



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Escuela de Formación Profesional de

Farmacia y Bioquímica

Tesis

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO
ACUOSO LIOFILIZADO DE CUATRO ESPECIES VEGETALES, EN UN
MODELO MURINO INDUCIDO POR ESTREPTOZOTOCINA”**

Para optar el título de

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Autores

Bach. ANA TERESA AHUANARI RENGIFO

Bach. JHARLEY LOZADA HUAYMACARI

Asesor:

Q.F MARIO JAVIER DE LA CRUZ FLORES

Co-Asesores:

Blgo. Germán González Aspajo, Msc

M.C. José Alberto Aranda Ventura

Iquitos – Perú

2017



JURADO CALIFICADOR

ACTA DE SUSTENTACIÓN

En el caserío de Nina Rumi, Distrito de San Juan Bautista, Departamento de Loreto, a los ¹⁷ días del mes de Abril del dos mil diecinueve, siendo las 12:00 Horas, los Miembros del Jurado Calificador de Tesis designado según Resolución Decanal N° 216-FFB-UNAP-2017, integrados por los señores docentes que a continuación se detalla:

- Q.F. WILFREDO OSWALDO GUTIERREZ ALVARADO PRESIDENTE
- ING. REYNA GLADYS CARDENAS Vda. DE REÁTEGUI, Dra. MIEMBRO
- Q.F. HENRY VLADIMIR DELGADO WONG MIEMBRO



Se constituyeron en las instalaciones de la Facultad de Farmacia y Bioquímica sala de docentes, para proceder a dar inicio al Acto Académico de Sustentación Pública de la Tesis Titulada "EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO ACUOSO LIOFILIZADO DE CUATRO ESPECIES VEGETALES, EN UN MODELO MURINO INDUCIDO POR ESTREPTOZOTOCINA", presentado por los Bachilleres ANA TERESA AHUANARI RENGIFO y JHARLEY LOZADA HUAYMACARI, para optar el TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO, que otorga la UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, de acuerdo a la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto General de la UNAP vigente.

Luego de haber escuchado con atención la exposición de los sustentantes, y habiéndose formulado las preguntas respectivas, las cuales fueron respondidas:

Adecuadamente

Los miembros del Jurado Calificador llegaron a las siguientes conclusiones:

- 1.-La Tesis ha sido Aprobada por Unanimidad
- 2.-Observaciones Ninguna

Siendo las 14:00 horas se dio por concluido el Acto Académico de Sustentación Pública de la Tesis, felicitándoles a los sustentantes por su exposición

Q.F. WILFREDO OSWALDO GUTIERREZ ALVARADO
PRESIDENTE

ING. REYNA GLADYS CARDENAS Vda. DE REÁTEGUI, Dra.
MIEMBRO

Q.F. HENRY VLADIMIR DELGADO WONG
MIEMBRO



JURADO CALIFICADOR



Q.F. WILFREDO OSWALDO GUTIERREZ ALVARADO

PRESIDENTE



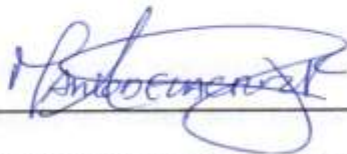
ING. REYNA GLADYS CARDENAS Vda. DE RÉATEGUI, Dra.

MIEMBRO



Q.F. HENRY VLADIMIR DELGADO WONG

MIEMBRO



Q.F. MARIO JAVIER DE LAS CRUZ FLORES

ASESOR

DEDICATORIA

A mí amado Dios quien me dio la fortaleza y paciencia en todo momento para culminar con mi proyecto de tesis.

A Lorena Dalloroso Velarde por el apoyo incondicional tanto en lo moral compartiendo valores para guiarme correctamente y en lo económico ayudándome en la terminación de mis estudios.

A mis amados Padres Teresa y Eugenio que me han dado la existencia; y en ella la capacidad por superarme y desear lo mejor en cada paso por este camino difícil de la vida.

A mi hermano David Eugenio que se ha convertido en mi ángel y sé que desde el cielo guiará mis pasos.

Al soberano Padre de la humanidad Dios por protegerme y darme la fortaleza, salud y bendición en todo lo que hago para salir adelante y con fuerza.

A Ofelia y Manuel mis amados padres que siempre me están brindando su apoyo incondicional para seguir avanzando en mis objetivos y metas.

A mis hermanos Ángel y Juanito que siguen en mi un ejemplo de esfuerzo y dedicación para seguir adelante en todas sus metas en un futuro.

**ANA TERESA AHUANARI RENGIFO
JHARLEY LOZADA HUAYMACARI**

AGRADECIMIENTO

A nuestro amado Dios por habernos permitido culminar nuestro proyecto de tesis y por darnos la salud, fuerzas y paciencia en todo momento.

A nuestros padres por todo el apoyo brindado en este proceso que concluimos con éxito.

A nuestro asesor Q.F. Mario Javier De La Cruz Flores por todo el apoyo, tiempo y paciencia y por su valiosa instrucción y asesoramiento, por ofrecernos su conocimiento, para desarrollar nuestro proyecto de tesis.

A nuestro amigo Lener Nuñez Tuesta por su apoyo en la realización de nuestros ensayos; asimismo al Instituto de Medicina Tradicional (IMET-EsSALUD), por facilitarnos sus instalaciones, equipos y materiales necesarios, para así poder desarrollar nuestro proyecto de tesis.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA-UNAP y a LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA por ser nuestra casa de formación y desarrollarnos como profesionales.

A los miembros del jurado examinador, por sus exigencias en la redacción y revisión del proyecto de tesis.

Al personal administrativo de la facultad de Farmacia y Bioquímica – UNAP, por facilitarnos los tramites de nuestro proyecto de tesis.

A todas aquellas personas que de una y otra forma, colaboraron y participaron en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

ANA TERESA AHUANARI RENGIFO
JHARLEY LOZADA HUAYMACARI

INDICE DEL CONTENIDO

	Contenidos	Pág.
	DEDICATORIA	02
	AGRADECIMIENTO	03
	INDICE DE TABLAS	06
	INDICE DE FIGURAS	07
	LISTA DE GRAFICOS	08
	LISTA DE ANEXOS	09
	SIGLAS Y ABREVIATURAS	10
	RESUMEN	11
	ABSTRACT	12
	CAPITULO I	13
1.1	INTRODUCCION	13
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	Objetivo general	15
1.2.2	Objetivos específicos	15
	CAPITULO II	16
	MARCO TEORICO	16
2.1	ANTECEDENTES	16
2.2	MARCO CONCEPTUAL	18
2.2.1	Especie en estudio:	18
2.2.1.1	<i>Geranium ayavacense</i> “pasuchaca”	18
2.2.1.2	<i>Handroanthus obscura</i> “tahuari negro”	20
2.2.1.3	<i>Lupinus mutabilis</i> “tarwi”	22
2.2.1.4	<i>Physalis angulata</i> “bolsa mullaca”	24
2.2.2	DIABETES	26
2.2.3	ACARBOSA	28
2.2.4	ESTREPTOZOTOCINA	29
2.3	HIPOTESIS	30
2.4	VARIABLES	30

2.4.1	Variable independiente	30
2.4.1.1	Indicador	31
2.4.2	Variable dependiente	31
2.4.2.1	Indicador	31
2.5	Operacionalización de variables	32
	CAPITULO III	34
	METODOLOGÍA	34
3.1	Tipo de estudio	34
3.2	Diseño de investigación	34
3.3	Área de estudio	35
3.4	Población y muestra	35
3.5	Muestra en estudio	34
3.6	Procedimiento experimental	37
3.6.1	Recolección del material vegetal	37
3.6.2	Selección de materia prima	38
3.6.3	Lavado de materia prima	38
3.6.4	Preparación de los extractos acuosos liofilizados	38
3.6.5	Modelo de Diabetes tipo II y grupos experimentales.	38
3.6.6	Efecto terapéutico	39
3.6.7	Efecto preventivo	39
3.6.8	Protección de los derechos de los animales de experimentación.	40
	CAPITULO IV	42
4.1	Resultados	42
4.2	Discusión	52
4.3	Conclusiones	56
4.4	Recomendaciones	57
4.5	Referencias Bibliográficas	58
4.6	Anexos	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Niveles de glucosa basal post administración de Estreptozotocina, según grupos experimentales (Efecto terapéutico).	42
Tabla 2.	Muestra los resultados descriptivos a un intervalo de confianza del 95% (Efecto terapéutico).	43
Tabla 3.	Niveles de glucosa basal post administración de Estreptozotocina, según grupos experimentales (Efecto preventivo).	48
Tabla 4.	Muestra los resultados descriptivos a un intervalo de confianza del 95% (Efecto preventivo).	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Acarbosa	28
Figura 2	Estreptozotocina	29

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1:	Niveles de glicemia sérica post administración de STZ.	44
Gráfico 2:	Variación de los niveles séricos de glicemia en ratones <i>Mus musculus</i> por acción de la STZ, según grupos de estudio.	45
Gráfico 3:	Comparación de la actividad de la Acarbosa sobre los niveles de glicemia en ratones <i>Mus musculus</i> frente a <i>G.a.</i> 300mg/kg de pc / <i>H.o.</i> 100mg/kg de p.c. y <i>L.m.</i> 63mg/kg de p.c / <i>P.a.</i> 250mg/kg p.c.	46
Gráfico 4:	Comparación de la actividad sobre los niveles de glicemia en ratones <i>Mus musculus</i> de <i>G.a.</i> 300mg/kg de pc / <i>H.o.</i> + 100mg/kg de p.c. y <i>L.m.</i> 63mg/kg de p.c / <i>P.a.</i> 250mg/kg p.c.	47
Gráfico 5:	Muestra los niveles de glicemia sérica post administración de tratamientos de los extractos.	50
Gráfico 6:	Variación de los niveles séricos de glicemia en ratones <i>Mus musculus</i> por acción de la STZ, según grupos de estudio.	51

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Esquema del efecto preventivo y terapéutico.	63
Anexo 2.	Análisis de Datos.	64
Anexo 3.	Fotografías de la evaluación del efecto hipoglicemiante de las especies vegetales	65
Anexo 4.	procedencia de especies vegetales del instituto de medicina tradicional	67

SIGLAS Y ABREVIATURAS

STZ:	Streptozotocina.
mg:	miligramo.
dL:	decilitro.
kg:	kilogramo.
p.c.:	Peso corporal.
ip:	Intraperitoneal.
im:	intramuscular.
v.o.:	Via oral.
IMET:	Instituto de Medicina Tradicional.
FFB:	Facultad de Farmacia y Bioquímica.
(-):	control negativo.
(+):	control positivo.
G.a.:	<i>Geranium ayavacense</i> .
H.o.:	<i>Handroanthus obscura</i> .
L.m.:	<i>Lupinus mutabilis</i> .
P.a.:	<i>Physalis angulata</i> .
L:	litro.
SD:	Desviación estándar.

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO
ACUOSO LIOFILIZADO DE CUATRO ESPECIES VEGETALES, EN UN
MODELO MURINO INDUCIDO POR ESTREPTOZOTOCINA”**

Ana Teresa Ahuanari Rengifo y Jharley Lozada Huaymacari

RESUMEN

El presente trabajo planteó como objetivo evaluar el efecto hipoglicemiante de los extractos acuosos liofilizados de cuatro especies vegetales sobre modelo murino inducido por Estreptozotocina. Se evaluaron efectos terapéutico y preventivo. En el efecto terapéutico, el primer día los ratones fueron inducidos con estreptozotocina para generar diabetes tipo 2, después tratados con los extractos acuosos liofilizados oralmente con sonda gástrica (día 6-10) y posteriormente sacrificados (día 11). En el efecto preventivo, del primer hasta el quinto día los ratones fueron tratados con los extractos acuosos liofilizados oralmente con sonda gástrica, luego inducidos con estreptozotocina para generar diabetes tipo 2 (día 6) y posteriormente sacrificados (día 11).

Los resultados obtenidos en el efecto terapéutico (día 11) muestra que el grupo 4: 250.18 mg/dL a 93.96 mg/dL y grupo 5: 224.42 mg/dL a 141.50 mg/dL. En el efecto preventivo los niveles de glicemia basal no muestra diferencia significativa entre los grupo 3, grupo 4 y grupo 5; la comparación del grupo 1 con el grupo 3: 293,50 mg/dL a 200,59 mg/dL; grupo 4: 293,50 mg/dL a 199,73 mg/dL y grupo 5: 293,50 mg/dL a 209,20 mg/dL, se muestra diferencia estadísticamente significativa.

