

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



**Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas
de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en la hiperglucemia
inducida por aloxano en ratas.**

Tesis Para Obtener el Título de Químico Farmacéutico

Autores:

Br. Cotos Corro Nohely Estela

Br. Herrera Felix Bethsaida Elvira

Asesor:

Mg. Leon Tello Tania Janeth

CHIMBOTE – PERÚ

2019

i.-Palabras clave

Tema	Fitoterapia
Especialidad	Farmacia y Bioquímica

Keywords

Subject	Phytotherapy
Speciality	Pharmacy and Biochemistry

Línea de investigación	Estudios etnobotánicos de recursos naturales terapéuticos
Área	Ciencias médicas y de la salud
Subárea	Medicina básica
Disciplina	Farmacología y farmacia

ii.- Título

Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas.

iii.- Resumen

La presente investigación Tuvo como objetivos evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* (angulla) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas, la que se desarrolló en el laboratorio de farmacología de Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Pedro. Se utilizaron extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* y 48 ratas albinas Cepa Holtzman las que se dividieron en seis grupos de 8 ratas cada grupo, el primero recibió SSF 2 mL/rata, el 2° glibenclamida 5 mg/kg, el 3° Insulina 4 UI/Kg y los grupos 4°, 5 ° y 6° recibieron extracto en dosis de 50, 250 y 500 mg/kg respectivamente, todas las ratas fueron previamente aloxanizadas, la principal medida de los resultados fue la glucemia (mg/dL) en sangre a las dos horas después de la administración durante 3 días, se encontró que el extracto de *Sida rhombifolia* a concentración de 500 mg/kg posee mayor efecto hipoglucemiante (60.98%) con valores muy cercanos a la de Insulina de 61.29% de inhibición. Concluyéndose que el extracto de las hojas de *Sida rhombifolia* (angulla) si posee efecto hipoglucemiante en ratas hiperglucemia inducida por aloxano.

Palabras clave: hipoglucemiante, hiperglucemia, extracto etanólico, *Sida rhombifolia* L., angulla, aloxano.

iv.-Abstract

The present investigation had as objectives to evaluate the hypoglycemic effect of the ethanolic extract of the leaves of *Sida rhombifolia* (angulla) in the alloxane-induced hyperglycemia in rats, which was developed in the pharmacology laboratory of the Faculty of Human Medicine of the University of San Pedro . Ethanolic extract from the leaves of *Sida rhombifolia* and 48 Holtzman strain albino rats were used, which were divided into six groups of 8 rats each group, the first one received SSF 2 mL / rat, the 2nd glibenclamide 5 mg / kg, the 3rd Insulin 4 IU / Kg and groups 4, 5 and 6 received an extract in doses of 50, 250 and 500 mg / kg respectively, all rats were previously alloxanized, the main measure of the results was blood glucose (mg / dL) in blood two hours after administration for 3 days, it was found that the extract of *Sida rhombifolia* at a concentration of 500 mg / kg has a greater hypoglycemic effect (60.98%) with values very close to that of Insulin of 61.29% of inhibition Concluding that the extract of the leaves of *Sida rhombifolia* (angulla) does have a hypoglycemic effect in rats induced by alloxane hyperglycemia.

Keywords: hypoglycemic, hyperglycemia, ethanolic extract, *Sida rhombifolia* L., angulla, alloxane.

INDICE	Pág
Palabras clave.....	i
Título de la investigación.....	ii
Resumen.....	iii
Abstract.....	i.v
Índice	v
Introducción.....	01
Antecedentes y fundamentación científica.....	01
Justificación de la investigación.....	09
Problema	10
Marco Referencial.....	12
Hipótesis.....	28
Objetivos.....	28
Metodología.....	29
Tipo y Diseño de investigación.....	29
Población y Muestra.....	29
Técnicas e instrumentos de investigación.....	30
Resultados.....	36
Análisis y Discusión.....	40
Conclusiones.....	43
Recomendaciones.....	44
Agradecimientos.....	45
Referencias Bibliográficas.....	46
Anexos.....	53

I. Introducción

1.1. Antecedentes y fundamentación científica.

La diabetes mellitus describe un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizada por la hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasa y de proteínas, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas cosas (Unwin, 1998) .

En muchos países en desarrollo, los medios de diagnóstico puede ser insuficientes, los centros de atención primaria de salud carecen de los servicios básicos de diagnóstico para detectar y clasificar a las personas que viven con diabetes o con riesgo de desarrollarla. Por esta razón, los profesionales de la salud recurren a métodos tradicionales relacionados con la presencia de signos físicos, psicológicos y sociales y los síntomas predominantes en el momento del diagnóstico (Awah, 2006).

La Diabetes Mellitus, especialmente la diabetes tipo 2 es un problema creciente de salud en África. La diabetes tiene una tasa de prevalencia ajustada por edad de entre 1-10% en las zonas rurales y urbanas (Yusuf, 2001; Dzudie, 2008). La Organización Mundial de la Salud estima que en 2000 había 7,1 millones de personas con diabetes en el África subsahariana, y que para el año 2030 la cifra habrá aumentado a 18,6 millones de dólares. La prevalencia global de la diabetes en las comunidades tradicionales africanas rurales es inferior al 1%, pero se eleva hasta alcanzar el 20% en algunos subgrupos de adultos mayores de 20 años en

algunas ciudades africanas (Tunstall, 2005). En Camerún y Tanzania, la tasa es del 5% (Aspray, 2000; Shu JA, et al., 2004).

Torres J (2014) demostró que el extracto etanólico de *Luma chequen* “arrayán” presentó la mayor actividad antimicrobiana frente a cepas patógenas de referencia, así como a patógenos Gram positivos, Gram negativos y levaduras, aislados de origen hospitalario en comparación con los extractos de hexano y diclorometano que no mostraron actividad inhibitoria significativa.

Gupta et al., (2005) estudiaron el efecto hipoglicémico, antidiabético y antidislipidémico del extracto etanólico de *Annona squamosa* (350 mg/Kg) en ratas y conejos normoglicémicos e hiperglicémicos por estreptozotocina (STZ). Asociando los efectos a sus compuestos bioactivos, entre ellos a los flavonoides. Encontrando que dosis 15 veces superiores no producían mortalidad.

Hirunpanich et al., (2006). Investigaron el efecto hipolipidémico y antioxidante (oxidación de LDL-colesterol) del extracto acuoso liofilizado *Hibiscus sabdariffa* L. (roselle) en ratas suplementadas con colesterol (2 g/Kg). Varios componentes antioxidantes se encuentran en el cáliz de Roselle, tales como antocianinas, quercetina, ácido L-ascórbico y ácido protocatequico, a los cuales se les atribuye en parte los efectos observados.

Muruganandan et al., (2005). Investigaron el efecto de mangiferina (un glucósido xantona, aislado de las hojas de *Mangifera indica*) sobre el potencial aterogénico de la diabetes inducida por estreptozotocina (STZ). Además se determinó el efecto de mangiferina en la tolerancia oral a la glucosa en ratas normales. La administración intraperitoneal crónica (ip) de mangiferina (10 y 20 mg/kg) una vez al día por 28 días exhibieron actividad antidiabética al reducir considerablemente el nivel de glucosa en ayunas en plasma a diferentes intervalos de tiempo en ratas diabéticas por STZ. Disminuyó el nivel de índice aterogénico en ratas diabéticas. Las evidencias sugieren que tanto, mecanismos pancreáticos y extrapancreáticos podrían estar involucrados en su acción hipoglucemiante.

Cho W et al., (2006) demostraron que el ginsenosido Re de *Panax ginseng* CA Meyer tiene efecto hipoglicémico, hipolipolesterolémico y reductor de triglicéridos en ratas estreptozotonizadas. En relación al estrés oxidativo, implicado en la patogénesis de la diabetes y sus complicaciones, se encontró que el tratamiento por ginsenosido Re restauró los niveles de glutatión y de malonaldehído en el ojo y el riñón a los encontrados en las ratas de control. Este es el primer informe que demuestra que el ginsenosido Re tiene una eficacia antioxidante significativa en la diabetes, y evita la aparición de estrés oxidativo en algunos tejidos vasculares.

