentación (Tesis de Título), Huancayo – Perú: Universidad Peruana Los Andes. 2000. 97 pp



## ANEXOS

Anexo N°1. Esquema de la metodología para ensayo de hipoglucemiantes.



---

**Anexo N°2.**Ficha de Recolección de datos para los Niveles de Glucosa pre y post tratamiento (esta ficha se llenara para cada uno de los grupos).

**Grupo experimental** : \_\_\_\_\_

**Sustancia** : \_\_\_\_\_

**Dosis** : \_\_\_\_\_

**Fecha** : \_\_\_\_\_

Marca de identificación	Glucosa basal.	(Basal hiperglucemico)	Glucosa post-Tratamiento				
			1h	3h	6h	12h	24h

---

**Anexo N°3.**Ficha de Recolección de datos para los Niveles de Insulina pre y post tratamiento  
(esta ficha se llenara para cada uno de los grupos)

**Grupo experimental** : \_\_\_\_\_

**Sustancia** : \_\_\_\_\_

**Dosis** : \_\_\_\_\_

**Fecha** : \_\_\_\_\_

Marca de identificación	Insulina basal.	Insulina post adm. Alloxan. (Insulina pretratamiento)	Insulina post tratamiento				
			1h	3h	6h	12h	24h

Anexo N°4. Certificado sanitario de los animales de experimentación.

**COLEGIO MEDICO VETERINARIO DEL PERU**  
Pedro Irigoyen N° 208 - Santa Rita  
Surco - Lima - Perú

N° 052489

**CERTIFICADO DE SALUD**

El Médico Veterinario, que suscribe, C E R T I F I C A, haber examinado clínicamente en la fecha a los siguientes animales : .....

20 Ratas Albinas *Rattus norvegicus*  
*cya Holtzmanni, sexo macho.*

Habiéndose comprobado que en el momento del exámen, los referidos animales se encontraron en buenas condiciones de salud, libres de enfermedades infecto-contagiosas transmisibles.

Se expide el siguiente Certificado, a solicitud de *Gracie Tatiana Dávila Arvalo*

Domiciliado en *calle Nanay no 844 Iquitos* Para los fines que crea convenientes.

Observaciones : .....

En *Iquitos* a los *18* de *marzo* del *2014*

  
M.V. Carlos Alberto Juárez Bazán  
C.M.V.P. N° 6087  
*Av. Grau no 957-A Iquitos*  
Nombres y Apellidos-Dirección y N° C.M.V.P.  
del Médico Veterinario responsable

  
M.V. Carlos Alberto Juárez Bazán  
C.M.V.P. N° 6087  
Médico Veterinario  
Firma

Anexo N°5. Método para determinar el nivel de glicemia en suero de sangre de ratas albinas

❖ Metodología Glucosa Oxidasa

- A. En el método GOD-POD, en un primer paso la glucosa oxidasa cataliza la oxidación de la D-glucosa a ácido D-glucónico con formación de peróxido de hidrógeno. Éste es utilizado por la peroxidasa para oxidar a la 4-aminofenazona y al fenol, dando lugar a una quinonamina coloreada. La intensidad de color será proporcional a la concentración de

---

glucosa presente inicialmente. (En ocasiones se utilizan otros sustratos en lugar de 4-aminofenazona+fenol, tales como o-dianisidina, guayacol y ABTS.).

- ❖ Preparación (estándar) reactivo de trabajo
  - Medir con probeta el volumen de agua destilada indicado en el rótulo.
  - Transvasar el contenido del envase de reactivo a un frasco definitivo resuspendiéndolo en una parte del agua de reconstitución.
  - Agregar el resto de agua hasta completar el volumen final, arrastrando el remanente de polvo que pudiera quedar adherido a las paredes del frasco. Homogenizar y facetar.
- ❖ Técnica para Suero o Plasma

En tres tubos de fotocolorímetro marcados:

B = Blanco

St = Standard

D = Desconocido

Colocar:

	B	S	D
Standard de glicemia	-----	10ul	-----
Muestra o suero	-----	-----	10ul
Reactivo de trabajo (Glucosa-Oxidasa)	1ml	1ml	1ml

Incubar 5 minutos en baño maría a 37° C, luego leer en espectrofotómetro a 505nm de longitud de onda, llevando el aparato a cero con el blanco.

- ❖ Cálculo de los resultados

$$\text{Glucosa (mg/dL).} = \frac{\text{Absx1000}}{\text{St}}$$

## **Anexo N°6. FOTOS**

### **FOTO N°1:**

Ratas albinas *Rattus norvegicus* cepa Holtzmann



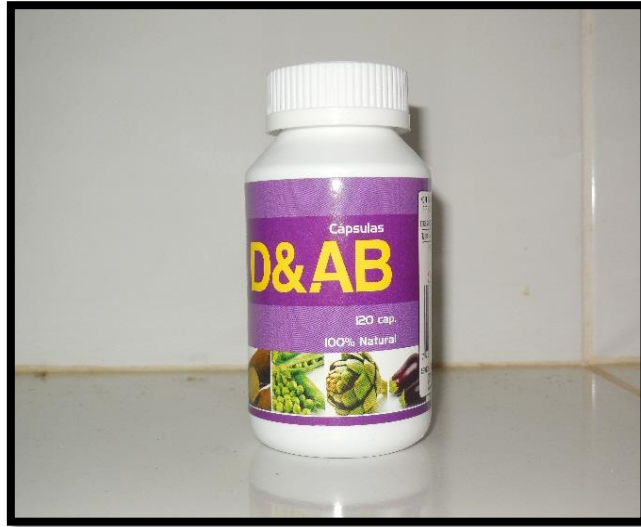
**FOTO N° 2:**

Muestra animal, cuatro grupos experimentales.



