

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA



**EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO
DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE
Lactuca sativa L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS
DIABÉTICOS**

Tesis para optar el Título Profesional de
QUÍMICO FARMACÉUTICO Y BIOQUÍMICO

TESISTA: BACH. Chiara Avellaneda, Luis Manuel

ASESOR: Mg. QF. Martínez Cortez, Ysabel

Lima – Perú

2022

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación se lo dedico, en primer lugar y en especial a mis padres, como también a todos mis seres queridos que se encuentran presentes física y espiritualmente.

AGRADECIMIENTO

La realización de este trabajo de investigación no hubiese sido posible sin la asesoría profesional de la Mg. QF. Ysabel Martínez Cortez, a ella mi más sincero agradecimiento, como también agradezco a todos los profesionales docentes de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, que con su tiempo y conocimientos me brindaron su apoyo.

ABREVIATURAS

IDF	Federación Internacional de Diabetes
ADA	Asociación de Diabetes Americana
OECD	Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos
DT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
MODY	Diabetes de Inicio en la Madurez de la Juventud
LADA	Diabetes Autoinmune Latente de Adultos
DKA	Cetoacidosis Diabética
FBG	Glucosa Sanguínea en ayunas
IFG	Glucemia en Ayunas Deteriorada
IGT	Tolerancia a la Glucosa Deteriorada
OGTT	Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
HbA1c	Prueba de Hemoglobina Glucosilada

INDICE

ACTA DE SUSTENTACION

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ABREVIATURAS

INDICE

INDICE DE FIGURAS

INDICE DE TABLAS

INDICE DE ANEXOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCION

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1. Descripción de la Realidad Problemática	1
1.2. Formulación del Problema	6
1.2.1. Problema General.....	6
1.2.2. Problemas Específicos	6
1.3. Objetivos.....	7
1.3.1. Objetivo General	7
1.3.2. Objetivos Específicos	7
1.4. Justificación	7

CAPITULO II: MARCO TEORICO	9
2.1. Antecedentes del Estudio	9
2.1.1. Antecedentes Nacionales	9
2.1.2. Antecedentes Internacionales.	11
2.2. Bases Teóricas	22
2.3. Formulación de Hipótesis.	137
2.3.1. Hipótesis General	137
2.3.2. Hipótesis Específicas.....	137
2.4. Variables.....	137
2.4.1. Operacionalización de Variables.	138
2.5. Marco Conceptual.....	140
CAPITULO III: METODOLOGIA	142
3.1. Tipo de Estudio.....	142
3.2. Nivel.....	142
3.3. Diseño	142
3.4. Población.....	143
3.5. Muestra.....	143
3.5.1. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	143
3.5.2. Técnicas de Procesamiento y Análisis de Datos	143
3.6. Parte Experimental	145
3.6.1. Materiales, Instrumentos y Equipos.....	145
3.6.2. Reactivos y Agentes Químicos	146
3.6.3. Recolección de Material Vegetal	147
3.6.4. Identificación Taxonómica	148
3.6.5. Tratamiento del Material Vegetal	148
3.6.6. Extracción	150
3.6.7. Experiencia Fitoquímica	151
3.6.7.1. Prueba de Solubilidad.....	151
3.6.7.2. Análisis Fitoquímico Cualitativo	153
3.6.8. Experiencia Farmacológica	159
3.6.8.1. Determinación de la Toxicidad Oral Aguda (DL ₅₀).....	159
3.6.8.2. Determinación del Efecto Hipoglucemiante	160

CAPITULO IV: PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	172
4.1. Presentación de Resultados.....	172
4.2. Contrastación de Hipótesis.....	209
4.3. Discusión de Resultados	210
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	214
5.1. Conclusiones.....	214
5.2. Recomendaciones	215
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	217

INDICE DE FIGURAS

Figura N° 1: Número total de adultos con diabetes (20-79 años).

Figura N° 2: Número total estimado de adultos (20-79 años) que viven con diabetes, 2017.

Figura N° 3: Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región en 2017 y 2045 (20-79 años).

Figura N° 4: Prevalencia de personas con diabetes por edad y sexo, 2017.

Figura N° 5: Carbohidratos.

Figura N° 6: Ecuación química fotosintética.

Figura N° 7: Aldosas y Cetosas.

Figura N° 8: Monosacáridos.

Figura N° 9: Estructura de monosacáridos y epímeros.

Figura N° 10: Metabolismo de glucosa.

Figura N° 11: Respuesta normal al ayuno.

Figura N° 12: Secreción de insulina.

Figura N° 13: Respuesta fisiológica y conductual a la hiperglucemia.

Figura N° 14: Desórdenes de glucemia: Tipos etiológicos y etapas clínicas.

Figura N° 15: Patogénesis de diabetes mellitus tipo 1.

Figura N° 16: Patogénesis de diabetes mellitus tipo 2.

Figura N° 17: Patofisiología de DT2.

Figura N° 18: Estructura general de Sulfonilureas.

Figura N° 19: Mecanismo pancreático de Sulfonilureas.

Figura N° 20: Estructura química de Glibenclamida.

Figura N° 21: Mecanismo de acción de los inhibidores del
cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2).

Figura N° 22: Fitoquímicos importantes para el manejo de DM.

Figura N° 23: Fitoquímicos importantes para el manejo de DM.
(continuación).

Figura N° 24: Estructura química base de fenoles.

Figura N° 25: Estructura química de flavonoides.

Figura N° 26: Estructura química de taninos.

Figura N° 27: Diferentes métodos de extracción se muestran de izquierda a
derecha: Extracción en frío, extracción con solvente, extracción
de fluidos supercríticos (SFE), extracción asistida por microondas
(MAE).

Figura N° 28: *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Figura N° 29: Esqueleto estructural de Triterpenoides.

Figura N° 30: Esqueleto estructural de cucurbitacinas A, B, C y D.

Figura N° 31: Esqueleto estructural de cucurbitacinas E, I, J y K.

Figura N° 32: Quercetina 3-O- glucósido; R = OH.

Figura N° 33: Kaempferol.

Figura N° 34: Kaempferol-3-O-glucósido; R = H.

Figura N° 35: Apigenina 7-O-(6''-O-p-cumarilglucósido).

Figura N° 36: Apigenina 8-C-βD-glucopiranósido (Vitexin).

Figura N° 37: Apigenina 6-C-βD-glucopiranósido (Isovitexin).

Figura N° 38: Vitexin-6-(4-hidroxi-1-etilbenceno) - Cucumerina A.

Figura N° 39: Isovitexin-8-(4-hidroxi-1-etilbenceno) - Cucumerina B.

Figura N° 40: Estructura base de algunos Glucósidos-C de flavona acilada.

Figura N° 41: *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Figura N° 42: β - caroteno.

Figura N° 43: Lactucaxantina.

Figura N° 44: Modelos de estudios in vitro de diabetes.

Figura N° 45: Modelos de estudios in vivo de diabetes.

Figura N° 46: Resumen de modelos animales empleados en estudios sobre DM.

Figura N° 47: Estructura química del Aloxano.

Figura N° 48: Reacciones de ciclismo redox con presencia de agentes reductores.

Figura N° 49: Invernadero "Súper Pepón" (UNALM).

Figura N° 50: Parcelas de producción de hortalizas.

Figura N° 51: Campo ferial (UNALM).

Figura N° 52: Maceración del material vegetal.

Figura N° 53: Prueba de solubilidad.

Figura N° 54: Prueba de solubilidad.

Figura N° 55: Marcha fitoquímica.

Figura N° 56: Marcha fitoquímica.

Figura N° 57: Cromatografía en Capa Fina.

Figura N° 58: Cromatografía en Capa Fina.

Figura N° 59: Agrupación de animales experimentales.

Figura N° 60: Determinación de peso corporal.

Figura N° 61: Medición de glucemia, previa a la inducción.

Figura N° 62: Administración de aloxano monohidrato.

Figura N° 63: Administración de aloxano monohidrato.

Figura N° 64: Preparación de tratamiento control positivo.

Figura N° 65: Preparación de tratamiento experimental.

Figura N° 66: Administración de tratamientos.

Figura N° 67: Administración de tratamientos.

Figura N° 68: Resultados de la prueba de solubilidad (extracto de pepinillo).

Figura N° 69: Resultados de la prueba de solubilidad (extracto de pepinillo).

Figura N° 70: Resultados de la prueba de solubilidad (extracto de lechuga).

Figura N° 71: Resultados de la prueba de solubilidad (extracto de lechuga).

Figura N° 72: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Figura N° 73: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Figura N° 74: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Figura N° 75: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Figura N° 76: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Figura N° 77: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Figura N° 78: Cromatografía en capa fina de metabolitos del extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Figura N° 79: Cromatografía en capa fina de metabolitos del extracto etanólico seco de hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Figura N° 80: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 0, de los grupos de estudio.

Figura N° 81: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 1, de los grupos de estudio.

Figura N° 82: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 7, de los grupos de estudio.

Figura N° 83: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 14, de los grupos de estudio.

Figura N° 84: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 21, de los grupos de estudio.

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Clasificación de carbohidratos.

Tabla N° 2: Ejemplos de algunos azúcares Aldo y Ceto.

Tabla N° 3: Hormonas reguladoras de glucosa en sangre.

Tabla N° 4: Alteración de la homeostasis de la glucosa.

Tabla N° 5: Clasificación etiológica de DM y designación previa.

Tabla N° 6: Características clínicas de pacientes con DT1 y DT2.

Tabla N° 7: Algunas causas de resistencia a la insulina.

Tabla N° 8: Criterios para diagnosticar DM.

Tabla N° 9: Valores diagnósticos para DM y otras categorías de hiperglucemia.

Tabla N° 10: Resumen de métodos diagnósticos para DM.

Tabla N° 11: Tipos y modelos de acción de insulina.

Tabla N° 12: Algunos tipos de agentes hipoglucemiantes orales.

Tabla N° 13: Mecanismos de acción de algunos tipos de agentes hipoglucemiantes orales.

Tabla N° 14: Eficacia de algunos tipos de agentes hipoglucemiantes orales.

Tabla N° 15: Distribución recomendada de nutrientes para pacientes diabéticos.

Tabla N° 16: Clasificación de alimentos para DM.

Tabla N° 17: Objetivos óptimos para control glucémico, lipídico y de la presión sanguínea en personas diabéticas.

Tabla N° 18: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM.

Tabla N° 19: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM (continuación 1).

Tabla N° 20: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM (continuación 2).

Tabla N° 21: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM (continuación 3).

Tabla N° 22: Tipo de terpenoides según el número de unidades de isopropeno.

Tabla N° 23: Disolventes utilizados para la extracción de compuestos activos.

Tabla N° 24: Reacciones de coloración y precipitación para presencia de alcaloides.

Tabla N° 25: Diferentes adsorbentes utilizados en TLC, para separar diversos compuestos.

Tabla N° 26: Composición nutricional de *Cucumis.sativus* L.

Tabla N° 27: Metabolitos secundarios en la pulpa del fruto de *Cucumis sativus* L.

Tabla N° 28: Composición nutricional de la lechuga (*Lactuca sativa* L.), por 100 g de porción comestible.

Tabla N° 29: Lista de solventes usados en la prueba de solubilidad realizada, al extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Tabla N° 30: Lista de pruebas realizadas en la marcha fitoquímica, al extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Tabla N° 31: Resultados de la prueba de solubilidad para el extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Tabla N° 32: Resultados de la prueba de solubilidad para el extracto etanólico seco de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Tabla N° 33: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Tabla N° 34: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Tabla N° 35: Factor de retención (R_f) del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), individualizado para cada especie.

Tabla N° 36: Relación entre el color de la mancha y la estructura del flavonoide presente, en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Tabla N° 37: Relación entre el color de la mancha y la estructura del flavonoide presente, en el extracto etanólico de hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Tabla N° 38: Resultados de la prueba de toxicidad oral aguda para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Tabla N° 39: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 0, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 40: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 0, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 41: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 0, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 42: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 1, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 43: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 1, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 44: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 1, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 45: Porcentajes de reducción y normalización de nivel glucémico al día 1, de los tratamientos control y experimentales.

Tabla N° 46: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 7, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 47: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 7, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 48: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 7, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 49: Porcentajes de reducción y normalización de nivel glucémico al día 7, de los tratamientos control y experimentales.

Tabla N° 50: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 14, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 51: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 14, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 52: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 14, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 53: Porcentajes de reducción y normalización de nivel glucémico al día 14, de los tratamientos control y experimentales.

Tabla N° 54: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 21, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 55: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 21, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 56: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 21, en los grupos control y experimentales.

Tabla N° 57: Porcentajes de reducción y normalización de nivel glucémico al día 21, de los tratamientos control y experimentales.

Tabla N° 58: Efecto de los tratamientos control y experimentales sobre el nivel glucémico de ratones diabéticos aloxanizados, después de un tratamiento prolongado de 21 días.

INDICE DE ANEXOS

Anexo N° 1: Matriz de Consistencia.

Anexo N° 2: Testimonio Fotográfico.

Anexo N° 3: Determinación taxonómica de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y
Lactuca sativa L. (lechuga).

Anexo N° 4: Validación de Instrumentos de Recolección de Datos.

RESUMEN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en casi todos los países y la carga continúa aumentando, especialmente en los países en desarrollo. Las intervenciones de tratamiento actuales se han visto obstaculizadas por inconvenientes como los altos costos, la inaccesibilidad y los posibles efectos adversos. Por lo tanto, es necesario evaluar las plantas medicinales por sus efectos farmacológicos para apoyar los medicamentos existentes en el tratamiento de la diabetes. El presente estudio, se realizó para evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) en ratones diabéticos. La presente investigación tuvo como objetivo, investigar el efecto del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) sobre el nivel de glucemia. El método se ejecutó, iniciando con la preparación del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), en cantidad suficiente para administrarlo, entre los días previstos de duración del experimento. Se emplearon para el experimento farmacológico, ratones albinos cepa Holtzman de ambos sexos con un peso entre 120-170g; los ratones se agruparon, en seis grupos de seis miembros cada grupo, para estudiar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico. La diabetes fue inducida, por una inyección intraperitoneal única de aloxano monohidrato en solución, a dosis 180 mg / kg. Luego se midieron los niveles de glucemia, antes (día 0), durante (días 1, 7 y 14) y al final (día 21) del experimento farmacológico. La marcha fitoquímica, se realizó mediante procedimientos químicos estandarizados y el estudio de toxicidad oral aguda se realizó según las directrices 425 de la OCDE. Los resultados se analizaron utilizando ANOVA a una vía, seguido de la prueba post-hoc de Tukey HSD para comparaciones múltiples, con un valor de significancia de ($P < 0.05$). Los resultados expresaron, que el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), presentó un efecto reductor del nivel

glucémico en ratones diabéticos. El extracto etanólico a dosis (300 mg / kg, 600 mg / kg y 900 mg / kg) mostró disminución significativa en el nivel glucémico, al día (1, 7, 14 y 21). La dosis 900 mg / kg del extracto etanólico presentó la mayor eficacia en la reducción glucémica, en comparación con las otras 2 dosis; pero no llegó a tener la mayor eficacia en esta tarea, con respecto a lo producido por el fármaco estándar glibenclamida. El efecto hipoglucemiante observado podría estar asociado con los fitoquímicos presentes en este extracto vegetal. Los resultados del análisis fitoquímico preliminar indicaron que alcaloides, flavonoides, taninos, quinonas, glicósidos cardíacos y saponinas; se presentaron con mayor intensidad en el extracto etanólico de ambas especies vegetales. También se observó, que el extracto etanólico no mostró toxicidad oral aguda a una dosis de 3000 mg / kg. En conclusión, el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus L.* (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa L.* (lechuga) presenta efecto hipoglucemiante, en ratones diabéticos inducidos por aloxano.

Palabras claves: Hipoglucemiante, *Cucumis sativus L.*, *Lactuca sativa L.*, aloxano, in vivo.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases in almost all countries and the burden continues to increase, especially in developing countries. Current treatment interventions have been hampered by inconveniences such as high costs, inaccessibility and possible adverse effects. Therefore, it is necessary to evaluate medicinal plants for their pharmacological effects to support existing medications in the treatment of diabetes. The present study was carried out to evaluate the hypoglycemic effect of the ethanolic extract of the fruit of *Cucumis sativus* L. (pickle) and leaves of *Lactuca sativa* L. (lettuce) in diabetic mice. The objective of this research was to investigate the effect of the ethanolic extract of the fruit of *Cucumis sativus* L. (pickle) and leaves of *Lactuca sativa* L. (lettuce) on the blood glucose level. The method was executed, beginning with the preparation of the ethanolic extract of the fruit of *Cucumis sativus* L. (pickle) and leaves of *Lactuca sativa* L. (lettuce), in sufficient quantity to administer it, between the expected days of the experiment. Albino mice Holtzman strain of both sexes weighing between 120-170g were used for the pharmacological experiment; the mice were grouped, in six groups of six members each group, to study the hypoglycemic effect of the ethanolic extract. Diabetes was induced, by a single intraperitoneal injection of alloxan monohydrate in solution, at a dose of 180 mg / kg. Blood glucose levels were then measured, before (day 0), during (days 1, 7 and 14) and at the end (day 21) of the pharmacological experiment. Phytochemical gait was performed by standardized chemical procedures and the study of acute oral toxicity was performed according to OECD guidelines 425. The results were analyzed using one-way ANOVA, followed by the post-hoc Tukey HSD test for multiple comparisons, with a significance value of ($P < 0.05$). The results expressed that the ethanolic extract of the fruit of *Cucumis sativus* L. (pickle) and leaves of *Lactuca sativa* L. (lettuce), presented a reducing effect of the glycemic level in diabetic mice. The ethanolic extract at doses (300 mg / kg, 600 mg / kg and 900 mg / kg) showed a significant

decrease in the glycemic level, per day (1, 7, 14 and 21). The 900 mg / kg dose of the ethanol extract showed the highest efficacy in glycemic reduction, compared to the other 2 doses; but this not had the greatest efficacy in this task, with respect to what is produced by the standard drug glibenclamide. The observed hypoglycemic effect could be associated with the phytochemicals present in this plant extract. The results of the preliminary phytochemical analysis indicated that alkaloids, flavonoids, tannins, quinones, cardiac glycosides and saponins; they were presented with greater intensity in the ethanolic extract of both plant species. It was also observed that the ethanol extract did not show acute oral toxicity at a dose of 3000 mg / kg. In conclusion, the ethanolic extract of the fruit of *Cucumis sativus* L. (pickle) and leaves of *Lactuca sativa* L. (lettuce) has an hypoglycemic effect, in diabetic mice induced by alloxan.

Key words: Hypoglycemic, *Cucumis sativus* L., *Lactuca sativa* L., alloxan, in vivo.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos, caracterizados por hiperglucemia persistente debido a la alteración del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas; relacionados con la disminución de secreción o resistencia a la insulina. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de esta, con frecuencia coexisten en los mismos individuos (Ozougwu et al, 2013), las dos formas más comunes de DM son: DM tipo 1 (DT1) y DM tipo 2 (DT2). Sin embargo, hay otras formas raras de diabetes que se heredan directamente; los factores predisponentes asociados con la DM incluyen: Los cambios en el estilo de vida asociados con la urbanización, la dieta, la obesidad, la inactividad física, entre otros. La edad, el origen étnico, los antecedentes de diabetes gestacional y los antecedentes familiares de DT2, también son determinantes principales en la aparición de diabetes (Skyler, 2017). A pesar de la amplia gama de agentes terapéuticos diseñados para combatir la hiperglucemia, las proyecciones estadísticas siguen siendo alarmantes y la estabilidad de las comunidades se ve amenazada. Por lo tanto, se necesitan urgentemente estrategias alternativas a las opciones farmacológicas actuales de manejo de la DM, para controlar este problema de salud global. El reino vegetal se ha convertido, en un objetivo para la búsqueda de compuestos biológicamente activos para el manejo complementario y alternativo de DM; el efecto que producen estas especies vegetales al consumirse, puede retrasar el desarrollo de complicaciones diabéticas y corregir las anomalías metabólicas (Singh, 2014). La medicina fitoquímica en el Perú, ha atraído poca atención en la investigación y el desarrollo de fármacos modernos, se ha hecho un pobre esfuerzo para mejorar el papel de la práctica de la medicina herbal e identificar los efectos secundarios que pueden estar asociados con el uso de medicamentos a base de hierbas. Como resultado, se ha convertido en imperativo realizar investigaciones sobre especies vegetales, para descubrir la efectividad de las drogas que estas poseen, en beneficio de la población peruana y mundial, así como descartar la droga ineficaz, tóxica e inútil.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la Realidad Problemática

Para abordar la problemática de un desequilibrio orgánico como el aumento anormal en los niveles de glucosa sanguínea (hiperglucemia), se debe entender que este cuadro clínico está directamente relacionado con el término diabetes mellitus (DM), como lo define Madhu (2015) ⁽¹⁾. La DM es un problema global, que golpea a las personas en su edad más productiva y reduciendo la esperanza de vida de aquellos que la padecen. La DM es una amenaza común que no respeta fronteras ni clase social; ningún país es inmune a la diabetes y se espera que su propagación masiva continúe. La carga de este padecimiento; causa gastos catastróficos para los hogares vulnerables, drena los presupuestos nacionales de salud y frena el crecimiento económico. ⁽²⁾

La DM se encuentra entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial y junto con las otras tres principales enfermedades no transmisibles (ENT) (enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad respiratoria), representan más del 80% de todas las muertes prematuras por ENT. La prevalencia es un ápice que proporciona una imagen acerca de la incidencia y letalidad del trastorno; en EE.UU ya existía un aumento de 10 veces los casos de diabetes entre la décadas de 1930 y 1970, en Alemania la prevalencia diabética incremento de 4.4% a 32% entre 1960 y 1984. ⁽³⁾

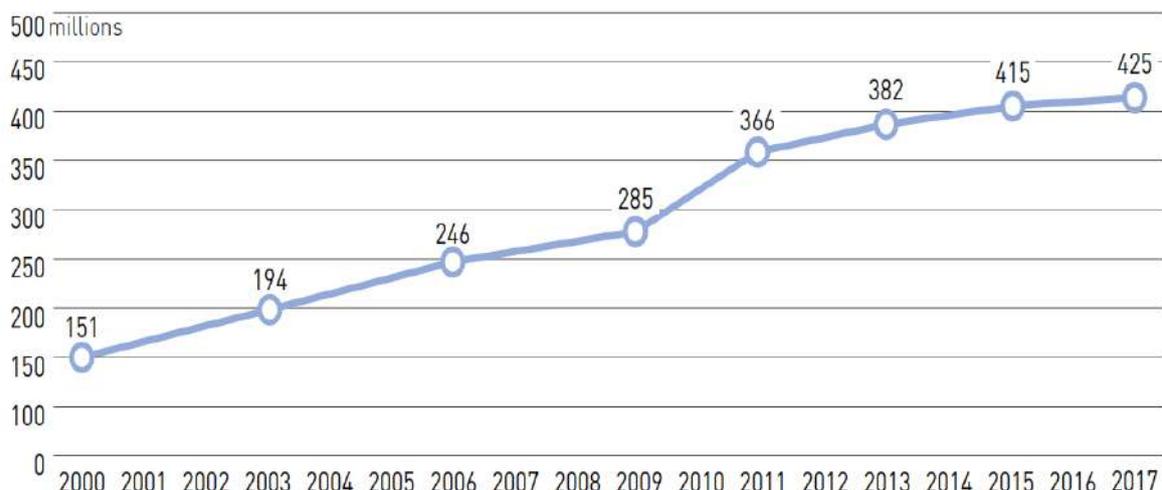


Figura N° 1: Número total de adultos con diabetes (20-79 años).

Fuente: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>

La octava y última edición del Atlas de Diabetes de la FID que proporciona estimaciones estadísticas sobre el tema DM a nivel mundial; menciona que entre el 30 y el 80% de las personas con diabetes no están diagnosticadas (Fig N° 2), se estima que unos 425 millones de personas en todo el mundo o que es lo mismo el 8.8% de los adultos de 20 a 79 años tienen diabetes. El número de personas con diabetes aumenta a 451 millones si la edad se amplía de 18 a 99 años. Alrededor del 79% vive en países de ingresos bajos y medios. Si estas tendencias continúan, para 2045, 693 millones de personas entre 18 y 99 años, o 629 millones de personas entre 20 y 79 años, tendrán diabetes. En los países de ingresos altos, se estima que aproximadamente entre el 87% y el 91% de los casos globales presentan diabetes tipo 2, se estima que entre el 7% y el 12% tienen diabetes tipo 1 y entre el 1% y el 3% tienen otros tipos de diabetes. Las proporciones relativas de DT1 y DT2, no se han estudiado en detalle en los países de ingresos bajos y medios. Estudios poblacionales realizados en los 5 continentes muestran una prevalencia de DT2 tan baja como 0 en países como Papúa Guinea en Oceanía y Togo en África. ⁽⁴⁾

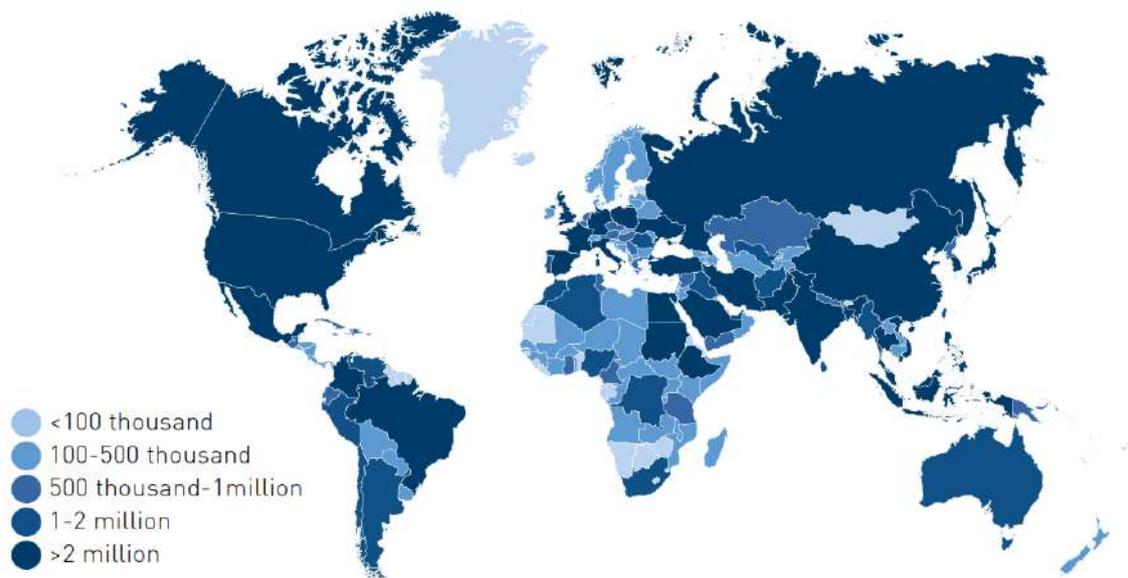


Figura N° 2: Número total estimado de adultos (20-79 años) que viven con diabetes, 2017.

Fuente: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>

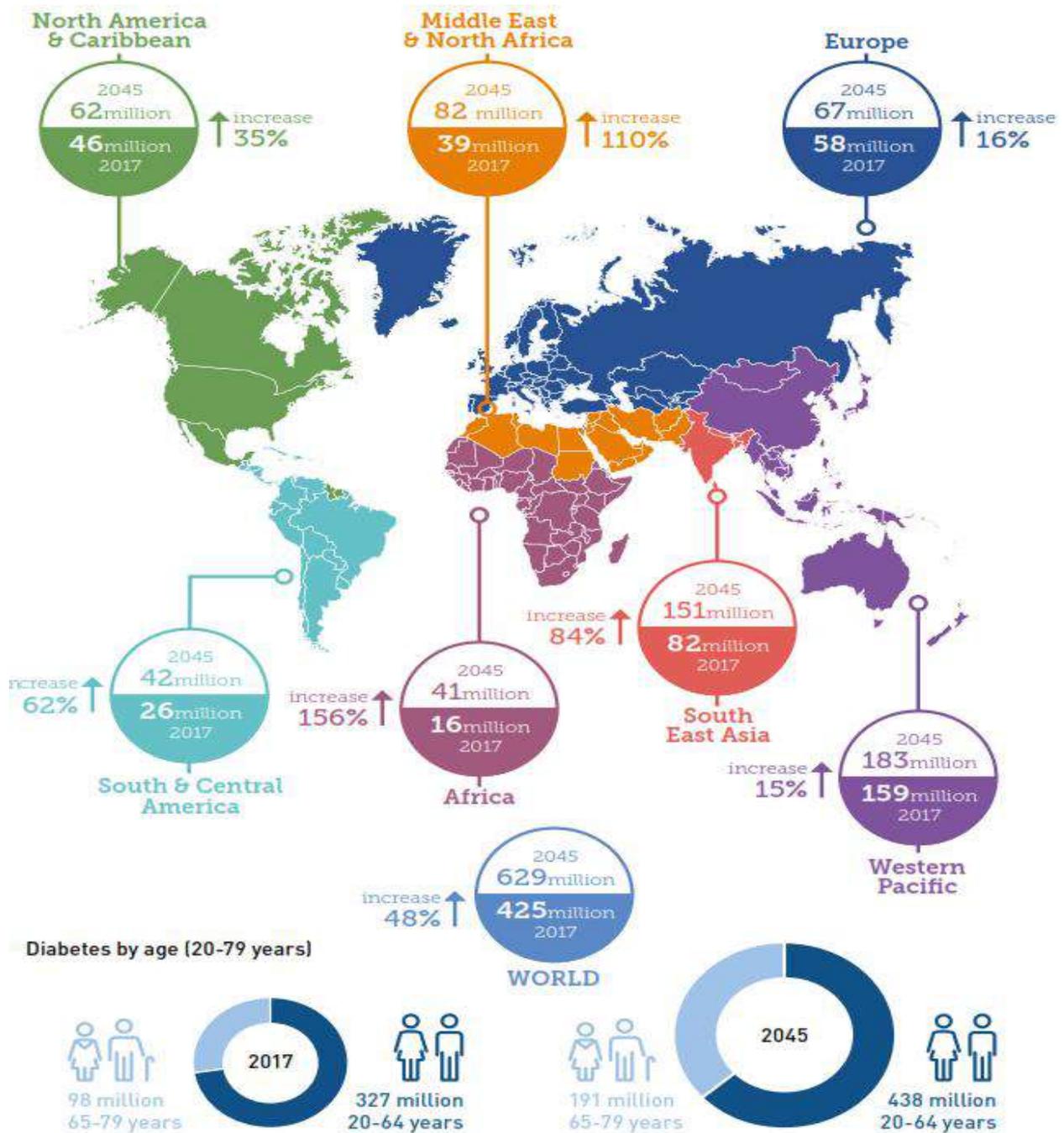


Figura N° 3: Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región en 2017 y 2045 (20-79 años).

Fuente: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>

La raza es un factor de riesgo con datos resaltantes; por ejemplo, la raza blanca tiene una mayor incidencia de DT1 que otros grupos étnicos, la ocurrencia de DT2 es mayor en la población afrodescendiente y de ascendencia española, siendo en esta última etnia la enfermedad 3.1 veces más frecuente que en la población blanca estadounidense ⁽²⁾. A nivel mundial la DT1 ocurre entre el 15 a 45% en niños y adolescentes con obesidad. Los mayores aumentos se llevarán a cabo en las regiones donde las economías se están moviendo de bajos ingresos a niveles de ingresos medios. Las estimaciones de la diabetes han ido en aumento durante varias décadas. Se estima que más de un tercio de los casos de diabetes son el resultado del crecimiento y el envejecimiento de la población. ⁽⁴⁾

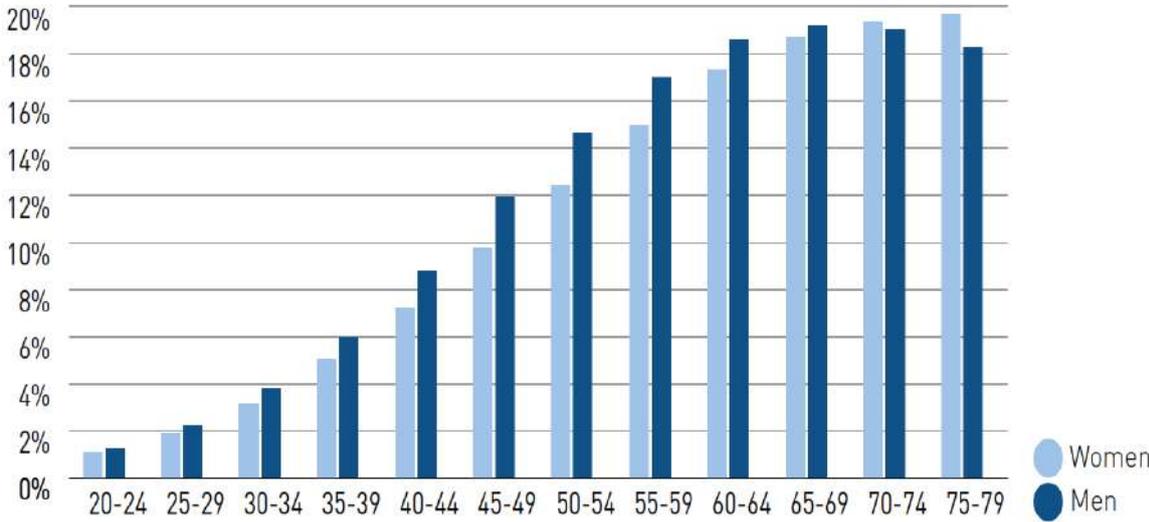


Figura N° 4: Prevalencia de personas con diabetes por edad y sexo, 2017.

Fuente: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>

La FID en una sección, perteneciente a la octava edición de su Atlas sobre DM, proporciona algunos datos estadísticos con respecto a la situación actual de la DM en el Perú en un grupo etario entre 20 y 79 años correspondiente al año 2017 y a su vez realiza una proyección bajo estas mismas condiciones hacia el año 2045. En 2017 las estimaciones sobre diabetes mostraron lo siguiente: La prevalencia en el país es 5.6 %, el número de personas con diabetes

diagnosticada en miles es 1130.8, el número de personas con diabetes no diagnosticada en miles es 452.3, el porcentaje de casos no diagnosticados es 40.0 %, el número de muertes al año por diabetes en miles es 7.1, el porcentaje de muertes por diabetes en personas menores de 60 años es 62.2 %. ⁽⁴⁾

1.2. Formulación Del Problema

1.2.1. Problema General

- ¿El extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos?

1.2.2. Problemas Específicos

- ¿Existen metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)?
- ¿Existe una dosis del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) que posee mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos?
- ¿El extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) presenta mayor efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida, en ratones albinos diabéticos?

1.3 Objetivos

1.3.1. Objetivo General

- Determinar si el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar los metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).
- Determinar la dosis del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) que posee mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.
- Determinar si el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) presenta mayor efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida, en ratones albinos diabéticos.

1.4. Justificación

Se requieren cambios en el estilo de vida de toda la población, junto con la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento rentable de la diabetes para salvar vidas y prevenir o retrasar significativamente las complicaciones devastadoras relacionadas con la diabetes. Solo las respuestas multisectoriales y coordinadas con políticas públicas e intervenciones de mercado dentro y fuera del sector de la salud pueden abordar este problema. De no realizarse investigaciones relacionadas con la solución de la fisiopatología, Epidemiología e Impacto Socioeconómico de DM; es seguro como indican estudios acerca de la evolución de la DM como problema de salud mundial, que en los próximos años esta patología

no solo se convertirá, en una de las primeras causas de mortalidad en el mundo; sino en una de las primeras causas de baja de producción y calidad de vida en la sociedad.

Investigar el empleo de productos alternativos en el tratamiento reductor del nivel glucémico, permite plantear nuevos protocolos de atención que no presentan los tratamientos actuales, aspecto actualmente de gran trascendencia no sólo para los pacientes sino también para el equipo de salud, en la medida en que se pueda establecer nuevas medidas terapéuticas que permitan el manejo de la enfermedad diabética, protegiendo al organismo de los efectos adversos, propios de la medicina convencional, permitiéndole al clínico ampliar su bagaje terapéutico para la atención de esta patología. La escasez de estudios, sobre el empleo del extracto etanólico de fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) asociado con las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) como alternativa terapéutica para el manejo de DM, proporciona una ventaja al permitir a los químicos farmacéuticos, participar activamente en procedimientos de reelevancia clínica directa, como el diseño de productos farmacológicos que sean utilizables en el tratamiento de DM o en patologías relacionadas a esta. Además la población, se informaría acerca del potencial biológico reductor sobre los niveles de glucemia, del extracto etanólico de fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga). De esta manera, se estaría haciendo un aporte sumamente notable, en el estudio de los cuadros hiperglucémicos que son nocivos, y se relacionan directamente con los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo, que lo haría resaltarse en la comunidad científica.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes del Estudio

2.1.1. Antecedentes Nacionales

Espíndola Cáceres y Chambi Choque (2018). Este trabajo de investigación, cuyo objetivo fue determinar el efecto hipoglucemiante y antioxidante del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Curarea tecunarium* "Abuta". Siendo un estudio experimental, prospectivo y longitudinal. El estudio empleó treinta ratones albinos hembra Balb C57, con peso promedio de 30 ± 5 g a los cuales se indujo hiperglucemia por administración intraperitoneal de aloxano por método modificado. Posteriormente se le administró a las unidades muestrales el extracto hidroalcohólico de corteza de *Curarea tecunarium*, a dosis de 30 mg / kg, 50 mg / kg y 100 mg / kg y se comparó el efecto hipoglucemiante con el fármaco estandarizado glibenclamida 10 mg / Kg. La investigación determinó que existió diferencia significativa entre los 3 tratamientos del extracto hidroalcohólico de *Curarea tecunarium*, de la misma manera se demostró que la dosis de 100 mg / Kg de extracto, superó al efecto hipoglicemiante de glibenclamida. La actividad antioxidante se determinó en las concentraciones de 300 ppm y 600 ppm del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Curarea tecunarium*, a través del método de Brand-Williams (DPPH), comparando la actividad antioxidante de la "Abuta" frente a la vitamina C, obteniendo como resultado 96% de actividad antioxidante. Se ratificaron las propiedades medicinales de la "Abuta" como uso tradicional para el tratamiento de diabetes, teniendo efecto hipoglucemiante y antioxidante. ⁽⁵⁾

Torres Véliz (2017). La investigación tuvo como objetivo detectar metabolitos secundarios, evaluar la toxicidad aguda y determinar efecto hipoglucemiante, hipolipemiante y antiaterogénico del extracto etanólico de las hojas de *Luma chequen* (Molina) A. Gray. Fue un estudio preclínico, experimental (estudio farmacológico) y descriptivo (estudio fitoquímico). Se emplearon ratas cepa Holtzman hembras y machos, así como hojas desecadas de la especie en mención. Se obtuvo el extracto etanólico por percolación. Se realizó un screening fitoquímico para identificar metabolitos secundarios, la estimación de la DL₅₀ se ejecutó según la prueba 425 de la OECD. Se evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico (400 mg / Kg) en ratas normoglucémicas e hiperglucémicas por carga de glucosa y estreptozotocina (STZ); además del efecto hipolipemiante y antiaterogénico en ratas suplementadas con colesterol. Se identificaron flavonoides (quercetina, rutina y quercetin 3-metil éter), triterpenos, esteroides, taninos, leucoantocianidinas y catequinas. La prueba de toxicidad indicó, que la DL₅₀ estaría sobre 2000 mg / Kg. El extracto etanólico (400 mg / Kg) disminuyó el porcentaje de glucemia inducida por carga de glucosa en 12.35% (0.5 h), 7.04% (1 h) y 13.8% (2 h); comparado al tratamiento control. Con P<0.05. Así mismo este tratamiento experimental disminuyó el porcentaje de glucemia inducida por STZ (203.75%) en comparación al tratamiento control (290.51%), con (P<0.05). De igual forma disminuyó el nivel de triglicéridos (25.9%) y VLDL (26.1%), con (P<0.05). El extracto también disminuyó el daño esclerótico en aortas de ratas suplementadas con colesterol. Como resultado se estableció, que el extracto etanólico de *Luma chequen* posee efecto hipoglucemiante, hipolipemiante y antiaterogénico, con DL₅₀ ligeramente tóxica. Por lo tanto, se corroboró el uso de la especie en medicina tradicional de Pomabamba (Ancash – Perú) para la hipercolesterolemia. ⁽⁶⁾

Gonzales Segura (2017). La investigación estableció como objetivo, comparar el efecto de la ingesta de pepinillo y/o atorvastatina sobre el perfil lipídico en *Rattus rattus var albinus*. Se desarrolló un estudio aleatorizado, el trabajo utilizó 36 ejemplares machos; separados en 3 grupos experimentales (GE) y un grupo control (GC), sometidos a 3 semanas de acondicionamiento y 2 semanas de alimentación rica en grasa (PIG); se administró pepinillo y/o atorvastatina a los GE. Se realizó medición del perfil lipídico en cada etapa, se utilizó la prueba de análisis de Varianza

y prueba de Duncan. Los resultados mostraron que el nivel de HDL tuvo una mayor disminución en el GC (23.22 mg / dl); sobre el nivel de LDL se observa una mayor disminución con el tratamiento de pepinillo y atorvastatina (GE 3) (20.05 mg / dl) donde $P < 0.01$; en los triglicéridos no hay variación significativa ($P < 0.05$); en los niveles de colesterol total se observa una mayor disminución en el GE 3 (29.33 mg / dl) donde $P < 0.01$. Se concluyó que el consumo de pepinillo y/o atorvastatina tiene un efecto hipolipemiante parcial en *Rattus rattus var albinus*.⁽⁷⁾

Giraldo Bardalama (2017). El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto hipoglucemiante en ratas normoglucémicas y diabéticas (inducidas con aloxano) al administrarles el extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana* (Aguaymanto). Se utilizaron frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) y 56 ratas macho cepa Holtzman. Luego de realizada la inducción se dejó descansar 2 semanas y se procedió a dividir aleatoriamente a los animales de experimentación en 7 grupos (Normal, diabético, glibenclamida, insulina y tres dosis distintas de extracto); después de 24 horas los animales presentaron un nivel de glucosa > 250 mg / dL, lo que hizo proceder con el experimento; así mismo se realizó el estudio histológico del páncreas. Al administrar el extracto etanólico en las 3 dosis se observó un efecto hipoglucemiante, llegando hasta un 41.5% de disminución glucémica comparado con ratas del grupo control diabético. En el grupo control positivo (glibenclamida) se observó disminución significativa. Por su parte el extracto 600 mg / dL, presentó una disminución de 4.38% a las 2 horas de administrado; así también se observa en el estudio histológico un menor daño del páncreas en este mismo grupo experimental. De esta forma se demostró el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) administrado por vía oral en ratas con sobre carga de glucosa y aloxanizadas.⁽⁸⁾

2.1.2. Antecedentes Internacionales

Sarkodie et al (2019). En el presente estudio, se investigó la propiedad hipoglucémica de las hojas de *T. officinale*. Las hojas de *T. officinale* se pulverizaron y la extracción se realizó con agua destilada. El extracto se analizó para varias clases de fitoconstituyentes. Los efectos antioxidantes y

antiinflamatorios se determinaron utilizando 2, 2-difenil-1-picrylhydrazyl (DPPH) y edema de pie inducido por carragenina, respectivamente. Los efectos hipoglucémicos del extracto también se estudiaron en ratas diabéticas inducidas por STZ a tres dosis (10 mg / kg, 30 mg / kg y 60 mg / kg). Se utilizó la técnica de modelo mixto lineal para analizar las múltiples mediciones de glucosa por rata. Este modelo reconoce la presencia de dependencia mediante la introducción de efectos aleatorios específicos de ratas que miden las variaciones individuales de ratas, ya sea en la línea de base (intercepción aleatoria) o en el punto de tiempo diferente (pendiente aleatoria). La marcha fitoquímica mostró, que las saponinas y los polifenoles estaban presentes en el extracto. El modelo lineal mixto estimó la trayectoria general de los niveles de glucosa en sangre. Se encontró que un modelo de intercepción aleatoria era suficiente para modelar el efecto de la evolución del tratamiento. Los resultados mostraron una disminución dependiente de la dosis en los niveles de glucosa en sangre de ratas diabéticas inducidas por STZ en comparación con el control positivo (grupo tratado con insulina). En conclusión, el estudio ha proporcionado evidencia de que el extracto acuoso de *T. officinale* tiene una propiedad hipoglucémica comparable a la insulina durante un período de tiempo. ⁽⁹⁾

Banda (2018). Esta investigación tuvo como objetivos llevar a cabo el examen fitoquímico y, determinar el efecto hipoglucemiante y antihiperlipemiente de un extracto acuoso de *Lannea edulis* en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Se obtuvo un extracto acuoso de *Lannea edulis* utilizando el método de infusión en caliente y evaporación. Se realizaron pruebas de detección fitoquímica y posteriormente, se realizaron estudios de toxicidad para establecer la dosis letal (DL₅₀) en ratas. Se usó aloxano monohidrato para inducir diabetes en ratas. Las ratas normales y las diabéticas se colocaron en 6 grupos, 6 animales por grupo. Al grupo 1 (control normal) y al grupo 2 (control diabético) se les administró agua destilada. El grupo 3 fue el grupo de control positivo y se trató con 5 mg / kg de glibenclamida, a los grupos 4, 5 y 6 se les administró dosis de 100 mg / kg, 300 mg / kg y 500 mg / kg de *Lannea edulis*, respectivamente. Todas las dosis se administraron durante 14 días. La sangre se extrajo del plexo retroorbital de las ratas en los días 0 y 14 para la determinación de niveles lipídicos; y en los días 0, 1, 3, 5, 7 y 14 de la vena de la cola para determinación de niveles glucémicos. El

análisis se llevó a cabo utilizando ANOVA de una vía, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. El examen fitoquímico reveló la presencia de alcaloides, flavonoides, esteroides, taninos, saponinas y glicósidos cardíacos. Los grupos de tratamiento 300 mg / kg y 500 mg / kg de *Lannea edulis* mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.0001$) en los niveles de glucemia en comparación con el grupo de control diabético en el día 3. Además, cuando el día 0 significa glucosa en sangre los niveles se compararon con los niveles medios de glucosa en sangre del día 3 de sus grupos respectivos, el grupo de control positivo mostró una caída del 15.5 por ciento, el grupo que recibió 300 mg / kg de extracto de *Lannea edulis*, mostró una caída del 23.3 por ciento y el grupo receptor de 500 mg / kg mostró una caída del 52.6 por ciento. El grupo de tratamiento 100 mg / kg mostró una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.0001$) en comparación con el grupo de control diabético en el día 5; cuando sus niveles medios de glucosa en sangre del día 0 se compararon con sus niveles medios de glucosa en sangre del día 5, el grupo tratamiento de 100 mg / kg mostró una caída del 25.1 por ciento. Además, la administración de extracto acuoso de *Lannea edulis* a ratas diabéticas durante 14 días disminuyó significativamente ($P < 0.0001$) los niveles de colesterol total en suero, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) al mismo tiempo que los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL), en comparación con el grupo de control diabético. Por lo tanto, el extracto acuoso de *Lannea edulis* mostró reducciones dependientes de la dosis sobre la glucosa sanguínea y en los niveles de lípidos en suero en ratas diabéticas inducidas por Aloxano; justificando así su uso tradicional para el tratamiento de diabetes mellitus en varios países de África oriental y meridional. ⁽¹⁰⁾

Onoja et al (2018) El propósito del estudio, fue Investigar los efectos de peroxidación hipoglucémica, antidislipidémica, hepatoprotectora y antilipídica del extracto de hojas hidrometanólico de *Helianthus annuus* (HLEHA) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. El extracto se administró una vez al día a 150, 300 y 600 mg / kg durante 21 días consecutivos. Se usó 2 mg / kg de glibenclamida (GLB) como fármaco de referencia (control positivo) y se usó solución de Tween-20 al 5% en agua como control negativo. La glucosa en sangre en ayunas (FBG) y los pesos corporales se midieron los días 7, 14 y 21, mientras que la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c), los marcadores séricos de la función

hepática, el perfil de lípidos, el estado antioxidante, los cambios histopatológicos en el páncreas y el hígado se determinaron 24 horas después. La última dosis se administró el día 21. Los resultados mostraron, que GLB y HLEHA causaron ganancias de peso significativas ($P < 0.05$) dependientes del tiempo en las ratas tratadas, en comparación con las ratas tratadas con Tween-20 al 5%. El HLEHA y GLB causaron disminuciones significativas ($P < 0.05$) en los niveles de perfil de FBG, HbA1c, malondialdehído y lípidos en las ratas tratadas, en comparación con las ratas del grupo tratado con Tween-20 al 5%. La degeneración pancreática y hepática inducida por aloxano se revirtió en ratas tratadas con GLB y HLEHA. En conclusión, *Helianthus annuus* demuestra potentes actividades antidiabéticas, antioxidantes y antidislipídicas en ratas. ⁽¹¹⁾