1.2. Justificación de la investigación

En la actualidad, la búsqueda de alternativas terapéuticas dentro de los productos naturales para aliviar o curar sus dolencias o afecciones se ha intensificado. La obtención de nuevos fármacos a partir de la biodiversidad es uno de los ejercicios científicos más importantes, tomando en consideración la potencialidad de encontrar en la biodiversidad nuevas estructuras que puedan constituirse en cabezas de serie, y debido a la creciente tendencia de la población a consumir productos fitoterapéuticos. Este tipo de investigaciones presenta un reto de grandes proporciones, puesto que la utilización de estos productos no sólo debe estar basada en el conocimiento o la sabiduría popular, sino que se debe garantizar su uso seguro, ya que es frecuente relacionar la palabra natural con inocuo, y desconocer las posibles reacciones adversas que estos productos pueden presentar. *Sida rhombifolia* L. (escobilla, escoba negra) pertenece a la familia Malvaceae y es utilizada por las comunidades de la Sierra Nevada de Santa Marta (Colombia) para el tratamiento del mal de orín y riñones, enfermedades de la piel, hemorragias, dolor de dientes, diarrea, gastritis y como analgésico para controlar la fiebre (Coelho de Souza, 2004; Harsha, 2003; Barros, 2000). Algunos de los metabolitos secundarios que han sido aislados de *Sida rhombifolia* L. son: pseudoefedrina, beta-feniletilamina, efedrina, vascina y vascinol. Adicionalmente, se han reportado betasitosterol y otros compuestos derivados de colina. En el tallo se ha informado la presencia de hipaforina y alcaloides indólicos (Duke, 1999; Dinan, 2001).

1.3 Problema

El uso de plantas con fines curativos surge desde tiempos remotos, donde el hombre no contaba con ningún otro recurso efectivo para tratar las enfermedades que le aquejaban, siendo las plantas una de las alternativas terapéuticas de la época. Lo cual se fue enriqueciendo el conocimiento popular en esta materia (Kokate, 2015). Consiguientemente con el desarrollo de algunas ciencias, como la química, disminuyó el uso de las plantas medicinales, ya que éstas comenzaron a ser sustituidas por diversos fármacos obtenidos por síntesis química. Sin embargo, en la actualidad, se ha retomado nuevamente el empleo de medicamentos herbarios, con eficacia comprobada, inclusive como los propios medicamentos sintéticos, presentando grandes ventajas (Hilal-Dandan, 2015).

En la actualidad, la búsqueda de alternativas terapéuticas dentro de los productos naturales para aliviar o curar sus dolencias o afecciones se ha intensificado. La obtención de nuevos fármacos a partir de la biodiversidad es uno de los ejercicios científicos más importantes, tomando en consideración la potencialidad de encontrar en la biodiversidad nuevas estructuras que puedan constituirse en cabezas de serie, y debido a la creciente tendencia de la población a consumir productos fitoterapéuticos. Este tipo de investigaciones presenta un reto de grandes proporciones, puesto que la utilización de estos productos no sólo debe estar basada en el conocimiento o la sabiduría popular, sino que se debe garantizar su uso seguros y económicos al alcance de toda la población, por lo tanto nos planteamos el siguiente problema. ¿El extracto etanólico de las hojas de *Sida*

rhombofolia (angulla) tendrá efecto hipoglicemiante en ratas hiperglucémicas inducido por aloxano?

1.4 Marco Referencial

1.4. DIABETES

1.4.1. DEFINICION

La Asociación Americana de Diabetes (AAD) ha definido la diabetes como el grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia del defecto de secreción de la insulina, de su acción o de ambos. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia a largo plazo, con un daño, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, el sistema nervioso y el sistema cardiovascular (Montas, 2006).

1.4.2.- CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS

Durante años la DM se ha clasificado atendiendo solamente a criterios clínicos como son la edad de inicio y la dependencia o no de insulina, en dos grandes categorías la diabetes juvenil y diabetes de la edad adulta. Sin embargo, la edad de inicio es un término meramente descriptivo, pues existe un solapamiento en las edades de aparición entre la diabetes insulino y no insulino dependiente. Actualmente tenemos en cuenta los criterios diagnósticos y clasificación de la National Diabetes Data Group de la Asociación Americana de Diabetes (NDDG) que atiende más criterios etiológicos (Montas, 2006).

A.- DIABETES MELLITUS TIPO 1

Se trata de un proceso en la mayor parte de los casos de origen autoinmune. Cursa con destrucción de la célula beta pancreática, que conduce habitualmente a un déficit absoluto de insulina. Representa entre el 5-10% del número total de diabetes. Es la forma de presentación más frecuente de la DM durante la infancia y la juventud. La sospecha de DMT1 se basa en la presentación aguda de síntomas como son la pérdida de peso, afectación general importante, cetosis e hiperglucemia (Gayton, 2007).

Si el Páncreas no sintetiza insulina, entonces no se sintetizan los transportadores de glucosa, defecto autoinmune de las células beta. Por tanto, ésta no puede ingresar en las células del cuerpo para ser utilizada: Diabetes Mellitus Tipo 1 o Insulinodependiente. La Diabetes Mellitus Tipo 1 puede ocurrir a cualquier edad, pero más frecuentemente antes de los 40 años (Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2, 2002).

B.- DIABETES MELLITUS TIPO 2

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es una enfermedad que dura toda la vida, caracterizada por altos niveles de azúcares en la sangre. Se presenta cuando el cuerpo no responde correctamente a la insulina, una hormona secretada por el páncreas. La diabetes mellitus tipo 2 es la forma más común de esta enfermedad (Rojas, et al., 2004).

La mayoría de los alimentos que comemos se convierten en glucosa. El páncreas, uno de los órganos cerca del estómago del cuerpo, crea una hormona que se llama insulina para ayudar al cuerpo a usar la glucosa. En las personas con diabetes, la insulina no funciona bien. Como consecuencia, el contenido de azúcar y grasa en sangre aumenta (Houssay & Penhous, 2001).

Por lo general la Diabetes Mellitus Tipo 2 se desarrolla gradualmente. La mayoría de las personas con esta enfermedad tienen sobrepeso en el momento del diagnóstico. Sin embargo la diabetes mellitus tipo 2 puede presentarse también en personas delgadas, especialmente en los ancianos (Houssay & Penhous, 2001).

Los antecedentes familiares y genéticos juegan un papel importante en la diabetes mellitus tipo 2. Un bajo nivel de actividad, una dieta deficiente y el peso excesivo (especialmente alrededor de la cintura) aumentan significativamente el riesgo de desarrollar este tipo de diabetes (Houssay & Penhous, 2001).

1.4.3.- Morfofisiología del Páncreas Endocrino (Houssay & Penhous, 2001).

Anatomía, fisiología del páncreas endocrino. El páncreas es una glándula de secreción mixta: endocrina y exocrina el páncreas adulto tiene tres partes, cabeza, cuerpo y cola. El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejido, los ácinos, que secretan jugo digestivo al duodeno, y los islotes de Langerhans, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre. Contiene de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans y representan el 1 al 2% de la masa pancreática, la mayor

parte de ellos, están localizados en la cabeza del páncreas y rodeados por capilares y por las células que forman la porción exocrina de la glándula.

1.4.4.- FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PAPEL DE LA INSULINO-RESISTENCIA

La diabetes Mellitus es un trastorno metabólico de etiología heterogénea. Existe un componente hereditario muy claro, sin embargo, es posible que la anormalidad genética sea múltiple y distinta en cada grupo étnico. Así la identificación de genes asociados con el desarrollo de diabetes es particularmente difícil (Houssay & Penhous, 2001).

La misma fisiopatología de la diabetes nos indica que la glucosa se encontrara en niveles muy elevados en sangre, por la deficiencia de insulina o por la incapacidad de esta para poderla llevar a las células(resistencia a la insulina). Esa glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina, glucosiladola (Houssay & Penhous, 2001).

La disfunción de la Célula ù y la resistencia a la insulina son las dos alteraciones que se identifican en los pacientes diabéticos mellitus tipo 2. Para el que se diagnostica un paciente con hiperglucemia, ya se pueden reconocer ambos eventos (Houssay & Penhous, 2001).

La progresión desde la tolerancia normal hasta la diabetes es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula ù que incluyen defectos en la

secreción de la insulina, en la conversión de proinsulina a insulina y depósito de amiloide en los islotes (Houssay & Penhous, 2001).

Factores Moleculares Implicados en la Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2 (Gayton, 2007).

