



**UNAP**



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
DOCTORADO EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN ECOLOGÍA  
AMAZÓNICA**

**TESIS**

**EFFECTO TÓXICO HIPOGLUCEMIANTE DE TRES  
EXTRACTOS DE PLANTAS DE LA AMAZONÍA PERUANA  
EN CEPA DE RATONES BALB/C INDUCIDAS CON  
ESTREPTOZOTOCINA. IQUITOS - 2017**

**REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN  
CIENCIAS CON MENCIÓN EN ECOLOGÍA AMAZÓNICA**

**PRESENTADO POR : MARX PEÑA HIDALGO**

**ASESOR(ES) : Dr. VICTOR ERASMO SOTERO SOLIS  
Dr. GERMAN GONZALES ASPAJO**

**IQUITOS – PERÚ**

**2018**



**UNAP**



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
DOCTORADO EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN ECOLOGÍA  
AMAZÓNICA**

**TESIS**

**EFFECTO TÓXICO HIPOGLUCEMIANTE DE TRES  
EXTRACTOS DE PLANTAS DE LA AMAZONÍA PERUANA  
EN CEPA DE RATONES BALB/C INDUCIDAS CON  
ESTREPTOZOTOCINA. IQUITOS - 2017**

**REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN  
CIENCIAS CON MENCIÓN EN ECOLOGÍA AMAZÓNICA**

**PRESENTADO POR : MARX PEÑA HIDALGO**

**ASESOR(ES) : Dr. VICTOR ERASMO SOTERO SOLIS  
Dr. GERMAN GONZALES ASPAJO**

**IQUITOS – PERÚ**

**2018**



**UNAP**

Escuela de Postgrado "JOSÉ TORRES VÁSQUEZ"  
Oficina de Asuntos Académicos



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**  
**071-2018-OAA-EPG-UNAP**

Con **Resolución Directoral N° 1143-2018-EPG-UNAP**, se autoriza la sustentación de la tesis: "EFECTO TÓXICO HIPOGLUCEMIANTE DE TRES EXTRACTOS DE PLANTAS DE LA AMAZONÍA PERUANA EN CEPA DE RATONES BALB/C INDUCIDAS CON ESTREPTOZOTOCINA. IQUITOS - 2017", designando como jurados a los siguientes profesionales:

Dra. Blanca María Díaz Bardales	Presidente
Dr. Jorge Luis Marapara del Aguila	Miembro
Dr. Juan Carlos Castro Gómez	Miembro

A los Veinte días del mes de Noviembre del 2018, a horas 10:00 am., en el Auditorio de la Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, se constituyó el Jurado Evaluador y dictaminador, para presenciar y evaluar la sustentación de la tesis: "EFECTO TÓXICO HIPOGLUCEMIANTE DE TRES EXTRACTOS DE PLANTAS DE LA AMAZONÍA PERUANA EN CEPA DE RATONES BALB/C INDUCIDAS CON ESTREPTOZOTOCINA. IQUITOS - 2017" presentado por el señor **Marx Peña Hidalgo**, como requisito para optar el Grado Académico de **Doctor en Ciencias con mención en Ecología Amazónica**, que otorga la UNAP de acuerdo a la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.

Después de haber escuchado la sustentación y luego de formuladas las preguntas, éstas fueron:

*Abiertas*

El Jurado, después de la deliberación correspondiente en privado, llegó a las siguientes conclusiones, la sustentación es:

- Aprobado como: a) Excelente ( ) b) Muy bueno ( ) c) Bueno (X)
- Desaprobado: ( )

Observaciones: *Requiere una mejora significativa en la redacción y presentación de Tablas y figuras.*

A Continuación, el Presidente del Jurado, da por concluida la sustentación, siendo las 12 a.m. del Veinte de Noviembre del 2018; con lo cual, se le declara al sustentante A.P.T.O. para recibir el Grado Académico de **Doctor en Ciencias con mención en Ecología Amazónica**.

Dra. Blanca María Díaz Bardales  
**Presidente**

Dr. Jorge Luis Marapara del Aguila  
**Miembro**

Dr. Juan Carlos Castro Gómez  
**Miembro**

## HOJA DE APROBACIÓN

TESIS APROBADA EN SUSTENTACIÓN PÚBLICA DEL DÍA 20 DE NOVIEMBRE DEL 2018 EN EL AUDITORIO DE LA ESCUELA DE POSTGRADO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA, EN LA CIUDAD DE IQUITOS-PERÚ.

### JURADOS:



\_\_\_\_\_  
Dra. BLANCA MARÍA DÍAZ BARDALES

PRESIDENTE



\_\_\_\_\_  
Dr. JORGE LUÍS MARAPARA DEL ÁGUILA

MIEMBRO



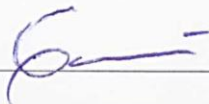
\_\_\_\_\_  
Dr. JUAN CARLOS CASTRO GÓMEZ

MIEMBRO

### ASESOR(ES):



\_\_\_\_\_  
Dr. VÍCTOR ERASMO SOTERO SOLÍS



\_\_\_\_\_  
Dr. GERMAN GONZALES ASPAJO

## DEDICATORIA

*A mi familia que es la fuerza que me impulsa a seguir mejorando y avanzando profesionalmente, para conseguir logros en la mejora profesional.*

**MARX PEÑA HIDALGO**

## AGRADECIMIENTO

- Al Dr. VICTOR ERASMO SOTERO SOLIS, Director del Círculo de Estudios de Plantas Medicinales Provenientes de la Amazonía Baja, a la Dra. DORA GARCIA DE SOTERO por la oportunidad de hacerme participe como tesista del proyecto «EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA MEDIANTE ENSAYOS PRE-CLÍNICOS DE TRES ESPECIES VEGETALES PROCEDENTES DE LA AMAZONÍA PERUANA», A CIENCIA ACTIVA-FONDECYT por el financiamiento en la realización de la tesis.
- A la fundación para el desarrollo sostenible de la Amazonía baja (FUNDESAB), órgano ejecutor de proyectos de desarrollo e investigación en la región Loreto.
- Al Dr. German Gonzales Aspajo, por el apoyo y la orientación en la elaboración de este documento.
- Al Med. José Alberto Aranda Ventura, Director del Instituto de Medicina Tradicional (IMET), por brindar los ambientes del laboratorio para el desarrollo de los ensayos. Al Ing. Jorge Villacres Vallejo MSc., por las gestiones desarrolladas para la adquisición de los materiales, reactivos, y en la preparación de los liofilizados.
- Al equipo de investigadores del Círculo de Estudios de Plantas Medicinales provenientes de la Amazonía por su apoyo constante a lo largo del proyecto, y en especial al Bachiller Diego Vasquez Torres por el apoyo constante en el desarrollo de los experimentos con ratones.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
CARÁTULA	i
CONTRA CARÁTULA	ii
ACTA DE SUSTENTACIÓN	iii
JURADOS	iv
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO	vi
ÍNDICE DE CONTENIDO	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiii
RESUMO	xiv
INTRODUCCIÓN	01
<b>CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO</b>	<b>03</b>
1.1. ANTECEDENTES	03
1.2. BASE TEÓRICA	09
a. Plantas medicinales y sus generalidades	09
b. Los bosques y los saberes culturales de la medicina tradicional	13
c. Fotosíntesis y moléculas bioactivas del metabolismo	17
d. Diabetes experimental y estudios sobre hipoglucemia y toxicidad con vegetales	21
1.3. DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS	26
<b>CAPÍTULO II: VARIABLES E HIPÓTESIS</b>	<b>29</b>
2.1. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN	29
2.2. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	30

<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA</b>	<b>31</b>
3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	31
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	32
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	33
3.4. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	34
a. Colecta de las especies vegetales, preparación de extractos	34
b. Evaluación de la toxicidad de los extractos acuosos	36
c. Inducción a diabetes tipo 2 a cepa de ratones BALB/c con STZ a 200 mg/kg	37
d. Tratamiento de la diabetes experimental con extractos acuosos vegetales a diferentes concentraciones	37
e. Verificación de la concentración de glucosa plasmática después de la administración de extractos acuosos	38
3.5. TÉCNICAS, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	39
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	39
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>	<b>40</b>
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	<b>46</b>
<b>CAPÍTULO VI: PROPUESTA</b>	<b>54</b>
<b>CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES</b>	<b>56</b>
<b>CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES</b>	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>58</b>
<b>ANEXOS</b>	



## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
TABLA N° 1 TIPOS DE METABOLISMO CELULAR	19
TABLA N° 2 LUGARES GEOREFERENCIADOS DE ESPECIES VEGETALES COLECTADAS	34
TABLA N° 3 PESO PROMEDIOS Y DESVIACIÓN ESTANDAR EN RATONES BALB/C TRATADOS CON TRES EXTRACTOS A 2000 mg/kg	40

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
GRÁFICO N° 1 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE <i>Myrciaria dubia</i> Kunth McVaugh A TRES CONCENTRACIONES EN RATONES BALB/C	42
GRÁFICO N° 2 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE <i>Coussapoa asperifolia</i> Trécul. A TRES CONCENTRACIONES EN RATONES BALB/C	43
GRÁFICO N° 3 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE <i>Remigia peruviana</i> Standl. A TRES CONCENTRACIONES EN RATONES BALB/C	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

		<b>Pág.</b>
FIGURA N° 1	FUNCIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS DE VEGETALES (Fuente: Jaramillo y Giraldo 2014)	15
FIGURA N° 2	VÍAS METABÓLICAS PARA FORMACIÓN DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS (Fuente: Sáenz 2012; Jaramillo y Giraldo 2014)	20

# EFECTO TÓXICO E HIPOGLUCEMIANTE DE TRES EXTRACTOS DE PLANTAS DE LA AMAZONÍA PERUANA EN CEPA DE RATONES BALB/C INDUCIDAS CON ESTREPTOZOTOCINA. IQUITOS – 2017.

Marx Peña Hidalgo.

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 tiene gran responsabilidad en la morbilidad y mortalidad en las poblaciones humanas originando gran impacto a nivel mundial; los medicamentos que se utilizan para tratar esta dolencia tienen alto costo y presentan efectos adversos, en la actualidad, se conocen e investigan diferentes terapias, por esto; realizar ensayos de plantas medicinales como antidiabéticos con antecedentes etnobotánicos tienen relevancia, debido a la fácil preparación, mínimo costo, y con bajo o ningún efecto adverso. El estudio evaluó el efecto tóxico e hipoglucemiante de *Myrciaria dubia* “camu camu”, *Coussapoa asperifolia* “renaco caspi” y *Remijia peruviana* “chullachaqui caspi”, plantas de la amazonía peruana en ratones de cepa BALB/c inducida con estreptozotocina (STZ). Para ello, Los frutos y hojas de *Myrciaria dubia*, *Coussapoa asperifolia* y *Remijia peruviana* se recolectaron de lugares aledaños a Iquitos, luego fueron transportados al laboratorio de producción del IMET, para realizar la limpieza de las partes vegetales y preparar los extractos acuosos y realizar los estudios de toxicidad a 2000 mg / kg, e hipoglucemiante a 100, 500, 1000 mg/kg. En estos ensayos se obtuvieron que los extractos acuosos no presentan efectos tóxicos; además, y tienen efecto hipoglucemiante en todas las concentraciones en los ratones, excepto en *Coussapoa asperifolia*, que a mínima concentración no tiene efecto hipoglucemiante. En conclusión, todos los extractos de las plantas mostraron no ser tóxicas; por lo tanto, segura de su consumo prolongado, asimismo, todos presentan efecto hipoglucemiante en ratones, además *Myrciaria dubia* y *Remijia peruviana* tienen mayor eficiencia hipoglucemiante respecto a *Coussapoa asperifolia*.

**Palabras claves:** estreptozotocina, extractos, hipoglucemiante, ratones.

# TOXIC EFFECT AND HYPOGLYCEMIC OF THREE EXTRACTS OF PLANTS FROM THE PERUVIAN AMAZON IN BALB / C MICE INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN. IQUITOS - 2017.

Marx Peña Hidalgo.

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus has a great responsibility in the morbidity and mortality in human populations, causing great impact at the world level; the medicines used to treat this disease have a high cost and present adverse effects. At present, different therapies are known and investigated. For this, conduct trials of antidiabetic medicinal plants with ethnobotanical antecedents are relevant, due to the easy preparation, minimum cost, with little or no adverse effect. The study evaluated, the toxic and hypoglycemic effect of the extracts of *Myrciaria dubia* "camu camu", *Coussapoa asperifolia* "renaco caspi" and *Remijia peruviana* "chullachaqui caspi", plants of the peruvian amazon in mice BALB / c strain induced with streptozotocin (STZ). To do this, the fruits and leaves of *Myrciaria dubia* "Camu camu", *Coussapoa asperifolia* and *Remijia peruviana* were collected from places adjacent to Iquitos, which were then transported to the IMET production laboratory to clean the plant parts and prepare the aqueous extracts to make the solutions of toxicity studies at 2000 mg / kg and hypoglycemic at 100, 500, 1000 mg / kg . None of the aqueous extracts showed toxic effects; in addition, all extracts test were hyperglycemia in all concentrations in mice, except in *Coussapoa asperifolia*, which at minimum concentration has no hypoglycemia effect. In conclusion, all the aqueous extracts of the plants showed not to be toxic; therefore, safe its prolonged consumption all of them have a hypoglycemic effect in mice, in addition *Myrciaria dubia* and *Remijia peruviana* have more hypoglycaemic efficiency with respect to *Coussapoa asperifolia*.

**Keywords:** streptozotocin, extracts, hipoglycemic, mice.

# EFEITO TÓXICO E HIPOGLICEMIANTE DE TRÊS EXTRATOS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA PERUANA NA ESTIRPE DE RATOS BALB/C INDUZIDO COM STREPTOZOTOCINA. IQUITOS – 2017.

Marx Peña Hidalgo.

## RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 tem grande responsabilidade na morbidade e mortalidade em populações humanas, causando grande impacto em todo o mundo; os medicamentos utilizados para tratar esta condição têm altos custos e efeitos adversos, actualmente, diferentes terapias são conhecidos e investigadas, por tanto, investigar antidiabéticos de plantas medicinais com antecedentes etnobotânico têm relevância, por uma preparação fácil, custo mínimo, com baixo ou nenhum efeito adverso. No estudo, foi avaliado o efeito tóxico e hipoglicémica de extractos *Myrciaria dubia* "camu camu" *Coussapoa asperifolia* "renaco caspi" e *Remijia peruviana* "chullachaqui caspi" do amazon peruana na estirpe de ratos BALB / c induzidos com estreptozotocina (STZ) Para fazer isso, os frutos e folhas de *Myrciaria dubia*, *Coussapoa asperifolia* e *Peruviana remijia*, foram colhidas a partir de áreas circundantes para Iquitos, que foram em seguida transporados para o laboratorio de produção de IMET onde partes de plantas foram limpas e preparar os extratos aquosos e soluções para estudos de toxicidade a 2000 mg / kg e hipoglicémicos a 100, 500, 1000 mg / kg. Onde se obtuvero que todos esses extratos aquosos não apresentam efeitos tóxicos; todos eles também têm efeito hipoglicêmico em todas as concentrações em ratos, excepto *Coussapoa asperifolia*, a baixa concentração não tem efeito hipoglicêmico. Em conclusão, todos os extratos aquosos das plantas mostraram-se não tóxicos; Por conseguinte, a certeza consumo prolongado também todos mostram um efeito hipoglicemiante em ratos, Além disso, *Myrciaria dubia* e *Remijia peruviana* têm mais eficiência hipoglicêmico em comparação com *Coussapoa asperifolia*.

**Palavras-chave:** Streptozotocina, extratos, hipoglicemiante, ratos.

## INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus 2 (DM2), es el incremento de la glucosa en sangre que es causada por un desorden metabólico de las células, que consecuentemente origina la ausencia de la secreción de insulina<sup>(1)</sup>; aproximadamente 220 millones de habitantes en el mundo manifiestan esta enfermedad, y las personas que la padecen podría aumentar al año 2030<sup>(2)</sup>. Además, esta enfermedad genera sentimientos negativos en personas que la padecen, por temor a las complicaciones de su salud, los estados de ansiedad que genera, lleva a interrumpir sus actividades laborales afectando su economía casera<sup>(3)</sup>. Tratar con fármacos convencionales como las sulfonilureas y la metformina son valiosos para reducir la hiperglucemia, pero son incapaces de reducir las concentraciones de glucosa al rango normal<sup>(1,4)</sup>, sobretodo sino se lleva a cabo otros factores que coadyuven, como la actividad física y dieta alimenticia<sup>(5)</sup>. Así también, dichos fármacos disponibles para esta enfermedad son costosas y originan numerosos efectos secundarios como náuseas, vómitos, anorexia, inanición, entre otros, por efecto de la disminución de la glucemia a niveles por debajo de los normal<sup>(1,2,6)</sup>. Por lo tanto, realizar investigaciones sobre efectos de las plantas medicinales como hipoglucemiante sería una alternativa que ayudaría en el tratamiento de muchas personas que padecen esta enfermedad.

