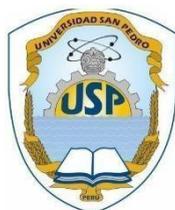


UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Tesis para optar al grado de Químico Farmacéutico

Título:

Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (Angulla) en ratas.

AUTORA: Bachiller Cesia Vanesa Castillo Ramos

Asesor: Mg. César Braulio Cisneros Hilario

NVO. CHIMBOTE – PERÚ

2018

Palabras clave: hipoglucemiante, *Sida rhombifolia* L., angulla, test de **tolerancia** oral a la glucosa.

Key words: hypoglycemic, *Sida rhombifolia* L., angulla, oral glucose tolerance test.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN:

TEMA	EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE <i>SIDA RHOMBIFOLIA</i> L. (ANGULLA) EN RATAS.
ESPECIALIDAD	FARMACIA Y BIOQUIMICA

**Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las
hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratas.**

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar la eficacia del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) sobre el nivel de glicemia en ratas normales. La investigación fue básica, analítica y experimental, para lo cual la muestra vegetal fue recolectada de la Provincia de San Marcos, Departamento de Cajamarca, y se utilizaron 48 ratas cepa Holtzman que fueron adquiridas del Instituto Nacional de Salud, las ratas fueron divididas en seis grupos de 8 ratas cada grupo, el primero recibió SSF 2 mL/kg, 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, todos los grupos recibieron glucosa 500 mg/kg por vía oral antes de aplicar los tratamientos según el método del test de Tolerancia a la glucosa, según Du Vigneaud y Karr, 1925; Arroyo y Cisneros, 2012, el parámetro evaluado fue concentración de glucosa en sangre a los 0, 60 y 120 minutos, la sangre se obtuvo del apice de la cola y se utilizará un glucómetro digital ONE TOUCH ULTRA. Los datos se evaluaron mediante técnicas multivariadas ($p < 0,05$). El extracto de *Sida rhombifolia* L. (angulla) mantiene la glicemia dentro de los parámetros aceptables en ratas normales; al aplicar el test de tolerancia oral a la glucosa, el extracto disminuyó la glicemia en mayor porcentaje (6.38%; $p < 0.05$) a dosis de 500 mg/kg. Se concluye que el extracto de las hojas de *sida rombifolia* L. (angulla) disminuye los niveles de glicemia en ratas normales.

Palabras clave: hipoglucemiante, *Sida rhombifolia* L., angulla, test de tolerancia oral a la glucosa.

ABSTRACT

The objective of the present investigation was to evaluate the efficacy of the ethanolic extract of the leaves of *Sida rhombifolia* L. (angulla) on the level of glycemia in normal rats. The research was basic, analytical and experimental, for which the plant sample was collected from the Province of San Marcos, Department of Cajamarca, and 48 Holtzman strain rats were used that were acquired from the National Institute of Health, the rats were divided into six groups of 8 rats each group, the first received SSF 2 mL / kg, the 2nd glibenclamide 05 mg / kg, the 3rd Insulin 4 IU / kg and the groups 4, 5 and 6 received extract in doses of 50 , 250 and 500 mg / kg respectively, all groups received glucose 500 mg / kg orally before applying the treatments according to the glucose tolerance test method, according to Du Vigneaud and Karr, 1925; Arroyo and Cisneros, 2012, the parameter evaluated was blood glucose concentration at 0, 60 and 120 minutes, blood was obtained from the apex of the tail and a ONE TOUCH ULTRA digital glucometer will be used. The data were evaluated by multivariate techniques ($p < 0.05$). The extract of *Sida rhombifolia* L. (angulla) maintains the glycemia within acceptable parameters in normal rats; When the oral glucose tolerance test was applied, the extract decreased the glycemia in a higher percentage (6.38%, $p < 0.05$) at a dose of 500 mg/kg. It is concluded that the extract of the leaves of *Sida rhombifolia* L. (angulla) decreases the levels of glycemia in normal rats.

Key words: hypoglycemic, *Sida rhombifolia* L., angulla, oral glucose tolerance test.

ÍNDICE

Tema	Página N°
Palabras clave	i
Título	ii
Resumen	iii
Abstract	iv
Índice	v
Introducción	1
Metodología	43
Resultados	47
Análisis y discusión	50
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
Referencias bibliográficas	55
Anexos y apéndice	62

I. INTRODUCCIÓN

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 (Unwin, 1998; Tunstall, 2005). En Camerún y Tanzania, la tasa es del 5% (Aspray, 2000; Shu JA, **et al.**, 2004).

1.1. ANTECEDENTES Y FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA

Cepedano (2005), en su investigación que lleva por título “Características epidemiológicas y clínico analíticas de nuevos casos de Diabetes Mellitus tipo 1, niños de 0 a 14 años”, concluyó que de los 109 niños que se diagnosticaron, el sexo masculino tuvo una incidencia de 17,6/100,000/año, donde el 26,6% de los ingresos fueron niños de 0-4 años, 40,3% de 5- 9 años y el 33% 10-14años. Entre los síntomas reportados destacaron: 95,8% poliuria y polidipsia así como nicturia, enuresis y pérdida de peso, así mismo el 31,7% de los pacientes tuvieron complicaciones con cetoacidosis, demostrándose que existe una elevada incidencia de Diabetes tipo 1.

El centro para el control y la prevención de enfermedades, 2002, en su estudio realizado por la Encuesta Nacional de Análisis de Salud y Nutrición (NHANES III) reportó que en Estados Unidos, Aproximadamente 206,000 menores de 20 años de edad tienen Diabetes. Esto representa el 0.25% de todas las personas en ese grupo de edad, así mismo, aproximadamente uno de cada 400 a 500 niños y adolescentes tiene Diabetes tipo 1. Los informes proporcionados por estudios regionales, indican que la Diabetes tipo 2, cada vez es más común en niños y adolescentes, especialmente entre los indios americanos, afroamericanos y los hispanos o latinos.

Villalobos y col. (2004), en su investigación titulada: Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, “Experiencia de la Unidad de Diabetes,” evaluaron la frecuencia, características y evolución de esta enfermedad, donde se trabajó con 411 pacientes

diabéticos atendidos desde Enero 1,987 hasta Marzo 2003, encontrándose aumento de la frecuencia de Diabetes tipo 2 de 1-2% en el primer cuatrienio a 7.3% en el último, el sexo predominante fue el femenino (62.5%); un alto porcentaje (37.5%) tenía menos de 10 años de edad y todos los muestreados tenían antecedentes familiares de Diabetes tipo 2. La principal manifestación clínica en un 50% fue hiperglicemia en ayunas mientras que un 38% de los pacientes estaban asintomáticos al momento del diagnóstico; en relación al estado nutricional la mitad de los muestreados tenían sobrepeso.

Barón (2010), en su trabajo de investigación titulado: Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. Presenta en su investigación datos en relación al comportamiento de esta enfermedad, donde calcula que la prevalencia de Diabetes tipo 2 en niños y adolescente en varias poblaciones se ubica en 0.2%-5%, habiéndose incrementado 10 veces a lo largo de las últimas décadas. Dos estudios realizados en 1990 observaron que hasta un 33%-46% de los niños entre 10 y 19 años tenían Diabetes tipo 2. La población estudiada más extensamente es la de los indios Pima que habitaban en el estado de Arizona (Estados Unidos) y en el estado mexicano en Sonora y Chihuahua, cuya prevalencia se estima en 50%. El incremento de la prevalencia de sobrepeso en niños, estimado actualmente en 25%, tiene una función decisiva en el reciente aumento de Diabetes Mellitus tipo 2 en la población pediátrica.

Macedo (2010), en su estudio Factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2 en niños de escuelas públicas de Fortaleza, Brasil, donde se estudiaron 727 niños de 6 a 11 años, de 12 escuelas, en los meses de Marzo-Junio 2,008, identificado que, el 54,1%

de los pacientes eran del sexo femenino, 21,7% tenían sobrepeso, 27% obesidad central, 6,2% alteraciones en la glucemia y 17,9% presión arterial elevada. En relación a los factores de riesgo, 53,4% no lo presentaban, 24,3% tenían por lo menos un factor y 18,8% dos factores.

Guevara (1989), en su investigación titulada: Diabetes Mellitus tipo 1, evolución y complicaciones de la patología en pacientes pediátricos, donde se revisaron 28 casos que asistieron a consulta externa de endocrinología concluyendo, que de los 28 casos muestreados 18 de ellos no presentaban antecedentes patológicos familiares, predominando el sexo masculino con un 75%, el rango de edad se ubicó en niños de 3-14 años, siendo las manifestaciones clínicas predominantes polidipsia, poliuria, nicturia, pérdida de peso, fatiga y polifagia.

La investigación realizada por Zambrana, titulado: Comportamiento clínico-epidemiológico y control metabólico de pacientes con debut de Diabetes Mellitus; se encontró predominio del sexo femenino con un 57,1%, en contraste con el masculino (42,9%), donde el 29,5% de los pacientes correspondió al departamento de Managua, la edad de diagnóstico varió entre los 5 meses de vida a los 17 años siendo el grupo etario predominante de 10-14 años, el 90,5% de los casos fueron diagnosticados con Diabetes tipo 1, un 8,6% Diabetes tipo 2 y sólo un caso con Diabetes tipo MODY; las manifestaciones clínicas que destacaron al debut del diagnóstico fueron poliuria, polidipsia, pérdida de peso y polifagia.