1. Activación de la Vía de los Polioles

Beta-Oxidación de la Glucosa: Hiperglicemia
Agotamiento de los Sistemas Enzimáticos de la Vía de las Hexosas (Glucólisis)
Activación de la Vía de los Polioles. Beta-Oxidación de la Glucosa es una vía irreversible: Glucosa (Aldosa-Reductasa) → Sorbitol (Sorbitol - Deshidrogenasa) → Fructosa. Acumulación Intracelular de Sorbitol + Fructosa → Aumento de la Presión Osmótica → Edema Celular y Lisis: Célula de Schwann (Desmielinización Segmentaria).

2. Disminución de la concentración Intracelular de Miosinositol.

El Miosinositol es un metabolito orgánico
Activa a la Bomba de Na^+/K^+ -ATP-asa. Hiperglicemia
La Glucosa atraviesa fácilmente la membrana originando saturación con Glucosa del Citoplasma de la Célula
A continuación, el Miosinositol es desplazado por la Glucosa por competencia.

3. Inhibición de la Bomba de Na^+/K^+ -ATPasa.

4. Glucosilación No Enzimática de Proteínas.

Albúmina Glucosilada: Hiperglucemia
Glucosilación de la Albúmina Glucosilada la Proteína y pierde su carga eléctrica negativa alterando la función celular y/o Eliminándose Vía Glomérulo. Albúmina Glicosilada Reconocimiento por Macrófagos: Receptores Específicos CMH Fagocitosis: Destrucción del Órgano Diana. Hemoglobina Glucosilada: Hiperglicemia
Glucosilación de la Hemoglobina Glucosilada la hemoglobina. Pierde su carga eléctrica negativa alterándose el transporte de O₂ y CO₂ y originándose hipoxia tisular.

5. Nefropatía Diabética.

Pérdida de Proteínas Glucosiladas. Depósito de inmunocomplejos en el Mesangio (Fagocitosis).

6. Isquemia Vascular.

Neuropatía: Desmielinización Segmentaria.

7. Retinopatía.

1.4.5.- PATÓGENIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (Houssay & Penhous, 2001).

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

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

A diferencia de la diabetes mellitus tipo 1, en la de tipo 2 no existe relación alguna con los genes HLA. Por el contrario los estudios epidemiológicos indican que la diabetes de tipo 2 parece ser el resultado de un conjunto de múltiples defectos o poliformismos genéticos, cada uno de los cuales aportan su propio riesgo y es modificado por los factores ambientales.

El cuerpo está compuesto por millones de células que necesitan glucosa para vivir. Los alimentos ingeridos se convierten en Glucosa, la cual llega a las células a través de la sangre.

Para que la glucosa entre en la célula son necesarias 2 condiciones:

1. Que las células tengan suficientes receptores.
2. Que la insulina sea capaz de abrir los receptores de las células. Si los receptores de insulina son inactivos la insulina no puede acoplarse. Defecto No Inmune de las células betas en presencia de resistencia a insulina. Por lo tanto: la glucosa no puede ingresar en las células y ser utilizada: Diabetes Mellitus Tipo 2 o No Insulinodependiente.

1.2.6.- CAUSAS INCIDENCIAS Y FACTORES DE RIESGO (Houssay & Penhous, 2001).

La diabetes es causada por un problema en la forma en que el cuerpo produce o utiliza la insulina. La insulina es necesaria para mover la glucosa (azúcar en la sangre) hasta las células, donde está se usa como fuente de energía. Si la glucosa no entra en las células, el cuerpo no puede utilizarla para producir energía. Entonces queda demasiada glucosa en la sangre, lo que causa los síntomas de la diabetes.

Resistencia a la insulina significa que la insulina producida por el páncreas no puede entrar en las células grasas y musculares para producir energía. Dado que las células no están recibiendo la insulina que necesitan, el páncreas cada vez más. Con el tiempo se acumulan niveles anormalmente altos de azúcar en la sangre, una situación llamada hiperglucemia. Muchas personas con resistencia a

la insulina tienen hiperglucemia y niveles altos de insulina en la sangre al mismo tiempo. Las personas con sobrepeso tienen mayor riesgo de padecer resistencia a la insulina por que la grasa interfiere con la capacidad del cuerpo a usarla.

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

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

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

- Antecedentes de Diabetes Gestacional.

1.4.7.- SÍNTOMAS (Gayton, 2007).

- Pérdida de peso
- Urticaria
- Sed intensa(Polidipsia)
- Cansancio
- Hambre extrema (Polifagia)
- Orina excesiva (Poliuria)

Con frecuencia, las personas con diabetes tipo 2 no presentan síntoma alguno. En caso de presentarse síntomas, estos otros pueden ser: - Visión Borrosa - Dolor Abdominal - Hormigueo o adormecimiento de manos y pies, úlceras o heridas que cicatrizan lentamente.

1.2.8.- SIGNOS Y EXÁMENES (Gayton, 2007).

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

- 1. Nivel de Glucosa en la Sangre en Ayunas:** se diagnostica diabetes si el resultado es mayor de 126 mg/dl en dos oportunidades.

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

1.4.9.- TRATAMIENTO (Houssay & Penhous, 2001).

Los primeros objetivos son eliminar los síntomas y estabilizar los niveles de glucosa en la sangre. Los objetivos permanentes son prolongar la vida y prevenir complicaciones a largo plazo. El tratamiento principal para la diabetes de tipo 2 es el ejercicio y la dieta. Tanto en los diabéticos tipo 1 como en la tipo 2, como en la gestacional, el objetivo del tratamiento es restaurar los niveles glucémicos normales, entre 70 y 105 mg/dl. En la diabetes tipo 1 y en la diabetes gestacional se aplica un tratamiento sustitutivo de insulina o análogos de la insulina. En la diabetes tipo 2 puede aplicarse un tratamiento sustitutivo de insulina o análogos, o bien, un tratamiento con antidiabéticos orales. La dieta y el ejercicio se recomiendan, a menudo, a los enfermos con diabetes mellitus tipo 2, con la idea de que adelgacen y que revierta la resistencia a la insulina. Si estas medidas

fracasan, se puede administrar fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina o estimulen su producción de insulina por el páncreas.

1.5.- MODELOS DE DIABETES TIPO 2

La inducción de la diabetes se ha logrado por medio de diversas técnicas. En 1889, Von Mering y Minkowski produjeron diabetes experimental en perros mediante la remoción quirúrgica del páncreas. Desde entonces, la pancreatectomía total se usa en muchas especies, con el propósito de crear modelos experimentales. En carnívoros como el perro y el gato se presenta un síndrome diabético clínicamente inestable. En omnívoros y herbívoros como conejos, cabras, cerdos, ovinos, monos, aves y peces solo se presenta un estado diabético caracterizado por glucosuria moderada y cetonuria variable (**Reid, 2005**).

1.5.1.- INDUCCION QUIMICA

El uso de agentes químicos para producir diabetes, permite realizar estudios detallados de los eventos bioquímicos y morfológicos que ocurren durante y después de la inducción de estado diabético (Klooucek, 2007).

Existen varias clases de agentes químicos. Los primeros (aloxano) y el actual (STZ), son sustancias con citotoxicidad específica que destruyen a las células ð del páncreas y causan un estado de deficiencia primaria de

insulina. El segundo grupo lo constituyen agentes que actúan sobre las células ù pero no las destruyen (Carrasco-Figueroa, 2001).

1.5.1.1.- ALOXANO

Aunque desde hace muchos años se conoce la actividad diabetógena de esta sustancia, el mecanismo de acción es un desconocido. Algunas evidencias indican que el efecto del Alloxano es mediado por una interacción a nivel de membrana en la célula ù. En ocasiones no se produce diabetes con la administración de aloxano en animales que normalmente desarrollan esta respuesta, aun cuando esta se utilice en dosis recomendables (Rakieten et al., 2004).

1.5.1.2.- ESTREPTOZOTOCIN (STZ)

La STZ es un derivado de la nitrosourea aislado del *Streptomyces achromogenes* con actividad antibiótica y antineoplásica de amplio espectro (Houssay & Penhous, 2001) Se trata de un potente agente alquilante que interfiere con el transporte de glucosa (Reid, 2005) y la función de la glucocinasa (Rerup, 2003) e induce múltiples puntos de ruptura en doble hélice del DNA. (Carrasco-Figueroa, 2001) La sensibilidad a la STZ varía según la especie animal, la cepa, el sexo, la edad y el estado nutricional. El modo y ruta de su administración resultan determinantes para su efecto. El modelo de baja dosis múltiple de estreptozotocin ha sido ampliamente utilizado para estudiar los acontecimientos inmunológicos que conducen a

la insulinitis y muerte celular (Rakieten, 2004). Sin embargo, sigue produciendo diabetes incluso en ausencia de células T y B funcionantes, lo que sugiere que, aún a estas dosis, permanece cierto grado de toxicidad sobre las células (Bono, 2006) De este modo, se ha utilizado el modelo de administración de STZ como modo de producir un modelo de DM2 en los roedores ya adultos (Wang Z, 2005). La principal ventaja de los modelos basados en administración de fármacos es que el grado de alteración de las células puede ser regulado de acuerdo con la dosis de toxina administrada (Zahner, 2000).