Así mismo, las plantas medicinales presentan numerosos compuestos químicos como terpenoides, cumarinas, alcaloides, lactonas, entre otros compuestos que son producidos por el metabolismo vegetal y que pueden cumplir efectos funcionales de interés para controlar la hiperglucemia<sup>(7,8,9)</sup>.

De ellas, las plantas medicinales como *Myrciaria dubia* Kunth McVaugh. “camu camu”, *Coussapoa asperifolia* Trécul “renaco caspi” y *Remigia peruviana* Standl. chullacaqui caspi”, tienen un elevado potencial contra la diabetes, estas son reportado por los conocimiento etnobotánicos ofreciendo una alternativa de tratamiento y/o cura de diversas enfermedades entre ellas la DM2<sup>(8,41,10)</sup>; por ser una alternativa económica y muy versátil en poblaciones rivereñas y campesinas es importante resaltar a estas especies medicinales<sup>(11,12,13)</sup>. Sin embargo, existe escasa o limitada información de su actividad para el tratamiento de la DM2 desallorado en modelo animal “ratones”<sup>(14)</sup>.

Por esto, la investigación se orienta a evaluar el efecto tóxico e hipoglucemiante de *Myrciaria dubia* Kunth. McVaugh “camu camu”, *Coussapoa asperifolia* Trécul. “renaco caspi” y *Remijia perviana* Standl. “chullachaqui caspi”, plantas de amazonía peruana en ratones cepa BALB/c, inducidas con estreptozotocina (STZ).



## CAPÍTULO I : MARCO TEÓRICO

### 1.1. ANTECEDENTES

Se reportan muchos trabajos de investigación de extractos de plantas medicinales en diferentes lugares del mundo, el Perú y la Amazonía peruana no es excepción a estas investigaciones, lo que sirven de sustento al trabajo planteado, donde encontramos:

HERRERA *et al.*,<sup>(2)</sup> realizaron trabajos de la actividad hipoglucémica del extracto etanólico de *Geranium ruizii* en Lima – Perú, para tratar a ratas hembras adultas diabéticas con 200 g de peso, inducidas con alloxano. En este estudio se observa que la inducción experimental incrementaron la glucemia los roedores en > 200 mg/dL. Luego se formaron VI grupos de 6 ratas. El grupo I recibió agua destilada; los grupos II, III, IV se les proporciono *Geranium ruizii* a 50, 150, y 300 mg/kg, vía oral; a los grupos V y VI se les proporcionó glibenclamida 5 mg/kg, y insulina 4 UI/kg. donde se observa que a dosis de 150 mg/kg de *G. ruizii* disminuyó en 65,58% la glucemia después de 2 horas de administrarse el extracto.

ARANDA *et al.*,<sup>(4)</sup> realizaron estudios del extracto acuoso de *Geranium ayavacense* “Pasuchaca” sobre la glucemia en ratas diabéticas. Estos roedores fueron agrupados en 6, con ocho individuos por grupo. el

grupo I es el control y se trató con agua destilada; y los grupos II, III, IV, V, VI se trató *Geranium ayavacense* a 12,7; 100; 200; 300; 500 mg/kg. luego se obtuvo la muestra de sangre para medir la glucemia basal y comparar con la glucemia a 1, 3, 6, 12 y 24 horas posteriores a la administración. Los resultados mostraron que los grupos V y VI *Geranium ayavacense*, disminuyó la glucemia sanguínea en comparación al control.

RENGIFO Y MEJIA,<sup>(11)</sup> acopiaron reportes etnobotánicos de plantas amazónicas y validan su terapéutica tradicional, mediante cuestionarios y entrevistas realizadas a parteras, chamanes, abuelas curiosas, de caseríos cercanos a Iquitos. Obteniendo información de las propiedades medicinales del vegetal, como parte utilizada, dolencia a tratar, cómo preparar y administrar, entre otras observaciones. También, en sus apuntes reportaron que *Abuta* sp. tiene moléculas bioactivas como benzil isoquinoline, flavones o flavonoides y taninos; *Physalis angulata* tiene moléculas bioactivas llamadas fisalina, higrina, tropeína y Vitaminas A y C útiles contra la diabetes. A partir de ellos, se plantearon el uso frecuente y seguro de estos compuestos bioactivos presentes en estas especies.

GÓMEZ,<sup>(13)</sup> Investigó porque son importantes los conocimientos de las plantas medicinales en los huertos del entorno rural y urbano en tepexi de Rodríguez México entre el 2010 y 2013. Donde se demostró que los niños del campo conocen las propiedades de muchas plantas que se

utilizan como remedio casero, y los niños del entorno urbano carecen de estos saberes, además la transmisión de estos conocimientos ancestrales dependen de la economía de las personas y distancia a los centros de salud. Así también, hay personas que practican tratamientos mixtos en sus enfermedades o padecimientos de salud. Los productos medicinales de las plantas se utilizan de muchas formas, por ser económicas para las personas del medio rural.

CARRASCO *et al.*,<sup>(14)</sup> trabajaron con ensayos preclínicos de la raíz de *Jatropha curcas* L. “piñón blanco” en Lima – Perú; su efecto contra la diarrea y su toxicidad, para esto utilizó, 50 ratones con 25 g de peso promedio; administró vía oral 5 % de carbón activado, a dosis de 0,1 mL/10 g de marcador intestinal. Además, se les dio atropina 1 mg/kg, luego se les proporcionaron extracto de *Jatropha curcas* L. a 500 y 1000 mg/kg respectivamente. Se observó diferencias significativas entre los grupos que recibió agua destilada y los extractos a 1000 mg/kg . Así mismo se determinó el efecto tóxico a través de la reducción de la motilidad intestinal del extracto de *Jatropha curcas* 1000 mg/kg .

GARZON,<sup>(17)</sup> realizó estudios sobre los saberes culturales de las especies vegetales *Cecropia sciadophylla* “yarumo”, *Averrhoa carambola* “carambola” y *Uncaria tomentosa* “uña de gato” en el pueblo de Macedonia Amazonas. Realizando entrevistas a las personas de las comunidades, se pudo entender la transmisión y adquisición de

conocimientos sobre el uso y preparación de remedios a base de plantas medicinales, además se encontró que la transmisión de estos saberes ocurre por la migración dentro del territorio amazónico; aquí se reportan 17 utilizaciones medicinales de uña de gato, 11 usos de carambola, y 10 usos de Yarumo.

RAMIREZ Y VILLANUEVA,<sup>(19)</sup> estudiaron extractos acuosos de la corteza de *Tabebuia obscura* para verificar su efecto hipoglucemiante sobre las ratas albinas diabéticas inducidas intraperitonealmente con 135 mg/kg de alloxano; los extractos fueron administrados por vía oral, posteriormente se midió la glucemia por el método de glucosa oxidasa en escalas de 1, 3, 6 y 12 horas, donde se observa que la glucemia se reduce en 42,5%, en comparación al basal hiperglucémico y los grupos control.

RAMIREZ,<sup>(20)</sup> efectuó investigaciones farmacológicas de plantas con propiedades medicinales en Cladas Colombia y midió el efecto hipoglucemiante e inmunomoduladora, donde las especies como *Alternanthera williamsii* (Standley), *Ludwigia polygonoides* H.B.K., *Phenax rugosus* (poir) Wedd, muestran que tienen actividad inmunomoduladora; y *Solanum dolichosepalum* (Bitter), y *Tabebuia chrysantha* (Jacq) Nichols, tienen actividad hipoglucemiante, los resultados muestran que las mismas plantas se utilizan para tratar varios padecimientos en diferentes regiones, a pesar de la

biodiversidad existen pocos vegetales que se han validado mediante estudios experimentales químicos y biológicos.

FEKRY *et al.*,<sup>(21)</sup> investigaron sobre los extractos de 16 plantas y 4 algas medicinales que tienen efecto de reducir la hiperglucemia, comúnmente utilizadas en Egipto, administrados por vía oral a ratones que fueron inducidas a diabetes experimental a concentraciones de 10 y 50 mg/kg por 7 días, entre los extractos de plantas que mostraron capacidad para disminuir la glucemia fueron: *Fraxinus ornus*, *Cichorium intybus*, *Salix aegyptiaca*, *Acutifolia Cassia*, *Eucalyptus globulus*. Y las algas que tuvieron elevada actividad hipoglucemiante fueron *Caulerpa lentillifera* y *Versicolor Spirulina*, verificandos experimentalmente.

CASTRO *et al.*,<sup>(22)</sup> investigaron sobre la utilización práctica de plantas medicinales contra la diabetes en las poblaciones oaxaqueñas en México, para lo cual, se realizaron estudios detallados de plantas nativas y antecedentes etnobotánico contra la diabetes. Además reportaron trabajos de ensayos *in vitro* e *in vivo*, donde concluyeron que existen 22 familias útiles contra la diabetes 2, de ellas, las familias: Lamiaceae, Cecropiaceae, y Equicetaceae tienen elevado número de especies y solo 23 tienen propiedades de reducir eficientemente la glucosa en sangre mediante modelo animal. También se reportan que los compuestos químicos que intervienen en los efectos antidiabéticos experimentalmente comprobada son los compuestos fenólicos y terpenos, los que fueron identificadas y aisladas en diferentes plantas.

LAYONAL *et al.*,<sup>(23)</sup> estudiaron la toxicidad de *Maytenus macrocarpa*, administrada diariamente durante 7 días a ratas de cepa C57BL, observando las características funcionales y reproductivas de ratones machos sexualmente maduros; se proporcionaron los extractos vía oral, luego se sacrificaron al octavo día. Se recolectaron datos del peso corporal y órganos reproductivos, testículo, epidídimo y conducto deferente, se evaluaron la concentración, motilidad y morfología espermática de las ratas. Donde se observó diferencias significativas del peso corporal y del epidídimo. No hay diferencias en el conteo de espermatozoide entre los grupos control y experimental. En conclusión, no se evidenció mortalidad de los ratones en dosis elevada, y no tuvo efectos tóxico.

RADENCOVIC *et al.*,<sup>(24)</sup> estudiaron los métodos y técnicas para causar diabetes mediante inducción química con alloxano y estreptozotocina en Belgrado Serbia, donde recabaron conocimientos científicos actualizados en modelo animal, realizando comparaciones entre estos modelos y la diabetes humana, asimismo, manifiestan que la diabetes es la alteración del metabolismo de modo severo, crónico; y afecta gravemente a las poblaciones del mundo, por ello, el modelo animal es una herramienta muy importante para realizar estudios de efecto sobre la diabetes en roedores, evitando hacer estudios directamente en individuos humanos. Concluyen que los métodos de inducción con alloxano y estreptozotocina son modelos experimentales muy

importantes y similares a las condiciones anatomopatológicas y fisiopatológica de la enfermedad en humanos.

ZULOETA Y MEJÍA,<sup>(25)</sup> analizaron la efectividad del uso de *Smallantus sonchifolius* “yacón” sobre los niveles de glucosa en roedores con diabetes inducida utilizando alloxano 0,5 g / 200 mL por vía peritoneal en volumentes de 0,1 a 0,7 mL ; los especimenes tenían entre 30 a 40 g de peso; la evaluación de la glucemia inicial del control  $\pm 110$  mg/dL; luego del tratamiento se observa que los grupos disminuyen la glucosa de 138,30 mg/dL, a 107,70 mg/dL . Además se observó significancia anatomopatológico por causa de la toxicidad del alloxano en el páncreas por las malformación de células y destrucción de los islotes de Langerhans.

## 1.2. BASE TEÓRICA

### a) Plantas medicinales y sus generalidades.

En nuestro país hay una gran diversidad de plantas medicinales con un número aproximado de 4,400 especies que el hombre del campo aprendió a utilizarlos, y al mismo tiempo a transmitido a sus generaciones posteriores que forman parte de los saberes culturales de muchas comunidades por la estrecha relación a las especies vegetales<sup>(12,13,26)</sup>. Las plantas medicinales en las diferentes culturas indígenas han propuesto desde sus inicios una proyección integral del problema de salud humana, al estudiar al

hombre enfermo como un todo planteando que este debe ser analizado en conjunto con la enfermedad, de este modo, no sólo se interesa por los síntomas físicos, sino también por el estilo de vida, su forma de pensar, sus emociones, sus intereses, así como sus procesos morbosos los cuales son de importancia diagnóstica y terapéutica<sup>(27,28)</sup>.

En amazonía peruana se cuenta con aproximadamente 1,028 especies de estas plantas medicinales usadas comúnmente por los pobladores indígenas, ribereños y campesinos de los departamentos de Loreto, Huanuco, Pasco, San Martín, Ucayali y Madre de Dios<sup>(29,30)</sup>. El 80% de los pobladores de zonas rurales, viven de productos de las plantas medicinales, estos productos por ser de gran adaptabilidad a diferentes hábitats, por su buen rendimiento, rentabilidad y su utilización, se ha extendido a zonas urbanas de las ciudades de Iquitos, Pucallpa, y Madre de Dios<sup>(26)</sup>. Por ello, las demandas por las costumbres y el conocimiento transmitido al sector urbanos tienen un efecto muy grande sobre los bosques. Pues estas plantas tienen grandes espectros de acción medicinal como: antibacteriano, antiviral, antimicótico, antioxidante, antiparasitarios, antialérgico espasmolítico protector de órganos cardiotónico, antiinflamatorio e hipoglucemiante; son tan amplias su utilización que abarcan hasta las carencias nutricionales, por lo que, las acciones humanas influyen si este recurso medicinal desaparece o no en nuestra región<sup>(28,31)</sup>; porque



las partes usadas de las plantas medicinales son hojas, tallos, frutos, raíces, semillas, cáscaras, exudados, aceites<sup>(12,28)</sup>.

Tal es así, se vienen haciendo estudios en los extractos vegetales de uso medicinal en la amazonía, donde Chang<sup>(8)</sup>, reporta que estudios realizados en *M. dubia* Kunth McVaugh., un arbusto mediano, que crece en las laderas de los ríos o en zonas inundables con elevada radiación solar, su fruto presenta altas concentraciones de ácido ascórbico, y tiene acción antiviral, antioxidante, antiinflamatorias, anticancerígena, antigripal, de esta planta son utilizadas raíz, tallo, hojas, frutos maduros y verdes, por ser muy efectiva para tratar gripe, bronquitis crónica, artritis, inflamaciones, controla la presión, y trata la diabetes. Además esta planta presenta moléculas bioactivas producto de su metabolismo, que actúan como protectores frente a factores adversos como los flavonoides de tipo rutina, quercetina, kaempferol, morina, también presentan ácido caféico, elálgico, clorogénico, ferúlico y ácido ascórbico. Adicionalmente, presenta compuestos como luteína,  $\beta$ -caroteno. Asimismo tiene moléculas de antocianinas de tipo pelargonidina, cianidina, delphinidina, peonidina, malvidina, petunidina, y catequinas. Castro *et al.*,<sup>(18)</sup> realizó estudios en la variación del contenido de vitamina C y antocianinas en *M. dubia* Kunth McVaugh. “Camu camu”, donde demuestra las altas concentraciones de vitamina C y antocianina manifiesta su actividad antioxidante, antígenotóxica. Esto podría ayudar al control

del peso corporal, inhibir el envejecimiento celular y podría influir positivamente sobre enfermedades de tipo morbiles como las neoplasias y diabetes.