Palabras claves: Actividad hipoglicemiante, ratas *Mus musculus*, *Geranium ayavacense*, *Lupinus mutabilis*, *Handroanthus obscura*, *Physalis angulata*

**"EVALUATION OF THE HYPOGLYCEMIC EFFECT OF THE LIOFILIZED
AQUEOUS EXTRAC OF FOUR VEGETABLE SPECIES, IN A MURINE
MODEL INDUCED BY STREPTOZOTOCIN"**

Ana Teresa Ahuanari Rengifo y Jharley Lozada Huaymacari

ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the hypoglycemic effect of lyophilized aqueous extracts of four plant species on a murine model induced by Streptozotocin. Therapeutic and preventive effects were evaluated. In the therapeutic effect, the first day the mice were induced with streptozotocin to generate type 2 diabetes, then treated with aqueous extracts lyophilized orally with a gastric tube (day 6-10) and then slaughtered (day 11). In the preventive effect, from the first to the fifth day the mice were treated with aqueous extracts lyophilized orally with a gastric tube, then induced with streptozotocin to generate type 2 diabetes (day 6) and subsequently slaughtered (day 11).

The results obtained in the therapeutic effect (day 11) shows that the group 4: 250.18 mg / dL at 93.96 mg / dL and group 5: 224.42 mg / dL at 141.50 mg / dL. In the preventive effect, basal glycemia levels show no significant difference between group 3, group 4 and group 5; the comparison of group 1 with group 3: 293.50 mg / dL to 200.59 mg / dL; group 4: 293.50 mg / dL to 199.73 mg / dL and group 5: 293.50 mg / dL to 209.20 mg / dL, it shows a statistically significant difference.

Key words: Hypoglycemic activity, *Mus musculus* rats, *Geranium ayavacense*, *Lupinus mutabilis*, *Handroanthus obscura*, *Physalis angulata*.

CAPITULO I

1.1 INTRODUCCION

La diabetes dentro de la salud pública, es la epidemia silenciosa del siglo XXI. Afecta de manera progresiva a muchos órganos del cuerpo, apareciendo con las complicaciones graves e irreversibles propias de esta enfermedad. La alta prevalencia, patogénesis y otros factores asociadas a diabetes, sugieren la búsqueda de tratamientos eficaces. En la actualidad, la farmacoterapia y cambio en el régimen alimenticio son usados para controlar esta enfermedad (1).

La diabetes, considerada como un desorden crónico en el metabolismo de las proteínas, lípidos y carbohidratos; es el déficit de insulina o un mal funcionamiento de esta. A nivel mundial el 2.8% de la población sufre esta enfermedad y se estima aumentar a más del 5.4% al 2025. Esta enfermedad requiere de diagnóstico y tratamiento temprano, además, de cambios en los hábitos sedentarios; ya que es conocida como la quinta causa de muerte (1,2).

En las últimas tres décadas, a pesar de esfuerzos y avances logrados en el tratamiento de la misma enfermedad, los resultados del tratamiento en pacientes aún están lejos de alcanzar los objetivos en el control de diabetes; esto se debe a que los tratamientos tienen desventajas, tales como: resistencia a fármacos, efectos secundarios (ejemplo: sulfonilureas, disminuyen su eficacia después de 06 años de tratamiento en el 44% de los pacientes) (3,4).

Es por ello que la humanidad viene haciendo frente a un creciente desafío en el cuidado de la salud debido al incremento de enfermedades no transmisibles y hoy en día, muchos tratamientos implican el uso de plantas medicinales, debido a que la mayoría de las plantas contienen carotenoides, flavonoides,

terpenos, alcaloides, glucósidos que han demostrado que pueden tener efectos anti-diabéticos. En ese sentido, las plantas juegan un rol importante en la medicina tradicional, porque son una fuente diversa en metabolitos secundarios con principios activos a evaluar en el tratamiento de diversas enfermedades ^(5,6).

Un gran número de investigaciones farmacológicas sobre los efectos antidiabéticos de las plantas medicinales, dá como resultado un aumento en el número de personas que utilizan estos compuestos naturales para controlar su enfermedad ⁽⁷⁾.

Los efectos anti-hiperglucémicos que resulta del tratamiento con plantas son a menudo debido a su capacidad para mejorar el rendimiento de tejido pancreático, que se realiza mediante el aumento de las secreciones de insulina o la reducción de la absorción intestinal de la glucosa.

Es por ello que el presente trabajo de investigación, planteó como objetivo evaluar el efecto hipoglicemiante de los extractos acuosos liofilizados de cuatro especies vegetales sobre modelo murino inducido por Estreptozotocina.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo general

Evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso liofilizado de cuatro especies vegetales, en un modelo murino inducido por estreptozotocina.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Determinar el efecto terapéutico y preventivo de los extractos acuosos liofilizados de *Geranium ayavacense* (pasuchaca) / *Handroanthus obscura* (tahuari negro) sobre la glicemia en modelo murino inducido por Estreptozotocina.

- b) Determinar el efecto terapéutico y preventivo de los extractos acuosos liofilizados de *Lupinus mutabilis* (tarwi) / *Physalis angulata* (bolsa mullaca) sobre la glicemia en modelo murino inducido por Estreptozotocina.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES

Aranda J., Villacrés J., Mego R. (2016), determinaron el efecto del extracto acuoso liofilizado de *Handroanthus obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (tahuari oscuro) en los valores de glicemia en ratas con diabetes inducida experimentalmente con Aloxano, concluyendo que el extracto acuoso liofilizado de *Handroanthus obscura* en dosis de 100 mg/kg tiene un efecto hipoglicemiante similar a la glibenclamida a 10 mg/kg en ratas Holtzman macho ⁽⁸⁾.

Bouchoucha R., Mohamed K., Mongía B. et al. (2016), evaluaron los efectos anti-hiperglucémicos y anti-hiperlipidémicos de *Lupinus albus* en pacientes diabéticos de tipo 2: ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo, donde concluyen que el *Lupinus albus* tiene un efecto beneficioso en el control de la diabetes mediante la reducción de ayuno y glucosa post-prandial y aumentar la sensibilidad a la insulina. Los resultados de este estudio indican que *Lupinus albus* podría ser un coadyuvante beneficioso para los agentes hipoglucémicos orales en pacientes diabéticos de tipo 2 ⁽⁹⁾.

Porika R., Estari M. (2015), evaluaron el efecto antidiabético del compuesto aislado de la fruta de *Physalis angulata* en ratas diabéticas inducidas por aloxano, utilizando como fármaco de referencia la Glibenclamida; indican que el compuesto aislado a partir de extracto de fruta de *P. angulata* posee propiedades antihyperglucémicas; y por lo tanto dan crédito farmacológico a los usos folclóricos, etnomédicos de la planta en el tratamiento y así como en el manejo y/o control de la diabetes mellitus tipo 2 ⁽¹⁰⁾.

Aranda J., Villacrés J., Mego R., Delgado H. (2014), determinaron si el extracto acuoso liofilizado de *Geranium ayavacense* (Pasushaca) tiene algún efecto sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental,

obteniendo resultados donde los grupos de *Geranium ayavacense* de 300 y 500 mg/kg disminuyeron significativamente ($p < 0,01$) la glicemia en todas las horas evaluadas después de la administración de los extractos, cuando se compara con el grupo control. Asimismo, el grupo de *Geranium ayavacense* de 300 mg/kg decreció su glucosa sanguínea en 8,14; 10,68; 14,87; 19,36 y 23,7% a la 1, 3, 6, 12 y 24 horas respectivamente ⁽¹¹⁾.

Torrejón T., Tuesta R. (2013), evaluaron la actividad hipoglicemiante del extracto acuoso liofilizado de *Geranium ayavacense* “pasuchaca” en ratas albinas con diabetes inducida por aloxano, donde concluyen que el extracto acuoso liofilizado de *Geranium ayavacense*, presentó actividad hipoglicemiante estadísticamente significativa a las 24 horas post tratamiento a dosis de 12.7 mg/Kg. (19.4%) y una menor porcentaje a dosis de 6.3 mg/Kg. (15.2%) ⁽¹²⁾.

Fornasini M., Castro J., Villacrés E., et al. (2012), realizaron un estudio clínico de fase II para analizar el efecto de *Lupinus mutabilis* crudo sobre los niveles de glucosa e insulina en la sangre de sujetos normales y con disglucemia. Los resultados del estudio demuestran que el consumo de *Lupinus mutabilis* por sujetos sanos, jóvenes de peso normal, no altera importantemente los niveles sanguíneos de glucosa o insulina. Por otro lado, la ingesta de dosis similares por individuos con disglucemia (glucosa en ayunas > 100 mg/dL) disminuyó significativamente los niveles de glucosa ⁽¹³⁾.

Castañeda B, Castro de la Mata R, Manrique R, et al. (2008), los alcaloides son otro grupo de metabolitos encontrados en el extracto acuoso del *Geranium ayavacense*, los cuales estarían coadyuvando con el efecto hipoglucémico ⁽¹⁴⁾.

2.2. MARCO CONCEPTUAL

2.2.1 Especies en estudio

2.2.1.1 *Geranium ayavacense* “pasuchaca”.

2.2.1.1.1 Clasificación taxonómica

Reino	:	Plantae
División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Orden	:	Geraniales
Familia	:	Geraniaceae
Género	:	<i>Geranium</i>
Especie	:	<i>Geranium ayavacense</i>

2.2.1.1.2 Distribución

Ancash, Huánuco y Piura.

2.2.1.1.3 Sinonimias

Geranium partitum Willd.

2.2.1.1.4 Nombre comunes

Pasuchaca, pulipunche, andacushman.

2.2.1.1.5 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 ovobados, blanquecinos; 5 estambres. Fruto esquizocarpico de hasta 18 mm de longitud ⁽¹⁵⁾.

2.2.1.1.6 Características geográficas

Suelos: arcilloso, limo-arcilloso, franco-limo-arcilloso o llanos de muy poco declive, alternando con las plantas almohadilladas o arrocetadas de la jalca o puna ⁽¹⁵⁾.

2.2.1.1.7 Características climáticas

El *Geranium ayavacense* se desarrolla bajo las siguientes condiciones climatológicas:

Clima : Frio
Temperatura : 5 a 22°C
Precipitación : 500 a 2500 mm
Humedad : 60 a 80% ⁽¹⁵⁾

2.2.1.1.8 Características Fitogeográficas

Distribución altitudinal : 3000 a 4000 m.s.n.m
Distribución latitudinal : 3° 30´-11° L.S.
Distribución por departamentos: Piura, Ancash y Huánuco ⁽¹⁵⁾.

2.2.1.1.9 Características fenológicas

Época de floración : Mayo a Julio
Época de fructificación: Julio a Septiembre.
Forma de propagación: Semillas ⁽¹⁵⁾.

2.2.1.1.10 Composición química

Taninos.
Esteroides.
Flavonoides
Antocianinas.
Antracenos.
Compuestos reductores.

Celulosa.

Almidón ^(9,10).

2.2.1.1.11 Propiedades medicinales

Febrífugo.

Neumonía.

Colagoga.

Tónico hepático.

2.2.1.1.12 Forma de uso:

Cocimiento e infusión

2.2.1.2 *Handroanthus obscura* “tahuari negro”

2.2.1.2.1 Clasificación Taxonómica

Reino	:	Plantae
División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Orden	:	Lamiales
Familia	:	Bignoniaceae
Género	:	<i>Handroanthus</i>
Especie	:	<i>Handroanthus obscura</i>

2.2.1.2.2 Sinonimia vulgar

Nichol, tahuari, tahuari negro, paliperro ⁽¹⁶⁾

2.2.1.2.3 Descripción

Árbol de 25-90 cm de diámetro y 20-30 m de alto, con la ramificación en el segundo tercio, el fuste cilíndrico, la base del fuste recta.

Corteza externa agrietada, color marrón claro a amarillento, las grietas separadas 2-5 cm entre sí.

Corteza interna exfoliable en láminas delgadas de color blanquecino amarillento, con tenue sabor dulce.

Ramitas terminales con sección circular, color marrón rojizo cuando secas, de 3-5 mm de diámetro, glabras.

Hojas compuestas digitadas, opuestas, 5-7-folioladas, el peciolo de 8-12 cm de longitud, los foliolos elípticos a ovado-alargados, de 5-16 cm de longitud por 2-7 cm de ancho, enteros o apicalmente aserrados, el ápice agudo, cortamente acuminado, la base aguda, los nervios secundarios 9-11 pares, impresos en la haz, las hojas glabras.

Inflorescencias panículas terminales corimbosas, multifloras.