Villalobos (2009), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), señaló que el riesgo de morir de los niños menores de un año alimentado artificialmente, es de 3 a 4 veces mayor que para los bebés alimentados al seno materno. Existe evidencia disponible de que los lactantes alimentados a pecho materno exclusivo (sobre todo hasta los seis meses) se asocian a un crecimiento de peso y talla a los 6 y 12 meses de vida sobre el rango de normalidad según las tablas de crecimiento, disminuyendo el riesgo de sobrepeso y obesidad. Estudios realizados en Alemania muestran que los niños que toman pecho, exclusivo solo el primer mes tienen 2 veces más posibilidades de sobrepeso que los que toman durante un mínimo de 6 meses. En otras palabras la lactancia exclusiva protegería sobre la obesidad y exceso de peso, de esta manera repercutiendo en un menor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus.

Federación Internacional de Diabetes (2013), la revista Diabetes Voice en 2007 publicó un artículo titulado: Lactancia y Diabetes: beneficios y necesidades especiales, en la cual aporta datos que sugieren que la lactancia materna protege a los niños de la obesidad y la Diabetes tipo 2. Los adolescentes indígenas de los EEUU y los jóvenes de la comunidad Pima que tan sólo fueron alimentados mediante leche de fórmula tenían más probabilidades de sufrir sobrepeso y de desarrollar Diabetes tipo 2 que quienes tan sólo fueron amamantados de forma natural. Una reciente revisión sistemática reveló que ser amamantado estaba vinculado a una reducción del 40% del riesgo de Diabetes tipo 2 con el paso de los años. Así mismo, explican la relación entre la leche de fórmula y el riesgo de Diabetes donde proponen que la proteína de leche que se utiliza en la leche de fórmula podría aumentar el riesgo del bebé de desarrollar Diabetes tipo 1. Además que los

investigadores creen que la proteína que se encuentra en la leche de vaca podría sensibilizar el sistema inmune en bebés vulnerables, generando un aumento del riesgo de Diabetes tipo 1.

La Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes ha comenzado a convertirse en una patología frecuente en Nicaragua, antes se pensaba que la Diabetes tipo 1 aparecía solamente en niños y adolescentes y la tipo 2 en los adultos; hoy en día, se muestra como la Diabetes tipo 2 ha venido afectando la vida de pacientes pediátricos en todo el mundo, así la Federación Internacional para la Diabetes calcula que debería haber unos 1,300 casos de Diabetes tipo 1 en Nicaragua con una incidencia de 1,5 casos por cada 100,000 niños entre 0 a 14 años (Berán y col., 2007), por lo tanto es imprescindible realizar estudios a nivel nacional sobre el comportamiento de Diabetes en niños que brinden datos actualizados para mejorar la atención y seguimiento de los mismos.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Duke, (1999); Dinan (2001), 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.

Bron (2010), en el mundo hay 490,100 menores de 14 años con Diabetes tipo 1 y cada año se diagnostican 77,800 casos nuevos. La Diabetes tipo 1, una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia ha ido aumentando en número. Años atrás, la mayoría de los niños se diagnosticaban con Diabetes tipo 1, en tanto la Diabetes Mellitus tipo 2, prevalecía en adultos y ancianos, sin embargo en los últimos 10-20 años se ha observado un alarmante incremento en la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en los centros de Diabetes pediátricos de todo el mundo.

Macedo (2010), la Diabetes Mellitus tipo 2, recientemente era considerada una enfermedad rara en la infancia y adolescencia. En las últimas décadas, es perceptible el aumento de su incidencia en esa población y en países industrializados presentándose con características similares a las del adulto. El aumento de casos nuevos de Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia, es consecuencia de la obesidad y sedentarismo en crecimiento.

Joaquín, (2013); CADMI (2010), la Iniciativa Centroamericana de Diabetes (CAMDI), en su encuesta realizada sobre Diabetes en Managua en 2010, reporta que la prevalencia total de Diabetes en jóvenes de 20 años a más es de 9%, de los cuales el 5,1% de los encuestados tenían Diabetes conocida y 3,9% fueron casos nuevos.

1.3. PROBLEMA

Por todas estas razones nos planteamos el problema si: ¿El extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) tendrá efecto hipoglucemiante al administrarlo por vía oral en ratas según el modelo de test de tolerancia oral a la glucosa?

1.4. CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

1.4.1. LA DIABETES

La diabetes mellitus es un trastorno heterogéneo definido por la presencia de hiperglucemia. La hiperglucemia en todos los casos se debe a una deficiencia funcional de acción de la insulina. La acción deficiente de la insulina puede deberse a una disminución de su secreción por las células beta del páncreas, una reducción en la respuesta de tejidos blanco a la insulina (resistencia a la insulina), o un aumento en las hormonas contrareguladoras que se oponen a los efectos de la insulina (Mcphee y col. 2000). La insulina es una hormona proteica segregada, en el hombre y los mamíferos, por las células beta de los islotes de Langerhans (Villavicencio 1995) se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes por las células (Davis y col. 2003) su estructura molecular está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: alfa con 21 aminoácidos y beta con 30 aminoácidos unidos por puentes disulfuro (Rodríguez 2003). La liberación de insulina a la sangre para ejercer su acción endocrina se produce principalmente como respuesta al aumento de glucosa en la circulación. Su concentración en sangre es de 0.4 ng/ml. Después de comidas ricas en carbohidratos, esta cifra puede aumentar 3 a 4 veces, la vida media de la insulina en sangre es de 3 a 4 minutos. Diariamente el páncreas segrega a la sangre 1 a 2

mg de insulina (Villavicencio 1995). La insulina ejerce sus efectos al enlazarse a receptores de insulina presentes en las superficies de las células blancas. Hay receptores de insulina en hígado, músculo y grasa que son los tejidos clásicos sensibles a la insulina responsable de la homeostasis del combustible (Salido y col. 2001, Le MarchandBrustel, 1999). La insulina tiene numerosos efectos sobre el metabolismo energético en estos tejidos, su efecto global es la utilización coordinada de la glucosa, el almacenamiento de glucógeno, el almacenamiento de ácidos grasos y la síntesis de proteínas

Entre las complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad están la retinopatía, la enfermedad coronaria, la neuropatía y la isquemia periférica. La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en Occidente. Después de 15 años de evolución de la enfermedad diabética, la ceguera afecta al 2% de los enfermos mientras que otro 10% manifiesta problemas visuales graves. La enfermedad cardiovascular, que se origina a partir de la macroangiopatía diabética, provoca el 75% de las muertes de los pacientes diabéticos en países industrializados. Por otra parte, la diabetes es la principal causa del fallo renal, siendo la neuropatía la principal causa de muerte en la población diabética tipo 1. Por su parte, la neuropatía es probablemente la complicación más común en la diabetes, apareciendo en mayor o menor grado en el 50% de los enfermos y

produciendo pérdidas sensoriales y daños en las extremidades, constituyendo además la principal causa de impotencia en el varón diabético. Por último, cabe señalar que las ulceraciones en las extremidades inferiores son el resultado de la neuropatía e isquemia periférica y constituyen la causa más frecuente de amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores (Who Study Group Diabetes mellitus, 2002).

1.4.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES

Camejo y col.(2012), en la Prevalencia de la Diabetes Mellitus, cuya forma más común es la Diabetes tipo 2 (DM2) ha alcanzado proporciones epidémicas durante los primeros años del siglo XXI. Se estima que su prevalencia aumentará de 285 millones de personas en el año 2,010 a 438 millones en el año 2,030, lo que se traduce en un 54% de incremento. Este aumento de prevalencia, corre en paralelo con el aumento mundial de la obesidad. El otro cambio aparecido recientemente en las diferentes publicaciones, es el aumento de la prevalencia de la Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes obesos, hijos de afro-americanos e hispanos; se estima que anualmente unos 76.000 niños menores de 15 años desarrollan Diabetes tipo 1 en el mundo y el total de niños con Diabetes tipo 1 es aproximadamente de 480.000.

Camejo y col.,(2012).En Estados Unidos, se estima que la Diabetes tipo 2 representa entre 8 y 45% de los nuevos casos de diabetes en niños, dependiendo de la localización geográfica. A lo largo de un período de 20 años, los casos de Diabetes tipo 2 se han duplicado en Japón, y es más común que la de tipo 1. En niños aborígenes de Norte América y Australia, la prevalencia de Diabetes tipo 2 varía entre 1,3 a 5,3%.

1.4.1.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

Existen diversas maneras de clasificar la Diabetes Mellitus hoy en día, actualmente en 2014 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) presenta una clasificación basada en el aspecto etiológico y las características fisiopatologías de la enfermedad (Asociación Americana de Diabetes, 2014).Comprendiéndose así:

1 Diabetes tipo 1 (DM1): Su característica distintiva es la destrucción autoinmune de la célula β , lo cual ocasiona deficiencia absoluta de insulina, y tendencia a la cetoacidosis. Tal destrucción en un alto porcentaje es mediada por el sistema inmunitario, lo cual puede ser evidenciado mediante la determinación de anticuerpos.

1 Diabetes tipo 2 (DM2): Es la forma más común y con frecuencia se asocia a obesidad o incremento en la grasa visceral. Muy raramente ocurre cetoacidosis de manera espontánea. El defecto va desde una

resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción.

] Diabetes Mellitus Gestacional (DMG): Agrupa específicamente la intolerancia a la glucosa detectada por primera vez durante el embarazo.

] Otros tipos específicos de Diabetes: como defectos genéticos en la función de las células beta o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) o inducidas farmacológica o químicamente (como ocurre en el tratamiento del VIH/sida o tras trasplante de órganos)

Existe considerable variabilidad geográfica en la incidencia de diabetes tipo 1 y tipo 2. Por ejemplo, Escandinavia tiene la tasa máxima de diabetes tipo 1, siendo la frecuencia de ésta más baja en la cuenca del Pacífico (Japón y China, la incidencia anual es de 0,6 a 2,4 por 100,000); Europa y Estados Unidos comparten una frecuencia intermedia (8 a 20/100,000). Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) de alto riesgo en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas; en cambio la prevalencia de DM tipo 2 es mayor en determinadas islas del Pacífico y en el Medio Oriente e

intermedia en países como India y Estados Unidos. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la Diabetes varía también entre las diferentes etnias dentro de un país determinado. Por ejemplo, los CDC estimaron que la prevalencia de Diabetes ajustada por edad en Estados Unidos (personas mayores de 20 años; 2,007-2,009) era de 7,1% en caucásicos no hispanos, 7,5% en asiáticos americanos, 11,8% en hispanos y 12,6% individuos de raza negra no hispanos (Longo, 2012).