Higuera *et al.*,<sup>(10)</sup> describe que *C. asperifolia* Trécul. “renaco caspi”, como un árbol de gran altura, dioicas, con tallo lenticelado, exudado hialino que se oxida a negro, hojas simples de textura coriácea, es consumida por aves del bosque, Romaniuc *et al.*,<sup>(32)</sup> expresa que esta especie vegetal presenta amplia distribución neotropical, principalmente en bosque de tierra firme. Así mismo Delgado<sup>(33)</sup>, menciona que en la medicina tradicional de Iquitos, la corteza, hoja y raíz de *C. asperifolia* Trécul., son utilizados en tratamiento para la diabetes. Alves<sup>(34)</sup>, estudió la actividad antimicrobiana de *C. asperifolia* Trécul. “Renaco caspi”; donde se pudo evidenciar que la actividad antibacteriana, las moléculas que presentan los extractos actúan sinérgicamente inhibiendo el crecimiento de las bacterias. Así también, Jeffreys *et al.*,<sup>(35)</sup> realizó el análisis de porcentaje de inhibición de las moléculas bioactivas presente en el extracto, y comparó con la inhibición del ácido ascórbico. Donde se obtuvo que en los órganos como hojas y frutos de *C. asperifolia* Trécul. “Renaco caspi” tienen mucha capacidad antioxidante, pues en ensayos *in vitro*, sus valores son de 63,07 y 98,74 % en comparación al ácido ascórbico a 35 µg/mL, observando una capacidad antioxidante atribuida a moléculas como los flavonoides.

Así mismo, Vargas *et al.*,<sup>(36)</sup> realizó análisis químico de la partes vegetales como corteza y hojas de *R. peruviana* Standl., obteniendo moléculas de alcaloides que identificaron y cuantificaron, determinando su estructura de quinina acetato, quinina alcohol, N-etil quinina; y cinchonidina, indoliquinuclidina, remijinina, epiremijinina y apocinchonamina, N-acetil-deoxycinchoninicol y N-acetilcinicinol, quinamina, conquinamina, cinchonidina y quinidina; Así también, Ruíz *et al.*,<sup>(37)</sup> realizó estudios descriptivos de tres alcaloides como quinina, cupreína, cinchonina y tres cinchonas o alcaloides posible artefacto cinchonina-HCl, acetilcupreína y N-etil quinina. Saltos<sup>(6)</sup>, reporta que los alcaloides a bajas concentraciones tienen efecto en la hiperglucemia en ratones.

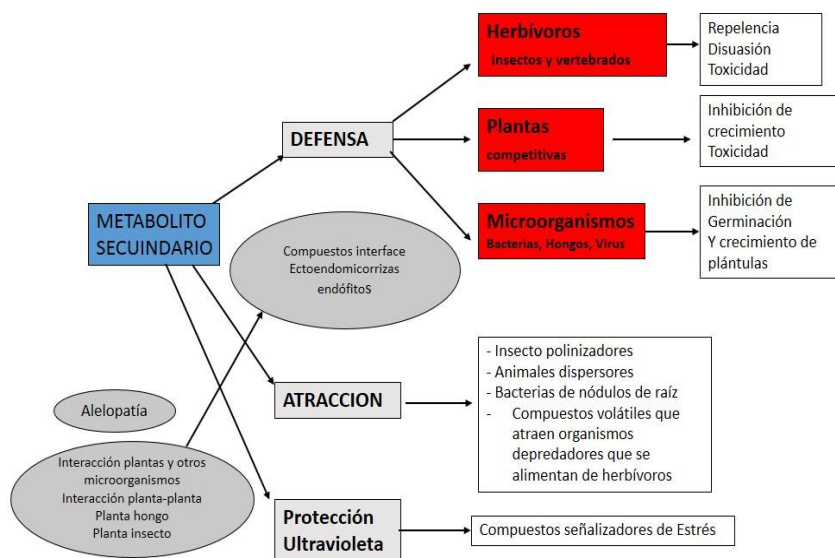
**b) Los bosques y los saberes culturales de la medicina tradicional.**

Los bosques se extienden en aproximadamente un 30% del planeta, y de ello los bosques neotropicales de latinoamerica se extienden en un 7%, allí se encuentran un 60% de especies de plantas del planeta, por los estudios de biodiversidad se entiende que en una hectaria de bosque hay entre 125 y 300 diferentes especies vegetales maduras, y que gracias a su biodiversidad y abundancia estas varían entre los diferentes lugares de amazonía<sup>(28)</sup>. Así mismo, los árboles de los bosques, son fuente directa de alimentos, pues proporcionan frutos, raíces, hojas,

semillas etc. y su presencia favorece a una serie factores ambientales, como regulación del clima, retención del agua, control de la erosión de los sedimentos, formación de suelos, reciclaje de nutrientes, polinización, control biológico, refugio de especies animales, obtención de materias primas, y albergan a los recurso genéticos, además los bosques son también utilizados como recreación y saberes ancestrales<sup>(38)</sup>.

Así también, dichos vegetales presentan sustancias naturales que lo utilizan como: mecanismos de defensa, atracción, alelopatía, protectores contra rayos ultravioleta, contra herbívoros, y frente a otras plantas y microorganismos, estas sustancias protectoras pueden ser: venenos, antibióticos, fungicidas, entre otros compuestos, que han adquirido a través de un proceso evolutivo en la lucha por la existencia, estos compuestos son utilizados medicinalmente<sup>(9)</sup>.

Como muestra en la figura 01



**FIGURA N° 01 FUNCIÓN DEL METABOLISMO SECUNDARIOS DE VEGETALES**

(Fuente: Jaramillo y Giraldo 2014)

Por ello, hay una estrecha relación del hombre del campo y sus saberes obtenidos de la naturaleza y utilizados para tratar y sanar muchas enfermedades con partes, secreciones y aceites producidas por las plantas, este conocimiento está centralizado en los chamanes, amas de casa de las comunidades indígenas y campesinas, dichos conocimientos son adquiridos por las poblaciones urbanas, que lo aplican para tratarse y recuperar la salud; estos saberes culturales, es conocido como tradicional o alternativo. Las plantas que tienen propiedades medicinales se debe gracias a productos del metabolismo que acumularon en sus diferentes partes, que al ser utilizadas actúan como agentes importantes en el tratamiento de enfermedades, dicha propiedades

medicinales le dan un valor agregado a las plantas que ayuda al aprovechamiento óptimo del recurso<sup>(17,38)</sup>.

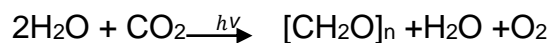
Así mismo, las plantas que están en diferentes lugares del bosque de la amazonía tienen diferentes nombres que son atribuidos por los grupos étnicos según el idioma o dialecto al que pertenecen. En las zonas rurales los que utilizan estas plantas tienen mucho conocimiento etnobotánico de ellas para su aplicación en el campo de la medicina tradicional en el diagnóstico, curación y prevención de enfermedades<sup>(17,39)</sup>.

Por otro lado, en zonas alejadas de la amazonía donde no cuentan con servicios de salud, los chamanes por el conocimiento que poseen en medicina tradicional son los encargados de la salud de la población. Las personas que tienen a disposición los servicios de salud recurren a los chamanes teniendo la seguridad de ser sanados porque las costumbres están muy arraigadas en ellos, los médicos tradicionales tratan con adecuada aplicación de los conocimientos ancestrales, y esto constituye culturalmente la base de la biodiversidad de uso sostenible del recurso<sup>(13)</sup>. Actualmente, los saberes culturales sobre plantas medicinales han interesado a los hombres de ciencia y académicos por las bondades que presentan, que al ser utilizadas en forma apropiada estos extractos en estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* abren un espacio del conocimiento tradicional en terapias de enfermedades importantes que afectan a las poblaciones.<sup>(27)</sup>

### **c) Fotosíntesis y moléculas bioactivas del metabolismo.**

El fenómeno de la fotosíntesis es fundamental sobre la tierra, la cual consiste en la utilización de energía lumínica y absorción del CO<sub>2</sub> para su posterior reducción y transformación hasta carbohidratos, como sub producto la liberación del oxígeno al medio ambiente, de este modo, este proceso sostiene la vida en el planeta tierra, produciendo frutos entre otras partes vegetales para alimento, el oxígeno que se libera al medio ambiente lo utilizan animales y el hombre para la respiración<sup>(7)</sup>, consecuentemente contribuyen a la disminución del fenómeno del cambio climático y efecto invernadero mediante la utilización y acumulación de carbono a través de la elaboración de metabolitos secundarios derivados que utilizan como respuesta a ataques de patógenos, cambios ambientales y para preparación de remedios que traten los padecimientos de personas<sup>(7,28,13)</sup>; asimismo, el fenómeno fotosintético ocurre interiormente en las células, dentro del cloroplastos, donde presentan dos lugares de acción clave; 1) el estroma, donde se captura el carbono por la rubisco, y 2) la membrana de los tilacoides, donde se inicia el flujo de los electrones. La fotosíntesis comienza cuando la luz induce a la clorofila a oxidarse e iniciar el flujo de electrones, al mismo tiempo ocurre el rompimiento de la molécula de agua que libera electrones que reduce a la clorofila ubicado en el fotosistema II, este flujo de electrones produce energía química haciendo que el NADP<sup>+</sup> se reduzca a NADPH; los protones que se producen por la lisis del

agua, generando un incremento quimiosmótico dentro del tilacoide generando la producción de ATP. Estos productos de energía química (NADPH, ATP) son utilizados en la fase oscura en el estroma; aquí la rubisco captura CO<sub>2</sub>, produciéndose una hexosa que se rompe en dos triosas de fosfoglicerato, luego esta molécula cambia consumiendo la energía química producida (ATP y NADPH) para producir gliceraldehído 3 fosfato y formar glucosa como un producto final de la fotosíntesis<sup>(7,40,41)</sup>, la ecuación de este proceso fotosintético es:



Además, de producir glucosa y carbohidratos, el proceso fotosintético se encuentra acoplado a la producción de lípidos, proteínas, peptidos, y otros metabolitos secundarios por la necesidad natural de las plantas a enfrentar depredadores y factores ambientales<sup>(7,40)</sup>. Estos metabolitos se agrupan en : 1) moléculas del metabolismo primario, obtenida de manera directa por el metabolismo, 2) metabolitos intermediarios, obtenidas directamente por el desdoblamiento de moléculas del metabolismo primario, y 3) los metabolitos secundarios, de características específicas que cierra taxonómicamente a las familias, que tienen funciones metabólicas específicas y que normalmente se encuentran en estructuras vacuolares<sup>(9)</sup>, esto se observa en el Cuadro N°01.



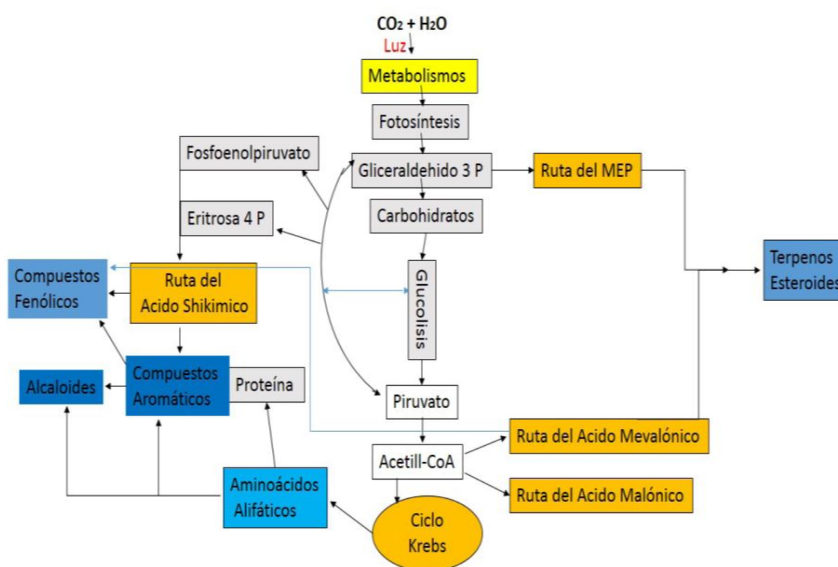
## CUADRO N° 01: TIPOS DE METABOLISMO CELULAR

( Fuente: Jaramillo y Giraldo 2014)

PRIMARIO	INTERMEDIARIO	SECUNDARIO
Carbohidratos	Monosácaridos: Glucosa y Fructuosa	Glucosa; azúcares modificados, ácidos irónicos heparina
Proteínas	Aminoácidos	Alcaloides. Taninos, fenilpropano, cumarina
Lípidos	Ácidos grasos	Policétidos, Terpenos esteroides, triterpenos
Ácidos Nucleicos	Bases nitrogenadas	Tretrapirroles, alcaloides imperfectos

Paralelamente, el efecto de cambios ambientales e interacción con microorganismo y otras especies vegetales generan cambios moleculares y metabólicos que originan moléculas bioactivas derivadas como : ácido cinámico, benzoico, gálico, protocatéquico, ácidos orgánicos solubles, cumarinas, fenoles simples, derivados del ácido benzoico, taninos condensados e hidrolizados, floroglucínóles, flavonoides, alcoholes, terpenoides, esteroides, aldehídos alifáticos, cetonas, naftoquinonas, antraquinonas, lactonas simples e insaturadas, aminoácidos, polipéptidos, purinas, nucleósidos y alcaloide etc.

Así mismo, esta diversidad y abundancia de moléculas generó interés por sus cualidades, pues se había puesto mucha atención en la elaboración de dichas sustancias que actúan como protección contra el ataque de agentes biológicos o factores ambientales; existen vías del metabolismo que originan metabolitos secundarios<sup>(7,9)</sup>, esto ilustra en la figura N° 02.



**FIGURA N°02 VÍAS METABOLICAS PARA FORMACIÓN DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS**

(Fuente: Sáenz 2012; Jaramillo y Giraldo 2014)

Por esto, genera gran interés conocer que solo unas pocas moléculas utilizadas como precursores en las vías del metabolismo, donde los enzimas tienen un rol de transformación

importante pues ellas intervienen en muchas reacciones, donde realizan la remoción, reducción, metilación, hidroxilación, ciclización, isomerización, y pudiendo también ser reversibles para la elaboración de un metabolitos secundarios<sup>(9)</sup>.

**d) Diabetes experimental y estudios sobre hipoglucemia y toxicidad con vegetales.**

La DM es una enfermedad prevalente en el mundo, se caracteriza porque el hígado y el músculo no pueden almacenar glucosa en forma de glucógeno y los tejidos son incapaces de utilizar glucosa; esto es originado por perturbaciones en la utilización de energía química de alimentos relacionados al metabolismo, como carbohidratos, grasas, proteínas, y defectos en la secreción de insulina y la acción de la misma<sup>(1)</sup>.

Por otro lado, la DM se sub divide en DM tipo 1: que es dependiente de la insulina, debido a que las células beta encargadas de producir insulina se destruyeron esto hace que se presenten síntomas como; exceso de hambre (polifagia), sed intensa (polidipsia), y orinar demasiado (poliuria), además la persona se siente cansada y tiene trantornos visuales.

La DM 2: es causada por la disminución gradual de insulina y al mismo tiempo el ineficaz uso de esta (insulinorresistencia), existen estudio que la DM2 se produce por el estado de obesidad, sedentariedad, y los sintomas son similres a la DM1, esta se manifiestan en edad avanzadas. Hay otros tipos DM: originadas de

causa genética, o patología como fibrosis del páncreas o inducidas por medicamento para el tratamiento de enfermedades. La Diabetes gestacional (DG), es diagnosticada durante el embarazo, no es una diabetes manifiesta.<sup>(5)</sup>

Para aprender del proceso de esta enfermedad se han desarrollado inducción a diabetes experimental que produce una hiperglucemia y esta a su vez presenta características metabólicas y fisiológicas similares a la diabetes humana, donde el páncreas es dañado por acción del alloxano y la estreptozotocina<sup>(24)</sup>. El mecanismo producido por alloxano y estreptozotocina es aumentar la generación de radicales superóxido via xantina oxidasa de las células pancreáticas, estimulando la producción de  $H_2O_2$ , NO,  $O_2^-$  causando la fragmentación del ADN en las células de los islotes pancreáticos mostrando cambios fisiopatológicos característicos de la diabetes<sup>(42,43,44)</sup>. En ensayos realizados se sugieren provocar DM2 con estreptozotocina ó alloxano a 40, 100, 135, 200 mg / kg de peso<sup>(45,46,47)</sup>. Bequer *et al.*,<sup>(45)</sup> menciona que este método pueden tener numerosas variantes generalmente al ser utilizadas en edades adultas para lograr una hiperglucemia severa. Así mismo, Ramos y Mendez<sup>(42)</sup>, expresa que las variantes pueden originarse por los diferentes cambios fisiológicos, nutricionales, anímicos que presenta el animal.