Weldekidan (2017). El propósito del estudio fue evaluar el efecto hipoglucémico y daño pancreático, producido por el extracto acuoso de hojas de *Moringa stenopetala* en ratas inducidas a diabetes por aloxano. El extracto acuoso de hojas de *Moringa stenopetala* a dosis 250, 500 mg / kg y Glibenclamida a dosis 5 mg / kg; se administraron a ratas diabéticas, por vía oral mediante sonda intragástrica durante 28 días. Se realizaron pruebas de detección fitoquímica preliminares, medición de nivel glucémico, examen histopatológico, examen de funciones hepática y renal. Las pruebas fitoquímicas realizadas a la especie vegetal revelaron la presencia de diferentes metabolitos secundarios como; alcaloides, fenoles, flavonoides, terpenoides, esteroides, taninos y saponinas. La administración de extracto acuoso de *Moringa stenopetala* a ratas diabéticas, mostró una reducción notable en la concentración de glucemia, hubo una diferencia significativa ($P < 0.05$) en el día 21 y 28 en comparación con el grupo control diabético. Además, el tratamiento con ambas dosis de extracto de *Moringa stenopetala* en ratas diabéticas produjo una reducción significativa en los niveles glucémicos de las ratas en comparación con el grupo control diabético. La administración oral continua durante 28 días del extracto acuoso de la planta para ratas diabéticas condujo a una disminución significativa en el suero de Urea, Creatinina, ALT, AST y ALP ($P < 0.05$) en comparación con el grupo control diabético que mostraron concentraciones significativas. Esta reducción significativa fue equivalente a la que se produjo con la aplicación de glibenclamida. Los niveles de colesterol sérico

permanecieron inalterados en los grupos experimentales en comparación con el control diabético. La histopatología de ratas diabéticas no tratadas reveló la degeneración de las células de los islotes pancreáticos, que se debió al aloxano utilizado en este experimento. Sin embargo, se han observado signos de regeneración de las células β luego del consumo de extracto acuoso de hojas de *Moringa stenopetala*. El extracto acuoso de las hojas de *Moringa stenopetala* (250 y 500 mg / kg) mejoró significativamente el peso corporal de las ratas, desde el día 14 hasta el día 28 en comparación con el grupo control diabético. El presente estudio concluyó, que la administración oral repetida de extracto acuoso de hojas de *Moringa stenopetala* (250 mg / kg y 500 mg / kg) durante 28 días ha mostrado efectos beneficiosos sobre la hiperglucemia en ratas, la mejora del peso corporal y la restauración de los cambios bioquímicos de la sangre, y el daño pancreático por aloxano. El extracto de hojas acuoso de *Moringa stenopetala* tiene ingredientes activos responsables del efecto hipoglucemiante. ⁽¹²⁾

Ibitoye et al (2017). Este estudio se propuso como objetivo, aislar el principio antidiabético del fruto de *Cucumis sativus* L. utilizando un modelo antidiabético in vitro e in vivo. La actividad antidiabética se monitorizó utilizando inhibición in vitro de α -amilasa y α -glucosidasa, así como modelos in vivo de ratas diabéticas inducidas por aloxano. El principio activo se aisló mediante cromatografía en columna y se identificó con cromatografía líquida de alto rendimiento. El extracto y la fracción cromatográfica B del fruto de *Cucumis sativus* L. redujeron la glucosa sanguínea en ratas diabéticas inducidas por aloxano. El extracto de *Cucumis sativus* L. inhibió α -amilasa y α -glucosidasa con valores de IC de 652.43 y 540.42 $\mu\text{g} / \text{mL}$, respectivamente. De manera similar, la fracción B inhibió la α -amilasa y α -glucosidasa con IC 51.24 y 29.37 $\mu\text{g} / \text{mL}$, respectivamente. La fracción B también revirtió los biomarcadores del perfil lipídico alterado y el estrés oxidativo de ratas diabéticas. La huella dactilar por HPLC reveló que la Fracción B era kaempferol. Los datos obtenidos de este estudio mostraron que el kaempferol aislado de *Cucumis sativus* L. es responsable de inhibición de α -amilasa y α -glucosidasa, disminución de la glucosa, antidislipidemia y actividades antioxidantes. ⁽¹³⁾

Gopal et al (2017). Los inhibidores de la α -amilasa y la α -glucosidasa pancreática e intestinal ofrecen un enfoque para reducir los niveles de hiperglucemia

posprandial a través del control de la descomposición de almidón en la digestión. Este estudio buscó probar, que la lactucaxantina (Lxn) presente en la lechuga (*Lactuca sativa*), inhibe la actividad de la α -amilasa y la α -glucosidasa. Se estudió la interacción de Lxn con α -amilasa y α -glucosidasa in silico, in vitro y su efecto inhibitorio sobre estas enzimas utilizando modelos de ratas diabéticas inducidas por STZ. Se aisló Lxn de la lechuga, con una pureza del 96% confirmada por HPLC y LCMS. El análisis in silico mostró, que Lxn tiene una energía de unión más baja (-6.05 y -6.34 kcal / mol) con α -amilasa y α -glucosidasa en comparación con sus inhibidores sintéticos: acarbosa (-0.21 kcal / mol) y miglitol (-2,78 kcal / mol), respectivamente. Los ensayos de inhibición in vitro de la α -amilasa y la α -glucosidasa revelaron que Lxn tenía valores de CI50 de 435.5 μ g / mL y 1.84 mg / mL, pero la acarbosa tiene valores de 2.5 y 16.19 μ g / mL. Los resultados in vivo mostraron una mayor actividad para la α -amilasa y la α -glucosidasa en el intestino (4.7 y 1.30 veces, $P < 0.05$) y páncreas (1.3 y 1.48 veces, $P < 0.05$) de ratas diabéticas inducidas por STZ en comparación con las ratas normales. Mientras que la actividad disminuyó ($P < 0.05$) en las ratas diabéticas alimentadas con Lxn, excepto por la actividad de la α -glucosidasa intestinal (1.69 ± 0.12 PNP por minuto por mg de proteína). Esto fue confirmado por el bajo nivel de glucosa en sangre (239.4 ± 18.2 mg / dL) en ratas diabéticas alimentadas con Lxn en comparación con el grupo diabético (572.2 ± 30.5 mg / dL, $P < 0.05$). Lxn inhibió significativamente ($P < 0.05$) la actividad de la α -amilasa y la α -glucosidasa y podría tener relevancia médica y nutricional en el tratamiento de la diabetes. ⁽¹⁴⁾

Melesie (2017). El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la actividad hipoglucémica de los extractos acuoso e hidroalcohólico (metanólico al 80%) de hojas de *Thymus schimperi* en ratones normoglucémicos y diabéticos. Se seleccionaron ratones albinos suizos de ambos sexos que pesaron de 20 a 30 gramos, para los experimentos. Los ratones normoglucémicos se agruparon en seis grupos (cada uno de los cuales contenía 6 ratones) para llevar a cabo la evaluación de la actividad hipoglucémica de los extractos, mientras que los ratones diabéticos se agruparon en siete grupos para estudiar la actividad hipoglucémica de los extractos. La diabetes se indujo mediante una inyección intraperitoneal única de aloxano monohidrato (a dosis 180 mg / kg). Cada extracto se analizó para determinar la actividad hipoglucémica utilizando la prueba de tolerancia a la glucosa

en ratones normales también. Luego se midieron los niveles de glucosa en sangre. Se realizó un cribado fitoquímico preliminar utilizando procedimientos de pruebas químicas comunes y se realizó un estudio de toxicidad aguda según las directrices de la OCDE 425. Los resultados se analizaron utilizando ANOVA de una vía con un nivel de significación del 5%. Los extractos acuoso e hidroalcohólico de las hojas de *Thymus schimperi*, carecen de efecto hipoglucémico en ratones normoglucémicos a dosis de 250 mg / kg y 500 mg / kg. En la prueba de tolerancia oral a la glucosa, los extractos de *Thymus schimperi* condujeron a reducciones dependientes de la dosis en los niveles de glucemia. Después de que los ratones diabéticos se trataron con extracto de ambos solventes a dosis de 250 y 500 mg / kg durante 21 días, hubo una disminución significativa en la glucemia en ayunas en comparación con los controles diabéticos. La actividad antidiabética observada podría estar asociada con los fitoquímicos presentes en estos extractos vegetales. Los extractos acuoso e hidroalcohólico, también evitaron la pérdida de peso corporal en ratones normoglucémicos, en comparación con ratones diabéticos. Los resultados del cribado fitoquímico preliminar indicaron que alcaloides, fenoles, flavonoides, esteroides, taninos y saponinas están presentes en los extractos de hojas de la especie vegetal estudiada. También se observó que los extractos no han mostrado toxicidad aguda a una dosis de 2 g / kg. En conclusión, los extractos acuoso y metanólico al 80% de las hojas de *Thymus schimperi* han mostrado un efecto reductor del nivel glucémico en ratones diabéticos, pero carecen de efecto hipoglucemiante en ratones normoglucémicos. ⁽¹⁵⁾

Toma (2018). El objetivo del estudio fue investigar el efecto del extracto de las hojas de *Moringa stenopetala* en el control de la glicación de α -glucosidasa, α -amilasa pancreática, lipasa pancreática y colesterol esterasa pancreática; y por lo tanto, descubrir la relevancia de la planta sobre el control de los niveles de glucosa sanguínea y los lípidos. Las hojas secas de *Moringa stenopetala* se extrajeron con un disolvente hidroalcohólico y el extracto resultante se secó con un rotador a vapor a presión reducida. Los extractos secos se determinaron para el total de compuestos fenólicos, contenido de flavonoides y contenido de taninos condensados usando el reactivo de Folin-Ciocateu, AlCl₃ y ensayo de vainillina, respectivamente. El extracto seco de alimento de origen vegetal se cuantificó adicionalmente, con respecto a la inhibición intestinal de la α -glucosidasa (maltasa

y sacarasa) y la inhibición de la α -amilasa pancreática, por el método de la glucosa oxidasa y el reactivo dinitrosalicílico (DNS), respectivamente. Se administraron a ratas diabéticas fracciones de extractos etanólico acuoso y n-butanólico de hojas de *Moringa stenopetala* (a dosis 500 mg / kg) y metformina (a dosis 150 mg / kg). La glucosa en sangre, los perfiles lipídicos, la función hepática y renal se examinaron después de 14 días de experimento. La actividad antioxidante se determinó utilizando el ensayo 2, 2'-difeníl-1-picrilhidrazilo (DPPH). La actividad antiglicática se determinó mediante la inhibición de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE), el nivel de N ϵ 3-carboximetil lisina (CML), el nivel de fructosamina y la formación de la estructura β cruzada de amiloide en la albúmina de suero bovino después de la incubación con fructosa. La oxidación de proteínas se examinó utilizando el nivel de contenido de proteínas carbonilo y el grupo tiol. El análisis fitoquímico indicó que los contenidos de flavonoides, fenoles totales y taninos condensados en el extracto fueron de 71.73 \pm 2.48 mg de quercetina equivalente / g de extracto crudo, 79.81 \pm 2.85 mg de ácido gálico equivalente / g de extracto crudo, 8.82 \pm 0.77 mg de catequina equivalente / g de extracto crudo, respectivamente. El extracto inhibió la sacarasa intestinal más que la maltasa intestinal con un valor de CI 50 de 1.47 \pm 0.19 mg / ml. También inhibe ligeramente la α -amilasa pancreática, la lipasa pancreática y la colesterol esterasa pancreática. La administración oral de extractos etanólico acuoso y n-butanólico de hojas de *Moringa stenopetala* (500 mg / kg) y metformina (150 mg / Kg) redujo significativamente el nivel de glucemia (P<0.05), mejoró significativamente los perfiles de lípidos séricos, enzimas hepáticas y funciones renales, en ratas diabéticas después de 14 días. El extracto también aumentó el tamaño de los islotes de Langerhans, en ratas diabéticas. Los extractos de hojas de *Moringa stenopetala* inhibieron significativamente la formación de AGEs en aproximadamente 54.75 + 0.94 % a una concentración de 2 mg / ml. Además, los extractos de hojas redujeron los niveles de fructosamina, estructura β cruzada de amiloide y N ϵ 3-carboximetil lisina (CML). Los extractos de hojas también impidieron el daño de la proteína oxidativa, incluidos los efectos sobre la formación de carbonilo de la proteína, la oxidación de BSA con tiol y la actividad antioxidante en el ensayo DPPH. Los resultados demostraron los efectos bioquímicos beneficiosos de los extractos de hojas de *Moringa stenopetala* al inhibir las actividades de la α -glucosidasa intestinal, la colesterol esterasa pancreática y la lipasa pancreática.

Una ingesta diaria de suplementos de las hojas de *Moringa stenopetala* puede ayudar a reducir la glicación inducida por la diabetes, la hiperglucemia y la hiperlipidemia. ⁽¹⁶⁾

Godebo (2017). El estudio se puso como objetivo evaluar la actividad hipoglucémica, de los extractos acuoso y etanólico de hojas de *Psidium guajava* en ratones normoglucémicos y diabéticos. Se seleccionaron para los experimentos a ratones albinos suizos de ambos sexos que pesaron de 20-30 gramos. Los ratones normales se agruparon en ocho grupos para llevar a cabo la evaluación del efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Psidium guajava*, mientras que los ratones diabéticos se agruparon en nueve grupos para estudiar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Psidium guajava*. La diabetes fue inducida por STZ inyectada por vía intraperitoneal. Los niveles de glucosa en sangre se midieron utilizando el método de la glucosa oxidasa. Los resultados mostraron que los extractos acuoso y etanólico de las hojas de *Psidium guajava* carecen de efecto hipoglucemiante en ratones normoglucémicos. Sin embargo, se observó una disminución significativa en los niveles de glucemia ($P < 0.05$) después de administrar durante 21 días el tratamiento de los extractos acuoso y etanólico de hojas de *Psidium guajava* a ratones diabéticos. Los extractos de hojas de guayaba contienen: alcaloides, fenoles, flavonoides, taninos y saponinas que podrían ser responsables del efecto hipoglucemiante observado. También se observó que los extractos no han mostrado toxicidad oral aguda. Los extractos acuoso y etanólico de las hojas de *Psidium guajava* son efectivos para reducir el nivel de glucemia en ratones diabéticos, pero carecen de efecto hipoglucemiante en ratones normoglucémicos. Se requieren estudios adicionales para elucidar posibles mecanismos de acción del material vegetal de la especie. ⁽¹⁷⁾

Tella (2019). El objetivo fue llevar a cabo un estudio fitoquímico, del extracto acuoso de hojas de *Psidium guajava*, investigar su efecto protector pancreático; así como su efecto sobre las actividades de la glucógeno sintasa (GS) y la fosforilasa (GP) en músculos e hígado en ratas macho Sprague-Dawley diabéticas inducidas por STZ. Se analizaron los biomarcadores séricos de disfunción hepática y muscular, como la alanina amino transferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST) y lactato deshidrogenasa (LDH). También se investigó el efecto de la *Psidium*

guajava, en los marcadores de metabolismo de los lípidos y en la enzima lipasa sensible a la hormona (HSL). Se administró una dosis única de 40 mg / kg de STZ a ratas macho Sprague-Dawley, en ayunas por vía intraperitoneal para inducir diabetes. El extracto acuoso de hojas de *Psidium guajava*, se usó para tratar tanto animales normales como diabéticos a dosis (400 mg / kg) durante 2 semanas, mientras que los animales de control se trataron con el vehículo. Después de 2 semanas de tratamiento, se demostró que *Psidium guajava* aumenta la disminución de glucemia en ratas diabéticas después de una carga de glucosa y protege el tejido pancreático del daño diabético. El análisis por GC-MS del extracto acuoso de *Psidium guajava* indicó la presencia de compuestos fenólicos y triterpenos. En un estudio agudo, la proteína quinasa B fue activada por *Psidium guajava* (PKB / Akt), en el músculo esquelético de ratas diabéticas inducidas por STZ. En el estudio subcrónico, el tratamiento de ratas con extracto de *Psidium guajava* restauró la actividad de la glucógeno sintasa deprimida por la diabetes y disminuyó la actividad de la glucógeno fosforilasa en el músculo esquelético. Estos cambios en la actividad de la enzima reflejaban aquellos en la expresión de la enzima. También restauró la actividad de la glucógeno sintasa deprimida por la diabetes, que fue acompañada por una actividad reducida de la glucógeno fosforilasa y un aumento de los niveles de glucógeno en el hígado. *Psidium guajava* disminuyó la actividad de HSL en el tejido adiposo y el hígado, y esto se acompañó de niveles reducidos de triglicéridos séricos, colesterol total, colesterol LDL, factor de riesgo cardíaco, aterogénesis y aumento del colesterol HDL. Se concluyó que la *Psidium guajava* tiene efectos antidiabéticos e hipolipemiantes significativos, y que estos efectos pueden estar asociados con la presencia de triterpenos y compuestos fenólicos. *Psidium guajava* aumentó la actividad de GS, el almacenamiento de glucógeno y redujo la actividad de GP. También redujo la actividad de HSL y mejoró el perfil de lípidos en suero.

(18)

Hazarika et al (2018). La investigación se propuso investigar la propiedad antidiabética del extracto acuoso de hojas de *Cucumis sativus* L. (Cucurbitaceae) en ratas diabéticas tipo 2. Se indujo diabetes mellitus con aloxano y se administraron diferentes dosis graduadas de los extractos, a ratas dispuestas en grupos control y experimentales, durante 12 días. La evaluación se realizó en ratas normales para determinar los perfiles de lípidos en suero en ayunas, los niveles de

glucosa en plasma y los cambios en el peso corporal; mientras que en las ratas diabéticas, se evaluaron adicionalmente los niveles de glucógeno hepático y los niveles de TBARS pancreático. La glibenclamida estándar se utilizó, luego para comparar con los grupos con ratones diabéticos. Los resultados del estudio respaldan la afirmación de la propiedad antidiabética de *Curcumis sativus* L. ⁽¹⁹⁾

Saidu et al (2017). El estudio tuvo como objetivo determinar el efecto hipoglucemiante del extracto metanólico de pulpa del fruto de *Cucumis sativus*, en ratas diabéticas. El análisis fitoquímico indico la presencia de glucósidos, alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides, terpenos, saponinas y taninos. El extracto metanólico de pulpa del fruto de *Cucumis sativus* a dosis de 500 mg / kg fue administrado oralmente a ratas diabéticas inducidas con aloxano y disminuyo significativamente ($P < 0.05$) la concentración de glucemia rápida (mg / dl) de 231.25 ± 1.11 a 82.25 ± 1.55 . La droga antidiabética estándar (glibenclamida), administrada oralmente a dosis de 5 mg / kg también disminuyo significativamente ($P < 0.05$) la concentración glucémica de 189.00 ± 2.42 a 61.00 ± 2.48 . Este estudio por lo tanto reveló que el extracto metanólico de pulpa del fruto de *Cucumis sativus* contiene sustancias activas con actividad hipoglucémica y podría ser usado en el tratamiento y manejo de diabetes mellitus. ⁽²⁰⁾

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Conceptos Bioquímicos

2.2.1.1. Carbohidratos

2.2.1.1.1. Definición

Los carbohidratos son aldehídos o cetonas polihidroxilados y sus derivados. La palabra "carbohidrato" incluye polímeros y otros compuestos sintetizados a partir de aldehídos y cetonas polihidroxilados. Se pueden sintetizar en el laboratorio o en células vivas. Los carbohidratos simples o toda la familia de carbohidratos también se pueden llamar sacáridos. En general, los carbohidratos tienen la fórmula empírica $(CH_2O)_n$ (Fig N° 5). El término generado a partir de carbono e hidrato; aunque algunos también contienen nitrógeno, fósforo o azufre. Químicamente, los carbohidratos son moléculas que están compuestas de carbono, junto con hidrógeno y oxígeno, generalmente en la misma proporción que la que se encuentra en el agua (H_2O).⁽²¹⁾

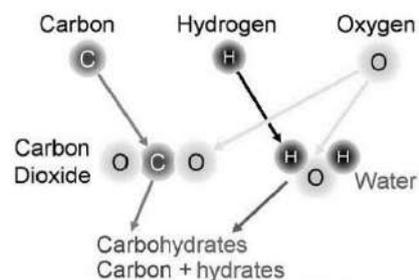


Figura N° 5: Carbohidratos.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

Se originan como productos de la fotosíntesis, una condensación endotérmica reductora de dióxido de carbono que requiere energía luminosa y el pigmento clorofila. Los carbohidratos típicos están compuestos por cadenas de monosacáridos, es decir, cadenas de azúcares individuales.⁽²¹⁾

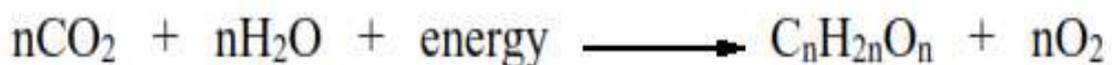


Figura N° 6: Ecuación química fotosintética.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

2.2.1.1.2. Importancia

Los carbohidratos son de gran importancia en biología. La única reacción, que hace posible la vida en la Tierra, es decir, la asimilación de las plantas verdes, produce azúcar, a partir de la cual se originan, no solo todos los carbohidratos, sino, directa o indirectamente, todos los demás componentes de los organismos vivos. Los carbohidratos son una fuente importante de energía metabólica, tanto para las plantas como para los animales que dependen de las plantas para su alimentación. Aparte de los azúcares y el almidón que cumplen este papel nutricional vital, los carbohidratos también sirven como material estructural (celulosa), un componente del ATP compuesto de transporte de energía, sitios de reconocimiento en las superficies celulares, y uno de los tres componentes esenciales del ADN y el ARN. La importancia puede considerarse bajo los conceptos que se desarrollaran a continuación. ⁽²²⁾

METABOLICA Y NUTRICIONAL

El importante papel de los carbohidratos, generalmente, en el metabolismo de los organismos vivos, es bien conocido. La descomposición biológica de los carbohidratos, a menudo conocida como "combustión", suministra la parte principal de la energía que cada organismo necesita para varios procesos. Los carbohidratos y su metabolismo han sido objeto de investigación bioquímica y médica durante mucho tiempo. Los carbohidratos desempeñan un papel importante en la promoción de la salud física, forman una parte importante de los alimentos y ayudan mucho en la construcción de la fuerza corporal mediante la generación de energía. La ingesta de carbohidratos puede realizarse en diferentes formas, como azúcar, almidón, fibras, etc., que son un alimento básico en la mayor parte del mundo, y la oxidación de los carbohidratos es la vía central de producción de energía en la mayoría de los organismos no fotosintéticos. Para la generación de energía instantánea, los azúcares y el almidón actúan como el combustible perfecto que nos permite llevar a cabo nuestras actividades físicas de manera eficiente y efectiva. La fibra hace maravillas para mantener su función intestinal sin problemas. Los carbohidratos ayudan a regular la glucosa en la sangre y también hacen bien a nuestro cuerpo al descomponer los ácidos grasos, previniendo así la cetosis. ⁽²³⁾

ESTRUCTURAL

La diversidad estructural posible al vincular el azúcar común, es inmensa. Teóricamente es mucho mayor que la de las proteínas. Los enlaces entre los azúcares pueden ocurrir a través de un enlace glucósido entre el anómero, el primer carbono de un azúcar en cualquiera de las configuraciones α o β con cualquiera de una variedad de grupos hidroxilo en el azúcar adyacente. De hecho, muchas combinaciones posibles de azúcares no parecen existir. Los polímeros de carbohidratos insolubles sirven como elementos estructurales y protectores en las paredes celulares de las bacterias y plantas, así como en los tejidos conectivos de los animales. Las paredes celulares de las plantas son disposiciones complejas de celulosa, hemicelulosa y lignina. El carbohidrato también forma parte de algunas glicoproteínas. Las funciones precisas de esta clase de biomoléculas en las células son innumerables. ⁽²⁴⁾

2.2.1.1.3. Clasificación

Los compuestos de hidratos de carbono tienen en común los mismos grupos funcionales; gliceraldehídos y gulosas, se clasifican como aldosas; mientras que ribulosa y dihidroxiacetona, como cetosas (Fig N° 7). Todos estos compuestos son alcoholes con muchos grupos hidroxilo. Son polihidroxilados y pueden ser aldehídos o cetonas. ⁽²³⁾

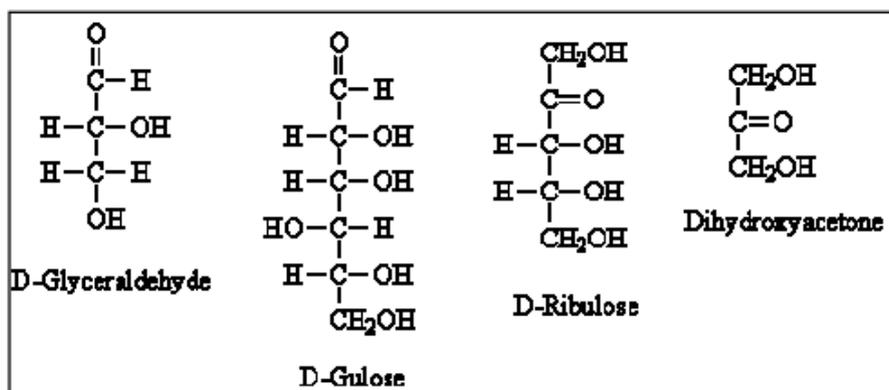


Figura N° 7: Aldosas y Cetosas.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

Tabla N° 1: Clasificación de carbohidratos.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

Complexity	Simple Carbohydrates monosaccharides		Complex Carbohydrates disaccharides, oligosaccharides & polysaccharides			
Size	Tetrose C4 sugars	Pentose C5 sugars	Hexose C6 sugars	Heptose C7 sugars	Octose C8 sugars	Nonose C9 sugars
C=O Function	Aldose: sugars having an aldehyde function or an acetal equivalent.					
C=O Function	Ketose: sugars having a ketone function or an acetal equivalent.					

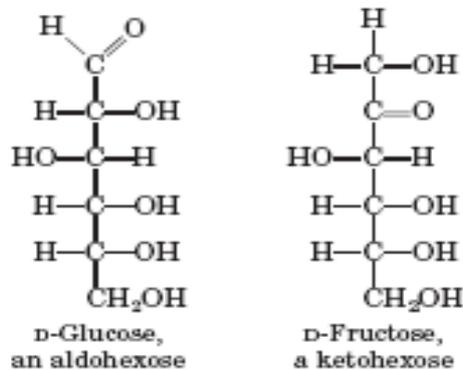


Figura N° 8: Monosacáridos.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

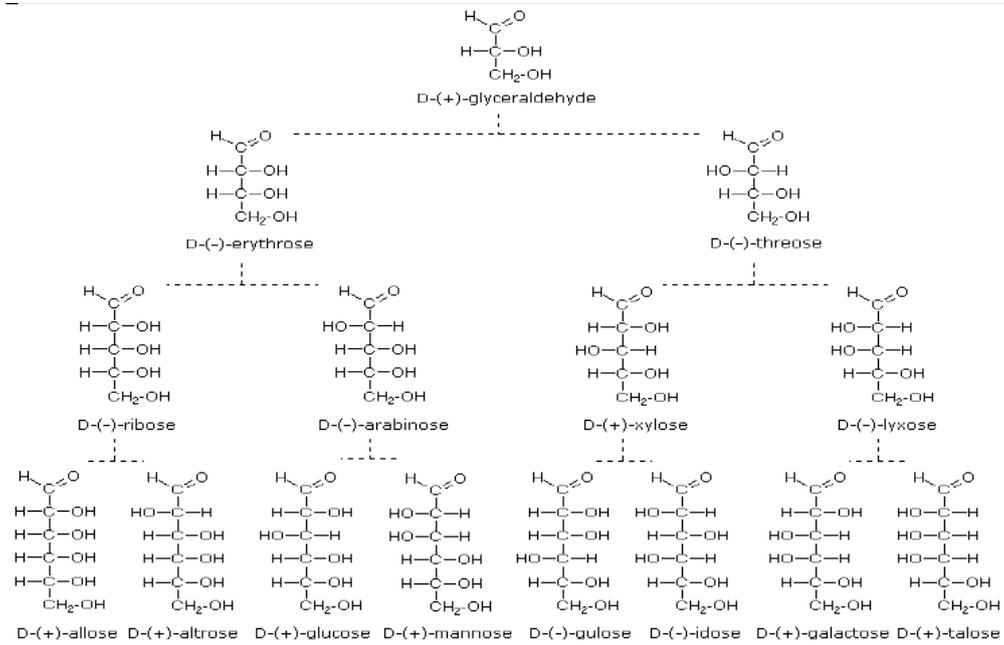


Figura N° 9: Estructura de monosacáridos y epímeros.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

Tabla N° 2: Ejemplos de algunos azúcares Aldo y Ceto.

Fuente: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates.

Monosaccharides	Aldo form	Keto form
Trioses	Glyceraldehydes	Dihydroxyacetone
Tetroses	Erythrose and Threose	Erythrulose
Pentoses	Arabinose, Lyxose, Ribose and Xylose	Ribulose and Xylulose
Hexoses	Allose, Altrose, Galactose, Glucose, Gulose, Idose, Mannose and Talose	Fructose, Psicose, Sorbitose and Tagatose
Heptoses	NA	Mannoheptulose, Sedoheptulose
Octoses	NA	2-Keto-3-deoxy- manno-octonate
Nonoses	NA	Sialose

2.2.1.2. Glucosa

2.2.1.2.1. Generalidades

La glucosa, un monosacárido (o azúcar simple), es un carbohidrato importante en biología. La célula viva lo utiliza como fuente de energía e intermediario metabólico. La glucosa es uno de los principales productos de la fotosíntesis y comienza la respiración celular tanto en procariotas como en eucariotas. El nombre proviene de la palabra griega "glykys", que significa "dulce", más el sufijo "ose" que denota un azúcar. Dos estereoisómeros de los azúcares de aldohexosa se conocen como glucosa, solo uno de los cuales (D-glucosa) es biológicamente activo. Esta forma (D-glucosa) a menudo se denomina dextrosa monohidrato o, especialmente en la industria alimentaria, simplemente dextrosa (de glucosa dextrorrotatoria). La imagen especular de la molécula, la (L-glucosa), no puede ser metabolizada por las células en el proceso bioquímico conocido como glucólisis. ⁽²¹⁾

2.2.1.2.2. Funciones

Como fuente de energía, la glucosa es un combustible ubicuo en la biología. Se utiliza como fuente de energía en la mayoría de los organismos, desde bacterias hasta humanos. El uso de la glucosa puede ser por respiración aeróbica o anaeróbica (fermentación). Los carbohidratos son la fuente clave de energía del cuerpo humano, a través de la respiración aeróbica, que proporciona aproximadamente 3.75 kcal (16 kJls) de energía alimentaria por gramo. La descomposición de los carbohidratos (por ejemplo: el almidón) produce mono y disacáridos, la mayoría de los cuales es glucosa. A través de la glucólisis y más tarde en las reacciones del ciclo del ácido cítrico (TCA), la glucosa se oxida para formar eventualmente CO₂ y agua, produciendo energía, principalmente en forma de ATP ⁽²²⁾. La reacción a la insulina y otros mecanismos, regulan la concentración de glucosa en la sangre. El uso de la glucosa como fuente de energía en las células es a través de la respiración aeróbica o anaeróbica. Ambos comienzan con los primeros pasos de la vía metabólica de la glucólisis. El primer paso de esto es la fosforilación de la glucosa por la hexocinasa para prepararla para su posterior descomposición para proporcionar energía. La adición de glucosa a las proteínas regulada por enzimas mediante glicosilación es a menudo esencial para su función. Como precursor, la glucosa se utiliza para la síntesis de varias sustancias importantes. El almidón, la celulosa y el glucógeno son polímeros comunes de la glucosa (polisacáridos). La lactosa, el azúcar predominante en la leche, es un disacárido de glucosa asociado a galactosa. En la sacarosa, otro disacárido importante, la glucosa se une a la fructosa. ⁽²³⁾

2.2.1.3. Insulina

La insulina está compuesta por dos cadenas de aminoácidos llamadas cadena A (21 aminoácidos) y cadena B (30 aminoácidos) que están unidas por dos puentes disulfuro. Hay un tercer puente disulfuro dentro de la cadena A, que une los residuos sexto y undécimo de la cadena A. En la mayoría de las especies, la longitud y las composiciones de aminoácidos de las cadenas A y B son similares, y las posiciones de los tres enlaces disulfuro están altamente conservadas. Dentro de los vertebrados, la secuencia de aminoácidos está fuertemente conservada ⁽²⁴⁾. La insulina es una hormona peptídica producida por las células β en el páncreas. La insulina bovina difiere de la insulina humana en solo tres aminoácidos, mientras que

en la insulina porcina la diferencia de la insulina humana es solo un aminoácido. Hoy, la insulina porcina ha sido reemplazada en gran medida por la producción en masa de proinsulina humana por bacterias (insulina recombinante).⁽²²⁾

2.2.2. Conceptos Fisiopatológicos

2.2.2.1. Metabolismo de la Glucosa y Regulación Hormonal

Los requerimientos de energía humana se satisfacen predominantemente por la glucosa. La permeabilidad de la membrana plasmática celular a la glucosa varía según el tipo de tejido. Los transportadores de glucosa controlan la difusión de glucosa en la célula. Estos transportadores son específicos para cada tipo de tejido. Los dispositivos hormonales y neurales controlan la homeostasis de los niveles de glucosa en la sangre. Al menos ocho hormonas secretadas por varias glándulas endocrinas desempeñan un papel en los niveles de glucosa en la sangre. La insulina (secretada por el páncreas) es la principal hormona reguladora de la glucosa. La insulina es sintetizada por las células β , ubicadas en los islotes de Langerhans. La insulina disminuye los niveles de glucosa en la sangre, aunque aumenta la glucogénesis y el transporte de glucosa al músculo, hígado y tejido adiposo. Las células musculares, hepáticas y adiposas requieren activación por la insulina en los receptores de insulina para facilitar el transporte de glucosa a la célula. El tejido neural y los eritrocitos no requieren insulina para la utilización de la glucosa. Una vez que la glucosa ingresa a la célula, se puede oxidar para obtener energía (glucólisis) o almacenarse (glucogénesis) en el músculo o el hígado.⁽²⁵⁾

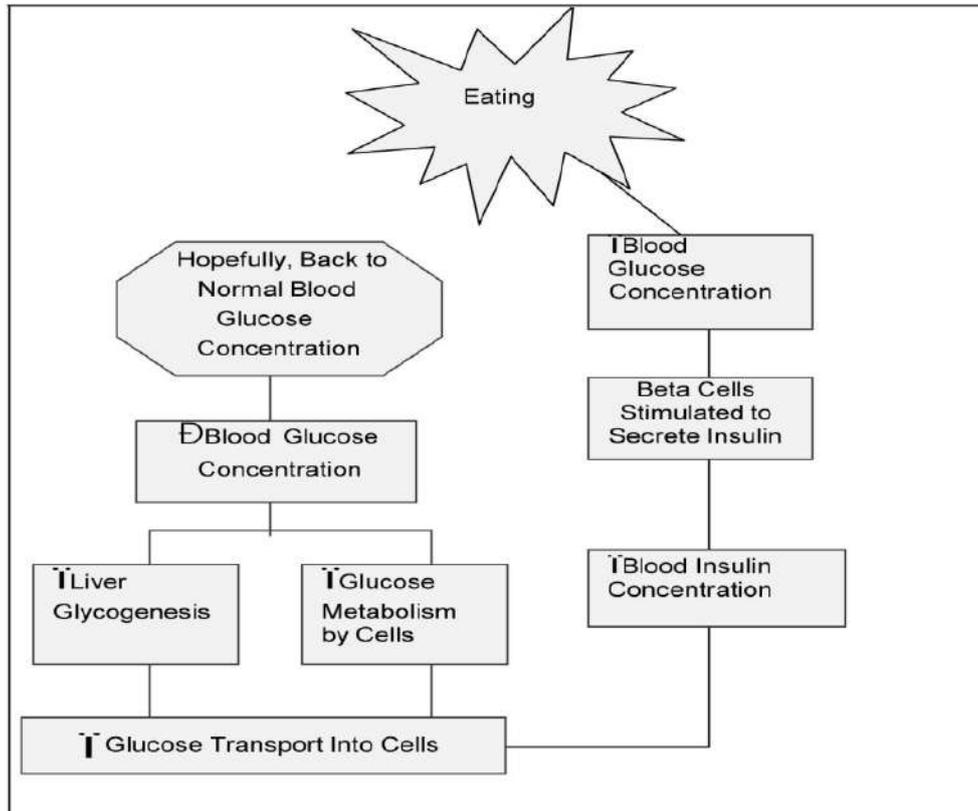


Figura N° 10: Metabolismo de glucosa.

Fuente: <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>

También se localizan en los islotes de Langerhans células alfa (células α). Las células α , desempeñan un papel en el control de la glucosa en sangre al producir glucagón. A diferencia de la insulina, que actúa para disminuir los niveles de glucosa en la sangre, el glucagón actúa para aumentar el nivel de glucosa en la sangre al acelerar la glucogenólisis (Fig N° 11).⁽²⁵⁾

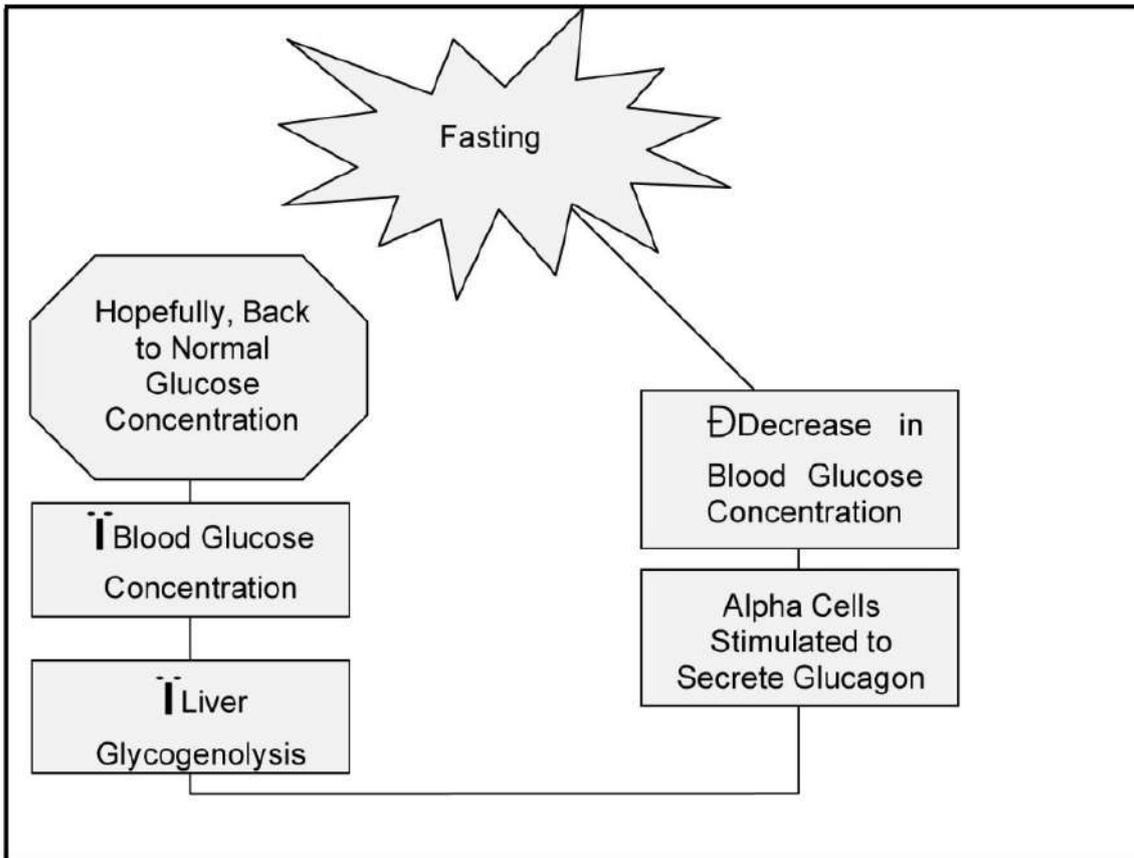


Figura N° 11: Respuesta normal al ayuno.

Fuente: <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>

Otras hormonas reguladoras de la glucosa en la sangre (que se muestran en la (Tabla N 3°) que actúan para elevar las concentraciones de glucosa incluyen: epinefrina, hormona del crecimiento (GH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y glucocorticoides. ⁽²⁵⁾

Tabla N° 3: Hormonas reguladoras de glucosa en sangre.

Fuente: <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>

HORMONE	ACTION (S)	RESULT ON BLOOD GLUCOSE
INSULIN	<i>f</i> Helps glucose enter cells <i>f</i> Stimulates glycogenesis <i>f</i> Stimulates glucose anabolism	Lowers
GLUCAGON	<i>f</i> Stimulates glycogenolysis	Raises
EPINEPHRINE	<i>f</i> Stimulates glycogenolysis	Raises
GROWTH HORMONE	<i>f</i> Stimulates catabolism of fats <i>f</i> Decreases carbohydrate utilization	Raises
ACTH	<i>f</i> Stimulates secretion of glucocorticoids	Raises
GLUCOCORTICOIDS	<i>f</i> Mobilization of protein <i>f</i> Stimulates gluconeogenesis <i>f</i> Increases insulin resistance	Raises

2.2.2.2. Secreción de Insulina

Los niveles crecientes de glucosa dentro de las células β pancreáticas, desencadenan la liberación de insulina. Hay dos fases de liberación de insulina en respuesta a un aumento de glucosa. El primero es una liberación inmediata de insulina. Esto es atribuible a la liberación de insulina preformada, que se almacena en gránulos secretores. Después de un breve retraso, hay una segunda liberación más prolongada de insulina recién sintetizada. Una vez liberada, la insulina está activa solo por un breve tiempo antes de que sea degradada por las enzimas. La insulina que se encuentra en el hígado y los riñones, descompone la insulina que circula en el plasma y, como resultado, la insulina tiene una vida media de solo 6 minutos. Esta corta duración de acción permite cambios rápidos en los niveles circulantes de insulina. ⁽²⁶⁾

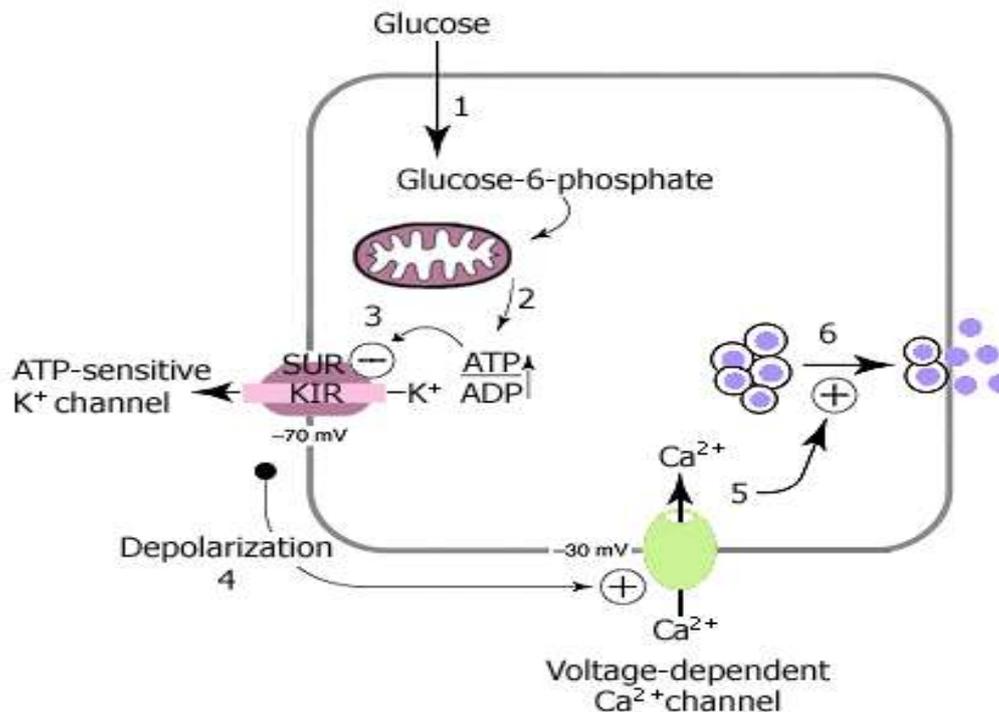


Figura N° 12: Secreción de insulina

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1667/>

Una de las funciones principales de la insulina es estimular el almacenamiento de energía de los alimentos en forma de glucógeno en los hepatocitos y en el músculo esquelético, luego del consumo de una comida. Además, la insulina estimula a los hepatocitos para sintetizar y almacenar los triglicéridos en el tejido adiposo. La insulina regula la síntesis de muchos genes, ya sea positiva o negativamente, que afectan el metabolismo general. La insulina tiene un efecto general sobre el metabolismo de las proteínas, aumentando la tasa de síntesis de proteínas y disminuyendo la tasa de degradación de las proteínas. Así, la deficiencia de insulina conducirá a un aumento del catabolismo de la proteína. El aumento de la tasa de proteólisis conduce a una concentración elevada de aminoácidos en el plasma. ⁽²⁷⁾

2.2.2.3. Papel del Riñón

Además de regular el metabolismo de la glucosa a través de la filtración glomerular y la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales, el riñón contribuye a la liberación endógena de glucosa a través de la gluconeogénesis.

Aunque el hígado es el principal órgano gluconeogénico durante el ayuno, la contribución renal todavía está entre 20% y 25%. Por el contrario, la gluconeogénesis renal aumenta notablemente en el período posprandial, convirtiéndose en la fuente del 60% de la liberación de glucosa endógena y facilitando la reposición de las reservas de glucógeno hepático. Los riñones filtran entre 160 y 180 g de glucosa todos los días en un adulto sano. De esto, más del 99% se reabsorbe del túbulo contorneado proximal a los capilares peritubulares a través de 2 proteínas llamadas cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT); SGLT2 se expresa en los segmentos anteriores S1 y S2 del túbulo, mientras que SGLT1 se encuentra en el Segmento S3, pero en mayor medida en los enterocitos de la mucosa intestinal. El primero es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la carga de glucosa tubular (90%) a través del transporte activo (contra un gradiente de concentración) dentro del túbulo proximal. La glucosa restante (10%) es reabsorbida por SGLT1 en la parte más distal del túbulo. ⁽²⁶⁾

2.2.2.4. Normogluemia

Una concentración de glucosa plasmática venosa en ayunas de < 6.1 mmol / L (110 mg / dL) se ha elegido como "normal". Aunque esta elección es arbitraria, tales valores se han observado en personas con tolerancia a la glucosa normal probada; sin embargo, otros con valores de glucosa en ayunas < 6.1 mmol / L pueden tener IGT si se realiza un OGTT. Los valores de glucosa en ayunas por encima de este nivel se asocian con un riesgo cada vez mayor de desarrollar complicaciones microvasculares y macrovasculares. Además, el proceso patológico o etiológico que a menudo conduce a diabetes mellitus comienza, y puede ser reconocible, en algunos sujetos que tienen una tolerancia normal a la glucosa. El reconocimiento de estos procesos en cualquier etapa temprana puede ser útil si se puede prevenir la progresión a fases más avanzadas. A la inversa, el tratamiento eficaz, o en ocasiones la historia natural de algunas formas de diabetes mellitus, puede dar lugar a la reversión de la hiperglucemia a un estado de normogluemia. ⁽²⁵⁾

2.2.2.5. Pre Diabetes

"Prediabetes" es un término práctico y conveniente que se refiere a glucosa alterada en ayunas (IFG), tolerancia alterada a la glucosa (IGT) o una hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 6.0 % a 6.4 %, cada uno de los cuales coloca a las personas en alto riesgo de desarrollar diabetes y sus complicaciones ⁽²⁵⁾. La IGT se refiere a una etapa intermedia entre la normogluceemia y la diabetes, y representan categorías de riesgo para el desarrollo futuro de la diabetes mellitus. El riesgo de diabetes aumenta en las personas con IGT. Por lo tanto, cualquier decisión sobre detección e intervención tiene una gran implicación en los recursos, ya que más que duplica a la población elegible para la intervención. La prediabetes es un término utilizado, para definir sujetos con un alto riesgo de diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 en el futuro, con el entendimiento de que no todos los sujetos que cumplen con la definición de pre diabetes desarrollarán diabetes ⁽²⁶⁾. Las dos categorías separadas de alteración de la homeostasis de la glucosa (alteración del metabolismo de la glucosa) son la alteración de la glucosa en ayunas (IFG) y la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT). Es importante tener en cuenta que IGT y IFG ahora se denominan pre diabetes y se consideran factores de riesgo para el posible inicio de la diabetes. Estas categorías (Tabla N° 4) designan niveles de glucosa en sangre entre "normales" y diabéticos. Las personas con alteración de la homeostasis de la glucosa tienen riesgo de desarrollar diabetes. ⁽²⁵⁾

Tabla N° 4: Alteración de la homeostasis de la glucosa.