La Diabetes es la causa principal de muerte, pero algunos estudios indican que es probable que esta enfermedad no sea notificada con la frecuencia debida como causa de fallecimiento. En estados Unidos en 2,007, la Diabetes ocupó el séptimo lugar como causa de muerte; una estimación reciente sugirió que ocupa el quinto lugar como causa de muerte a nivel mundial y en 2,010 fue responsable de casi 4 millones de fallecimientos (6,8% de las muertes a nivel mundial fueron atribuidas a Diabetes. En 2,005 la Diabetes Mellitus ocupó la tercera causa de muerte en Nicaragua, con una tasa de mortalidad de 19,4 por 100,000 habitantes (Longo, 2012; Cepedano, 2005).

a. Diabetes tipo 1: La Diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad sistémica, crónica, caracterizada principalmente por hiperglicemia que se presenta como consecuencia de la destrucción progresiva a total de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, lo que lleva a la disminución gradual de la producción de insulina. La destrucción de las células beta de los islotes es un proceso autoinmune motivado por la hiperreactividad de las células T las cuales, ante factores externos, no muy bien identificados, atacan las células beta propiciando la liberación de antígenos no reconocidos por el organismo (Vélez, 2008).

Estos antígenos inducen producción de auto-anticuerpos. La cascada autoinmune genera una lenta disminución de los niveles de insulina durante meses o años, y solo cuando han desaparecido aproximadamente el 80-90% de las células beta funcionantes, se presentan los síntomas clínicos clásicamente conocidos como poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Los anticuerpos anti célula beta se detectan en más del 90 % de los pacientes que debutan con Diabetes tipo 1, sin embargo, hoy se sabe que estos marcadores también pueden estar presentes en 4 a 5% de los pacientes con Diabetes tipo (Federación Internacional de diabetes, 2013; Licea, 2008).

La incidencia de Diabetes tipo 1 es muy variable en los diferentes países y con diferencias regionales en cada uno de ellos, en los Estados Unidos es de 15-17/100,000 con 13,000 casos nuevos diagnosticados cada año. Este tipo de Diabetes por lo general es poco frecuente que sea diagnosticada en niños menores de un año, presentándose la mayor prevalencia entre los 4 a 6 años y aún mayor entre los 10 y 14 años de edad, siendo más común en hombres que en mujeres presentándose la relación hombre-mujer 1,5 (Macedo, 2010; Asenjo y col., 2007).

La etiopatogenia de la Diabetes tipo 1 es el resultado de la infiltración y destrucción de las células beta secretoras de insulina a nivel del páncreas, a medida que disminuye la masa de células beta, la secreción de insulina disminuye, hasta que la insulina disponible ya no es suficiente para mantener los niveles fisiológicos de glucosa en sangre produciendo hiperglucemia. Está bien establecido que la Diabetes tipo 1, es una enfermedad autoinmune, multifactorial T-dependiente, poligénica, restringida al complejo de histocompatibilidad mayor (antígenos leucocitarios humanos “HLA” por sus siglas en inglés) el cual confiere la susceptibilidad para la aparición de esta enfermedad, que es

desencadenada por agentes ambientales (tóxicos, virales) (Camejo, 2012).

Un individuo portador de uno de los ya conocidos antígenos de histocompatibilidad HLA de los que confieren susceptibilidad para presentar Diabetes tipo 1 como por ejemplo el DR3 o el DR4, ante cualquiera de los factores ambientales desencadenantes puede desarrollarse la enfermedad. Los factores externos implicados son muchos y aún no muy bien delimitados pero se consideran entre otros a los virus, condiciones ambientales y nutricionales. Los antígenos liberados inducen la producción de anticuerpos que originan la destrucción de las células beta del páncreas (Vélez, 2008).

En relación a la fisiopatología de la enfermedad es importante comprender el papel que juega la insulina en el metabolismo de los carbohidratos, es así que la insulina es una hormona indispensable para que la célula utilice glucosa como fuente de energía. Por el déficit de insulina, la glucosa proveniente de los alimentos no puede ingresar a la célula y permanece en el torrente circulatorio produciendo aumento de la osmolaridad en el plasma; el organismo ante la imposibilidad de usar la glucosa como

combustible recurre a las grasas como substrato energético. La combustión de las grasas produce los cuerpos cetónicos, estas cetonas disminuyen el pH sanguíneo y se eliminan por orina y por el aliento dando a este último un característico olor a manzanas (Vélez, 2008).

Las hormonas contrarregulatorias son: adrenalina, cortisol, glucagón y somatropina y son las responsables de los eventos metabólicos que se traducen en la sintomatología clínica; estas hormonas realizan sus acciones mediante 3 mecanismos comprendiendo así: Gluconeogénicas: que es la producción de glucosa utilizando las proteínas como substrato, Glucogenolíticas: que rompen las macromoléculas de glucógeno hepático para liberar glucosa y el último mecanismo es la acción Lipolítica que utiliza las grasas para producir energía. Por medio de estos tres mecanismos se produce altos niveles de glucosa en sangre que viene a sumarse a la generada por la no utilización de glucosa por ausencia de insulina (Vélez, 2008).

La acción catabólica de las hormonas contrarreguladoras evidencia pérdida de peso corporal magro, cuando los niveles de

glucosa sobrepasan el umbral renal aparece diuresis osmótica, produciendo glucosuria y poliuria (Vélez, 2008).

La diuresis osmótica lleva a una deshidratación cada vez más severa, poniendo en riesgo al paciente a sufrir un shock hipovolémico. La cetoacidosis produce hiperventilación, mecanismo compensatorio que busca eliminar ácidos, así mismo la acidosis metabólica hace que el potasio intracelular pase al espacio extracelular generando hiperpotasemia y por consiguiente arritmias cardiacas. Todos estos eventos son los responsables de la triada clínica: poliuria, polidipsia y pérdida de peso (Vélez, 2008).

En relación a Factores ambientales se ha señalado que numerosos sucesos ambientales desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables; sin embargo, no se ha relacionado de manera concluyente ninguno de ellos con la Diabetes. A resultado difícil identificar un desencadenante ambiental porque el suceso puede suceder en varios años al desarrollo de la Diabetes. Entre los desencadenantes ambientales hipotéticos se encuentran virus (en especial Coxsackie y Rubéola), proteínas de leche de vaca y nitrosoureas (Longo, 2012).

Fases

La presentación clínica depende de la etapa metabólica en la cual se encuentre la persona al momento de la consulta:

Fase inicial: la población de células beta aún está por encima del 20 a 30% de la cantidad total, razón por la cual aún existe una producción aceptable de insulina. Se evidencia solo una intolerancia a la glucosa expresada por aumento en los niveles de glicemia pre o postprandiales. Clínicamente puede encontrarse una leve pérdida de peso, así como enuresis (Vélez, 2008).

Fase establecida: la disminución de la insulina circulante es significativa por lo que la hiperglicemia es manifiesta con cifras diagnósticas: Preprandiales: iguales o mayores a 126 mg/dl. Postprandiales: iguales o mayores a 200 mg/dl. Se encuentra al paciente ansioso, con polidipsia muy marcada acompañada de poliuria y deshidratación. Debe tenerse presente que en individuos con deshidratación y poliuria siempre debe descartarse Diabetes tipo (Macedo, 2010; Vélez, 2008).

Además, hay presencia de cuerpos cetónicos en orina y sangre, lo que genera hiperventilación. Esta etapa se conoce como cetoacidosis y es la fase en la cual el 20 al 40% de los pacientes

son diagnosticados. Si el diagnóstico no se realiza en este momento la acidosis metabólica progresa y tendremos a un paciente en fase severa (Vélez, 2008).

Fase severa: con gran dificultad respiratoria, angustiado, confuso y posteriormente entra en coma diabético con gran riesgo de muerte (Vélez, 2008).

La meta para el personal de salud es establecer el diagnóstico en su fase temprana antes de que el paciente desarrolle cetoacidosis o al menos antes de que esta llegue a ser severa. La aplicación temprana de la insulina y la iniciación rápida del soporte educativo al niño o joven y a su familia ofrece mejores oportunidades al individuo, evitando las complicaciones agudas y le ubica en el camino de prevenir las crónicas. (Vélez, 2008).

El International Expert Committee con miembros designados por la American Diabetes Association, la European Association for the study of Diabetes y la Federación Internacional de Diabetes han formulado criterios diagnósticos para Diabetes Mellitus¹⁷ comprendiendo así:

- Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar mayor o igual a 11,1 mmol/L (200 mg/dL).
- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 7,0 mmol/L (126 mg/dL).
-]- A1C (Hemoglobina Glucosilada) mayor a 6,5%.
- Glucosa Plasmática a las 2 horas mayor o igual a 11,1 mmol/L (200 mg/dL) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa

b. Diabetes tipo 2:

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad de etiología heterogénea, en la cual los factores ambientales desenmascaran la susceptibilidad genética, generando una interacción entre los dos factores etiológicos más importantes de la Diabetes tipo 2: La insulinoresistencia y la disminución de secreción de insulina en la célula beta pancreática (Hirschler y col., 2000).

La insulinoresistencia está determinada genéticamente, aunque también puede ponerse de manifiesto por factores ambientales (obesidad, sedentarismo). Como consecuencia de la misma se produce una disminución de la actividad de la insulina, en especial en los

tejidos periféricos (hígado y músculo). Este déficit de acción debe ser compensado con un aumento de la producción pancreática de insulina; por ello, gran número de pacientes que durante este período son intolerantes a la glucosa, presentan hiperinsulinemia (Hirschler y col., 2000).