Los ensayos químicos realizados para DM2 en ratones, pueden ser observadas detalladamente, analizadas y extrapoladas a casos humanos para su estudio, la diabetes tiene un gran impacto social,

pues en el año 2012, las personas que la padecen están entre el 85 a 95 % del total de los casos de enfermedades crónicas lo que puede aumentar al año 2030. Este es un problema de salud prevalente y grave en el mundo, la mayoría de los países han incrementado rápidos cambios culturales, sociales, envejecimiento de la población, aumento de la urbanización, cambios de dieta, reducción de la actividad física y otros comportamientos poco saludables<sup>(1,6)</sup>. Debido a ello, la ciencia puso interés en desarrollar diversos estudios preclínicos utilizando modelos *in vivo* en ratones y ratas para verificar los efectos de extractos vegetales de uso tradicional sobre la hiperglicemia inducida<sup>(27)</sup>.

Se han desarrollado estudios sobre efectos hipoglucemiantes de especies vegetales como: *Helichrisum odoratissimum*, donde se trabajó con extractos acuosos a concentraciones de 50, 100 y 150 mg / kg , los resultados muestran que a diferentes concentraciones disminuyó en 38%, 65%, y 75% respectivamente el nivel de glucosa en sangre de los ratones diabéticos la potencia del extracto era dependiente de la dosis a un  $p < 0.05^{(1)}$ ; además, investigaciones hechas en *Mormodica charantia* “ Melón” en rata mostraron una gran actividad hipoglucemiante a concentración de 450 mg / kg de peso<sup>(48)</sup>. En *Smallanthus sonchifolius* “yacon” se observó su capacidad de disminuir la hiperglucemia en ratones con DM 2 inducida con alloxano y se verificó su eficiencia en la disminución de la hiperglucemia, en este ensayo, la glucosa inicial y final del control hiperglucémico fue 130,60 mg/dL y 151,45 mg/dL

respectivamente, el extracto de esta planta disminuye la glucosa sanguínea de 135 mg/dL a 70 mg/dL, siendo muy significativa estadísticamente<sup>(25)</sup>. También, se hicieron estudios del efecto de hipoglucemia de extractos crudos de 16 plantas y 4 algas comúnmente utilizadas en Egipto como antidiabético, estos se administraron por vía oral a ratones diabéticos, en dosis 10 a 50 mg / kg por peso durante 1 semana, entre los extractos de plantas que mostraron mayor actividad de hipoglucemia fueron: *Acutifolia Cassia*, *Fraxinus ornus*, *Salix aegyptiaca*, *Cichorium intybus*, *Eucalyptus globulus*, y entre los extracto de algas que mostraron mayor actividad fueron *Caulerpa lentillifera* y *Versicolor Spirulina*, confirmando su actividad hipoglicémica<sup>(21)</sup>. Además, en ensayos hechos en ratones diabéticos provocados con alloxano, se utilizó extractos de la corteza de *Tabebuia obscura*, y se determinó la reducción de la glucosa sanguínea en un 42%, Siendo significativo a  $p < 0.05$  en comparación con el grupo control positivo<sup>(19)</sup>. Así mismo, estudios confirman los informes folclóricos de médicos tradicionales sobre la bioactividad contra la DM, donde las plantas se consideran como sustitutos prometedores para los fármacos antidiabéticos<sup>(1,21)</sup>.

Por otro lado, es importante realizar ensayos de toxicidad, pues la utilización de plantas medicinales para tratar enfermedades crónicas por tiempos prolongados podría causar efectos tóxicos en los que consumen dichos extractos<sup>(23)</sup>; tal es así, que Castañeda y Salazar<sup>(49)</sup>, evaluaron efectos de toxicidad aguda y los efectos

antiulceroso y antitumoral de extractos de *Capsicum pubescens* “rocoto”. Donde se utilizaron 50 ratas hembras de color blanco, lo que fueron evaluados después de administrar los extractos a 500, 1000, 2000, 10000, 12000 mg/kg; los resultados obtenidos muestran que este vegetal no presenta toxicidad en ninguna de las dosis. Carrasco *et al.*,<sup>(14)</sup> realizó estudios preclínicos en extracto hexánico de semilla de *Jatropha curcas* “piñon” a concentraciones de 500 y 1000 mg/kg y observaron propiedad antidiarreica y actividad tóxica, esto se realizó en 50 ratones con pesos promedios de 25 g se los proporcionó carbón activado al 5% como indicador de motilidad intestinal, como controles se empleo atropina y neotigmina 1 mg/kg, se obtuvo un efecto tóxico mediante la relajación de la movilidad intestinal, siendo más evidente a 1000 mg/kg del extracto.

Robalino<sup>(50)</sup> investigó el efecto antidiarreico y cicatrizante del extracto etanólico de *Cyclosporum leptophyllum* en 4 ratones albinos, entre 30 y 35 g ; a 3 de ellos se administró 2 mL de la infusión de *Cyclosporum leptophyllum* 0,1 g/mL de cada 35 g se administró vía oral, se observó durante 14 días, estos experimentos muestran que no hay cambios en referencia al comportamiento y síntomas tóxicos. Toribio *et al.*,<sup>(51)</sup> estudió la toxicidad aguda y sub aguda de *Polygonum hidropiperoides* en ratones, utilizando una dosis única de 5000 mg/kg, y dosis diaria durante 14 días de 1250 mg/kg del extracto hidroalcohólico. Los resultados evidencian que no hay cambios en la función de los órganos de estos animales.

Observando que *Polygonum hidropiperoides* muestra no ser tóxico.

### 1.3. DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS

**Antioxidante:** Compuesto bioactivo con capacidad de detener o inhibir la oxidación de sustancias y compuestos celulares. Se obtienen de compuestos vegetales y microorganismo útiles en la alimentación, algunos de estos son clorofila,  $\beta$ -caroteno, licopeno, polifenoles, retinol,  $\alpha$ -tocofero, ácido ascórbico, entre otras.

**Capacidad antidiabética:** Acción de un compuesto de origen vegetal o animal para controlar la glucosa sanguínea en rangos fisiológicos adecuados  
**Cepa BALB/c:** Características fenotípicas y genotípicas propias de ratones, son usados en laboratorio para realizar ensayos de laboratorio.

**Compuesto químico:** Unión de dos o más elementos por reacciones químicas de origen sintético o natural.

**Tóxico:** Compuestos dañinos que a determinada concentración manifiesta signos en organos blancos, usados adecuadamente son excelentes antiparsitarios, antibacteriano, antimicótico, e insecticida.

**Diabetes:** Alteración de los niveles de glucosa por resistencia de los órganos o limitada secreción de insulina o ambas, originando un padecimiento crónico.

**Dosis:** Administración referido a la concentración y tiempo de una sustancia o compuestos que se ingiere, para lograr un efecto.



**Estreptozotocina:** Compuesto de origen fúngico utilizado para inducir a diabetes experimental.

**Extractos vegetales:** Son sustancias obtenidas a partir de un triturado de cualquier parte de un vegetal (hoja, raíz, tallo, etc.) con ayuda de un solvente.

**Glucosa plasmática:** Es la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo. Sus valores normales en humanos es 70 y 110 mg/dL.

**Hiper glucémico:** Condición elevada de la glucosa en el plasma sanguíneo de un individuo que sobrepasa los valores normales.

**Hipoglucemiante:** Atributo de un extracto vegetal para disminuir la glucosa en el plasma sanguíneo.

**Inducida:** Propio de un efecto, o cambio en la forma natural y funcional de un organismo.

**Liofilizado:** Es la deshidratación en frío a bajas presiones de un extracto.

**Metformina:** Compuesto químico utilizado para combatir la condición diabética, disminuye la hiperglucemia.

**Moléculas bioactivas:** Compuestos químicos que son producidos por plantas o animales, que son protectores y restauradores celulares.

**Nefropatía:** Mal funcionamiento de los nefrones, que puede tener diferentes orígenes; edad del riñón, sobredosis medicamentosa.

**Neuropatía:** Mal funcionamiento del sistema nervioso, causado por medicamento o fatiga mental.

**Metabolitos secundarios:** Compuestos producidos por organismos vegetales que favorecen la protección de sus células y órganos.

**Medicina tradicional:** Saberes culturales practicadas por nativos o grupos étnicos, que utilizan plantas medicinales o animales para curar sus dolencias y enfermedades.

**Poliuria:** Orinar abundantemente y a cada momento.

**Poliafagia:** Hambre en exceso e incontenible.

**Polidipsia:** Sed insaseable y excesiva.

**Retinopatía:** Alteración funcional de la retina originado por diferentes causas.

**Sulfonilureas:** Antibióticos sugeridos para tratar la diabetes 2, induce a la producción de la insulina.

**Tratamiento:** Acción de tratar a una persona o grupos de personas.

**Terapia:** Forma de rehabilitación para curar a una persona..

## CAPÍTULO II : VARIABLES E HIPÓTESIS

### 2.1. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

Variable	Definición Conceptual	Indicador	índice	Escala	Pregunta
<p><b>Dependiente</b></p> <p>Tóxico e Hipoglucemiante</p>	<p>Condición desfavorables que un organismo manifiesta causado por compuestos presente en un extracto.</p> <p>Capacidad de un compuesto o compuestos de reducir la hiperglucemia.</p>	<p>Tóxico</p> <p>Hipoglucemiante</p>	<p>Número de signos presentes</p> <p>mg/dL</p>	<p><b>Discreta</b></p> <p><b>Continua</b></p>	<p>¿Es tóxico y tiene efecto hipoglucemiante <i>M. dubia</i> Kunth McVaugh. “camu camu”, <i>C. asperifolia</i> Trécul. “renaco caspi” y <i>R. peruviana</i> Standl. “chullachaquicaspi” plantas de amazonía peruana en ratones de cepa BALB/c inducido con STZ. Iquitos – 2017.</p>
<p><b>Independiente</b></p> <p>Extractos vegetal</p>	<p>Trituración de una parte del vegetal para extraer sus compuestos con ayuda de solventes</p>	<p>Concentración de extractos</p>	<p>mg/mL</p>	<p><b>Ordinal</b></p>	

## 2.2. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Los extractos de plantas medicinales como *M. dubia* Kunth McVaugh. “camu camu”, *C. asperifolia* Trécul. “Renaco caspi” y *R. peruviana* Standl. “chullachaqui caspi” tienen capacidad de disminuir la hiperglucemia sin ningún signo u efecto tóxico, característica que genera grandes perspectivas para preparar un fito fármaco de importancia para tratar la diabetes.

## CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

### 3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

**Cuantitativo**, Los resultados se cuantificaron midiendo la glucemia en mg/dL, y los extractos acuosos de los vegetales en mg/kg, luego se analizaron para concretar su efecto.

**Experimental**; Se tienen los grupos control y experimental (inducido), se proporcionaron los tratamientos a grupos control con solución fisiológica y los grupos experimentales con extractos acuosos vegetales en estudio, luego se midieron los efectos.

**Diagrama:** experimental

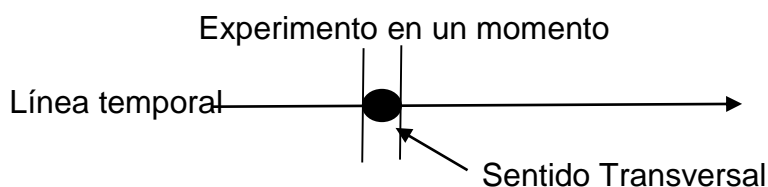
M<sub>1</sub>\_\_\_\_\_ X\_\_\_\_\_ O<sub>1</sub> Individuos tratados con extracto acuoso Vegetal.

M<sub>2</sub>\_\_\_\_\_ X\_\_\_\_\_ O<sub>2</sub> individuos control

M: Muestra; X: Tratamiento; O: Medición de las muestras

**Transversal**; Se hacen ensayos o estudio en un momento definido.

## Diagrama: Transversal



### 3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Los experimentos se realizaron en los laboratorios del Instituto de Medicina Tradicional IMET ubicado en San Lorenzo 205 San Juan Bautista. Los ejemplares fueron ratones *Mus musculus* de cepa BALB/c, los que nacieron en el bioterio del IMET donde fueron vigilados permanentemente a temperatura de 25°C, humedad entre 30 – 70%, y ciclos de luz/oscuridad de 12/12 horas, con libre acceso a alimento y agua.

En los ensayos de efecto tóxico se utilizaron 24 ratones *M. musculus* BALB/c hembras de 10 a 12 semanas de edad, con pesos de 25 a 40g, se formó 4 grupos de 6 ratones y se les proporcionó oralmente extractos acuosos de *M. dubia* Kunth. McVaugh., *C. asprifolia* Trécul., y *R. peruviana* Standl., a dosis de 2000 mg/kg, y un grupo control al que se le proporcionó solución fisiológica; Luego se hicieron las observaciones de posibles signos o efecto tóxicos comparando con el grupo control.

Para medir el efecto de hipoglucemia se utilizaron 120 ratones *M. musculus* BALB/c hembras de 4 a 5 semanas de edad, de 18 a 22 g agrupados en número de 10; un grupo se mantuvo sin inducción para tener el control negativo o sano tratado con solución fisiológica, a 110 de ellos se provocó hiperglucemia con STZ donde dos grupos fueron controles, un negativo o hiperglucémico tratado con solución fisiológica y un hiperglucémico tratado con glibenclamida 20 mg/kg. 90 de ellos fueron tratados oralmente con extractos acuosos de *M. dubia* Kunth McVaugh., *C. asperifolia* Trécul., y *R. periviana* Standl., cada una a concentraciones de 100, 500 y 1000 mg/kg, obteniendo 12 grupos en total (ver anexo 04).

**Criterios de inclusión:**

- Ratones *M. musculus* BALB/c de 8 a 12 semanas con pesos entre 25 a 40 g para el protocolo de toxicidad.
- Ratones *M. musculus* BALB/c de 4 a 5 semanas con pesos entre 18 a 22 g para el protocolo de hipoglucemia.

**3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

Se utilizaron técnicas de toxicidad<sup>(53)</sup>; Medidas de Glucosa sanguínea<sup>(4)</sup>; Inducción a hiperglucemia<sup>(47)</sup>.

### 3.4. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### a) Colecta de las especies vegetales, preparación de extractos.

**Colecta:** Se identificaron las familias y especies de *C. asperifolia* Trécul. “renaco caspi” y *R. peruviana* Standl. “chullachaqui caspi”, se colectaron sus hojas, y se georeferenció el lugar. En el caso de *M. dubia* Kunth McVaugh. “camu camu”, se identificó la familia, y se colectaron los frutos en frascos luego fueron trasladados para ser procesado, Tabla N° 02.

**TABLA N° 02 LUGAR GEOREFERENCIADOS DE Y ESPECIES VEGETALES COLECTADAS**

Familia	Especie Vegetal	Lugar de colecta	Geo- referencia	
			18M	UTM
<b>Myrtaceae</b>	<i>Myrciaria dubia</i> Kunth McVaugh.	INIA	675865	9563134
<b>Urticaceae</b>	<i>Coussapoa asperifolia</i> Trécul.	JENARO HERRERA	649718	9458368
<b>Rubiaceae</b>	<i>Remijia peruviana</i> Standl.	JENARO HERRERA	650070	9458459



### **Preparación de los extractos:**

- Las hojas de las especies de *C. asperifolia* Trécul. “renaco caspi” y *R. peruviana* Standl. “chullachaqui caspi”, se limpiaron, seleccionaron, y secaron a 40 °C por 168 horas, posteriormente se trituraron y pesaron 50 g de estas hojas secas de cada especie, esto se llevó a calentar entre 60 y 70 °C en vasos precipitados de 1000 mL agregando 500 mL de agua destilada por 3 horas.
- Los frutos de *M. dubia* Kunth McVaugh. “camu camu”, se retiraron las semillas y casacaras para quedarse sólo con la pulpa; a 50g de pulpa se adicionó 500 mL destilada y se homogeneizó.
- El triturado de *C. asperifolia* Trécul. “renaco caspi” y *R. peruviana* Standl. “chullachaqui caspi”, y el homogeneizado de pulpa de *M. dubia* Kunth McVaugh. “camu camu” fueron tamizados en papel filtro, posteriormente los filtrados se llevó a concentrar en rotavapor (Rova-100 mrc) a 70 °C por 3 horas a 400 psi. Luego fueron almacenados en frascos ambar a -10 °C por 24 horas para ser liofilizados (Gas valve Scientz – 50f) durante tres días.
- De este proceso se obtuvieron tres polvos finos de cada especie denominado extracto acuoso liofilizado para hacer las soluciones a concentraciones adecuadas<sup>(52)</sup> (anexo N°01).