1.6.- GLIBENCLAMIDA (Rosa, 2009).

La Glibenclamida, es un hipoglucemiante oral de segunda generación, cuyo mecanismo de acción pancreático es aumentar la sensibilidad de las células β del páncreas a la hiperglucemia e incrementar la secreción de insulina. Se une a receptores de membrana específicos de la célula β del islote de Langerhans con alta afinidad, que están próximos a los canales de K^+ . Al unirse la Glibenclamida a su receptor, se inhiben (cierran) los canales de K^+ sensibles a ATP y disminuye la permeabilidad de la membrana al K^+ .

Como el potencial de reposo de las células β está determinado por una elevada permeabilidad a los iones K^+ , la disminución de la actividad de los canales de K^+ da lugar a la despolarización de la membrana. La disminución de la diferencia del potencial de la membrana plasmática abrirá los canales

de Ca^{2+} sensibles al voltaje, permitiendo la entrada de Ca^{2+} . Ello aumentará la concentración citosólica del Ca^{2+} iónico, que a su vez desencadenará la exocitosis al alterar la actividad enzimática, las cargas electrostáticas de la membrana y/o la traslocación de los gránulos secretores, lo que dará lugar a la liberación de insulina. Glibenclamida reduce el azúcar en la sangre en tanto existía la capacidad endógena de secretar insulina.

El mecanismo de acción extrapancreático de Glibenclamida, es un incremento de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, con disminución de la hiperglucemia crónica.

Glibenclamida está indicada en el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (no insulino dependiente, DMMID), que no han logrado la normoglicemia con un plan alimentario y/o con ejercicio físico. Ha demostrado su eficacia terapéutica en muchos estudios clínicos como en la práctica médica, desde su introducción en 1969, habiendo mucha experiencia clínica. Tiene buena absorción en su empleo oral, sin variaciones significativas si se administra con alimentos, sin tener efecto acumulativo. Tiene una duración de acción de 24 horas, una vida media de 10 horas, teniendo un pico de respuesta con secreción de insulina desde los 2 ó 3 horas de su administración oral.

Un 98 a 99% se encuentra unido a proteínas séricas, siendo su biotransformación a nivel hepático, produciéndose metabolitos inactivos

como débilmente activos. Se elimina como metabolitos, el 50% por bilis y el otro 50% por la orina. Aumenta el efecto hipoglucemiante de Glibenclamida, los salicilatos a dosis alta, el Alopurinol, Bebezafibrato, cloranfenicol y Captopril entre otros. Disminuyen su efecto hipoglucemiante, los diuréticos, la goma guar, corticosteroides, estrógenos, barbitúricos y rifampicina.

Está contra indicada en la diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), coma o precoma diabético, cirugía mayor, gestación y lactancia. De las reacciones adversas la más relevante es la hipoglucemia, que se asocia a menor ingesta de alimento, desnutrición, alcoholismo, hepatopatía, insuficiencia renal, más frecuente en la población geriátrica. Ocasionalmente, intolerancia gástrica como náuseas y vómito que seden con el uso, reacciones cutáneas como rash, dermatitis, etc. Las tabletas se pasan enteras, con suficiente cantidad de líquido. Se inicia el tratamiento con la dosis de 2.5 mg una vez al día, 30 minutos antes de los alimentos. Si no fuera suficiente, se incrementa en forma progresiva a 5 mg o hasta 15 mg diarios. La dosis máxima diaria es 20 mg.

1.5. Hipótesis

El extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) posee efecto hipoglucemiante al ser administrado por vía oral en ratas hiperglucémicas inducidas por aloxano.

1.6. Objetivos

Objetivo general:

Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas.

Objetivos específicos:

- 1) Obtener el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).
- 2) Realizar el estudio fitoquímico preliminar al extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).
- 3) Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas.

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo y diseño de investigación

2.1.1 Tipo

El estudio es de tipo analítico-experimental, aleatorizado, completo, pre-clínico *in vivo*.

2.1.2 Diseño

Este diseño experimental utilizó la técnica estadística que permitió identificar y cuantificar las causas de un efecto dentro de un estudio experimental pre clínico in vivo. En este diseño se manipuló deliberadamente una o más variables, vinculadas al efecto hipoglicemiante.

2.2 Población y muestra

2.2.1 Población

- Ratas Albinas Cepa Holtzmann:
- *Sida rhombifolia* L. (angulla)

2.2.2 Muestra

- *Rattus rattus* var. *albinus* Cepa Holtzmann: 48 unidades
- *Sida rhombifolia* L. (angulla): 2 kg

2.3. Técnicas e instrumentos de investigación:

2.3.1. Obtención de la muestra vegetal.

Las muestra vegetales (plantas completas) fueron obtenidas de la Provincia de San Marcos del departamento de Cajamarca – Perú.

2.3.2. Obtención del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

Para la preparación del extracto etanólico, las hojas de la muestra vegetal fueron separadas, seleccionadas y lavadas, posteriormenete se trituraron con un molin electrico de cuchillas, el polvo fino obtenido fue macerado con etanol de 96°, a temperatura ambiente durante 7 días con movimiento constante, posteriormente se filtró, y dicho filtrado fue desecado a 40°C en estufa hasta peso constante. El residuo obtenido fue llamado extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (CYTED, 1995).

2.3.3. Estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) (Lock de Ugaz, 2016).

El estudio fitoquímico del extracto se realizó en los laboratorio de farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Pedro, permite determinar cualitativamente los principales grupos químicos presentes en un extracto vegetal, obtenido con solventes apropiados y la aplicación de reacción de coloración y precipitación siendo las reacciones siguientes:

a) Identificación de Alcaloides

Ensayo de Dragendorff

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, luego se añadió 3 gotas del reactivo de Dragendorff, y se procedió a observar

considerándose positivo la formación de un precipitado rojo ladrillo.

Ensayo de Mayer

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se añadió 3 gotas del Reactivo de Mayer y se procedió a observar considerándose positivo la formación de un precipitado blanco.

Ensayo de Wagner

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se añadió 3 gotas del Reactivo de Wagner y se procedió a observar considerándose positivo la formación de un precipitado café.

b) Identificación de Flavonoides

Ensayo de Shinoda

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, luego se agregó limadura de magnesio seguido de 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se procedió a observar considerándose positivo si la reacción es de rojo oscuro intenso.

c) Identificación de compuestos fenólicos y/o taninos

Ensayo de Cloruro Férrico (FeCl_3)

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se agregó 3 gotas del reactivo FeCl_3 al 10% y se procedió a observar considerándose positivo la aparición de coloración verde oscuro.

d) Identificación de triterpenoides y/o esteroides

Ensayo de Liebermann-Burchard

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación se agregó 5 gotas de ácido acético seguido de 5 gotas de anhídrido acético, luego se agregó 1 gota de ácido sulfúrico y se procedió a observar considerándose positivo para triterpenoides una coloración rojo-marrón y para esteroides la presencia de anillo color verde.

e) Identificación de Quinonas

Ensayo de Borntrager

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se agregó 5 gotas del reactivo de Borntrager y se procedió a observar considerándose positivo si la reacción es de color rojo intenso o rosado oscuro.

f) Identificación de Azúcares reductores

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, primero se mezcló Fehling A + Fehling B y luego se añadió a la muestra. Considerándose positivo un precipitado rojo.

g) Identificación de Saponinas

Se colocó 1 mL extracto en un tubo de ensayo y se diluyó con 5 veces su volumen en agua y se agitó la mezcla fuertemente durante 2

minutos. Considerándose positivo la aparición de espuma de 2mm de altura en la superficie y si persistió por más de 2 minutos.