La fisiopatología de la diabetes Mellitus tipo 2 difiere esencialmente de la diabetes tipo 1, y dichas diferencias tienen importantes implicaciones para el desarrollo de estrategias destinadas a reducir las complicaciones. La Diabetes tipo 1 se caracteriza, primordialmente, por la destrucción autoinmunitaria de células beta pancreática que ocasiona la deficiencia absoluta de insulina. En la Diabetes tipo 2 existe una deficiencia relativa de insulina, en el contexto de la resistencia (periférica) a la insulina, así como incremento en la producción de glucosa hepática (Baron, 2010).

Al parecer, la pubertad tiene un papel decisivo en la Diabetes tipo 2 en niños. Durante la pubertad se incrementa la resistencia a la insulina lo que provoca hiperinsulinemia. Después de la pubertad, las respuestas a la insulina basal y prandial descienden. Además, tanto la hormona de crecimiento como las hormonas esteroideas ocasionan resistencia a la insulina durante la pubertad. En el transcurso de la pubertad se

observa un aumento transitorio de las concentraciones de hormona de crecimiento, mismo que coincide con reducción de la acción de la insulina. Con base en esta información, no sorprende que la edad pico de aparición de la diabetes tipo 2 en niños coincida con la edad común de la pubertad (Baron, 2010).

Los niños obesos son hiperinsulinémicos y tienen 40% menos estimulación a la insulina mediante el metabolismo de glucosa, en comparación con los niños que no son obesos. Las adolescentes con síndrome de ovario poliquístico muestran evidencia de resistencia a la insulina en el músculo esquelético. El 30% de las adolescentes con síndrome ovárico poliquístico tienen intolerancia a la glucosa y 4% padecen Diabetes mellitus tipo 2, también existe relación entre el desarrollo de Diabetes y los niños con bajo peso al nacer, la hipótesis del “thrifty genotype” establece que la mala nutrición fetal determinaría un menor desarrollo de las células beta con el consecuente deterioro de su función. (Baron, 2010; Asociación latinoamericana de diabetes, 2008).

Caprio y su grupo reportaron que la cantidad de grasa visceral en las niñas adolescentes se correlaciona de manera directa con la insulinemia basal y estimulada por glucosa, y negativa con la

sensibilidad a la insulina. Otros investigadores observaron que la grasa visceral en niños prepúberes caucásicos y afroamericanos, se asoció con hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, aunque no con sensibilidad a la insulina. Independientemente de la acumulación de grasa visceral, la resistencia a la insulina resultó más frecuente en niños afroamericanos que en niños caucásicos (Baron, 2010).

La obesidad en niños favorece la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 en adolescentes y adultos, y se sugieren cuatro líneas de evidencia (Baron, 2010).

- ❖ La sensibilidad a la insulina en niños prepúberes y púberes se correlaciona inversamente con el IMC y el porcentaje de grasa corporal.
- ❖ La obesidad severa se asocia con altos índices (21-25%) de intolerancia a la glucosa en niños prepúberes y en adolescentes, así como con un (inesperado) incremento (4%) de Diabetes Mellitus tipo 2 en adolescentes.
- ❖ El aumento del IMC en niños se correlaciona con el desarrollo subsecuente de síndrome metabólico (Obesidad, Hipertensión Arterial, Hiperinsulinemia y Dislipidemia) y, en consecuencia, con Diabetes Mellitus 2 y Enfermedad Cardiovascular.
- ❖ La Obesidad y la Hiperinsulinemia en niños afroamericanos, finlandeses e indios Pima constituyen un elemento de pronóstico

de Diabetes tipo 2 en adolescentes y adultos. El sobrepeso que empieza durante la niñez o adolescencia incrementa el riesgo de intolerancia a la glucosa y Diabetes tipo 2.

Como resumen de las anormalidades fisiopatológicas de la Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, se puede decir que la enfermedad se caracteriza por (Hirschler y col., 2000):

- Insulinorresistencia periférica (tejido muscular y adiposo).
- Incremento en la producción hepática de glucosa.
- Secreción alterada de insulina con hiperinsulinemia compensadora.
- Hiperglucemia persistente que determina menor sensibilidad a la insulina y toxicidad a nivel de célula beta.

Todos estos elementos sugieren que niños genéticamente predispuestos, en presencia de factores ambientales moduladores, tienen riesgo aumentado de presentar Diabetes tipo 2 durante un estado de insulinorresistencia fisiológica (pubertad) o patológica (obesidad). La presentación clínica es variada, el 85% de los niños diabéticos tipo 2 presentan sobrepeso u obesidad, siendo los mismos los principales factores de riesgo modificables en la población pediátrica con esta enfermedad (Hirschler y col., 2000).

La relación entre obesidad y diabetes tipo 2 está claramente ejemplificada en los indios Pima, en los cuales los cambios en el estilo de vida, la industrialización, la automatización con el consiguiente sedentarismo y las dietas hipercalóricas trajeron aparejadas la obesidad y la Diabetes tipo 2. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia entre los 10-14 años y en las niñas con mayor frecuencia que en los varones (1,5:1-2:1) y habitualmente un año antes debido a la presentación más temprana de la pubertad (Hirschler y col., 2000).

La historia familiar positiva se encuentra presente en alto porcentaje: 45%-80% de los pacientes tienen por lo menos un padre con Diabetes y 74%-100% un familiar de primero o segundo grado con diabetes tipo 2. Existe también alta concordancia entre Diabetes infantojuvenil y Diabetes Gestacional (Hirschler y col., 2000).

La Diabetes materna es un factor de riesgo específico para el desarrollo posterior de la enfermedad. En hijos de madres pimas diabéticas se encontró que más del 45% de los mismos desarrollaron diabetes entre los 20 y 24 años. Como hemos establecido previamente, el peso al nacer determinaría un mayor riesgo (Hirschler y col., 2000).

Otros elementos considerados factores de riesgo son la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y acantosis nígricans. Esta alteración se observa en los síndromes de insulinoresistencia, asociándose a hiperinsulinemia y obesidad. El paciente presenta máculas hiperpigmentadas (piel negra y rugosa) en cuello, pliegues y axila. Histológicamente se caracteriza por papilomatosis e hiperqueratosis debiéndose el color negro al aumento del contenido de queratina del epitelio superficial. Esta lesión se presenta en la niñez con un pico a los 12 años. El 90% de los Diabéticos tipo 2 la presentan (Hirschler y col., 2000).

Las complicaciones

La diabetes son las responsables de la mayor parte del gasto sanitario directo (hospitalizaciones, visitas ambulatorias, tratamiento farmacológico, tiras reactivas e instrumentos para la automonitorización), aunque al gasto social derivado de la enfermedad, las complicaciones contribuyen más a los costes indirectos que llevan asociados (pérdidas de productividad, jubilación anticipada, muerte prematura antes de la jubilación). Dentro de las complicaciones, son las cardiovasculares las que suponen un mayor gasto. Por otra parte, la diabetes presenta un coste intangible considerable por el estrés, dolor y ansiedad que la enfermedad comporta, y que puede reducir la calidad de vida, tanto de enfermos

como de familiares (Rubio y col. 1998). Tanto es así que el paciente diabético, en general, valora su calidad de vida sensiblemente peor que pacientes con otras patologías como asma o infección por VIH (Mata y col. 2002)

Agudas: Las complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus consisten en:

- **Hipoglucemia:** Para un diabético se define como cifra de glucemia menor de 60-70 mg/dL y las manifestaciones clínicas se expresan por síntomas autonómicos y neuroglucopénicos, tales como palidez, temblor, sudoración fría, desorientación, palpitaciones, irritabilidad; en casos severos puede llegar a la pérdida de conciencia, convulsiones y muerte. En lactantes y preescolares muchas veces la sintomatología no es clara. La hipoglucemia requiere intervención rápida, administración de líquidos azucarados si el paciente está consciente y capaz de deglutir. Idealmente estos líquidos deben ser sin proteínas ni grasas, para una absorción más rápida (Camejo y col., 2012).
- **Cetoacidosis Diabética:** Se caracteriza por intensificación de la tríada clásica de la enfermedad, a lo que se agrega deshidratación, vómitos, dolor abdominal, dificultad

respiratoria, con o sin compromiso de conciencia. El diagnóstico se confirma con una glucemia mayor de 250 mg/dL, pH menor a 7,3, bicarbonato menor de 15 mEq/L, cuerpos cetónicos positivos en sangre y orina (Camejo y col., 2012).

El tratamiento requiere de hospitalización y en algunos ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El edema cerebral es la complicación más grave de la Cetoacidosis y principal responsable de la mortalidad. Se presenta generalmente entre las 24 y 48 horas de evolución, se manifiesta por cefalea, náuseas, vómitos y compromiso sensorial y su tratamiento consiste en administrar manitol 0,5 a 1 g/kg por vía endovenosa en 15-20 minutos (Camejo y col., 2012).

Crónicas: Las complicaciones crónicas consisten en:

Microvasculares: Nefropatía, Retinopatía y Neuropatía diabética. La hiperglucemia afecta los vasos sanguíneos de los ojos, riñones y nervios provocando incapacidad y muerte. A nivel ocular se puede producir retinopatía, cataratas, glaucoma y ceguera. La Microalbuminuria es la primera manifestación de la nefropatía que puede conducir a albuminuria franca, Hipertensión Arterial e insuficiencia renal. La Neuropatía periférica o autonómica es la expresión de las alteraciones a nivel del sistema nervioso con la presencia de dolor y/o gastroparesia. Todas estas complicaciones requieren una detección temprana (Camejo y col., 2012).