**b) Evaluación de la toxicidad de los extractos acuosos:**

- Se agruparon a ratones *M. musculus* cepa BALB/c en 4 grupos de 6 individuos, se hizo un control del peso inicial a todos los grupos, posteriormente se administraron los extractos acuosos de *M. dubia* Kunth McVaugh. "Camu camu", *C. asperifolia* Trécul. "Renaco caspi" y *R. peruviana* Standl. "chullachaqui caspi", a dosis única de 2000 mg/kg en volumen de 0,5 mL; al grupo control sólo se administró solución fisiológica a 0,5 mL. Posteriormente se observó en forma detallada alguna respuesta en las primeras 4 horas, luego se evaluó en la mañana y la tarde hasta los catorce días.
- Al séptimo día se realizó un control del peso de todos los grupos de ratones para observar si hay cambios. Después se siguió con las evaluaciones.
- Luego a los 14 días se volvió hacer el control del peso a los grupos de ratones para compararlos, después se sacrificaron por dislocación cervical y se diseccionaron para observar detalladamente por comparación macroscópica posibles cambios en los siguientes órganos: corazón, cerebro, pulmones, estómago, hígado páncreas, riñón<sup>(53)</sup> (anexo N°02, 06).

**c) Inducción a diabetes tipo 2 a cepa de ratones BALB/c con STZ 200 mg/kg.:**

**Inducción a diabetes mellitus experimental tipo 2:**

- Se formaron grupos de 10 ratones *M. musculus* BALB/c, se los sometió a ayuno durante 12 horas, después se tomaron muestras de sangre en capilares heparinizados (Biotec) a todos los grupos con un corte en la punta de la cola, luego se llevó a separar el plasma de la sangre para medir la glucosa basal (70 a 115 mg/dL) mediante el método GOD PAP<sup>(4)</sup> (anexo N°05).
- Posterior a ello, los ratones se indujeron a hiperglucemia mediante punción intraperitoneal con STZ (Sigma) a 200 mg/kg, en volumen de 0,1; luego se esperó 5 días y se realizó la medida de la glucosa del plasma sanguíneo cortando la punta de la cola mediante GOD PAP, aceptando como hiperglucémico igual o mayor a 200 mg/dL<sup>(47)</sup> (anexo N°03)

**d) Tratamiento de la diabetes experimental con extractos acuosos vegetales a diferentes concentraciones:**

Se organizaron de la siguiente manera:

**Grupo 1:** Glibenclamida 20 mg/kg, administrados oralmente en volumen de 0,1 mL para tratar a 10 ratones inducidos a diabetes experimental.

**Grupo 2:** Negativo o sano, administrados con solución fisiológica a 10 ratones a 0,5 mL vía oral.

**Grupo 3:** Positivo o diabetes experimental, administrados con solución fisiológica a volumen de 0,5 mL a 10 ratones vía oral.

**Grupo 4:** Constituido por 30 ratones con diabetes experimental subdivididos en 3 grupos de 10, administrados con *M. dubia* a 100, 500, 1000 mg/kg a 0,5 mL vía oral.

**Grupo 5:** Constituido por 30 ratones con diabetes experimental subdivididos en 3 grupos de 10 administrados con *C. asperifolia* a 100, 500, 1000 mg/kg a 0,5 mL vía oral.

**Grupo 6:** Constituido por 30 ratones con diabetes experimental subdivididos en 3 grupos de 10 administrados con *R. peruviana*, a 100, 500, 1000 mg/kg a 0,5 mL vía oral.

Se administró por 5 días, luego se volvió a medir la glucosa del plasma sanguíneo ver los efectos. (anexo N°04).

**e) Verificación de la concentración de glucosa plasmática después de la administración de extractos acuosos:**

Después de los cinco días de administrar de los tres extractos acuosos se midió la glucosa del plasma sanguíneo, mediante el método GOD PAP<sup>(4)</sup>, para ver si hay efectos favorables o desfavorables, luego se analizaron los datos (anexo N°05).

### **3.5. TÉCNICAS, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Estos datos fueron analizados mediante estadística descriptiva de medianas, rangos mínimo y máximo, intercuartílico; y también se evaluaron mediante el ANOVA – Kruskal Wallis para datos no paramétricos, en el programa Bioestat 5.3, estadísticamente significativa a un  $p < 0,05$ .

### **3.6. ASPECTOS ÉTICOS**

En este aspecto se tuvo en cuenta las normas de bioseguridad en laboratorios y el bioterio, donde se usaron, guantes, mascarillas, batas, gorros, botas de papel, entre otros accesorios que brindan protección personal.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En los resultados de toxicidad a 2000 mg/kg con los tres extractos a los 14 días no mostraron ningún signo desfavorable o tóxico en los ensayos; además tampoco hay cambios en el comportamiento de los ratones.

Después de los 14 días, se sacrificó a los ratones y se realizó la comparación de los órganos; donde se mostró que los órganos de ratones de todos los grupos tratados con extractos acuosos no mostraron cambios aparentes comparando con el control.

En cuanto a los pesos se obtuvo lo siguiente:

**Tabla N° 03: PESO PROMEDIOS Y DESVIACIÓN ESTANDAR EN RATONES BALB/C TRATADOS CON TRES EXTRACTOS A 2000 mg/kg**

Especie	Inicio	Día 7	Día 14
<i>Myrciaria dubia</i>	36,3±3,1	37±1,2	35,2±2,2
<i>Coussapoa asperifolia</i>	32,5±2,4	34,5±2,1	35,4±1,9
<i>Remijia peruviana</i>	37,8±2,4	39,1±2,2	36,6±2,7
Control	29,3±3,3	30,8±3,7	31±2,5

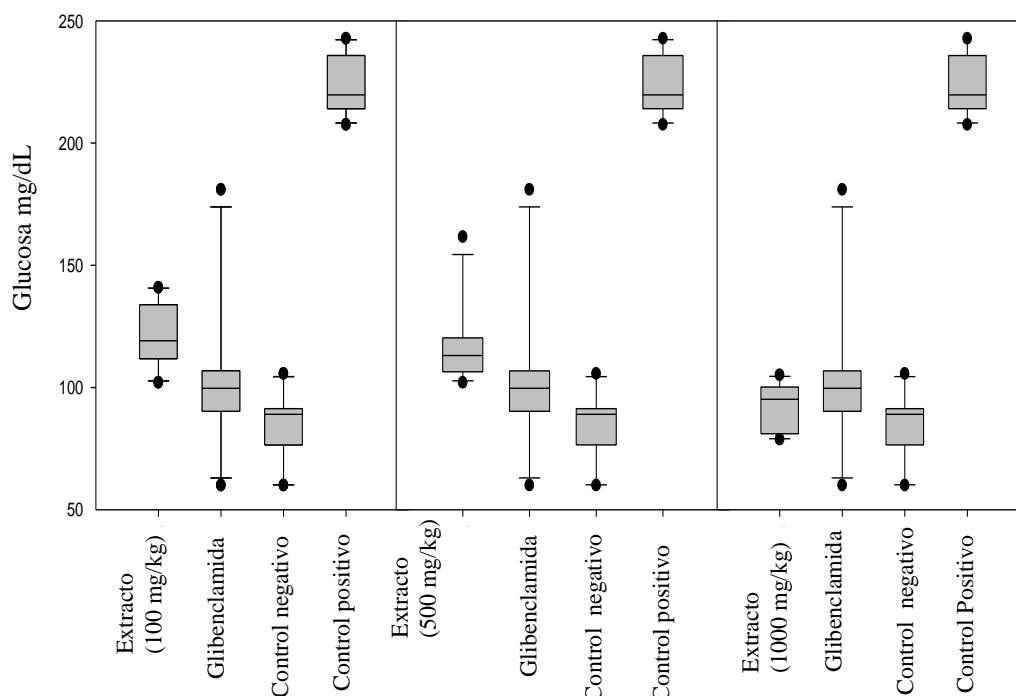
**Fuente:** el tesista

En la tabla se observan los promedios de pesos y la desviación estándar de ratones tratados con extractos a 2000 mg/kg frente al control, donde se muestra que no hay cambios significativos en los pesos al inicio, 7 y 14 días.

Después de la inducción a hiperglucemia se realizó los tratamientos con extractos vegetales y se obtuvo los siguientes resultados:

El gráfico N° 01, muestra que a 100 mg/kg de extracto, los valores menor y mayor de glucosa plasmática es 102,1 mg/dL y 140,9 mg/dL, con una mediana de 119,15 mg/dL y un rango intercuartílico de 19,4 muy parecido al control glibenclamida ( $H=30,718$ , a  $p > 0,05$ ); así también, a 500 mg/kg los valores menor y mayor de glucosa plasmática es 101,3 mg/dL y 161,7 mg/dL, con una mediana de 113,1 mg/dL y rango intercuartílico de 12,2 parecido al control glibenclamida ( $H=32,05$ ; a  $p > 0,05$ ). Finalmente, a 1000 mg/kg de extracto los valores menor y mayor de glucosa plasmática es 78,8 mg/dL y 105,1 mg/dL, una mediana de 95,2 mg/dL y rango intercuartílico de 17,3; parecido al control glibenclamida y control negativo o sano ( $H= 25,10$ ; a  $p > 0,05$ ).

**Gráfico N° 01: EFECTO HIPOGLICEMIANTE DE *M. dubia* Kunth  
McVaugh. A TRES CONCENTRACIONES EN RATONES BALB/C**



**Fuente :** Datos del Tesista

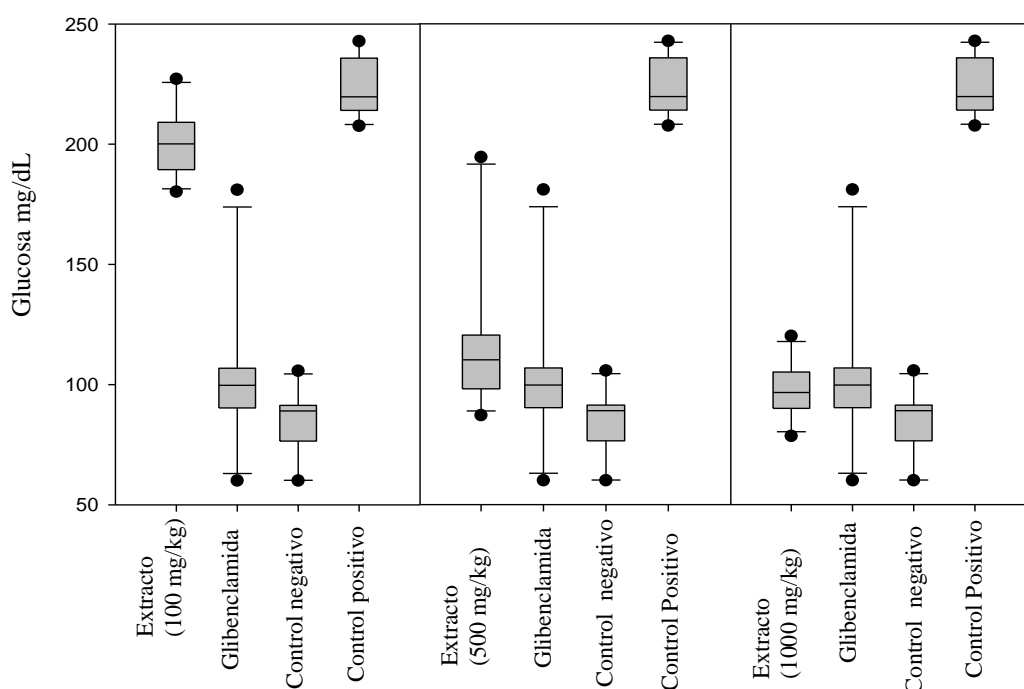
**Legenda:** Diabéticos tratados con **100, 500 y 1000** mg/kg de extracto; Control **Glibenclamida** = tratado con glibenclamida; **Control negativo** = sano tratado suero fisiológico; **Control Positivo** = Diabéticos tratado con suero fisiológico

El gráfico N° 02, muestra que a 100 mg/kg de extracto los valores menor y mayor de glucosa del plasmática es 180,2 mg/dL y 227,1 mg/dL, con una mediana de 200,1 mg/dL y rango intercuartílico de 17,5; parecido al control positivo o diabético ( $H=33,48$  a  $p > 0,05$ ). Así mismo, a 500 mg/kg de extracto los valores menor y mayor de glucosa es 87,1 mg/dL y de 194,5 mg/dL, con una mediana de 110,2 mg/dL y rango intercuartílico de 21,6



parecido al control glibenclamida ( $H=29,16$  a  $p > 0,05$ ). Finalmente, a 1000 mg/kg de extracto los valores menor y mayor de glucosa del plasmática es 78,5 mg/dL y de 120,1 mg/dL, con una mediana de 96,6 mg/dL y rango intercuartílico de 13,75; parecido al control glibenclamina y control negativo o sano ( $H=25,59$  a  $p > 0,05$ ).

**Gráfico N° 02: EFECTO HIPOGLICEMIANTE DE *C. asperifolia* Trécul. A TRES CONCENTRACIONES EN RATONES BALB/C.**

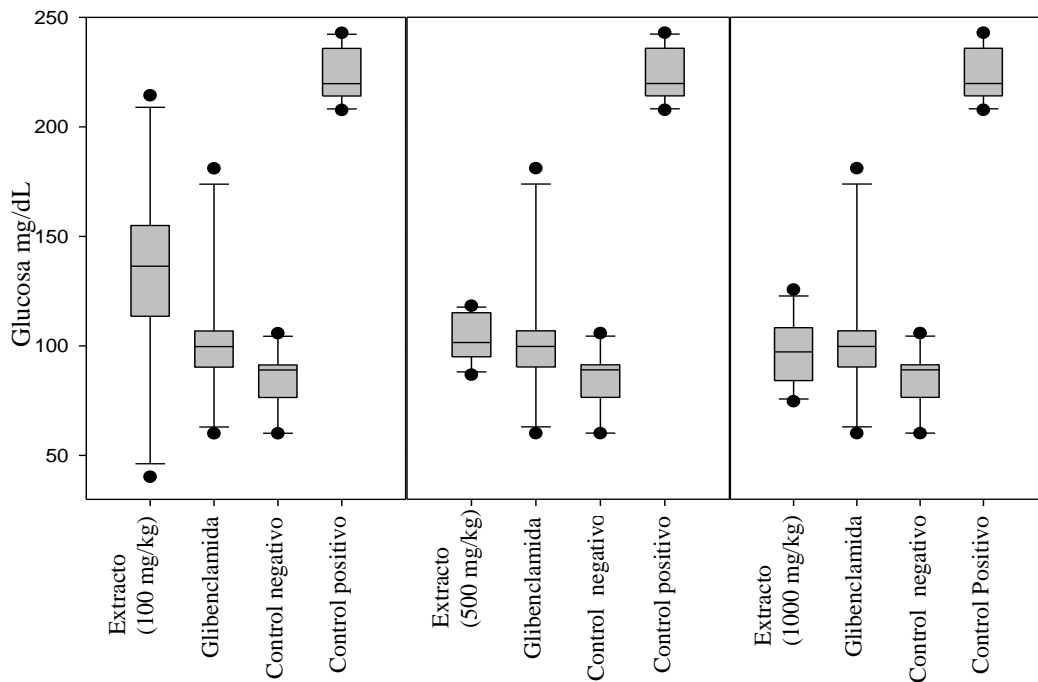


**Fuente :** Datos del Tesista

**Leyenda:** Diabético tratados con **100, 500 y 1000** mg/kg de extracto; Control **Glibenclamida** = tratado con glibenclamida; **Control negativo** = sano tratado suero fisiológico; **Control Positivo** = Diabético tratado con suero fisiológico.

El gráfico N°03, muestra que a 100 mg/kg del extracto, los valores menor y mayor de glucosa plasmática es 40,2 mg/dL y 214,3 mg/dL, con una mediana de 136,4 mg/dL y rango intercuartílico de 47,5; parecido al control glibenclamida ( $H= 26,61$  a  $p > 0,05$ ). Así también, a 500 mg/kg los valores menor y mayor de glucosa plasmática es 86,7 mg/dL y 118.2 mg/dL, con una mediana de 101,5 mg/dL y rango intercuartílico de 16,95; parecido al control glibenclamida ( $H=28,02$  a  $p > 0,05$ ). Finalmente, a 1000 mg/kg los valores menor y mayor de glucosa plasmática es 74,6 mg/dL y 125,6 mg/dL, con una mediana de 97,2 mg/dL y un rango intercuartílico de 21,62; parecido al control glibenclamida y el control negativo o sano ( $H=25,02$  es similar a  $p > 0,05$ ).