2.3.4. Determinación del efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla). Según Kameswara Rao y col., 1999.

Para la evaluación del efecto sobre el nivel de glucemia en ratas normales se utilizaron un total de 48 ratas albinas cepa Holtzmann machos, las que fueron adquiridas del Instituto Nacional de Salud, con un peso promedio de 180 ± 20 gramos de peso corporal; los que fueron acondicionados en el Laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad San Pedro por 48 horas, con agua y alimento a libertad; con ciclo de luz oscuridad de 12 horas. Se determinó el efecto hipoglucemiante en ratas, según Kameswara Rao y col., 1999, con modificación en la dosis de monohidrato de aloxano a una dosis de 100 mg/kg disuelto en buffer citrato 0,3 M pH 4,5 como inductor de hiperglicemia, por vía intraperitoneal a una sola dosis. Se determinó la glucosa basal al inicio del experimento y después de 48 horas de haber administrado el aloxano. Se incluyó en el estudio los especímenes con glicemia mayor a 200 mg/dL. Se formó aleatoriamente seis grupos de ocho ratas cada grupo. Todas las sustancias fueron administradas por vía oral a excepción de la insulina, que fue por vía intraperitoneal. El Grupo 1° recibió SSF 2 mL/rata, el 2° glibenclamida 5 mg/kg, el 3° Insulina 4 UI/Kg y los grupos 4°, 5° y 6° extracto en dosis de 50, 250 y 500 mg/kg respectivamente.

Se administró los extractos una vez al día durante tres días consecutivos, y se midió la glicemia 2 horas después de administración de los extractos, para la toma de la muestra sanguínea fue colectada del ápice de la cola del animal, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva marca ONE TOUCH ULTRA.

2.4. Procesamiento y análisis de la información

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos de glucosa, se utilizaron el programa estadístico SPSS versión libre. Las variables numéricas se describirán con medidas de tendencia central y de dispersión, media y desviación estándar, respectivamente. Posteriormente se efectuó un análisis de varianza (ANOVA), con pruebas post hoc de Tukey en aquellas variables donde la diferencia entre los grupos fueron significativa con una $p < 0,05$

III. RESULTADOS

Tabla 1. Marcha fitoquímica del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla)

Reacción de identificación	Metabolito secundario	Cantidad
Dragendorff		++
Mayer	Alcaloides	++
Wagner		++
Shinoda	Flavonoides	+++
Cloruro Férrico	Compuestos fenólicos/ Taninos	+++
Liebermann-Burchard	Triterpenos	++
Liebermann-Burchard	Esteroides	-
Borntrager	Quinonas	++
Fehling A y B	Azúcares Reductores	-
Espuma	Saponinas	++

Leyenda: (+++) = *Abundante cantidad*; (++)=*Regular cantidad o positivo*, (+)= *Poca cantidad o trazas*; (-)=*Ausencia*.

Tabla 2. Valores promedios de glicemia en sangre al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano.

Tratamientos	Glucosa mg/dL		
	1° día	2° día	3° día
Suero fisiológico 2 mL/Kg	228.88	257.50	303.75
Glibenclamida 5 mg/Kg	251.50	210.88	180.13
Insulina 4 UI/Kg	255.75	129.88	99.00
<i>Sida</i> 50 mg/Kg	259.38	178.38	162.50
<i>Sida</i> 250 mg/Kg	269.75	152.13	128.75
<i>Sida</i> 500 mg/Kg	249.88	109.13	97.50

Figura 1. Porcentajes de los valores promedios de glicemia en sangre al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano.

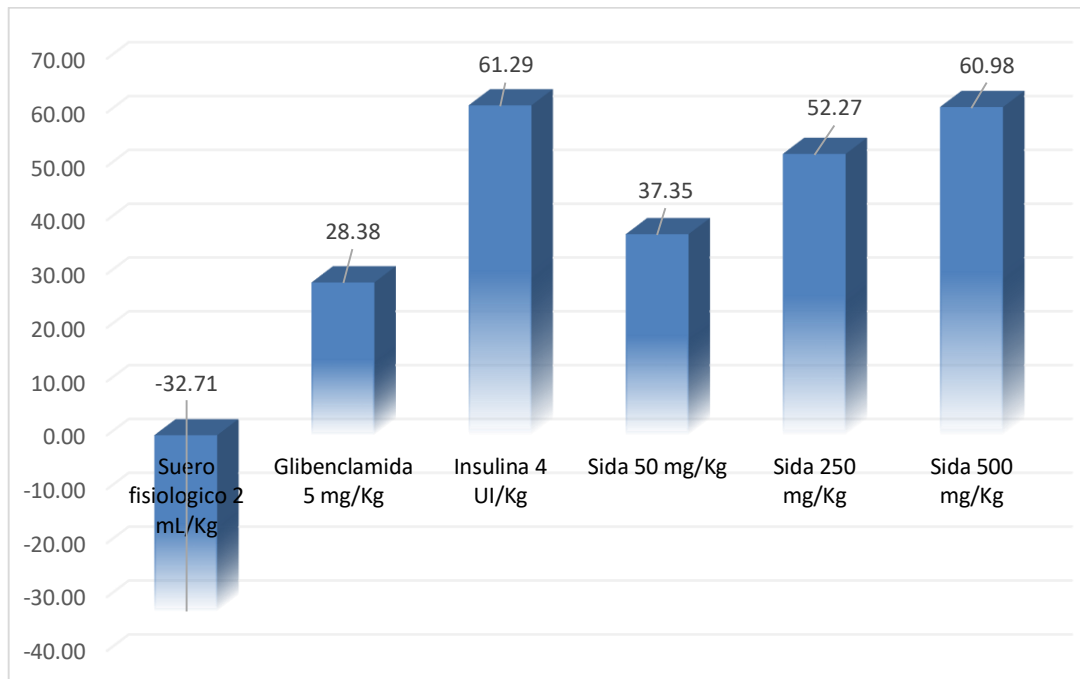
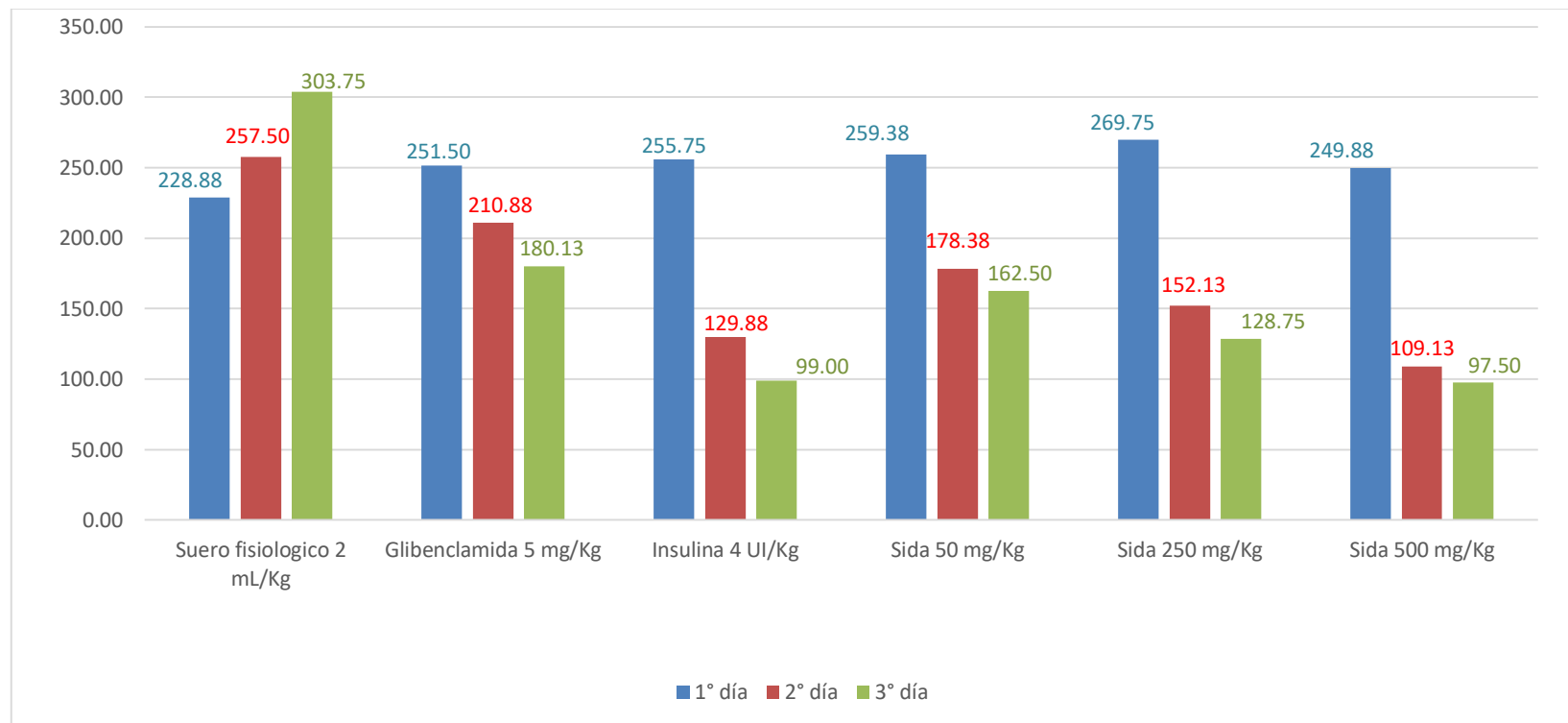


Figura 2. Porcentajes de los valores promedios de glicemia en sangre al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano.