Flores vistosas, hermafroditas, con cáliz y corola presentes, el cáliz campanulado, vagamente 3-5-lobulado, de 8-11 mm de longitud, con pubescencia esparcida de pelos simples y estrellados, la corola acampanado-alargada, violeta, de 8-12 cm de longitud, resuelta en 5 lóbulos, glabrada, el androceo con estambres didínamos, las tecas de 3 mm de longitud, el pistilo de 3.5-4 cm de longitud con ovario súpero, estrechamente oblongoide, el estilo alargado, el estigma bilabiado.

Frutos cápsulas (silicuas) lineares de 10-40 cm de longitud y 1.5-2.5 cm de ancho, con la superficie lisa a verrucosa, glabra o glabrada, las semillas numerosas, bialadas, de 2.5-3.5 x 0.8-1.1 cm, las alas membranosas.

2.2.1.2.4 Reconocimiento de la especie

Se reconoce por el fuste cilíndrico, corteza externa agrietada, corteza interna exfoliable en láminas delgadas y de tenue sabor dulce; también por sus hojas compuestas digitadas y opuestas, glabras o casi glabras, y sus vistosas flores amarillas.

2.2.1.2.5 Hábitat

Sudamérica desde Colombia, Venezuela y Guayanas a Brasil, Ecuador, Perú y Bolivia, en bosques húmedos a subhúmedos, mayormente debajo de 1000 msnm. Se le observa en ámbitos con pluviosidad elevada y constante, pero también en zonas con una estación seca marcada. Es una especie esciófita,

característica en bosques primarios, en suelos bien drenados, de diferente textura, niveles de acidez y fertilidad, a veces con pedregosidad elevada ⁽¹⁷⁾.

2.2.1.2.6 Fenología, polinización y dispersión

Registros de floración durante la estación seca, mayormente en el mes de Agosto y frutos maduros inmediatamente luego. El árbol deja caer sus hojas antes de la floración y ésta es relativamente breve y sincrónica. Las semillas son dispersadas por el viento ⁽¹⁸⁾.

2.2.1.2.7 Usos etnobotánicas

El cocimiento de sus hojas por vía externa como astringente vulnerario y antiséptico en úlceras, eczemas, psoriasis, hemorroides y tumores de piel. La corteza por vía interna como astringente, anti anémico, hipotensor, revitalizante, hipoglucemiante, abortivo, antiséptico urinario, en enfermedades de vías respiratorias (tos convulsiva) y como antitumoral (leucemia). En casos de algias reumáticas emplea el cocimiento de trozos o astillas de la corteza en agua. Las flores también se emplean como béquicas y expectorantes. En infecciones urinarias. Afecciones reumáticas y como revitalizante se prepara 30 gr. de corteza por 1 litro de agua, a razón de tres tazas diaria ⁽¹⁹⁾.

2.2.1.2.8 Composición química

La corteza de *Handroanthus obscura*, contiene en mayor cantidad, Naftoquinona, como taninos, esteroides, flavonoides, antocianinas, antracenos, también compuestos reductores, celulosa, almidón, alcaloides; quinonas, lapachol; catequinas, fenoles, heterósidos cianogénicos, resinas, saponinas, triperpenos y xantonas ⁽²⁰⁾.

2.2.1.3 *Lupinus mutabilis* “tarwi”

2.2.1.3.1 Clasificación taxonómica:

Reino	:	Vegetal
División	:	Fanerógama

Clase	:	Dicotiledonea
Orden	:	Fabales
Familia	:	Fabaceae
Género	:	<i>Lupinus</i>
Especie	:	<i>Lupinus mutabilis</i>

2.2.1.3.2 Distribución:

El tarwi es una leguminosa originaria de los Andes de Bolivia, Ecuador y Perú. Ha sido cultivada en el área andina desde épocas preincaicas. El chocho (*Lupinus mutabilis* Sweet), es un cultivo originario de los Andes y por tanto cultivado y utilizado desde la antigüedad por el poblador andino que basaba su alimentación principalmente en cinco cultivos: papa, maíz, quinua, fréjol y chocho.

2.2.1.3.3 Nombre comunes

Quechua: tarwi, Aymara: tauri, Español: altramuz (España), chocho (Ecuador y norte de Perú), tarhui (Sur de Perú y Bolivia), chuchus muti (Bolivia) en inglés (English): tarwi, pearl lupin ⁽²¹⁾.

2.2.1.3.4 Descripción botánica

El tarwi es una planta anual que crece desde los 1500 m.s.n.m. se desarrolla en valles templados y áreas altoandinas; y es muy resistente al ataque de insectos.

Es una leguminosa herbácea erecta. Presenta una raíz pivotante profunda que puede extenderse hasta los 3m de profundidad. Su tallo es robusto y leñoso, alcanzando una altura de 0,5 a 2m. Sus hojas están compuestas generalmente por ocho folíolos que varían entre ovalados a lanceolados. La inflorescencia presenta una corola grande de 1 a 2cm, con cinco pétalos. El color de sus flores varía desde azul a morado. Las semillas están incluidas en una vaina y varían de forma (redonda, ovalada a casi cuadrangular), miden de 0,5 a 1,5cm. Los colores del grano incluyen blanco, amarillo, gris, ocre, pardo, castaño, marrón ⁽²¹⁾.

2.2.1.3.5 Características geográficas:

La planta tolera suelos arenosos y ácidos.

2.2.1.4 *Physalis angulata* “bolsa mullaca”.

2.2.1.4.1 Clasificación taxonómica:

Reino	:	Plantae
División	:	Angiospermae
Clase	:	Magnoliopsida
Orden	:	Solanales
Familia	:	Solanaceae
Género	:	Physalis
Especie	:	<i>Physalis angulata</i>

2.2.1.4.2 Nombres comunes

Mullaca; Capulí cimarrón; Shimon (shipibo-conibo); Camapú, Camambú, Juapoca, Camaru, Joa, Bucho de ra, Jua de capote y Mata fome (portugués)
(22)

2.2.1.4.3 Datos ambientales

Clima: Se multiplica profusamente en climas tropicales húmedos, aunque también se adapta a clima templado (22).

Suelo: Suelos de textura arcillo-limosa, rico en materia orgánica y con pH alrededor de 7.

2.2.1.4.4 Biotopo de poblaciones naturales

Es una especie pionera y predominante en suelos inundables en los cuales comparte su hábitat principalmente con amasia, caña brava y gramalote, entre otros. Crece y se dispersa abundantemente en áreas bien iluminadas.

2.2.1.4.5 Cultivo

Época de siembra: En la zona de Iquitos, el mes de julio es adecuado para la siembra. En áreas no inundables se recomienda sembrar al inicio de las

temporadas lluviosas (noviembre, en Iquitos). En suelos inundables, la época de siembra está condicionada por el nivel de las aguas.

Espaciamiento: Se recomienda sembrar a un distanciamiento de 1 m x 0,5 m.

Labores de cultivo: Este cultivo no precisa de mayores cuidados por tratarse de una especie invasora, con el vigor propio de una maleza. Se observa una diversidad amplia de esta especie que se manifiesta en el tamaño, sabor y color de los frutos, razón por la cual se recomienda seleccionar plantas de alto rendimiento y calidad de los frutos (grandes y dulces).

Propuesta de asociación de cultivos: la especie puede formar parte de estrato inferior en un sistema de producción de camu-camu, papaya o de especies forestales como capirona y bolaina. Asimismo, puede intercalarse con cultivos alimenticios como yuca, maíz, frejol, caña de azúcar y frutales arbóreos como pandisho, ubos y huito. Propagación: Mediante semilla sexual. El proceso de germinación demora un máximo de 10 días ⁽²²⁾.

2.2.1.4.6 Cosecha y conservación del producto ⁽²²⁾.

Partes aprovechadas: Hoja, fruto, raíz.

Cosecha: Se realiza en forma manual, cuando los frutos alcanzan su completa madurez.

Manejo post-cosecha: Los frutos son consumidos frescos y en el menor tiempo posible, debido a que son rápidamente perecibles; las demás partes vegetales deben desecarse, de preferencia bajo sombra, para prolongar su conservación.

2.2.1.4.7 Información complementaria

Componentes químicos: Tizalina, tropeira, higrina, proteínas y vitaminas A y C. El género *Physalis*, presenta alcaloides del tipo higrina y/o tropano (ubicados en la raíz), glicósidos pinto flavonoides, physalinas y principios amargos.

Distribución geográfica: En el Perú en los departamentos de Loreto, Piura, La Libertad, San Martín, Lima, Huánuco y Junín. Además, se encuentra en toda la Amazonía.

Descripción botánica: Hierba anual de hasta 1 m de altura, tallo ramificado, grueso, fistuloso, verde o parduzco, glabro y carnoso, triangular en la parte inferior y cuadrangular en la superior, así como en las ramas. Hojas alternas, ovadas, ovado-Lanceoladas, ovado oblongas, cuneadas en la base. Flores solitarias de 8 a 10 mm de largo de color crema; cáliz sub-angulado, pedúnculo recurvado sin mácula y con anteras violáceas. Fruto en baya amarillo verdosa. Semillas reniformes, comprimidas, rufescentes, de 1,5 mm de longitud ⁽²²⁾.

2.2.2 DIABETES

La diabetes es de gran importancia en salud pública y es considerada como la epidemia silenciosa de la siglo XXI ⁽²³⁾. Es una enfermedad crónica que afecta progresivamente a muchos órganos diferentes del cuerpo. La enfermedad progresa gradualmente, apareciendo los síntomas varios años después de la aparición de la enfermedad. Durante este periodo, aparecen las complicaciones graves e irreversibles propias de esta enfermedad ⁽²³⁾. Esta enfermedad es tratable, sin embargo, cuando no está controlada, el riesgo de aparición de otras enfermedades, como trastornos cardiovasculares incrementan. Esto es debido, a que la mayoría de los pacientes con diabetes también presentan otras afecciones como hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y baja actividad física, que contribuyen en gran medida a la patogénesis de las enfermedades cardiovascular. Los pacientes diabéticos a menudo tienen hiperlipidemia que se asocia sobre todo con la enfermedad coronaria prematura. La resistencia a la insulina también se incrementa en la hiperlipidemia ⁽²³⁾.

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas, que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) que se produce cuando no hay suficiente secreción de insulina del páncreas, o hay defectos en su acción, o ambas cosas. La OMS define la diabetes por presentar niveles de glucosa en ayunas con un valor mayor o igual a 7.0 mmol / L (126 mg / dL).

Los casos de diabetes se encuentran divididos en dos categorías: diabetes tipo 1, también llamada insulino dependiente o diabetes de inicio juvenil, donde existe una producción deficiente de insulina; y diabetes tipo 2, conocida como diabetes no insulino dependiente o de inicio adulto, representa un 90% de todos los casos de diabetes ^(24,25). Anteriormente, sólo se observaba en adultos, ahora diabetes tipo 2 está afectando a niños. Existen otras categorías de diabetes, incluidas diabetes gestacional y las formas menos comunes de diabetes genética o adquirida ⁽²⁴⁾.

La diabetes tipo 2 es la más común de la diabetes y responsable de alrededor del 90% - 95% de todos los casos de la misma. La prevalencia de diabetes tipo 2 se ha incrementado drásticamente en las últimas décadas a nivel mundial. La diabetes es una enfermedad silenciosa y muchos pacientes desconocen su situación. El avance de la enfermedad muestra complicaciones, tales como, daño renal y a nivel de la visión ^(24,26).

2.2.3 ACARBOSA

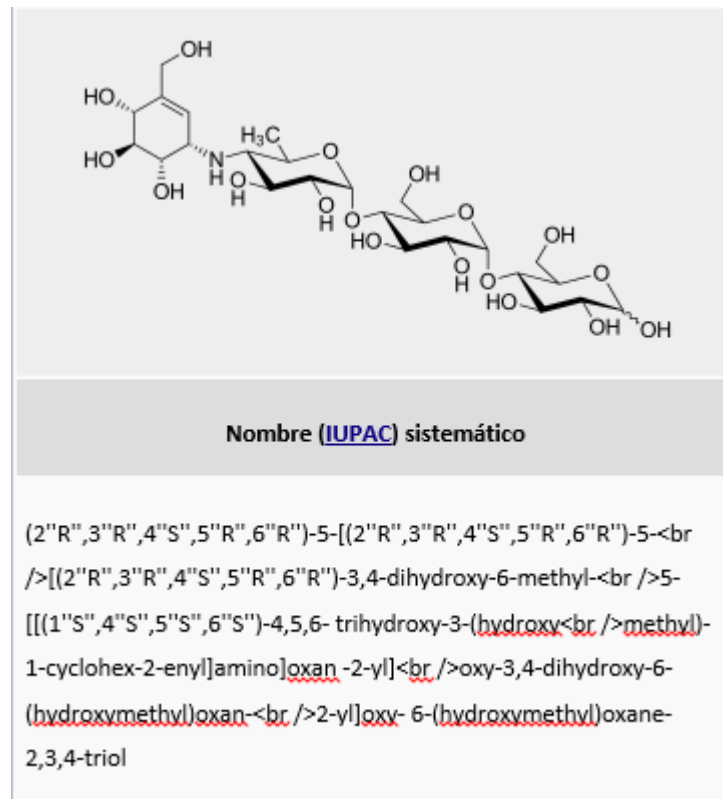


Figura 1: Estructura química y nombre IUPAC de la Acarbosa
Fuente: Scheen AJ (1998) ⁽²⁹⁾.