**Gráfico N° 03: EFECTO HIPOGLUCEMIIANTE EN *R. peruviana* Standl. A TRES CONCENTRACIONES EN RATONES BALB/C**



**Fuente :** Datos del Tesista

**Leyenda:** Diabético tratados a **100, 500** y **1000** mg/kg ; Control

**Glibenclamida** = tratado con glibenclamida; **Control negativo** = sano, tratado suero fisiológico; **Control Positivo** = Diabético tratado con suero fisiológico

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El estudio se efectuó con tres extractos de plantas de la Amazonía peruana: *M. dubia* Kunth McVaugh., *C. asperifolia* Trécul., y *R. peruviana* Standl., para evaluar su toxicidad y verificar su actividad hipoglicemiante, basados en los saberes etnobotánicos, lo que serviría de base para elaborar un fito fármaco que trate la diabetes. Dando sustento científico a los conocimientos tradicionales de nuestra amazonía y a las plantas medicinales tradicionalmente usadas contra la diabetes.

Para los ensayos de la toxicidad aguda, se empleó el protocolo de estudio de OCDE 423<sup>(53)</sup>, que orienta ensayos en modelo *in vivo* con ratones. Donde sugiere administrar una concentración máxima de 2000 mg/kg de una sustancia para observar signos de probables de toxicidad; en este caso, lo que reflejaría los extractos acuosos de las tres especies vegetales en estudio a ratones *M. musculus* de cepa BALB/c. De acuerdo a esto, los protocolos de toxicidad tiene mucha importancia; ello refuerza experimentalmente las consecuencias adversas que tendrían las plantas medicinales al ser utilizadas; pues ellas, a veces no tienen cualidades medicinales de las que se mencionan<sup>(50)</sup>. Además, muchas plantas tienen principios activos que pueden manifestar efectos adversos si sobrepasan determinadas concentraciones<sup>(23,54)</sup>. al mismo tiempo, amplía los conocimiento de uso de los extractos; pues cada vez más son utilizadas por las poblaciones rurales y urbanas<sup>(56)</sup>. Complementariamente, el método de toxicidad practicado puede demostrar que los extractos acuosos de las plantas podrían ser usados para terapias en forma segura y efectiva<sup>(44,56)</sup>.

Teniendo en cuenta que muchas plantas son utilizadas en muchas afecciones crónicas que requieren tratamientos prolongados, que garanticen la relación riesgo beneficio del extracto vegetal<sup>(48)</sup>. Concordante a esto, es muy relevante tener conocimientos del efecto tóxico de los extractos acuosos ensayados, porque proporcionó elementos de juicio para su utilización, verificando su inocuidad, lo que aumenta la confianza para ser utilizada en la elaboración de un fito fármacos que puedan tratar enfermedades y afecciones crónicas como la diabetes. Por ello, es necesario realizar investigaciones de efectos tóxicos y de reducción de la hiperglcemia para verificar sus cualidades medicinales. Ya que en la actualidad, las plantas que tienen este efecto son muy utilizadas para tratamientos en la medicina complementaria, y estudiadas en el espacio académico, ya que tienen muchas demandas<sup>(39)</sup>.

Los extractos acuosos de *M. dubia* Kunth McVaugh., *C. asperifolia* Trécul., y *R. peruviana* Standl., a 2000 mg/kg muestran ser inocuo en los ratones *M. musculus* cepa BALB/c, lo que se refleja en el comportamiento natural; y la normalidad del aspecto físico de estos al ser tratados. Además, no hay efecto en los pesos de estos roedores tratados con los extractos acuosos al inicio, a los 7, y 14 días (tabla N° 03); En la observación de los órganos todos muestran normalidad al ser comparado con el control, concordante con Rondán *et al.*,<sup>(56)</sup> realizó estudios de toxicidad en extracto de *M. dubia* Kunth McVaugh., y encontro que este extracto no presenta efectos adversos sobre el peso corporal, y no hay ninguna alteración en el aspecto de los órganos. Concordando con los ensayos realizados en este estudio con extracto acuosos de *M. dubia* Kunth McVaugh. En los aspectos ya descritos

en ratones *M. musculus* cepa BALB/c. Además en los ensayos de hipoglucemia; los roedores tratados con extractos acuosos de *M. dubia* Kunth McVaugh., muestran que a 100 y 500 mg/kg, su efecto hipoglucémico es similar al control glibenclamida; a 1000 mg/kg es similar al control glibenclamida y control negativo o sano (gráfico N° 01). En estudios realizados por Chang<sup>(8)</sup>, en el que reporta que esta planta presenta, flavonoides, antocianninas, catequinas,  $\beta$ -caroteno; ácido ascórbico, entre otros compuestos bioactivos y Castro *et al.*,<sup>(18)</sup> encontro que la pulpa del fruto maduro presenta vitamina C a concentraciones de 1,6 a 1,8 g /100 g y antocianina 22,8 y 86,7 mg /100 g, y manifiestan que estos compuestos son multifuncionales; de acuerdo a ello Rondán *et al.*,<sup>(56)</sup> Ruíz *et al.*,<sup>(41)</sup> mencionan que *M. dubia* Kunth McVaugh., proporciona beneficios a quienes lo consumen, y sus compuestos bioactivos tienen efecto protector; lo que demuestra no ser tóxico y tener efectos hipoglucemiantes.

Para el caso de *C. asperifolia* Trécul., no existen artículos que reportan investigaciones de toxicidad. Sin embargo, Jeffrey *et al.*,<sup>(35)</sup> estudió los extractos de *C. asperifolia* Trécul., y demostró que tiene un enorme potencial antioxidante comparable a los del ácido ascórbico, en el contenido fitoquímico presenta principalmente flavonoides y flavonoides glicosilados. Así mismo en los ensayos de hipoglucemia los extractos acuosos de *C. asperifolia* Trécul., a 100 mg/kg no presenta efectos hipoglucémico siendo similar al control positivo o diabético; sin embargo a 500 mg/kg tiene efectos hipoglucémico similar al control glibenclamida; y finalmente 1000 mg/kg su efecto hipoglucémico se incrementa similar al control glibenclamida y negativo o sano (Gráfico 02). Debido a ello, se podría sugerir su capacidad

antioxidante es por la presencia de flavonoides, demostrando ser inocuo para efectos de los pesos, comportamiento, aspecto en los órganos, y además tener efectos hipoglucemiante.

En cuanto a *R. peruviana* Standl., es una planta medicinal que no se reportan estudios de toxicidad *in vivo*; sin embargo, existen estudios fitoquímicos realizados por Ruíz *et al.*,<sup>(36)</sup> y Vargas *et al.*,<sup>(37)</sup> donde determinaron cualitativamente los metabolitos secundarios presentes en esta planta, en la que reportaron principalmente alcaloides como, quinina acetato, quinina alcohol y N-Etilquinina; cinchonina, cinchonina-HCL, cupreina, acetilcupreina; asimismo, Franco *et al.*,<sup>(57)</sup> demuestra la capacidad antioxidante que presentan los alcaloides de *Cecropia membranacea*, teniendo efectos de inhibir o retardar la oxidación de otras moléculas; así también, Saltos<sup>(6)</sup>, en su investigación describe que los alcaloides de *Lupinus mutabilis*, poseen efectos antiinflamatorio, antiulceroso, antibacteriano, antifúngico y es un excelente hipoglucemiante. De acuerdo con esto, los extractos acuosos de *R. peruviana* Standl., a 100 y 500 mg/kg su efecto hipoglucémico es similar al control glibenclamida; finalmente a 1000 mg/kg su efecto se incrementa similar al control glibenclamida y el control negativo o sano; lo que sugiere que los alcaloides presentes tienen capacidad antioxidante, que los hace inocuo sobre los pesos, comportamiento, aspectos de los organos, además, tienen efecto hipoglucémico. De acuerdo a ello Ruíz *et al.*,<sup>(41)</sup> manifiesta que los antioxidante de las plantas pueden cambiar la actividad metabólica de un organismo que lo consume, ayudando contra los compuesto dañinos o radicales oxidantes para neutralizalos, de este modo, anulan los procesos patológicos que se gestan a nivel celular

producidas por los virus, compuestos cancerígenos, estrés oxidativo, entre otros factores. Concordante a ello, en este estudio realizado con extractos acuosos se evidencian ser inocuos y además favorablemente hipoglucemiante debido a su administración oral. Así mismo dichos extractos reportan moléculas bioactivas como flavonoide (rutina, quercetina kaemferol y morina), beta carotenos y luteína, catequinas, ácidos polifenólicos como ácido elágico, ácido clorogénico, ácido caféico ácido felúrico, antocianina (cianidina 3 glicosilada), ácido ascórbico<sup>(8)(18)</sup>, y alcaloides <sup>(37)(36)</sup>. Lo que concuerda con investigaciones realizadas por Uranga *et al.*,<sup>(15)</sup> y Leos *et al.*,<sup>(44)</sup> donde manifiestan que los antioxidante como: el ácido ascórbico, ácidos fenólicos, el glutatión, la vitamina E, ácido oléico, alcaloides, derivados de la clorofila, aminoácidos y aminos y compuestos carotenoides comprobaron ser excelentes antidiabéticos. Además, el trabajo realizado por Saltos<sup>(6)</sup>, en sus ensayos demuestra que los alcaloides son muy efectivos en la disminución de la hiperglucemia manifestando tener efectos secretogogo e insulinomimético. Adicionalmente a esto Ruíz *et al.*,<sup>(41)</sup> manifiestan que el ácido ascórbico y los flavonoide como rutina, quercetina, kaemferol, morina, son antioxidantes con gran actividad hipoglucemiante, concordante a ello Mora *et al.*,<sup>(43)</sup> demuestra en sus ensayos *in vitro* que altos valores de compuestos antioxidantes vegetales como flavonoides reflejan la presencia de “scavengers”, que son compuestos bioactivos que se oxidan protegiendo a los tejidos durante el estrés oxidativo producido por la hiperglucemia, que a su vez coayuvan a las enzimas catalaza (CAT) y superoxido dismutada (SOD) a disminuir el estrés oxidativo en las células. Además Nakamura *et al.*,<sup>(58)</sup> en su investigación manifiestan la acción de los flavonoides como



quelante del hierro, cobre, y zinc, así como de su capacidad para secuestrar radicales libres. Además inhiben a las especies reactivas de oxígeno (EROs), como: lipo oxigenasa (LO), ciclo oxigenasa (COX), mielo peroxidasa (MPO), NADPH oxidasa y xantina oxidasa (XO); evitando reacciones oxidativas, así también extienden su acción inhibiendo enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2 (FLA2); a la vez estimulan otras con propiedades antioxidantes, como producción de la CAT y superóxido dismutasa SOD. evitando el daño oxidativo producido por los radicales libres de estrés oxidativo que causa la diabetes. De acuerdo con estas investigaciones, Herrera *et al.*,<sup>(2)</sup> reporta que los flavonoides de las plantas son excelentes antidiabéticos, dentro de estos flavonoides la quercetina, kaempferol, rhamnetina y morina, inducen a la actividad de secretogogo o hipoglucemiante, además son insulino mimético, equilibrando la insulina y la glucosa; reducen la peroxidación de lípidos e inhibe producción de  $O_2^-$  y NO. Además, los ácidos polifenólicos que inducen a la producción de sirtuina 1 (SIRT1) que es una proteína desacetilasa tipo III implicado en procesos de anti envejecimiento y antiinflamatorio que tiene un rol protector en la diabetes. Por otra parte, Palomino<sup>(59)</sup>, describe que los flavonoides y Los ácidos fenólicos potencian la acción de las incretinas; pues estas son hormonas peptídicas intestinales que se secretan en respuesta a la ingestión de carbohidratos. Las incretinas como el polipéptido insulino trópico (GIP) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) participa en la regulación fisiológica normal de la glucosa sanguínea; cuando la glucosa esta elevada, el GLP-1 y el GIP actúan sobre el las células  $\beta$  del páncreas estimulando la síntesis y liberación de insulina. Así también Vásquez<sup>(60)</sup>,

demonstró en ensayos *in vitro*, la inhibición de la enzima alfa glucosidasa con extractos de *C. asperifolia* Trécul. y *R. peruviana* Standl., donde dichas especies tienen alta capacidad inhibitoria de la alfa glucosidasa (enzima) responsable de la degradación de carbohidratos y la producción de glucosa para su absorción en el intestino; de este modo, ayuda a la disminución de la absorción de la glucosa del intestino. Por ello, se puede sugerir que los extractos estudiados presentan estas cualidades hipoglucemiantes por la presencia de flavonoides ácidos orgánicos y alcaloides cuya acción no se limitó al nivel celular sino también tiene efecto a nivel extracelular. Es conveniente mencionar que la evaluación *in vitro* es biocomparable a los modelos *in vivo*<sup>(61)</sup>. Así también, las cualidades de los flavonoides es proporcionada porque en su estructuras químicas presenta, O-dihidroxi en el anillo B que atribuye estabilidad a la forma radical que participa en la deslocalización de los electrones; el doble enlace en conjunción con la función 4-oxo del anillo C; los grupos 3- y 5-OH con función 4-oxo en los anillos A y C. Así mismo, es importante la acción sinérgica con el ácido ascórbico por que su presencia reduce a los flavonoides aumentando su potencial antioxidante que efectúa sobre las células mucho más tiempo, además de tener la capacidad hidrosoluble y liposoluble que hace unirse a membranas celulares y pasar con facilidad dicha estructura<sup>(62,63)</sup>. Para el caso de los alcaloides puedan jugar un rol importante contra el daño oxidativo, varios de los compuestos nitrogenados de las plantas superiores son potentes inhibidores de varios procesos oxidativos, tanto *in vivo* como *in vitro* pero su mecanismo de acción aún no ha sido descrito<sup>(64)</sup>.

Así también, estos compuestos bioactivos de tipo de flavonoides, alcaloides, ácidos ascórbico, ácidos fenólicos entre otros, en las plantas se encuentran acumulados en todas sus partes tales como hojas, flores, frutos, que le sirven para el crecimiento, reproducción, contra el ataque de patógenos y condiciones de estrés<sup>(6,8,41)</sup>. Para el estudio se utilizaron las partes de las hojas de *C. asperifolia* Trécul., y *R. peruviana* Standl., y los frutos de *M. dubia* Kunth McVaugh., en forma de extractos acuosos evidenciando su efecto no tóxico e hipoglucemiante, posiblemente debido a la presencia de estos compuestos bioactivos acumulados en estas partes. pues, el efecto de estos extractos de las plantas están avaladas por los registros etnobotánicos, en el que menciona que *M. dubia* Kunth McVaugh., *C. asperifolia* Trécul., y *Rp* Standl., son especies medicinales utilizadas por las poblaciones indígenas y campesinas como medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes<sup>(11,8,30,33)</sup>.

## CAPÍTULO VI: PROPUESTA

Los extractos vegetales de uso medicinal en la Amazonía peruana es considerada como alternativa tradicional importante por ser económico, accesible y eficiente, es aprovechado por las poblaciones locales interesadas en los saberes tradicionales. El estudio trata de sustentar científicamente sus propiedades medicinales de las plantas; aperturando muchas oportunidades científicas presentes en la biodiversidad de nuestra amazonía, no sólo en la preparación de un fito fármaco para tratar una sola enfermedad, sino a otras muchas enfermedades, pues las plantas medicinales tiene gran versatilidad en el tratamiento de muchas enfermedades, dentro de estas las diabetes. Por ello, la preparación de un fito fármacos utilizado contra la diabetes, es de suma importancia, pues es una de las enfermedades crónicas muy prevalentes en la actualidad en la población mundial, esto impactan en las personas que la padecen en el aspecto económico, físico y Psicológico.

Por esta razón, es necesario realizar investigciones para buscar una mezcla muy efectiva que ayude a la terapia prologada de actividad hipoglucémica en diferentes diseños experimentales que hagan posible el producto antidiabético, aperturando nuevas alternativas en la busqueda en muchas plantas con entecedentes etnobotánicos contra la diabetes. Asimismo, realizar los ensayos de toxicidad en esto extractos es importante, pues hay diseños en tiempos mucho más prolongados de 21, 90, 270 días, que proporcionan más datos para analizar su actividad y concetraciones adecuadas en tiempo prolongado. Además, a estos extractos también se

pueden realizar fraccionamientos e identificación química para conocer que molécula es responsable de la propiedad medicinal, o si no es así, podría ser el sinergismo de moléculas bioactivas del extracto. Así también, con el fraccionamiento se podrían desarrollar ensayos *in vitro* para verificar como actúan estas moléculas, luego probar en sistemas vivos y verificar su acción. Así mismo, se deben realizar mezclas de los extractos, para investigar si así son más efectivas. Finalmente, se deben llevar estos estudios a probar en individuos humanos para tener certeza de su acción favorable en organismos superiores, como ocurre en los ensayos *in vivo* y ensayos *in vitro* anteriormente mencionados.