Fuente: <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>

Category	Level
Normal Fasting Glucose	FPG < 100 mg/dL
Impaired Fasting Glucose	FPG ≥ 100 and < 126 mg/dL
Impaired Glucose Tolerance after OGTT	FPG ≥ 140 but < 200mg/dL

2.2.3. Diabetes Mellitus

2.2.3.1. Definición

En 1999, la OMS definió la diabetes mellitus como "un trastorno metabólico de etiología múltiple, caracterizado por una hiperglucemia crónica con trastornos del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. Los efectos de la diabetes mellitus incluyen daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos". Por lo tanto, las anomalías metabólicas de la diabetes se deben a una acción inadecuada de la insulina en los tejidos diana, debido a una deficiente secreción de insulina o insensibilidad a la acción de la insulina, o una combinación de ambas ⁽²⁸⁾.

2.2.3.2. Masa y Función de Células β

Si bien los resultados de la DT1, de la destrucción de células β mediada por el sistema inmunitario y la DT2 se asocian principalmente con defectos secretores de insulina específicos de la glucosa, hay cada vez más evidencia de una superposición significativa en todo el espectro de la diabetes. Tanto en la DT1 como en la DT2, la respuesta al estrés inducida por la hiperglucemia puede desempeñar un papel en la apoptosis de células β ⁽²⁵⁾. Los cambios en el fenotipo de las células β asociados con la hiperglucemia, pueden reflejar una desdiferenciación de las células β importantes para la historia natural y la estadificación de la diabetes. Claramente, un número insuficiente o una disminución funcional de las células β , son fundamentales para la hiperglucemia y las complicaciones derivadas de la diabetes. Comprender el estado de las células β es clave para definir subtipos de diabetes. ⁽³⁾

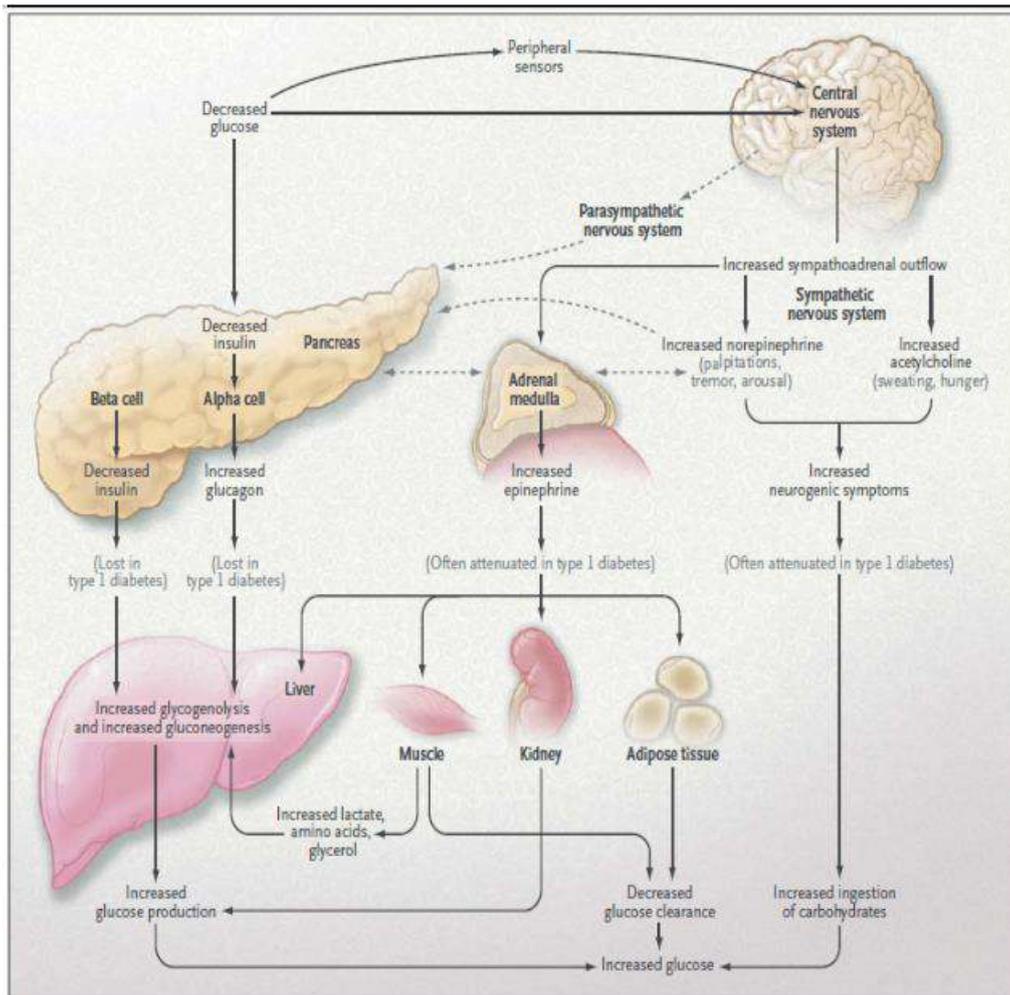


Figura N° 13: Respuesta fisiológica y conductual a la hiperglucemia.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/279274191_Classification_Pathophysiology_Diagnosis_and_Management_of_Diabetes_Mellitus

2.2.3.3. Influencias Ambientales

A pesar de los fundamentos genéticos de las enfermedades, la prevalencia de DT1 DT2 está aumentando a nivel mundial a un ritmo que supera la variación genética, lo que sugiere que los factores ambientales también desempeñan un papel clave en ambos tipos de diabetes. Los factores ambientales comunes están asociados con la DT1 y DT2, incluidos los factores dietéticos, los disruptores endocrinos y otros contaminantes del medio ambiente, y la composición del microbioma intestinal ⁽²⁹⁾. Además de los roles bien establecidos en la DT2, la obesidad y la resistencia a

la insulina pueden ser aceleradores de la DT1. A la inversa, la autoinmunidad de los islotes asociada con posibles desencadenantes ambientales (por ejemplo, dieta, infección) puede tener un papel en un subconjunto de personas diagnosticadas con DT2. ⁽³⁾

2.2.3.4. Clasificación de Diabetes Mellitus

Hay dos tipos principales de diabetes: tipo 1 (que requiere insulina para sobrevivir) y tipo 2 (puede o no requerir insulina para el control metabólico) ⁽²⁷⁾. La clasificación de la diabetes mellitus ha evolucionado considerablemente a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta los avances recientes en el campo de la diabetes. La clasificación ahora se basa principalmente en la etiología (causas) de la enfermedad, en lugar de su tratamiento. La clasificación revisada abarca tanto las etapas clínicas como los tipos etiológicos de hiperglucemia y los resultados de una mejor comprensión de las causas de la diabetes mellitus. ⁽²⁸⁾

Types	Stages	Hyperglycaemia			
	Normoglycaemia	Impaired glucose regulation IGT and/or IFG	Diabetes mellitus		
	Normal glucose tolerance		Not insulin requiring	Insulin requiring for control	Insulin requiring for survival
Type 1 • Autoimmune • Idiopathic	←—————→				→
Type 2* • Predominantly insulin resistance • Predominantly insulin secretory defects	←—————→			→-----→	
Other specific types*	←—————→			→-----→	
Gestational diabetes*	←—————→			→-----→	

Figura N° 14: Desórdenes de glucemia: Tipos etiológicos y etapas clínicas

Fuente: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>

Durante la 57 edición de las sesiones científicas anuales realizadas por los expertos de la American Diabetes Association (ADA), se recomendó la eliminación de las categorías “Diabetes mellitus dependiente de insulina” y “Diabetes mellitus no dependiente de insulina”, así como sus siglas DMID y DMNID (Tabla N° 5). Estos términos son confusos y con frecuencia hacen que los pacientes se clasifiquen en función del tratamiento en lugar de la etiología. El comité sugirió el uso del término "tipo" como más apropiado, y alienta el uso de números arábigos para designar el "tipo" de diabetes. El cambio se debió a la necesidad de eliminar el nombre en función del tratamiento y no de la enfermedad real. ⁽²⁷⁾

Tabla N° 5: Clasificación etiológica de DM y designación previa.

Fuente: <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>

PREFERRED NAME	PREVIOUS DESIGNATION
Type 1 Diabetes Mellitus	Insulin dependent diabetes mellitus Juvenile diabetes mellitus
Type 2 Diabetes Mellitus	Non-insulin dependent diabetes mellitus Adult onset diabetes mellitus
Gestational Diabetes Mellitus	Gestational Diabetes Mellitus
Other Specific Types	(Not previously designated)
Pre-Diabetes	Impaired Fasting Glucose (IFG)
Pre-Diabetes	Impaired Glucose Tolerance (IGT)

Tabla N° 6: Características clínicas de pacientes con DT1 y DT2.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/312716171_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus

Features	Type 1	Type 2
Age of onset	Usually less than 20 years	Usually greater than 30 years
Body mass	Low (wasted) to normal	Obese
Plasma insulin	Low or absent	Normal to high initially
Plasma glucagon	High, can be suppressed	High, resistant to suppression
Plasma glucose	increased	Increased
Insulin sensitivity	Normal	Reduced
Therapy	insulin	Weight loss, thiazolidinediones, metformin, sulfonylureas, insulin

2.2.3.4.1. Diabetes Mellitus Tipo 1

CONCEPTUALIZACION

La DT1 es un trastorno que surge de la destrucción autoinmune de las células pancreáticas β productoras de insulina. DT1 indica los procesos de destrucción de células β , que en última instancia pueden conducir al estado en el cual se requiere insulina para sobrevivir para prevenir el desarrollo de cetoacidosis, coma y muerte. Un individuo con un proceso de DT1 puede ser metabólicamente normal antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente, pero se puede detectar el proceso de destrucción de las células β . La DT1 generalmente se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-glutámico ácido descarboxilasa (anti-GAD), células de los islotes o anticuerpos de la insulina que identifican los procesos autoinmunes que conducen a la destrucción de las células β ⁽²⁶⁾. Los pacientes se presentan a una edad temprana (generalmente adolescentes o jóvenes), con un inicio rápido de síntomas graves; en particular sed, poliuria y pérdida de peso. Los niveles de glucosa en la sangre son altos y las cetonas a menudo se presentan en la orina. Si el tratamiento se retrasa, puede seguir la cetoacidosis diabética (DKA) y la muerte. La respuesta al tratamiento con insulina es dramática y gratificante. La clasificación errónea de pacientes como "Tipo 1" es probablemente relativamente común y el tratamiento con insulina no es lo mismo que tener DT1. ⁽²⁷⁾

PATOGENESIS

La patogenia de la destrucción selectiva de células β dentro del islote en la DT1, es difícil de seguir debido a la marcada heterogeneidad de las lesiones pancreáticas. Al inicio de la hiperglucemia manifiesta, una mezcla de islotes pseudoatróficos con células productoras de glucógeno (células α), somatostatina (células δ) y polipéptido pancreático (células PP), islotes normales e islotes que contienen tanto células β como linfocitos infiltrantes. La infiltración linfocítica se encuentra solo en el islote que contiene células β residuales y es probable que la cronicidad con la que se desarrolla la DT1 refleje esta heterogeneidad de las lesiones de los islotes ⁽²⁷⁾. La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), dos citoquinas producidas principalmente por macrófagos, inducen cambios estructurales de las

células β y la supresión de su capacidad de liberación de insulina. Sin embargo, parece que la IL-1 y el TNF- α no contribuyen apreciablemente a la actividad citotóxica de los macrófagos. Interferon γ es también un potente activador de macrófagos para la síntesis de óxido nítrico (NO). Recientemente, se ha proporcionado evidencia que indica que la actividad de la NO sintasa está involucrada en el desarrollo de la diabetes. Estos datos indicaron, por primera vez, que el NO puede ser un factor patógeno en la autoinmunidad y sugirió la posibilidad de que una nueva clase de agentes inmunofarmacológicos, capaces de modular la secreción de NO, se pueda probar en la prevención del desarrollo de DT1 ⁽³⁰⁾. La DT1 abarca la mayoría de los casos, que se deben principalmente a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos y son propensos a la cetoacidosis. DT1 incluye aquellos casos atribuibles a un proceso autoinmune, así como aquellos con destrucción de células β en los que no se conoce ni etiología ni patogénesis (idiopática). No incluye aquellas formas de destrucción o fallo de las células β a las que se pueden asignar causas específicas (por ejemplo: Fibrosis quística, defecto mitocondrial, etc). ⁽²⁸⁾

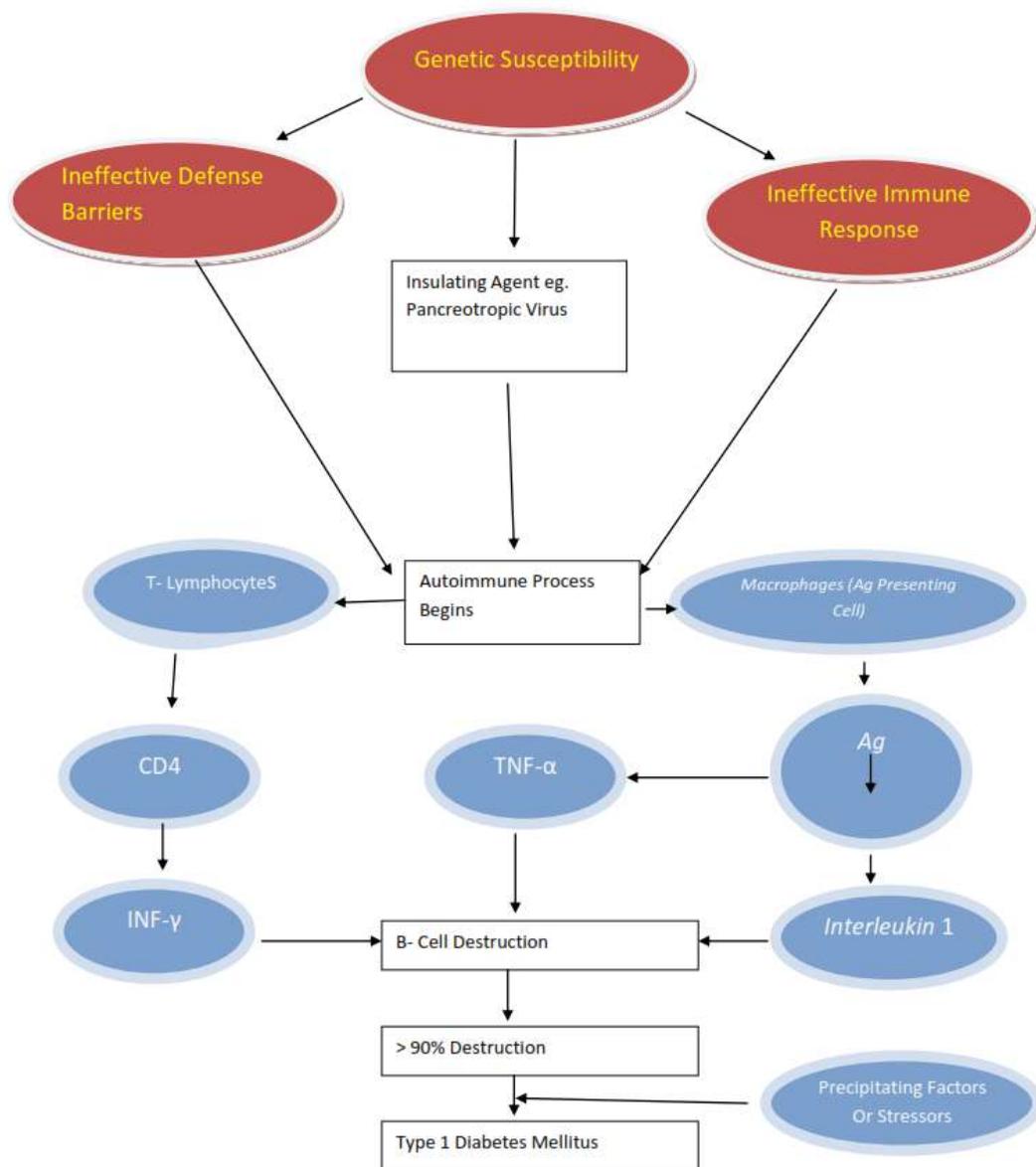


Figura N° 15: Patogénesis de diabetes mellitus tipo 1.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/312716171_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus

FISIOPATOLOGIA

La destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, conduce a una deficiencia de la secreción de insulina que resulta en los trastornos metabólicos asociados con DT1. Además de la pérdida de la secreción de insulina, la función de las células α

pancreáticas también es anormal y existe una secreción excesiva de glucagón en pacientes con DT1. Normalmente, la hiperglucemia reduce la secreción de glucagón, sin embargo, en pacientes con DT1, la hiperglucemia no suprime la secreción de glucagón. Los niveles de glucagón elevados inadecuados resultantes exacerban los defectos metabólicos debidos a la deficiencia de insulina. Los individuos con DT1 no producen insulina. Sin la insulina, las células musculares y adiposas no pueden acceder a la glucosa para cumplir con los requisitos de energía. La producción de glucosa va sin oposición en el hígado ⁽²⁷⁾. El glucagón se produce en respuesta a la privación de glucosa de los tejidos musculares y adiposos, lo que provoca la glucogenólisis y la gluconeogénesis, aumentando así los niveles de glucosa en sangre. Los riñones no pueden absorber la glucosa cada vez mayor, por lo que el exceso se excreta en la orina (poliuria). El cerebro, provocado por esta pérdida de líquido, señala la sed (polidipsia) y el hambre (polifagia). Si este proceso continúa, las grasas almacenadas son metabolizadas y transformadas por el hígado en cetoácidos, lo que lleva a niveles más bajos de pH y acidosis. La caída en el nivel de pH y la pérdida de cetonas en la orina indican el inicio de la cetoacidosis. Los iones de potasio intracelular se intercambian por iones de hidrógeno. Estos iones de potasio se pierden en la orina junto con el sodio, el magnesio y el fósforo. ⁽³⁰⁾

El volumen sanguíneo disminuye, aumentando el recuento de hematocritos, hemoglobina y glóbulos blancos. La compensación respiratoria da como resultado una respiración trabajosa y profunda (respiración de Kussmaul) en un intento por disminuir los valores de PCO_2 . En la DT1 hay una rápida movilización de triglicéridos que conduce a un aumento de los niveles de ácidos grasos libres en plasma. Los ácidos grasos libres son absorbidos por numerosos tejidos (excepto el cerebro) y se metabolizan para proporcionar energía. En ausencia de insulina, los niveles de malonil COA descienden y aumenta el transporte de acetyl-COA graso hacia las mitocondrias. En DT1, la mayor disponibilidad de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos exagera la utilización reducida de la glucosa, lo que aumenta la hiperglucemia resultante ⁽²⁸⁾. Un producto de degradación espontánea del acetoacetato es la acetona que exhala los pulmones, que le da un olor característico a la respiración. Normalmente, los triglicéridos plasmáticos son activados por la lipoproteína lipasa (LPL) que requiere insulina. La LPL es una

enzima unida a la membrana en la superficie de las células endoteliales que recubren los vasos, lo que permite que los ácidos grasos se tomen de los triglicéridos circulantes para el almacenamiento en adipocitos, de esta manera la ausencia de insulina provoca hipertrigliceremia. ⁽²⁹⁾

2.2.3.4.2. Diabetes Mellitus Tipo 2

CONCEPTUALIZACION

DT2 es la forma más común de diabetes y se caracteriza por trastornos de la acción y secreción de insulina, cualquiera de los cuales puede ser la característica predominante. Ambos suelen estar presentes en el momento en que esta forma de diabetes se manifiesta clínicamente. Las razones específicas para el desarrollo de estas anomalías aún no se conocen. La mayoría de los pacientes presentan los síntomas clásicos de la diabetes, que incluyen poliuria, polidipsia y polifagia. Además, algunos pacientes presentan sepsis y/o coma diabético (estados no cetósicos hiperosmolares). ⁽²⁸⁾

PATOGENESIS

Las mutaciones en el gen de la insulina conducen a la síntesis y secreción de productos genéticos anormales, lo que lleva a lo que se llaman insulinopatías. La mayoría de los pacientes con insulinopatías tienen hiperinsulinemia, heredada de forma autosómica. Las anomalías pancreáticas en las células secretoras de los islotes en la DT2 se observan en las células β , α y δ de los islotes. Los defectos que implican la secreción de insulina incluyen: Disminución relativa de la secreción basal, disminución de la primera y segunda fase de la respuesta a la insulina, insensibilidad a la glucosa e hipersensibilidad a los aminoácidos de la liberación de insulina ⁽²⁷⁾. El número y el volumen de las células β , generalmente se reducen a la mitad de lo normal y la masa de células α se incrementa, lo que lleva a la hiperglucagonemia. Los islotes muestran hialización y deposición de amiloide, que contienen el polipéptido amiloide de los islotes (IAPP) o amilina. Este es un péptido secretor menor de las células β liberadas junto con la insulina y el péptido C, pero su papel en la patogénesis de la DT2 no se conoce bien. Se cree que esta amilina

produce resistencia a la insulina. La IAAP se reduce con la progresión de la DT2. El contacto íntimo entre las células β y el depósito de amiloide en la DT2, se observa mediante microscopía electrónica. Lejos de los islotes en el páncreas exocrino, la infiltración de grasa y la fibrosis difusa son evidentes ⁽³⁰⁾. La función defectuosa de las células de los islotes es el evento primario que puede deberse a una reacción autoinmune que produce hiperglucemia en la DT2. El gen del receptor de insulina se encuentra en el cromosoma 19 y codifica una proteína que tiene subunidades α y β , incluidos el dominio transmembrana y el dominio tirosina quinasa. Se han identificado mutaciones que afectan el gen del receptor de insulina, y se reconoce su asociación con la DT2 y la resistencia a la insulina. ⁽²⁶⁾

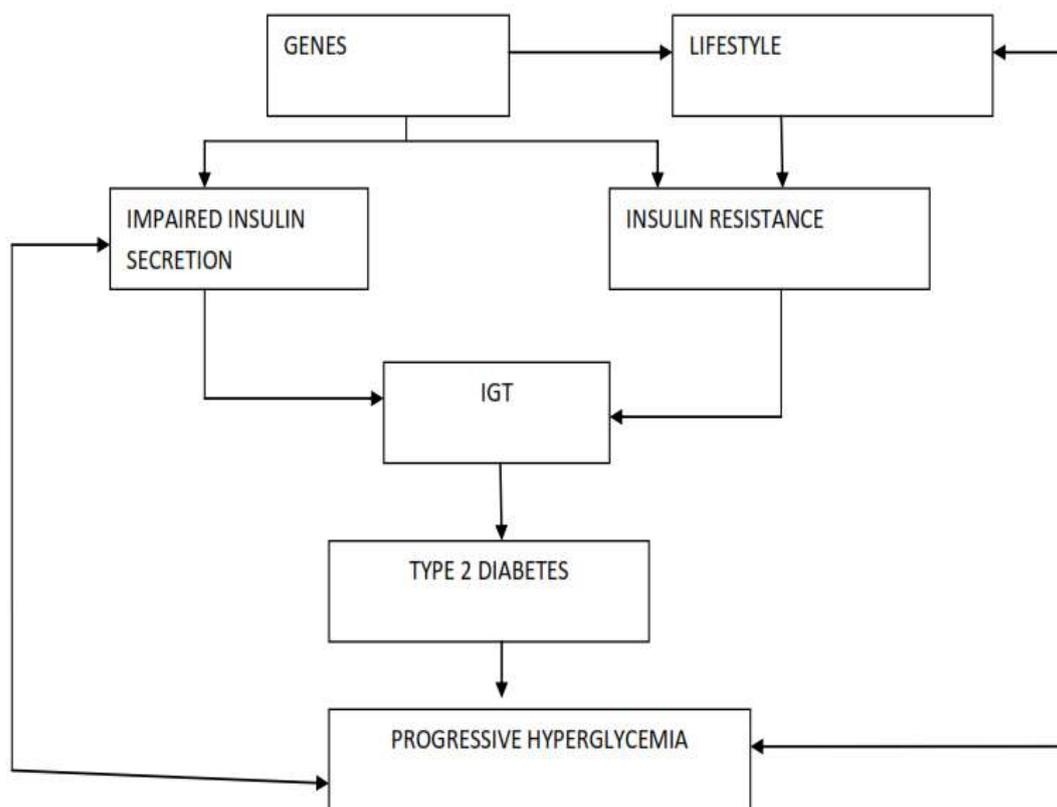


Figura N° 16: Patogénesis de diabetes mellitus tipo 2.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/312716171_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus

La resistencia a la insulina, es insuficiente para causar una intolerancia a la glucosa manifiesta. La resistencia a la insulina por sí misma puede ser un evento secundario en la DT2, ya que también se encuentra en individuos obesos no diabéticos. El defecto de secreción de insulina puede ser el evento primario, presentando como secreción pulsátil deteriorada de insulina. Por lo tanto, la hiperglucemia es un inductor, así como una consecuencia del deterioro de la función de las células de los islotes y la resistencia a la insulina ⁽²⁷⁾. Muchos factores contribuyen a la insensibilidad a la insulina, incluida la obesidad y su duración, la edad, la falta de ejercicio, el aumento de grasas en la dieta, la disminución del consumo de fibras y factores genéticos. La resistencia a la insulina en la DT2 no está del todo clara, puede implicar un número reducido de receptores de insulina, puede ser secundaria a hiperinsulinemia e hiperglucemia, o puede deberse a una actividad reducida de la tirosina quinasa o incluso anomalías distales al receptor que involucran proteínas transportadoras de glucosa, a través de una familia de genes transportadores de glucosa. ⁽²⁹⁾

Tabla N° 7: Algunas causas de resistencia a la insulina.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/312716171_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus

S/No.	Causes
1	Obesity/overweight (especially excess visceral adiposity)
2	Excess glucocorticoids (cushing's syndrome or steroid therapy)
3	Excess growth hormone (acromegaly)
4	Pregnancy, gestational diabetes
5	Polycystic ovary disease
6	Lipodystrophy (acquired or genetic, associated with lipid accumulation in liver)
7	Autoantibodies to the insulin receptor
8	Mutations of insulin receptor
9	Mutations of the peroxisome proliferators' activator receptor γ (PPAR γ)
10	Mutations that cause genetic obesity (e.g., melanocortin receptor mutations)
11	Hemochromatosis (a hereditary disease that causes tissue iron accumulation).

FISIOPATOLOGIA

Los individuos con DT2 tienen niveles detectables de insulina circulante, a diferencia de los pacientes con DT1. En condiciones fisiológicas normales, las concentraciones de glucosa en plasma se mantienen dentro de un rango estrecho, a pesar de las grandes fluctuaciones en la oferta y la demanda, a través de una interacción dinámica y bien regulada entre la sensibilidad del tejido a la insulina (especialmente en el hígado) y la secreción de insulina. En la DT2, estos mecanismos se descomponen, con la consecuencia de que los dos defectos patológicos principales en la DT2 son la secreción de insulina dañada por una disfunción de las células β pancreáticas y la acción de la insulina alterada por la resistencia a la insulina ⁽²⁷⁾. Los individuos con tolerancia a la glucosa alterada tienen hiperglucemia a pesar de tener niveles más altos de insulina en plasma, lo que indica que son resistentes a la acción de la insulina. En la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa, en la DM, el nivel de insulina disminuye, lo que indica que los pacientes con DT2 han disminuido la secreción de insulina. La destrucción autoinmune de las células β no ocurre en individuos con DT2. Aunque similar al escenario de DT1, la DT2 no es idéntico en su proceso fisiopatológico. La tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia puede estar presente, pero no es tan sorprendente. La cetoacidosis es menos probable, pero posible. El síndrome hiperosmolar hiperglucémico (SHH) es un resultado potencialmente mortal de la hiperglucemia desatendida en DT2. La hiperglucemia grave y la deshidratación extrema caracterizan esta afección. Este resultado es poco probable, pero puede observarse en poblaciones de edad avanzada cuya diabetes no está bien manejada. ⁽²⁵⁾

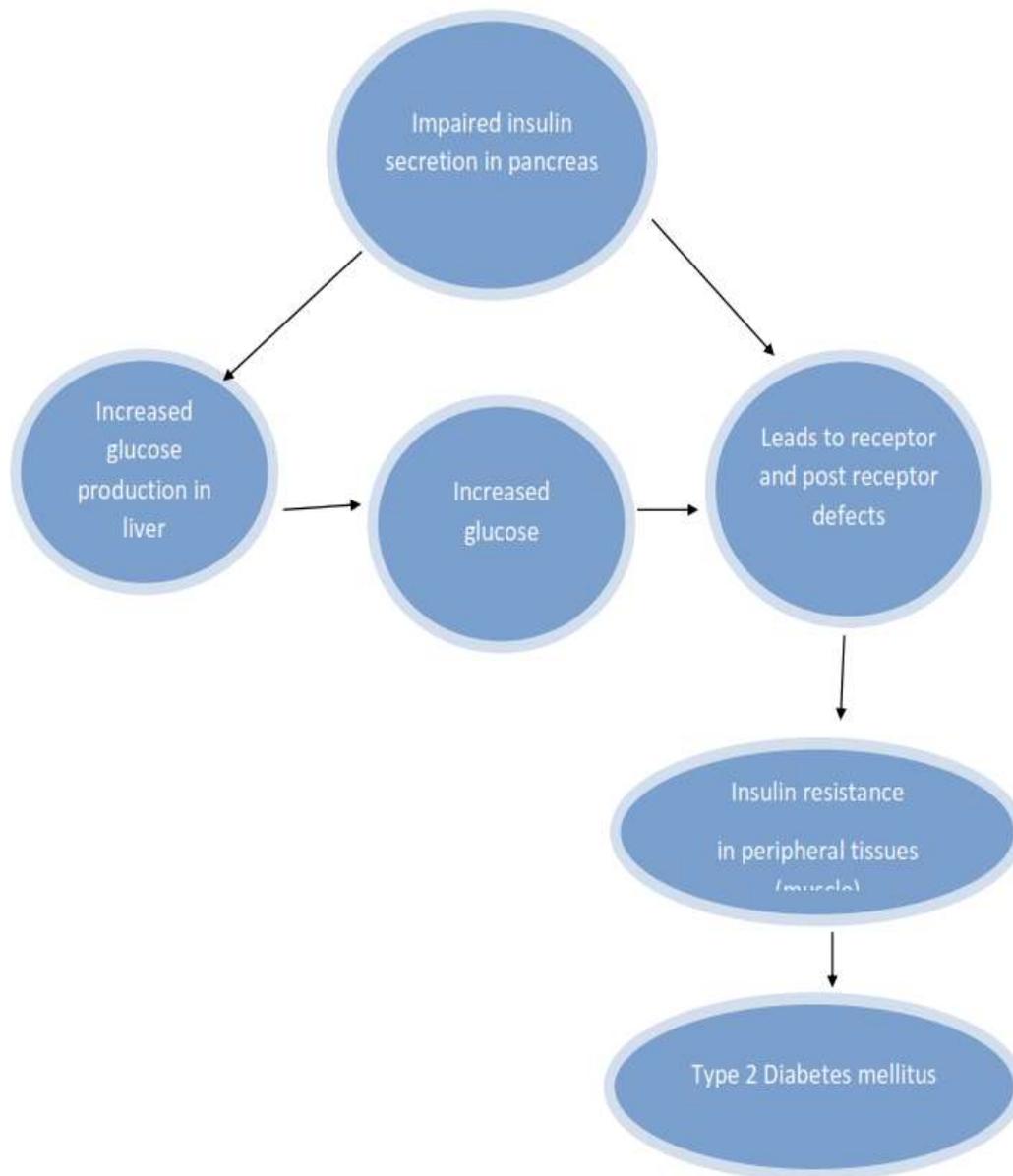


Figura N° 17: Patofisiología de DT2.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/312716171_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus

2.2.3.4.3. Diabetes Mellitus Tipo 1 y 2 Combinados

Aunque se cree que la DT1 y DT2 representan procesos de enfermedad distintos y separados con hiperglucemia como denominador común, no hay ninguna razón por la cual ambas enfermedades, o al menos algunos componentes de cada enfermedad, no puedan ocurrir juntas en pacientes individuales. Por ejemplo, la DT1 no protege contra el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina asociada; por lo tanto, en el contexto de la obesidad epidémica, un número creciente de pacientes con DT1, también puede tener características de DT2 ⁽²⁸⁾. Se han introducido, otros nombres diseñados para indicar la combinación de DT1 y DT2 en pacientes individuales, como diabetes doble y diabetes tipo 1 ^{1/2}. Aunque el daño de las células β en la DT1 es principalmente autoinmune, es probable que algunas de las causas metabólicas de la disfunción de las células β operativas en la DT2, también puedan ser operativas en pacientes con DT1. ⁽²⁷⁾

2.2.3.4.4. Otros Tipos Específicos de DM o Diabetes Secundaria

La cuarta categoría de diabetes es secundaria u otros tipos específicos de diabetes. Las categorías principales son los defectos monogénicos de la función de las células β , los defectos genéticos de la acción de la insulina, la enfermedad pancreática exocrina, las endocrinopatías, los síndromes genéticos mediados por el sistema inmune y fármacos, que inducen infecciones poco comunes asociadas con la diabetes ⁽²⁸⁾. Anteriormente, los defectos monogénicos de la función de las células beta se denominaban diabetes de inicio en la madurez de la juventud (MODY). Más recientemente, muchos de los defectos genéticos específicos se han identificado y se describen como tales. Por ejemplo, MODY 1 involucra el gen del factor nuclear de hepatocitos 4-alfa (HNF4 α) en el cromosoma 20, y MODY 2 involucra el gen de la glucoquinasa en el cromosoma 7. Es probable que esta lista continúe expandiéndose a medida que se identifiquen causas genéticas más específicas para la diabetes. ⁽²⁶⁾

2.2.3.5. Grupos y Circunstancias Especiales

2.2.3.5.1. Síndrome Metabólico

A menudo, se encontrará que una persona con tolerancia anormal a la glucosa (IGT o diabetes) tiene al menos uno o más de los otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; como hipertensión, obesidad central (parte superior del cuerpo) y dislipemia. Este agrupamiento se ha etiquetado de forma diversa como el síndrome metabólico, el síndrome X o el síndrome de resistencia a la insulina. El síndrome metabólico con tolerancia normal a la glucosa identifica al sujeto como miembro de un grupo con un riesgo muy alto de diabetes futura. Por lo tanto, el manejo temprano y enérgico del síndrome puede tener un impacto significativo en la prevención tanto de la diabetes como de la enfermedad cardiovascular, especialmente porque está bien documentado que las características del síndrome metabólico pueden estar presentes hasta 10 años antes de que se detecte el trastorno glucémico. ⁽³¹⁾

2.2.3.5.2. Niños y Adolescentes

Si bien la DT2 solía ser casi inexistente en los niños, su prevalencia ha aumentado rápidamente en las últimas dos décadas, principalmente debido al rápido aumento de la obesidad infantil. La DT2 debe examinarse en niños mayores de 10 años si el niño tiene sobrepeso (> 120% del peso corporal ideal) y si están presentes dos de las siguientes características: Historia familiar positiva de DT2 (pariente de primer o segundo grado) y signos asociados a resistencia a la insulina (síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, dislipidemia). ⁽³²⁾

2.2.3.5.3. Diabetes Gestacional

La diabetes gestacional (DG), es un estado de intolerancia a los carbohidratos que resulta en hiperglucemia de gravedad variable, con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. No excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa pueda ser anterior al embarazo, pero que no haya sido reconocida previamente. La definición se aplica independientemente de si se usa o no la insulina para el tratamiento o si la condición persiste después del embarazo. Las mujeres que se

sabe que tienen DM y que posteriormente quedan embarazadas no tienen DG, pero tienen "DM y embarazo" y deben ser tratadas en consecuencia antes, durante y después del embarazo. En la primera parte del embarazo (por ejemplo, el primer trimestre y la mitad del segundo trimestre), las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales, son normalmente más bajas que en las mujeres normales no embarazadas ⁽³³⁾. Los niveles elevados de glucosa en plasma en ayunas o posprandiales pueden reflejar la presencia de diabetes que precede al embarazo, pero aún no se han establecido los criterios para designar concentraciones de glucosa anormalmente altas, en el momento del embarazo. Las personas con alto riesgo de DG, incluyen: Mujeres mayores, mujeres obesas, aquellos con historia previa de intolerancia a la glucosa, cualquier mujer embarazada que tenga niveles elevados de glucosa en la sangre en ayunas o ocasionales, aquellas con antecedentes de DG, aquellas con un historial de bebés grandes para la edad gestacional, mujeres de ciertos grupos étnicos de alto riesgo, fuertes antecedentes familiares de DM. ⁽²⁸⁾

2.2.3.5.4. Diabetes Frágil

La diabetes frágil se refiere a los pacientes con DT1, que muestran fluctuaciones amplias y graves en la glucosa en sangre, a pesar de los esfuerzos para modificar y ajustar sus actividades diarias, la planificación de las comidas y el régimen de insulina. Tienen casos comunes de hipoglucemia, hiperglucemia con frecuencia grave y episodios de cetoacidosis diabética. El tratamiento de los pacientes en esta categoría ha sido una frustración para la mayoría de los profesionales de la salud. La causa de la fragilidad no está clara, pero puede deberse a una combinación de anormalidades psicosociales, de estilo de vida, neurohumorales y hormonales. Puede ocurrir en pacientes DT2 que requieren insulina, pero esto es poco frecuente. ⁽³²⁾

2.2.3.6. Diagnóstico

La detección de diabetes se justifica, porque si se realiza de forma temprana permite una intervención temprana efectiva, lo que disminuye la probabilidad de que se desarrollen complicaciones. El examen selectivo de alto riesgo y oportunista

debe ir acompañado de un diagnóstico confirmatorio y un seguimiento apropiado de los nuevos casos. Las pruebas de confirmación son siempre necesarias para realizar un diagnóstico definitivo. Existen tres enfoques diferentes para la detección: población, selectiva y oportunista. ⁽³¹⁾

Tabla N° 8: Criterios para diagnosticar DM.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/303182927_Physiotherapy_and_rehabilitation_in_the_management_of_Diabetes_mellitus_A_Review/link/5738717008ae9f741b2bca97/download

1. Symptoms of diabetes plus casual plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dl. Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptom of diabetes mellitus include polyuria, polydipsia, and unexplained wt loss.
Or
2. FPG ≥ 126 mg/dl. Fasting is defined as no caloric intake for atleast 8h
Or
3. 2-h PG ≥ 200 mg/dl duingan OGTT. The test should be performed in accordance with WHO Guidelines, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water

2.2.3.6.1. Herramientas de Detección

MEDICION DE GLUCOSA PLASMATICA

Hay muchos métodos disponibles para medir la glucosa en sangre, que van desde tiras reactivas de lectura visual hasta sofisticados métodos automatizados. Precisión y exactitud son necesarios para la detección. Si se van a utilizar medidores portátiles, deben verificarse bajo un programa de garantía de calidad total y no debe aceptarse un coeficiente de variación $> 5\%$. Cuando se utilizan procedimientos automatizados, se debe tener cuidado para minimizar el riesgo de errores en la identificación de la muestra ⁽²⁸⁾. La hiperglucemia es la característica principal de las pruebas de glucosa en sangre, específicamente el plasma

sanguíneo. El paciente debe pasar ocho horas en ayunas, antes de realizar esta prueba. La glucemia de más de 126 mg / dl, en dos o más pruebas realizadas en días diferentes confirma un diagnóstico de diabetes. Esta prueba debe ser acompañada por otras pruebas adyacentes y en otros casos más específicas. ⁽³¹⁾

Tabla N° 9: Valores diagnósticos para DM y otras categorías de hiperglucemia.

Fuente: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>

	Venous plasma glucose concentration	
	mmol/L	mg/dL
Diabetes mellitus		
fasting or	≥7.0	≥126
2-hour post-75 g glucose load	≥11.1	≥200
IGT		
fasting (if measured) and	<7.0	<126
2-hour post-75 g glucose load	≥7.8 and <11.1	≥140 and <200
IFG		
fasting and (if measured)	≥5.6 and <7.0	≥100 and <126
2-hour post-75 g glucose load	<7.8	<140

2.2.3.6.2. Pruebas Diagnósticas Complementarias

PRUEBA DE PLASMA ALEATORIA

Es la prueba más simple y no requiere ayuno antes de tomar la prueba, 200 o más de 200 mg / dl de glucosa en sangre probablemente indiquen diabetes, pero debe realizarse una prueba confirmatoria. ⁽³²⁾

Tabla N° 10: Resumen de métodos diagnósticos para DM.

Fuente: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>

Diabetes type	Method	Specificity	Sensitivity	Cost
Type 2	Glycated HbA1c or proteins	+++	+/-	+++
	Urine glucose	+++	+/-	+
	Casual blood glucose	++	+	+
	Fasting blood glucose	+++	+	+
	OGTT	+++	+++	++
Type 1	HLA type	+/-	-	+++
	ICA	+	+	+++
	Anti-GAD	+	+	+++
	Early insulin secretion	+/-	+	++

-: none
 +/-: none or minimal
 +: low
 ++: intermediate
 +++: high
 HLA: human leukocyte antigen
 ICA: islet-cell cytoplasmic antibodies
 Anti-GAD: antibodies to glutamic acid decarboxylase

PRUEBA DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)

Es la prueba conveniente si se desea ser preciso con el diagnóstico, ya que no requiere muestras en ayunas o cronometradas y no hay efecto de cambios en la dieta o la actividad. Además, también se ha descrito como biomarcador en diabetes. El biomarcador se define como "una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos que representa un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad. Estos biomarcadores ayudan a identificar a las personas y también a adoptar diversas medidas preventivas en la etapa subclínica ⁽³¹⁾. Ahora es un proceso de examen de rutina de días, debido a su precisión y conveniencia. ADA ha recomendado que el objetivo principal del tratamiento del paciente con diabetes sea mantener el valor de HbA1c en un valor <7% (53 mmol/L) y que la prueba se realice al menos dos veces al año y trimestralmente para aquellos pacientes cuya terapia cambia o no cumple objetivos de tratamiento. Se han aislado varias subfracciones de hemoglobina glucosilada. De estos, la fracción de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) es de mayor interés, ya

que sirve como un indicador retrospectivo de la concentración promedio de glucosa.

(34)

PRUEBA DE CETONAS

Estos compuestos se miden tanto en orina como en sangre, para el diagnóstico de DM. Las varillas de medición y las tabletas se utilizan para medir las cetonas tanto en la sangre como en orina. La presencia de cetonas en la orina establece la posibilidad de cetoacidosis diabética (DKA). En la sangre, el ácido β -hidrobutírico (β -HBA) se mide específicamente tanto para el diagnóstico como para el monitoreo continuo de la DKA. (28)

PRUEBA DE PROTEINAS GLICADAS

Las proteínas reaccionan espontáneamente en la sangre con glucosa para formar derivados glicosilados. El grado de glicación de las proteínas está controlado por la concentración de glucosa en la sangre y por el número de grupos amino reactivos presentes en la proteína que son accesibles a la glucosa para la reacción. Todas las proteínas con sitios reactivos pueden ser glicosiladas y la concentración de las proteínas glicosiladas, que se pueden medir en la sangre, es un marcador de la fluctuación de las concentraciones de glucosa en la sangre durante un cierto período. Desde un punto de diagnóstico clínico, las proteínas glicosiladas con una vida útil más larga en la sangre son de interés, ya que reflejan la exposición de estas proteínas a la glucosa durante períodos más largos. (34)

PRUEBA DE FRUCTOSAMINA

La albúmina es el componente principal de las proteínas plasmáticas. Como la albúmina también contiene grupos amino libres, se produce una reacción no enzimática con glucosa en plasma. Por lo tanto, la albúmina glicosilada (Fructosamina) puede servir de manera similar, como un marcador para controlar la glucosa en sangre. La fructosamina generalmente se toma para proporcionar una medida retrospectiva de la concentración promedio de glucosa en sangre durante un período de 1 a 3 semanas. Intervalo de referencia: 205 - 285 micromol / L. (32)

PRUEBA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (OGTT)

Sigue siendo la prueba diagnóstica confirmatoria definitiva para DM. Los niveles de glucosa ≥ 11.1 mmol / L (200 mg / dL), 2 horas después de una carga oral de glucosa de 75 g son diagnósticos de diabetes. Esta prueba es normal, si su nivel de glucosa a las dos horas es inferior a 140 mg / dl. Un nivel en ayuno de 126 mg / dl o mayor y un nivel de glucosa de dos horas de 200 mg / dl o superior, confirma un diagnóstico de diabetes. ⁽³¹⁾

2.2.3.6.3. Pruebas para Identificar el Tipo Específico de DM

Las pruebas que pueden usarse para establecer la etiología de la diabetes, incluyen aquellas que reflejan la función de las células β (por Ejemplo: Péptido C) y los marcadores de destrucción de células β mediadas por el sistema inmunitario (por ejemplo: autoanticuerpo de la células de los islotes pancreaticos, autoanticuerpo de la descarboxilasa de ácido glutámico, autoanticuerpo IA-2 α y autoanticuerpo IA - 2 β). El péptido C está vinculado a la insulina para formar proinsulina y refleja la cantidad de insulina endógena. Los pacientes con DT1 tienen niveles bajos de péptido C, debido a los bajos niveles de insulina endógena y función de las células β . Los pacientes con DT2 generalmente tienen niveles normales o altos de péptido C, lo que refleja mayores cantidades de insulina, pero una relativa insensibilidad a este ⁽³⁴⁾. En la población clínicamente indefinida, que es el grupo en el que la prueba se usa con mayor frecuencia, el valor predictivo es probablemente más bajo. Las pruebas de anticuerpos están limitadas por la disponibilidad, el costo y el valor predictivo, especialmente en pacientes de raza negra y asiática. ⁽²⁸⁾

2.2.3.7. Tratamiento

El tratamiento de la diabetes se maneja básicamente con dieta, medicamentos hipoglucemiantes e insulina. Los pacientes que padecen DM deben seguir un plan de dieta adecuado, para que la ingesta de energía sea suficiente, lo que debe incluir carbohidratos, grasas y proteínas; con una mayor proporción de grasas en comparación con las macromoléculas, el tratamiento convencional de la diabetes incluye medicamentos hipoglucemiantes orales. ⁽³⁵⁾

2.2.3.7.1. Farmacológico

Los métodos farmacoterapéuticos consisten en las siguientes opciones: Insulinas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, Inhibidores de la α -glucosidasa, medicamentos que restauran la acción de incretina. ⁽³⁶⁾

INSULINA

Clasificación

Hay muchos tipos de insulina disponibles comercialmente. Las insulinas se pueden clasificar por: La velocidad de inicio y la duración de la acción después de inyectar (insulina de acción corta o insulina de fondo), el tipo de insulina (bovina, porcina u obtenida de insulina humana usando tecnología de ADN recombinante), si la preparación contiene un solo tipo de insulina o una mezcla de diferentes insulinas.