La acarbosa es una pseudotetramaltosa de origen microbiano utilizada en la diabetes para retrasar la absorción de los hidratos de carbono y evitar los picos post-prandiales de glucosa ⁽²⁸⁾.

Es un oligosacárido que se obtiene del *Actinoplanes utahensis* utilizado como medicamento para tratar la diabetes mellitus tipo 2 y, en algunos países para tratar la prediabetes. Es un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una enzima entérica que libera la glucosa a partir de hidratos de carbono complejos ⁽²⁹⁾.

Mecanismo de acción: Se basa en la inhibición de las enzimas presentes en la membrana mucosa del intestino delgado (alfa-glucosidasas) implicadas en

la degradación de los disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos de los alimentos. Esto lleva al retraso de la digestión de los carbohidratos siempre en función de la dosis. En consecuencia, la glucosa procedente de estos carbohidratos se libera con mayor lentitud y pasa a la sangre más lentamente. De esta forma la acarbosa disminuye o inhibe el aumento de la glucemia y de la insulina endógena después de las comidas. Gracias a la absorción retardada del azúcar disminuyen las fluctuaciones de la glucemia y las glucemias medias disminuyen a lo largo del día.

2.2.4 ESTREPTOZOTOCINA

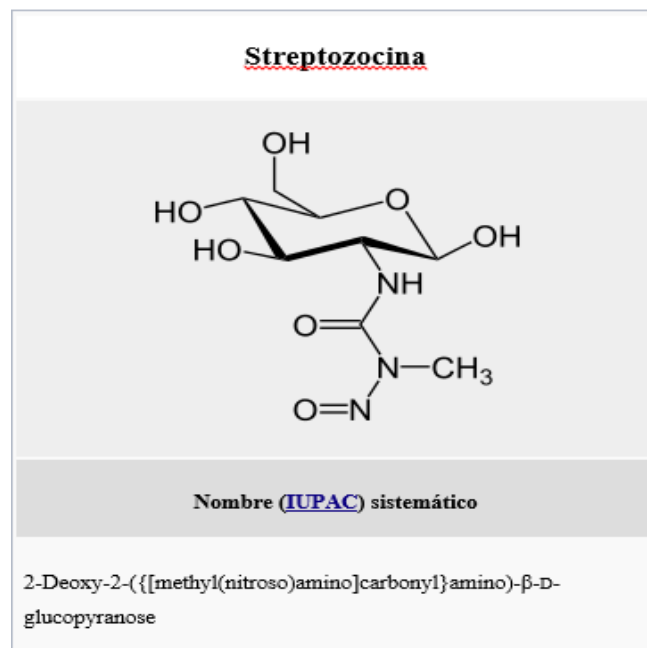


Figura 2: Estructura química y nombre IUPAC de la estreptozotocina

Fuente: Wikipedia ⁽³⁰⁾.

La estreptozotocina también llamada streptozotocina o estreptozocina, es un medicamento obtenido del hongo *Streptomyces achomogenes*. Es un antibiótico que tiene propiedades antitumorales, posee una acción citotóxica sobre las células beta del páncreas. Se utiliza en medicina para el tratamiento de determinados tumores del páncreas, como

el somatostatina causado por proliferación de células delta, también se emplea experimentalmente para provocar artificialmente diabetes mellitus en animales de laboratorio ⁽³⁰⁾. La **streptozotocina** es una sustancia de origen natural que fue identificada inicialmente a finales de los años 50 del siglo XX. Se clasificó originalmente como antibiótico. A mediados de los años 60 del siglo XX se descubrió que la sustancia era selectivamente tóxica para las células beta de los islotes de Langerhans situados en el páncreas. Debido a ello se comenzó a emplear con resultados satisfactorios para inducir diabetes mellitus en animales de laboratorio. En 1970 las investigaciones que utilizaban este fármaco para tratar determinados tumores del páncreas dieron resultado positivo, por lo que en 1982 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó su empleo en el tratamiento de tumores de páncreas originados en las células de los Islotes de Langerhans ⁽³⁰⁾.

2.3 HIPÓTESIS

H₀: Los extractos acuosos liofilizados de *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura* y *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata* no tienen efecto hipoglucemiante sobre modelo murino inducido por Estreptozotocina.

H₁: Los extractos acuosos liofilizados de *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura* y *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata* tienen efecto hipoglucemiante sobre modelo murino inducido por Estreptozotocina.

2.4 VARIABLES

2.4.1 Variable independiente:

Extractos acuosos liofilizados de *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*; y *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*

2.4.1.1 Indicador:

- Dosis de extractos.

2.4.2 Variable dependiente:

Actividad hipoglucemiante de las sustancias evaluadas, en las dosis ensayadas.

2.4.2.1 Indicador:

- Niveles de glicemia.

2.5 Operacionalización de variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	INDICE	ESCALA
Extracto acuoso liofilizado de <i>Geranium ayavacense</i> / <i>Handroanthus obscura</i> ; <i>Lupinus mutabilis</i> / <i>Physalis angulata</i> .	Producto con diversos compuestos químicos, obtenido por cocción, congelado y conservado por liofilización, la misma que se administró por vía oral a los animales de experimentación según peso corporal.	Extracción por cocción de la parte vegetal con agua a 60-100°C durante 72hrs. Posteriormente filtrado, concentrado a 60-70°C, congelado (1 día a -22°C) para finalmente liofilizar por 72 horas (-40°C, 1.33×10^{-3} MBARR/120 horas).	Nivel de dosis: <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/kg p.c. de <i>Geranium ayavacense</i> + 100 mg/kg p.c. de <i>Handroanthus obscura</i> • 63mg/kg p.c. de <i>Lupinus mutabilis</i> + 250mg/kg p.c. de <i>Physalis angulata</i>. 	Con Actividad Sin Actividad Con Actividad Sin Actividad	Racional Tipo : Cuantitativo

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	INDICE	ESCALA
<p>Actividad hipoglucemiante de las diferentes sustancias evaluadas, en las dosis ensayadas.</p>	<p>Acción de disminuir los niveles de glucosa e incrementar los valores de insulina en sangre post administración de sustancias con dicha capacidad hipoglucemiante.</p>	<p>Cantidad de glucosa presente en sangre.</p>	<p>Niveles de Glicemia.</p>	<p>Hipoglicemia: < 70 mg/dl Normoglicemia: entre 70 mg/dl ≤ 110 mg/dl. Hiperglicemia: >110 mg/dl</p>	<p>Racional. Tipo: Cuantitativo</p>

CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

- Experimental: porque se realizó comparaciones de la variable dependiente entre los grupos experimentales y de control.
- Prospectivo: porque en el registro de la información se tomaron en cuenta los hechos a partir de la fecha de estudio.
- Longitudinal: porque se estudiaron las variables a lo largo del tiempo durante el periodo de investigación.

3.2 Diseño de investigación

El ensayo pre-clínico se realizó con ratones *Mus musculus* cepa C57BL/ machos, con peso corporal de 18 a 22 gr, a los cuales se administró extractos acuosos liofilizados de corteza y planta total de *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*; y *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*, a dosis de 300mg/kg de pc + 100mg/kg p.c. y 63mg/kg + 250mg/kg p.c. durante 5 días, de igual manera se realizó con el grupo control positivo de estreptozotocina 200mg/kg, control negativo buffer citrato 0,1 mol/L a pH 4 y control droga acarbosa 100mg/kg (Cuadro 1).

Cuadro N° 1. Distribución de los grupos de estudio según esquema de tratamiento

Grupos experimentales	Dosis Ensayadas	N° de animales	Vía de administración
Control Positivo(+) Estreptozotocina	200mg/kg	5	Via Intraperitoneal
Control Negativo(-) buffer citrato	0.1 mol/L a pH 4	5	Oral
Control droga acarbosa	100mg/kg	5	Oral
Extractos (<i>Geranium ayavacense</i> con <i>Handroanthus obscura</i>)	300mg/kg de pc + 100mg/kg de p.c.	5	Oral
Extractos (<i>Lupinus mutabilis</i> con <i>Physalis angulata</i>)	63mg/kg de p.c + 250mg/kg p.c.	5	Oral

3.3 Área de estudio

Laboratorio de Farmacología y Toxicología del Instituto de Medicina Tradicional IMET – EsSalud en el año 2017, ubicada en el Pasaje San Lorenzo N° 205 (S 03°45'52.9"; W 073°16'21.9") de la ciudad de Iquitos, capital del Departamento de Loreto.

3.4 Población y muestra

Población vegetal

Constituida por la planta entera y cortezas de las especies vegetales: *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura* y / *Lupinus mutabilis*.

Muestra Vegetal

Geranium ayavacense, *Handroanthus obscura*, *Lupinus mutabilis*, *Physalis angulata*

Criterios de inclusión vegetal

- Cortezas limpias y en buen estado.
- Planta entera libre de microbios.

Criterios de exclusión vegetal

- Cortezas deterioradas.
- Plantas enteras que evidencien contaminación e infección.

Población animal

Constituida por ratones *Mus Musculus cepa C57BL/6* machos, con peso promedio de 18-22 g procedentes del Centro Nacional de Producción de Biológicos del Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud, con sede en Lima.

3.5 Muestra en estudio

Se utilizaron 25 ratones *Mus Musculus cepa C57BL/6*, de sexo macho, con peso promedio de 18-22 g procedentes del Centro Nacional de Producción de Biológicos del Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud, con sede en Lima, con certificado de salud.

Muestra: se utilizaron 25 ratones, estos ratones serán distribuidos en 5 grupos.

La selección de animales se hizo al azar teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión animal (Cuadro 1).

Criterios de inclusión animal

- Ratones de sexo machos y con peso corporal de 18-22 g sanos.

- Ratones sanos con certificado de salud emitido por el Centro Nacional de Producción de Biológicos del Instituto Nacional de Salud - Ministerio de Salud (Lima-Perú).

Criterios de exclusión animal

- Ratones con incapacidad física y motora.
- Ratones que hayan sido utilizados en evaluaciones anteriores.

Todos los animales fueron mantenidos en condiciones iguales de luz y temperatura, con comida balanceada y acceso libre al agua.

3.6 Procedimiento experimental

3.6.1 Recolección del material vegetal

El material vegetal recolectado fue:

- *Handroanthus obscura* (tahuari negro) - corteza
- *Lupinus mutabilis* (tarwi) - corteza
- *Geranium ayavacense* (pasuchaca) – planta entera
- *Physalis angulata* (bolsa mullaca) – planta entera.

De las cuales se obtuvo el extracto acuoso liofilizado. Para la recolección se siguieron los siguientes pasos:

- Selección de la especie de *Handroanthus obscura* (tahuari negro) – corteza.
- Selección de la especie de *Lupinus mutabilis* (tarwi) – corteza.
- Selección de la especie de *Geranium ayavacense* (pasuchaca) – planta entera.
- Selección de la especie de *Physalis angulata* (bolsa mullaca) – planta entera.

Para la selección de las muestras vegetales se consideraron los siguientes factores:

- Edad de la planta
- Hábitat de la planta

- Estado vegetativo.
- Temporada y hora de recolección.

3.6.2 Selección de materia prima: Fue seleccionada la corteza de *Handroanthus obscura* (tahuari negro) y *Lupinus mutabilis* (tarwi); planta entera de *Geranium ayavacense* (pasuchaca) y *Physalis angulata* (bolsa mullaca), todas éstas en buen estado de conservación.

3.6.3 Lavado de materia prima: La parte vegetal se sometió a la acción de un chorro continuo de agua para despojarlos de contaminantes.

3.6.4 Preparación de los extractos acuosos liofilizados

Los extractos fueron preparados siguiendo el estudio realizado por Aranda-Ventura 2014 – 2016. Brevemente, Se utilizó la corteza de *Handroanthus obscura* y de *Lupinus mutabilis*; la planta total de *Geranium ayavacense* y de *Physalis angulata*, las cuales fueron limpiadas, cortadas y acondicionadas en el cuarto de secado a temperatura entre 37 - 40°C y se utilizó un equipo deshumidificador durante 72 horas. La corteza de tahuari negro y tarwi, la planta total de pasuchaca y bolsa mullaca (previamente molidos), se sometió al proceso de cocción, llevándose a sequedad las $\frac{3}{4}$ partes del contenido de agua a temperatura de 60 a 70°C, para su filtración y congelación posterior, en el equipo Shell Frezer a temperatura de -35°C. El producto congelado se llevó a liofilizar a una temperatura de -40°C con una presión de 1.33×10^{-3} MBARR durante 120 horas.