**FOTO N°3:**

Muestra del suplemento alimenticio “Capsula Diab”



**FOTO N° 4:**

Reactivos de marca Wiener lab.



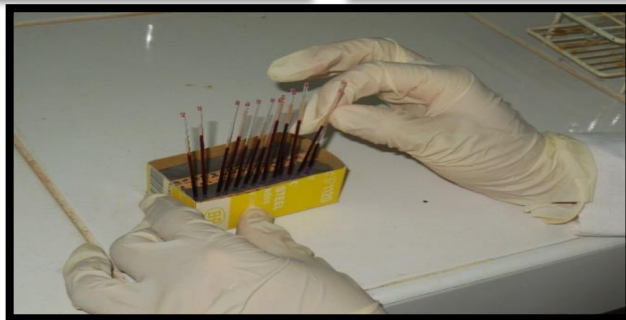
**FOTO N° 5:**

Marcado y pesado de los animales de experimentación.



**FOTO N° 6:**

Toma de muestra sanguínea de la vena caudal.



**FOTO N° 7:**



---

Administración por vía oral del alloxano a ratas albinas cepa Holtzmann.



**FOTO N° 8:**

Administración del Suplemento Alimenticio “Capsula Diab”. Por vía oral a ratas albinas cepa Holtzmann.



**FOTO N° 09:**

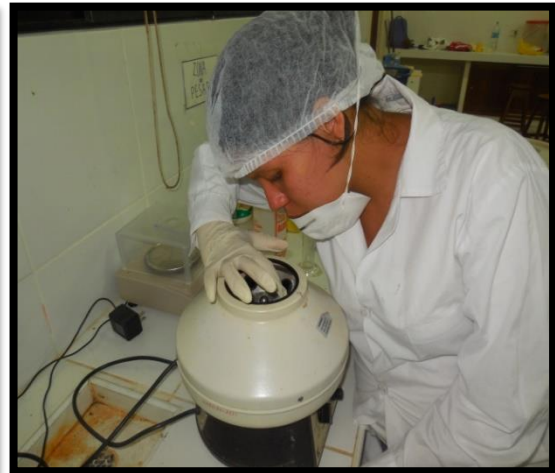
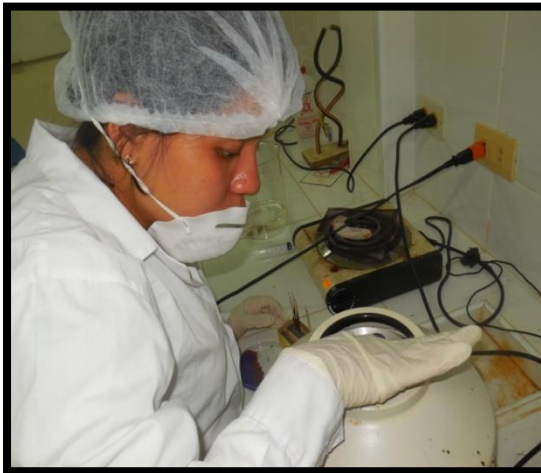
---

Administración de los fármacos por vía oral a ratas albinas cepa Holtzmann.



**FOTO N° 10:**

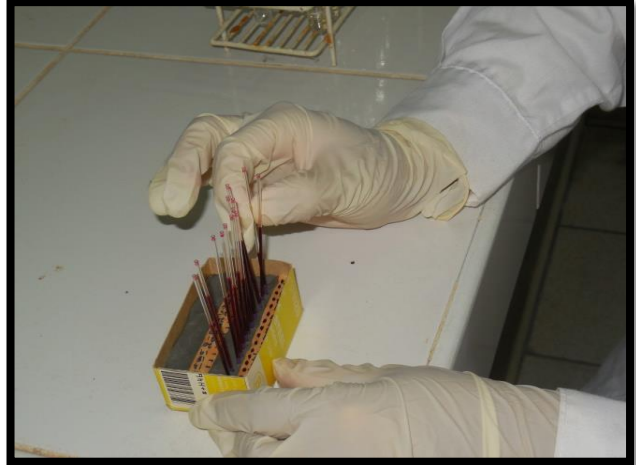
Centrifugación de los capilares heparinizados



---

**FOTO N° 11:**

Procesamiento de la muestra.



**FOTO N°12:**

Incubación de las muestras en baño maria



---

**FOTO N° 13:**

LECTURA EN EL ESPECTROFOTOMETRO



**FOTO N° 14:**

Sacrificio de los Animales por la Técnica de Dislocación Cervic