El consenso de la Sociedad Internacional de Pediatría y Adolescencia (ISPAD) aconseja determinar Microalbuminuria anualmente en mayores de 11 años con 2 años de evolución de Diabetes y desde los 9 años con 5 años de duración. Para la detección de retinopatía se sugiere realizar fondo de ojo anual por oftalmólogo a partir de 5 años con Diabetes; la ADA recomienda además realizar esta evaluación a los tres años de evolución en pacientes con edad igual o mayor a 10 años (Camejo y col., 2012).

En relación a la detección precoz de neuropatía no existe evidencia que señale la edad en la cual iniciar la pesquisa y prevalece el criterio clínico. Se debe medir la presión arterial en cada visita médica utilizando el brazalete adecuado. Con respecto a la prevención de enfermedad macrovascular es necesario determinar el perfil lipídico a partir de los 12 años con control cada 5 años en caso de normalidad o anual a partir de los 2 años de edad frente a dislipidemia o antecedentes familiares de Enfermedad Cardiovascular (Camejo y col., 2012).

Si bien las complicaciones a nivel de miembros inferiores son raras en este grupo etario, debe realizarse revisión anual que incluya la prueba

del monofilamento, instruir al paciente sobre el calzado y el autocuidado (Camejo y col., 2012).

En la Diabetes tipo 2 las comorbilidades características del síndrome de resistencia a la insulina están comúnmente presentes al momento del diagnóstico, apareciendo tempranamente en el curso de la enfermedad, y requieren ser descartadas más tempranamente que en la Diabetes tipo 1 (Camejo y col., 2012).

Las complicaciones más comunes en la Diabetes tipo 2 en niños son (Camejo y col., 2012):

- La Microalbuminuria franca puede estar presente al momento del diagnóstico. Ha de ser evaluada al realizar el diagnóstico y luego anualmente.
- Hipertensión Arterial en cada evaluación médica. • Dislipidemia es una patología frecuente.
- Hígado graso no alcohólico al momento del diagnóstico y posteriormente anualmente.
- Irregularidades menstruales.
- Apnea obstructiva del sueño.

En las complicaciones macrovasculares el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV), aumenta con el grado de

hiperglucemia, ya que ésta provoca alteraciones vasculares que aceleran el proceso de aterosclerosis (Camejo y col., 2012).

Así mismo, la Hipertensión junto a la dislipidemia son factores de riesgo sinérgicos para el desarrollo de ECV. Dentro de los factores contribuyentes estarían además, los ácidos grasos no esterificados, la hiperinsulinemia, y la activación del sistema renina-angiotensina. La pubertad es un período de intensos cambios hormonales y metabólicos, los cuales también juegan un papel preponderante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas (Camejo y col., 2012).

Los pacientes con Diabetes tipo 2 en la infancia o la adolescencia presentan una alta prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en comparación a los diagnosticados en la edad adulta, lo que sugiere que las complicaciones cardiovasculares son más precoces y severas. La incidencia es variable en diferentes países, coincidiendo en todos, el incremento de su aparición, en edades más tempranas (Camejo y col., 2012).

En la DM1, la autoinmunidad es la base etiopatogénica, desencadenada por agentes ambientales, mientras que en la Diabetes tipo 2, la obesidad y los antecedentes familiares son factores de riesgo. El procedimiento diagnóstico es igual que en el adulto y las

diferencias entre tipo 1 y 2, se basan en las características del paciente, la historia clínica y los exámenes de laboratorio (Camejo y col., 2012).

c. Diabetes Gestacional:

La Diabetes pregestacional cada vez es más frecuente debido a las altas cifras de sobrepeso y obesidad en todo el mundo, en los últimos años la prevalencia global de Diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas, se detectan 1,5 millones de nuevos casos de Diabetes mellitus en un año. Esta epidemia afecta tanto a los países en vías de desarrollo como a los desarrollados, y se predice un mayor incremento para el año 2,025. En los últimos 10 años se ha incrementado el número de mujeres con Diabetes tipo 2 en edad reproductiva hasta en un 33% y el 70% de ellas en el rango de edad de 30 a 39 años (Arismendi, 2010).

En cuanto a la definición hoy día se considera Diabetes Gestacional a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable que no es diagnosticada como Diabetes preexistente durante su primera visita prenatal (Arismendi, 2010).

El impacto del diagnóstico de Diabetes Gestacional estriba en que este trastorno tiene inmediatas consecuencias para el desarrollo del embarazo e implicaciones a largo plazo, tanto para el recién nacido como para la madre. Existen una serie de razones para identificar a estas mujeres durante la gestación, entre las más destacadas se encuentran las siguientes (Camejo y col, 2012) :

- Los fetos tienden a presentar macrosomía, además de alteraciones tales como: hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, policitemia e hiperbilirrubinemia, lo que se traduce en una mayor morbimortalidad.
- Los recién nacidos tienen tendencia a la obesidad, dislipidemia y Diabetes en edad adulta.
- Las madres con DMG presentan una mayor incidencia de Diabetes en años posteriores: entre un 25 y un 70 % de ellas serán diabéticas al cabo de 25 años de seguimiento.

La prevalencia de este trastorno oscila entre 0,5 y el 16 %, en los países occidentales se presenta alrededor del 5% de los embarazos; estudios realizados en España por ejemplo hacen referencia a una prevalencia de hasta un 16 %. La prevalencia mundial de Diabetes Gestacional puede variar entre 1% y 14% de todos los embarazos dependiendo de la población estudiada y de los criterios de

diagnóstico utilizados. Se requieren de estudios analíticos para poder establecer la relación de Diabetes Gestacional y la presencia de Diabetes mellitus en los hijos de madres diabéticas (Camejo y col., 2012).

Los hijos de madre diabética tienen un mayor riesgo de Diabetes tipo 2 y de Enfermedad Coronaria en la edad adulta, encontrándose un aumento leve de los marcadores inflamatorios en el estado prediabético, en animales de experimentación. Si la madre tiene Diabetes mellitus insulino-dependiente, el riesgo de transmisión es del 2%, si el padre tiene Diabetes mellitus insulino-dependiente el riesgo es del 6%. La causa de la transmisión es poligénica, uno de los genes más encontrados es el de HLA-DQ en el cromosoma 6, pero se encuentran diversos genes en diferentes poblaciones. Ahora es posible identificar el riesgo desde el nacimiento con marcadores genéticos, los cuales son la base para futuras investigaciones (Camejo y col., 2012).

1.4.2. Productos naturales

La OMS y la Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas (FAO) recomiendan un consumo diario de al menos 400 g o 5 porciones de frutas y verduras para ayudar en la prevención de enfermedades crónicas tales como enfermedades del corazón, cáncer, diabetes y obesidad. (Rodriguez-Fragoso et al.,

2011). La ingesta de flavonoides encontrados en el vino, el té y varios alimentos vegetales se correlaciona inversamente con la mortalidad por enfermedad coronaria atribuido a la actividad antioxidante de sus compuestos polifenólicos, y la modificación oxidativa de lipoproteínas de baja densidad (LDL) como paso clave en la formación de una lesión aterosclerótica (Benito et al, 2002). Una revisión de Lakhanpal et al, 2007, reporta estudios que correlacionan inversamente la ingesta de quercetina y la concentración de colesterol en plasma, acción antiagregante plaquetaria e inhibición de la proliferación y migración de musculo liso aórtico, además de acciones implicadas en la prevención de las complicaciones de la diabetes como la inhibición de la aldosa reductasa, una enzima que convierte glucosa en sorbitol (su acumulación se relaciona a neuropatía, retinopatía y nefropatía).

1.4.3. *Sida rhombifolia* L. (Albornoz, 1997; Alverson, 1999).

Sida rhombifolia L. es una Planta perenne muy común en potreros o terrenos yermos. Se distribuye generalmente en forma de pequeños manchones. Es hospedera de un virus que le ocasiona la virosis de las malváceas, la cual es transmisible a algunos cultivos.

Etimología

Sida, antiguo nombre griego, usado por Linneo para designar un género de plantas. *Rhombifolia*, las hojas de las plantas jóvenes tienen una forma rómbica muy típica. Planta nativa del continente americano.

Características

Hierba anual o pequeño arbusto de 50cm a 1.50m de altura, con los tallos muy ramificados. Las [hojas] son a veces más anchas en medio, o un poco alargadas y los bordes con dientes.

Las flores son amarillas, parecen pequeñas campanitas escondidas entre las ramas, sus frutos se ven como farolitos con una punta y son verdes.

Originaria de regiones tropicales y subtropicales del mundo. Habita en climas cálidos, semicálidos y templados desde los 8 y los 2600msnm.

Se cultiva en huertos familiares, maleza en terrenos de cultivo, lotes baldíos, cerca de caseríos o en las calles, también crece a orillas de caminos asociada a vegetación no alterada o en zonas perturbadas de bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio y perennifolio, matorral xerófilo, bosque mesófilo de montaña, bosques de encino, de pino y mixto de encino-pino.

Toxicidad

Afecta el desarrollo normal, encarece o reduce la capacidad de producción agrícola, ganadera, forestal o acuícola de un ecosistema manejado por el hombre. Su nivel de toxicidad obtuvo un valor de 1g/kg para la dosis letal media de un extracto metanólico-acuoso, preparado a partir de las hojas y tallos de la planta.

Usos

- Se utiliza para tratar el dolor de dientes o de muelas.
- En casos de gingivitis.
- Se usa para las postemillas, para ello, colocan en el paladar una masita elaborada con las hojas, para que se sequen.
- Se recomienda para la bilis.
- Se ocupa para tratar la irritación del hígado y la hepatitis.
- Para el estómago se usa la infusión de las ramas cuando hay dolor, gastritis o úlceras estomacales.
- En problemas del tracto intestinal, como antidiarreico contra la disentería, se toman como agua común.
- Para padecimientos de la piel o que se manifiestan en ella, se utiliza el cocimiento de las ramas o las hojas para hacer lavados, o macerada para aplicar emplastos. Para granos o nacidos, el

macerado se mezcla con sebo de vaca y se sujeta con un trapo hasta que reviente y cicatrice.