Las concentraciones de los extractos acuosos liofilizados evaluados fueron determinados según lo descrito por Aranda-Ventura et al., 2014-2016.

3.6.5 Modelo de Diabetes Tipo 2 y grupos experimentales

Se utilizó el modelo descrito por **Bae Uj, Park Sh et al.**⁽³¹⁾. Ratones cepa C57BL/6, sexo macho, libres de patógenos, adquiridos del Centro Nacional de Producción de Biológicos del Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud, con sede en Lima, con certificado de salud. Los animales fueron acondicionados de acuerdo con los lineamientos determinados en el bioterio

del IMET. Los ratones fueron alojados a una temperatura de 20°C con 50% de humedad relativa, con un ciclo de 12 h de luz / oscuridad (06 am - 06:00 pm) con agua potable *ad libitum*.

La inducción de la diabetes se realizó en ratones C57BL/6 machos de 8 semanas de edad, a los cuales se le inyectó vía intraperitoneal 200mg/kg de peso de estreptozotocina (STZ) disuelta en 0.1mol/L de buffer citrato a pH 4. El grupo control recibió solamente buffer citrato.

3.6.6 Efecto terapéutico

Para evaluar el efecto terapéutico, en primer lugar se extrajo sangre de los ratones a fin de determinar su glicemia basal y posteriormente se administró estreptozotocina (STZ) para generar diabetes tipo 2. Al quinto día, se extrajo sangre de los ratones con niveles de hiperglicemia inducida experimentalmente. A partir del sexto día se inició los tratamientos, las mismas que fueron administradas oralmente a través de una sonda gástrica hasta el décimo día. Al onceavo día se extrajo (nuevamente) sangre de los ratones para determinar el efecto de los tratamientos y después de ello los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical.

Para el dosaje (ver cuadro 1) se consideraron 5 grupos experimentales de 5 ratones por grupo:

- Grupo 1 (Control +) STZ solamente.
- Grupo 2 (Control -) Buffer citrato.
- Grupo 3 (Droga control) acarbosa 100mg/kg.
- Grupo 4 (300 mg/kg de *Geranium ayavacense* + 100 mg/kg de *Handroanthus obscura*).
- Grupo 5 (63 mg/kg *Lupinus mutabilis* + 250mg/kg de *Physalis angulata*)

3.6.7 Efecto preventivo

Para evaluar el efecto preventivo, en primer lugar se extrajo sangre de los ratones a fin de determinar su glicemia basal y posteriormente los extractos a evaluar fueron administrados oralmente a través de una sonda gástrica desde el primer día hasta el quinto día de tratamiento. La administración de

estreptozotocina (STZ) se dio en el sexto día para generar diabetes tipo 2. Al onceavo día se extrajo (nuevamente) sangre de los ratones para determinar el efecto de los tratamientos y después de ello los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical.

3.6.8 Protección de los derechos de los animales de experimentación

➤ Derechos de los animales

Conjunto de principios que defienden que los animales deben ser respetados y debe evitarse su explotación, cuya realización efectiva resulta indispensable para el desarrollo integral del individuo que vive en una sociedad jurídicamente organizada estos hechos establecidos en la Constitución y en las leyes, deben ser reconocidos y garantizados por el Estado ⁽³²⁾.

➤ Protección de los animales

Conjunto de leyes relativas a la responsabilidad de los dueños o de quienes tienen animales a su cargo, tanto para con los propios animales como para con otras personas:

- a) Todos los animales tienen derecho a la atención, a los cuidados y a la protección del hombre” El art. 3 dice: (a) Ningún animal será sometido a malos tratos ni actos de crueldad; (b) Si es necesaria la muerte de un animal, ésta debe ser instantánea, indolora y no comportará angustia alguna para la víctima ⁽³³⁾.

Artículo 8:

- a) La experimentación animal que implique un sufrimiento físico o psicológico es incompatible con los derechos del animal, tanto si se trata de experimentos médicos, científicos, comerciales, o de cualquier otra forma de experimentación.
- b) Las técnicas alternativas deben ser utilizadas y desarrolladas. Por lo cual existe una propuesta de estrategia global en el mundo que pretende, entre otras cosas, **“intensificar la promoción de la elaboración, validación, aceptación y aplicación de métodos alternativos, y proporcionar una**

base sólida para la plena aplicación del principio de *reemplazar (o sustituir), reducir y refinar (o perfeccionar)* en la experimentación con animales (conocido como el «principio de las tres R»: ***Replacement, Reduction and Refinement***). El principio fue formulado por Russell y Burch en 1959 y significa:

- (a) **Reducción** del número de animales utilizados;
- (b) **Refinamiento** de las técnicas para minimizar el malestar y dolor de los animales;
- (c) **Reemplazo** de los animales mediante la utilización de métodos alternativos

(33)

CAPITULO IV

4.1 RESULTADOS

4.1.1 Efecto terapéutico

Inducción de Hiperglicemia

Tabla 1. Niveles de glucosa basal post administración de Estreptozotocina, en ratones *Mus musculus* según grupos experimentales

Grupo de estudio	BASAL X ± SD	HIPERGLICEMIA X ± SD
Estreptozotocina (+)	72,67 ± 8,85	207,79 ± 4,80 *
Buffer citrato (-) pH=4	97,71 ± 12,23	85,19 ± 10,68
Acarbosa (control droga)	90,65 ± 24,35	235,30 ± 41,72 *
<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	81,75 ± 8,23	250,18 ± 44,29 *
<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	87,34 ± 24,64	224,42 ± 41,29 *

En la Tabla 1, se observa una diferencia estadística significativa en los grupos experimentales: Grupo 1 Estreptozotocina (+): Basal 72.67mg/dL; hiperglicemia 207.79 mg/dL y una SD de 4,80; Grupo 3 Acarbosa (control droga): Basal 90.65mg/dL, hiperglicemia 235.30 mg/dL y una SD de 41,72; Grupo 4 (*Geranium ayavacense / Handroanthus obscura*): Basal 81.75 mg/dL; hiperglicemia 250.18mg/dL) y una SD de 44,29; y Grupo 5 (*Lupinus mutabilis / Physalis angulata*): Basal 87.34mg/dL; hiperglicemia 224.42 mg/dL con una SD de 41,29.

Tabla 2. Descriptivos de los grupos de estudio – Efecto terapéutico en ratones *Mus musculus*

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media	
						Límite inferior	Límite superior
Dia1	Estreptozotocina (+)	5	72,67	8,85	3,96	61,68	83,67
	Buffer citrato (-)	5	97,71	12,23	5,47	82,52	112,90
	Acarbosa (control droga)	5	90,65	24,35	10,89	60,42	120,88
	<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	5	81,75	8,23	3,68	71,52	91,97
	<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	5	87,33	24,64	11,02	56,74	117,94
	Total	25	86,02	17,99	3,60	78,60	93,45
Dia5	Estreptozotocina (+)	5	207,79	4,80	2,15	201,83	213,75
	Buffer citrato (-)	5	85,19	10,68	4,78	71,94	98,45
	Acarbosa (control droga)	5	235,30	41,72	18,66	183,50	287,11
	<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	5	250,18	44,29	19,81	195,18	305,17
	<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	5	224,42	41,29	18,47	173,15	275,69
	Total	25	200,58	67,76	13,55	172,61	228,54
Dia11	Estreptozotocina (+)	5	192,93	27,09	12,11	159,30	226,56
	Buffer citrato (-)	5	87,97	10,31	4,61	75,17	100,77
	Acarbosa (control droga)	5	104,25	12,01	5,37	89,33	119,16
	<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	5	93,96	7,41	3,32	84,76	103,17
	<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	5	141,50	16,43	7,35	121,10	161,90
	Total	25	124,12	42,56	8,51	106,55	141,69

En la tabla 2, se observa los descriptivos de los grupos de estudio donde el día 1 obtuvo un promedio de 86,02 mg/dL de glucosa basal con un error estándar de 3,60; mientras que el día 5 (día que presentan Hiperglicemia por la inducción de estreptozotocina todos los grupos a excepción del buffer citrato) el promedio fue de 200,58 mg/dL con error estándar de 13,55; y, en el día 11 (día que se extrajo nuevamente sangre de los ratones para determinar el efecto de los tratamientos) el promedio fue de 124,12 mg/dL con error estándar de 8,51. Asimismo, se observa para cada grupo los respectivos intervalos de confianza al 95%.

Gráfico 1: Niveles de glicemia post inducción de Estreptozotocina en ratones *Mus musculus* según grupos experimentales

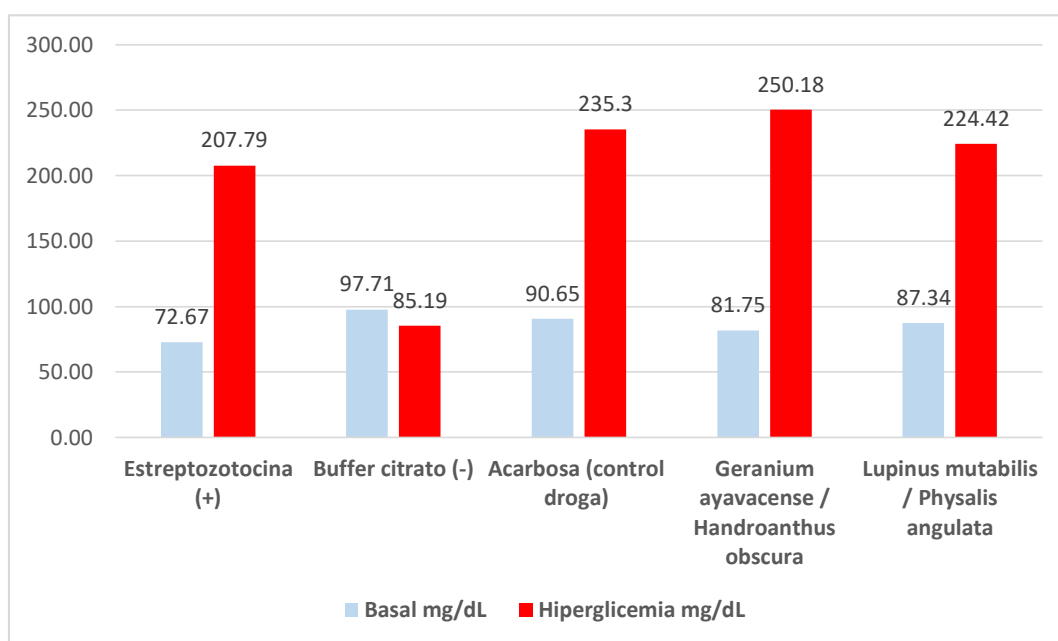


Gráfico 1: Muestra los niveles de glicemia post inducción de Estreptozotocina del primer al quinto día. Se evidencia niveles de hiperglicemia en el quinto día en los grupos experimentales (Grupo 1 Estreptozotocina: 207,79 mg/dL.; Grupo 3 Acarbosa: 235,30 mg/dL; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: 250,18 mg/dL; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: 224,42 mg/dL.).

Gráfico 2: Niveles séricos de glicemia en ratones *Mus musculus*, según grupos de estudio.