## CAPÍTULO VII : CONCLUSIONES

- Los extractos acuosos no son tóxicos en los ratones *M. musculus* cepa BALB/c.
- Los extractos acuosos son hipoglucemiantes en ratones hiperglucémicos *M. musculus* cepa BALB/c.
- El extracto acuoso de *Coussapoa asperifolia*, es menos eficiente como hipoglucemiante

## **CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES**

1. Los ensayos se efectuaron con la preparación clásica de los extractos, sin embargo, sería importante realizar la preparación de extractos en frío, posiblemente aumente la eficiencia de los extractos como hipoglucemiante.
2. Se sugiere realizar más estudios en estas especies vegetales respecto a su toxicidad crónica a 28, 90 y 270 días para tener más detalles de los efectos.
3. Es importante realizar los ensayos en cepa de ratones que desarrollan diabetes espontánea, lo que ayudaría a tener y comparar los datos y conocer mejor los efectos de los extractos.

## CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murugi J, Mathew P, Cromwell K, Geranwa J, Jue W, Gathumbi P, *et al.* Hypoglycemic effect of *Helichrysum odoratissimum* in alloxan induced diabetic mice. *Rev. The Journal of Phytopharmacology*. 2015; 4(1): 30-33.
2. Herrera O, Chinchay R, Palomino E. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *Rev. An Fac med* .2015; 76 (2) : 117-22.
3. Garcia RC, Cruz EC, Gómez TD, Toxqui MT, Sosa GB. La percepción de un grupo de hombres sobre la Diabetes Mellitus: contribuciones a la enfermería. *Rev. Esc Anna Nery*. 2014; 18(4) : 562-569.
4. 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 Publica*. 2014; 31(2):261-6.
5. Iglesias R, Barutel L, Artola S, Serrano R. Resumen de las recomendaciones de la american diabetes association (ADA) para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Rev. Diabetes Práctica* . 2014; 5 (2):1-24.



6. Saltos, DF. Evaluación del efecto regulador de *lupinus mutabilis* sobre los niveles de glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del club de diabéticos del hospital provincial docente Ambato en el período Septiembre 2013 – Marzo 2014 [Título de médico]. [ Ambato – Ecuador] : Universidad Técnica de Ambato; 2014.
7. Sáenz, JE. La fotosíntesis, concepciones, ideas alternativas y analogías. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias; 2012.
8. Chang, A. El Camu camu: Aspectos Químicos, Farmacológicos y Tecnológicos. Ica, 2013.  
[http://www.iiap.org.pe/Archivos/publicaciones/Publicación\\_2098.pdf](http://www.iiap.org.pe/Archivos/publicaciones/Publicación_2098.pdf)
9. Jaramillo F. R, Giraldo F. J. Productos naturales. Escuela de Ciencias Básicas, Tecnología e Ingeniería: Programa de Química. Dosquebradas, 2014.
10. Higueta HD, Díaz O, Cardona F. Guía Ilustrada Flora Canon del río Porce, Antioquia. EPM E.S.P. Universidad de Antioquía, Editorial Herbario Universidad de Antioquia – Medellin. 2014, 264 p.
11. Mejía K, Rengifo E. Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana. 2da. Edición. Editorial AECI-IIAP, Iquitos – Perú. 2000, 286 p.

12. Rodríguez, M. Manejo de plantas medicinales en el nororiente Amazónico Peruano. Editorial GUZLOP. Lima-Perú. 2012, 150-157 p.
13. Gómez R. Plantas medicinales en una aldea del estado de Tabasco, México. *Rev. Mex. Fitotec.* 2012; 35 (1) :43 – 49.
14. Carrasco JM, Fartolino A, Sanchez A, Lujan J, Pachas A, Castilla LC, *et al.* Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto de alcaloides de semilla de *Jatropha curcas* L. *Rev. Cubana de Plantas Medicinales.* 2013; 18(1) 84-91.
15. Uranga JA, Bastus SA, Delkader D, García N, García AM, Abalo R. Neuropatía entérica asociada a diabetes mellitus. Madrid; *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107(6): 366-373.
16. Jiménez MA, Alamilla L, Gutiérrez GA. Las plantas medicinales de México como fuente de compuestos activos contra la leishmaniasis. *Rev Mex Cienc Farm.* 2014 ; 45 : (2) 19-30.
17. Garzón, LP. Conocimiento tradicional sobre las plantas medicinales de “Yarumo” *Cecropia sciadophylla*, “Carambolo” *Averrhoa carambola* y “Uña de Gato” *Uncaria tomentosa* en el resguardo indígena de Macedonia, Amazonas. *Rev. Luna azul.* 2016; 43: 386-414.

18. Castro JC, Gutiérrez F, Acuña C, Cerdeira LA, Tapullima A, Cobos M, et al. Variación del contenido de vitamina C y antocianinas en *Myrciaria dubia* “Camu camu” *Rev Soc Quím Perú*. 2013; 79 (4) : 319-330.
19. Ramírez AC, Villanueva P. Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso liofilizado de la corteza de *Tabebuia obscura* en ratas albinas con diabetes inducida por alloxano – IMET.[título en Farmacia y Bioquímica]. [Iquitos -Perú]: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2012.
20. Ramírez A, Isaza G, Pérez JE. Especies Vegetales Investigadas por sus Propiedades Antimicrobianas, Inmunomoduladoras e Hipoglicemiantes en el departamento de Caldas. Colombia. *Rev Biosalud*. 2013; 12 (1), 59 – 82.
21. Fekry S, Ahmed OM, Rashad A, Bard M. Antihyperglycemic effect of crude extracts of Some Egyptian plants and algae, *Journal of Medicinal Food*. 2013; 17:(3) 400-406.
22. Castro CJ, Villa CN, Ramírez CS, Mosso CC. Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. *Rev Cubana de Plantas Medicinales*. 2014; 19 (1) :101-120.
23. Láyonal G, Vásquez J, Núñez V, Pino J, Shiga B. Efecto de *Maytenus macrocarpa* “Chuchuhuasi” en el sistema reproductor masculino del ratón (*Mus musculus*). *Rev. Peru. biol*. 2014; 20 (3) : 223 – 226.

24. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2015; 78 : 13–31.
25. Zuloeta DA, Mejía A. Efecto hipoglucemiante del consumo de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) en ratones diabéticos tipo 2 inducidos con aloxano, [Título en Nutrición Humana]. [Lima – Perú]: Universidad Peruana Union; 2016.
26. Huamantupa I, Cuba M, Urrunaga R, Paz E, Ananya N, Callalli M, Pallqui N, *et al.* Riqueza, uso y origen de plantas medicinales expendidas en los mercados de la ciudad del Cusco. *Rev. Peru. Biol.* 2011; 18(3): 283 – 291.
27. Corrales IE, Reyes J, Piña R. Plantas Medicinales de Interés Estomatológico. *Rev. 16 de Abril*. 2014; 53 (256): 79-98.
28. FAO, CIFOR, PPI. Frutales y plantas útiles en la vida amazónica. 3ra Edición. Editorial ISBN. Italia – Roma, 2012.
29. Meléndez S, Huaccho J, Santos F, Abanto C, Jáuregui J, Mendoza J, *et al.* Interacciones Farmacológicas de las hojas de *Maytenus macrocarpa* o “chuchuhuasi” con Fármacos Inhibitorios y Estimuladores de la Motilidad Intestinal *Rev. Acta Med. Peruana*. 2013; 30 (4) : 114- 118.

30. IIAP. Programa de Investigaciones de la Biodiversidad Amazónica: Prospección y evaluación de sustancias bioactivas y productos naturales. Iquitos. Base de datos de plantas medicinales. 2010,
31. Rodríguez R, Lafourcade A, Pérez L. Hojas de *Psidium guajava* L. *Revista Cubana de Farmacia*. 2013; 47 (1):127-135.
32. Romaniuc SN, Gaglioti AL, De Oliveira BS. Urticaceae Juss. do Parque Estadual das Fontes do Ipiranga, São Paulo, SP, Brasil *Rev. Hoehnea*. 2009; 36 (1) : 193-205.
33. Delgado, H. Ministerio de Salud: Instituto Nacional de Medicina Tradicional. Lima: Dirección Nacional de Investigación y Tecnología, 1999, 11p.
34. Alves, J. Actividade antibacteriana dos extratos dos frutos de *Coussapoa asperifolia* Trécul. contra *Aeromonas hydrophila* e fracionamento do extrato metanólico. [Tesis-Maestría]. [Amazonas – Brasil]: Universidade Do Estado Do Amazonas. 2009.
35. Jeffreys MF, Gonçalves RT, Lima RD, Abreu ACA, Serudo RL, Pereira OL, et al. Quantification of the Antioxidant Activity of *coussapoa asperifolia* (trécul) (cecropiaceae) and *brosimum parinarioides* ducke (moraceae) *Rev. Pharmacologyonline*. 2006; 3: 348-351.

36. Vargas AG, Ruíz ML, Ruíz MW, Reina M. Estudio químico de la corteza de *Remijia peruviana* "Cascarilla" *Rev. Ciencia Amazónica (Iquitos)*. 2011; 1 (1): 41-50.
37. Ruíz ML, Ruíz MW, Reina M, Martínez DR, Concepción AN, Deine AS, et al. Bioactive Cinchona Alkaloids from *Remijia peruviana*. *Rev. Agric. Food Chem.* 2005; 53: 1921–1926.
38. LLerena CA, Yalle SR, Silvestre E. Los bosques y el cambio climático en el Perú: situación y perspectivas. Lima : Documento base de la consultoría para la aplicación en el Perú de las "Directrices sobre cambio climático para gestores del manejo forestal" (FAO 2013), 2014.
39. Zevallos LE. Investigación en plantas medicinales de importancia terapéutica. Chimbote: Universidad Católica Ángeles de Chimbote. Coordinación de Investigación, 2015.
40. Fernández L, Montiel J, Millán A, Badillo J. Producción de biocombustibles a partir de microalgas. *Rev. Ra Ximhai*. 2012; 8 (3) :101-115.
41. Ruiz RG, Vargas CA, Chavez GM, Eustaqui SC. Identificación preliminar de los metabolitos secundarios de los extractos acuosos y etanólicos del fruto y hojas de *Morinda citrifolia* L. "noni" y cuantificación

espectrofotométrica de los flavonoides totales. *Rev. UCV-Ciencia*. 2010; 2 (2).

42. Ramos RG, Mendez DJ. Diabetes mellitus experimental; Ciencias veterinaria. México DF: Universidad Nacional Autónoma de México, 1994.
43. Mora HA, Aragon ND, Ospina LF. Caracterización del estrés oxidativo en ratas wistar diabéticas por estreptozotocina. *Rev. Química Farmacéutica* 2009; 16 (3) : e2145- 2660.
44. Leos RC, Rivas MC, García HD. Actividad antioxidante y toxicidad. Barcelona : En Investigación en plantas de importancia médica (CAP II), editorial OmniaScience ; 2016 . p. 41-76.
45. Bequer L, Gómez T, Molina JL, López F, Gómez CL, Clapés S. Inducción de hiperglucemias moderadas en ratas wistar por inoculación neonatal de estreptozotocina. Inyección subcutánea o intraperitoneal. *Rev. Endocrinología y Metabolismo*. 2014; 51 (41)
46. Bae UJ, Park BS, Jung SY, Park BH, Chae SW. Hypoglycemic effects of aqueous *persimmon leaf* extract in a murine model of diabetes. *Rev. Molecular medicine*. 2015; 12: 2547-2554.

47. Figueroa GM, Perez HI, Mejía RZ. Caracterización de un modelo de diabetes tipo 2 en ratas Wistar hembra. *Rev. MVZ Córdoba*. 2013; 18 : 3699-3707.
48. Lagarto A, Sánchez E, Piloto J, Remigio A, Barzaga P, Rodríguez, *et al.* Evaluación preclínica y estudio de estabilidad de extractos a partir del follaje de *Momordica charantia* lin, *Rev. Bras. Plantas. Medicinales*. 2014; 16 (4): 782-788.
49. Castañeda BC, y Salazar AG. Estudio Fotoquímico, Toxicidad aguda y Efectos antiulceroso y antitumoral de los Extractos acuoso, etanólico y metanólico de *Capsicum pubescens*, «Rocoto». *Rev. Cultura*. 2014; 28: 317-341.
50. Robalino, CE. Evaluación del efecto antidiarréico y cicatrizante de la infusión y del extracto etanólico de *Cyclospermum leptophyllum* (pers.) sprague en ratones (*Mus musculus*) y conejos (*Oryctologus cuniculus*). [Titulación en Bioquímica y Farmacia]. [Riobamba – Ecuador]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo - Facultad de Ciencias de Escuela de, 2014.
51. Toribio MS, Oriani DS, Pombar AS, Toso RE, Fernández, JG. Actividad antibacteriana y ensayos de toxicidad aguda y subaguda de *Polygonum hidropiperoides*. *Rev. InVet*, 14 (1): 79-85. (2012).



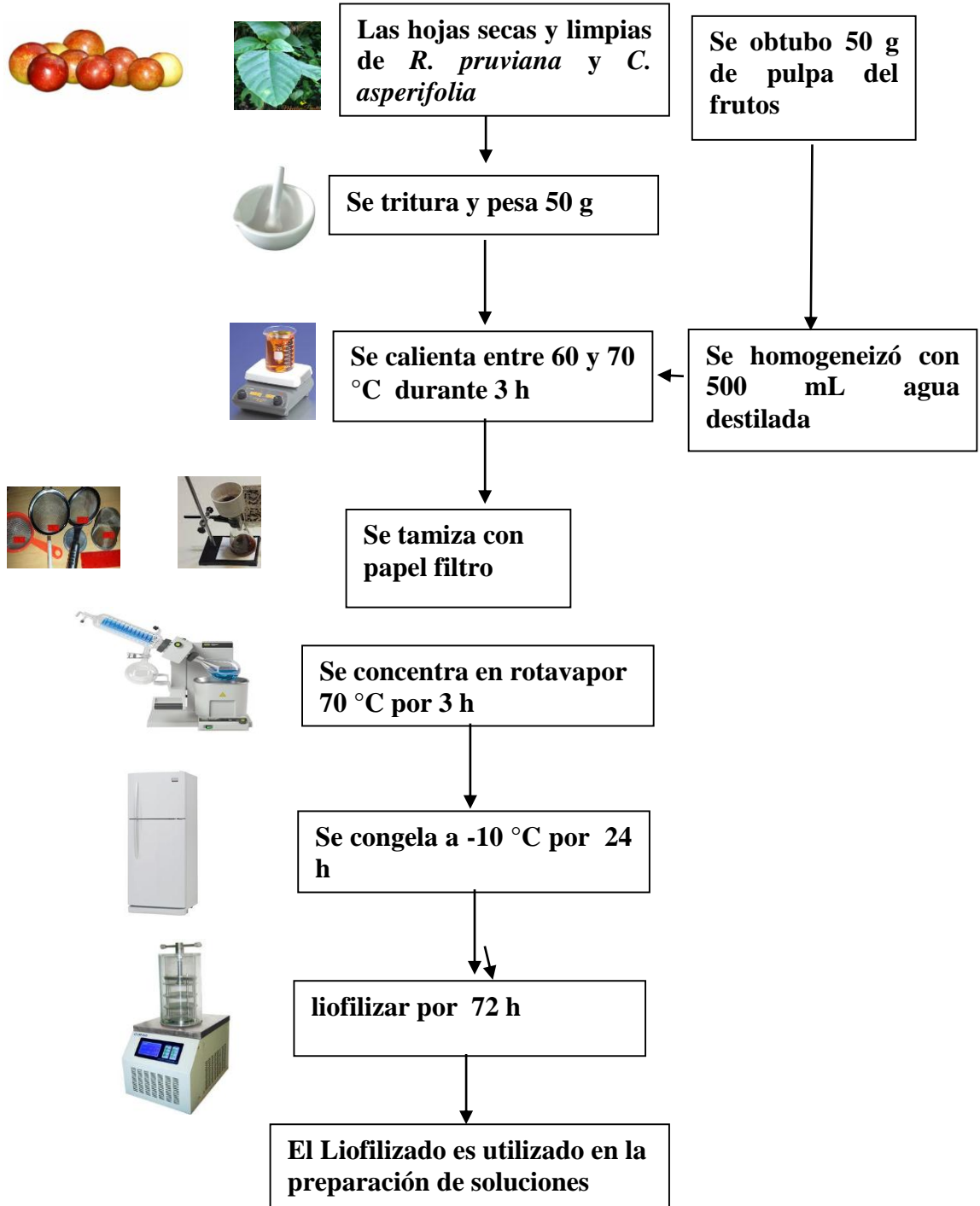
52. Cruz, JA. Relación flavonoides totales-actividad antidiabética (in vitro por difusión de glucosa) en extractos de *Columbrina elliptica*. [Titulación de Ingeniero en Alimentos]. [Mixteca – México]: Universidad Tecnológica de Mixteca, 2012.
53. OCDE Pruebas de Toxicología- Toxicidad Oral Aguda 423:2001. EU: Directiva 92/69/CEE 1992.
54. Gorzalczany S, Rojo A, Rondinaz R, Debenedetti S, Acevedo C. Estudio de toxicidad aguda por vía oral de plantas medicinales Argentinas. *Rev. Farm. Bonaerense*. 1999; 18 (3): 221.
55. Gallego MC, Ferreira AF. Plantas medicinales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev. Farmacéuticos comunitarios*. 2015; 7 (4)
56. Rondán PI, Cruzado C, Astocondor A, Cajaleon E, Cárdenas E, Cerna C, *et al.* Evaluación de la Toxicidad sub aguda del Camu-Camu(*Myrciariadubia*) administrado por via oral en ratas. *Rev. Horizonte Médico*. 2009; 9 (2).
57. Franco C, Muñoz D, Gómez C , Chau G, Cueva L, Guardia E, *et al.* Características fitoquímicas y capacidad antioxidante in vitro de *Aloe vera*, *Plukenetia volubilis*, *Caiophora carduifolia*, *Cecropia membranacea*. *Rev An Fac med*. 2016; 77(1) : 9-13.