⁽³⁵⁾

Diferentes Tipos de Insulina

Insulinas de Acción Corta

Hay tres tipos de insulina de acción corta: Análogos de insulina de acción muy rápida, insulina soluble humana, insulina soluble animal. Las insulinas de acción corta, generalmente se administran para cubrir la excursión de glucosa asociada con las comidas (insulina prandial) como parte de un régimen de bolo basal. La dosis se puede ajustar de acuerdo con el tamaño de la comida, la cantidad de carbohidratos en la comida, la lectura actual de glucosa y los niveles de actividad planificados. La insulina de acción corta de origen natural, ya sea de origen humano o animal, se conoce como insulina soluble. ⁽³⁷⁾

Insulinas de Fondo

Hay dos tipos de insulina humana de fondo: Insulina de acción intermedia, también conocida como NPH (insulina isofánica), análogos de insulina de acción prolongada. Estas insulinas están diseñadas para garantizar una concentración de insulina sistémica constante, para garantizar que la insulina actúe constantemente y para promover la absorción continua de glucosa celular. La administración de estos agentes evita el uso de ácidos grasos como sustrato de energía celular y, por lo tanto, previene la DKA. ⁽³⁶⁾

Insulina Inhalada

La administración de insulina por vía inhalada ha sido difícil de lograr. La primera insulina inhalada, Exubera (Pfizer Ltd), se retiró a los pocos meses de su lanzamiento, en parte debido a ventas muy bajas, pero también debido a un aumento en los cánceres de pulmón, que se informó en los usuarios del medicamento. Se están desarrollando nuevas insulinas inhaladas y la primera de ellas, "Afrezza", se lanzó en los EE. UU en 2015. Sigue habiendo muchos desafíos con las insulinas inhaladas; estos incluyen: el riesgo de inhalar un factor de crecimiento en un epitelio delgado, la dificultad de prescribir en "miligramos" no en "unidades" y absorción impredecible en la enfermedad pulmonar. Queda por ver si esta vía de administración se vuelve viable o no. ⁽³⁵⁾

Regímenes de Insulina

Existen muchos regímenes diferentes según la necesidad del paciente, que van desde una inyección por día hasta cinco inyecciones por día. La idea es tratar de imitar las concentraciones fisiológicas normales de insulina. Los diferentes tipos de insulinas se pueden administrar en cualquier combinación diferente. ⁽³⁶⁾

Tabla N° 11: Tipos y modelos de acción de insulina.

Fuente: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>

Insulin		Onset of action	Peak action	Duration of action
Insulin alone				
Short-acting	regular/semilente	15-30 minutes	1-3 hours	5-7 hours
Intermediate-acting	NPH/lente	2-4 hours	8-10 hours	18-24 hours
Long-acting	ultralente	4-5 hours	8-14 hours	25-36 hours
Mixed insulin	regular/NPH (%)			
	30/70			
	50/50			
	20/80	1-2 hours	2-12 hours	6-24 hours
Insulin analogs				
Fast-acting	lispro aspart	5-15 min	1-1.5 hours	3-4 hours
Long-acting	glargine	1-2 hours	no peak	24 hours

NPH: neutral protamine Hagedorn

AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Generalidades

Los agentes orales pueden contrarrestar la resistencia a la insulina, mejorar la detección de glucosa en las células β y la secreción de insulina, o controlar la tasa de absorción intestinal de glucosa. Actualmente hay seis clases diferentes de medicamentos orales que reducen los niveles glucémicos. Estos son: Biguanidas, tiazolidinedionas, sulfonilureas, glinidas (no sulfonilureas), inhibidores de la α -glucosidasa, medicamentos que restauran la acción de incretina. ⁽³⁸⁾

Tabla N° 12: Algunos tipos de agentes hipoglucemiantes orales.

Fuente: <https://www.aafp.org/afp/2001/0501/p1747.html>

<i>Drug class</i>	<i>Agent</i>	<i>Drug class</i>	<i>Agent</i>
Sulfonylureas	<i>First generation</i>	Meglitinides	Repaglinide (Prandin)
	Acetohexamide (Dymelor)		Nateglinide (Starlix)
	Chlorpropamide (Diabinese)	Biguanides	Metformin (Glucophage)
	Tolazamide (Tolinase)		Thiazolidinediones
	Tolbutamide (Orinase)	Pioglitazone (Actos)	
	<i>Second generation</i>	Alpha-glucosidase inhibitors	Rosiglitazone (Avandia)
	Glyburide (Micronase)		Acarbose (Precose)
	Glipizide (Glucotrol)		Miglitol (Glycet)
	Glimepiride (Amaryl)		

Medicamentos que Mejoran la Acción de Insulina

Sensibilizadores de Insulina

Biguanidas

Metformina

Actúa principalmente para normalizar los niveles de glucosa en sangre al reducir la producción de glucosa hepática. Además, ayuda a aumentar la sensibilidad a la insulina en los tejidos musculares, grasos y hepáticos, combatiendo la resistencia a la insulina. Debido a que la metformina no tiene efecto sobre las células β , no aumenta los niveles de insulina. Otros efectos incluyen una reducción en los niveles de triglicéridos en plasma y niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). En general, la metformina tiene un perfil favorable de efectos secundarios. La metformina es el fármaco de primera elección como monoterapia para el tratamiento de DT2 (mientras no exista contraindicación), por ser eficaz al reducir el peso corporal y disminuir el riesgo cardiovascular. ⁽³⁹⁾

Tiazolidinedionas

Las Tiazolidinedionas (TZD): Pioglitazona y rosiglitazona. El efecto principal de estos medicamentos es combatir la resistencia a la insulina al amplificar la sensibilidad de esta en músculos, tejidos grasos, así como en tejido hepático y, en menor medida, al inhibir la producción de glucosa hepática. Estos agentes tienen un efecto notable en la mejora de la resistencia a la insulina, particularmente cuando se usan en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. Debido a que, como la metformina, estos medicamentos no tienen efecto sobre la secreción de insulina, si se toman solos, no están asociados con la hipoglucemia. Las TZD mejoran (pioglitazona), o no tienen efecto sobre los perfiles lipídicos aterogénicos (rosiglitazona). Los efectos adversos más comunes de las TZD son el aumento de peso y la retención de líquidos. Estos son medicamentos de segunda línea indicados en el tratamiento de DT2. ⁽³⁸⁾

Secretagogos de Insulina

Secretagogos de Acción Prolongada

Sulfonilureas (SULF)

Generalidades

El término "secretagogo" implica, que estos medicamentos actúan estimulando al páncreas a secretar insulina. Son eficaces en pacientes que retienen suficiente función de células β para permitir la secreción de insulina con estimulación. Las SULF son beneficiosas por su rápido inicio de acción. Las sulfonilureas se pueden clasificar como agentes de primera, segunda y tercera generación. Los hipoglucemiantes de sulfonilureas, de segunda y tercera generación (gliburida y glimepirida) son los agentes más nuevos y "más potentes". ⁽³⁷⁾

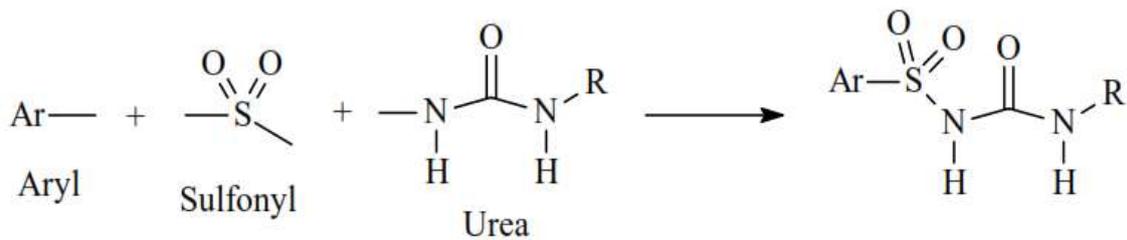


Figura N° 18: Estructura general de Sulfonilureas.

Fuente: http://www.auburn.edu/~deruija/endo_diabetesoralagents.pdf

Farmacología

Las sulfonilureas funcionan estimulando la liberación de insulina en las células β del páncreas y pueden mejorar ligeramente la resistencia a la insulina en los tejidos diana periféricos (músculo, grasa). En promedio, esta clase de medicamentos reduce los niveles de HbA1c en un 0.8 a 2.0 por ciento y las concentraciones de FPG en 60 a 70 mg / dL (3.3 a 3.9 mmol/L).⁽³⁹⁾

Mecanismos de Acción

Las sulfonilureas producen sus acciones hipoglucémicas a través de varios mecanismos que pueden subclasificarse ampliamente como pancreáticos y extrapancreáticos. Todos los agentes hipoglucémicos de la clase sulfonilurea inhiben el flujo de salida de K^+ (bloqueadores de los canales K^+) de las células β pancreáticas a través de un receptor de sulfonilurea que puede estar estrechamente relacionado con un canal K^+ sensible al ATP. La inhibición del flujo de salida de K^+ conduce a la despolarización de la membrana de las células β y, como consecuencia, Ca^{++} dependiente del voltaje negativo de los canales en la membrana de las células β , luego se abren para permitir la entrada de Ca^{++} ⁽⁴⁰⁾. El aumento resultante de la unión de Ca^{++} a la calmodulina da como resultado la activación de las quinasas asociadas con los gránulos secretores endocrinos, promoviendo así la exocitosis de los gránulos secretores que contienen insulina.⁽³⁹⁾

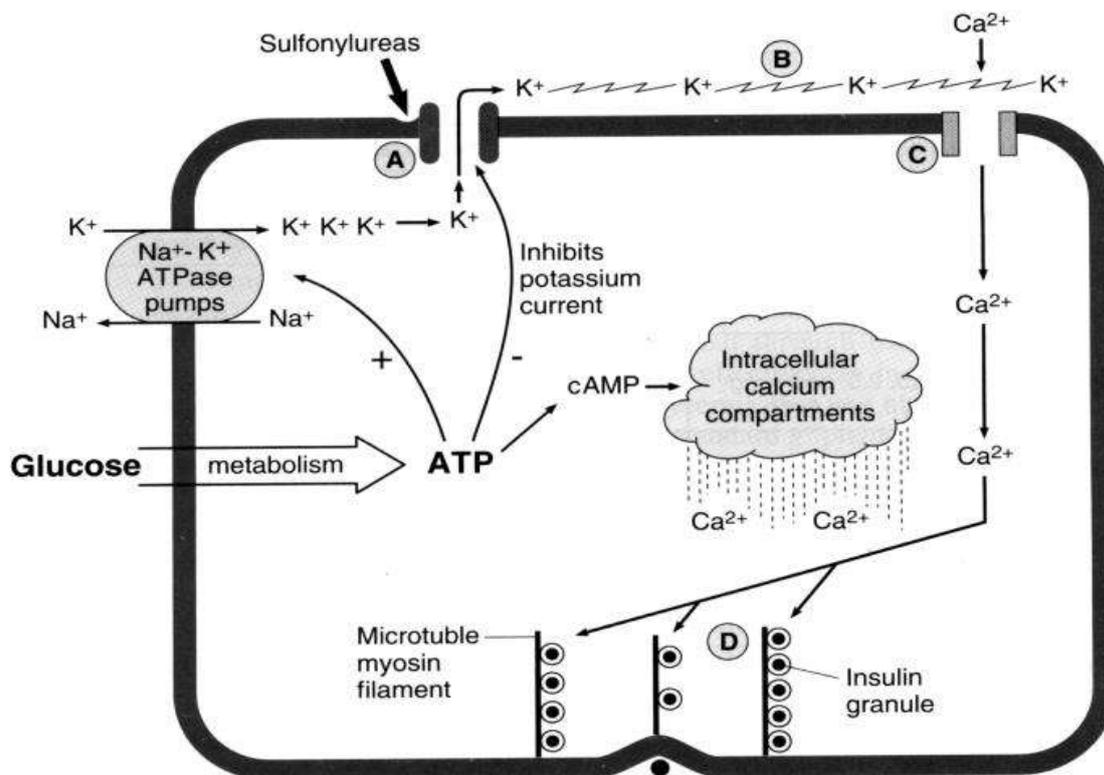


Figura N° 19: Mecanismo pancreático de Sulfonilureas.

Fuente: http://www.auburn.edu/~deruija/endo_diabetesoralagents.pdf

Las sulfonilureas también reducen los niveles de glucagón en suero, posiblemente contribuyendo a sus efectos hipoglucémicos. El mecanismo preciso por el cual esto ocurre no está claro, pero puede ser el resultado de una inhibición indirecta (secundaria) debido a una mayor liberación de somatostatina e insulina. ⁽⁴¹⁾

Indicaciones

Son medicamentos de segunda línea indicados en el tratamiento de DT2. ⁽³⁸⁾

Dosificación

La dosificación es específica para cada sulfonilurea, y se recomiendan dosis más bajas en pacientes de edad avanzada y en aquellos con riesgo elevado de hipoglucemia. A medida que la función de las células β disminuye con el tiempo, se debe prestar mucha atención a la respuesta de la dosis. ⁽³⁷⁾

Efectos Secundarios y Contraindicaciones

El efecto secundario más preocupante de las sulfonilureas es la hipoglucemia debido a que afectan la secreción de insulina. Se debe aconsejar a los pacientes sobre los signos, síntomas y el tratamiento de la hipoglucemia. Todas las sulfonilureas se han asociado con el aumento de peso y, por lo tanto, pueden no ser la primera opción óptima para pacientes obesos ⁽⁴¹⁾. Las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes con enfermedad renal o hepática avanzada, en aquellos con alergias a las sulfas. Estos medicamentos deben ser usados con precaución por pacientes que se saltan o retrasan las comidas, aquellos que reducen su ingesta y en los pacientes de avanzada edad. ⁽⁴⁰⁾

Glibenclamida

Generalidades

Es un agente hipoglucemiante oral perteneciente a la segunda generación de sulfonilureas con fórmula química, 5-cloro-N- [2- [4-ciclohexil carbamoil sulfamoil fenil] etil] -2-metoxi benzamida, que actúa con mecanismo pancreático y extra pancreático ⁽⁴²⁾. La glibenclamida (GBM) es altamente lipofílico y mínimamente soluble en medios acuosos, pero capaz de penetrar la mucosa gastrointestinal. La mejora de la solubilidad acuosa del fármaco puede mejorar su rendimiento clínico. En los últimos años, varios enfoques destinados a mejorar la GBM incluyen propiedades de disolución mediante amorfización, complejación con ciclodextrinas, dispersión sólida y liofilización. Antes de iniciar una terapia con este fármaco, se debe saber que las sulfonilureas de segunda generación como GBM, son aproximadamente 100 veces más potentes que las sulfonilureas de primera generación como tolbutamida, clorpropamida y tolazomida. ⁽⁴³⁾

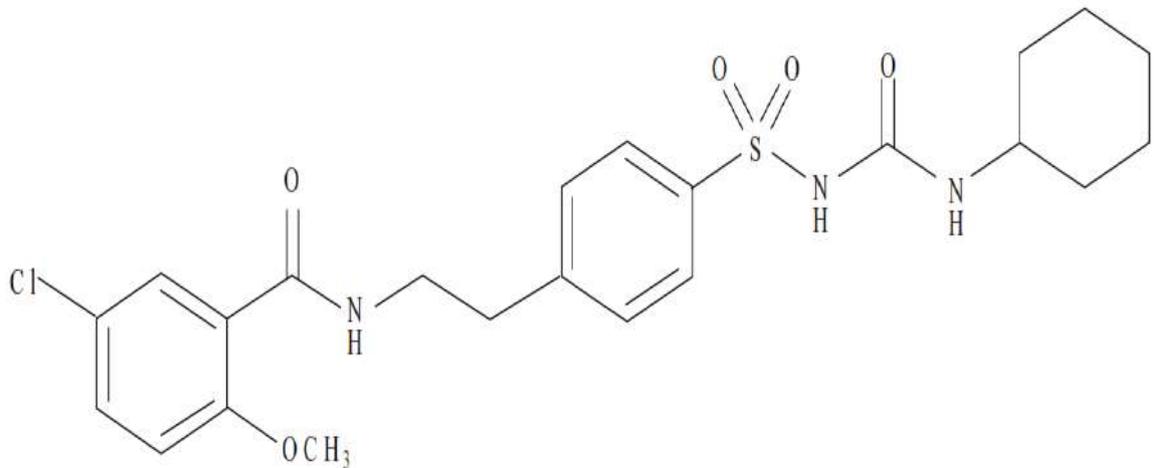


Figura N° 20: Estructura química de Glibenclamida.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/333149525_In_vitro_and_in_vivo_Evaluation_of_Glibenclamide_using_Surface_Solid_Dispersion_SSD_Approach/link/5cddbcbff299bf14d959f69f1/download

Mecanismo de Acción

Este medicamento se une al receptor de sulfonilurea 1 (SUR 1), una subunidad reguladora de los canales de potasio sensibles al ATP, en las células β pancreáticas. Esta inhibición provoca la despolarización de la membrana celular y abre los canales de calcio dependientes del voltaje. Aumenta la concentración de calcio intracelular en las células β y posteriormente estimula la liberación de insulina; así como la sensibilización de los tejidos periféricos a la insulina, permitiendo a su vez la reducción de producción de glucosa hepática. ⁽⁴⁴⁾

Indicaciones

La GBM es indicada en el tratamiento de DT2, siempre que los niveles glucémicos no puedan controlarse adecuadamente mediante la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso. ⁽⁴⁵⁾

Dosificación y Efectos Secundarios

La forma de presentación oral, más común es la GBM en tabletas de 5 mg. Se debe iniciar con dosis bajas (2.5 mg - 5 mg), ingeridas una vez al día en el desayuno o primera comida. Se puede administrar dos veces al día en algunas personas (por ejemplo aquellos que reciben más de 10 mg por día). Incrementar ≤ 2.5 mg al día cada semana, hasta conseguir el control glucémico deseado o hasta que se alcance la dosis máxima permitida (20 mg / día) ⁽⁴⁴⁾. GBM oral de 5 mg; se puede usar en combinación con otros antidiabéticos orales no betacitotrópicos. Como la mayoría de sulfonilureas; Los efectos colaterales más frecuentes de la GBM son la hipoglucemia y el aumento de peso. ⁽⁴²⁾

Secretagogos de Acción Corta

Meglitinidas o No Sulfonilureas

La repaglinida y la nateglinida, son fármacos denominados meglitinidas y básicamente se caracterizan por estimular al páncreas a producir insulina en respuesta a la glucosa ingerida. ⁽³⁷⁾

Mecanismo de Acción

Las meglitinidas estimulan la liberación de insulina, en las células β pancreáticas. Sin embargo, esta acción está mediada a través de un sitio de unión diferente en el "receptor de SULF" de la célula β , y el fármaco tiene características algo diferentes en comparación con las sulfonilureas. ⁽³⁸⁾

Farmacocinética

Estas no sulfonilureas tienen un inicio más rápido y una duración de acción más corta que las sulfonilureas. Debido a este corto inicio de acción de las meglitinidas (15 a 30 minutos), se recomienda tomar estos fármacos hasta 30 minutos antes de cada comida. A diferencia de las sulfonilureas de uso común, las meglitinidas tienen un inicio de acción muy corto y una vida media corta. ⁽³⁷⁾

Indicaciones y Ventajas

Estos son medicamentos de segunda línea indicados en el tratamiento de DT2. Algunas ventajas potenciales de esta clase de agentes incluyen una mayor disminución de la glucosa postprandial y un menor riesgo de hipoglucemia. ⁽⁴⁰⁾

Dosis

Repaglinida se inicia con una dosis de 0.5 mg; para otros, la dosis inicial es típicamente de 1 a 2 mg. Cada dosis se puede aumentar a un máximo de 4 mg, con pacientes que toman hasta cuatro dosis diarias (hasta un máximo de 16 mg al día) antes de las comidas o meriendas. El efecto máximo se logra en una o dos semanas ⁽⁴¹⁾. Nateglinida se prescribe en una dosis de 60 a 120 mg tomada tres veces al día, 15 a 30 minutos antes de las comidas. Los pacientes de edad avanzada y aquellos que están cerca de sus objetivos glucémicos toman las dosis más bajas. ⁽³⁸⁾

Efectos Secundarios

Debido a que estos medicamentos afectan la secreción de insulina y pueden reducir la glucosa en la sangre de manera apreciable, presentan como principal efecto secundario a la hipoglucemia, una forma sencilla de evitar esto es, no tomar estos medicamentos si se salta una comida. ⁽³⁶⁾

Medicamentos que Disminuyen la Absorción de Carbohidratos

Inhibidores de la α -glucosidasa

Acarbosa y miglitol son los dos agentes disponibles en esta clase de fármacos; Los inhibidores de α -glucosidasa, funcionan básicamente disminuyendo la absorción de carbohidratos en el intestino delgado, lo que le da al páncreas tiempo para secretar suficiente insulina para moderar los niveles de glucosa en sangre posprandial. ⁽³⁸⁾

Mecanismo de Acción

Esta clase de fármacos actúan inhibiendo la enzima α -glucosidasa que se encuentra en las células de los bordes de las microvellosidades que recubren el intestino delgado, que degradan los carbohidratos más complejos en azúcares. ⁽³⁷⁾

Dosis

Tanto la acarbosa como el miglitol pueden iniciarse con una dosis de 25 mg tres veces al día, tomada con el primer bocado de cada comida y ajustada hacia arriba, cada cuatro u ocho semanas a una dosis máxima, de 100 mg tres veces al día, según la necesidad clínica. ⁽³⁶⁾

Efectos Secundarios y Contraindicaciones

Los efectos secundarios más molestos observados con estos agentes son gastrointestinales, incluyendo molestias abdominales; hinchazón, flatulencia y diarrea, lo que hace que esta clase de medicamentos sea difícil de tolerar para muchos pacientes, aunque estos síntomas son reversibles con la interrupción de la ingesta de esta clase de drogas ⁽⁴¹⁾. La terapia con acarbosa se ha relacionado con elevaciones en los niveles de transaminasas séricas y el uso de este agente está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática. Otras contraindicaciones incluyen pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes de obstrucción intestinal. ⁽⁴⁰⁾

Tabla N° 13: Mecanismos de acción de algunos tipos de agentes hipoglucemiantes orales.

Fuente: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>

Group	Name	Recommended daily dose	Mode of action
Insulin secretagogues			
Sulfonylureas	glibenclamide	5–20 mg/day	Stimulate insulin secretion
	glyburide	2.5–20 mg/day	Stimulate insulin secretion
	glipizide	2.5–20 mg/day	Stimulate insulin secretion
	glimepiride	1–8 mg/day	Stimulate insulin secretion
	gliclazide	40–160 mg/day	Stimulate insulin secretion
	gliclazide LA	30 mg/day	Stimulate insulin secretion
Benzoic acid derivative	repaglinide	3–16 mg/day	Stimulate insulin secretion
Phenylalanine derivative	nateglinide	180–360 mg/day	Stimulate insulin secretion
Insulin sensitizers			
Biguanide	metformin	0.5–2 gm/day	Decrease hepatic glucose production
			Increase insulin sensitivity
Thiazolidinediones	rosiglitazone	2–8 mg/day	Increase insulin sensitivity Decrease hepatic glucose production
	pioglitazone	15–45 mg/day	Increase insulin sensitivity Decrease hepatic glucose production
α-glucosidase inhibitors	acarbose	100–300 mg/day	Delays carbohydrate absorption
	miglitol	100–300 mg/day	Delays carbohydrate absorption

Tabla N° 14: Eficacia de algunos tipos de agentes hipoglucemiantes orales.

Fuente: <https://www.aafp.org/afp/2001/0501/p1747.html>

<i>Class of hypoglycemic agents</i>	<i>Reduction in HbA_{1c} (%)</i>	<i>Reduction in FPG (mg per dL [mmol per L])</i>
Sulfonylureas	0.8 to 2.0	60 to 70 [3.3 to 3.9]
Meglitinides	0.5 to 2.0	65 to 75 [3.6 to 4.2]
Biguanides	1.5 to 2.0	50 to 70 [2.8 to 3.9]
Thiazolidinediones	0.5 to 1.5	25 to 50 [1.4 to 2.8]
Alpha-glucosidase inhibitors	0.7 to 1.0	35 to 40 [1.9 to 2.2]

HbA_{1c} = glycosylated hemoglobin A_{1c}; FPG = fasting plasma glucose.

Medicamentos que Restauran la Acción de la Incretina

Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (I-DPP4)

La sitagliptina (Januvia) actúa inhibiendo la acción de DPP-4, que normalmente degrada las incretinas GLP-1 y GIP. La sitagliptina promueve la secreción de insulina, suprime la liberación de glucagón, mejora la sensibilidad a la insulina y aumenta la saciedad. La sitagliptina fue el primer inhibidor oral de DPP-4, aprobado para su uso en varios países desarrollados como Estados Unidos; el segundo, saxagliptina, de igual manera fue aprobado en 2009; vildagliptina ha sido aprobado recientemente para su uso en Europa, y otros están en vías de desarrollo con el fin de aumentar las drogas de esta clase disponibles. ⁽³⁸⁾

Dosis

Sitagliptina se toma en una dosis fija, basada en la función renal: 100 mg diarios para pacientes con insuficiencia renal leve o nula, 50 mg diarios para pacientes con insuficiencia renal moderada y 25 mg diarios para pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal. ⁽³⁷⁾

Indicaciones

Estos son medicamentos de segunda línea indicados en el tratamiento de DT2. La sitagliptina no está asociada con el aumento de peso y se tolera razonablemente bien. Está aprobado para su uso como monoterapia o en combinación con metformina o un TZD. ⁽⁴¹⁾

MEDICAMENTOS ANTIDIABETICOS DE ULTIMA GENERACION

Inhibidores del Cotransportador Renal 2 de Glucosa y Sodio (I-SGLT2)

Los siguientes 3 inhibidores de SGLT2 están disponibles actualmente: dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina. En 2012, dapagliflozina se convirtió en el primer inhibidor de SGLT2 en ser aprobado en Europa. Su selectividad para SGLT2 es 1200 veces mayor, que para SGLT1. La concentración plasmática de

dapagliflozina alcanza su punto máximo a las 1.5 horas y tiene una vida media de aproximadamente 12 horas. La dosis terapéutica de 10 mg induce una glucosuria media de 70 g / día. Este fármaco es indicado para pacientes, con control glucémico inadecuado con metformina. Empagliflozina fue aprobado para su uso en Europa en 2014. Su concentración plasmática alcanza su punto máximo a las 1.5 horas y tiene una vida media de 12 horas. Muestra una selectividad aproximadamente 2500 veces mayor para SGLT2 frente a SGLT1. Canagliflozina esta disponible en Europa desde 2015, actua inhibiendo tanto SGLT2 como SGLT1, dependiendo de la dosis. La concentración plasmática del fármaco alcanza su punto máximo, después de 1 a 2 horas y tiene una vida media de 13 horas. Su selectividad es 160 veces mayor para SGLT2 que para SGLT1. ⁽³⁹⁾

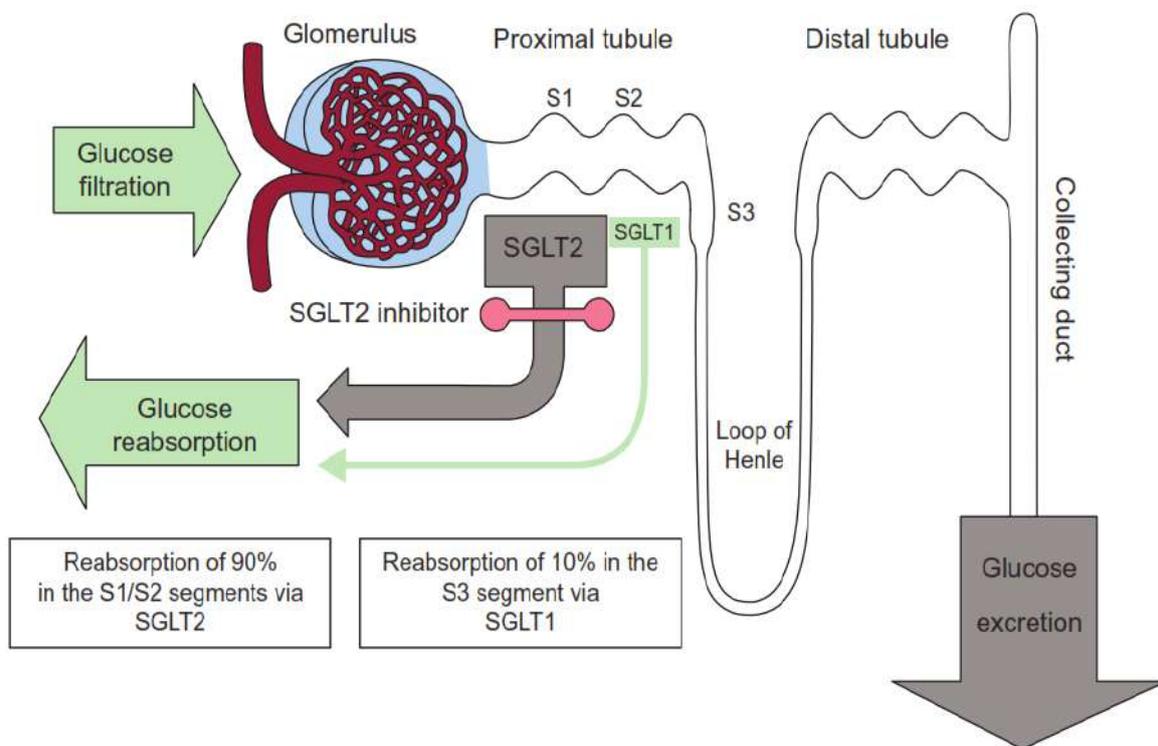


Figura N° 21: Mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio - glucosa (SGLT2).

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/308754735_New_Oral_Hypoglycemic_Agents_and_Cardiovascular_Risk_Crossing_the_Metabolic_Border/link/5a001f3d0f7e9b9968c77bed/download

Agonistas del Receptor GLP-1

Estos medicamentos inyectables actúan cuando la glucosa en sangre aumenta después de comer. Aumentan los niveles de insulina, lo que ayuda a disminuir la glucosa en la sangre y los niveles de glucagón (hormona que aumenta la glucosa en sangre). También retrasan la digestión y reducen el apetito. Los posibles efectos secundarios incluyen: Náuseas, que generalmente desaparecen con el tiempo. Están asociados con la pérdida de peso y un bajo riesgo de hipoglucemia. Indicado en el tratamiento de DT2. ⁽⁴¹⁾

TERAPIA DE COMBINACION

Si no se obtiene un control adecuado con el uso de un solo agente, la terapia combinada es una opción. Varios de los agentes orales disponibles se han estudiado en combinación y se ha demostrado que mejoran aún más el control glucémico en comparación con la monoterapia. Las combinaciones razonables de agentes incluyen una sulfonilurea más metformina, una sulfonilurea más un inhibidor de α -glucosidasa, una sulfonilurea más una tiazolidinediona, una biguanida más un inhibidor de α -glucosidasa y metformina más una tiazolidinediona ⁽³⁷⁾. Ejemplos, mas especificos incluyen: combinaciones de metformina y gliburida, metformina y glipizida, metformina y repaglinida, metformina y rosiglitazona, metformina y sitagliptina, entre otros ⁽³⁶⁾. Estas formulaciones combinadas pueden mejorar la adherencia (los pacientes toman una sola tableta en lugar de dos). Al igual que con la monoterapia, la elección de un segundo agente debe basarse en las características individuales. Inicialmente, cada medicamento debe prescribirse por separado hasta que se alcancen las dosis terapéuticas para cada medicamento. ⁽⁴⁰⁾

TRATAMIENTOS MAS RECIENTES EN MEDICINA CONVENCIONAL

Tratamientos recientes como el trasplante de células β de los islotes pancreáticos; aún se están investigando, ya que actualmente solo se puede contar con un órgano completo (trasplante de páncreas). Otra forma es el trasplante de células β pancreáticas a través de células madre, ya que estas células tienen la capacidad

de proliferar, mientras mantienen su estado y capacidad de diferenciarse en células especializadas. La transdiferenciación adicional es otro método de reemplazo de células β , para la terapia de diabetes; que involucra sulfonilureas, transferencia de genes biguanidas o factor de crecimiento. ⁽³⁷⁾

2.2.3.7.2. Nutricional Dietético

La terapia nutricional, se recomienda para todas las personas con DT1 y DT2 como un componente eficaz del plan de tratamiento general. Los pacientes diabéticos, que adoptan un régimen nutricional adecuado; mejoran su tolerancia a la glucosa y regulan su presión arterial. La cantidad de carbohidratos e insulina son los aspectos más importantes a tomar en cuenta. El objetivo de la nutroterapia en el individuo con DT1, es coordinar y ajustar la ingesta calórica. La nutroterapia para la DT2, se enfoca en una dieta baja en calorías (baja en carbohidratos o baja en grasa) y mayor actividad física. El equilibrio apropiado de los tres nutrientes principales (carbohidratos, proteínas y lípidos) es de importancia primordial. ⁽⁴⁶⁾

Tabla N° 15: Distribución recomendada de nutrientes para pacientes diabéticos.

Fuente: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>

Carbohydrates	45%
Total fat	35%
Mono-unsaturated fatty acids	20%
Poly-unsaturated fatty acids	<8%
Saturated and trans-fatty acids	<7%
Protein	15%–20%
Cholesterol	<200 mg/day

COMPOSICION DIETARIA

Macronutrientes

Carbohidratos

Son la fuente de energía para las actividades cotidianas y deben representar del 55 al 60% de la ingesta calórica diaria. La ingesta de carbohidratos debe ser monitoreada por conteo de carbohidratos o estimación basada en la experiencia. Sustituir alimentos de baja glucemia por alimentos de alta glucemia puede mejorar modestamente el control glucémico ⁽⁴⁷⁾. En el pasado, evitar el azúcar ha sido un foco principal de asesoramiento nutricional para personas con diabetes. Sin embargo, la investigación muestra claramente que los azúcares son una parte aceptable de una dieta saludable para las personas con diabetes, particularmente los azúcares obtenidos de frutas, verduras y productos lácteos. Hasta el 10% de los requerimientos diarios de energía total pueden consistir en azúcares agregados, como azúcar de mesa y productos endulzados con azúcar, sin afectar el control glucémico en personas con DT1 o DT2. Los edulcorantes no nutritivos son seguros para las personas con diabetes cuando se consumen dentro de los niveles de ingesta diaria aceptables establecidos por la FDA. ⁽⁴⁶⁾

Proteínas

Son las materias primas para reconstruir el cuerpo y deben representar del 15 al 20% de la ingesta calórica diaria. Aunque la proteína desempeña un papel en la estimulación de la secreción de insulina, se debe evitar la ingesta excesiva ya que puede contribuir a la patogénesis de la nefropatía diabética. Se sugiere que comer proteína vegetal en lugar de proteína animal es mejor para reducir el colesterol en suero y controlar la nefropatía ⁽⁴⁸⁾. Los requisitos de proteínas para los pacientes diabéticos, pueden ser mayores que la cantidad diaria recomendada, pero no mayor que las ingestas habituales del 10% al 20% del total de energía diaria requerida. ⁽⁴⁷⁾

Lípidos

Su ingesta debe limitarse a no más del 25% de la ingesta calórica diaria. La calidad de la grasa es más importante que la cantidad de grasa en la dieta. Tanto la cantidad como la calidad de la grasa en la dieta pueden modificar la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Un alto contenido de grasa en la dieta puede provocar el deterioro de la tolerancia a la glucosa por varios mecanismos; incluida la disminución de la unión de la insulina a sus receptores, el transporte de glucosa disminuido, la proporción reducida de glucógeno sintasa y la acumulación de triglicéridos almacenados en el músculo esquelético ⁽⁴⁹⁾. El objetivo principal con respecto a la grasa en la dieta en pacientes con diabetes es disminuir la ingesta de grasas saturadas y colesterol. La grasa saturada es el principal determinante dietético del colesterol LDL. La ingesta de grasas animales ricas en colesterol y ácidos grasos saturados debe restringirse en pacientes diabéticos. En comparación con los sujetos no diabéticos, los sujetos diabéticos tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria con un mayor consumo de colesterol en la dieta. ⁽⁴⁸⁾

Tabla N° 16: Clasificación de alimentos para DM.Fuente: http://www.med.or.jp/english/pdf/2001_02/057_063.pdf

		Mean content of nutrients per unit (80kcal)		
Food classification	Food type	Carbohydrate (g)	Protein (g)	Fat (g)
Group I: Foods mainly consisting of carbohydrate				
Table 1	Grain, potatoes, vegetables rich in carbohydrate and fruits, beans and peas (excluding soybeans)	18	2	0
Table 2	Fruits	20	0	0
Group II: Foods mainly consisting of protein				
Table 3	Seafood, meat, eggs and cheese, soybeans and soy products	0	9	5
Table 4	Milk and dairy products (excluding cheese)	6	4	5
Group III: Foods mainly consisting of fat				
Table 5	Lipids, fat-rich foods	0	0	9
Group IV: Foods mainly consisting of vitamins and minerals				
Table 6	Vegetables (excluding some vegetables rich in carbohydrate), seaweed, mushroom, and konnyaku	13	5	1
Seasonings	Miso, sugar, mirin, etc.			

Micronutrientes

Se debe alentar a las personas con diabetes a obtener los requerimientos diarios de vitaminas y minerales de una dieta equilibrada; ya que las personas con diabetes tienen una capacidad antioxidante reducida, y esto puede desempeñar un papel en el desarrollo de complicaciones al aumentar la glucosilación de proteínas, aumentar el potencial aterogénico de las partículas de LDL en suero y alterar la función endotelial ⁽⁴⁶⁾. Se han demostrado aumentos a corto plazo en la capacidad antioxidante plasmática después del consumo de vitaminas antioxidantes como el β -caroteno o las vitaminas C y E. Sin embargo, las implicaciones a largo plazo de esto no están claras. La disminución de las reservas de magnesio se correlaciona con un control diabético deficiente, resistencia a la insulina, enfermedad macrovascular e hipertensión. La deficiencia de cromo puede provocar una disminución de la tolerancia a la glucosa, pero se cree que es poco frecuente. A pesar de varias afirmaciones sobre los beneficios de los suplementos de vitaminas

y minerales en el tratamiento de DM, la evidencia no es suficiente en este momento para recomendar la suplementación de rutina, excepto en casos de consumo inadecuado de alimentos u otras necesidades especiales⁽⁴⁹⁾. Se debe alentar a las personas con DM a satisfacer sus necesidades nutricionales, con la adecuada cantidad de micronutrientes, al consumir una dieta bien balanceada siguiendo guías de alimentación confiables. Las dietas que permiten una ingesta calórica diaria de 1200 kcal contienen los niveles mínimos necesarios de vitaminas, así como minerales como el calcio y el hierro. Cuando la ingesta diaria de calorías es menor, estos nutrientes pueden volverse insuficientes. Por lo tanto, es importante asegurar que se mantenga un equilibrio ideal de nutrientes en la dieta diaria recomendada.
(47)

Fibra Dietética

La fibra dietética está compuesta por polisacáridos sin almidón (NSP), más lignina, oligosacáridos y almidón resistente. La fibra dietética es uno de los factores que influye en las respuestas de glucosa e insulina posprandiales. A medida que las personas comen menos arroz y más carne, la ingesta de fibra dietética se ha vuelto insuficiente⁽⁴⁶⁾. La fibra dietética retrasa la digestión y la absorción de los alimentos y, por lo tanto, ayuda a controlar el aumento de los niveles de glucosa en sangre después de las comidas y a reducir los niveles de colesterol. También previene el estreñimiento. Idealmente, se deben consumir de 20 a 25 g de fibra dietética todos los días. Hay pruebas sólidas de que grandes cantidades de fibra dietética (50 g / día) pueden tener efectos beneficiosos sobre la glucemia, la insulinemia y la lipidemia.⁽⁴⁹⁾

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA DIETA

Frecuencia de Comidas

Existe evidencia de que dividir las porciones de carbohidratos en 9 o más comidas iguales espaciadas durante el día reduce el colesterol en suero y reducirá de manera aguda las excursiones glucémicas máximas que pueden ocurrir al ingerir carbohidratos en 3 comidas grandes con un intervalo de 4 a 5 horas. Esta estrategia puede ser útil en ciertas circunstancias, como la DG. Sin embargo, no hay evidencia

de que el aumento de la frecuencia de las comidas (que cambia de 3 a 9 comidas por día) conduzca a una mejora a largo plazo en el control glucémico ⁽⁴⁸⁾. El consumo de comidas pequeñas, de igual tamaño y frecuentes, sin aumento en la ingesta de energía, puede ser difícil de lograr a largo plazo porque el tamaño y el horario de las comidas están determinados por una multitud de factores cronobiológicos, fisiológicos, psicológicos, sociales y culturales. En consecuencia, no existe un patrón ideal de distribución de alimentos que pueda recomendarse universalmente en caso de condición diabética. ⁽⁴⁶⁾

Reemplazos de Comidas

Los programas de pérdida de peso para personas con diabetes, pueden usar planes parciales de reemplazo de comidas. Los productos de reemplazo de comidas fortificados con vitaminas y minerales, comercialmente controlados por porciones, generalmente reemplazan 1 o 2 comidas por día en estos planes. Los planes parciales de reemplazo de comidas, han mostrado una pérdida de peso comparable o aumentada, en comparación con las dietas reducidas en calorías convencionales, en personas con DT2 y sobrepeso. Esta pérdida de peso da como resultado mayores mejoras en el control glucémico y reducciones en la necesidad de medicamentos hipoglucémicos, sin un aumento de hipoglucemia u otros eventos adversos. ⁽⁴⁷⁾

2.2.3.7.3. Naturopático

FITOQUÍMICOS DIETÉTICOS Y SUS PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS

Los fitoquímicos de la dieta son agentes promotores de la salud, que generalmente se encuentran en nuestra alimentación diaria. Se componen de compuestos carotenoides, fenólicos, fitoestrógenos, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos linoleicos conjugados, alicina, glucosinolatos, limoneno y capsaicinoides. Por ejemplo; se sabe que los fitoquímicos de *Punica granatum* (granada) como los taninos, alcaloides, compuestos polifenólicos, antocianinas, ácido elágico, ácido gálico y flavonoides; disminuyen los niveles de glucosa sanguínea, mejoran la tolerancia a la glucosa, mejoran los síndromes metabólicos, cuidan la dislipidemia

diabética y previenen complicaciones diabéticas como cataratas, enfermedades cardiovasculares y nefropatía ⁽⁵⁰⁾. Se sabe que la granada ejerce sus acciones antidiabéticas mediante la regeneración de las células β , la producción de insulina y también evita la formación de productos finales de glicación altamente desarrollados, e inhibe la formación de sorbitol, promoción de antioxidantes y tiene efectos antiinflamatorios. Se sabe que la combinación de extractos de frutas como papaya (*Carica papaya* L.), toronja (*Citrus paradissi*) y guayaba (*Psidium guajava* L.) tiene efecto antidiabético, mejorando la secreción de insulina y la modulación de la función de las células β ; así como presenta actividad antidislipídica frente a DT2. ⁽⁴⁸⁾

2.2.3.7.4. Deportivo

El ejercicio es extremadamente importante en el manejo de la diabetes, debido a su efecto reductor sobre la glucosa plasmática y los ácidos grasos libres. El ejercicio regular mejora la respuesta del cuerpo a la insulina y puede hacer que los medicamentos antidiabéticos orales y la insulina sean más efectivos. También promueve la circulación y, reduce los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, El ejercicio quema calorías y ayuda a controlar el peso, alivia el estrés y la tensión y mantiene una sensación de bienestar en los pacientes diabéticos que lo practican ⁽⁴⁹⁾. Los pacientes deben ser conscientes, de los efectos reductores sobre la glucemia que brinda la actividad física y que pueden durar u ocurrir hasta 24 horas o más después del ejercicio ⁽³⁵⁾. Organizaciones como la ADA, recomienda en pacientes diabéticos una actividad física aeróbica moderada de 150 min / semana (distribuida en al menos 3 días) y que el régimen de ejercicios también incluya, entrenamiento de resistencia. Se debe alentar a las personas con DM, a llevar una vida normal y participar en programas de deportes y ejercicios, a menos que haya complicaciones médicas. El riesgo principal cuando se hace ejercicio es la hipoglucemia, por lo tanto, se debe controlar la glucosa en sangre antes del esfuerzo y, si es apropiado, la dosis de los medicamentos debe reducirse antes del ejercicio, o la persona puede necesitar un refrigerio adicional de carbohidratos. Antes de comenzar cualquier programa de ejercicios, los profesionales de salud deben hacer un examen físico completo para averiguar si es seguro o no que el paciente haga ejercicio. ⁽⁵¹⁾

Tabla N° 17: Objetivos óptimos para control glucémico, lipídico y de la presión sanguínea en personas diabéticas.

Fuente: <https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/WDF09-436%20National%20Clinical%20Guidelines%20for%20Management%20of%20Diabetes%20Mellitus%20-%20Complete.pdf>

Biochemical index		Optimal
Capillary blood glucose values (finger -prick)	Mmol/l	Mg/dl
Fasting	4-6.7 mmol/l	72-108 Mg/dl
2hours-post - prandial	4 - 8 mmol/l	72-144 Mg/dl
Glycated haemoglobin (HbA1C)		<7 %
Weight and height (BMI) (kg/m ²)		18.5 - <25
Blood pressure (mmHg)		
systolic		<130 mmHg
diastolic		< 80 mmHg
If persistent, dipstick for microalbuminuria / proteinuria		
	systolic	<125 mmHg
	diastolic	<75 mmHg
Lipids		
Total cholesterol	<4.8 mmol/l	<93.6 Mg/dl
LDL cholesterol	<2.6 mmol/l	<46.8 Mg/dl
HDL cholesterol	>1.2 mmol/l	>19.8 Mg/dl
Triglycerides	<1.7 mmol/l	<30.6 Mg/dl

2.2.4. Propiedad Antidiabética de las Especies Vegetales

La información etnobotánica informa sobre 800 plantas que pueden poseer potencial antidiabético; de las cuales más de 450 especies se han probado experimentalmente. Se han utilizado varias plantas como adyuvantes dietéticos, en el tratamiento de la enfermedad diabética, incluso sin ningún conocimiento sobre sus funciones y componentes adecuados. Esta práctica puede atribuirse al costo no comprometido y los efectos secundarios de los agentes hipoglucemiantes sintéticos. Aunque se han desarrollado numerosas drogas sintéticas para el tratamiento de DM, el paradigma de tratamiento seguro y efectivo aún no se ha logrado ⁽⁴⁶⁾. La OMS ha recomendado la evaluación de los tratamientos

tradicionales con plantas, para la diabetes; ya que son efectivos, no tóxicos, con menos o ningún efecto secundario y se consideran excelentes aspirantes para la terapia oral. Validaciones científicas de varias especies de plantas, han demostrado la eficacia de los productos botánicos en la reducción del nivel glucémico. A partir de los informes sobre su efectividad potencial contra la diabetes, se supone que los fitoquímicos tienen un papel importante en el manejo de esta, y necesitan una mayor exploración para el desarrollo necesario de medicamentos y productos nutracéuticos a partir de los recursos naturales. ⁽⁵⁰⁾

Los tratamientos a base de hierbas para la diabetes se han utilizado en pacientes con DT1 y DT2, retinopatía diabética, neuropatía periférica diabética, entre otros. El uso de estas plantas y sus fitoconstituyentes, puede retrasar el desarrollo de complicaciones diabéticas y puede regular las anomalías metabólicas a través de una variedad de mecanismos. Sin embargo, muchos remedios herbales utilizados hoy en día no se han sometido a una evaluación científica cuidadosa y algunos tienen el potencial de causar graves efectos tóxicos ⁽⁴⁶⁾. Una revisión generalizada sobre las hierbas hipoglucémicas más populares; como el ginseng, el melón amargo, el fenogreco, el plátano, la *Gymnema sylvestre* y *Coptis chinensis*; indica que estas hierbas actúan aumentando la secreción de insulina, mejorando la absorción de glucosa por el tejido adiposo y el músculo esquelético, inhibiendo la absorción de glucosa intestinal y también inhibiendo la producción de glucosa hepática. Esta revisión también indicó que *Linum usitatissimum*, *Morus alba* y *Ocimum tenuiflorum*; actúan como inhibidores de la α -amilasa pancreática (AP) a la vez que reducen la hidrólisis del almidón y, por lo tanto, disminuyen los niveles de glucosa. Las hojas de *Cistus laurifolius*, se han utilizado en el tratamiento diabético y tendrían un efecto inhibitorio sobre el nivel de glucosa sanguínea, así como sobre las enzimas de digestión de carbohidratos, como la α -glucosidasa y la α -amilasa. ⁽⁵²⁾

2.2.4.1. Metabolitos Secundarios con Efecto Hipoglucemiante

Se han aislado más de 13,000 metabolitos secundarios de las plantas medicinales. Los metabolitos secundarios sirven como moléculas de defensa o realizan funciones especializadas en plantas. Estos metabolitos secundarios poseen propiedades medicinales, incluido el efecto hipoglucemiante. Varios fitoconstituyentes como: Alcaloides, glucósidos, flavonoides, saponinas y otros obtenidos de diversas fuentes vegetales se han informado como potentes agentes hipoglucemiantes. ⁽⁵⁰⁾

Tabla N° 18: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM.