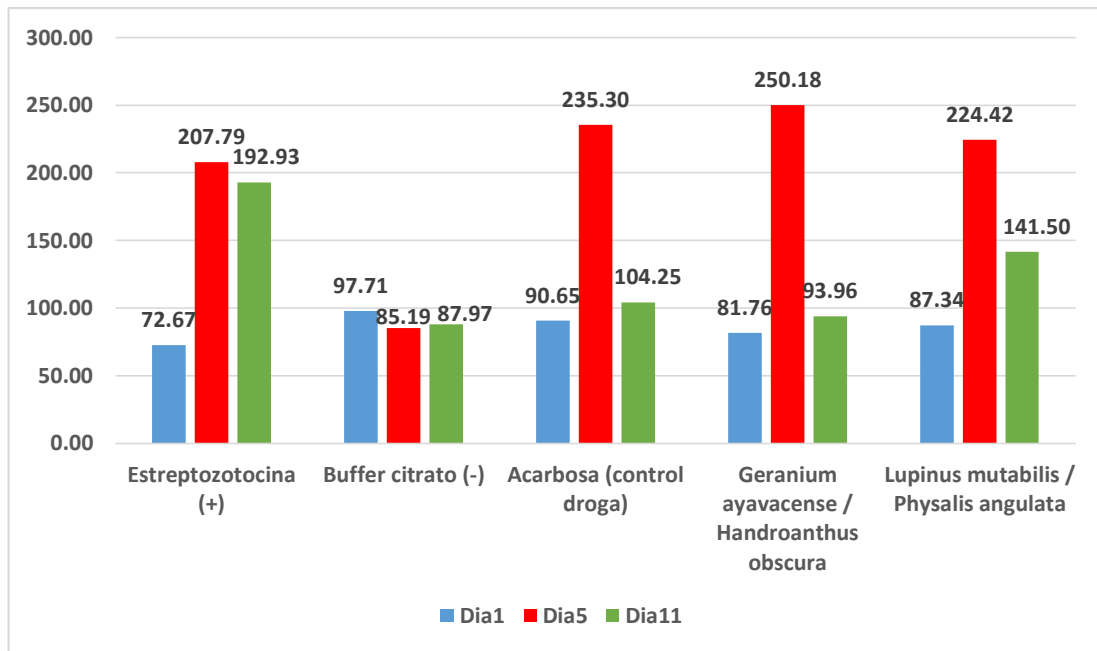


Gráfico 2: Muestra los niveles de glicemia sérica en todos los grupos experimentales al primer día, que luego de la inducción con Estreptozotocina (+), se evidencia niveles hiperglicémicos al quinto día (Grupo 1 Estreptozotocina: 207,79 mg/dL.; Grupo 3 Acarbosa: 235,30 mg/dL; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: 250,18 mg/dL; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: 224,42 mg/dL); la misma que se observa disminuida en el onceavo día por acción del tratamiento oral recibido (del sexto al décimo día) (Grupo 1 Estreptozotocina: 192,92 mg/dL.; Grupo 3 Acarbosa: 104,24 mg/dL; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: 93,96 mg/dL; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: 141,50 mg/dL).

Gráfico 3: Comparación de la actividad de la Acarbosa sobre los niveles de glicemia en ratones *Mus musculus* de *Geranium ayavacense* 300mg/kg de pc / *Handroanthus obscura* + 100mg/kg de p.c. y *Lupinus mutabilis* 63mg/kg de p.c / *Physalis angulata* 250mg/kg p.c.

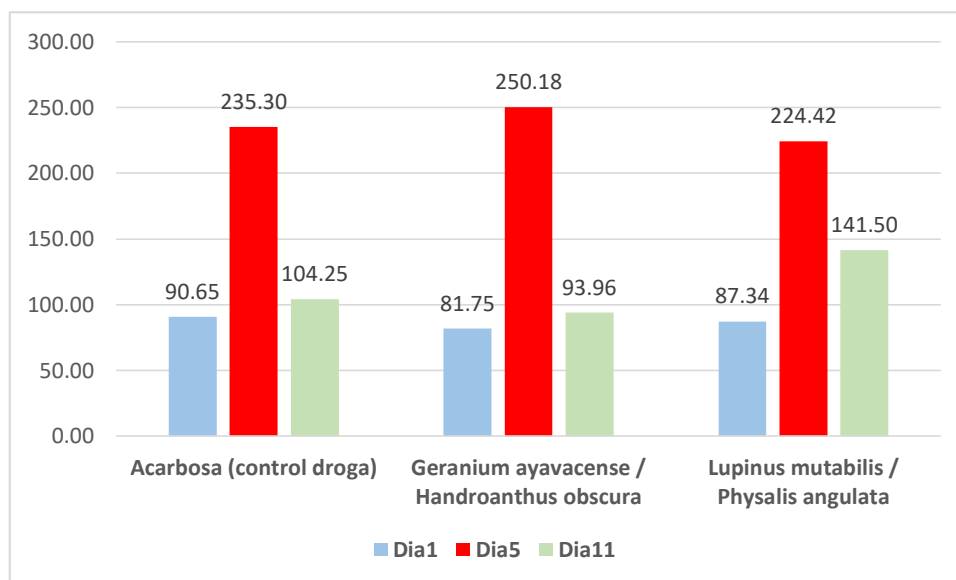


Gráfico 3: Se observa una disminución significativa de los niveles hiperglicémicos del quinto día al onceavo día para el Grupo 3 Acarbosa (control droga): de 235,30 mg/dL a 124.25 mg/dL; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: de 250.17 mg/dL a 93.96 mg/dL (normoglicemia); y el Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: de 224.42 mg/dL a 141.50 mg/dL.

Gráfico 4: Comparación de la actividad de *Geranium ayavacense* 300mg/kg de pc / *Handroanthus obscura* + 100mg/kg de p.c. y *Lupinus mutabilis* 63mg/kg de p.c / *Physalis angulata* 250mg/kg p.c. sobre los niveles de glicemia en ratones *Mus musculus*

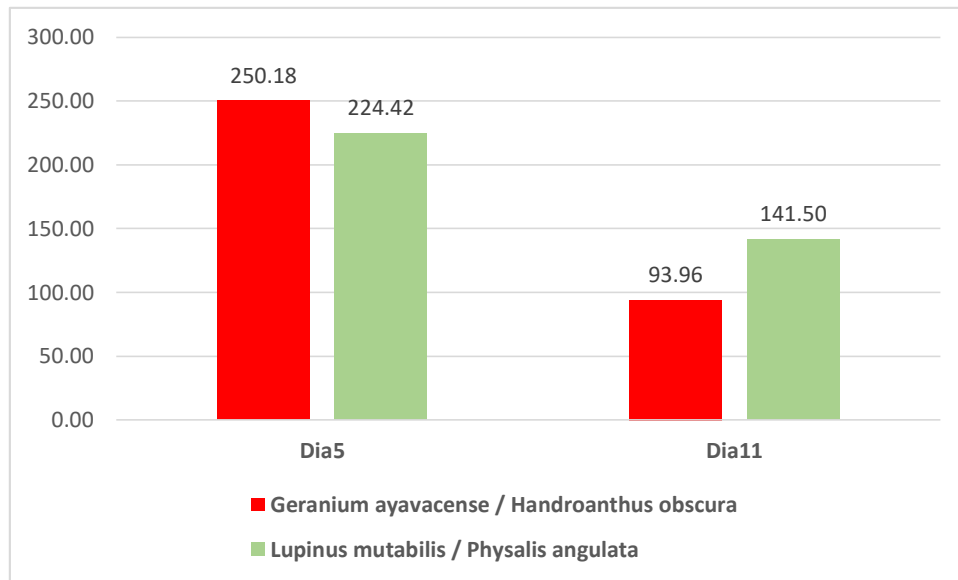


Gráfico 4: muestra en el Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*, una disminución de la glicemia del quinto al onceavo día (de 250.17 mg/dL a 93.96 mg/dL siendo éste valor considerado como Normoglicemia), mientras que el Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*, presentó un disminución de la glicemia del quinto al onceavo día (de 224.42 mg/dL a 141.50 mg/dL siendo éste valor considerado aún como Hiperglicemia)

4.1.2 Efecto preventivo

Inducción de Hiperglicemia

Tabla 3. Niveles de glucosa basal post administración de Estreptozotocina, en ratones *Mus musculus* según grupos experimentales

Grupo de estudio	BASAL	HIPERGLICEMIA
	X ± SD	X ± SD
Estreptozotocina (+)	83,84 ± 1,05	293,50 ± 7,19 *
Buffer citrato (-) pH=4	87,77 ± 2,05	89,26 ± 2,34
Acarbosa (control droga)	80,57 ± 1,88	200,59 ± 17,67*
<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	92,19 ± 2,62	200,91 ± 25,17 *
<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	80,83 ± 3,74	209,21 ± 7,90 *

La Tabla 3, muestra una diferencia estadística significativa en los grupos experimentales: Grupo 1 Estreptozotocina (+): Basal 83,84 mg/dL; hiperglicemia 293,50 mg/dL y una SD de 7,19; Grupo 3 Acarbosa (control droga): Basal 80,57 mg/dL; hiperglicemia 200,59 mg/dL y una SD 17,67; Grupo 4 (*Geranium ayavacense / Handroanthus obscura*): Basal 92,19 mg/dL; hiperglicemia 200.91 mg/dL) y una SD de 25,17; Grupo 5 (*Lupinus mutabilis / Physalis angulata*): Basal 80,83mg/dL; hiperglicemia 209,20 mg/dL con una SD de 7,90).

Tabla 4. Descriptivos de los grupos de estudio – Efecto preventivo en ratones *Mus musculus*

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media	
						Límite inferior	Límite superior
Dia1	Estreptozotocina (+)	5	82,38	1,83	0.82	80,11	84,65
	Buffer citrato (-)	5	85,94	2,12	0.95	83,31	88,58
	Acarbosa (control droga)	5	80,42	5,02	2,24	74,19	86,65
	<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	5	91,28	6,28	2,81	83,49	99,08
	<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	5	82,10	3,75	1,67	77,45	86,75
	Total	25	84,43	5,48	1,10	82,16	86,69
Dia5	Estreptozotocina (+)	5	83,84	1,05	0.47	82,53	85,14
	Buffer citrato (-)	5	87,77	2,05	0.91	85,23	90,31
	Acarbosa (control droga)	5	80,57	1,88	0.84	78,24	82,91
	<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	5	92,20	2,63	1,18	88,93	95,46
	<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	5	80,83	3,74	1,67	76,19	85,47
	Total	25	85,04	5,03	1,01	82,97	87,12
Dia11	Estreptozotocina (+)	5	293,50	7,19	3,21	284,57	302,42
	Buffer citrato (-)	5	89,26	2,34	1,05	86,35	92,17
	Acarbosa (control droga)	5	200,60	17,67	7,90	178,65	222,54
	<i>Geranium ayavacense / Handroanthus obscura</i>	5	200,91	25,17	11,26	169,66	232,17
	<i>Lupinus mutabilis / Physalis angulata</i>	5	209,20	7,88	3,53	199,41	218,99
	Total	25	198,69	67,60	13,52	170,79	226,60

En la tabla 4, se observa los descriptivos de los grupos de estudio en donde el día 1 (día en que se mide glucosa basal y se inicia tratamiento con los extractos acuosos liofilizados hasta el quinto día) obtuvo un promedio de 84,43 mg/dL de glucosa basal con un error estándar de 1,67; mientras que en el día 5 (día en que se da la inducción de STZ a todos los grupos a excepción

del buffer citrato) el promedio fue de 85,04 mg/dL con error estándar de 1,01; y, en el día 11 (día en que extrajo sangre para observar resultados de variación de la hiperglicemia) el promedio fue de 198,69 mg/dL con error estimado de 13,52. Asimismo, se observa para cada grupo los respectivos intervalos de confianza al 95%.

Gráfico 5: Niveles de glicemia basal (día 1 al día 5) en ratones *Mus musculus*, según grupos de estudio.

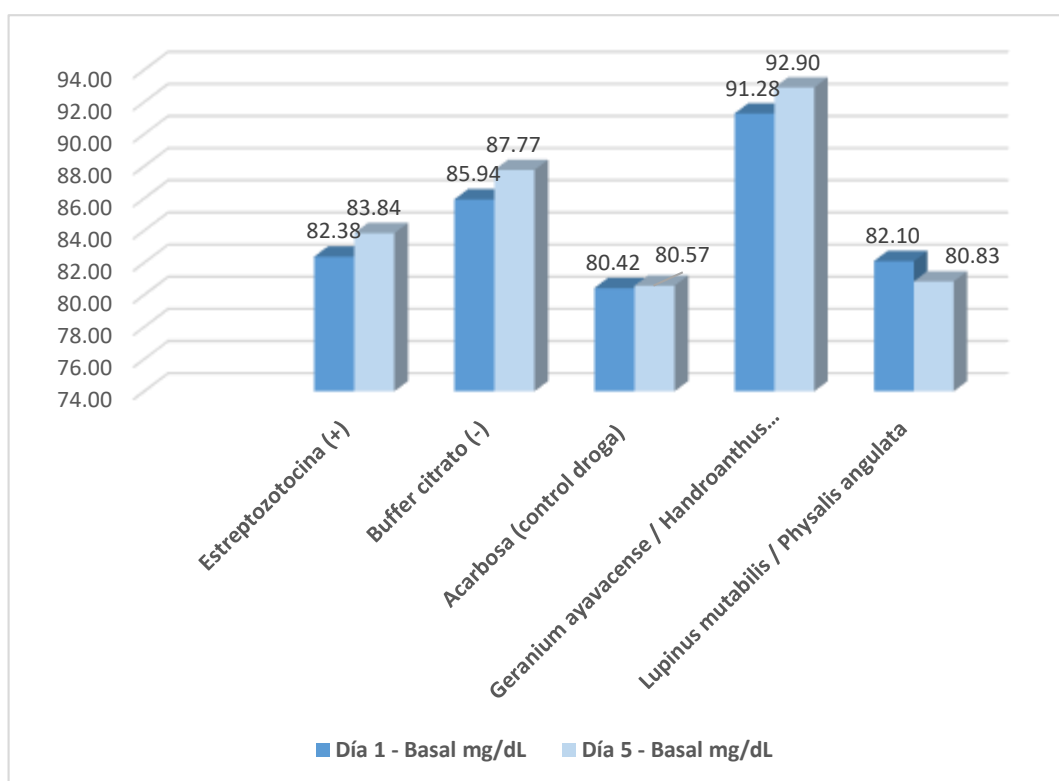


Gráfico 5: Muestra los niveles de glicemia basal del día 1 al día 5 (post inicio de tratamiento de extractos a evaluar quienes fueron administrados oralmente a través de una sonda gástrica), dentro de los cuales los grupos experimentales: Grupo 3 Acarbosa, Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura* y Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata* no evidencian diferencias significativas.