58. Nakamura CE, Demarini NC, Whu DY, Arroyo J, Condorhuamán YM. Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de *Morinda citrifolia* en ratas con diabetes mellitus inducida por Aloxano. *Rev Ciencia e Investigación*. 2018; 21(1):3-9.
59. Palomino, CM. Efecto Preventivo del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre el síndrome metabólico inducido en ratas. [Tesis - Doctoral]. [ Lima – Perú ]:Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2016.
60. Vásquez, D. Actividad Inhibitoria *in vitro* de 8 Extractos de Especies Vegetales sobre la  $\alpha$  glucosidasa. [Tesis para optar el título de Biólogo]. [Iquitos- Perú]: Universidad Nacional de la Amazonía peruana, 2018.
61. Escobedo A, Barba AP, Pérez JT. Modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de la actividad biológica en estudios de biocomparabilidad. *Gac Med Mex*. 2015; 151:377-86.
62. Martínez FS, González GJ, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Rev. Nutr. Hosp*. 2002; 16 (6) 271-278.
63. Valencia E, Figueroa I, Sosa E, Bartolome M, Martínez F, García ME. Polifenoles. *Revista de la facultad de Ciencias Químicas*. 2017; 16
64. Chávez R, Plaza A, Lucke O. Antioxidantes de origen vegetal. *Revista de Química*. 1996; 10 (1).

**ANEXOS**

## ANEXO Nº 01

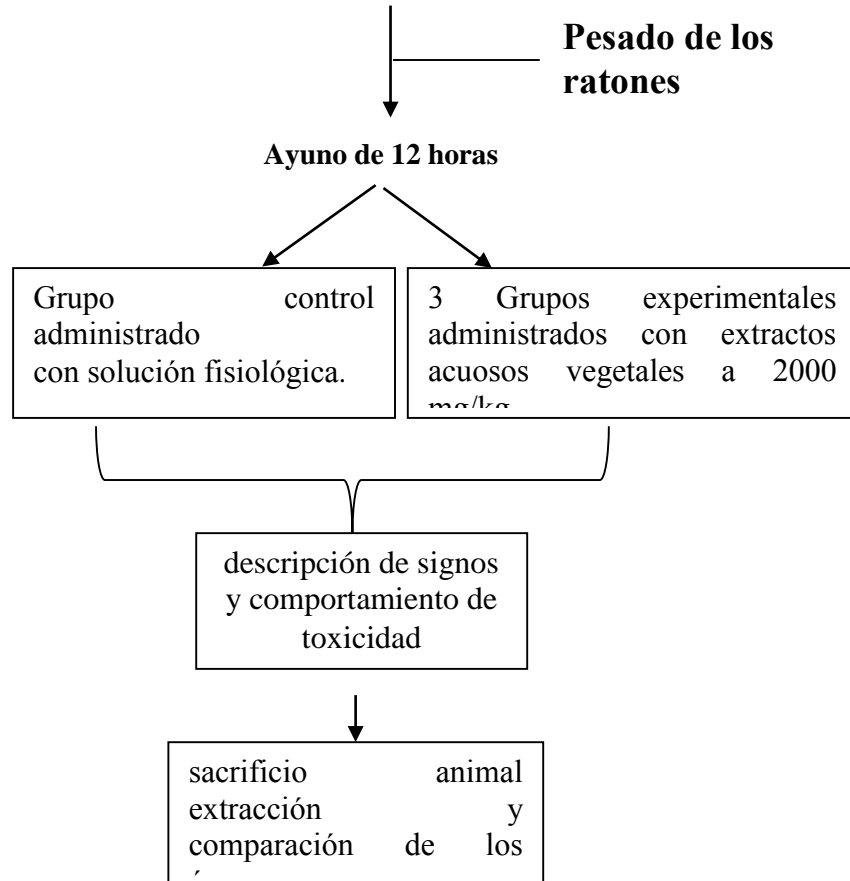
### PREPARACIÓN DE EXTRACTO



## ANEXO Nº 02

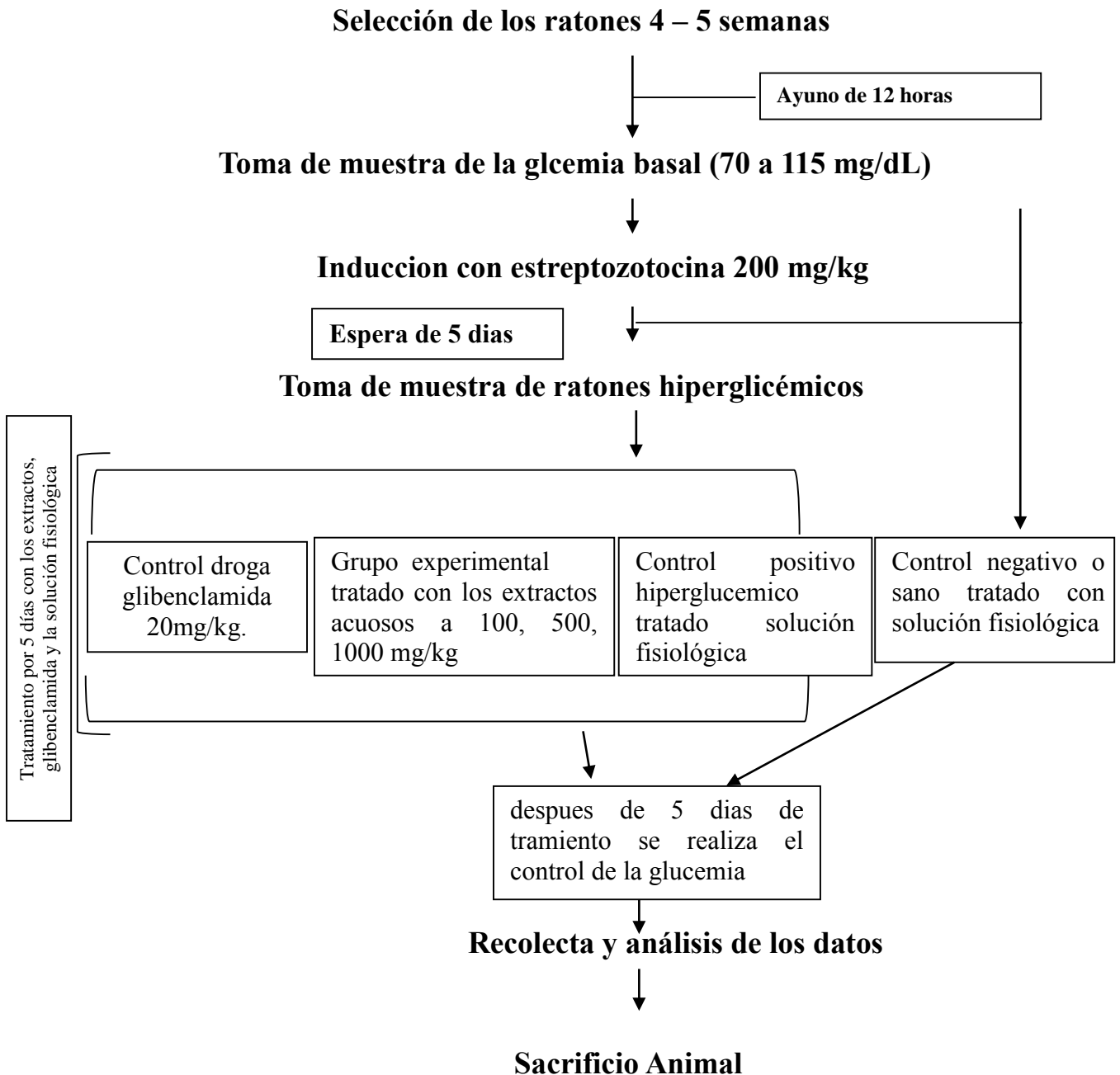
### METODOLOGÍA DE LA ACTIVIDAD TÓXICA

4 grupos de 6 ratones hembras de 8 – 12 semanas



## ANEXO Nº 03

### INDUCCION Y TRATAMIENTO PARA MEDIDA DE LA ACTIVIDAD HIPOGLICEMIANTE



## ANEXO Nº 04

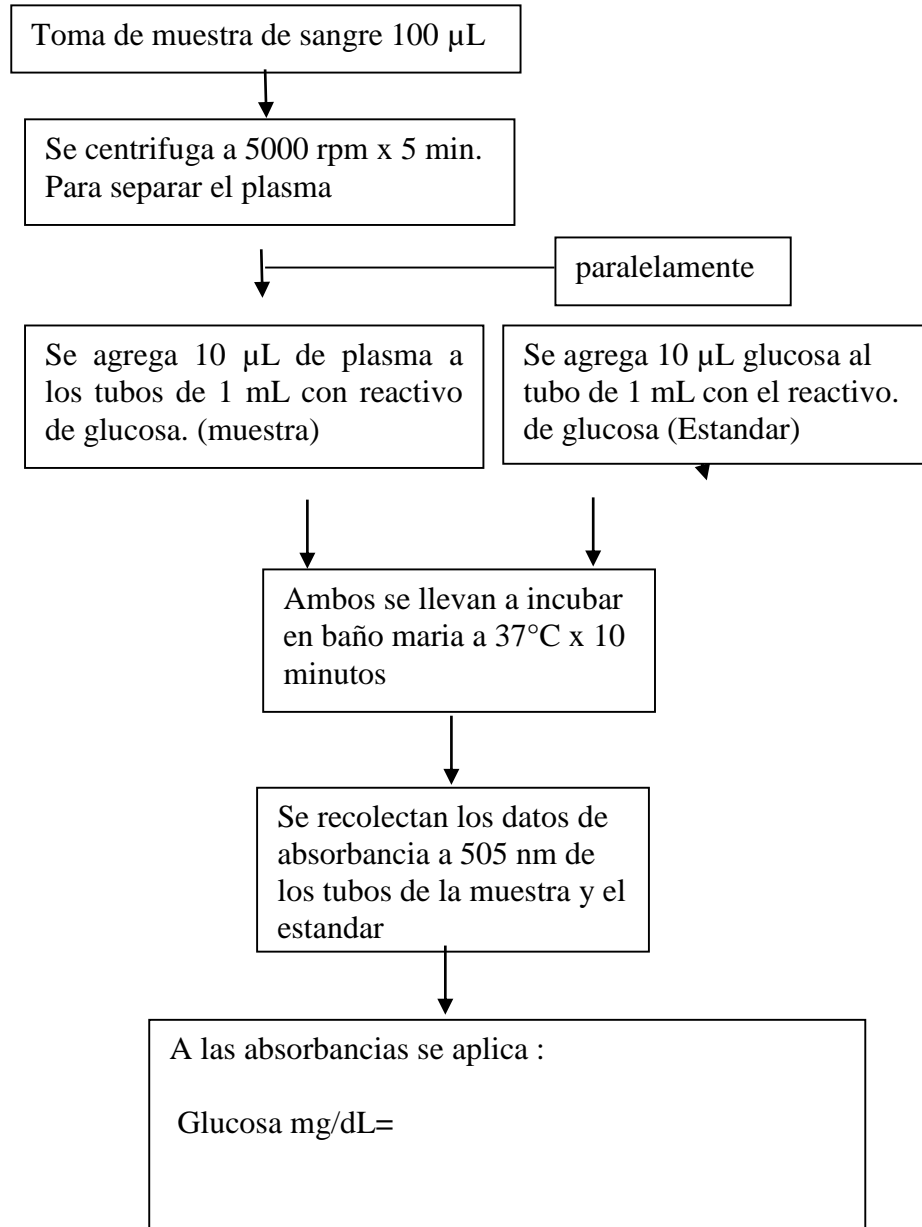
### RESUMEN DE LOS GRUPOS DEL EXPERIMENTO HIPOGLICEMIANTE

GRUPOS	MUESTRA	VOLUMEN	N° ANIMALES	VÍA
GRUPO 1	Ratones diabéticos: tratados con Glibenclamida 20 mg/Kg (Droga)	0,1 mL	10 ratones	Oral
GRUPO 2	Control negativo ratones no diabéticos: tratados con solución fisiológica. (sano)	0,5 mL.	10 ratones	Oral
GRUPO 3	Control positivo ratones diabéticos: tratados con solución fisiológica (Enfermo)	0,5 mL.	10 ratones	Oral
GRUPO 4	<b>A:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Md</i> a 100 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
	<b>B:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Md</i> a 500 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
	<b>C:</b> Ratones diabéticos:	0,5 mL	10 Ratones	Oral

	tratados con extracto de <i>Md</i> a 1000 mg/kg.			
GRUPO 5	<b>A:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Ca</i> a 100 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
	<b>B:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Ca</i> a 500 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
	<b>C:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Ca</i> a 1000 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
GRUPO 6	<b>A:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Rp</i> 100 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
	<b>B:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Rp</i> a 500 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
	<b>C:</b> Ratones diabéticos: tratados con extracto de <i>Rp</i> a 1000 mg/kg.	0,5 mL	10 Ratones	Oral
<b>TOTAL</b>			<b>120 Ratones</b>	



**ANEXO N° 05**  
**METODO GOD PAD**



$$\frac{\text{Absorb. Muestra}}{\text{Absorb. Estandar}} \times 100$$

## ANEXO 06

### OBSERVACIÓN DE LOS ORGANOS EXTRAÍDOS EN LOS RATONES

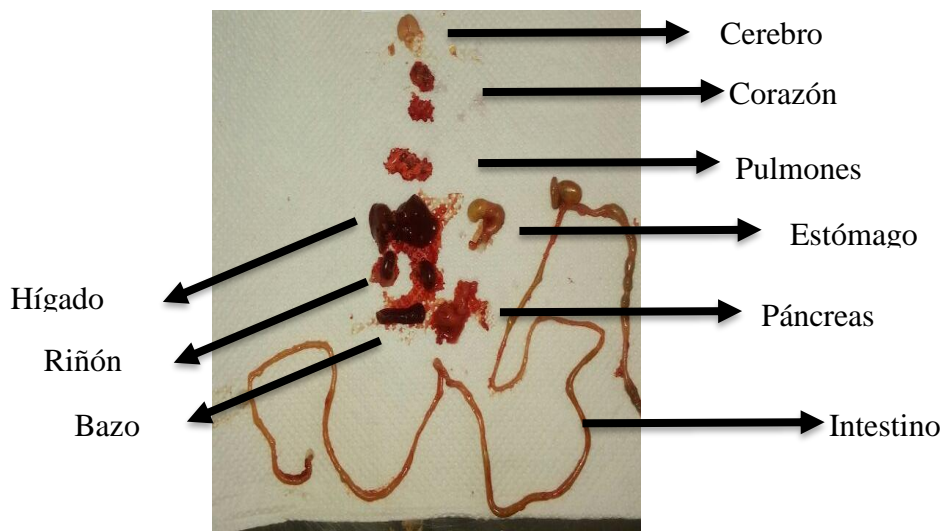


Fig N°01 Organos del control