Fuente: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>

Phytoconstituents	Plant Name	Part used
Alkaloids		
Berberine	<i>Berberis</i> spp. <i>Tinospora cordifolia</i>	Roots, stem-bark
Casuarine 6-o- α -glucoside	<i>Syzygium malaccense</i>	Bark
Catharanthine, vindoline and vindolinine	<i>Catharanthus roseus</i>	Leaves, stems
Calystegine B2	<i>Nicandra physalodes</i>	Fruits
Cryptolepine	<i>Cryptolepis sanguinolenta</i>	
Harmine, norharmine,	<i>Tribulus terrestris</i>	
Jambosine	<i>Syzygium cumini</i>	Seeds, fruits, bark
Jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	<i>Tinospora cordifolia</i>	
Javaberine A, javaberine A hexaacetate, javaberine B hexaacetate,	<i>Talinum paniculatum</i>	Roots
Lepidine and semilepidine	<i>Lepidium sativum</i>	Seeds
Lupanine	<i>Lupinus perennis</i>	
Mahanimbine	<i>Murraya koenigii</i>	Leaves
Piperumbellactam A	<i>Piper umbellatum</i>	Branches
Radicamines A and B	<i>Lobelia chinensis</i>	
Swerchirin	<i>Swertia chirayita</i>	
Tecomine	<i>Tecoma stans</i>	
Trigonelline	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Seeds
1-deoxynojirimycin	<i>Morus alba</i>	Leaves, bark

Tabla N° 19: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM (continuación 1).

Fuente: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>

Glycosides		
Kalopanax	<i>Kalopanax pictus</i>	Stem bark
Jamboline or antimellin	<i>Syzygium cumini</i>	Seeds
Myrciacitrins I and II and myrciaphenones A and B	<i>Myrcia multiflora</i>	Leaves
Neomyrtillin	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Leaves
Perlargonidin 3-o- α -1 rhamnoside	<i>Ficus bengalensis</i>	Bark
Pseudoprotinosaponin AIII & protinosaponin AIII	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	Rhizome
Vitexin, isovitexin and isorhamnetin 3-O- β -D-rutinoside	<i>Microcos paniculata</i>	Leaves
Flavonoids		
Bengalenside	<i>Ficus benghalensis</i>	Stem bark
Cyanidin-3-galactoside,		
Epigallocatechin gallate	<i>Camellia sinensis</i>	Leaves
(-)-3-O-galloylepicatechin, (-)-3-O-galloylcatechin	<i>Bergenia ciliata</i>	
Genistein	<i>Glycine</i> spp.	Soya beans
Hesperidin, naringin	<i>Citrus</i> spp.	
Prunin	<i>Amygdalus davidiana</i> var. <i>davidiana</i>	Stems
Kaempferitrin	<i>Bauhinia forficata</i>	Leaves

Tabla N° 20: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM (continuación 2).

Fuente: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>

Flavonoids		
Kaempferol	<i>Jindai soybean</i>	Leaves
Kolaviron	<i>Garcinia kola</i>	
Leucodelphinidin	<i>Ficus bengalensis</i>	Bark
Mangiferin	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	Rhizomes
Marsupsin, pterostilbene	<i>Pterocarpus marsupium</i>	Heartwood
Quercetin	<i>Chamaecostus cuspidatus</i>	-
Rutin		
Shamimin	<i>Bombax ceiba</i>	Leaves
Terpenoids and steroids		
α -amyrin acetate	<i>Ficus racemosa</i>	Fruits
Andrographolide	<i>Andrographis paniculata</i>	Leaves
3 β -acetoxy-16 β -hydroxybetulinic acid	<i>Zanthoxylum gillettii</i>	Stem bark
Bassic acid	<i>Bumelia sartorum</i>	Root bark
Charantin	<i>Momordica charantia</i>	Seeds, fruits
Christinin A	<i>Zizyphus spina-christi</i>	Leaves
Colosolic acid, maslinic acid	<i>Lagerstroemia speciosa</i>	Leaves
Corosolic acid	<i>Vitex</i> spp.	Leaves
Elatosides E	<i>Aralia elata</i>	Root cortex
Escins-IIA and IIB	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Seeds
Forskolin	<i>Coleus forskohlii</i>	-
Ginsenosides	<i>Panax species</i>	Rhizomes
Gymnemic acid IV	<i>Gymnema sylvestre</i>	Leaves
Momordin ic	<i>Kochia scoparia</i>	Fruit
β -sitosterol	<i>Azadirachta indica</i>	
Senegin derivatives	<i>Polygala senega</i>	

Tabla N° 21: Lista de importantes fitoconstituyentes utilizados en el tratamiento de DM (continuación 3).

Fuente: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>

<i>Miscellaneous</i>		
Ferulic acid	<i>Curcuma longa</i>	Leaves seeds
Ginseng polypeptides	<i>Panax ginseng</i>	Roots
4-hydroxyisoleucine	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Seeds
Kotalanol	<i>Salacia reticulate</i>	
Masoprocol	<i>Larrea tridentate</i>	
Paeoniflorin, 8-debenzoylpaeoniflorin	<i>Paeonia lactiflora</i>	Root

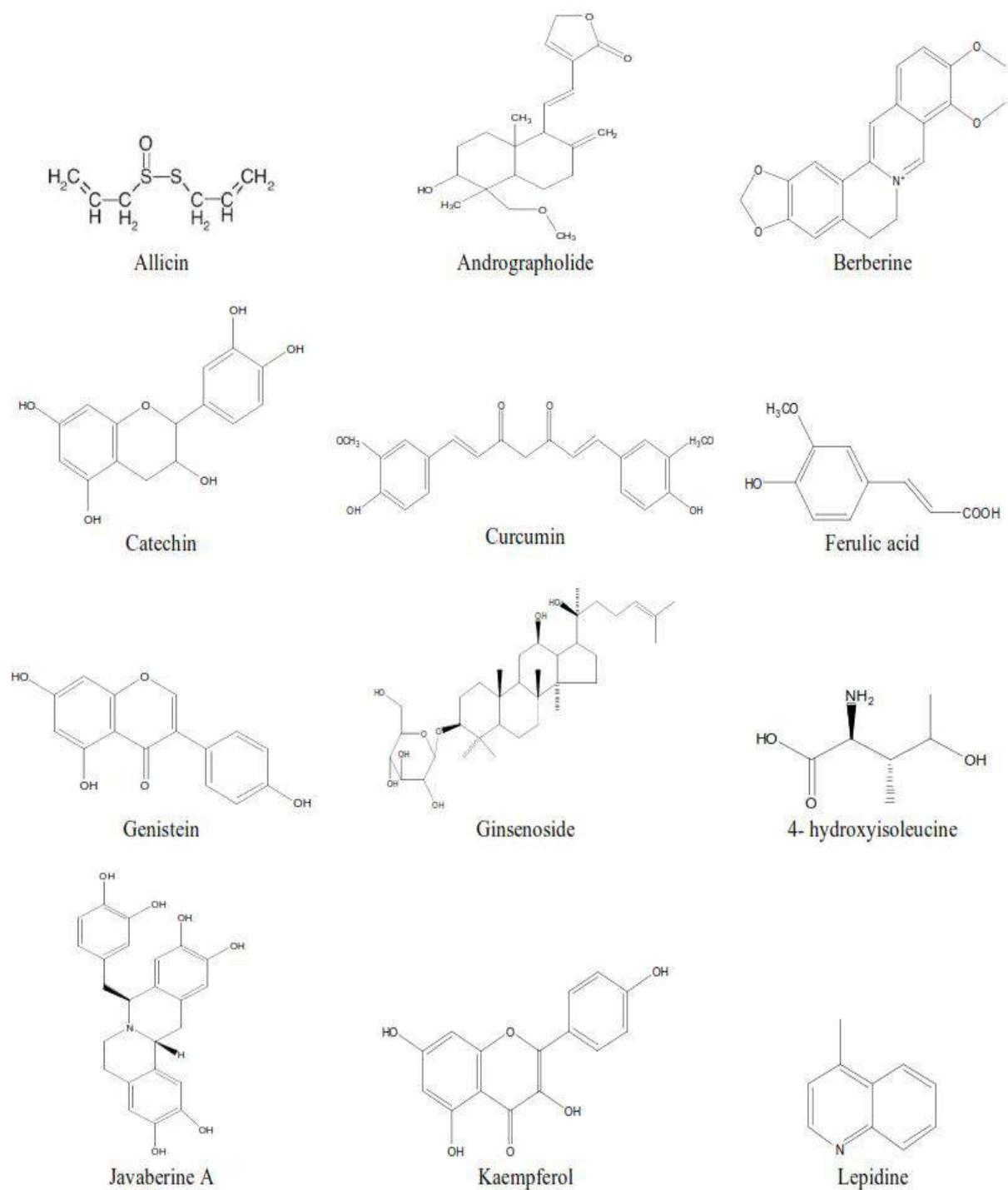


Figura N° 22: Fitoquímicos importantes para el manejo de DM.

Fuente: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>

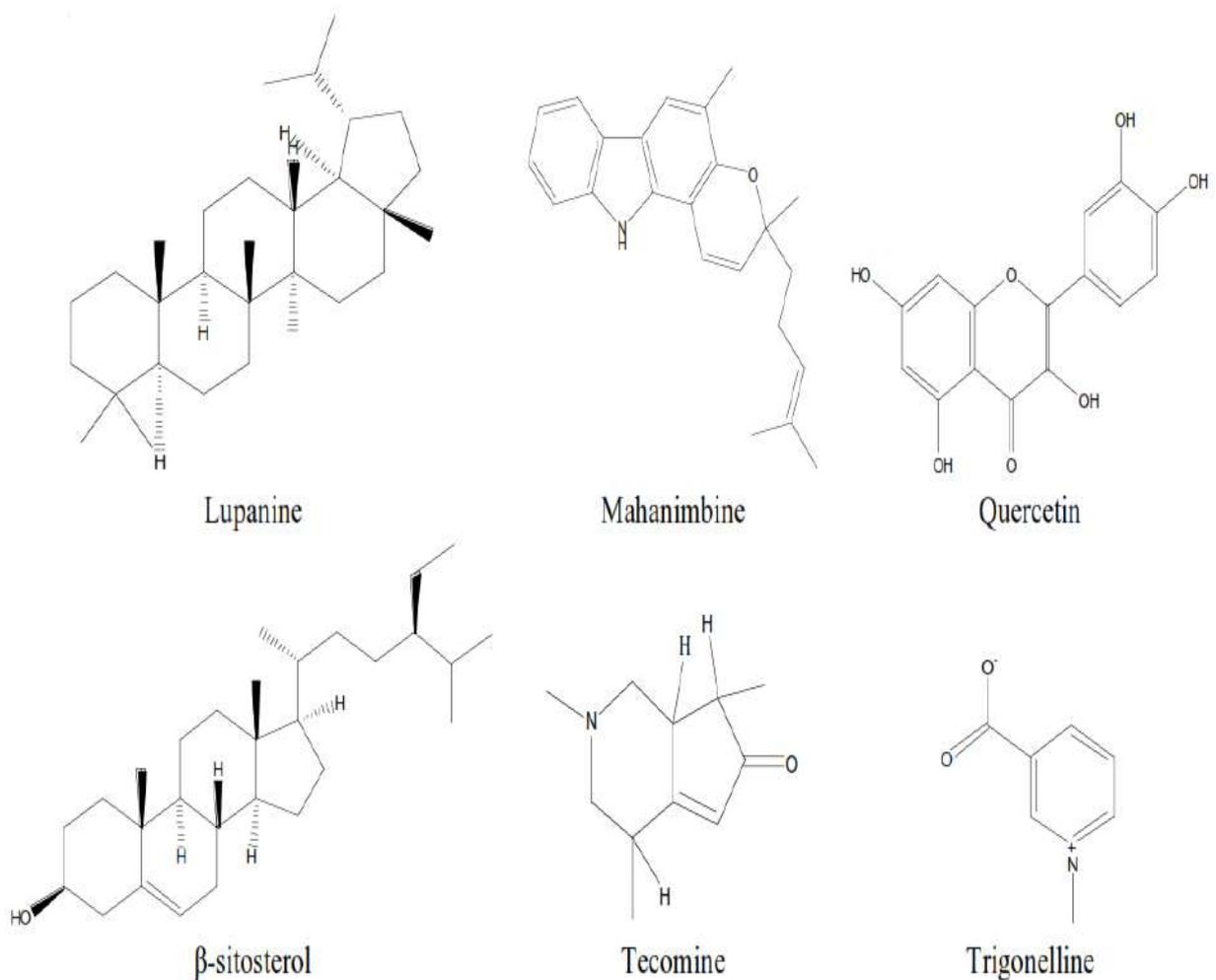


Figura N° 23: Fitoquímicos importantes para el manejo de DM (continuación).

Fuente: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>

2.2.4.1.1. Clases de Metabolitos Secundarios con Efecto Hipoglucemiante

ALCALOIDES

Estos son el grupo más grande de constituyentes químicos secundarios, formados principalmente por compuestos de amoníaco que comprenden básicamente, bases nitrogenadas sintetizadas a partir de bloques de construcción de aminoácidos con varios radicales, que reemplazan uno o más de los átomos de hidrógeno en un anillo peptídico, la mayoría con oxígeno. Los aminoácidos actúan como precursores para la biosíntesis de alcaloides como ornitina y lisina, comúnmente utilizados como

materiales de partida. Algunos ejemplos de alcaloides importantes de origen vegetal son: Cafeína, nicotina, codeína, atropina, morfina, ergotamina, cocaína, nicotina y efedrina ⁽⁵⁰⁾. Se han aislado diferentes alcaloides de varias plantas medicinales y se han investigado por su posible efecto hipoglucemiante, en diferentes modelos animales. Los alcaloides ejercen una amplia gama de actividades antidiabéticas a través de diferentes mecanismos. A continuación se presentan algunos tipos importantes de alcaloides informados, con su mecanismo de efecto hipoglucemiante. La Berberina, un alcaloide isoquinolínico, este compuesto es aislado principalmente de las raíces de *B. aristata* (Berberidaceae); 5% en raíces y 4.2% en corteza de tallo. La Berberina actúa, como agente hipoglucemiante al inhibir la actividad de las disacáridasas en las células Caco-2. No se le han observado efectos significativos sobre la gluconeogénesis y el consumo de glucosa de las células Caco-2, lo que sugiere que la actividad hipoglucémica de la berberina se debe a su capacidad inhibitoria sobre la α -glucosidasa y a la disminución del transporte de glucosa a través del epitelio intestinal. Casuarina 6-O-glucósido, aislado del extracto metanólico de la corteza de *Syzygium malaccense* L. (Myrtaceae), actúa inhibiendo la actividad de la α -glucosidasa. Los alcaloides como la catharanthina, vindolina, vindolinina y leurosina; obtenidos de *Catharanthus roseus* (Apocynaceae), redujeron los niveles de glucosa sanguínea, cuando se probaron en modelos de ratas normoglucémicas y diabéticas inducidas por STZ. ⁽⁵²⁾

La Criptolepina es un alcaloide de indoloquinolona, aislado de *Cryptolepis sanguinolenta* (Apocynaceae). El efecto hipoglucemiante de la criptolepina conduce a una disminución significativa en la concentración de la glucemia, asociada con evidencia de una mejora en la eliminación de glucosa mediada por insulina. Se han sintetizado, de forma exitosa una serie de análogos de criptolepina sustituidos y heterosustituidos (Harmane y Norharmane). Mas adelante, se descubrió que Harmane y Norharmane, aumentan la secreción de insulina de 2 a 3 veces, en islotes de Langerhans humanos aislados. *Eugenia jambolana* Lam, es una planta importante en medicina hindu, para el tratamiento de DM. Se afirmó que las semillas, los frutos y la corteza de la planta contenían un alcaloide llamado jambosina, que actúa deteniendo la conservación distante del almidón ⁽⁵¹⁾. Tres alcaloides de nombres, jatrorrizina, magnoflorina y palmatina; aislados de *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers (Menispermaceae), mostraron estimulación,

sobre la secreción de insulina en la línea celular RINm5F. Se aislaron tres alcaloides de quinolizidina: Javaberina A, hexaacetato de javaberina A y hexaacetato de javaberina B de las raíces de *Talinum paniculatum* Gaertner (Portulacaceae); estos alcaloides, actúan inhibiendo la producción de TNF- α por los macrófagos y las células grasas. Lepidina y semilepidina, un grupo raro de alcaloide de imidazol, se aislaron de semillas de *Lepidium sativum* L. (Cruciferae), la actividad de estos compuestos, se evaluó en ratas diabéticas inducidas con aloxano y los resultados revelaron que estos componentes mostraron una potente actividad hipoglucémica; el posible mecanismo es, que puede ejercer su acción hipoglucémica al potenciar la secreción pancreática de insulina de las células β de los islotes pancreáticos. ⁽⁵²⁾

Se aislaron dos alcaloides de quinolizidina: 13- α -OH lupanina y 17-oxo-lupanina, de *Lupinus perennis* L. (Fabaceae). El efecto de estos alcaloides se analizó en función de la secreción de insulina y el resultado mostró que estos alcaloides aumentan la liberación de insulina en las células de los islotes pancreáticos. Mahanimbina es un alcaloide de carbazol, aislado de *Murraya koenigii* (L.) Spreng. (Rutaceae) que mostró, actividad hipoglucémica en ratas normoglucémicas. Tres alcaloides llamados: Piperumbellactam A, piperumbellactam B y piperumbellactam C, aislados de las ramas de *Piper umbellatum* L. (Piperaceae), se probaron para inhibición de la enzima α -glucosidasa, los 3 compuestos mostraron una inhibición moderada de esta enzima. Dos nuevos alcaloides de pirrolidina, radicaminas A y B de *Lobelia chinensis* Lour (Campanulaceae), ambos alcaloides polihidroxílicos, exhiben actividades biológicas muy atractivas, al inhibir la α -glucosidasa. ⁽⁵³⁾

TERPENOIDES Y ESTEROIDES

Los terpenos se encuentran entre los grupos de productos naturales más extendidos y químicamente diversos. Son hidrocarburos insaturados inflamables, que existen en forma líquida y se encuentran comúnmente en aceites esenciales, resinas u oleorresinas. Los terpenoides incluyen hidrocarburos de origen vegetal de fórmula general $(C_5H_8)_n$ y se clasifican según el número de unidades de isopreno involucradas en la formación de estos compuestos. Los grupos principales son: Monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}) y triterpenos (C_{30}).

Estos grupos se muestran en la (Tabla N° 22). Los triterpenos incluyen esteroides, esteroles y glicósidos cardíacos, con múltiples actividades biológicas. ⁽⁵⁰⁾

Tabla N° 22: Tipo de terpenoides según el número de unidades de isopropeno.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/221929467_Phytochemicals_Extraction_Methods_Basic_Structures_and_Mode_of_Action_as_Potential_Chemotherapeutic_Agents/link/0deec5176be0dec18d000000/download

Terpenoides con efecto hipoglucemiante

Type of terpenoids	Number of carbon atoms	Number of isoprene units	Example
Monoterpene	10	2	Limonene
Sesquiterpene	15	3	Artemisinin
Diterpene	20	4	Forskolin
Triterpene	30	6	a-amyrin
Tetraterpene	40	8	b-carotene
Polymeric terpenoid	several	several	Rubber

Se ha llevado a cabo una gran cantidad de estudios sobre la actividad antidiabética de los terpenoides de origen vegetal. Un nuevo cicloartano triterpeno (ácido 23-oxo-3 α -hidroxicicloart-24-en-26-oico), aislado del extracto etanólico de la corteza de *Larix laricina* K. mostró una marcada actividad hipoglucémica. Un triterpeno de tipo cicloartano, aislado del extracto metanólico de las raíces de *Krameria pauciflora*, mostró actividad hipoglucémica en ratas diabéticas. La Palbinona, aislada del tallo de *Paeonia suffruticosa*, aumenta la absorción de glucosa y mejora la síntesis de glucógeno, mediante la activación de AMPK en las células Hep G2. ⁽⁵²⁾

GLUCOSIDOS

Los glucósidos en general, se definen como los productos de condensación de azúcares (incluidos los polisacáridos), químicamente son moléculas que contienen un carbohidrato (glucosa) y una parte no carbohidrato (aglicona o genina). Los glucósidos se clasifican según el tipo de componente de azúcar, la naturaleza química de la aglicona o la acción farmacológica. Los glucósidos juegan varios papeles importantes en los organismos vivos. Muchas plantas almacenan productos químicos en forma de glucósidos inactivos que se someten a hidrólisis enzimática, para producir un resto sin azúcar disponible para la acción fisiológica ⁽⁵⁰⁾. Los glicósidos esteroides, también conocidos como "glicósidos cardíacos" son, uno de los fitoconstituyentes vegetales, donde se han encontrado aplicaciones terapéuticas como venenos de flecha o medicamentos cardíacos. Los glicósidos cardíacos son básicamente esteroides con una capacidad inherente de permitir una acción muy específica y poderosa principalmente en el músculo cardíaco cuando se administran mediante inyección en el hombre o los animales ⁽⁵²⁾. Muchos de estos glucósidos vegetales poseen propiedades medicinales, incluido el efecto hipoglucemiante. Un nuevo esteroide glucósido de ácido ursólico, ácido urs-12-en-3 β -ol-28-oico-3 β -D-glucopiranosil-4'-octadecanoato, aislado de las hojas de *Lantana camara L.* mostró una reducción significativa en los niveles de glucosa sanguínea en ratas diabéticas inducidas por STZ. Casuarina 6-O- α -glucósido de *Syzygium malaccense* y Salacinol de *Salacia reticulata*, mostraron actividad inhibidora de α -glucosidasa en modelos animales. ⁽⁵³⁾

COMPUESTOS FENOLICOS

Los fenoles o polifenoles, son componentes químicos que se encuentran ubicuamente como pigmentos responsables del color de los frutos de las plantas. Los fenoles en las plantas, se sintetizan principalmente a partir de fenilalanina a través de la acción de la fenilalanina amoniaco liasa (PAL). Son muy importantes para las plantas y tienen múltiples funciones. El papel más importante puede estar en la defensa de las plantas contra los patógenos y los depredadores herbívoros, y por lo tanto se aplica en el control de infecciones patógenas en humanos. Se clasifican en ácidos fenólicos, polifenoles flavonoides (flavononas, flavonas, xantonas y catequinas) y polifenoles no flavonoides ⁽⁵⁰⁾. El ácido cafeico es considerado como el más común de los compuestos fenólicos distribuidos en el

reino vegetal, seguido del ácido clorogénico que causa dermatitis alérgica en humanos. Los compuestos fenólicos se encuentran; por ejemplo en las manzanas, el té verde y el vino tinto, representan esencialmente una gran cantidad de antioxidantes naturales utilizados como nutraceuticos, por su enorme capacidad para combatir el cáncer, también se cree que previenen enfermedades cardíacas en un grado apreciable y a veces son agentes antiinflamatorios. ⁽⁴⁹⁾

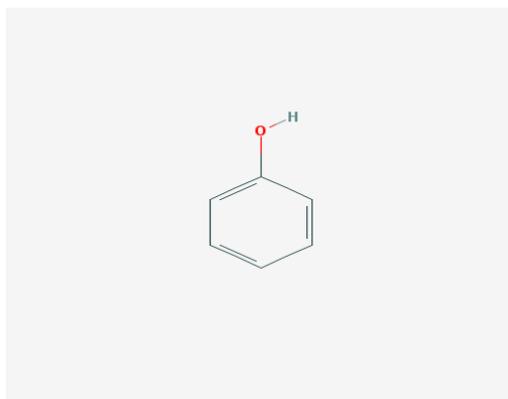


Figura N° 24: Estructura química base de fenoles.

Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=996>

Se sabe que los compuestos fenólicos interactúan con las proteínas e inhiben la actividad enzimática. Los fenoles de grado alimenticio de extractos de plantas dietéticos, que inhiben la actividad de la α -amilasa son potencialmente seguros y, por lo tanto, pueden ser una alternativa preferida para la modulación de la digestión de carbohidratos y el control del índice glucémico de los productos alimenticios. El aumento de la captación de glucosa, por el ácido clorogénico aislado del tallo de *Cecropia obtusifolia* en los adipocitos 3T3-L1, puede ser potencialmente explorado para detectar el potencial hipoglucémico, especialmente en DT2. ⁽⁵²⁾

Flavonoides

Los flavonoides son un grupo importante de polifenoles ampliamente distribuidos entre la flora vegetal. Son compuestos aromáticos que esencialmente, están formados por dos anillos de benceno unidos por una cadena lineal de tres carbonos (C_{15}). Estos compuestos se derivan de compuestos parentales conocidos como flavanos. Se sabe que existen más de cuatro mil flavonoides y algunos de ellos son pigmentos en plantas superiores. La quercetina y el kaempferol, son los

flavonoides más comunes, presentes en casi el 70% de las plantas. Otro grupo de flavonoides incluye flavonas, dihidroflavonas, flavanos, flavonoles, antocianidinas, proantocianidinas, calchonas, catequinas y leucoantocianidinas. ⁽⁵⁰⁾

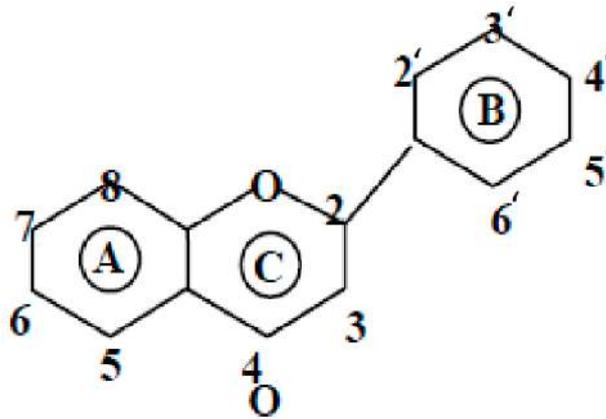


Figura N° 25: Estructura química de flavonoides.

Fuente: <https://www.mdpi.com/2223-7747/6/4/42>

Los flavonoides muestran una amplia variedad de actividades, incluida la actividad hipoglucémica. Se han publicado numerosos estudios, sobre el potencial de reducción glucémico de los flavonoides. Por ejemplo; la administración intraperitoneal de prunina (naringenina 7-O-β-D-glucósido), produjo efecto hipoglucemiante significativo en ratas diabéticas. ⁽⁵³⁾

Taninos

Estos están ampliamente distribuidos en la flora vegetal. Son compuestos fenólicos de alto peso molecular. Los taninos son solubles en agua y alcohol; se encuentran en la raíz, la corteza, el tallo y las capas externas del tejido vegetal. Son de reacción ácida y la reacción ácida se atribuye a la presencia de fenoles o grupos carboxílicos. Forman complejos con proteínas, carbohidratos, gelatina y alcaloides. Los taninos se dividen en taninos hidrolizables y taninos condensados. Los taninos se usan como antisépticos y esta actividad se debe a la presencia de grupos fenólicos. Las plantas medicinales ricas en taninos se utilizan como agentes curativos en una serie de enfermedades, incluida la diabetes ⁽⁵²⁾. Cinco nuevos gallotaninos son: Maplexinas A, B, C, D y E; aislados de tallos de *Acer rubrum* (arce rojo), mostraron 20 veces mayor actividad inhibidora de la α-glucosidasa que la acarbosa. ⁽⁵³⁾

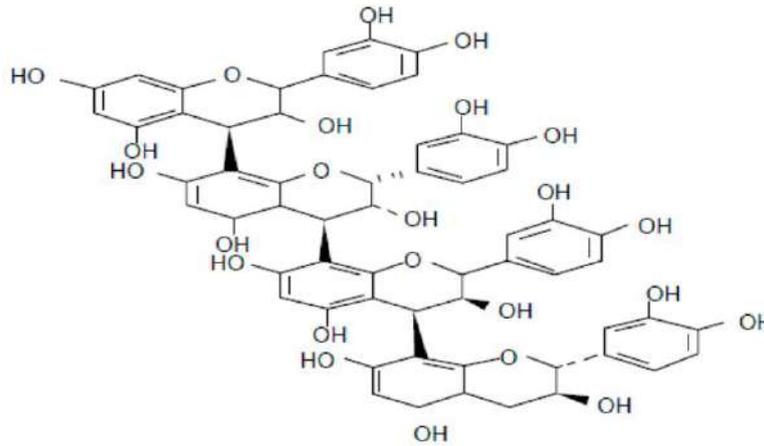


Figura N° 26: Estructura química de taninos.

Fuente: <https://www.mdpi.com/2223-7747/6/4/42>

ANTRAQUINONAS

Estos son derivados de compuestos fenólicos y glucosídicos. Se derivan exclusivamente del antraceno, que proporciona derivados oxidados variables, tales como antrones y antranoles. ⁽⁵⁰⁾

XANTONAS

Las xantonas son compuestos polifenólicos, biosintéticamente relacionados con los flavonoides. La columna vertebral de xantona consta de dos anillos de benceno unidos a través de un grupo carbonilo. La columna vertebral única junto con el tipo y la posición de los grupos químicos unidos, define las propiedades específicas de las xantonas. Las xantonas tienen numerosas propiedades bioactivas, incluida la actividad antidiabética ⁽⁵³⁾. Se ha informado que los metilxantonos aislados de extractos de cloroformo, etilacetato y n-butanol de *Ilex paraguariensis*, tienen potencial hipoglucémico, pudiendo mejorar el estado diabético. Una xantona identificada como 1,8-dihidroxi-3,5-dimetoxixantona (swerchirina), se aisló de la fracción n-hexano de *Swertia chirayita* Bush (Gentianaceae), mostrando un efecto hipoglucemiante muy significativo en ratas diabéticas. ⁽⁵²⁾

SAPONINAS

El término saponina se deriva de *Saponaria vaccaria* (Quillaja saponaria), una planta que abunda en saponinas y que alguna vez se usó como jabón. Por lo tanto, las saponinas poseen un comportamiento "similar al jabón" en el agua, es decir, producen espuma. En la hidrólisis, se produce una aglicona, que se llama sapogenina. Las saponinas se consideran compuestos de alto peso molecular en los que una molécula de azúcar se combina con un triterpeno o aglicona esteroide. Hay dos grupos principales de saponinas y estos incluyen: saponinas esteroides y saponinas triterpénicas. Poseen un sabor amargo y acre, además de causar irritación en las membranas mucosas. Las saponinas son extremadamente venenosas, ya que causan hemólisis de la sangre y se sabe que causan envenenamiento del ganado ⁽⁵⁰⁾. Las saponinas también son importantes terapéuticamente, ya que se ha demostrado que tienen actividad hipolipidémica y hipoglucémica. Las saponinas aisladas de las hojas de *Acanthopanax senticosus* (Rupr. Y Maxim), disminuyeron la hiperglucemia inducida por adrenalina, glucosa y aloxano; en modelos animales experimentales. Se ha informado un aumento en la secreción de insulina, a partir del consumo de saponinas o extractos de plantas enriquecidos con saponinas. ⁽⁵³⁾

2.2.5. Extracción de Fitoconstituyentes Vegetales

La extracción (el término usado farmacéuticamente) es la separación de porciones medicinales activas de tejidos vegetales y animales, usando solventes selectivos a través de procedimientos estándar. Los productos así obtenidos de las plantas son mezclas relativamente complejas de metabolitos; en estado líquido, semisólido (después de eliminar el disolvente) o en forma de polvo seco, están destinados para uso oral o externo. Estos incluyen clases de preparaciones conocidas como decocciones, infusiones, extractos fluidos, tinturas, extractos en polvo, entre otros. Tales preparaciones se han llamado popularmente galénicas, llamadas así por Galeno, el médico griego del siglo II. Estos preparados se pueden procesar adicionalmente para incorporarse en cualquier forma de dosificación, tal como tabletas y cápsulas ⁽⁵⁴⁾. Los métodos de extracción farmacéuticos, implican la separación de porciones medicinales activas de tejidos vegetales, de los componentes inactivos, mediante el uso de solventes selectivos. Durante la extracción, los solventes se difunden en el material vegetal sólido y solubilizan

compuestos con polaridad similar. Estos productos de extracción, contienen una mezcla compleja de muchos metabolitos de plantas medicinales; como alcaloides, glucósidos, terpenoides, flavonoides, taninos, entre otros. Los parámetros básicos que influyen en la calidad de un extracto son: Parte de la planta utilizada como material de partida, disolvente utilizado para la extracción y procedimiento de extracción. ⁽⁵⁵⁾

2.2.5.1. Elección de Solvente

La determinación exitosa de compuestos biológicamente activos, a partir de material vegetal depende en gran medida del tipo de disolvente utilizado en el procedimiento de extracción. Propiedades de un buen solvente en extracción de plantas, incluyen: Baja toxicidad, facilidad de evaporación a bajo calor, promoción de la rápida absorción fisiológica del extracto, acción conservante, incapacidad para hacer que el extracto se compleje o disocie. Los factores que afectan la elección del solvente son: la cantidad de fitoquímicos a extraer, la tasa de extracción, la diversidad de diferentes compuestos a extraer, la diversidad de compuestos inhibidores a extraer, la facilidad de manejo posterior de los extractos, la toxicidad del solvente en el proceso de bioensayo, el peligro de salud potencial de los extractantes y otros. Algunos de los solventes que se utilizan en los procedimientos de extracción se muestran en la (Tabla N° 23). ⁽⁵⁶⁾

Tabla N° 23: Disolventes utilizados para la extracción de compuestos activos.

Fuente: <https://www.semanticscholar.org/paper/Phytochemical-screening-and-Extraction%3A-A-Review-Tiwari-Kumar/979e9b8ddd64c0251740bd8ff2f65f3c9a1b3408>

Water	Ethanol	Methanol	Chloroform	Ether	Acetone
Anthocyanins	Tannins	Anthocyanins	Terpenoids	Alkaloids	Phenol
Starches	Polyphenols	Terpenoids	Flavonoids	Terpenoids	Flavonols
Tannins	Polyacetylenes	Saponins		Coumarins	
Saponins	Flavonol	Tannins		Fatty acids	
Terpenoids	Terpenoids	Xanthoxyllines			
Polypeptides	Sterols	Totarol			
Lectins	Alkaloids	Quassinoids			
		Lactones			
		Flavones			
		Phenones			
		Polyphenols			

2.2.5.2. Métodos de Extracción

Las técnicas generales de extracción de plantas medicinales, incluyen: Maceración, infusión, percolación, digestión, decocción, homogenización de tejidos vegetales, extracción continua en caliente (Soxhlet), extracción en frío, extracción acuosa-alcohólica por fermentación, extracción exhaustiva en serie, extracción a contracorriente, extracción asistida por microondas (MAE) , extracción por ultrasonido (sonicación), extracción de fluidos supercríticos (SFE), extracción fitónica (con solventes hidrofluorocarbonados), entre otros. Algunos de los métodos de extracción más utilizados en la actualidad, se muestran en la (Figura N° 27).⁽⁵⁵⁾

Las variaciones en el método de extracción elegido, generalmente dependen de: Duración del período de extracción, características del solvente (pH, concentración, origen), polaridad, temperatura, tamaño de partícula de los tejidos vegetales, la relación disolvente-muestra. ⁽⁵⁴⁾



Figura N° 27: Diferentes métodos de extracción se muestran de izquierda a derecha: Extracción en frío, extracción con solvente, extracción de fluidos supercríticos (SFE), extracción asistida por microondas (MAE).

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/330578538_Phytochemicals_Extraction_methods_identification_and_detection_of_bioactive_compounds_from_plant_extracts

2.2.6. Análisis Cualitativo de Fitoconstituyentes Vegetales

2.2.6.1. Marcha Fitoquímica

2.2.6.1.1. Reacciones de Coloración y Precipitación para Presencia de Carbohidratos

PRUEBA DE MOLISH

El reactivo Molish (α -naftol al 5% en etanol de 96°), provoca la formación de un anillo violeta en una prueba positiva. Es una prueba general para carbohidratos. ⁽⁵⁶⁾

PRUEBA DE FEHLING

Es una prueba específica para carbohidratos. Se fundamenta, en la reducción de una sal de cobre (II) a óxido de cobre (I) en medio alcalino. La formación de precipitado rojo indica presencia de azúcares reductores. ⁽⁵⁵⁾

PRUEBA DE LUGOL

El reactivo Lugol “disolución de iodo molecular (I_2) más ioduro potásico (KI), produce coloración azul oscura, que indica la presencia de almidón. ⁽⁵⁶⁾

2.2.6.1.2. Reacciones de Coloración y Precipitación para Presencia de Proteínas y Aminoácidos

PRUEBA XANTOPROTEICA

La formación de color amarillo o verde, indica un resultado positivo para presencia de proteínas con grupos aromáticos ⁽⁵⁵⁾

PRUEBA DE NINHIDRINA

La formación de color violáceo o amarillo, indica la presencia de aminoácidos. ⁽⁵⁶⁾

2.2.6.1.3. Reacciones de Coloración y Precipitación para Presencia de Alcaloides

Para comprobar la presencia de alcaloides, se ha desarrollado un gran número de reactivos de coloración y precipitación. Algunos de ellos son de aplicación general, mientras que otros son de uso más específico y pueden servir para clasificaciones parciales de estas sustancias. Generalmente se considera que hay presencia de alcaloides, si el extracto acidificado da reacción positiva, a por lo menos cuatro de estos reactivos. Los reactivos de Mayer, Wagner, Dragendorff y Sonneschein son de uso general. ⁽⁵⁷⁾

PRUEBA DE MAYER

El reactivo de Mayer (ioduro de mercurio y potasio), produce formación de precipitado color blanco cremoso e indica presencia de alcaloides, en extractos vegetales. ⁽⁵⁷⁾

PRUEBA DE WAGNER

El reactivo de Wagner (iodoioduro de potasio), provoca formación de precipitado color marrón, indicando presencia de alcaloides en extractos vegetales. ⁽⁵⁷⁾

PRUEBA DE DRAGENDORFF

El reactivo de Dragendorff (ioduro de bismuto y potasio), produce formación de precipitado color rojo anaranjado e indica presencia de alcaloides, en extractos vegetales. ⁽⁵⁷⁾

PRUEBA DE SONNESCHEIN

El reactivo de Sonneschein (ácido fosfomolibdico), provoca formación de color anaranjado, indicando presencia de alcaloides en extractos vegetales. ⁽⁵⁷⁾

Tabla N° 24: Reacciones de coloración y precipitación para presencia de alcaloides.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/221929467_Phytochemicals_Extraction_Methods_Basic_Structures_and_Mode_of_Action_as_Potential_Chemotherapeutic_Agents/link/0deec5176be0dec18d000000/download

Reagent/test	Composition of the reagent	Result
Meyer's reagent	Potassiomeric iodide solution	Cream precipitate
Wagner's reagent	Iodine in potassium iodide	Reddish-brown precipitate
Tannic acid	Tannic acid	Precipitation
Hager's reagent	A saturated solution of picric acid	Yellow precipitate
Dragendorff's reagent	Solution of potassium bismuth iodide potassium chlorate, a drop of hydrochloric acid, evaporated to dryness, and the resulting residue is exposed to ammonia vapour	Orange or reddish-brown precipitate (except with caffeine and a few other alkaloids)
Murexide test for caffeine		Purine alkaloids produce pink colour

2.2.6.1.4. Reacciones de Coloración y Precipitación para Presencia de Compuestos Fenólicos

PRUEBA DE CLORURO FERRICO

Es una prueba general para compuestos fenólicos. La formación de color verde oscuro o azul, indica presencia de estos compuestos. ⁽⁵⁵⁾

PRUEBA DE SHINODA

Es una prueba específica para compuestos fenólicos. La formación de tonos rojos, indica la presencia de flavonoides (excepto chalconas, dihidro-chalconas, auronas, catequinas e isoflavonas). ⁽⁵⁷⁾

PRUEBA DE GELATINA-SAL

Es una prueba específica para compuestos fenólicos. A una muestra de extracto llevada a solución acuosa, se le agrega solución de gelatina al 1%. La precipitación es indicativa de presencia de taninos. ⁽⁵⁷⁾

PRUEBA DE BORNTRAGER

Es una prueba específica para compuestos fenólicos. La formación de color rojo en la fase acuosa, indica la presencia de antraquinonas y/o naftoquinonas. ⁽⁵⁶⁾

2.2.6.1.5. Reacciones de Coloración y Precipitación para Presencia de Fitoesteroles

PRUEBA DE LIBERMANN BURCHARD

Es una prueba general para esteroides. La formación de color verde o verde azulado, indica presencia de estos compuestos. ⁽⁵⁵⁾

PRUEBA DE ACETATO DE COBRE

Es una prueba específica para terpenos. La muestra de extracto, se disuelve en agua y se trata con 3 a 4 gotas de solución de acetato de cobre. La formación de color verde esmeralda, indica la presencia de diterpenos. ⁽⁵⁶⁾

PRUEBA DE SALKOWSKI

Es una prueba específica para terpenos. La muestra de extracto se trata con cloroformo y se filtra. El filtrado se trata con pocas gotas de Ácido sulfúrico concentrado, se agita y deja reposar. La aparición de color amarillo dorado, indica presencia de triterpenos. ⁽⁵⁵⁾

PRUEBA DE KEDDE

Es una prueba para glicósidos cardíacos. La formación de color púrpura o violáceo, indica la presencia de estos compuestos. ⁽⁵⁷⁾

2.2.6.1.6. Reacción para Presencia de Saponinas

PRUEBA DE LA ESPUMA

Se recomienda trabajar con el material vegetal pulverizado, con este preparar un extracto acuoso al 1%, filtrar y agitar el filtrado vigorosamente por 30 seg. La presencia de saponinas, es indicada por la formación de espuma persistente por 30 minutos. ⁽⁵⁷⁾

2.2.6.2. Metodos de Separación

Los extractos de plantas contienen varios tipos de compuestos bioactivos que tienen diferentes polaridades, su separación sigue siendo un gran desafío para el proceso de identificación y caracterización de compuestos bioactivos. Es una práctica común aislar estos compuestos bioactivos, utilizando diferentes métodos de separación, como por ejemplo la cromatografía. ⁽⁵⁵⁾

2.2.6.2.1. Cromatografía

La cromatografía es un método, en el que las moléculas se separan en función de su tamaño, forma y carga. Durante la cromatografía, los analitos se mezclan con el disolvente y avanzan a través de una fase sólida que actúa como material de tamizado. A medida que la molécula avanza a través del tamiz molecular, se separa. La cromatografía en capa fina (TLC) y en papel, son las técnicas que proporcionan fácil información cualitativa y a través de las cuales es posible obtener datos cuantitativos ⁽⁵⁸⁾. Las diferentes técnicas, incluyen: Cromatografía en capa fina de alto desempeño (HPTLC), cromatografía de filtración en gel, cromatografía en columna (CC), cromatografía de gases (GS), cromatografía laminar de rendimiento óptimo (OPLC), cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), entre otras.

Estas se realizan con el fin de obtener compuestos puros. Los compuestos puros se utilizan para determinar la estructura y la actividad biológica. ⁽⁵⁵⁾

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)

Es una técnica cromatografica, que se basa en el principio de la adsorción. TLC es una cromatografía, en la que las muestras se separan en función de la interacción entre capas delgadas de adsorbente adheridas a una placa. Es la técnica empleada principalmente para la separación de compuestos de bajo peso molecular. En comparación con la cromatografía en papel, la ventaja especial de TLC es su versatilidad, rapidez y sensibilidad. Los diferentes adsorbentes utilizados en esta técnica, se incluyen en la Tabla N° 25. ⁽⁵⁹⁾

Tabla N° 25: Diferentes adsorbentes utilizados en TLC, para separar diversos compuestos.

Fuente:

https://www.researchgate.net/publication/330578538_Phytochemicals_Extraction_methods_identification_and_detection_of_bioactive_compounds_from_plant_extracts

Sr. No.	Adsorbent	Use to separate
1	Silica gel	Amino acids, alkaloid, sugars, fatty acids, lipid etc.
2	Aluminium	Alkaloids, phenols, steroids, vitamins and carotenes.
3	Celite	Steroids and inorganic cations
4	Cellulose powder	Amino acids, food dyes, alkaloids
5	Starch	Amino acids
6	Sephadex	Amino acids, proteins

2.2.7. *Cucumis sativus* L. (Pepinillo)

2.2.7.1. Familia *Cucurbitaceae*

Cucurbitaceae es la familia más grande de cultivos de hortalizas de verano, que incluye aproximadamente 125 géneros y 960 especies. Son conocidas como vegetales populares, siendo de gran interés debido a sus metabolitos secundarios, en su mayoría glicoalcaloides, que son valiosos para la industria farmacéutica. ⁽⁶⁰⁾ Entre las especies más populares tenemos al pepinillo, pepino, calabaza, melón y sandía. Una gran cantidad de las especies de la familia Cucurbitaceae se usan como medicina popular para padecimientos como: La epilepsia, gonorrea, malaria, sarampión, viruela, artritis, hipertensión, arteriosclerosis, herpes, gripe, diabetes, entre otros. ⁽⁶¹⁾

2.2.7.2. Historia

El centro de origen del *Cucumis sativus* (Cs) o pepinillo, se considera ubicado en Asia y específicamente en la India, debido a la aparición frecuente de especies silvestres del género *Cucumis*, adicionando a este hecho la existencia de restos de cultivos que datan de hace 3000 a 4000 años, y a pesar de que hay autores que indican como el centro de origen a la parte tropical de África, un número mayor de investigaciones señalan el origen como completamente asiático ⁽⁶¹⁾. Esta especie presenta un centro inicial de diversificación localizado en el territorio sur y este del Himalaya en la India, para después ser llevado a Grecia e Italia en Europa y posteriormente a China reconocido como el segundo centro de diversificación. Más adelante en el siglo IX esta especie es introducida a Francia, en el siglo XIV a Inglaterra y a mitad del siglo XVI en América del Norte. Se piensa que probablemente Cs tenga como ancestro a *Cucumis hardwickii*, especie silvestre nativa del Himalaya. ⁽⁶²⁾

2.2.7.3. Descripción Botánica de *Cucumis sativus* L. (Pepinillo)

2.2.7.3.1. Taxonomía

La taxonomía que se muestra a continuación, esta diseñada según el sistema de clasificación taxonómica descrito por Cronquist (1988) ⁽⁶³⁾.

Reino: *Plantae*

División: *Magnoliophyta*

Clase: *Magnoliopsida*

Subclase: *Dilleniidae*

Orden: *Violales*

Familia: *Cucurbitaceae*

Género: *Cucumis* L.

Especie: *Cucumis sativus* L.

Fuente: Anexo 3



Figura N° 28: *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Fuente: <https://www.roysfarm.com/growing-cucumbers/>

2.2.7.3.2. Morfología

RAIZ

El sistema radicular consiste en una fuerte raíz principal, que alcanza de 1 a 1.2 m de largo, ramificándose en todas las direcciones principalmente entre los primeros 25 a 30 cm del suelo. ⁽⁶⁴⁾

TALLO

Sus tallos son rastreros, postrados y con zarcillos, con un eje principal que da origen a varias ramas laterales principalmente en la base, entre los primeros 20 y 30 cm. Son trepadores, llegando a alcanzar de longitud hasta 3.5 m en condiciones normales. ⁽⁶⁵⁾

HOJAS

Las hojas son simples, acorazonadas, alternas, pero opuestas a los zarcillos. Posee de 3 a 5 lóbulos angulados y triangulares, de epidermis con cutícula delgada, por lo que no resiste evaporación excesiva. ⁽⁶⁴⁾

FLORES

Es una planta monoica, dos sexos en la misma planta, de polinización cruzada. Algunas variedades presentan flores hermafroditas. Las flores se sitúan en las axilas de las hojas en racimos y sus pétalos son de color amarillo. En líneas generales, los días cortos, temperaturas bajas y suficiente agua, inducen la formación de mayor número de flores femeninas y los días largos, altas temperaturas, sequía, llevan a la formación de flores masculinas. ⁽⁶⁴⁾

FRUTO

Se considera como una baya falsa (pepónide), alargada, mide aproximadamente entre 15 y 35 cm de longitud. Además es un fruto carnoso, más o menos cilíndrico, exteriormente de color verde, amarillo o blanco e interiormente de carne blanca.