Gráfico 6: Niveles de glicemia sérica post administración de Estreptozotocina en ratones *Mus musculus*, según grupos de estudio.

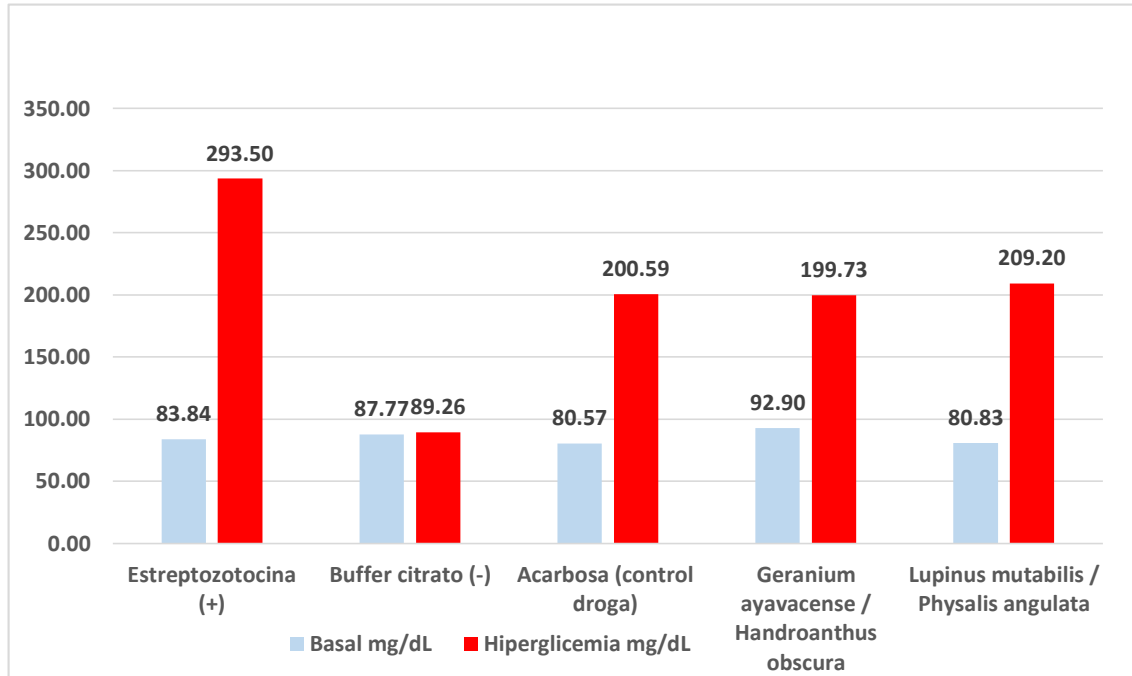


Gráfico 6: Muestra los niveles de glicemia sérica post inducción de Estreptozotocina en el día 6, los mismos que son evaluados en el día 11 y se evidencia niveles hiperglicémicos en los grupos experimentales: Grupo 1 Estreptozotocina: 293,50 mg/dL.; Grupo 3 Acarbosa: 200,59 mg/dL; Grupo 4 *Geranium ayavacense / Handroanthus obscura*: 199,73 mg/dL; Grupo 5 *Lupinus mutabilis / Physalis angulata*: 209,20 mg/dL.

4.2 DISCUSION

En el presente estudio se evaluó el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso liofilizado de cuatro especies vegetales, en un modelo murino inducido por estreptozotocina a dosis de 200mg/kg, siendo ésta última una sustancia relativamente selectiva para las células beta, que en ciertas especies causa diabetes permanente. La fijación a la membrana, a semejanza con la de aloxano, es el primer evento en el proceso patológico. Algunas evidencias indican que la toxicidad de la estreptozotocina está mediada por el reconocimiento específico de algunos receptores sobre la célula beta ⁽³³⁾.

Se cree que provoca un decremento en los niveles del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), ya que puede disminuir tanto su síntesis como incrementar su hidrólisis. La nicotinamida protege a los animales contra la citotoxicidad tanto de estreptozotocina como la de aloxano ⁽³⁴⁾.

Las especies vegetales seleccionadas fueron: 300 mg/kg de *Geranium ayavacense* + 100 mg/kg de *Handroanthus obscura*; y, 63 mg/kg *Lupinus mutabilis* + 250mg/kg de *Physalis angulata*; cada uno de ellos evaluados en su efecto terapéutico y efecto preventivo.

En el efecto terapéutico, se observó un incremento significativo de los niveles de glicemia sérica en los grupos experimentales Grupo 1 Estreptozotocina: 207,79 mg/dL.; Grupo 3 Acarbosa (control droga): 235,30 mg/dL.; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: 250,18 mg/dL.; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: 224,42 mg/dL.; asimismo para el efecto preventivo los niveles de glicemia sérica post administración por vía intraperitoneal de Estreptozotocina, se evidencia niveles hiperglicémicos en los grupos experimentales Grupo 1 Estreptozotocina: 293,50 mg/dL.; Grupo 3 Acarbosa (control droga): 200,59 mg/dL.; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: 199,73 mg/dL.; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: 209,20 mg/dL. Estos resultados concuerdan con lo descrito por

Aranda J., Villacrés J., Mego R. (2016) ⁽⁸⁾, en el estudio de Diabetes Mellitus donde usaron agentes químicos como el aloxano para producir hiperglicemia experimental.

En el grupo 2 (control negativo: buffer citrato) para el efecto terapéutico los valores de glucosa se mantuvieron en niveles de normoglicemia con 85,19 mg/dL y de 89,26 mg/dL (efecto preventivo) respectivamente.

Para el efecto terapéutico, los niveles de glicemia sérica post administración de Estreptozotocina a 200mg/kg, mostró disminución de niveles hiperglicémicos del quinto al onceavo día, Grupo 1 Estreptozotocina: de 207,79 mg/dL a 192,92 mg/dL; Grupo 3 Acarbosa (control droga): de 235,30 mg/dL a 104,24 mg/dL ; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: de 250,18 mg/dL a 93,96 mg/dL; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: de 224,42 mg/dL a 141,50 mg/dL. Se observa que el grupo de *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*, presentó un disminución de la glicemia de 62,44% al onceavo día, mientras que el Grupo *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*, presentó un disminución de la glicemia de 36.95% al onceavo día. Estos resultados coinciden con lo descrito por Aranda J., Villacrés J., Mego R. (2016)⁽⁸⁾, quienes determinaron el efecto del extracto acuoso liofilizado de *Handroanthus obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (tahuari oscuro) en los valores de glicemia en ratas con diabetes inducida experimentalmente con Aloxano, concluyendo que el extracto acuoso liofilizado de *Handroanthus obscura* en dosis de 100 mg/kg tiene un efecto hipoglicemiante similar a la glibenclamida a 10 mg/kg en ratas Holtzman macho. Asimismo coincide con lo descrito por Bouchoucha R., Mohamed K., Mongía B. *et al.* (2016)⁽⁹⁾, quienes evaluaron los efectos anti-hiperglicémicos y anti-hiperlipidémicos de *Lupinus albus* en pacientes diabéticos de tipo 2: ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo, donde concluyen que el *Lupinus albus* tiene un efecto beneficioso en el control de la diabetes mediante la reducción de ayuno y glucosa post-prandial y aumentar la sensibilidad a la insulina. Los resultados de este estudio indican que

Lupinus albus podría ser un coadyuvante beneficioso para los agentes hipoglucémicos orales en pacientes diabéticos de tipo 2.

Para el efecto preventivo, los niveles de glicemia sérica post administración de Estreptozotocina a 200mg/kg, mostró niveles hiperglicémicos del quinto al onceavo día, Grupo 3 Acarbosa (control droga): de 80,57 mg/dL a 200,59 mg/dL; Grupo 4 *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura*: de 92.20 mg/dL a 200.91 mg/dL; Grupo 5 *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata*: de 80.83 mg/dL a 209.20 mg/dL. Todos estos valores al onceavo día. Estos resultados coinciden con lo descrito por coincide con lo descrito por Bouchoucha R., Mohamed K., Mongía B. et al. (2016)⁽⁹⁾, y lo descrito por Porika R., Estari M. (2015)⁽¹⁰⁾, quienes evaluaron el efecto antidiabético del compuesto aislado de la fruta de *Physalis angulata* en ratas diabéticas inducidas por aloxano, utilizando como fármaco de referencia la Glibenclamida; indican que el compuesto aislado a partir de extracto de fruta de *P. angulata* posee propiedades antihiper glucémicas; y por lo tanto dan crédito farmacológico a los usos folclóricos, etnomédicos de la planta en el tratamiento y así como en el manejo y/o control de la diabetes mellitus tipo 2.

Los resultados obtenidos por el grupo 3 control droga Acarbosa 100mg/kg, evidencia el potencial farmacológico que tiene, esto se debe a su mecanismo de acción que promueve el aumento de la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes de langerhans del páncreas, y disminuye la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática. ⁽²⁷⁾

Los resultados obtenidos sobre la evaluación del efecto terapéutico y efecto preventivo de las cuatro especies seleccionadas, la actividad hipoglicemiante puede estar relacionado a la presencia de los flavonoides y alcaloides cuya presencia en esta especie ha sido reportado por Aranda J., Villacrés J., Mego R., Delgado H. (2014)⁽¹¹⁾; estos compuestos poseen estructuras que pueden donar electrones fácilmente ya que poseen grupos hidroxilos en posición próxima y por lo tanto ejercen una poderosa actividad de barrera de

electrones, además pueden unirse a enzimas, que a los iones metálicos transitorio tales como hierro, cobre y zinc, catalizar el transporte de electrones y depurar radicales libres. Sus propiedades anti-radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidróxido y superóxido, especies altamente reactivas, es decir poseen un efecto protector frente a los fenómenos de daño oxidativo por lo tanto no es de extrañar que *Geranium ayavacense* proteja las complicaciones crónicas producidas por la diabetes.

4.3 CONCLUSIONES

En el presente trabajo se evaluó el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso liofilizado de cuatro especies vegetales, en un modelo murino inducido por estreptozotocina; en ratas albinas cepa *Mus musculus* con hiperglicemia experimental inducida. El método de inducción de diabetes experimental por estreptozotocina a dosis de 200mg/kg demostró ser efectiva, la cual queda como precedente para evaluar actividad hipoglicemiante de las especies vegetales en estudio.

En el efecto terapéutico *Geranium ayavacense* / *Handroanthus obscura* presenta efecto hipoglicemiante, cuyo valor obtenido de 93.96mg/dL es considerado como Normoglicemia; mientras que en el efecto preventivo no presenta efecto hipoglicemiante (de 92,90mg/dL a 200,91mg/dL).

En el efecto terapéutico *Lupinus mutabilis* / *Physalis angulata* presenta moderado efecto hipoglicemiante, ya que el valor obtenido (de 224,42mg/dL a 141.50mg/dL) es considerado como hiperglicemia; mientras que en el efecto preventivo no presenta efecto hipoglicemiante (de 80,83mg/dL a 209,20mg/dL).

4.4 RECOMENDACIONES

- ❖ Incluir dentro de las pruebas bioquímicas marcadores de daño hepático y pancreático sobre los grupos de experimentación con los extractos.
- ❖ Llevar estudios de Espectrometría de Masa, a fin de poder obtener el nombre y/o posible estructura del metabolito secundario responsable de la actividad hipoglicemiante de los diversos extractos.
- ❖ Realizar ensayos de citotoxicidad de estas cuatro especies vegetales propuestas en el presente estudio.
- ❖ Realizar estudios histopatológicos del páncreas para observar la lesión o degradación de las células beta.