Fuente: Elaboración propia

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1, se reportaron los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en el cual se evidenció la presencia de alcaloides, triterpenos, quinonas y saponinas en regular cantidad y de flavonoides y compuestos fenólicos en mayor cantidad.

En la Tabla 2 y figura 1 -2. Se presentan las concentraciones de glucosa mg/dL en sangre en función del tiempo (1° día, 2° día y 3° día), por efecto del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* L. (angulla), donde se evidenció que el extracto a 50 mg/Kg disminuye la glicemia en 37.35%, el extracto 250 mg/kg disminuye en 52.27%, mientras que el extracto a 500 mg/kg posee mayor efecto inhibitorio de la glicemia siendo de 60.98%. Mientras que los estándares farmacológicos glibenclamida 5 mg/kg fue del 28.38% y de insulina 4 UI/kg disminuyó en un 61.29%, así mismo es importante recalcar que en el grupo normal que recibió SSF 2 ml/rata aumento la glicemia en un 32.71%.

Los polifenoles a través de las proteínas conocidas como sirtuinas. La sirtuina 1 (SIRT1) es un tipo de proteína deacetilasa tipo III implicado en el rol antienvjecimiento y antiinflamatorio, que evidencia un rol protector en la enfermedad crónica de la diabetes, y la restricción calórica que produce al activarse directamente este receptor (Penumetcha & Santanam, 2012).

Recientemente, una SIRT1 dependiente de la deacetilación del PPAR γ ha demostrado una forma de modulación selectiva para PPAR γ , permitiendo la

inducción de los genes BAT y supresión de los genes WAT viscerales, asociados con la resistencia a insulina. Por ello, los polifenoles modularían los mecanismos dependientes de AMPK-SIRT1- PPAR γ , con rol importante como antiinflamatorio, antiobesidad, antiesteatosis y efecto hipoglucémico, efectos de la acción sinérgica de varios metabolitos tipo polifenoles (Prior et al., 2010).

Por otro lado, la diabetes mellitus incrementa la producción de radicales libres derivados del oxígeno, anión superóxido (O $_2^-$), peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$) y radical hidroxilo (OH $^-$), en cantidades superiores a los niveles fisiológicos, los que sobrepasan la capacidad antioxidante celular endógena (Dal-Pan, 2010).

En su mecanismo de detoxificación, el aloxano puede sobrepasar las barreras antioxidantes y formar especies reactivas que tienen como su principal blanco los lípidos de las membranas celulares (Qiang et al., 2012). Una manera de evaluar este daño es mediante la prueba de lipoperoxidación.

En la presente investigación se ha demostrado que el aloxano produce lesión y muerte de las células β del páncreas en animales de experimentación sin recibir tratamiento, mientras que los grupos experimentales que recibieron el extracto a los tres niveles de dosis evidenciaron protección. Los animales que recibieron glibenclamida e insulina presentaron en alguna forma lesión pancreática, evidenciándose lisis y esclerosis a nivel de los islotes de Langerhans. Considerando que la obesidad ligada a la diabetes tipo II está asociada con un grado bajo de inflamación, se ha propuesto

que los polifenoles pueden proteger de los daños producidos por la diabetes tipo II a través de sus efectos antiinflamatorios (Simsek, 2012).

V. CONCLUSIONES

- Se logró obtener el extracto etanólico de las hojas *Sida rhombifolia* L. (angulla).
- El estudio fitoquímico preliminar al extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* (angulla) ha identificado la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides y saponinas.
- En la evaluación del efecto hipoglucemiante en ratas hiper glucémicas inducidas por aloxano se demostró mayor efecto hipoglucémico con extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* (angulla) a dosis de 500 mg/Kg.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con otras partes vegetales de la muestra en estudio y con la totalidad de la planta.
- Realizar ensayos con extractos con otros solventes que permitan extraer metabolitos de diversas polaridades.
- Evaluar el extracto utilizando otras vías de administración para determinar inicio de efecto.
- Realizar estudios de seguridad, que permitan aplicar este producto natural en investigaciones del tipo clínico.
- Realizar estudios complementarios sobre la seguridad del uso a largo plazo (toxicidad sub crónica).
- Realizar estudios que contribuyan a entender el mecanismo de acción relacionados a su aplicación como nutracéutico en uso crónico (Hemoglobina glicosilada, cuantificación de insulina en sangre, estudios histológicos sobre protección de células pancreáticas).

VII. AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser nuestro creador, amparo, guía y fortaleza. Al invaluable apoyo e inspiración que generaron mis padres,; por darme todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia, mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome, por todo esto les agradezco de todo corazón el que estén conmigo a mi lado. A mis hermanos; por la compañía y el apoyo que me brindan. Sé que cuento con ellos siempre y espero ser un buen ejemplo para ellos. A toda mi Familia maravillosa; por su amor, sus consejos y por creer en mí. Mi triunfo lo dedico a ellos.

GRACIAS.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arroyo, J., Cisneros, B. (2012). Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. Primera Edición, Editorial Asdimor, Lima-Perú, 121-3.
- Aspray, T. J., Mugusi, F., Rashid, S., Whiting, D., Edwards, R., Alberti, K. G., Unwin, N. C. (2000). Essential Non-Communicable Disease Health Intervention Project: Rural and urban differences in diabetes prevalence in Tanzania: the role of obesity, physical inactivity and urban living. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94(6), 637-44.
- Awah, P. (2006). *Treating diabetes in Cameroon: a comparative study in medical anthropology*. In School of Population and Health Sciences, Faculty of Medical Sciences. *Newcastle University: Newcastle upon Tyne, UK*, 289.
- Barros, E. (2000). Etnobotánica de la Sierra Nevada de Santa Marta. Plantas medicinales de los Arhuacos. 1 edición, Editorial Beca de Investigación Cultural 1999, Fomcuartes, Santa Marta, pp. 11-72.
- Benito S, Lopez D, Saiz M, Buxaderas S, Sanchez J, Puig-Parellada P, Mitjavila M. (2002). Flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *British Journal of Pharmacology*, 135, 910–916.
- Bono, V. (2006). Review of mechanism of action studies of the nitrosoureas. *Cancer Treat Rep* 2006; 60 (6): 699-702.
- Carrasco-Figueroa (2001). The mechanism of alloxan hypoglycemia *Proc. Am. Diabetes Assoc.*, 7:277-287.
- Cho, W., Chung, W., Lee, S., Leung, A., Cheng, C., Yue, K. (2006). Ginsenoside Re of *Panax ginseng* possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 550

- Coelho, G.; Haas, A., Von Poser, G., Schapoval, E., Elisabetsky, E. (2004). Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 90: 135-143
- Cronquist, A. (1988). The evolution and classification of flowering plants. New York: *The New York Botanical Garden*, 555.
- CYTED. (1995). Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. *Manual de técnicas de investigación*, 220.
- Coaquira, B. (2016). Actividad diurética del extracto hidroalcohólico de las hojas y flores de *Cassipouira engleriana* Kranzlin Feddes Repert. "wawillay" en cobayos. Ayacucho. UNSCH. Tesis para optar Título profesional de Químico Farmacéutico.
- Davis, S., Granner D. (2003). Insulina, hipoglicemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^o edición. México: Mc Graw Hill Interamericana. p. 1697 – 1733
- Dal-Pan, A., Blanc, S., Aujard, F. (2010). Resveratrol suppresses body mass gain in a seasonal non-human primate model of obesity. *BMC Physiol.* 10:11. doi: 10.1186/1472-6793-10-11.
- Dinan, L., Bourne, P., Whiting. P. (2001). Phytoecdysteroid profiles in seeds of *Sida* spp. (Malvaceae). *Phytochemical Analysis* March/April, 12(2):110-119. Duke, J. 1999. Chemicals and their biological activities in *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) Broomweed, Tea plant. Agricultural Research Service (ARS), United States. Department of Agriculture. Database available from: <http://www.ars-grin.gov/duke/>
- Du Vigneaud, V., Karr, W. G. (1925). Carbohydrate utilization. Rate of disappearance of D-glucose from the blood. *J Biol Chem*, 66, 281-300.