Contiene numerosas semillas ovaladas de color blanco amarillento. En estadios jóvenes, los frutos presentan en su superficie espinas de color blanco o negro. ⁽⁶⁵⁾

2.2.7.3.3. Condiciones Agroecológicas

CLIMA

A una temperatura menor a 10 °C, las plantas no prosperan. Para una adecuada germinación, la temperatura de suelo debe ser mayor a 15°C. Las plantas no soportan una humedad excesiva, los altos niveles de humedad favorecen a la incidencia de enfermedades fungosas como mildiu y cenicilla. La calidad de los frutos en áreas húmedas, es más baja que en las áreas secas. ⁽⁶⁶⁾

SUELO

Se adapta bien a diferentes tipos de suelos, pero prefiere suelos con las siguientes características: Fértiles, arenosos, de estructura suelta o granular, con alto contenido de materia orgánica, con altitud hasta 2500 msnm, de buena profundidad para facilitar la retención de agua, buena luminosidad, bien nivelados que permitan una buena distribución del agua de riego. Si la temperatura del suelo permanece < 14 °C durante mucho tiempo, las plantas se marchitan y luego mueren. Por esta razón, se dice que el pepinillo necesita un "pie caliente". ⁽⁶⁷⁾

AIRE

Influye en el crecimiento vegetativo, el inicio de la floración, el crecimiento y la calidad del fruto. La temperatura óptima del aire depende del período de crecimiento. En la germinación, la temperatura óptima es de 25-35 ° C y con buena humedad, toma de 2 a 3 días para que las semillas germinen. El crecimiento de los brotes no se produce a temperaturas del aire de < 13 °C, mientras que la temperatura máxima para el crecimiento vegetativo es aproximadamente de 38-40 °C. ⁽⁶⁵⁾

RIEGO

El riego también debe controlarse y ajustarse para evitar la aparición de síntomas de choque de frío. Las lesiones por calor aparecerán con una transpiración alta y con un suministro de agua inadecuado, después de 1 a 2 horas. ⁽⁶⁷⁾

2.2.7.3.4. Distribución Geográfica

Es una especie cosmopolita, arraigada y diseminada por todo el mundo; esto se justifica en su utilización en diversos aspectos socioeconómicos, que implican grandes masas poblacionales de diferentes latitudes geográficas. ⁽⁶⁶⁾

2.2.7.3.5. Productividad

Puede cultivarse todo el año, el fruto tierno y en estado óptimo de desarrollo se obtiene entre los 65 y 75 días, a partir de la siembra. Los rendimientos alcanzan las 60 toneladas por hectárea. El cultivo de pepinillo es muy importante, ya que tiene un elevado índice de consumo, pues sirve de alimento tanto en fresco como industrializado. El cultivo de esta hortaliza tiene una estabilidad en la producción y exportación a nivel mundial. ⁽⁶⁸⁾

2.2.7.3.6. Tipos

El "pepinillo" es en realidad un pepino que ha sido cosechado cuando es pequeño; el verdadero pepinillo es una especie diferente (*Cucumis anguria*), que se cultiva principalmente en las Indias Occidentales. A continuación se describen las formas más populares. ⁽⁶⁴⁾

PEPINILLO CORTO O TIPO ESPAÑOL

Fruto pequeño (longitud máxima de 15 cm), de piel verde y rayada de amarillo o blanco. Se utilizan para consumo en fresco o para encurtido, en este último caso recolectándolos más pequeños. Las variedades pueden ser monoicas, ginoicas con polinizador y ginoicas partenocárpicas. ⁽⁶⁵⁾

PEPINILLO MEDIO LARGO O TIPO FRANCES

De longitud media (20-25 cm), monoicas y ginoicas. Dentro de estas últimas se diferencian las variedades, cuyos frutos tienen espinas y las de piel lisa o minipepinos. ⁽⁶⁵⁾

PEPINILLO LARGO O TIPO HOLANDES

Superan los 25 cm de longitud, ginoicas, de frutos totalmente partenocárpicos y de piel lisa, más o menos asurcada. El tamaño de las hojas es mucho más grande. ⁽⁶⁵⁾

2.2.7.4. Composición Nutricional y Valor Energético

Tabla N° 26: Composición nutricional de *Cucumis.sativus* L.

Fuente: <http://www.fen.org.es/mercadoFen/pdfs/pepino.pdf>

	Por 100 g de porción comestible	Por unidad (125 g)	Recomendaciones día-hombres	Recomendaciones día-mujeres
Energía (Kcal)	13	13	3.000	2.300
Proteínas (g)	0,7	0,7	54	41
Lípidos totales (g)	0,2	0,2	100-117	77-89
AG saturados (g)	0,07	0,07	23-27	18-20
AG monoinsaturados (g)	0,01	0,01	67	51
AG poliinsaturados (g)	0,09	0,09	17	13
ω -3 (g)*	0,042	0,040	3,3-6,6	2,6-5,1
C18:2 Linoleico (ω -6) (g)	0,046	0,044	10	8
Colesterol (mg/1000 kcal)	0	0	<300	<230
Hidratos de carbono (g)	1,9	1,8	375-413	288-316
Fibra (g)	0,5	0,5	>35	>25
Agua (g)	96,7	93,1	2.500	2.000
Calcio (mg)	17	16,4	1.000	1.000
Hierro (mg)	0,3	0,3	10	18
Yodo (μg)	1	1,0	140	110
Magnesio (mg)	9	8,7	350	330
Zinc (mg)	0,16	0,2	15	15
Sodio (mg)	3	2,9	<2.000	<2.000
Potasio (mg)	140	135	3.500	3.500
Fósforo (mg)	20	19,3	700	700
Selenio (μg)	Tr	Tr	70	55
Tiamina (mg)	0,03	0,03	1,2	0,9
Riboflavina (mg)	0,03	0,03	1,8	1,4
Equivalentes niacina (mg)	0,5	0,5	20	15
Vitamina B₆ (mg)	0,04	0,04	1,8	1,6
Folatos (μg)	16	15,4	400	400
Vitamina B₁₂ (μg)	0	0	2	2
Vitamina C (mg)	10	9,6	60	60
Vitamina A: Eq. Retinol (μg)	2	1,9	1.000	800
Vitamina D (μg)	0	0	15	15
Vitamina E (mg)	0,07	0,1	12	12

Tablas de Composición de Alimentos. Moreiras y col., 2013. (PEPINO). Recomendaciones: Ingestas Recomendadas/día para hombres y mujeres de 20 a 39 años con una actividad física moderada. Recomendaciones: Objetivos nutricionales/día. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2011. Recomendaciones: Ingestas Dietéticas de Referencia (EFSA, 2010). Tr: Trazas. 0: Virtualmente ausente en el alimento. *Datos incompletos.

El pepinillo puede no contener mucho valor alimenticio, pero compensa esta falta de nutrientes con una amplia variedad de sustancias saludables. ⁽⁶⁷⁾

2.2.7.5. Usos Tradicionales y Propiedades Medicinales

Los frutos del pepinillo son: Laxantes, astringentes, antihelmínticos, antipiréticos; útiles en: Hepatitis, bronquitis, asma, tos ronca, dispepsia, hemorroides, diarrea, lepra, patologías oculares y picadura de escorpiones ⁽⁶²⁾. El extracto de fruto es usado como tónico capilar, el aceite de semilla es usado en reumatismo, la goma de la corteza es demulcente. El jugo de fruto contiene sustancias que promueven la circulación sanguínea en la piel, esta es la razón, por la cual esta especie que es ampliamente utilizada en cosméticos. ⁽⁶¹⁾

2.2.7.6. Composición Fitoquímica

Posee presencia de esteroides, alcaloides, saponinas, terpenos, sustancias fenólicas, flavonoides, taninos, antraquinonas, carbohidratos, aceite volátil y mucílago. ⁽⁶⁹⁾

Tabla N° 27: Metabolitos secundarios en la pulpa del fruto de *Cucumis sativus* L.

Fuente:

https://academicjournals.org/article/article1414670643_Saidu%20et%20al.pdf

Compound	Inference
Anthraquinones	-
Alkaloids	+
Cardiac glycosides	+++
Saponins	+
Steroids	-
Phenols	++
Tannins	+
Flavonoids	+
Terpenes	+++

+: Slightly present, ++: Moderately present, +++: Highly present, -:Not detected.

2.2.7.6.1. Principios Activos Resaltantes

TERPENOS

Triterpenos

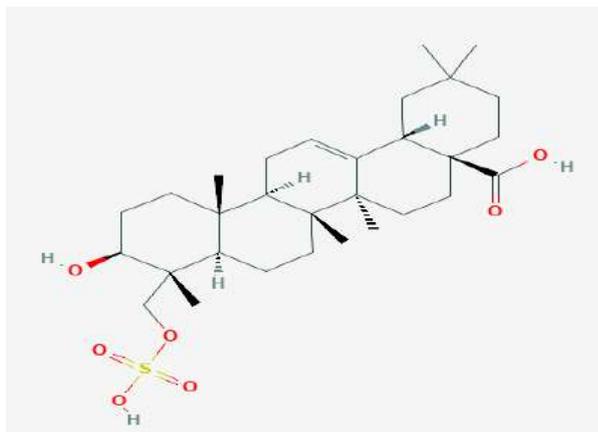
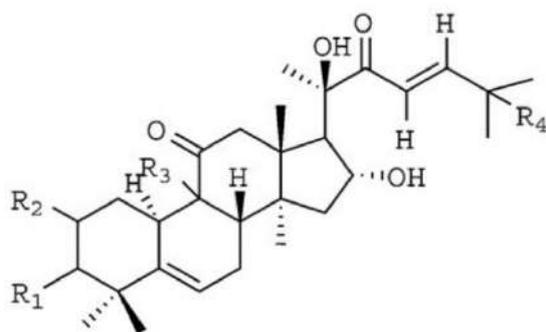


Figura N° 29: Esqueleto estructural de Triterpenoides.

Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=451674>

Cucurbitacinas

Las sustancias más comunes encontradas en los vegetales pertenecientes a la familia *Curcubitaceae* son las cucurbitacinas, que son triterpenos ⁽⁵⁶⁾. Estructuralmente diversas, se encuentran en varias otras familias de plantas, poseen un inmenso potencial farmacológico. Este grupo diverso de compuestos, pueden demostrar ser moléculas importantes para futuras investigaciones ⁽⁷⁰⁾. El amargo del sabor de especies vegetales, como el pepinillo se ha atribuido a la presencia de cucurbitacinas. La primera cucurbitacina, se aisló como una sustancia cristalina en 1831 y se denominó α -elaterina. La composición estructural de las Cucurbitacinas es conocida y ha sido designada por las letras: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, O, P, Q, R y S ⁽⁷¹⁾. Esto se muestra en las Figuras N° 30 y N° 31.



Cucurbitacin A	$R_1 = =O$	$R_2 = -OH$	$R_3 = -CH_2OH$	$R_4 = -OC OC H_3$
Cucurbitacin B	$R_1 = =O$	$R_2 = -OH$	$R_3 = -H$	$R_4 = -OC OC H_3$
Cucurbitacin C	$R_1 = -OH$	$R_2 = -H$	$R_3 = -CH_2OH$	$R_4 = -OC OC H_3$
Cucurbitacin D	$R_1 = =O$	$R_2 = -OH$	$R_3 = -H$	$R_4 = -OH$

Figura N° 30: Esqueleto estructural de cucurbitacinas A, B, C y D.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

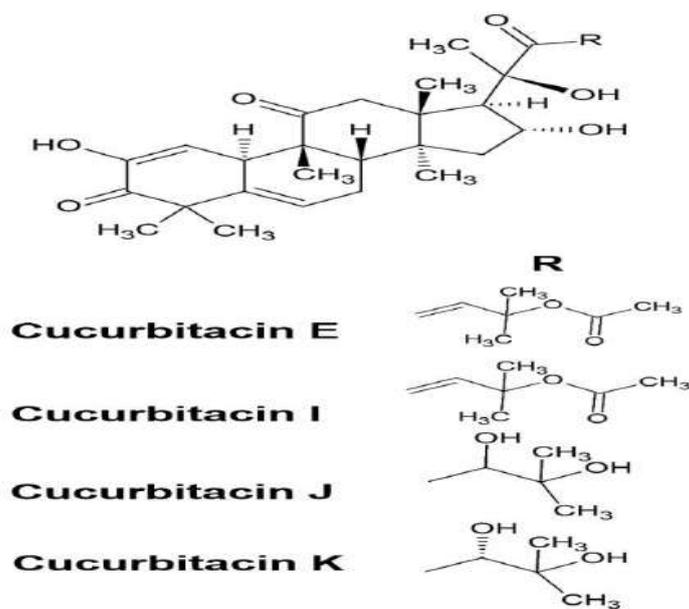


Figura N° 31: Esqueleto estructural de cucurbitacinas E, I, J y K.

Fuente:

<https://pdfs.semanticscholar.org/18da/67839fcc549e12e86ea94c2163f1c8bbff0a.pdf>

COMPUESTOS FENOLICOS

Flavonoides

Flavonoles

Quercetina

Efecto Hipoglucemiante

La quercetina en su forma 3-O- glucósido, se ha relacionado con la regeneración, de los islotes pancreáticos y con el aumento de la secreción de insulina, en ratas diabéticas inducidas por STZ. ⁽⁷¹⁾

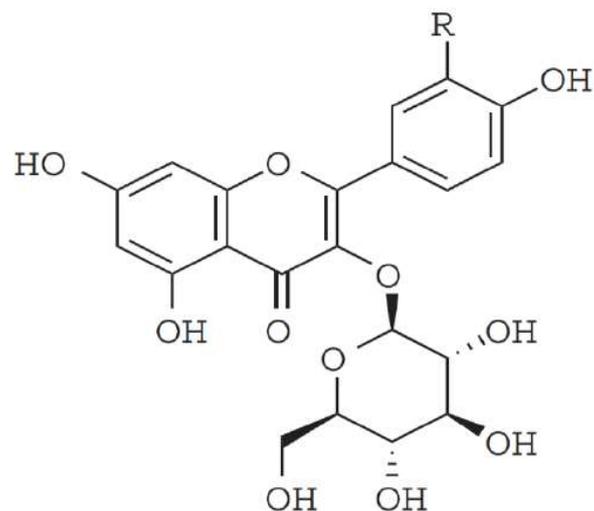


Figura N° 32: Quercetina 3-O- glucósido; R = OH.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

Kaempferol

Efecto Hipoglucemiante

(Ibitoye et al, 2017) aisló este principio del fruto de *Cucumis sativus* L. (Cs). La actividad antidiabética, se controló utilizando 2 modelos (inhibición de α -amilasa y α -glucosidasa in vitro, y modelo de ratas diabéticas inducidas por aloxano in vivo). Kaempferol se aisló usando cromatografía en columna (CC) y se identificó con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados obtenidos del estudio, mostraron que kaempferol aislado de Cs es responsable, de inhibición de α -amilasa y α -glucosidasa (enzimas hidrolizadoras de carbohidratos); así como de efecto hipoglucemiante, antidislipemiante y antioxidante en ratas diabéticas ⁽¹³⁾. Los glucósidos de kaempferol de *Cinnamomum osmophloeum* exhibieron propiedades similares a la insulina y estimularon la captación de glucosa en la línea celular de adipocitos 3T3-L1. ⁽⁶⁹⁾

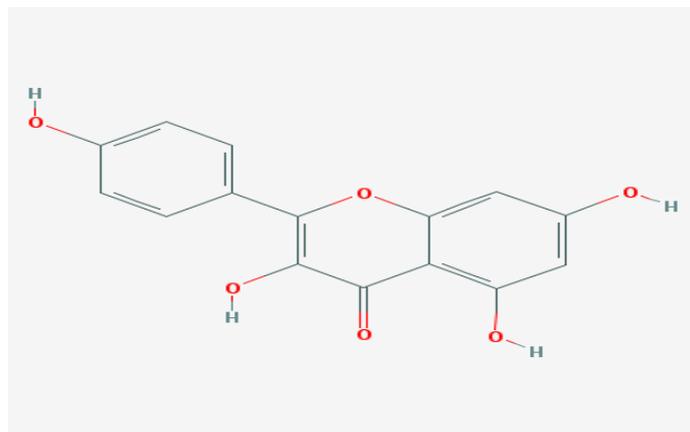


Figura N° 33: Kaempferol.

Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5280863>

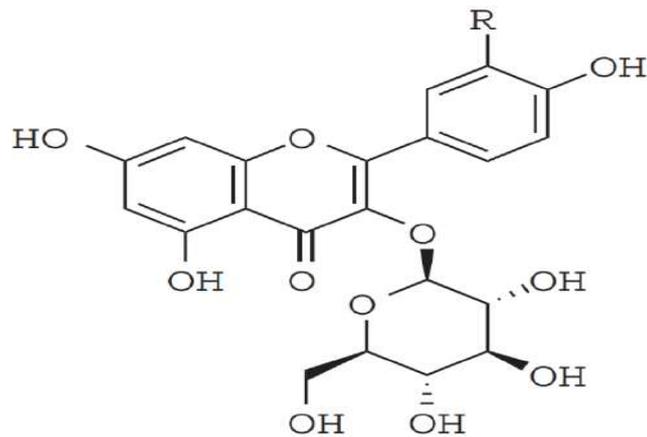


Figura N° 34: Kaempferol-3-O-glucósido; R = H.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

Flavonas

Apigeninas

Las apigeninas son flavonoides derivados de plantas, que en sus formas glucósido, representan una promesa significativa en diversos tratamientos farmacológicos, incluido el antidiabético. ⁽⁷¹⁾

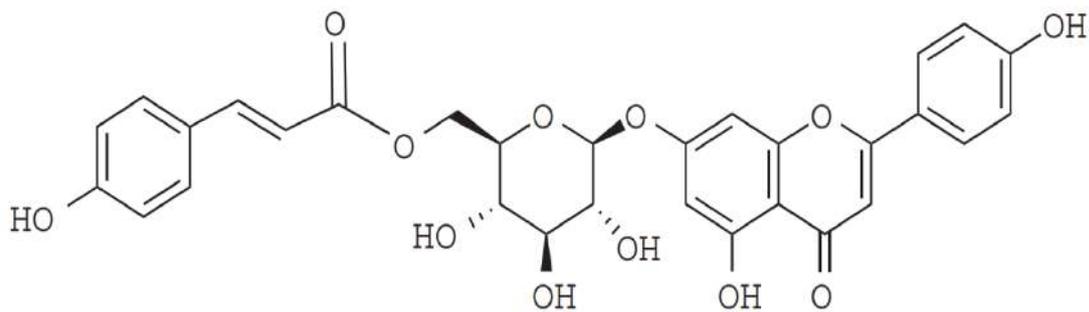


Figura N° 35: Apigenina 7-O-(6''-O-p-cumarilglucósido).

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

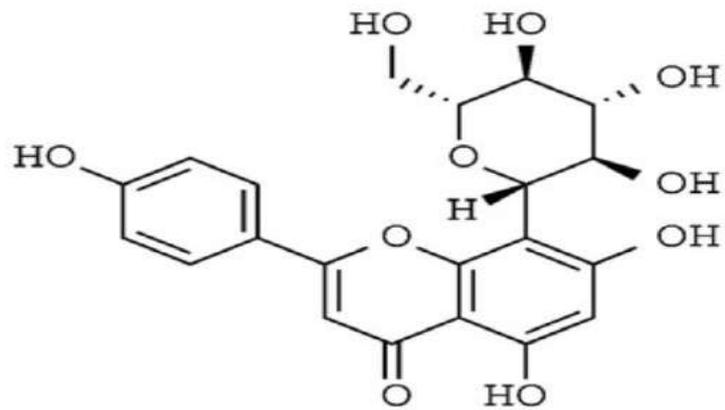


Figura N° 36: Apigenina 8-C- β D-glucopiranosido (Vitexin).

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

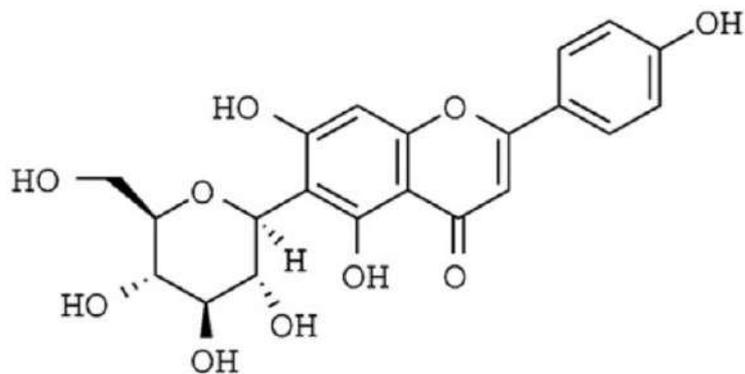


Figura N° 37: Apigenina 6-C- β D-glucopiranosido (Isovitexin).

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

Glucósidos-C de Flavona Acilada

Incluyen a un grupo destacado de compuestos, con un potencial medicinal diverso.

(72)

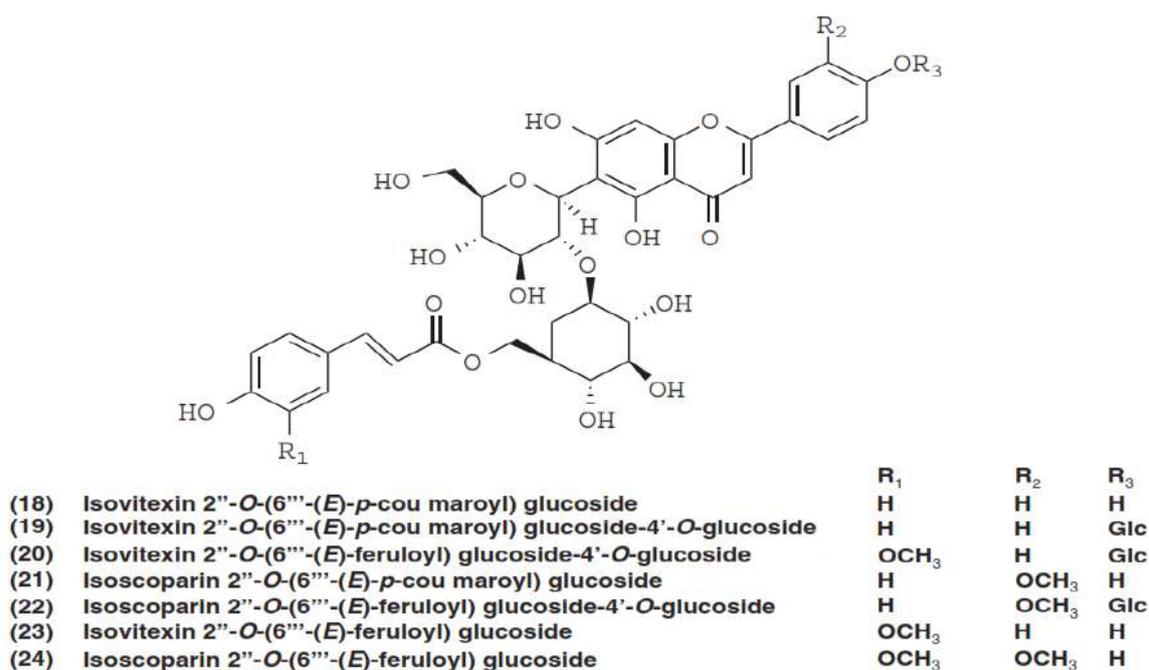


Figura N° 40: Estructura base de algunos Glucósidos-C de flavona acilada.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>

2.2.8. *Lactuca sativa* L. (Lechuga)

2.2.8.1. Familia *Asteraceae*

Una de las familias más comunes con un marcado valor medicinal. La familia *Asteraceae* o *Compositae*, también conocida como la familia del aster, margarita o girasol, que es la familia más grande de plantas vasculares. La familia tiene más de 22,750 especies actualmente aceptadas, distribuidas en 1,620 géneros y 12 subfamilias ⁽⁷³⁾. A nivel mundial, muchas especies de esta familia son fácilmente obtenibles y sus usos medicinales locales incluyen: Analgésico, diurético, febrífugo, carminativo, antihelmíntico, antiinflamatorio, afrodisíaco, cardiotónico, antidispéptico, antileproso, antitusígeno, antiasmático, antiulceroso, antiemético, entre otros. ⁽⁷⁴⁾

2.2.8.2. Historia

El origen de la lechuga es bastante antiguo; existen pinturas que representan esta hortaliza en una tumba de Egipto que data del año 4500 a.c. Es originaria de Asia Menor, de la costa sur del Mediterráneo, y fue domesticada, probablemente, en Egipto. Algunos autores creen que procede de la India. La lechuga silvestre, *Lactuca serriola*, es nativa de la extensa región del Asia Menor. Su cultivo se remonta a una antigüedad de 2500 años, fue conocida por griegos y romanos ⁽⁷⁵⁾. Las primeras lechugas de las que se tiene referencia son las de hoja suelta, aunque las acogolladas eran conocidas en Europa en el siglo XVI. Después del proceso de domesticación, la lechuga se dispersó rápidamente por la cuenca del Mediterráneo y posteriormente a Europa Occidental. El relato más antiguo de su cultivo en América es de 1494. Los italianos llevaron a su país, especies en proceso de domesticación y seleccionaron las de tipo romano, que se caracterizan por tener hojas sueltas en forma de lanza, allí fue tan apreciada que su nombre proviene de un italiano ilustre llamado Lactuccini. ⁽⁷⁶⁾

2.2.8.3. Descripción Botánica de *Lactuca sativa* L. (Lechuga)

2.2.8.3.1. Taxonomía

La taxonomía mostrada en la parte inferior, esta hecha conforme al sistema de clasificación taxonómica descrito por Cronquist (1988). ⁽⁶³⁾

Reino: *Plantae*

División: *Magnoliophyta*

Clase: *Magnoliopsida*

Subclase: *Asteridae*

Orden: *Asterales*

Familia: *Asteraceae*

Género: *Lactuca* L.

Especie: *Lactuca sativa* L.

Fuente: Anexo 3



Figura N° 41: *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: <https://harvesttotable.com/harvest-store-lettuce/>

2.2.8.3.2. Morfología

RAIZ

La raíz principal es pivotante, corta, con abundante látex y crece muy rápido. Tiene numerosas raíces laterales de absorción, las cuales se desarrollan en la capa superficial del suelo, con una profundidad de 5 a 30 cm. ⁽⁷⁶⁾

TALLO

El tallo es pequeño, muy corto, cilíndrico y no se ramifica cuando la planta está en el estado óptimo de cosecha; sin embargo, cuando finaliza la etapa comercial, el tallo se alarga hasta 1.2 m de longitud, con ramificación del extremo y presencia en cada punta, de las ramillas terminales de una inflorescencia. ⁽⁷⁵⁾

HOJAS

Por su forma son lanceoladas, oblongas o redondas. El borde de los limbos es liso, lobulado, ondulado, aserrado o dentado, lo cual depende de la variedad. Su color es verde amarillento, claro u oscuro; rojizo, púrpura o casi morado, dependiendo del tipo y el cultivar. ⁽⁷⁵⁾

FLORES

Las flores están agrupadas en capítulos dispuestos en racimos o corimbos, compuestos por 10 a 25 floretes, con receptáculo plano, rodeado por brácteas imbricadas. El florete tiene pétalos periféricos ligulados, amarillos o blancos. Aproximadamente seis horas después de la polinización ocurre la fertilización y después de 12 días, se presenta la madurez fisiológica de la semilla. Las flores permanecen abiertas por un corto periodo. En días luminosos, en verano pueden abrirse de media a una hora, mientras que en días fríos o nublados pueden abrirse por más de dos horas. ⁽⁷⁶⁾

SEMILLA

La semilla es exalbuminosa, picuda y plana, la cual botánicamente es un fruto; tiene forma aovada, achatada, con tres a cinco costillas en cada cara; de color blanco, amarillo, marrón o negro, mide de 2 a 5 mm. En su base se encuentra el vilano o pappus plumoso, que facilita la diseminación por el viento; este se desprende fácilmente, con lo cual el aquenio de la semilla queda limpio. ⁽⁷⁵⁾

2.2.8.3.3. Condiciones Agroecológicas

CLIMA

La lechuga es una planta de gran adaptabilidad a distintos climas. Requiere condiciones mayores a 25 °C, aunque puede vivir a temperaturas de 0° C, pero cuando está bajo los 6° C, suele sentir los efectos que si persisten ocasionan lesiones foliares. La humedad relativa conveniente para su crecimiento sano, es de 60 al 80%. ⁽⁷⁶⁾

SUELO

Es una planta que se adapta bien a todo tipo de suelos, excepto los que tengan problemas de encharcamiento, siendo los más idóneos los ricos en materia orgánica, de elevada fertilidad, ligeros y bien drenados. El rango de altitud idónea, va desde el nivel del mar hasta los 2500 msnm. ⁽⁷⁵⁾

RIEGO

El sistema radicular de la lechuga es muy reducido, en comparación con la parte aérea, por lo cual es muy sensible, a la falta de riego y humedad. Soporta mal los periodos de sequía, por breves que sean. ⁽⁷⁵⁾

LUMINOSIDAD

Su cultivo es exigente en alta luminosidad, para un mejor desarrollo del follaje en volumen, peso y calidad. No es conveniente sembrar en épocas de invierno, con alta nubosidad y poca radiación solar. ⁽⁷⁶⁾

2.2.8.3.4. Distribución Geográfica

Es una especie cosmopolita arraigada, diseminada por todo el mundo y esto se justifica por su utilización en diversos aspectos socioeconómicos, que implican grandes masas poblacionales de diferentes latitudes. ⁽⁷⁴⁾

2.2.8.3.5. Productividad

La lechuga cultivada es una planta anual, la duración del cultivo suele ser de 50 a 60 días para las variedades tempranas y de 70 a 80 días para las tardías, como término medio, desde la plantación hasta la recolección. La lechuga se consume durante todas las épocas del año, por lo que siempre existe en el mercado global, gran demanda de este producto. ⁽⁷³⁾

2.2.8.3.6. Tipos

El modo de crecimiento de la lechuga, determina su clasificación en tres grupos principales: Lechugas que forman cabezas apretadas y firmes, que se conocen como lechugas arrepolladas (Crisp Head); Lechugas que forman una cabeza no tan firme y suelta, con hojas serosas, conocidas como tipo mantequilla (Butter Head); Lechugas que forman un manojo de hojas semiabierto, de hoja alargada, denominadas (Cos o Romanas) y existen lechugas de hojas sueltas, que no forman cabeza, conocidas como lechugas foliares. ⁽⁷⁶⁾

LECHUGA DE HOJAS SEROSAS (BUTTER HEAD)

Este tipo de lechugas se conocen como “gourmet”. Algunas variedades son: Red Salad, Verde Crespa Casabella, Verónica, Bérnago, Vera, Vanda, Grega, Lollo Rosa, Veneza Roxa, Sanguine, Falbala. ⁽⁷⁵⁾

LECHUGA DE HOJA ALARGADA (COS O ROMANA)

Entre sus variedades destacan: Parris Island Cos, Green Forest, Mirella. ⁽⁷⁶⁾

LECHUGA ARREPOLLADA (CRISP HEAD)

Las variedades son: Iceberg, Coolguard, Batavia o Winter Haven. ⁽⁷⁵⁾

2.2.8.4. Composición Nutricional y Valor Energético

El valor nutricional de la lechuga se resalta por el contenido de minerales y vitaminas. Es una fuente importante de calcio, hierro, potasio, fósforo, vitamina A, ácido ascórbico (vitamina C), tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2) y niacina (vitamina B3). Está compuesta en un 94% de agua ⁽⁷⁵⁾. El contenido nutricional tiene similitud con otras hortalizas; como el apio, el espárrago y la vainita (habichuelín). Dado su bajo valor calórico, se ha tornado como ingrediente básico en las dietas alimenticias; también resulta una fuente importante de vitamina K, vitamina E y ácido fólico (vitamina B9). ⁽⁷⁶⁾

Tabla N° 28: Composición nutricional de la lechuga (*Lactuca sativa* L.), por 100 g de porción comestible.

Fuente:

<https://conectarural.org/sitio/sites/default/files/documentos/MANUAL%20DEL%20CULTIVO%20DE%20LA%20LECHUGA.pdf>

Nombre		Lechuga arrepollada (Iceberg)	Lechuga Butter Head	Lechuga romana
Agua	%	95,64	95,63	94,61
Energía	g	14	13	17
Proteína		0,9	1,35	1,23
Grasa total		0,14	0,22	0,3
Carbohidratos		2,97	2,23	3,28
Fibra dietética total		1,2	1,1	2,1
Ceniza		0,36	0,57	0,58
Calcio		mg	18	35
Fósforo	20		33	30
Hierro	0,41		1,24	0,97
Tiamina	0,04		0,06	0,07
Riboflavina	0,03		0,06	0,07
Niacina	0,12		0,36	0,31
Vitamina C	3		4	24
Vitamina A equiv. retinol	25		166	290
Ácidos grasos monoinsaturados	g	0,01	0,01	0,01
Ácidos grasos poliinsaturados		0,07	0,12	0,16
Ácidos grasos saturados		0,02	0,03	0,04
Colesterol	mg	0	0	0
Potasio		141	238	247
Sodio		10	5	8
Zinc		0,15	0,2	0,23
Magnesio		7	13	14
Vitamina B6		0,04	0,08	0,07
Vitamina B12		0	0	0
Ácido fólico	mcg	0	0	0
Folato equiv. FD		29	73	136
Fracción comestible	%	0,95	0,74	0,94

2.2.8.5. Usos Tradicionales y Propiedades Medicinales

La lechuga posee diversas funciones medicinales. La cantidad de celulosa y agua orgánica que contiene en sus tejidos, ayuda considerablemente en el proceso digestivo. Macerada junto con avena, sirve como pomada que alivia irritaciones de la piel, alergias, erupciones y quemaduras. Asociada con achicoria y escarola, sirve para prevenir la desmineralización y sus consecuencias; por ejemplo: Raquitismo, tuberculosis, caries dentaria y ósea ⁽⁷²⁾. También el jugo de lechuga entra en la composición de algunos productos cosméticos. Algunas variedades de lechuga se cultivan para la obtención de lactucarium, que es un extracto de lechuga espigada y desecada, que se puede utilizar como soporífero de notable eficacia (por tanto evita el insomnio, la nerviosidad, el mal humor y la irritabilidad), especialmente en niños. ⁽⁷⁴⁾

2.2.8.6. Composición Fitoquímica

2.2.8.6.1. Principios Activos Resaltantes

COMPUESTOS FENOLICOS

Flavonoides

Flavonoles

Quercetina

Efecto Hipoglucemiante

Aunque no existe un rastro claro de estudios, en los que se halla evaluado el efecto hipoglucemiante de *Lactuca sativa* L. (Lechuga), se conoce que presenta en su contenido metabólico a la quercetina, que es un compuesto con actividad antidiabética. ⁽⁷²⁾

Kaempferol

Efecto Hipoglucemiante

Si bien es cierto no hay evidencia aparente de investigaciones, donde se evalúe el efecto hipoglucemiante de *Lactuca sativa* L. (Lechuga), es de conocimiento que posee en su composición al Kaempferol, fitoconstituyente con efecto antidiabético. (72)

TERPENOS

Tetraterpenos

β - caroteno

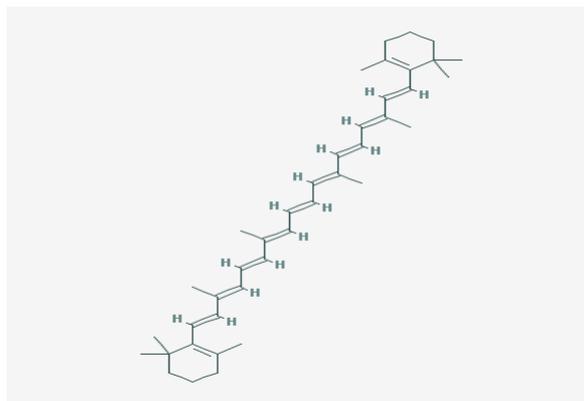


Figura N° 42: β – caroteno.

Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5280489>

Lactucaxantina

Efecto Hipoglucemiante

Lactucaxantina (Lxn) es una atinaxantina y un carotenoide que se encuentra en el suero humano y la leche materna. Los carotenoides son moléculas de isoprenoides que se encuentran diseminadas en la naturaleza y se ven típicamente como pigmentos en frutas, flores, pájaros y crustáceos. Los animales no pueden sintetizar carotenoides para nutrirse de ellos y dependen de la dieta como fuente de estos

compuestos⁽⁷⁷⁾. En un estudio realizado por Gopal et al (2017), se buscó probar la actividad inhibitoria de Lxn sobre las enzimas (α -amilasa y α -glucosidasa), empleando ensayos in vitro y en vivo. Se aisló Lxn de la lechuga, con una pureza del 96% confirmada por HPLC y LCMS. Los resultados del ensayo en vivo, mostraron una mayor actividad de Lxn, sobre la α -amilasa y α -glucosidasa; en el intestino (4.7 y 1.3 veces, $P < 0.05$) y páncreas (1.3 y 1.48 veces, $P < 0.05$) de ratas diabéticas inducidas por STZ, en comparación con ratas normales. Esto fue confirmado por el bajo nivel de glucemia (239.4 ± 18.2 mg/dL), en ratas diabéticas alimentadas con Lxn, en comparación con el grupo control negativo (572.2 ± 30.5 mg/dL, $P < 0.05$). Se concluyó que Lxn, inhibió significativamente ($P < 0.05$) la actividad de la α -amilasa y α -glucosidasa, y podría tener relevancia médica y nutricional en el tratamiento de DM.⁽¹⁴⁾

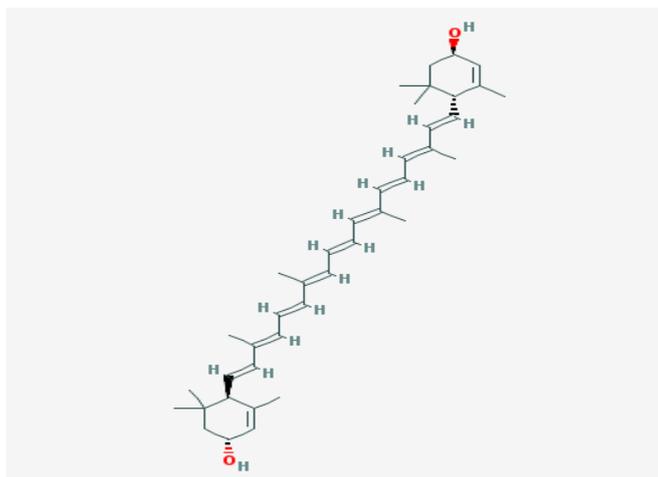


Figura N° 43: Lactucaxantina.

Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5281242>

2.2.9. Tipos de Modelos Experimentales empleados en el estudio de DM

2.2.9.1. Modelos In Vitro

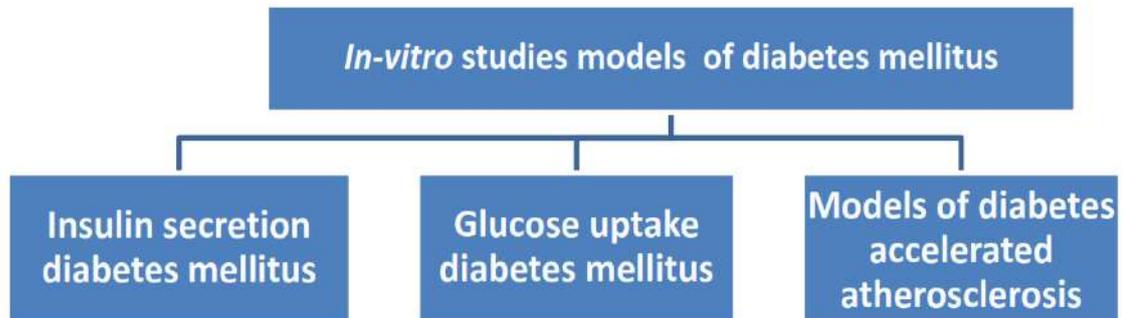


Figura N° 44: Modelos de estudios in vitro de diabetes.

Fuente: <https://www.arjournals.org/index.php/ijaps/article/view/980>

2.2.9.2. Modelos In Vivo

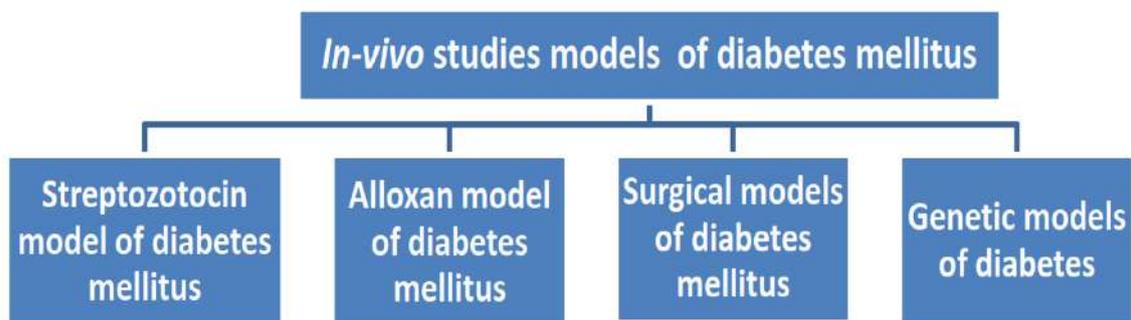


Figura N° 45: Modelos de estudios in vivo de diabetes.

Fuente: <https://www.arjournals.org/index.php/ijaps/article/view/980>

2.2.9.2.1. Modelos Animales Experimentales

Los modelos animales deben seleccionarse cuidadosamente para las investigaciones acerca de DM, según los aspectos del tipo de diabetes que se estudie. Además, los modelos animales juegan un papel vital en la comprensión de la patogénesis de DM, ya que permiten la combinación de la caracterización

genética y funcional del síndrome ⁽⁷⁸⁾. Alcanzar una deficiencia en la producción de insulina en la DT1, puede ocurrir por una variedad de mecanismos diferentes, que van desde la ablación química de las células β hasta los roedores reproductores que desarrollan diabetes autoinmune espontáneamente. Dado que los animales utilizados para estudiar DT1, son altamente endogámicos con un número limitado de vías para la DT1, se ha cuestionado la relevancia de los resultados, en el estudio de DT1 humana ⁽⁷⁹⁾. En la DT2, se han desarrollado numerosos modelos animales, para comprender la fisiopatología de este tipo diabetes y sus complicaciones. Estos modelos animales tienden, a incluir modelos de resistencia a la insulina y/o modelos de falla de células β . Por otro lado, varios modelos animales con DT2 son obesos, lo que refleja la condición humana donde la obesidad está estrechamente relacionada con el desarrollo de DT2. La mayoría de estos modelos tienden, a tener anomalías en un solo gen o en múltiples genes relacionados con la obesidad, la intolerancia a la glucosa y/o la resistencia a la insulina, que conducen a niveles altos de glucosa sanguínea. ⁽⁸⁰⁾

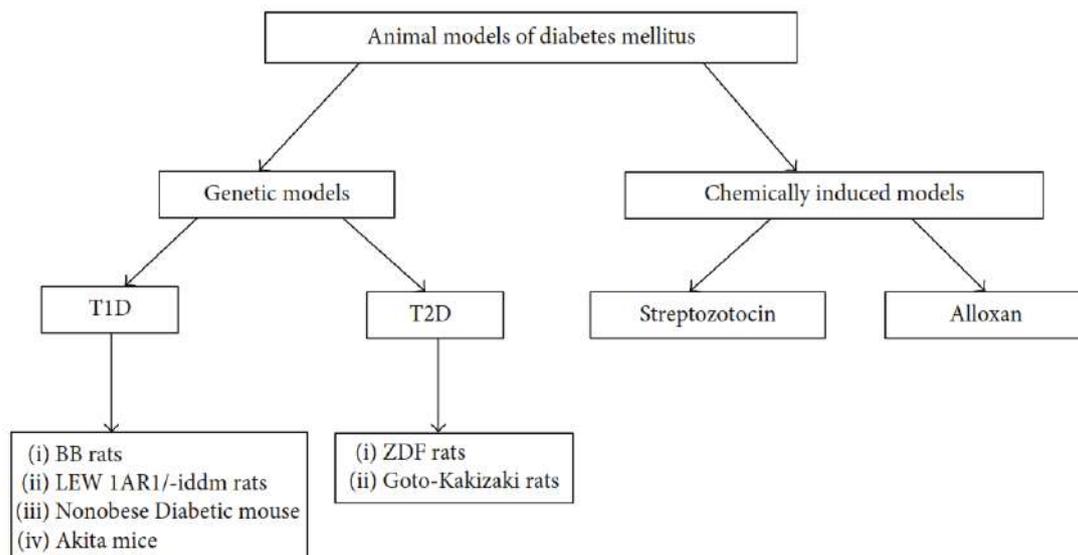


Figura N° 46: Resumen de modelos animales empleados en estudios sobre DM.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993915/>

Para estudios que impliquen inducción a DM, los roedores como: La rata, el ratón, el hámster, los conejillos de indias y los conejos son modelos adecuados. En los últimos años, los científicos y tecnólogos han trabajado para refinar las técnicas, que han llevado al descubrimiento de agentes que alteran fisiológicamente la función del páncreas. La principal ventaja de usar tales productos, es que se pueden observar cambios en el cuerpo durante y después de la inducción de diabetes. Los cinco principales agentes diabetógenos son: Los agentes químicos, los agentes biológicos, los péptidos, los potenciadores y los esteroides. Agentes químicos como el aloxano y la STZ, son los más utilizados. ⁽⁷⁹⁾

ALOXANO

Características Químicas

El nombre químico del aloxano es 2,4,5,6-tetraoxipirimidina o 2,4,5,6-pirimidinatetrona, siendo un derivado de pirimidina oxigenada como también un derivado de ácido barbitúrico; a la vez un análogo de glucosa, tóxico de células β , muy hidrofílico y presente como hidrato de aloxano en solución acuosa. ⁽⁸¹⁾

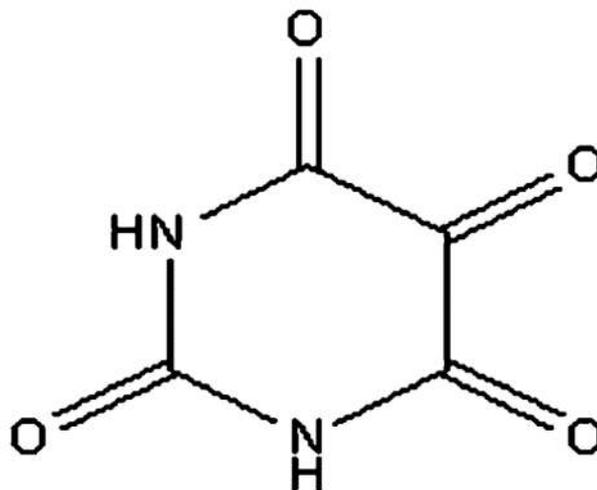


Figura N° 47: Estructura química del Aloxano.

Fuente: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-007-0886-7>

Farmacología

Se ha observado que tiene acción diabetógena, cuando se administra por vía parenteral; es decir, por vía intravenosa, intraperitoneal o subcutánea. La dosis de aloxano requerida para inducir diabetes depende de la especie animal y la vía de administración. Además, se ha demostrado que el aloxano no es tóxico para las células β humanas, incluso en dosis muy altas, porque los humanos tienen diferentes mecanismos de absorción de glucosa en comparación con los roedores ⁽⁸¹⁾. La dosis intraperitoneal por debajo de 150 mg / kg de peso corporal, puede ser insuficiente para inducir DM en ratas. Los animales en ayunas son más susceptibles al aloxano, mientras que el aumento de la glucemia proporciona protección parcial. ⁽⁸²⁾

Mecanismo de Acción

El tratamiento con aloxano, provoca un aumento repentino en la secreción de insulina en presencia o ausencia de glucosa, y esta liberación de insulina ocurre por un corto período seguido de la supresión completa de la respuesta de los islotes pancreáticos a la glucosa, su acción está precedida por una rápida absorción de este, por las células β pancreáticas. Además, en las células β pancreáticas, el proceso químico ocurre en presencia de agentes reductores como: Grupos reducidos de glutatión (GSH), cisteína, ascorbato y sulfhidrilo unido a proteínas (-SH) ⁽⁷⁸⁾. Aloxano reacciona con dos grupos -SH, en el sitio de unión al azúcar de la glucoquinasa y da como resultado la inactivación de la enzima. Como resultado, se forma ácido dialúrico que luego se reoxida a aloxano, estableciendo un ciclo redox y genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales superóxido. Los radicales superóxido liberan iones de ferritina, los reducen a iones ferrosos y férricos, y también sufren dismutación para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Como resultado, se forman radicales hidroxilo altamente reactivos en presencia de iones ferrosos y H_2O_2 ⁽⁸²⁾. Otro mecanismo que se ha informado, es el efecto de ROS en el ADN de los islotes pancreáticos; en las células β , el aloxano causa fragmentación y daño del ADN. Se ha descubierto que los antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y los eliminadores no enzimáticos de los radicales hidroxilo, protegen contra la toxicidad del aloxano ⁽⁸⁰⁾. Aloxano tiene dos

efectos patológicos distintos: Inhibe selectivamente la secreción de insulina inducida por glucosa a través de la inhibición específica de la glucoquinasa (el sensor de glucosa de las células β), y causa un estado de diabetes dependiente de insulina a través de su capacidad para inducir la formación de ROS, lo que resulta en necrosis selectiva de células β . Estos dos efectos pueden asignarse a las propiedades químicas específicas del aloxano, siendo el denominador común la absorción celular selectiva y la acumulación de aloxano por parte de las células β .