- En relación con el pelo y cuero cabelludo, para tratar la caída del cabello, se hacen lavados con el cocimiento de las ramas o con las hojas molidas en agua; asimismo para que crezca, para tratar las canas, orzuela o caspa.
- En otro tipo de lesiones por accidente, se utiliza en lavados como desinfectante, en caso de heridas. Para piquetes de animales y como anticrotático.
- Es frecuente su uso como antipirético, es decir, para tratar la fiebre.
- También se usa para combatir padecimientos relacionados con el aparato respiratorio como: amigdalitis y úlceras en las amígdalas, asma, catarro, gripe y tos.
- Para problemas urinarios, se toma como agua común el cocimiento de las ramas; para el mal de orine y para los riñones.
- Se le emplea además para: blenorragia, esterilidad, acelerar el parto, hemorroides, epilepsia, nervios, agotamiento, debilidad en niños, para dar hambre, como antiinflamatorio, analgésico y para el dolor de cabeza.
- Es una planta de la cual se ha demostrado experimentalmente que la fracción alcaloidea, cuando contiene epinefrina, posee actividad

antibiótica y antiáscaris, además de que este compuesto es conocido como un buen expectorante.

- Se usa tradicionalmente en padecimientos infecciosos, en parasitosis y en algunos malestares de tipo respiratorio.
- Cura la diarrea y es tonificante y nutritiva.
- El poder de rejuvenecimiento de esta hierba se extiende a los sistemas nervioso, circulatorio y urinario. Tiene un efecto diurético y es útil en problemas urinarios, incluyendo cistitis.
- Al ser de refrigeración y astringente, se utiliza en las inflamaciones y trastornos de la coagulación también.

1.5. HIPÓTESIS

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

1.6. OBJETIVOS

Objetivo general:

] Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de

Sida rhombifolia L. (angulla) en ratas.

Objetivos Específicos:

- 1. Obtener el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).
- Realizar el estudio fitoquímico preliminar al extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).
- Evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratas.

II. METODOLOGÍA

2.1. Tipo y diseño de la investigación

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

2.2. Población y muestra

Población:

- Ratas albinas Cepa Holtzman, adquiridos del biotério del Instituto Nacional de Salud - INS Lima-Chorrillos

Muestra:

- 48 Ratas albinas machos Cepa Holtzman, de peso 180 ± 20 gramos, adquiridos del biotério del Instituto Nacional de Salud - INS Lima - Chorrillos.

2.2.1. Técnicas e instrumentos de investigación

2.2.1.1. Colecta de la muestra vegetal, obtención y estudio fitoquímico del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

2.2.1.1.1. Colecta de la muestra vegetal

Las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) fueron recolectadas en la Provincia de San Marcos del departamento de Cajamarca – Perú.

2.2.1.1.2. Obtención del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla)| (CYTED, 1995).

Para la preparación del extracto etanólico de *Sida rhombifolia* L. las hojas fueron seleccionadas y lavadas, posteriormente se les sometió a deshidratación, a 40 °C en un horno con aire circulante, luego el material seco, fue triturado en un molino eléctrico de cuchillas, hasta obtener un polvo fino, y se llevó a maceración con etanol a temperatura ambiente. Luego de 7 días se filtró y dicho filtrado se desecó a 40°C en estufa hasta peso constante. El residuo seco, fue denominado extracto etanólico, el cuál se conservó en un frasco de color ámbar a 4°C, luego éste residuo sirvió para realizar el estudio fitoquímico y ensayo farmacológico, previa reconstitución con agua destilada, utilizando como agente tensoactivo polisorbato de sodio 80° al 3% del volumen de la solución a preparar.

2.2.1.1.3. Estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) (Lock de Ugaz, 1994).

El estudio fitoquímico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. se realizó en los ambientes de laboratorio de farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Pedro, al cual se le aplicaron, las reacciones de Gelatina, tricloruro férrico, Dragendorff, Molisch, NaOH 10%, Vainillin sulfúrico, Liebermann, Shinoda y Ninhidrina, Para determinar cualitativamente la presencia y cantidad de metabolitos secundarios presentes en el extracto, utilizando la siguiente codificación: Ausencia (-), Poca cantidad (+), Regular Cantidad (++) , Abundante cantidad (+++).

2.2.1.2. Determinación del efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla). (Du Vigneaud y Karr, 1925; Arroyo y Cisneros, 2012).

Para la evaluación del efecto sobre el nivel de glucemia en ratas normales se utilizaron un total de 48 ratas albinas cepa Holtzmann machos, que fueron adquiridas del Instituto Nacional de Salud, con un peso promedio de 180 ± 20 gramos de peso corporal; las que fueron acondicionadas 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. La experimentación consistió en determinar el efecto de la planta en

ratas normales con carga de glucosa administrada vía oral (Test de Tolerancia a la glucosa) Según Du Vigneaud y Karr, 1925; Arroyo y Cisneros, 2012. Aleatoriamente se formaron seis grupos de ocho ratas cada grupo el primero recibió SSF 2 mL/kg, el 2° glibenclamida 05 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, todos los grupos recibieron glucosa 500 mg/kg por vía oral antes de aplicar los tratamientos, el parámetro evaluado fue la concentración de glucosa en sangre a los 0, 60 y 120 minutos, la sangre se obtuvo del apice de la cola y se utilizará un glucómetro digital ONE TOUCH ULTRA.

2.2.2. Procesamiento y análisis de la información.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se evaluó con el software estadístico SPSS. Las variables numéricas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión, media y desviación estándar, respectivamente. Posteriormente se efectuó un análisis de varianza (ANOVA), y múltiples comparaciones de Duncan con una significativa $p < 0,05$

III. RESULTADOS

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

Reacción de Identificación	Metabolito Secundario	Cantidad
Gelati	Taninos	+
Tricloruro férrico	Compuestos Fenólicos	+++
Dragendorff	Alcaloides	-
May	Alcaloides	+
Hidróxido de sodio	Quinonas	+
Alfa naftol	Glicósidos	-
Liebermann	Esteroides y triterpenos	+
Shino	Flavonoides	+++
Ninhidrina	Aminoácidos libres	-

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

Tabla 2. Valor medio del porcentaje de glucosa del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas

Tratamientos	Valores de glucosa mg/dL		
	0 min	60 min	120 min
Suero fisiológico 2 mL/Kg	96.38	127.63	119.38
Glibenclamida 5 mg/Kg	100.50	86.13	52.88
Insulina 4 UI/Kg	91.75	60.63	59.13
<i>Sida</i> 50 mg/Kg	89.88	99.38	95.00
<i>Sida</i> 250 mg/Kg	97.50	105.88	94.75
<i>Sida</i> 500 mg/Kg	99.88	99.13	90.88

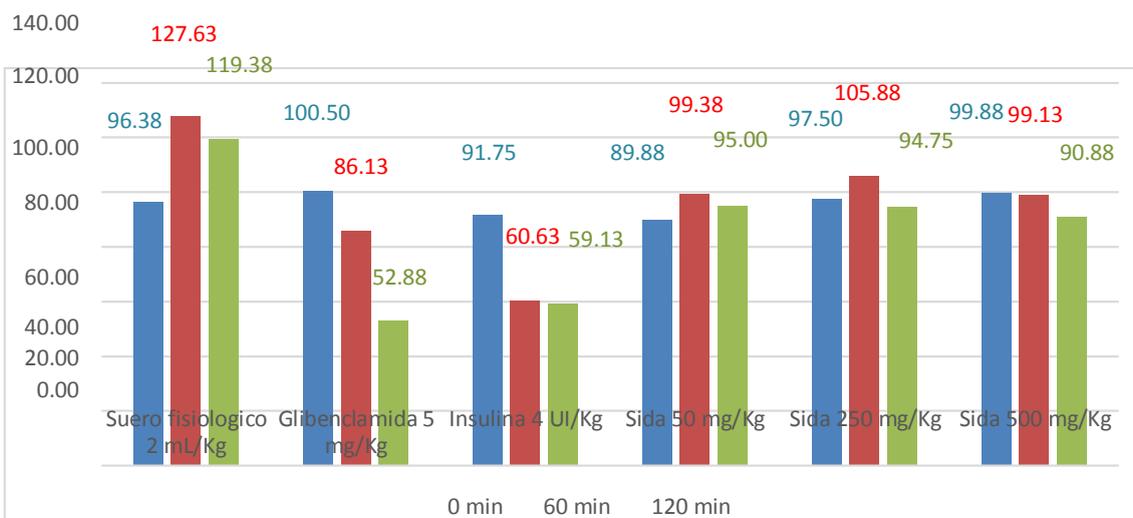


Figura 01. Valores medios de los niveles de glucosa al evaluar el efecto hipoglicemiante de la glucosa del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas.