Dzudie, A., Kengne, A. P., Mbahe, S., Menanga, A., Kenfack, M., Kingue, S. (2008). Chronic heart failure, selected risk factors and comorbidities among adults treated for hypertension in a cardiac referral hospital in Cameroon. *Eur J Heart Fail*, 10(4), 367-72.

Gayton, A. (2007). *Tratado de Fisiología Médica*. Edición VII. Madrid. ElsevierScience. Pag. 1005-1079.

Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid. (2002). Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del País Vasco. Sitio en web. [Actualizado 24 del Agosto del 2002; acceso 18 de Marzo del 2011]. 97 Disponible en: http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/documentos/081021_Diabetes_version_completa.pdf.

Gupta, R.K., Kesari, A.N., Murthy, P.S., Chandra, R., Tandon, V., Watal, G. (2005). Hypoglycemic and antidiabetic effect of ethanolic extract of leaves of *Annona squamosa* L. in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 99, 75–81.

Hilal-Dandan, R., Brunton, L., editors. Goodman & Gilman (2015). *Manual de farmacología y terapéutica*. 2ª ed. México: McGrawHill-Interamericana.

Hirunpanich, V., Utaipat, A., Morales, N.P., Bunyaphatsara, N., Sato, H., Herunsale, A, Suthisisang, C. (2006). Hypocholesterolemic and

- antioxidant effects of aqueous extracts from the dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. in hypercholesterolemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 103(2), 252–260.
- Houssay, B., Penhous, J. (2001). Pancretic diabetes and hypophysectomy in the snake *xenodon merremii*. *Acta Endocrinol.*, 35: 313-323.
- Kameswara, B., Kesavulu, M., Giri, R., Apparao, Ch. (1996). Antidiabetic and hypolipidemic effect of *Morinda cymbalaria* Hook fruit powder in aloxan diabetic rats. *J Ethnopharm.* 67:103-7.
- Kloucek, P., Svobodova, Z., Langrova, S., Kokoska, L. (2007). Actividad antimicrobiana de algunos medicamentos utilizados en cortezas de la Amazonía peruana.
- Kokate, C. K., Purohit, A. P., Gokhale, S. B. (2015). *Pharmacognosy*, Nirali Prakashan, 51th edition, pp. 7.16-7.18
- Lakhanpal, P., Rai, D.K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37.
- Le Marchand-Brustel Y. (1999). Molecular mechanisms of insulin action in normal and insulin-resistant status. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 107, 126-32.
- Lock de Ugaz, O. (2016). *Investigación Fitoquímica. Métodos de estudios de productos naturales*. 3ª Edición. Lima: Fondo Editorial PUCP.
- Mata, M., Antoñanzas, F., Tafalla, M., Sanz, P. (2002). El Coste de la Diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE – 2. *Gac Sanit* 16. 6:511-20
- Montas, F. (2006). Sitio en web.[Actualizada 15 de Enero de 2006; acceso el 20 de Mayo de 2011] Disponible en :

<http://www.monografias.com/trabajos62/diabetes-tipo-dos/diabetes-tipodos.shtm>

- Muruganandan, S., Srinivasan, K., Gupta, S., Gupta, P.K., Lal, J. (2005). Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 97, 497–501.
- Penumetcha, M., Santanam, N. (2012). Nutraceuticals as ligands of PPAR γ . *PPAR Res.* 2012:858352. doi.org/10.1155/2012/858352.
- Prior, R.L.E., Wilkes, S.R., Rogers, T., Khanal, R.C., Wu, X., Howard, L.R. (2010). Purified blueberry anthocyanins and blueberry juice alter development of obesity in mice fed an obesogenic high-fat diet. *J Agric Food Chem.* 58:3970–6.
- Qiang, L., Wang, .L, Kon, N., Zhao, W., Lee, S., Zhang, Y, et al. (2012). Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of PPAR gamma. *Cell.* 150:620–32. doi: 10.1016/j. cell.2012.06.027.
- Rakieten, N., Rakieten, M. L. Nadkarni, M.V. (2004). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherap. Rep.*, 29: 91-98.
- Reid, Pd. (2005). Animal models of diabetes mellitus: A review. *Lab. Animal*, pp 40- 45, May-June.
- Rerup, C.C. (2003). Drugs producing diabetes though damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol.Rev.*,22(4):485-518.
- Rosa, L. (2009). Glibenclamida, en diabetes mellitus. Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional E. Rebagliati Martins, Instituto Peruano de Seguridad Social.
- Rodrigues-Fragoso, L., Martínez-Arismendi, J., Orozco-Bustus, D., Reyes, J., Torres, E., Burchiel, S. (2011). Potential Risks Resulting from

fruit/Vegetable-Drug interactions. *Journal of food Science*, 76(4), 112-124.

- Rodriguez, L.G. (2003). Insulinoterapia. *Rev. Med. Herd.* 14(3):140-144.
- Rojas, V., Soto, R., Anaya, E., Retuerto, P. (2004). Efecto antitumoral de los alcaloides hidrosolubles de *Abuta grandifolia* (C. Martius) Sandw y *Abuta rufescens* Aublet, en línea celular HEP-2.
- Rubio, J. A., Alvarez, J. (1998). Costes económicos de la diabetes mellitus: revisión crítica y valoración coste-eficacia de las estrategias para su reducción. *Ate Primaria*. 1998; 22:239-58.
- Salido, E., Hernández, D., Torres, A. (2001). Avances moleculares y terapéuticos en la diabetes: perspectiva de futuro. La Laguna, Tenerife. Hospital Universitario de Canarias. *Nefrología*, Vol. XXI. Suplemento 3.
- Shu, J.A., et al., (2004). Applying the WHO STEPS approach in a resource-limited country: the Cameroon Burden of Diabetes Study. *Diabetologia*.
- Simsek, N., Kaya, M., Kara, A., Can, I., Karadeniz, A., Kalkan, Y. (2012). Effects of melatonin on islet neogenesis and beta cell apoptosis in streptozotocin induced diabetic rats: an immunohistochemical study. *Domestic Anim. Endocrinol.* 43:47–57. doi: 10.1016/j.domaniend.2012.02.002
- Torres, J. (2014). Evaluación de la actividad antimicrobiana de extractos de *Luma chequen* (molina) a. Gray “arrayán” frente a patógenos aislados de hemocultivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima - Perú. Tesis para Químico Farmacéutico. UNMSM
- Tunstall-Pedoe, H. (2005). Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report. [http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en] [webcite](#). Geneva: World Health Organization, 200.

- Unwin, N., Alberti, G., Aspray, T., Edwards, R., Mbanya, J. C., Sobngwi, E., Mugusi, F., Rashi, S., Setel, P., Whiting, D. (1998). Economic globalisation and its effect on health. Some diseases could be eradicated for the cost of a couple of fighter planes. *Bmj*, 316(7142), 1401-2.
- Villavicencio, M. (1995). Mecanismos moleculares y bioquímicos de la acción de la insulina. La diabetes mellitus y los avances en su tratamiento. Editorial Buenaventura. Perú.
- Wang, Z., Gleichmann, H. (2005). GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes*. 47 (1): 50-6.
- Who Study Group Diabetes Mellitus (2002). Diabetes Mellitus World Health Organization. Geneva Fact Sheet n 138.
- Yusuf, S., Reddy, S., Ounpuu, S., Anand, S. (2001). Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*, 104(23), 2855-64.
- Zahner, D., Malaisse, W.J. (2000). Kinetic behaviour of liver glucokinase in diabetes. I. Alteration in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes Res* 2000; 14 (3): 101-8.

IX. ANEXOS

Anexo 1.- Tabla de recolección de datos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano.