(81)

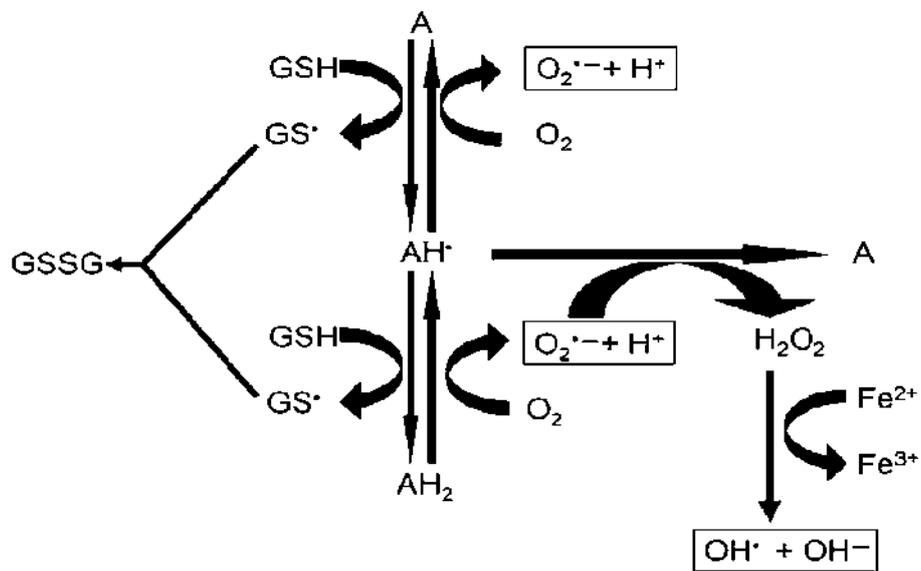


Figura N° 48: Reacciones de ciclo redox con presencia de agentes reductores.

Fuente: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-007-0886-7>

2.3. Formulación de Hipótesis

2.3.1. Hipótesis General

- El extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.

2.3.2. Hipótesis Específicas

- Existen algunos metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).
- Existe una dosis del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) con mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.
- El extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) tiene mayor efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida, en ratones albinos diabéticos.

2.4. Variables

2.4.1. Operacionalización de Variables

	VARIABLES Y CO – VARIABLES DE ESTUDIO	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO DE ESCALA
VARIABLES DE ESTUDIO	Extracto Etanólico del Fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (Pepinillo) y Hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (Lechuga) (Tratamiento experimental)	Fitoquímica	Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg / kg • 600 mg / kg • 900 mg / kg 	Nominal
	Efecto Hipoglucemiante	Farmacológica	Nivel de Glucemia	. . 200 mg/dl . .	Numérica
VARIABLES DE CONTROL	Agua Destilada (Tratamiento control normal)	Bioquímica	Dosis	10 ml / kg	Nominal
	Agua Destilada (Tratamiento control negativo)	Bioquímica	Dosis	10 ml / kg	Nominal
	Glibenclamida (Tratamiento control estándar)	Farmacológica	Dosis	0.8 mg / kg	Nominal

	Aloxano (Tratamiento diabetógeno)	Química	Dosis	180 mg / kg	Nominal
	Pellets (Alimentación estándar)	Bromatológica	Ración	(500 g / kg) × dia	Nominal

2.5. Marco Conceptual

- **Glucosa:** Una fuente primaria de energía para los organismos vivos. Es de origen natural y se encuentra en las frutas y otras partes de las plantas en su estado libre. Se usa terapéuticamente en el reemplazo de líquidos y nutrientes. ⁽⁸³⁾
- **Insulina:** Una hormona pancreática de 51 aminoácidos que juega un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa, directamente al suprimir la producción endógena de glucosa. ⁽⁸³⁾
- **Síndrome Metabólico:** Un conjunto de síntomas que son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. los componentes principales del síndrome metabólico incluyen la obesidad abdominal; dislipidemia aterogénica; hipertensión; hiperglicemia; resistencia a la insulina; un estado proinflamatorio; y un estado protrombótico (trombosis). ⁽⁸³⁾
- **Diabetes Mellitus:** Un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa. ⁽⁸³⁾
- **Aloxano:** Compuesto ácido formado por oxidación de ácido úrico. Se aísla como un hidrato cristalino eflorescente. ⁽⁸³⁾
- **Fitoconstituyentes:** Una amplia gama de compuestos biológicamente activos que ocurren naturalmente en plantas que tienen importantes propiedades medicinales y nutricionales. ⁽⁸³⁾
- **Cucumis sativus:** Una especie de planta anual rastrera de la familia CUCURBITACEAE. Tiene un tallo áspero, succulento y hojas peludas con lóbulos de tres a cinco puntas. ⁽⁸³⁾

- ***Lactuca sativa***: Cualquiera de las diversas plantas del género *Lactuca*, especialmente *L. sativa*, cultivada por sus hojas comestibles. ⁽⁸³⁾
- **Cromatografía em capa fina (TLC)**: Cromatografía en capas delgadas de adsorbentes en lugar de en columnas. El adsorbente puede ser alúmina, gel de sílice, silicatos, carbón vegetal o celulosa. ⁽⁸³⁾

CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudio

El estudio es de tipo explicativo, puesto que se explican los efectos que se encontraron a través de procedimientos experimentales. Además, la investigación fue de enfoque cuantitativo, ya que se presentan los resultados a través de mediciones numéricas para probar las hipótesis planteadas en este estudio. ⁽⁸⁴⁾

3.2. Nivel

Este estudio fue de nivel aplicado, puesto que para esta investigación los hallazgos de resultados se recolectaron aplicando instrumentos de medición, donde se reportaron los indicadores que se midieron por variable. ⁽⁸⁴⁾

3.3. Diseño

El diseño de investigación fue de tipo experimental, ya que se realizaron pruebas fitoquímicas empleando extracto de especies vegetales; así como experimentación toxicológica y farmacológica empleando animales de laboratorio. Por otro lado, los experimentos en animales, realizados en esta investigación se desarrollaron en un periodo de 50 días, por lo que el estudio fue longitudinal. ⁽⁸⁴⁾

3.4. Población

La población estuvo constituida por 36 ratones albinos cepa Holtzman, obtenidos del bioterio del Instituto Nacional de Salud y fueron distribuidos en 6 grupos de estudio.

3.5 Muestra

La muestra se constituyó de 6 ratones albinos, que conformaron cada uno de los 3 grupos control y los 3 grupos experimentales. Para determinar la muestra, se aplicó el muestreo no estadístico de tipo intencional.

3.5.1. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

La técnica empleada para el recojo de información fue la “observación”. Esta se realizó registrando los datos obtenidos en cada proceso, a través de fichas de observación participante, que permitieron anotar de manera detallada todos los procedimientos que facilitaron llegar a los hallazgos. También se emplearon fotografías para probar los procesos ejecutados.

3.5.2. Técnicas de Procesamiento y Análisis de Datos

Se procedió a organizar las fichas de recolección y enumerarlas para ser ingresadas a la base de datos en Microsoft Excel en su versión de acceso, bajo modificaciones planteadas. La información recolectada, se analizó aplicando la estadística descriptiva para establecer la distribución de los datos recolectados a través de medidas de tendencia central, dispersión, forma y posición. Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media (SEM). Las diferencias entre las medias de todos los parámetros, se llevaron a cabo mediante el análisis de varianza (ANOVA). Posteriormente, se utilizaron las pruebas post-hoc de Tukey HSD, con comparaciones múltiples para determinar la fuente de diferencias significativas. $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El Software SPSS Versión 25, se utilizó para el análisis estadístico. Las medias del nivel

glucémico al día 21, de los grupos: Tratamientos experimentales, control positivo (fármaco estándar), control negativo (diabético) y control normal (normoglucémico); hicieron posible, calcular el porcentaje de reducción del nivel glucémico (PRG) y el porcentaje de normalización del nivel glucémico (PNG), que permitieron a su vez, evaluar la eficacia de los tratamientos experimentales frente a los tratamientos control. Así también se realizaron estos 2 cálculos a los días 1,7 y 14.

Empleando la siguiente fórmula, se calculó el porcentaje de reducción del nivel glucémico al día 21:

$$\text{PRG.21} = (\text{GLU 0} - \text{GLU 21}) / \text{GLU 0} \times 100 ; \text{ donde:}$$

GLU 0 = Media del nivel glucémico al día 0.

GLU 21 = Media del nivel glucémico al día 21.

Con la siguiente fórmula se calculó; el porcentaje de normalización del nivel glucémico al día 21:

$$\text{PNG.21} = (\text{GLU 0} - \text{GLU 21}) \times 100 / (\text{GLU 0} - \text{GLU P.D}); \text{ donde:}$$

GLU P.D = Media del nivel glucémico, previo a la inducción de diabetes.

GLU 0 = Media del nivel glucémico al día 0.

GLU 21 = Media del nivel glucémico al día 21.

3.6. Parte Experimental

3.6.1. Materiales, Instrumentos y Equipos

- Papel Kraft
- Balanza electrónica (marca Eurolab)
- Estufa de flujo aéreo (marca Eurolab)
- Molino de cuchilla con mango rotatorio
- Mortero de porcelana
- Frascos de vidrio ámbar de 1 L
- Soporte universal
- Bagueta
- Papel filtro N° 1 (marca Whatman)
- Matraz Erlenmeyer de 250 ml (marca Eurolab)
- Embudo de vidrio (marca Eurolab)
- Tubos de ensayo de 5ml (marca Eurolab)
- Rejilla para tubos de ensayos
- Pipeta de 1 y 10mL (marca Eurolab)
- Micropipeta de 10-100 μ L (marca Dragon Lab)
- Probeta de 100, 250 y 500 ml (marca Eurolab)
- Vaso precipitado de 10, 100 y 500 mL (marca Eurolab)
- Fiola de 10, 25, 50 y 100 mL (marca Eurolab)
- Placas petri
- Capilares
- Cerillos de fósforo
- Cromatofolios de 7 x 2.5 cm - silicagel GF₂₅₄ (marca Merck)
- Cubeta de vidrio para TLC
- Lámpara UV
- Viruta
- Jaulas de polipropileno
- Alimento balanceado para roedores - tipo pellet (marca Hartz)
- Balanza Analítica (marca Sartorius)
- Jeringas de 1ml
- Bisturí

- Glucómetro ACCU-CHEK® Active (marca Roche)
- Tiras reactivas para glucómetro (marca Roche)
- Sonda orogástrica
- Cámara de alta resolución, modelo EOS rebel (marca Canon)

3.6.2. Reactivos y Agentes Químicos

- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Sonneschein
- Reactivo de Cloruro Férrico
- Reactivo de Gelatina - Sal
- Reactivo de Ninhidrina
- Reactivo de Fehling A
- Reactivo de Fehling B
- Reactivo de Lugol
- Ácido clorhídrico concentrado (HCL [1])
- Ácido sulfúrico concentrado (HSO₄ [1])
- Hidróxido de sodio (NAOH 5%)
- Etanol 70°C
- Etanol 96°C
- Metanol
- Propanol
- Butanol
- Ciclo hexano
- Diclorometano
- Cloroformo
- Acetato de etilo
- Agua destilada
- Fase móvil - BAW (Butanol: Acido acético: Agua) (4:1:5)
- Amoniacó
- Aloxano monohidrato

3.6.3. Recolección de Material Vegetal

La recolección y compra del material vegetal, se realizaron en las instalaciones del Programa de Investigación en Hortalizas de la Universidad Agraria La Molina (UNALM). Se visitaron algunas áreas del mencionado programa para los siguientes fines: En el invernadero "Súper Pepón" se obtuvo una muestra de tallo, hojas e inflorescencia de *Cucumis sativus* L. (pepinillo); para llevar a identificación taxonómica.



Figura N° 49: Invernadero "Súper Pepón" (UNALM).

Fuente: Propia

En las parcelas de producción de hortalizas, se obtuvo una muestra de hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga); también para llevar a identificación taxonómica.



Figura N° 50: Parcelas de producción de hortalizas.

Fuente: Propia

En la zona del campo ferial, se realizó la compra de frutos de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y ejemplares de *Lactuca sativa* L. (lechuga).



Figura N° 51: Campo ferial (UNALM).

Fuente: Propia

3.6.4. Identificación Taxonómica

Para este fin, se llevaron las muestras vegetales de ambas especies; al Servicio de Estudio Taxonómico, Determinación de Muestras Botánicas y Certificación del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Las muestras vegetales se identificaron taxonómicamente, según el sistema de clasificación descrito por Cronquist (1988).

3.6.5. Tratamiento del Material Vegetal

Bajo condiciones de laboratorio con el equipamiento e indumentaria adecuados, conforme a las normas del Manual de Bioseguridad en el Laboratorio de la OMS⁽⁸⁵⁾, se procedió a tratar el material vegetal de cada una de las especies en estudio, con el fin de procesarlo hasta obtener extracto etanólico seco de ambas especies vegetales.

3.6.5.1. Selección

Se realizó la selección de 2 ejemplares del fruto *Cucumis sativus* L. (pepinillo) medianos y en perfectas condiciones, que pesaron 526 g. A su vez se seleccionaron 2 especímenes medianos y en óptimas condiciones de *Lactuca sativa* L. (Lechuga) que pesaron desojados 418 g.

3.6.5.2. Limpieza y Desinfección

Se utilizó agua destilada no esterilizada y pincel de 20 cm para la limpieza. Se eliminaron posibles residuos contaminantes del material vegetal; utilizando hipoclorito de sodio a 10 ppm.

3.6.5.3. Fraccionamiento

Se procedió a pelar los frutos de *Cucumis sativus* L. (pepinillo), empleando cuchillo simple de cocina debidamente desinfectado, acto seguido los frutos ya pelados se cortaron en rodajas delgadas, la cáscara (epicarpio) no se empleó en los procesos posteriores de tratamiento del material vegetal, sin embargo se destino como abono de suelo a un jardín local del distrito de Pueblo Libre en Lima. Las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), se procedieron a trozar manualmente en gajos medianos.

3.6.5.4. Secado

Se realizó en estufa marca Eurolab, con flujo aéreo de 40 °C, hasta eliminar todo el contenido de agua, del material vegetal fraccionado.

3.6.5.5. Molienda

Se usó molino de cuchilla con mango rotatorio y mortero de porcelana, para obtener partícula uniforme del material vegetal seco, de cada una de las 2 especies vegetales.

- Peso del fruto sin epicarpio seco, de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) - 227.9 g
- Peso de las hojas secas, de *Lactuca sativa* L. (lechuga) - 212.1 g

3.6.6. Extracción

Obtenido el material seco y molido, se procedió de la siguiente manera.

- Se agregaron en un frasco de vidrio ámbar de 1 L, 100 g de fruto sin epicarpio seco de *Cucumis sativus* L. (pepinillo), junto con 300 ml de etanol 70°
- Se agregaron en un 2^{do} frasco de vidrio ámbar de 1 L, 100 g de hojas secas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), junto con 300 ml de etanol 70°

3.6.6.1. Maceración

El material vegetal seco de cada especie se maceró, por un período de 7 días, con agitación constante.



Figura N° 52: Maceración del material vegetal.

Fuente: Propia.

3.6.6.2. Filtrado

Para este propósito, se uso papel Whatman N° 1 y embudo de vidrio instrumental. Los filtrados obtenidos de los macerados de ambas especies vegetales, en gramos pesaron:

- Macerado etanólico del fruto sin epicarpio de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) - 272 g.
- Macerado etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) - 287 g.

3.6.6.3. Concentrado

Se realizó con estufa con flujo aéreo de 40 °C, hasta obtener extractos secos, que pesaron en gramos:

- Extracto etanólico seco al 70% del fruto sin epicarpio de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) - 31.3 g.
- Extracto etanólico seco al 70% de hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga): 34.7 g.

3.6.7. Experiencia Fitoquímica

3.6.7.1. Prueba de Solubilidad

Cada uno de los extractos secos, se sometió a prueba de solubilidad con solventes de polaridad creciente, conforme a lo descrito por Rodríguez Li3n et al (1998), con el fin de determinar los solventes m1s adecuados para el an1lisis cromatogr1fico. Se utilizaron los siguientes solventes; a los cuales se les asign3 un tubo de ensayo debidamente numerado.

Tabla N° 29: Lista de solventes usados en la prueba de solubilidad realizada, al extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

Tubo	Solvente
1	Ciclo Hexano
2	Diclorometano
3	Cloroformo
4	Butanol
5	Acetato de Etilo
6	Propanol
7	Etanol 96°
8	Metanol
9	Agua destilada

La prueba de solubilidad se realizó individualmente para cada especie vegetal, para lo que se utilizó 10 mg del extracto seco de cada especie, en 1 mL de cada solvente.



Figuras N° 53 y N° 54: Prueba de solubilidad.

Fuente: Propia.

3.6.7.2. Análisis Fitoquímico Cualitativo

3.6.7.2.1. Marcha Fitoquímica

Se realizaron pruebas para determinar la presencia de metabolitos primarios y secundarios, en el extracto etanólico al 70% del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), utilizando procedimientos fitoquímicos estandarizados descritos por Harborne (1973) y Lock (2016); mediante reacciones de coloración y precipitación. Para esto se le asignó, a cada prueba un tubo de ensayo debidamente numerado. Se prepararon 15 tubos, empleando en cada tubo, extracto etanólico crudo y también seco, de cada especie vegetal.

METABOLITOS PRIMARIOS

Presencia de Polisacáridos y Carbohidratos:

- **Prueba de Molish:** A 2 ml de extracto crudo de cada especie vegetal, se le trató con H₂O destilada y se le agregó 5 gotas de H₂SO₄. La formación de un anillo violeta, indicó la presencia de carbohidratos para ambas especies.
- **Prueba de Fehling:** 2 ml de extracto crudo, individual para ambas especies vegetales, se trataron con H₂O destilada, se le agregó el reactivo de Fehling A y B, por último se llevó a baño maría sometió. La formación de precipitado rojo, indicó la presencia de azúcares reductores, para ambas especies.
- **Prueba de Lugol:** A 2 ml de extracto crudo de cada especie vegetal, se le agregó 5 gotas de reactivo Lugol. Se esperó la formación de coloración azul indicativa de presencia de almidon, la prueba fue negativa para ambas especies.

Presencia de Aminoácidos:

- **Prueba de Ninhidrina:** A 2 ml de extracto crudo, individual para ambas especies vegetales, se le agregó 5 gotas de reactivo Ninhidrina. La formación de color azul indicó la presencia de aminoácidos, para ambas especies.

METABOLITOS SECUNDARIOS

Presencia de Alcaloides

50 mg de extracto seco de cada especie vegetal, se llevaron a solución ácida (se filtró y alcalinizó), se extrajo con CHCl_3 (se lavó con H_2O , filtró y llevó a sequedad), por último se acidificó con HCL 1%. Esto resultó en una fracción ácida de cada especie vegetal, adecuada para realizar las pruebas para presencia de alcaloides.

- **Prueba de Mayer:** A 10 mg de fracción ácida de cada especie vegetal, se le agregaron 5 gotas de reactivo de Mayer. La formación de precipitado blanco cremoso indicó la presencia de alcaloides, solo para *Cucumis sativus* L.
- **Prueba de Wagner:** A 10 mg de fracción ácida de cada especie vegetal, se le agregaron 5 gotas de reactivo de Wagner. La formación de precipitado marrón indicó presencia de alcaloides, solo para *Cucumis sativus* L.
- **Prueba de Dragendorff:** A 10 mg de fracción ácida de cada especie vegetal, se le agregaron 5 gotas de reactivo de Dragendorff. La formación de precipitado rojo anaranjado indicó la presencia de alcaloides, solo para *Cucumis sativus* L.
- **Prueba de Sonneschein:** A 10 mg de fracción ácida de cada especie vegetal, se le agregaron 5 gotas de reactivo de Sonneschein. La formación de color anaranjado indicó presencia de alcaloides, solo para *Cucumis sativus* L.

Presencia de Compuestos Fenólicos

- **Prueba de Cloruro férrico:** A 2 ml de extracto crudo de cada especie vegetal, se agregó 5 gotas de solución FeCl_3 al 1%. La formación de color verde oscuro indicó la presencia de fenoles, para ambas especies.
- **Prueba de Shinoda:** En 2 ml de extracto crudo, individual para ambas especies vegetales, se agregó un trozo de limadura de magnesio, seguido por 2 gotas de HCL concentrado. La formación de tonos rojos indicó presencia de flavonoides, para ambas especies.
- **Prueba de Gelatina - Sal:** 2 ml de extracto crudo de cada especie vegetal, se llevaron a solución acuosa y se le agregó reactivo gelatina 1 %. La precipitación fue indicativo de presencia de taninos, solo para *Cucumis sativus* L.
- **Prueba de Borntrager:** 10 mg de extracto etanólico seco de cada especie vegetal, se dejaron en benceno, luego se separó el benceno y se agitó con solución acuosa de NAOH al 5 % , la producción de coloración rosada en la capa acuosa, indicó la presencia de antraquinonas y/o naftoquinonas, solo para *Lactuca sativa* L.

Presencia de Fitoesteroles

- **Prueba de Liebermann-Burchard:** 10 mg de extracto etanólico seco de cada especie vegetal, se llevaron a solución clorofórmica y se le añadió una solución (1ml de anhídrido acético + 1 gota de H_2SO_4) para producir una solución diluida. A esta solución se agregaron unas pocas gotas de anhídrido acético, seguido de gotas de ácido sulfúrico concentrado. La prueba fue negativa para presencia esteroides en ambas especies.
- **Prueba de Kedde:** 10 mg de extracto seco de cada especie vegetal, se llevaron a solución ácida (se filtró y alcalinizó) y se extrajo con CHCl_3 (se lavó con H_2O ,

filtró y llevó a sequedad). A la fracción obtenida de cada especie vegetal, se le agregó 2 gotas de reactivo Kedde, la producción de coloración violeta indicó la presencia de glicósidos cardíacos, para ambas especies.

Presencia de Saponinas

- **Prueba de Espuma:** Con el extracto seco de ambas especies vegetales, se preparó una solución acuosa al 1% y se agitó vigorosamente durante 30 segundos. La formación de espuma persistente por 30 minutos indicó presencia de saponinas, solo para *Cucumis sativus* L.

Tabla N° 30: Lista de pruebas realizadas en la marcha fitoquímica, al extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Fuente: Propia

TUBO	PRUEBA	METABOLITO	TIPO DE METABOLITO
1	Molish	CARBOHIDRATOS	PRIMARIO
2	Fehling	AZUCARES REDUCTORES	
3	Lugol	ALMIDON	
4	Ninhidrina	AMINOACIDOS	
5	Mayer	ALCALOIDES	SECUNDARIO
6	Wagner		
7	Dragendorff		
8	Sonneschein		

9	FeCl ₃ 1%	COMPUESTOS FENOLICOS
10	Gelatina - Sal	TANINOS
11	Shinoda	FLAVONOIDES
12	Borntrager	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS
13	Liebermann-Burchard	ESTEROIDES
14	Kedde	GLICOSIDOS CARDIACOS
15	Espuma	SAPONINAS



Figuras N° 55 y N° 56: Marcha fitoquímica.

Fuente: Propia

3.6.7.2.2. Cromatografía en Capa Fina

El extracto etanólico seco de las 2 especies vegetales, se disolvió con etanol 70° en placas petri individuales para cada especie, previo a su siembra, en cromatofolios de 7 x 2.5 cm impregnados de silicagel GF₂₅₄ (marca Merck), para esto se utilizaron capilares simples divididos en 2 por la mitad con la ayuda de llama de fuego. Se cargaron los capilares con el extracto de las 2 especies, luego se procedió a sembrar sobre una línea imaginaria dispuesta horizontalmente a 1 cm de la base de los cromatofolios, aplicando 30 toques suaves sobre esta línea. Este

procedimiento se realizó, según lo descrito por Randerath (1969) en el 8^{vo} tomo de la Enciclopedia de la Química Industrial: Cromatografía de capa fina.

Realizada la siembra en las cromatofolios, estos se colocaron con cuidado en cubetas de vidrio saturadas con la fase móvil BAW (Butanol: Acido Acético: Agua) en proporción (4:1:5), indicada para separación de flavonoides, después de 15 minutos se sacaron los cromatofolios, se secaron con plancha para eliminar los residuos de humedad y se calculó el R_F principal de las manchas producidas por el extracto de ambas especies vegetales. Los cromatofolios ya secos, se revelaron con solución de acetato de plomo básico (25 % en agua) y se buscó observar manchas fluorescentes a la luz UV-365 nm de la lámpara. Acto seguido se expusieron los cromatofolios a vapores de amoníaco y se buscó observar intensificación o cambio de color en las manchas fluorescentes, que indiquen posibles tipos específicos de flavonoides, presentes en el extracto seco de las 2 especies vegetales estudiadas. Esto se realizó, según lo indicado por Lock (2016).

(57)



Figuras N° 57 y N° 58: Cromatografía en Capa Fina.

Fuente: Propia

3.6.8. Experiencia Farmacológica

3.6.8.1. Determinación de la Toxicidad Oral Aguda (DL₅₀)

La prueba de toxicidad oral aguda, del extracto etanólico seco al 70% de las 2 especies vegetales, se realizó en ratones albinos cepa Holtzman de ambos sexos, con pesos entre (120-170g), según las directrices 425 de la OECD (2008). Previo a la prueba, los ratones se mantuvieron en ayunas durante toda una noche, con acceso libre al agua y se registró el peso de cada uno, antes de su uso. Los animales se establecieron, en un solo grupo experimental conformado por 6 ratones y se les administró el extracto etanólico seco en solución acuosa, a dosis única de 3000 mg/kg. La dosis se dividió en cantidades iguales por cada especie vegetal. Se calculó la cantidad exacta a administrar, considerando el peso promedio de los ratones.

➤ Para el grupo experimental : **Extracto etanólico (3000 mg / kg)**

Cucumis sativus L. (pepinillo) / 1500 mg / kg

Lactuca sativa L. (lechuga) / 1500 mg / kg

Extracto etanólico / 3000 mg / kg

1500 mg _____ 1000 g

X₁ = 217.5 mg _____ 145 g

100 mg _____ 1ml

217.5 mg _____ **X₂ = 2.2 ml**

❖ **(2.2 ml) × 2 = 4.4 ml, para cada unidad muestral del grupo.**

Los ratones se observaron de cerca, durante las 4 horas iniciales posteriores a la administración del extracto: Para el perfil conductual, neurológico y autonómico. Se buscó observar, cualquier cambio en el comportamiento general y otras actividades físicas dentro de las 24 horas. A partir de entonces la observación continuó diariamente, durante un total de 7 días.

3.6.8.2. Determinación del Efecto Hipoglucemiante

3.6.8.2.1. Estructura del Estudio

ANIMALES EXPERIMENTALES Y PROTOCOLO DE ESTUDIO

Los ratones albinos cepa Holtzman de ambos sexos, entre 10 - 13 semanas de edad con pesos entre (120-170g), se obtuvieron del bioterio del INS. Todos los procedimientos realizados con ratones, descritos a continuación se ajustaron a lo desarrollado en la Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio de la DIGEMID. Después de la asignación al azar en varios grupos y antes del inicio del experimento, los ratones se aclimataron a las condiciones de la casa del animal, durante un período de 5 días, para minimizar los efectos asociados al estrés del cautiverio. Los ratones se alojaron en jaulas de polipropileno, forradas de virutas de madera blanda como ropa de cama (renovadas cada 24 h), con exposición de luz natural durante el día y a temperatura ambiente. Antes y durante el experimento, a los ratones se les permitió el acceso libre a pellets (alimento estándar), y agua corriente regularmente.

Agrupación de Animales Experimentales

Para realizar la determinación del efecto hipoglucemiante; los animales se asignaron al azar en 6 grupos, de 6 animales por cada grupo (36 ratones albinos), que fueron: 1 grupo control normal, 1 grupo control negativo, 1 grupo control positivo y 3 grupos de tratamiento experimental.

RG = 01 X₁ 02 03 04 05 06
RG= 01 X₂ 02 03 04 05 06
RG = 01 X₃ 02 03 04 05 06
RG = 01 X₄ 02 03 04 05 06
RG = 01 X₅ 02 03 04 05 06
RG = 01 X₆ 02 03 04 05 06

Donde:

R = Asignación al azar o aleatoriamente.

G = Grupo de sujetos (6 ratones albinos cepa Holtzman).

X₁ = Tratamiento control normal (Agua destilada - 10 ml / kg).

X₂ = Tratamiento control negativo (Agua destilada - 10 ml / kg).

X₃ = Tratamiento control positivo (Glibenclamida 5 mg – 0.8 mg / kg).

X₄ = Tratamiento experimental A (Extracto etanólico seco al 70% del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) - 300 mg / kg).

X₅ = Tratamiento experimental B (Extracto etanólico seco al 70% del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) - 600 mg / kg).

X₆ = Tratamiento experimental C (Extracto etanólico seco al 70% del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) - 900 mg / kg).

01 = Una medición del nivel glucémico, previa a la inducción de diabetes, a los ratones de cada uno de los 6 grupos.

02 = Una medición del nivel glucémico, al día 0, a los ratones de cada uno de los 6 grupos.

03 = Una medición del nivel glucémico, al día 1, a los ratones de cada uno de los 6 grupos.

04 = Una medición del nivel glucémico, al día 7, a los ratones de cada uno de los 6 grupos.

05 = Una medición del nivel glucémico, al día 14, a los ratones de cada uno de los 6 grupos.

06 = Una medición del nivel glucémico, al día 21, a los ratones de cada uno de los 6 grupos.



Figura N° 59: Agrupación de animales experimentales.

Fuente: Propia

3.6.8.2.2. Inducción a Diabetes Mellitus por Inyección de Aloxano Monohidrato

DETERMINACION DE PESO CORPORAL

Se registró el peso corporal expresado en gramos, de los grupos tratamientos control y experimentales, antes de la inducción a diabetes. Para esto se usó, una balanza electrónica (marca Eurolab) debidamente calibrada.



Figura N° 60: Determinación de peso corporal.

Fuente: Propia

MEDICION DE GLUCEMIA BASAL PREVIA A LA INDUCCION

Los ratones se mantuvieron en ayunas durante una noche, para luego medir su nivel de glucemia basal. El equipo utilizado para medir los niveles glucémicos, fue un glucómetro modelo ACCU-CHEK® Active de Roche (Alemania). Con ayuda de un bisturí, se procedió a hacer una pequeña incisión, en el ápice de la vena caudal de la cola de los ratones y se recolectó la 2^{da} gota de sangre, en las tiras reactivas implantadas en el glucómetro. La medición del nivel glucémico de los ratones, empleando el glucómetro, se realizó para todas las etapas posteriores correspondientes y esta medición se basó, en el método de fotometría de reflectancia.



Figura N° 61: Medición de glucemia, previa a la inducción.

Fuente: Propia.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION DE ALOXANO MONOHIDRATO

El Aloxano se pesó, según el peso promedio de los ratones y considerando la cantidad necesaria para todos los grupos, luego se solubilizó con solución salina (0.9 % p/v), justo antes de la inyección. Los ratones normoglucémicos se hicieron diabéticos, mediante una sola inyección intraperitoneal de solución de Aloxano monohidrato, a dosis 180 mg/kg de peso corporal (Melesie, 2017). Alimentos y agua se presentaron a los animales, 30 minutos después de la administración del fármaco, seguido de ayuno por toda una noche (12 horas). Además, para prevenir el shock hipoglucémico y la mortalidad probable, se les proporcionó una solución oral de glucosa al 10% en agua potable de grifo, a través de una botella plástica, durante las siguientes 24 horas.



Figuras N° 62 y N° 63: Administración de aloxano monohidrato.

Fuente: Propia

➤ **Aloxano monohidrato en solución salina**

$$180 \text{ mg} \text{ ————— } 1000 \text{ g}$$

$$X_1 = 26.1 \text{ mg} \text{ ————— } 145 \text{ g}$$

$$X_2 = 26.1 (36) = 939.6 \text{ mg, cantidad necesaria para todos los grupos.}$$

$$939.6 \text{ mg} \text{ ————— } 9.396 \text{ ml (Solución salina)}$$

$$26.1 \text{ mg} \text{ ————— } X_3 = 0.261 \text{ ml (261 } \mu\text{l)}$$

❖ **261 μl , para cada unidad muestral del grupo.**

MEDICION DE GLUCEMIA POST- ADMINISTRACION ALOXANICA (48 HORAS DESPUES)

Los niveles glucémicos se midieron, después de 48 horas de la inyección de Aloxano, se consideraron hiperglucémicos a los ratones, con un nivel glucémico en ayunas por encima de 200 mg / dl, a los cuales se les incluyó en el estudio (Godebo, 2017).

3.6.8.2.3. Dosificación y Administración de Tratamientos

Se establecieron las dosis de agua destilada, fármaco estándar y extracto etanólico seco, para los 6 grupos (control normal, control diabético, control positivo, extracto 300 mg / kg, extracto 600 mg / kg y extracto 900 mg / kg). En el caso del extracto

etanólico, las dosis se designaron, considerando los resultados de la prueba de toxicidad oral aguda y la cantidad del 50% por cada especie vegetal. Se calculó la cantidad exacta a administrar, considerando el peso promedio de los ratones (Método adaptado de Godebo, 2017). A continuación se muestran los cálculos desarrollados en específico.

➤ Para el grupo control normal: **Agua destilada (10 ml / kg)**

10 ml _____ 1000 g

X₁ = 1.45 ml _____ 145 g

❖ **1.45 ml, para cada unidad muestral del grupo.**

➤ Para el grupo control diabético: **Agua destilada (10 ml / kg)**

10 ml _____ 1000 g

X₁ = 1.45 ml _____ 145 g

❖ **1.45 ml, para cada unidad muestral del grupo.**

➤ Para el grupo control positivo: **Glibenclamida (0.8 mg / kg)**

0.8 mg ——— 1000 g 110 mg ——— 5 mg
X₁ = 0.116 mg ——— 145 g **X₂ = 17.6 mg** ——— 0.8 mg

0.8 mg ——— 17.6 mg ——— 1 ml
0.116 mg ——— **X₃ = 2.552 mg** ——— **X₄ = 0.145 ml (145 µl)**

❖ **145 µl, para cada unidad muestral del grupo.**



Figura N° 64: Preparación de tratamiento control positivo.

Fuente: Propia

➤ Para el grupo experimental : **Extracto etanólico (300 mg / kg)**

Cucumis sativus L. (pepinillo) / 150 mg / kg

Lactuca sativa L. (lechuga) / 150 mg / kg

Extracto etanólico / 300 mg / kg

150 mg ——— 1000 g

X₁ = 21.75 mg ——— 145 g

100 mg ——— 1ml

21.75 mg ——— **X₂ = 0.22 ml**

❖ **(0.22 ml) × 2 = 0.44 ml, para cada unidad muestral del grupo.**

➤ Para el grupo experimental : **Extracto etanólico (600 mg / kg)**

Cucumis sativus L. (pepinillo) / 300 mg / kg

Lactuca sativa L. (lechuga) / 300 mg / kg

Extracto etanólico / 600 mg / kg

300 mg ——— 1000 g

X₁ = 43.5 mg ——— 145 g

100 mg ——— 1ml

43.5 mg ——— **X₂ = 0.44 ml**

❖ **(0.44 ml) × 2 = 0.88 ml, para cada unidad muestral del grupo.**

➤ Para el grupo experimental : **Extracto etanólico (900 mg / kg)**

Cucumis sativus L. (pepinillo) / 450 mg / kg

Lactuca sativa L. (lechuga) / 450 mg / kg

Extracto etanólico / 900 mg / kg

450 mg ——— 1000 g

X₁ = 65.25 mg ——— 145 g

100 mg ——— 1ml

65.25 mg ——— **X₂ = 0.66 ml**

❖ **(0.66 ml) × 2 = 1.32 ml, para cada unidad muestral del grupo.**



Figura N° 65: Preparación de tratamiento experimental.

Fuente: Propia

Para el experimento crónico, se administraron una vez al día durante 21 días: El agua destilada, la droga estándar y el extracto etanólico. Con glucómetro se midió el nivel glucémico de los ratones en ayunas, a intervalos semanales (los días 0, 1, 7, 14 y 21) hasta el final del estudio (Método adaptado de Melesie, 2017).



Figuras N° 66 y N° 67: Administración de tratamientos.

Fuente: Propia

CAPITULO IV

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

4.1. Presentación de Resultados

4.1.1. Porcentaje de Rendimiento de Extracto Vegetal

En la preparación del extracto etanólico seco al 70 % del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), se obtuvo un rendimiento de 11.5 % (p/p) en el caso de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y un rendimiento de 12.1 % (p/p) para *Lactuca sativa* L. (lechuga).

4.1.2. Prueba de Solubilidad

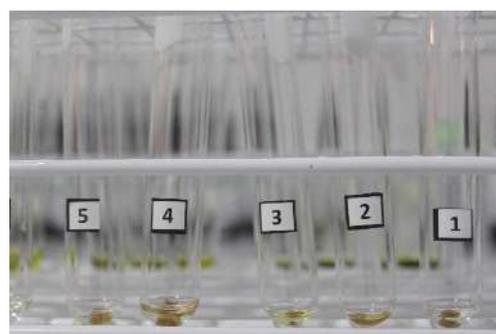
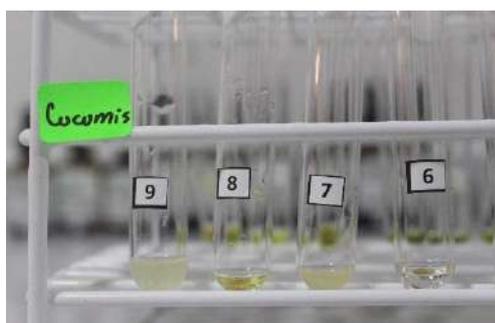
La prueba de solubilidad, realizada al extracto etanólico seco al 70 % del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), evidenció:

Tabla N° 31: Resultados de la prueba de solubilidad para el extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Fuente: Propia

Tubo	Solvente	Solubilidad
1	Ciclo Hexano	-
2	Diclorometano	-
3	Cloroformo	-
4	Butanol	-
5	Acetato de Etilo	-
6	Propanol	-
7	Etanol 96°	+++
8	Metanol	++
9	Agua destilada	+++

Leyenda: (+++) Muy soluble, (++) Soluble, (+) Poco soluble, (-) Insoluble



Figuras N° 68 y N° 69: Resultados de la prueba de solubilidad (extracto de pepinillo).

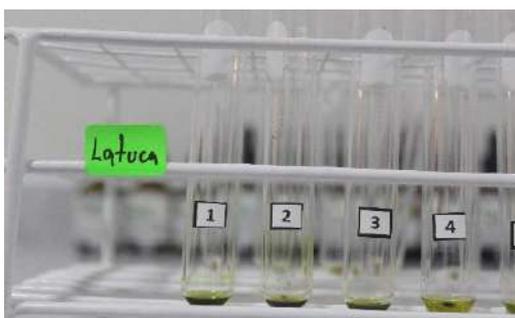
Fuente: Propia

Tabla N° 32: Resultados de la prueba de solubilidad para el extracto etanólico seco de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

Tubo	Solvente	Solubilidad
1	Ciclo Hexano	+
2	Diclorometano	+
3	Cloroformo	+
4	Butanol	++
5	Acetato de Etilo	+
6	Propanol	++
7	Etanol 96°	+++
8	Metanol	+++
9	Agua destilada	+++

Leyenda: (+++) Muy soluble, (++) Soluble, (+) Poco soluble, (-) Insoluble



Figuras N° 70 y N° 71: Resultados de la prueba de solubilidad (extracto de lechuga).

Fuente: Propia

4.1.3. Marcha Fitoquímica

El análisis fitoquímico preliminar, realizado al extracto etanólico seco al 70 % del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), evidenció lo siguiente:

Presencia de carbohidratos, alcaloides, flavonoides, taninos, glicósidos cardíacos y saponinas en el fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo); la intensidad de la presencia de estos compuestos fitoquímicos se muestran en la tabla N° 33. Presencia de carbohidratos, flavonoides, quinonas y glicósidos cardíacos en las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga); la intensidad de la presencia de estos compuestos fitoquímicos se muestran en la tabla N° 34.

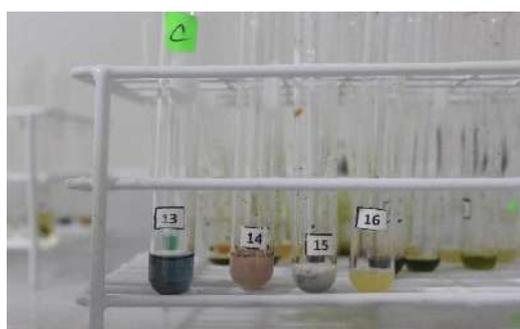
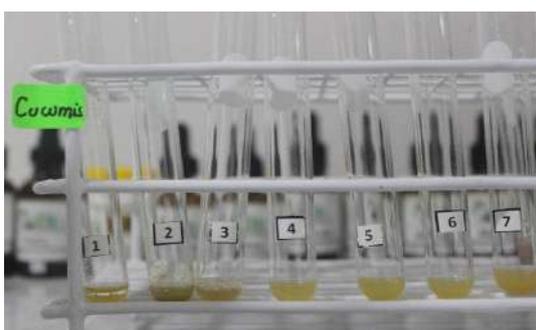
Tabla N° 33: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Fuente: Propia

TUBO	METABOLITOS	PRUEBA	RESULTADO
1	CARBOHIDRATOS	Molish	+++
2	AZUCARES REDUCTORES	Fehling	++
3	ALMIDON	Lugol	-
4	AMINOACIDOS	Ninhidrina	-
5	ALCALOIDES	Mayer	++
6		Wagner	++
7		Dragendorff	++
8		Sonneschein	++
9	COMPUESTOS FENOLICOS	FeCl ₃ 1%	++
10	TANINOS	Gelatina - Sal	+

11	FLAVONOIDES	Shinoda	++
12	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Borntrager	-
13	ESTEROIDES	Liebermann- Burchard	-
14	GLICOSIDOS CARDIACOS	Kedde	++
15	SAPONINAS	Espuma	++

Leyenda: (+++) La coloración o precipitado se evidencia notablemente, (++) La coloración o precipitado se evidencia moderadamente, (+) La coloración o precipitado se evidencia poco, (-) La coloración o precipitado no se evidencia.



Figuras N° 72, N° 73 y N° 74: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

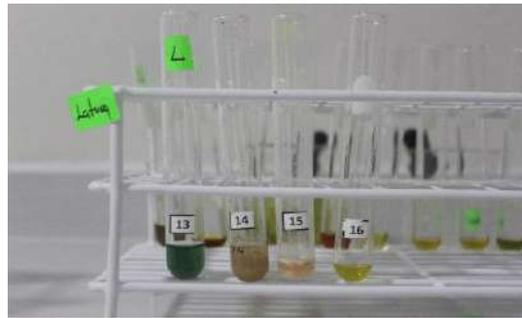
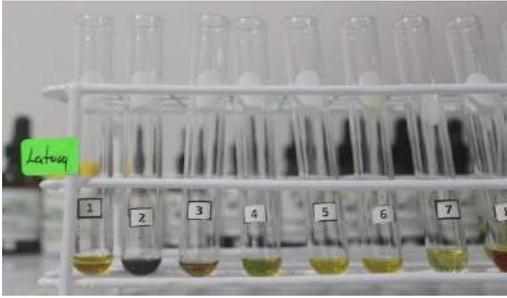
Fuente: Propia

Tabla N° 34: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

TUBO	METABOLITOS	PRUEBA	RESULTADO
1	CARBOHIDRATOS	Molish	++
2	AZUCARES REDUCTORES	Fehling	++
3	ALMIDON	Lugol	-
4	AMINOACIDOS	Ninhidrina	-
5	ALCALOIDES	Mayer	-
6		Wagner	-
7		Dragendorff	-
8		Sonneschein	-
9	COMPUESTOS FENOLICOS	FeCl ₃ 1%	+++
10	TANINOS	Gelatina - Sal	-
11	FLAVONOIDES	Shinoda	+++
12	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Borntrager	++
13	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard	-
14	GLICOSIDOS CARDIACOS	Kedde	+++
15	SAPONINAS	Espuma	-

Leyenda: (+++) La coloración o precipitado se evidencia notablemente, (++) La coloración o precipitado se evidencia moderadamente, (+) La coloración o precipitado se evidencia poco, (-) La coloración o precipitado no se evidencia.



Figuras N° 75, N° 76 y N° 77: Resultados de la marcha fitoquímica para el extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

4.1.4. Cromatografía en Capa Fina



Figura N° 78: Cromatografía en capa fina de metabolitos del extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Fuente: Propia



Figura N° 79: Cromatografía en capa fina de metabolitos del extracto etanólico seco de hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

Tabla N° 35: Factor de retención (R_f) del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), individualizado para cada especie.

Fuente: Propia

Extracto vegetal	Factor de retención (R_f)
Extracto etanólico seco : Fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo)	0.51
Extracto etanólico seco: Hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga)	0.49

Tabla N° 36: Relación entre el color de la mancha y la estructura del flavonoide presente, en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo).

Fuente: Propia

Color de la mancha a la luz UV		Posible tipo de flavonoide
Sin NH3	Con NH3	
Púrpura	Verde	<ul style="list-style-type: none"> • 5-OH flavonas o flavonoles (3-O-sustituidos) con 4'- OH • 5-OH flavanonas
	Celeste	<ul style="list-style-type: none"> • 5-OH flavanona

Tabla N° 37: Relación entre el color de la mancha y la estructura del flavonoide presente, en el extracto etanólico de hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

Color de la mancha a la luz UV		Posible tipo de flavonoide
Sin NH3	Con NH3	
Púrpura	Amarillo verdoso	<ul style="list-style-type: none"> • 5-OH flavonas o flavonoles (3-O-sustituidos) con 4'- OH • 5-OH flavanonas

4.1.5. Evaluación de la Prueba de Toxicidad Oral Aguda (DL₅₀)

El estudio reveló que el extracto etanólico seco del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), no produjo morbilidad durante el período de estudio (7 días), a una dosis de 3000 mg / kg de peso corporal. No hubo cambios de comportamiento, neurológicos, autonómicos o físicos. El resultado mostró que en dosis única, el extracto etanólico de ambas especies vegetales no tuvo ningún efecto adverso, lo que indica que la DL₅₀ podría ser mayor de 3000 mg / kg, en ratones.

Tabla N° 38: Resultados de la prueba de toxicidad oral aguda para el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).

Fuente: Propia

Nombre del Grupo	Tratamiento y Dosis	Nº de unidades muestrales	Cambios en el comportamiento general y otras actividades físicas observadas		Número de muertes totales a los 7 días
			Dentro de las 24 h iniciales	Dentro de los 7 días	
Experimental	Extracto etanólico (3000 mg/Kg)	6	Ninguno relevante	Ninguno relevante	0

4.1.6. Evaluación del Efecto Hipoglucemiante

Se registró un aumento marcado, en el nivel glucémico en ayunas en ratas diabéticas inducidas por aloxano (grupo control diabético), en comparación con ratas normoglucémicas (grupo control normal). El análisis estadístico por ANOVA a una vía, reveló que había una diferencia significativa, entre los niveles de glucemia del grupo control diabético y el grupo que recibió el fármaco estándar glibenclamida (Tabla N° 58). La prueba post hoc reveló, que tanto la dosis del extracto etanólico (300 mg / kg) como la dosis (600 mg / kg) y la dosis (900 mg / kg), mostraron una reducción significativa en el nivel de glucemia, en comparación con el tratamiento control negativo del grupo diabético ($P < 0.05$), esto fue constante durante los 21 días que duró el experimento (Tablas N° 57 y N° 58). Sin embargo, comparando la reducción del nivel glucémico provocada por las 3 dosis experimentales, se encontró que la dosis (900 mg / kg) de extracto etanólico, fue más eficaz al reducir la glucemia en ratones, lo que se reflejó en sus porcentajes de reducción, teniendo al día 7 (26.44 %), al día 14 (33.54 %) y al día 21 (39.97 %); aunque esta reducción no fue significativa en comparación, con la provocada por las otras 2 dosis (Tablas N° 48, N° 52 y N° 56). Dicho sea de paso la dosis (600 mg / kg) de extracto etanólico, al día 1 mostró una mayor reducción sobre el nivel glucémico, en comparación con las otras 2 dosis de extracto. De esta manera, el extracto etanólico (300 mg / kg) fue el que produjo menor disminución sobre el nivel de glucemia en ratones, a lo largo del experimento. Ninguna de las 3 dosis del extracto etanólico al compararse con glibenclamida 5 mg (0.8 mg/kg), mostró mayor reducción sobre el nivel glucémico, en ratones aloxanizados. (Tabla N° 58).