Tabla 3. Porcentaje de inhibición de los tratamientos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas

Tratamientos	Porcentajes de inhibición de tratamientos		
	0 min	60 min	120 min
Suero fisiológico 2 mL/Kg	0	0	0
Glibenclamida 5 mg/Kg	-4.28	32.52	55.71
Insulina 4 UI/Kg	8.71	29.61	-11.82
Sida 50 mg/Kg	2.04	-63.92	-60.68
Sida 250 mg/Kg	-8.48	-6.54	0.26
Sida 500 mg/Kg	-2.44	6.38	4.09

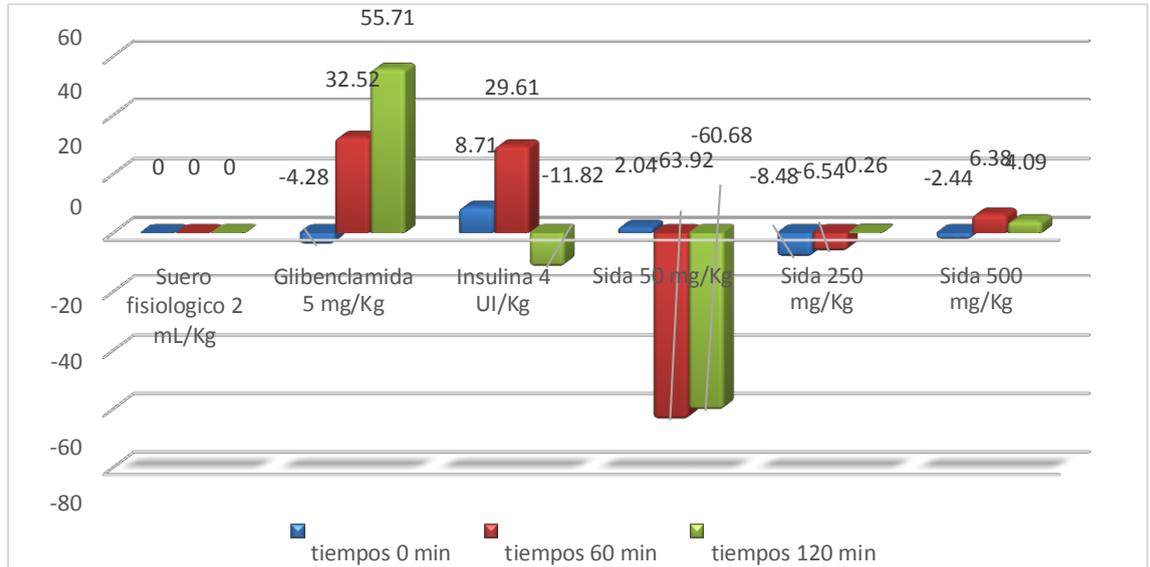


Figura 2. Porcentaje de inhibición de los tratamientos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

LA diabetes mellitus es uno de los más graves problemas de salud en el Perú, por tanto, es indispensable diagnosticar y establece medidas para prevenirla. Muchos estudios han demostrado que implementando cambios de estilo de vida es posible retrasar la aparición de esta enfermedad (Marcillas, 2008).

El estudio fitoquímico del extracto de la hoja de *Sida rhombifolia* L. evidencia la presencia de los metabolitos compuestos fenólicos y flavonoides en mayor cantidad (+++), y taninos, quinónas, alcaloides y esteroides triterpénicos en regular cantidad (++) . Los efectos observados podrían estar relacionados con la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides (rutina, isoquercitrina) (Hnatyszyn, 2002) (Tabla 1). Lo que se corrobora con el estudio de Navarro del 2004 con el extracto de *Phyllanthu. Sellowianus*.

Según la tabla 1 se observa que para el grupo control (SSF 2 mL/Kg), los valores promedios de los niveles al inicio fue de 96.38 mg/dL, alcanzando su valor máximo 127.63 mg/dL a los 60 minutos y disminuyendo sus valores a las 120 minutos (119.38 mg/dL); al comparar los valores alcanzados con los extractos de Sida a dosis de 50 mg/Kg se evidencia valores menores al control en los tiempos 0 minutos (89.88 mg/dL), 60 minutos (99.38 mg/dL) y 120 minutos (95 mg/dL). También es menor a dosis de 250 mg/Kg se evidencia valores menores al control en los tiempos 0 minutos (97.50 mg/dL), 60 minutos (105.88 mg/dL) y 120 minutos (94.75 mg/dL). Así mismo para dosis de 500 mg/Kg se evidencia valores menores al control en los tiempos 0 minutos (99.88 mg/dL), 60 minutos (99.13 mg/dL) y 120 minutos (90.88 mg/dL) (Tabla 2). Todos los valores

encontrados con los tratamientos de extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. se encuentran dentro de los parámetros normales de concentración de glucosa en sangre, según el test de tolerancia .

Los valores promedios obtenidos con los estándares farmacológicos como glibenclamida 5 mg/Kg se evidencia valores menores al control en los tiempos 0 minutos (100.50 mg/dL), 60 minutos (86.13 mg/dL) y 120 minutos (52.88 mg/dL) y con Insulina 4 UI/Kg se evidencia valores menores al control en los tiempos 0 minutos (91.75 mg/dL), 60 minutos (60.63 mg/dL) y 120 minutos (59.13 mg/dL), se evidenció valores inferiores a los 120 minutos, dando un efecto hipoglicémico muy por debajo de los valores normales según el test de tolerancia oral a la glucosa (Tabla 2).

Es posible explicar la normalización postprandial de la glucemia inducida por el extracto mediante el así llamado efecto “insulin-like” observado con ciertos flavonoides (Rizvi, 2001). La prevención de la diabetes, finalmente, puede estar relacionada con la capacidad de los flavonoides de disminuir el estrés oxidativo durante el proceso de lipoxidación por radicales libres (Yokosawa. 2002). Existen, además, estudios clínicos que implican a los flavonoides en la prevención de la diabetes aludiendo a sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antioxidantes y anticancerígenas (Knekt, 2002; Waltner, 2001). Sin embargo, queda por comprobarse si otros constituyentes, presentes en el extracto, pueden estar involucrados en los efectos observados.

El presente trabajo aporta evidencias sobre el efecto preventivo del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. a dosis de 500 mg/kg en ratas normales mantiene la glicemia dentro de los parámetros normales y con sobrecarga (test de tolerancia oral a la glucosa), se demuestra su eficacia al disminuir la glicemia en mayor porcentaje (6.38%; $p < 0.05$) a dosis de 500 mg/kg después de una hora de administración (Tabla 3).

Los resultados obtenidos permiten certificar y avalar el uso etnomédico de este producto natural frente al desencadenamiento de la patología diabética, además de ser una fuentes terapéuticas del reino vegetal constituye una alternativa viable, ya que es un recurso natural abundante en la sierra del Perú.

V. CONCLUSIONES

- Se obtuvo el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).
- Se realizó la marcha fitoquímica del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).L., permitiendo identificar los principales metabolitos flavonoides y compuestos fenólicos
- El extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) presenta mayor actividad antiinflamatoria en la dosis de 500 mg/kg, y con un mayor porcentaje de inhibición a los 60 minutos (6.3859, actividad atribuida a su contenido de flavonoides y compuestos fenólicos.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios de seguridad, que permitan aplicar este producto natural en investigaciones de tipo clínico.
- Se debe de realizar más estudios referentes al efecto hipoglicemiante utilizándose otros modelos experimentales.
- Una limitación de la presente investigación fue que no se pudo delimitar el nivel y mecanismo de acción del extracto etanólico de las hojas de *Sisa rhombifolia* L. eventos que recomendamos explorar en estudios posteriores

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albornoz, A. (1997). Medicina tradicional herbaria. Guía de fitoterapia. 3a edición. Instituto Farmacoterápico Latino S.A., Caracas.
- Alverson, W.S., B.A. Whitlock, R. Nyffler, C. Bayer & D.A. Baum. (1999). Phylogeny of the Malvales: evidence from ndhF sequence data. *Amer. J. Bot.* 86: 1474-1486.
- Arizmendi, J., Pertuz, V., Colmenares, A., Gómez, H.D., Palomo, T. (2010). Diabetes Gestacional Y Complicaciones Neonatales. *Revista Med*, 20(2), 50-60. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa.id>.
- Arroyo, J., Cisneros, B. (2012). Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. Primera Edición, Editorial Asdimor, Lima-Perú, 121-3.
- Asenjo, S., Muzzo, S., Pérez, V., Ugarte, F., Willshaw, M. (2007). Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chilena Pediatría*, 78(5), 534-541. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062007000500012.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD 2008). Guías de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Organización Panamericana de la Salud/ALAD. Recuperado de <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/dia-guia-alad>.
- Asociación Americana de Diabetes (ADA 2012). Diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus tipo 1. *Diabetes Care*, 35(1). Recuperado de http://www.intramed.net/userfiles/2012/file/guias_diabetes1.
- Asociación Americana de Diabetes (ADA 2014). La práctica clínica en el manejo de la Diabetes Mellitus. *Diabetes Práctica*, 5(2), 1-24. Recuperado de <http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/ADA.2014.esp>.
- 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.
- Berán, D., Atlan, C.C., Tapia, B., Martínez, A.J., Guadamuz, A. (2007). Protocolo de evaluación rápida sobre el acceso a la insulina en Nicaragua: Resultados del estudio RAPIA. *Diabetes Voice*. Brussels, 52(4), 38-40. Recuperado de https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_572_es
- Camejo, M., García, A., Rodríguez, E., Carrizales, E., Chique, J. (2012). Guía Clínica Práctica en Diabetes Mellitus. Visión epidemiológica de Diabetes Mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(1), 2-4. Recuperado de <http://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2015/07/revista-svem-vol-10-2>.
- Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC 2002). Hoja informativa nacional sobre Diabetes. Recuperado de <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfsspanish>.
- Cepedano, D.A., Barreiro, C.J., Pombo, A.M. (2005). Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2,001-2,002). *Revista Española de Pediatría*, 62(2) ,123-7. Recuperado de <http://www.analesdepediatria.org/es/incidencia-caracteristicas-clinicas-almanifestarse/articulo/13071308/>.

- Coelho de Souza, G.; Haas, A. P. S., von Poser, G. L.; Schapoval, E. E. S.; 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. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. (1995). Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. *Manual de técnicas de investigación*, 220.
- Davis S y Granner D. (2003). Insulina, hipoglicemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10º edición. México: Mc Graw Hill Interamericana. p. 1697 – 1733
- 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.
- Federación Internacional de Diabetes (FID 2013). Atlas de la Diabetes de la FID. (6). Recuperado de https://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.
- Guevara, M., y Ocampo, E. (1,989). Diabetes Mellitus Tipo 1. Cuadro clínico de Diabetes. Managua.