4.5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osadebe PO, Odoh EU, Uzor PF. The search for new hypoglycemic agents from plant. *Afr J Pharmacol*; 8(11): 292-303. Doi:10.5897/AJPP2014.3933.
2. Kazi, S. Use of traditional plants in diabetes mellitus. *Int J Pharm.* 2014;4(4):283.
3. Kooti W, Farokhipour M, Asadzadeh Z, Ashtary-Larky D, Asadi-Samani M. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician.* Jan 2016 15;8(1):1832-42. Doi 10.19082/1832. eCollection 2016 Jan. Review. PubMed PMID: 26955456; PubMed Central PMCID:PMC4768936.
4. Dey L, Attele AS, Yuan CS. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern Med Rev.* 2002;7:45-58. PMID: 11896745.
5. Akhtar N, Rashid A, Murad W, Bergmeier E. Diversity and use of ethno-medicinal plants in the region of Swat, North Pakistan. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2013 Apr 15;9:25. doi: 10.1186/1746-4269-9-25. PubMed PMID: 23587127; PubMed Central PMCID: PMC3641993.
6. Who: Traditional medicine, growing needs and potential. *Who Policy Perspectives on Medicines* 2002, 2:1–6.
7. Kooti W, Moradi M, Akbari SA, Sharafi-Ahvazi N, Asadisamani M, Ashtary-Larky D. Therapeutic and pharmacological potential of *Foeniculum vulgare* Mill: A review. *J HerbMed Pharmacol.* 2015; 4: 1-9.
8. Aranda, J., Villacrés J., Mego R. Efecto hipoglicemiante de los extractos de *Tabebuia obscura* (tahuari oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus

experimental. Revista peruana de Medicina Integrativa. 2016;1(1):19-24.

9. Rim Bouchoucha, Mohamed K., Mongía B. et al. Efectos anti-hiperglucémicos y anti-hiperlipidémicos de *Lupinus albus* en pacientes diabéticos de tipo 2: ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo. International Journal of Pharmacology, 12: 830 - 837. doi: 10.3923 / ijp.2016.830.837
10. Porika R., Estari M. Anti-diabetic activity of compound isolated from *Physalis angulata* fruit extracts in alloxan induced diabetic rats. The American Journal of SCIENCE AND MEDICAL RESEARCH. The Ame J Sci & Med Res, 2015,1(1) ISSN: 2377-6196.
11. Aranda J., Villacrés J., Mego R., Delgado H. Efecto de los extractos de *Geranium ayavacense* w. (pasuchaca) sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2014;31(2):261-6.
12. Torrejón T., Tuesta R. (2013). Actividad hipoglicemiante del extracto acuoso liofilizado de *Geranium ayavacense* “pasuchaca” en ratas albinas con diabetes inducida por aloxano – Iquitos–Imet 2013.
13. Fornasini M., Castro J., Villacrés E., et al. Hypoglycemic effect of *Lupinus mutabilis* in healthy volunteers and subjects with dysglycemia. Nutr Hosp. 2012;27(2):425-433 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318
14. Castañeda B, Castro De La Mata R, Manrique R, Ibañez L, Fujita R, Barnett L, et al. Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 plantas con efecto hipoglicemiante. Horiz Med. 2008; 8(1):6-34.

15. Ji HF, Li XJ, Zhang HY. Natural products and drug discovery. *Emborep.* 2009. 10, 194–200.
16. C. Reynel R. T. Pennington T. D. Pennington C. Flores A. Daza. 2008. Árboles útiles de la Amazonía Peruana un manual con apuntes de identificación, ecología y propagación de las especies. Pag 3-4.
17. Mostacero L., Mejía C., Gamarra T. (2002). Taxonomía de los fanerogramas útiles en el Perú. Volumen II. Pag.378, 97-291.
18. Font Q,Dr (1981). EL DIOSCORIDE RENOVADO. Plantas medicinales. Editorial Labor S.A. Séptima edición. Pag. 120-124
19. Instituto De Investigaciones Para La Amazonía Peruana – IIAP 2010. Taller "La Amazonía: Aporte de la ciencia a su conocimiento y el estado de salud de su población" Contribución de la etnomedicina - plantas medicinales, a la salud de la población en la Amazonía. Editorial. Elsa Liliana Rengifo Salgado. Pag 13-15
20. S. Martínez-Flórez, J. González-Gallego, J. M. Culebras 2002. Departamento de Fisiología, Universidad de León y Hospital de León. España. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes.pdf pag 1-2. Disponible en: http://www.recursosdeenologia.com/docs/2002/2002_los_flavonoides_propiedades_y_acciones_antioxidantes.pdf
21. Sven-E. J., Mujica A. El tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet.) y sus parientes silvestres. Botánica Económica de los Andes Centrales Editores: M. Moraes R., B. Øllgaard, L. P. Kvist, F. Borchsenius & H. Balslev. Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, 2006: 458-482.
22. Bolsa Mullaca. Disponible en: <http://www.minagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoragrario/agricola/li>

[neasdecultivosemergentes/BOLSAMULLACA.pdf](#) Fecha de acceso:
24 de Febrero 2017

23. Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Naghdi N, Saki K, Baharvand-Ahmadi S, Rafieian-Kopaei M. Review on phytochemistry, therapeutic and pharmacological effects of myrtus (*Myrtus communis*). *Der Pharmacia Lettre*. 2015; 7(11):160- 5. (A)
24. Giovannini P, Howes MJ, Edwards Se. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. *J Ethnopharmacol*. 2016 May 26;184:58-71. doi: 10.1016/j.jep.2016.02.034. Epub 2016 Feb 27. PubMed PMID: 26924564.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004. 27(1),5–10.
26. Ghaed F, Rafieian-Kopaei M, Nematbakhsh M, Baradaran A, Nasri H. Ameliorative effects of metformin on renal histologic and biochemical alterations of gentamicin-induced renal toxicity in Wistar rats. *J Res Med Sci*. 2012; 17(7):621-5.
27. Scheen AJ. [Role of acarbose in the treatment of diabetes mellitus]. *Diabetes Metab*. 1998 Sep;24(4):385-90.
28. Acarbosa. Disponible en:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a002.htm> Fecha de acceso: 14 de Marzo 2017
29. Acarbosa. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Acarbosa> Fecha de acceso: 14 de Marzo 2017

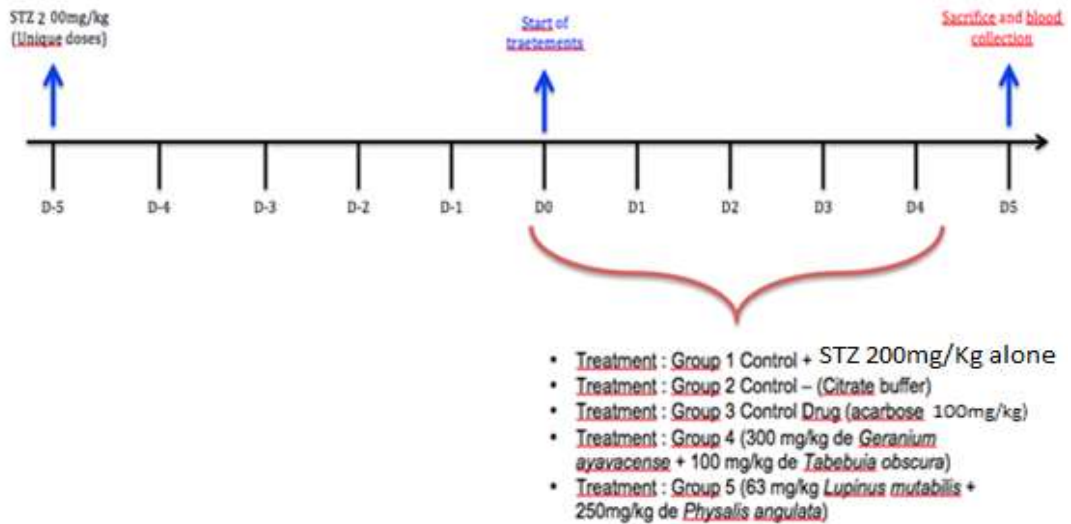
30. Streptozotocina. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Streptozocina> Fecha de acceso: 14 de Marzo 2017
31. Bae Uj, Park Sh, Jung Sy, Park Bh, Chae Sw. Hypoglycemic effects of aqueous persimmon leaf extract in a murine model of diabetes. *Mol Med Rep.* 2015 Aug; 12(2):2547-54. Doi: 10.3892/mmr.2015.3766. Epub 2015 May 8. Pubmed PMID: 25955179; PubMed Central PMCID: PMC4464271
32. De La Torre A., Figueroa J., Martínez L. 2001. El código de ética en la experimentación animal no puede ser letra muerta. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. *Anuario Toxicología* 1(1):140-5.
33. Kemelmajer Aída 2009. La categoría jurídica “sujeto/objeto” y su insuficiencia respecto de los animales. Especial Referencia a los animales usados en el laboratorio: p 6-8. Consultado el 27 diciembre del 2016.
34. Rakieten, N., Rakieten, M.L. and Nadkarni, M.V.: Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherap. Rep.*, 29: 91-98, 1963.
35. Agius, C. and Gidari, A.S.: Effect of streptozotocin on the glutathione-transferases of mouse liver cytosol. *Biochem. Pharmacol.*, 34:811-819,1985.

4.6 ANEXOS

Anexo 1: Esquema del efecto terapéutico y preventivo

HEALING EFFECT

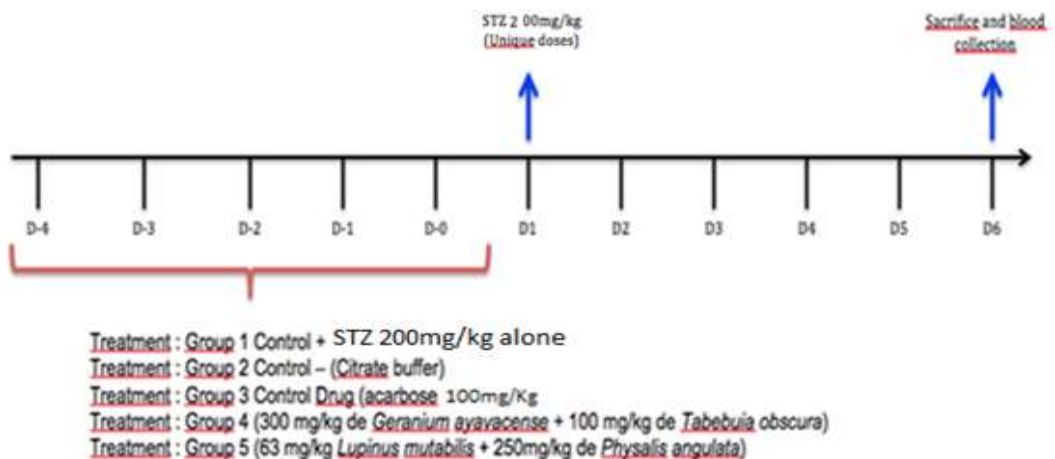
SHORT TERM TRATEMENTS (STZ-INDUCTION DM2)



Mice number: 5 mices per group

PREVENTIVE EFFECT

SHORT TERM TRATEMENTS (STZ-INDUCTION DM2)



Mice number: 5 mices per group

Anexo 2: Análisis de datos

Grupo(s)	N° (ratones)	Peso (g)	Plasma	
			Abs	mg/dL
I	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
II	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
III	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
IV	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
V	1			
	2			
	3			
	4			
	5			

Leyenda: ABS=Absorbancia

Anexo 3: Fotografías de la evaluación del efecto hipoglicemiante de las especies vegetales



Fotografía 1: Formación de grupos experimentales y pesada de ratones



Fotografía 2: Extracción de sangre de ratones con ayuda de capilares



Fotografía 3: Centrifugado y separado de capilares



Fotografía 4: Tubos de ensayo con reactivo de glucosa más suero sanguíneo y su posterior lectura en espectrofotometro.

Anexo 3: procedencia de especies vegetales del instituto de medicina tradicional

Nº	Nombre común	Nombre científico	Familia	Procedencia	Parte de la planta	Código Herbarium
1	pasuchaca	<i>Geranium ayavacense</i>	GERANIACEAE	Huaraz	Planta entera	41033
2	tahuari negro	<i>Handroanthus obscura</i>	BIGNONIACEAE	Jardín Botánico IMET	Corteza	41694
3	tarwi	<i>Lupinus mutabilis</i>	FABACEAE	Trujillo-La Libertad	Corteza	...
4	bolsa mullaca	<i>Physalis angulata</i>	SOLANACEAE	Jardín Botánico IMET	Planta entera	33677