Nro	Tratamientos	Valores de glucosa mg/dL		
		1° día	2° dia	3° día
1	Suero fisiologico 2 mL/Kg	200	220	244
2	Suero fisiologico 2 mL/Kg	250	280	496
3	Suero fisiologico 2 mL/Kg	190	222	245
4	Suero fisiologico 2 mL/Kg	215	245	275
5	Suero fisiologico 2 mL/Kg	248	278	298
6	Suero fisiologico 2 mL/Kg	239	269	279
7	Suero fisiologico 2 mL/Kg	245	275	295
8	Suero fisiologico 2 mL/Kg	244	271	298
9	Glibenclamida 5 mg/Kg	233	203	175
10	Glibenclamida 5 mg/Kg	220	179	129
11	Glibenclamida 5 mg/Kg	265	225	200
12	Glibenclamida 5 mg/Kg	245	214	188
13	Glibenclamida 5 mg/Kg	275	224	192
14	Glibenclamida 5 mg/Kg	264	228	199
15	Glibenclamida 5 mg/Kg	244	201	170
16	Glibenclamida 5 mg/Kg	266	213	188
17	Insulina 4 UI/Kg	247	149	124
18	Insulina 4 UI/Kg	233	145	117
19	Insulina 4 UI/Kg	222	139	101
20	Insulina 4 UI/Kg	247	179	98
21	Insulina 4 UI/Kg	271	129	95
22	Insulina 4 UI/Kg	235	101	90
23	Insulina 4 UI/Kg	290	95	78
24	Insulina 4 UI/Kg	301	102	89
25	Sida 50 mg/Kg	265	198	178
26	Sida 50 mg/Kg	205	179	165
27	Sida 50 mg/Kg	367	197	178
28	Sida 50 mg/Kg	215	188	166
29	Sida 50 mg/Kg	259	154	144
30	Sida 50 mg/Kg	248	166	157
31	Sida 50 mg/Kg	267	178	164
32	Sida 50 mg/Kg	249	167	148
33	Sida 250 mg/Kg	276	166	124

34	Sida 250 mg/Kg	283	148	135
35	Sida 250 mg/Kg	219	154	120
36	Sida 250 mg/Kg	299	138	128
37	Sida 250 mg/Kg	259	144	138
38	Sida 250 mg/Kg	254	155	140
39	Sida 250 mg/Kg	267	145	122
40	Sida 250 mg/Kg	301	167	123
41	Sida 500 mg/Kg	290	105	100
42	Sida 500 mg/Kg	207	104	98
43	Sida 500 mg/Kg	294	105	101
44	Sida 500 mg/Kg	300	115	70
45	Sida 500 mg/Kg	249	115	101
46	Sida 500 mg/Kg	205	119	102
47	Sida 500 mg/Kg	201	109	100
48	Sida 500 mg/Kg	253	101	108

Anexo 2.- Análisis descriptivo al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano, el primer día de administración.

<i>Variables descriptivas</i>	SSF 2 mL/kg	Glibenclamida 5 mg/kg	Insulina 4 UI/Kg	Sida 50 mg/kg	Sida 250 mg/kg	Sida 500 mg/kg
Mediana	96.50	100.00	90.00	89.50	99.00	100.50
Moda	#N/A	99.00	90.00	92.00	91.00	102.00
Desviación estándar	4.84	2.67	3.81	1.64	4.47	2.10
Varianza de la muestra	23.41	7.14	14.50	2.70	20.00	4.41
Curtosis	-1.14	2.36	0.60	-1.68	-1.07	0.08
Coefficiente de asimetría	-0.14	1.20	1.27	0.26	-0.72	-0.89
Rango	14.00	9.00	11.00	4.00	11.00	6.00
Mínimo	89.00	97.00	88.00	88.00	91.00	96.00
Máximo	103.00	106.00	99.00	92.00	102.00	102.00
Suma	771.00	804.00	734.00	719.00	780.00	799.00
Cuenta	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Mayor (1)	103.00	106.00	99.00	92.00	102.00	102.00
Menor(1)	89.00	97.00	88.00	88.00	91.00	96.00
Nivel de confianza (95.0%)	4.05	2.23	3.18	1.37	3.74	1.76

Anexo 3.- Análisis descriptivo al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano, el segundo día de administración.

<i>Variables descriptivas</i>	SSF 2 mL/kg	Glibenclamida 5 mg/kg	Insulina 4 UI/Kg	Sida 50 mg/kg	Sida 250 mg/kg	Sida 500 mg/kg
Mediana	124.00	87.00	52.50	100.50	107.50	98.00
Moda	#N/A	87.00	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
Desviación estándar	19.61	7.57	24.63	3.96	9.54	7.16
Varianza de la muestra	384.55	57.27	606.55	15.70	90.98	51.27
Curtosis	3.85	-0.09	-0.26	-1.09	3.55	0.11
Coefficiente de asimetría	1.74	-0.64	1.22	-0.57	-1.67	0.72
Rango	63.00	23.00	61.00	11.00	31.00	22.00
Mínimo	108.00	73.00	39.00	93.00	85.00	90.00
Máximo	171.00	96.00	100.00	104.00	116.00	112.00
Suma	1021.00	689.00	485.00	795.00	847.00	793.00
Cuenta	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Mayor (1)	171.00	96.00	100.00	104.00	116.00	112.00
Menor(1)	108.00	73.00	39.00	93.00	85.00	90.00
Nivel de confianza(95.0%)	16.39	6.33	20.59	3.31	7.97	5.99

Anexo 4.- Análisis descriptivo al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano, el tercer día de administración.

<i>Variables descriptivas</i>	SSF 2 mL/kg	Glibenclamida 5 mg/kg	Insulina 4 UI/Kg	Sida 50 mg/kg	Sida 250 mg/kg	Sida 500 mg/kg
Mediana	116.50	52.00	50.00	95.50	93.00	90.50
Moda	#N/A	#N/A	50.00	98.00	#N/A	90.00
Desviación estándar	17.87	10.71	23.41	2.83	6.14	5.14
Varianza de la muestra	319.41	114.70	548.13	8.00	37.64	26.41
Curtosis	3.32	-1.23	-0.11	-0.42	1.32	0.34
Coefficiente de asimetría	1.54	-0.18	1.32	-0.66	1.19	0.42
Rango	59.00	30.00	58.00	8.00	19.00	16.00
Mínimo	99.00	37.00	40.00	90.00	88.00	84.00
Máximo	158.00	67.00	98.00	98.00	107.00	100.00
Suma	955.00	423.00	473.00	760.00	758.00	727.00
Cuenta	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Mayor (1)	158.00	67.00	98.00	98.00	107.00	100.00
Menor(1)	99.00	37.00	40.00	90.00	88.00	84.00
Nivel de confianza(95.0%)	14.94	8.95	19.57	2.36	5.13	4.30

Anexo 5.- Análisis de varianza al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano, el primer día de administración.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 2 mL/kg	8	1831	228.875	562.982143
Glibenclamida 5 mg/kg	8	2012	251.5	362
Insulina 4 UI/Kg	8	2046	255.75	813.357143
Sida 50 mg/kg	8	2075	259.375	2405.125
Sida 250 mg/kg	8	2158	269.75	713.357143
Sida 500 mg/kg	8	1999	249.875	1760.125

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	7371.35417	5	1474.27083	1.33681375	0.26760086	2.43769264
Dentro de los grupos	46318.625	42	1102.8244			
Total	53689.9792	47				

Anexo 6.- Análisis de varianza al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano, el segundo día de administración.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 2 mL/kg	8	2060	257.5	624.285714
Glibenclamida 5 mg/kg	8	1687	210.875	264.982143
Insulina 4 UI/Kg	8	1039	129.875	845.553571
Sida 50 mg/kg	8	1427	178.375	243.125
Sida 250 mg/kg	8	1217	152.125	108.410714
Sida 500 mg/kg	8	873	109.125	41.8392857

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	119833.604	5	23966.7208	67.5691036	5.5096E-19	2.43769264
Dentro de los grupos	14897.375	42	354.699405			
Total	134730.979	47				

Anexo 7.- Análisis de varianza al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* (angulla) en ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano, el tercer día de administración.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 2 mL/kg	8	2430	303.75	6509.07143
Glibenclamida 5 mg/kg	8	1441	180.125	536.982143
Insulina 4 UI/Kg	8	792	99	227.428571
Sida 50 mg/kg	8	1300	162.5	154.857143
Sida 250 mg/kg	8	1030	128.75	61.3571429
Sida 500 mg/kg	8	780	97.5	132

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	237252.938	5	47450.5875	37.3543512	2.0539E-14	2.43769264
Dentro de los grupos	53351.875	42	1270.28274			
Total	290604.813	47				