- Hirschler, V., Preiti, M.C., Caamaño, A., Jadzinski, M. (2000). Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. *Revista Argentina de Pediatría*, 98(6), 382. Recuperado de <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2000/382>.
- Jarquín, L. (14 de noviembre de 2013). Más niños con diabetes en Nicaragua. *El Nuevo Diario*. Recuperado de <http://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/301988-mas-ninos-diabetes-nicaragua>.
- Lakhanpal P, Rai DK. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37.
- Le Marchand-Brustel Y. Molecular mechanisms of insulin action in normal and insulin-resistant status. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 107, 126-32. 1999.
- Licea, P.M., Bustamante, M.L., Lemane, M. (2008). Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes: aspectos clínico-epidemiológicos, patogénicos y terapéuticos. *Revista Cubana de Endocrinología*, 19(1), 2-4. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532008000100007&lng=es.
- Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación Fitoquímica. Métodos de estudios de productos naturales*. 2º Edición. Lima: Fondo Editorial PUCP.
- Longo, D.L., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (2012). *Harrison principios de medicina interna*. 2(18). México: McGraw-Hill.
- Marcillas, g., Gómez, f., Rodrigo, J. (2008). Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus conceptos actuales. *Rev. Endocrinología*, 10(2), 63-68.
- 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. 2002; 6:511-20

- Macedo, S. F., Moura, M. F., Bandeira, N. P., Soares, A. C., Freire, R. W., Coelho, M. M. (2010). Factores de Riesgo Para Diabetes Mellitus Tipo 2 en Niños. Revista Latinoamericana Scielo, 18(5):1-3. Recuperado de http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n5/es_14.
- Organización Panamericana de Salud. Iniciativa Centroamericana de Diabetes (CAMDI 2010). Encuesta de Diabetes, Hipertensión y Factores de riesgo de enfermedades crónicas. Nicaragua: OPS. Recuperado de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16709&Itemid
- Rodriguez-Fragoso L, Martínez-Arismendi J, Orozco-Bustus D, Reyes Esparza 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. 2003; 14(3):140-144.
- Rubio JA, Alvarez J. (1988). Costes económicos de la diabetes mellitus: revisión crítica y valoración coste-eficacia de las estrategias para su reducción. Ate Primaria. 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 JA, et al., (2004). **Applying the WHO STEPS approach in a resource-limited country: the Cameroon Burden of Diabetes Study. Diabetologia.**
- 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.

- Vélez, O. (2008). Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: abordaje integral. Programa de educación continúa en pediatría, 7(3), 1-12. Recuperado de https://scp.com.co/precop-old/precop_files/modulo_7_vin_3/dibetes_mullitis.
- Villalobos, J., Hernández, W., Maulino, N., Gáffaro, L., García, M., Merino, (...) Bolívar, M. (2004). Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Experiencia de la unidad de Diabetes del Hospital de niños “J. M. de los Ríos”. Revista Venezolana Endocrinología Metabólica, 2(1), 18-23. Recuperado de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102004000100006
- Villalobos, B. (2009). Lactancia exclusiva y evolución del peso y talla corporal de preescolares fronterizos. Recuperado de <http://www.uacj.mx/ICB/redcib/Publicaciones/Tesis%20Licenciatura/Nutrici%C3%B3n/Lactancia%20exclusiva%20y%20evoluci%C3%B3n%20del%20pe>
- Villavicencio Núñez, Marino. (1995). Mecanismos moleculares y bioquímicos de la acción de la insulina. La diabetes mellitus y los avances en su tratamiento. Editorial Buenaventura. Perú.
- 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.** Baron, P.F., y Márquez, E. (2010). Diabetes Tipo 2 en niños y adolescentes. Revista Medicina Interna de México, 26(1), 36-47. Recuperado de http://www.cmim.org/boletin/pdf2010/MedIntContenido01_09.

Zambrana, K. (2013). Comportamiento Clínico-Epidemiológico y Control Metabólico de los pacientes con debut de Diabetes Mellitus del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Managua.

VIII. ANEXOS Y APÉNDICES

Anexo 01. Datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas.

Nro	Tratamientos	Valores de glucosa mg/dL		
		0 min	60 min	120 min
1	Suero fisiologico 2 mL/Kg	103	111	116
2	Suero fisiologico 2 mL/Kg	96	134	126
3	Suero fisiologico 2 mL/Kg	100	130	122
4	Suero fisiologico 2 mL/Kg	89	171	158
5	Suero fisiologico 2 mL/Kg	93	119	105
6	Suero fisiologico 2 mL/Kg	97	125	117
7	Suero fisiologico 2 mL/Kg	101	123	112
8	Suero fisiologico 2 mL/Kg	92	108	99
9	Glibenclamida 5 mg/Kg	99	78	37
10	Glibenclamida 5 mg/Kg	106	93	67
11	Glibenclamida 5 mg/Kg	97	96	63
12	Glibenclamida 5 mg/Kg	100	85	49
13	Glibenclamida 5 mg/Kg	101	87	54
14	Glibenclamida 5 mg/Kg	99	73	41
15	Glibenclamida 5 mg/Kg	100	87	62
16	Glibenclamida 5 mg/Kg	102	90	50
17	Insulina 4 UI/Kg	88	55	40
18	Insulina 4 UI/Kg	90	39	42
19	Insulina 4 UI/Kg	99	51	51
20	Insulina 4 UI/Kg	90	99	98
21	Insulina 4 UI/Kg	92	43	50
22	Insulina 4 UI/Kg	90	44	50
23	Insulina 4 UI/Kg	89	54	47
24	Insulina 4 UI/Kg	96	100	95
25	Sida 50 mg/Kg	92	104	98
26	Sida 50 mg/Kg	89	93	93
27	Sida 50 mg/Kg	90	97	93
28	Sida 50 mg/Kg	88	101	97
29	Sida 50 mg/Kg	89	95	98
30	Sida 50 mg/Kg	92	102	96
31	Sida 50 mg/Kg	88	103	95
32	Sida 50 mg/Kg	91	100	90
33	Sida 250 mg/Kg	91	108	94
34	Sida 250 mg/Kg	100	85	92

35	Sida 250 mg/Kg	102	107	107
36	Sida 250 mg/Kg	100	102	97
37	Sida 250 mg/Kg	96	113	91
38	Sida 250 mg/Kg	98	116	88
39	Sida 250 mg/Kg	91	111	90
40	Sida 250 mg/Kg	102	105	99
41	Sida 500 mg/Kg	99	112	90
42	Sida 500 mg/Kg	102	93	100
43	Sida 500 mg/Kg	100	101	84
44	Sida 500 mg/Kg	101	99	95
45	Sida 500 mg/Kg	96	95	90
46	Sida 500 mg/Kg	102	90	92
47	Sida 500 mg/Kg	98	106	91
48	Sida 500 mg/Kg	101	97	85

Anexo 02. Estadística descriptiva de los datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas a cero minutos.

<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
Media	96.38	100.50	91.75	89.88	97.50	99.88
Error típico	1.71	0.94	1.35	0.58	1.58	0.74
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
Coficiente 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 03. Estadística descriptiva de los datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas a 60 minutos.

<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
Media	127.63	86.13	60.63	99.38	105.88	99.13
Error típico	6.93	2.68	8.71	1.40	3.37	2.53
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 04. Estadística descriptiva de los datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas a 120 minutos.

<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
Media	119.38	52.88	59.13	95.00	94.75	90.88
Error típico	6.32	3.79	8.28	1.00	2.17	1.82
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 05. Análisis de varianza (ANOVA) de los datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas a cero minutos.

<u>RESUMEN</u>				
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 2 mL/kg	8	771	96.375	23.41071
Glibenclamida 5				
mg/kg	8	804	100.5	7.142857
Insulina 4 UI/Kg	8	734	91.75	14.5
Sida 50 mg/kg	8	719	89.875	2.696429
Sida 250 mg/kg	8	780	97.5	20
Sida 500 mg/kg	8	799	99.875	4.410714

<u>ANÁLISIS DE VARIANZA</u>						
<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	745.854167	5	149.170833	12.40322	2.04E-07	2.43769264
Dentro de los grupos	505.125	42	12.0267857			
Total	1250.97917	47				

Anexo 06. Análisis de varianza (ANOVA) de los datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas a 60 minutos.

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 2 mL/kg	8	1021	127.625	384.5536
Glibenclamida 5 mg/kg	8	689	86.125	57.26786
Insulina 4 UI/Kg	8	485	60.625	606.5536
Sida 50 mg/kg	8	795	99.375	15.69643
Sida 250 mg/kg	8	847	105.875	90.98214
Sida 500 mg/kg	8	793	99.125	51.26786

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	19731.6667	5	3946.33333	19.62827	4.88E-10	2.43769264
Dentro de los grupos	8444.25	42	201.053571			
Total	28175.9167	47				

Anexo 07. Análisis de varianza (ANOVA) de los datos obtenidos al evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas a 120 minutos.

RESUMEN				
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 2 mL/kg Glibenclamida	8	1021	127.625	384.5536
5 mg/kg Insulina 4	8	689	86.125	57.26786
UI/Kg	8	485	60.625	606.5536
Sida 50 mg/kg	8	795	99.375	15.69643
Sida 250 mg/kg	8	847	105.875	90.98214
Sida 500 mg/kg	8	793	99.125	51.26786

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	19731.6667	5	3946.33333	19.62827	4.88E-10	2.43769264
Dentro de los grupos	8444.25	42	201.053571			
Total	28175.9167	47				

Anexo 08. Toma de muestra de sangre del ápice de la cola de la rata para determinar los niveles de glucosa al evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. en ratas.