Tabla N° 39: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 0, en los grupos control y experimentales.

Descriptivos								
Nivel.Glucémico.DIA.0								
	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
C. NORMAL	6	97.17	3.601	1.470	93.39	100.95	92	102
C. NEGATIVO	6	327.00	8.899	3.633	317.66	336.34	314	337
GLIB (0.8 mg/kg)	6	325.33	9.750	3.981	315.10	335.57	312	339
EXCT (300 mg/kg)	6	325.83	8.329	3.400	317.09	334.57	316	336
EXCT (600 mg/kg)	6	326.33	9.374	3.827	316.50	336.17	313	338
EXCT (900 mg/kg)	6	324.00	7.746	3.162	315.87	332.13	315	335
Total	36	287.61	86.716	14.453	258.27	316.95	92	339

Tabla N° 40: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 0, en los grupos control y experimentales.

ANOVA					
Nivel.Glucémico.DIA.0					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	261168.222	5	52233.644	774.852	0.000
Dentro de grupos	2022.333	30	67.411		
Total	263190.556	35			

Figura N° 80: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 0, de los grupos de estudio.

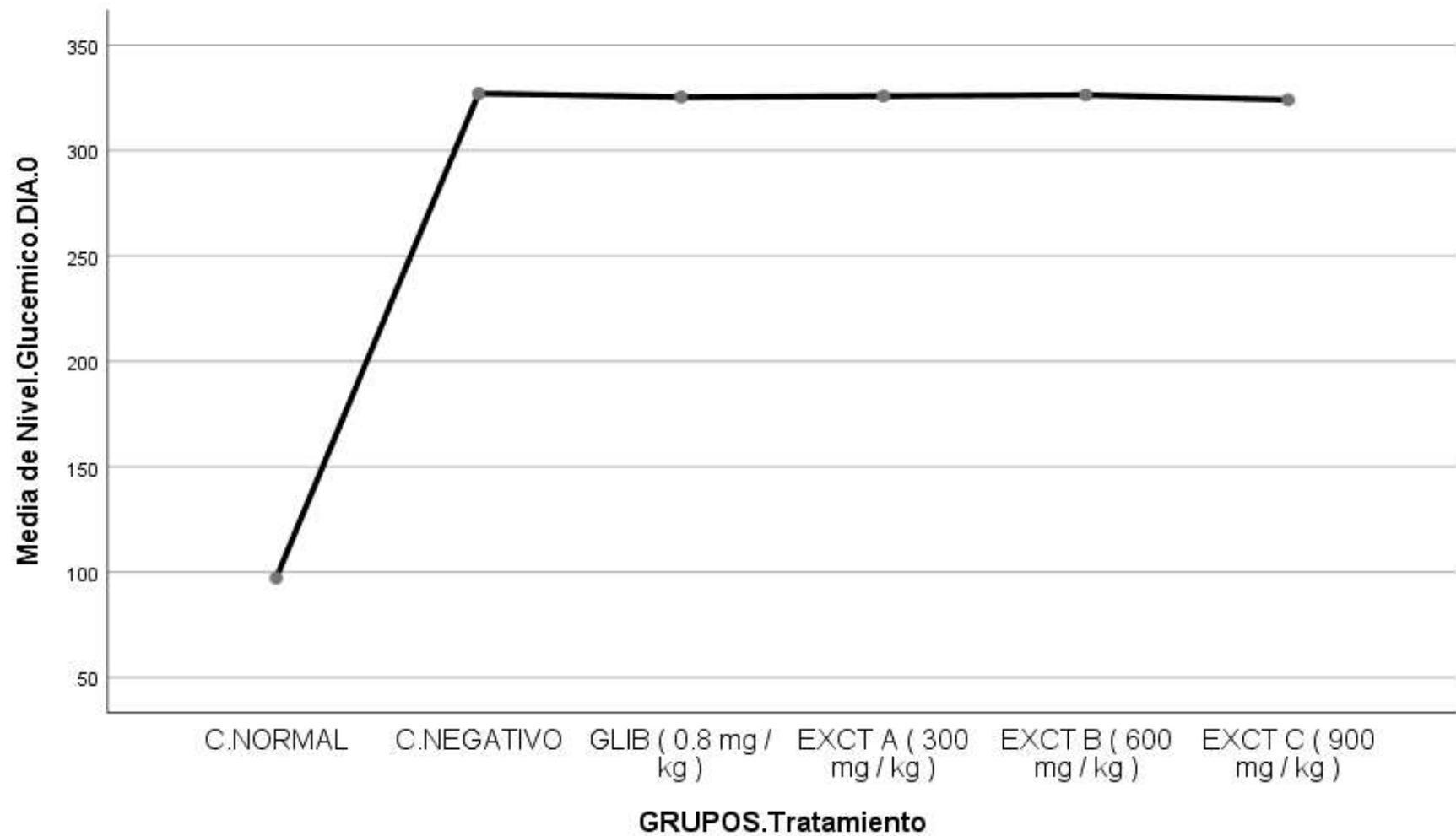


Tabla N° 41: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 0, en los grupos control y experimentales.

Comparaciones Múltiples						
HSD Tukey						
(I) GRUPOS.DIA.0	(J) GRUPOS.DIA.0	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Limite inferior	Limite superior
C. NORMAL	C. NEGATIVO	-229,833 [^]	4.740	0.000	-244.25	-215.42
	GLIB (0.8 mg/kg)	-228,167 [^]	4.740	0.000	-242.58	-213.75
	EXCT (300 mg/kg)	-228,667 [^]	4.740	0.000	-243.08	-214.25
	EXCT (600 mg/kg)	-229,167 [^]	4.740	0.000	-243.58	-214.75
	EXCT (900 mg/kg)	-226,833 [^]	4.740	0.000	-241.25	-212.42
C. NEGATIVO	C. NORMAL	229,833 [^]	4.740	0.000	215.42	244.25
	GLIB (0.8 mg/kg)	1.667	4.740	0.999	-12.75	16.08
	EXCT (300 mg/kg)	1.167	4.740	1.000	-13.25	15.58
	EXCT (600 mg/kg)	0.667	4.740	1.000	-13.75	15.08
	EXCT (900 mg/kg)	3.000	4.740	0.988	-11.42	17.42
GLIB (0.8 mg/kg)	C. NORMAL	228,167 [^]	4.740	0.000	213.75	242.58
	C. NEGATIVO	-1.667	4.740	0.999	-16.08	12.75
	EXCT (300 mg/kg)	-0.500	4.740	1.000	-14.92	13.92
	EXCT (600 mg/kg)	-1.000	4.740	1.000	-15.42	13.42
	EXCT (900 mg/kg)	1.333	4.740	1.000	-13.08	15.75
EXCT (300 mg/kg)	C. NORMAL	228,667 [^]	4.740	0.000	214.25	243.08
	C. NEGATIVO	-1.167	4.740	1.000	-15.58	13.25
	GLIB (0.8 mg/kg)	0.500	4.740	1.000	-13.92	14.92
	EXCT (600 mg/kg)	-0.500	4.740	1.000	-14.92	13.92
	EXCT (900 mg/kg)	1.833	4.740	0.999	-12.58	16.25
EXCT (600 mg/kg)	C. NORMAL	229,167 [^]	4.740	0.000	214.75	243.58
	C. NEGATIVO	-0.667	4.740	1.000	-15.08	13.75
	GLIB (0.8 mg/kg)	1.000	4.740	1.000	-13.42	15.42
	EXCT (300 mg/kg)	0.500	4.740	1.000	-13.92	14.92
	EXCT (900 mg/kg)	2.333	4.740	0.996	-12.08	16.75
EXCT (900 mg/kg)	C. NORMAL	226,833 [^]	4.740	0.000	212.42	241.25
	C. NEGATIVO	-3.000	4.740	0.988	-17.42	11.42
	GLIB (0.8 mg/kg)	-1.333	4.740	1.000	-15.75	13.08
	EXCT (300 mg/kg)	-1.833	4.740	0.999	-16.25	12.58
	EXCT (600 mg/kg)	-2.333	4.740	0.996	-16.75	12.08

[^]. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla N° 42: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 1, en los grupos control y experimentales.

Descriptivos								
Nivel.Glucémico.DIA.1								
	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
C. NORMAL	6	97.17	2.858	1.167	94.17	100.17	93	101
C. NEGATIVO	6	324.00	14.967	6.110	308.29	339.71	304	344
GLIB (0.8 mg/kg)	6	270.17	23.895	9.755	245.09	295.24	238	302
EXCT (300 mg/kg)	6	274.67	21.924	8.950	251.66	297.67	245	303
EXCT (600 mg/kg)	6	265.00	9.839	4.017	254.67	275.33	252	278
EXCT (900 mg/kg)	6	270.00	9.839	4.017	259.67	280.33	257	283
Total	36	250.17	73.724	12.287	225.22	275.11	93	344

Tabla N° 43: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 1, en los grupos control y experimentales.

ANOVA					
Nivel.Glucémico.DIA.1					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	182844.000	5	36568.800	148.513	0.000
Dentro de grupos	7387.000	30	246.233		
Total	190231.000	35			

Figura N° 81: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 1, de los grupos de estudio.

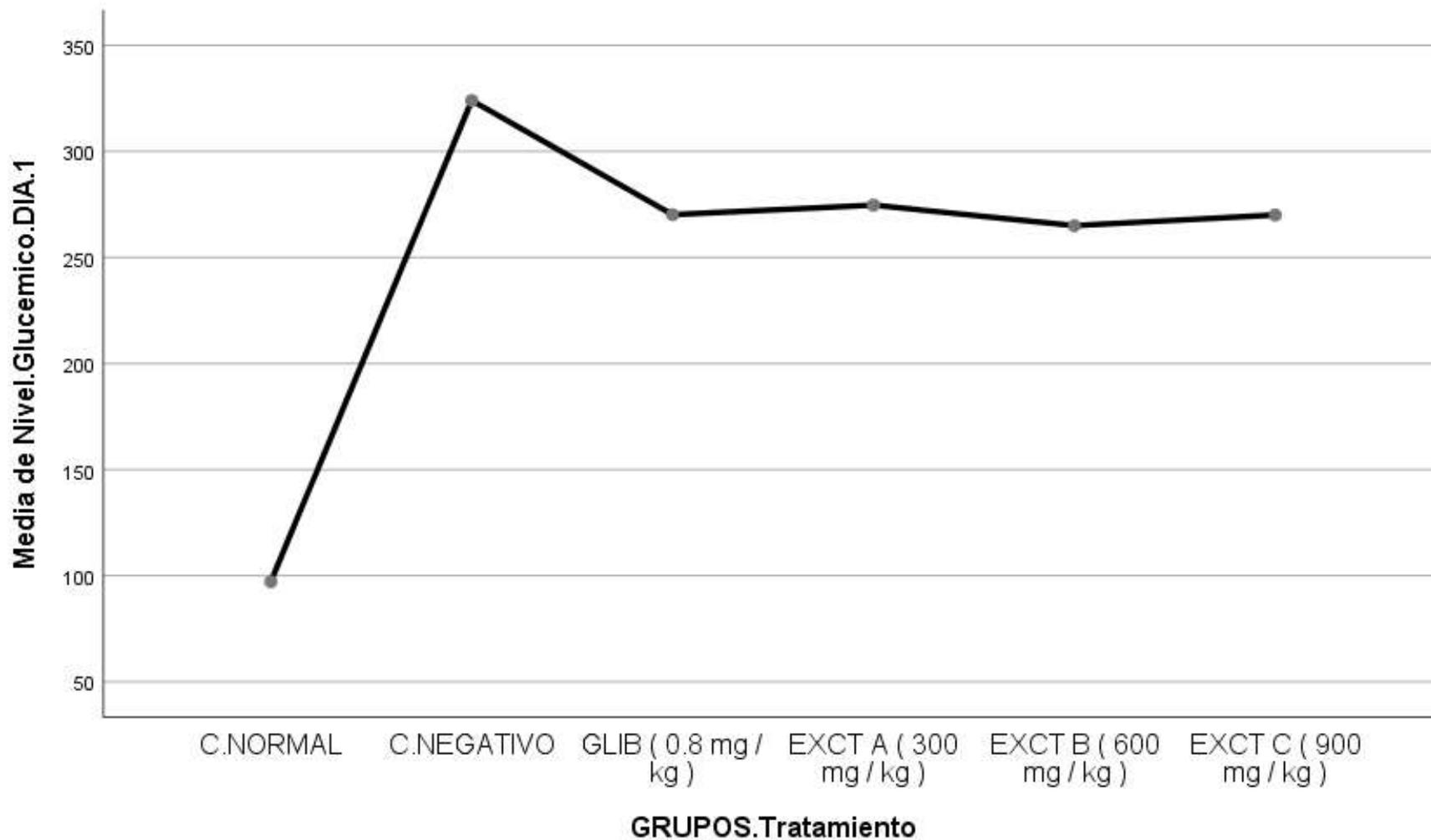


Tabla N° 44: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 1, en los grupos control y experimentales.

Comparaciones Múltiples						
HSD Tukey						
(I) GRUPOS.DIA.1	(J) GRUPOS.DIA.1	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Limite inferior	Limite superior
C. NORMAL	C. NEGATIVO	-226,833 [*]	9.060	0.000	-254.39	-199.28
	GLIB (0.8 mg/kg)	-173,000 [*]	9.060	0.000	-200.56	-145.44
	EXCT (300 mg/kg)	-177,500 [*]	9.060	0.000	-205.06	-149.94
	EXCT (600 mg/kg)	-167,833 [*]	9.060	0.000	-195.39	-140.28
	EXCT (900 mg/kg)	-172,833 [*]	9.060	0.000	-200.39	-145.28
C. NEGATIVO	C. NORMAL	226,833 [*]	9.060	0.000	199.28	254.39
	GLIB (0.8 mg/kg)	53,833 [*]	9.060	0.000	26.28	81.39
	EXCT (300 mg/kg)	49,333 [*]	9.060	0.000	21.78	76.89
	EXCT (600 mg/kg)	59,000 [*]	9.060	0.000	31.44	86.56
	EXCT (900 mg/kg)	54,000 [*]	9.060	0.000	26.44	81.56
GLIB (0.8 mg/kg)	C. NORMAL	173,000 [*]	9.060	0.000	145.44	200.56
	C. NEGATIVO	-53,833 [*]	9.060	0.000	-81.39	-26.28
	EXCT (300 mg/kg)	-4.500	9.060	0.996	-32.06	23.06
	EXCT (600 mg/kg)	5.167	9.060	0.992	-22.39	32.72
	EXCT (900 mg/kg)	0.167	9.060	1.000	-27.39	27.72
EXCT (300 mg/kg)	C. NORMAL	177,500 [*]	9.060	0.000	149.94	205.06
	C. NEGATIVO	-49,333 [*]	9.060	0.000	-76.89	-21.78
	GLIB (0.8 mg/kg)	4.500	9.060	0.996	-23.06	32.06
	EXCT (600 mg/kg)	9.667	9.060	0.890	-17.89	37.22
	EXCT (900 mg/kg)	4.667	9.060	0.995	-22.89	32.22
EXCT (600 mg/kg)	C. NORMAL	167,833 [*]	9.060	0.000	140.28	195.39
	C. NEGATIVO	-59,000 [*]	9.060	0.000	-86.56	-31.44
	GLIB (0.8 mg/kg)	-5.167	9.060	0.992	-32.72	22.39
	EXCT (300 mg/kg)	-9.667	9.060	0.890	-37.22	17.89
	EXCT (900 mg/kg)	-5.000	9.060	0.993	-32.56	22.56
EXCT (900 mg/kg)	C. NORMAL	172,833 [*]	9.060	0.000	145.28	200.39
	C. NEGATIVO	-54,000 [*]	9.060	0.000	-81.56	-26.44
	GLIB (0.8 mg/kg)	-0.167	9.060	1.000	-27.72	27.39
	EXCT (300 mg/kg)	-4.667	9.060	0.995	-32.22	22.89
	EXCT (600 mg/kg)	5.000	9.060	0.993	-22.56	32.56

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla N° 45: Porcentajes de reducción y normalización del nivel glucémico al día 1, de los tratamientos control y experimentales.

Grupo	Medias del Nivel Glucémico			% de Reducción del nivel glucémico al día 1	% de Normalización del nivel glucémico al día 1
	Previo a inducción de diabetes	Día 0	Día 1		
C. NORMAL	99	97	97	0.00	0.00
C. NEGATIVO	97	327	324	0.92	1.30
GLIB (0.8 mg/kg)	96	325	270	16.96	24.09
EXCT (300 mg/kg)	98	326	275	15.70	22.47
EXCT (600 mg/kg)	100	326	265	18.79	27.08
EXCT (900 mg/kg)	96	324	270	16.67	23.68

Tabla N° 46: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 7, en los grupos control y experimentales.

Descriptivos								
Nivel.Glucémico.DIA.7								
	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
C. NORMAL	6	98.00	2.191	0.894	95.70	100.30	95	101
C. NEGATIVO	6	340.83	16.351	6.675	323.67	357.99	319	361
GLIB (0.8 mg/kg)	6	218.00	27.048	11.042	189.61	246.39	182	254
EXCT (300 mg/kg)	6	258.33	23.645	9.653	233.52	283.15	227	289
EXCT (600 mg/kg)	6	247.33	6.218	2.539	240.81	253.86	239	255
EXCT (900 mg/kg)	6	238.33	8.892	3.630	229.00	247.66	227	251
Total	36	233.47	74.473	12.412	208.27	258.67	95	361

Tabla N° 47: Analisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 7, en los grupos control y experimentales.

ANOVA					
Nivel.Glucémico.DIA.7					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	185714.139	5	37142.828	132.608	0.000
Dentro de grupos	8402.833	30	280.094		
Total	194116.972	35			

Figura N° 82: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 7, de los grupos de estudio.

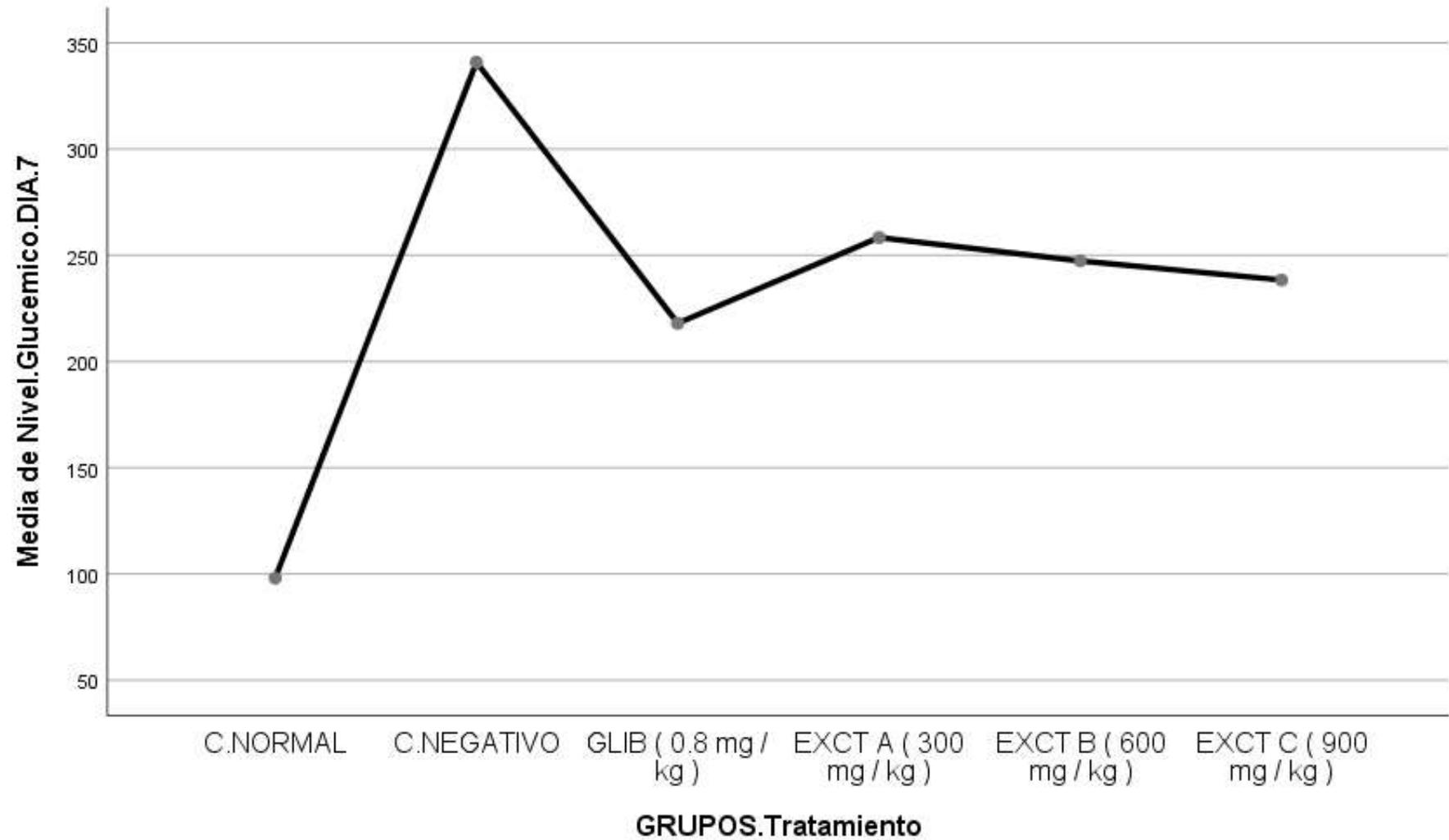


Tabla N° 48: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 7, en los grupos control y experimentales.

Comparaciones Múltiples						
HSD Tukey						
(I) GRUPOS.DIA.7	(J) GRUPOS.DIA.7	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
C. NORMAL	C. NEGATIVO	-242,833 [*]	9.663	0.000	-272.22	-213.44
	GLIB (0.8 mg/kg)	-120,000 [*]	9.663	0.000	-149.39	-90.61
	EXCT (300 mg/kg)	-160,333 [*]	9.663	0.000	-189.72	-130.94
	EXCT (600 mg/kg)	-149,333 [*]	9.663	0.000	-178.72	-119.94
	EXCT (900 mg/kg)	-140,333 [*]	9.663	0.000	-169.72	-110.94
C. NEGATIVO	C. NORMAL	242,833 [*]	9.663	0.000	213.44	272.22
	GLIB (0.8 mg/kg)	122,833 [*]	9.663	0.000	93.44	152.22
	EXCT (300 mg/kg)	82,500 [*]	9.663	0.000	53.11	111.89
	EXCT (600 mg/kg)	93,500 [*]	9.663	0.000	64.11	122.89
	EXCT (900 mg/kg)	102,500 [*]	9.663	0.000	73.11	131.89
GLIB (0.8 mg/kg)	C. NORMAL	120,000 [*]	9.663	0.000	90.61	149.39
	C. NEGATIVO	-122,833 [*]	9.663	0.000	-152.22	-93.44
	EXCT (300 mg/kg)	-40,333 [*]	9.663	0.003	-69.72	-10.94
	EXCT (600 mg/kg)	-29.333	9.663	0.051	-58.72	0.06
	EXCT (900 mg/kg)	-20.333	9.663	0.312	-49.72	9.06
EXCT (300 mg/kg)	C. NORMAL	160,333 [*]	9.663	0.000	130.94	189.72
	C. NEGATIVO	-82,500 [*]	9.663	0.000	-111.89	-53.11
	GLIB (0.8 mg/kg)	40,333 [*]	9.663	0.003	10.94	69.72
	EXCT (600 mg/kg)	11.000	9.663	0.861	-18.39	40.39
	EXCT (900 mg/kg)	20.000	9.663	0.329	-9.39	49.39
EXCT (600 mg/kg)	C. NORMAL	149,333 [*]	9.663	0.000	119.94	178.72
	C. NEGATIVO	-93,500 [*]	9.663	0.000	-122.89	-64.11
	GLIB (0.8 mg/kg)	29.333	9.663	0.051	-0.06	58.72
	EXCT (300 mg/kg)	-11.000	9.663	0.861	-40.39	18.39
	EXCT (900 mg/kg)	9.000	9.663	0.935	-20.39	38.39
EXCT (900 mg/kg)	C. NORMAL	140,333 [*]	9.663	0.000	110.94	169.72
	C. NEGATIVO	-102,500 [*]	9.663	0.000	-131.89	-73.11
	GLIB (0.8 mg/kg)	20.333	9.663	0.312	-9.06	49.72
	EXCT (300 mg/kg)	-20.000	9.663	0.329	-49.39	9.39
	EXCT (600 mg/kg)	-9.000	9.663	0.935	-38.39	20.39

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla N° 49: Porcentajes de reducción y normalización del nivel glucémico al día 7, de los tratamientos control y experimentales.

Grupo	Medias del Nivel Glucémico			% de Reducción del nivel glucémico al día 7	% de Normalización del nivel glucémico al día 7
	Previo a inducción de diabetes	Día 0	Día 7		
C. NORMAL	99	97	98	-0.86	50.00
C. NEGATIVO	97	327	341	-4.23	-6.00
GLIB (0.8 mg/kg)	96	325	218	32.99	46.87
EXCT (300 mg/kg)	98	326	258	20.72	29.65
EXCT (600 mg/kg)	100	326	247	24.21	34.88
EXCT (900 mg/kg)	96	324	238	26.44	37.57

Tabla N° 50: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 14, en los grupos control y experimentales.

Descriptivos								
Nivel.Glucémico.DIA.14								
	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
C. NORMAL	6	101.50	2.168	0.885	99.22	103.78	99	105
C. NEGATIVO	6	338.67	16.573	6.766	321.27	356.06	317	361
GLIB (0.8 mg/kg)	6	195.33	23.526	9.604	170.64	220.02	164	226
EXCT (300 mg/kg)	6	230.67	21.398	8.736	208.21	253.12	202	258
EXCT (600 mg/kg)	6	227.67	7.737	3.159	219.55	235.79	217	237
EXCT (900 mg/kg)	6	215.33	9.953	4.063	204.89	225.78	202	228
Total	36	218.19	71.851	11.975	193.88	242.51	99	361

Tabla N° 51: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 14, en los grupos control y experimentales.

ANOVA					
Nivel.Glucémico.DIA.14					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	173443.472	5	34688.694	143.576	0.000
Dentro de grupos	7248.167	30	241.606		
Total	180691.639	35			

Figura N° 83: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 14, de los grupos de estudio.

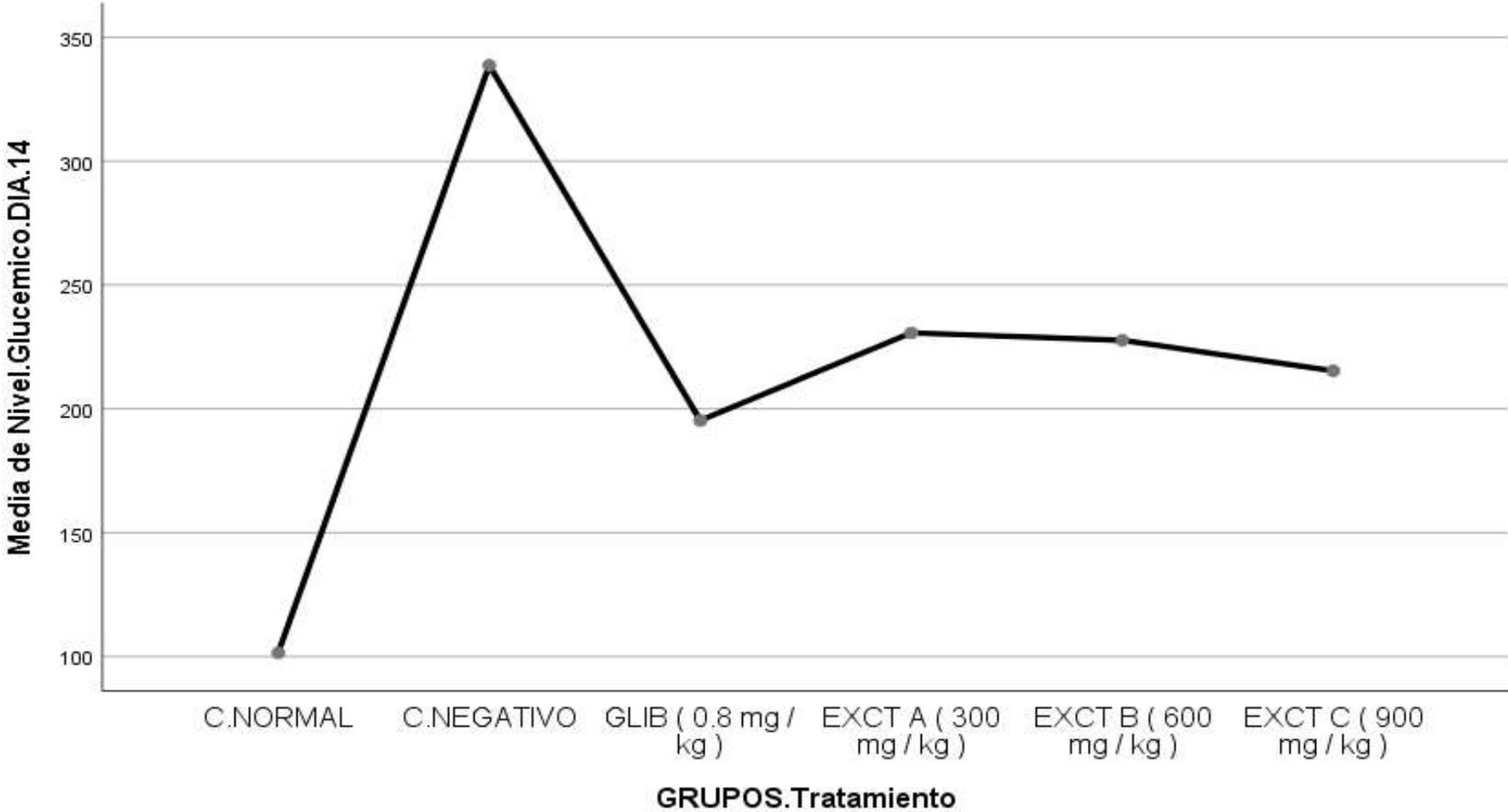


Tabla N° 52: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 14, en los grupos control y experimentales.

Comparaciones Múltiples						
HSD Tukey						
(I) GRUPOS.DIA.14	(J) GRUPOS.DIA.14	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Limite inferior	Limite superior
C. NORMAL	C. NEGATIVO	-237,167*	8.974	0.000	-264.46	-209.87
	GLIB (0.8 mg/kg)	-93,833*	8.974	0.000	-121.13	-66.54
	EXCT (300 mg/kg)	-129,167*	8.974	0.000	-156.46	-101.87
	EXCT (600 mg/kg)	-126,167*	8.974	0.000	-153.46	-98.87
	EXCT (900 mg/kg)	-113,833*	8.974	0.000	-141.13	-86.54
C. NEGATIVO	C. NORMAL	237,167*	8.974	0.000	209.87	264.46
	GLIB (0.8 mg/kg)	143,333*	8.974	0.000	116.04	170.63
	EXCT (300 mg/kg)	108,000*	8.974	0.000	80.70	135.30
	EXCT (600 mg/kg)	111,000*	8.974	0.000	83.70	138.30
	EXCT (900 mg/kg)	123,333*	8.974	0.000	96.04	150.63
GLIB (0.8 mg/kg)	C. NORMAL	93,833*	8.974	0.000	66.54	121.13
	C. NEGATIVO	-143,333*	8.974	0.000	-170.63	-116.04
	EXCT (300 mg/kg)	-35,333*	8.974	0.006	-62.63	-8.04
	EXCT (600 mg/kg)	-32,333*	8.974	0.013	-59.63	-5.04
	EXCT (900 mg/kg)	-20.000	8.974	0.255	-47.30	7.30
EXCT (300 mg/kg)	C. NORMAL	129,167*	8.974	0.000	101.87	156.46
	C. NEGATIVO	-108,000*	8.974	0.000	-135.30	-80.70
	GLIB (0.8 mg/kg)	35,333*	8.974	0.006	8.04	62.63
	EXCT (600 mg/kg)	3.000	8.974	0.999	-24.30	30.30
	EXCT (900 mg/kg)	15.333	8.974	0.537	-11.96	42.63
EXCT (600 mg/kg)	C. NORMAL	126,167*	8.974	0.000	98.87	153.46
	C. NEGATIVO	-111,000*	8.974	0.000	-138.30	-83.70
	GLIB (0.8 mg/kg)	32,333*	8.974	0.013	5.04	59.63
	EXCT (300 mg/kg)	-3.000	8.974	0.999	-30.30	24.30
	EXCT (900 mg/kg)	12.333	8.974	0.741	-14.96	39.63
EXCT (900 mg/kg)	C. NORMAL	113,833*	8.974	0.000	86.54	141.13
	C. NEGATIVO	-123,333*	8.974	0.000	-150.63	-96.04
	GLIB (0.8 mg/kg)	20.000	8.974	0.255	-7.30	47.30
	EXCT (300 mg/kg)	-15.333	8.974	0.537	-42.63	11.96
	EXCT (600 mg/kg)	-12.333	8.974	0.741	-39.63	14.96

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla N° 53: Porcentajes de reducción y normalización del nivel glucémico al día 14, de los tratamientos control y experimentales.

Grupo	Medias del Nivel Glucémico			% de Reducción del nivel glucémico al día 14	% de Normalización del nivel glucémico al día 14
	Previo a inducción de diabetes	Día 0	Día 14		
C. NORMAL	99	97	102	-4.46	260.00
C. NEGATIVO	97	327	339	-3.57	-5.06
GLIB (0.8 mg/kg)	96	325	195	39.96	56.77
EXCT (300 mg/kg)	98	326	231	29.21	41.80
EXCT (600 mg/kg)	100	326	228	30.23	43.56
EXCT (900 mg/kg)	96	324	215	33.54	47.66

Tabla N° 54: Análisis estadístico descriptivo de las medias del nivel glucémico al día 21, en los grupos control y experimentales.

Descriptivos								
Nivel.Glucémico.DIA.21								
	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
C. NORMAL	6	98.67	3.011	1.229	95.51	101.83	95	103
C. NEGATIVO	6	329.00	17.788	7.262	310.33	347.67	305	351
GLIB (0.8 mg/kg)	6	145.83	6.555	2.676	138.95	152.71	137	153
EXCT (300 mg/kg)	6	206.00	22.847	9.327	182.02	229.98	176	236
EXCT (600 mg/kg)	6	209.00	6.356	2.595	202.33	215.67	201	217
EXCT (900 mg/kg)	6	194.50	9.813	4.006	184.20	204.80	182	208
Total	36	197.17	72.662	12.110	172.58	221.75	95	351

Tabla N° 55: Análisis de varianza (ANOVA) del nivel glucémico al día 21, en los grupos control y experimentales.

ANOVA					
Nivel.Glucémico.DIA.21					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	179655.333	5	35931.067	209.891	0.000
Dentro de grupos	5135.667	30	171.189		
Total	184791.000	35			

Figura N° 84: Gráfico de medias del nivel glucémico al día 21, de los grupos de estudio.

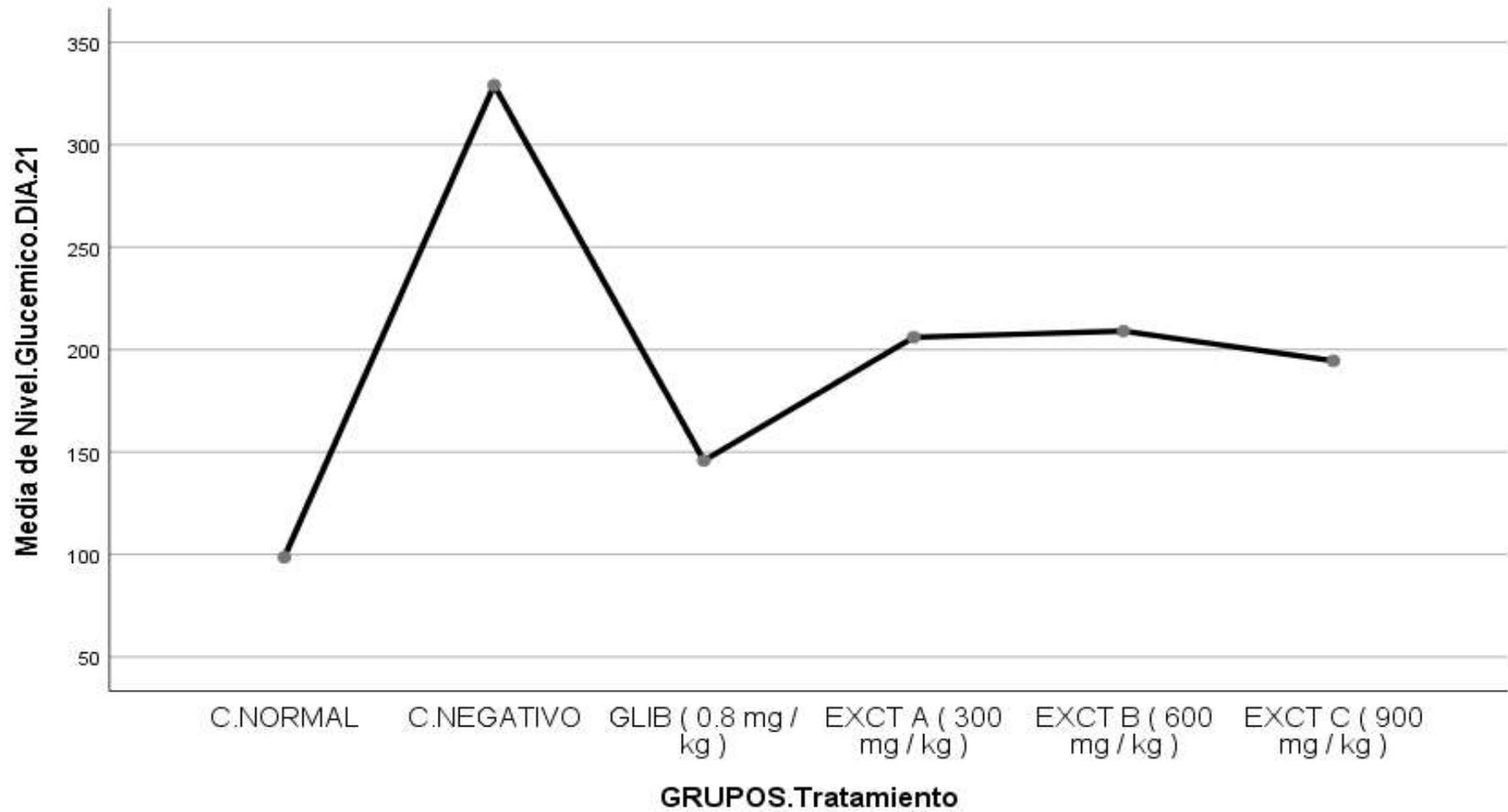


Tabla N° 56: Prueba post hoc - HSD Tukey, de las medias del nivel glucémico al día 21, en los grupos control y experimentales.

Comparaciones Múltiples						
HSD Tukey						
(I) GRUPOS.DIA.21	(J) GRUPOS.DIA.21	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Limite inferior	Limite superior
C. NORMAL	C. NEGATIVO	-230,333 [*]	7.554	0.000	-253.31	-207.36
	GLIB (0.8 mg/kg)	-47,167 [*]	7.554	0.000	-70.14	-24.19
	EXCT (300 mg/kg)	-107,333 [*]	7.554	0.000	-130.31	-84.36
	EXCT (600 mg/kg)	-110,333 [*]	7.554	0.000	-133.31	-87.36
	EXCT (900 mg/kg)	-95,833 [*]	7.554	0.000	-118.81	-72.86
C. NEGATIVO	C. NORMAL	230,333 [*]	7.554	0.000	207.36	253.31
	GLIB (0.8 mg/kg)	183,167 [*]	7.554	0.000	160.19	206.14
	EXCT (300 mg/kg)	123,000 [*]	7.554	0.000	100.02	145.98
	EXCT (600 mg/kg)	120,000 [*]	7.554	0.000	97.02	142.98
	EXCT (900 mg/kg)	134,500 [*]	7.554	0.000	111.52	157.48
GLIB (0.8 mg/kg)	C. NORMAL	47,167 [*]	7.554	0.000	24.19	70.14
	C. NEGATIVO	-183,167 [*]	7.554	0.000	-206.14	-160.19
	EXCT (300 mg/kg)	-60,167 [*]	7.554	0.000	-83.14	-37.19
	EXCT (600 mg/kg)	-63,167 [*]	7.554	0.000	-86.14	-40.19
	EXCT (900 mg/kg)	-48,667 [*]	7.554	0.000	-71.64	-25.69
EXCT (300 mg/kg)	C. NORMAL	107,333 [*]	7.554	0.000	84.36	130.31
	C. NEGATIVO	-123,000 [*]	7.554	0.000	-145.98	-100.02
	GLIB (0.8 mg/kg)	60,167 [*]	7.554	0.000	37.19	83.14
	EXCT (600 mg/kg)	-3.000	7.554	0.999	-25.98	19.98
	EXCT (900 mg/kg)	11.500	7.554	0.653	-11.48	34.48
EXCT (600 mg/kg)	C. NORMAL	110,333 [*]	7.554	0.000	87.36	133.31
	C. NEGATIVO	-120,000 [*]	7.554	0.000	-142.98	-97.02
	GLIB (0.8 mg/kg)	63,167 [*]	7.554	0.000	40.19	86.14
	EXCT (300 mg/kg)	3.000	7.554	0.999	-19.98	25.98
	EXCT (900 mg/kg)	14.500	7.554	0.410	-8.48	37.48
EXCT (900 mg/kg)	C. NORMAL	95,833 [*]	7.554	0.000	72.86	118.81
	C. NEGATIVO	-134,500 [*]	7.554	0.000	-157.48	-111.52
	GLIB (0.8 mg/kg)	48,667 [*]	7.554	0.000	25.69	71.64
	EXCT (300 mg/kg)	-11.500	7.554	0.653	-34.48	11.48
	EXCT (600 mg/kg)	-14.500	7.554	0.410	-37.48	8.48

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla N° 57: Porcentajes de reducción y normalización del nivel glucémico al día 21, de los tratamientos control y experimentales.

Grupo	Medias del Nivel Glucémico			% de Reducción del nivel glucémico al día 21	% de Normalización del nivel glucémico al día 21
	Previo a inducción de diabetes	Día 0	Día 21		
C. NORMAL	99	97	99	-1.54	90.00
C. NEGATIVO	97	327	329	-0.61	-0.87
GLIB (0.8 mg/kg)	96	325	146	55.17	78.38
EXCT (300 mg/kg)	98	326	206	36.78	52.64
EXCT (600 mg/kg)	100	326	209	35.96	51.80
EXCT (900 mg/kg)	96	324	195	39.97	56.80

Tabla N° 58: Efecto de los tratamientos control y experimentales sobre el nivel glucémico de ratones diabéticos aloxanizados, después de un tratamiento prolongado de 21 días.

N°	GRUPO	Tratamiento (mg/Kg)	Nivel Glucémico (mg/Kg) (Media ± ESM)					% de Reducción del nivel glucémico al día 21	% de Normalización del nivel glucémico al día 21
			Día 0	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21		
1	Control Normal	Agua destilada (10 ml/Kg)	97.2 ± 3.8	97.2 ± 3.0 #	98.0 ± 2.3 #	101.5 ± 2.3 #	98.7 ± 3.2 #	-1.54	90.00
2	Control Negativo	Agua destilada (10 ml/Kg)	327.0 ± 9.3	324.0 ± 15.7	340.8 ± 17.2	338.7 ± 17.4	329.0 ± 18.7	-0.61	-0.87
3	Control Positivo	Glibenclamida (0.8 mg/Kg)	325.3 ± 10.2	270.2 ± 25.1 #	218.0 ± 28.4 #	195.3 ± 24.7 #	145.8 ± 6.9 #	55.17	78.38
4	Experimental A	Extracto etanólico (300 mg/kg)	325.8 ± 8.7	274.7 ± 23.0 #	258.3 ± 24.8 #	230.7 ± 22.5 #	206.0 ± 24.0 #	36.78	52.64
5	Experimental B	Extracto etanólico (600 mg/kg)	326.3 ± 9.8	265.0 ± 10.3 #	247.3 ± 6.5 #	227.7 ± 8.1 #	209.0 ± 6.7 #	35.96	51.80
6	Experimental C	Extracto etanólico (900 mg/kg)	324.0 ± 8.1	270.0 ± 10.3 #	238.3 ± 9.3 #	215.3 ± 10.4 #	194.5 ± 10.3 #	39.97	56.80

Clave 1: La prueba estadística significativa para la comparación fue realizada por ANOVA, seguido de Tukey HSD.

Clave 2: Los datos se expresan como media ± error estándar de la media (ESM); n = 6.

Clave 3: (#) Valores significativos (P <0.05), en comparación con el grupo control diabético.

4.2. Contrastación de Hipótesis

En el presente estudio se plantearon 4 hipótesis, de las cuales 1 fue de tipo general y 3 de tipo específico.

Con respecto a la hipótesis general (El extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos); las 3 dosis experimentales del extracto etanólico, mostraron disminución significativa sobre el nivel glucémico en ratones; los días 1, 7, 14 y 21 (comparadas al tratamiento control negativo del grupo diabético). Por esta razón, la hipótesis planteada fue validada.

Sobre la hipótesis (Existen algunos metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)); la marcha fitoquímica mostró mayor presencia de metabolitos secundarios como alcaloides, flavonoides, taninos, quinonas, glicósidos cardíacos y saponinas. De los cuales alcaloides, flavonoides, glicósidos cardíacos y saponinas se observaron con mayor intensidad en *Cucumis sativus* L. (pepinillo); mientras que flavonoides, glicósidos cardíacos y quinonas se apreciaron con mayor intensidad en *Lactuca sativa* L. (lechuga). Por lo tanto, la hipótesis planteada fue validada.

Acerca de la hipótesis (Existe una dosis del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) con mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos); el análisis estadístico señaló que las 3 dosis del extracto etanólico, produjeron disminución significativa del nivel glucémico, comparado con el tratamiento control negativo (grupo diabético), desde el día 1 hasta el final del experimento farmacológico (día 21). Sin embargo, los valores del porcentaje de reducción (39.97 %) y normalización (56.80 %) del nivel de glucemia al día 21, fueron superiores para el extracto etanólico a dosis (900 mg/kg). Por lo cual, se puede afirmar que la dosis mayor de extracto etanólico, posee el mayor efecto hipoglucemiante. Por esta razón, la hipótesis planteada fue validada.

En referencia a la hipótesis (El extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), tiene mayor efecto hipoglucemiante, comparado con glibenclamida en ratones albinos diabéticos); si bien los resultados indicaron que el extracto etanólico, en sus 3 dosis de administración mostró disminución significativa, sobre el nivel glucémico y una de las dosis fue mas potente que las otras 2. Al comparar, el extracto etanólico con el tratamiento estándar glibenclamida (0.8 mg/kg) que mostró al día 21, un porcentaje de reducción y normalización glucémica (de 55.17 % y 78.38 %, respectivamente); el primero de ellos, produjo un menor efecto hipoglucemiante. Por todo lo expuesto, la hipótesis planteada no fue validada.

4.3. Discusión de Resultados

El analisis fitoquímico preliminar, del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga); demostró presencia de potentes fitoquímicos como alcaloides, flavonoides, taninos, quinonas, glicósidos cardíacos y saponinas. De los cuales, se observaron con mayor intensidad: alcaloides, flavonoides, glicosidos cardiacos y saponinas, en el extracto etanólico del fruto sin epicarpio de *Cucumis sativus* L. (pepinillo); respaldando lo hallado por Gopalakrishnan y Kalaiarasi (2014) ⁽⁹¹⁾, que trabajaron marcha fitoquímica con el extracto metanólico de la pulpa del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo), encontrando flavonoides y alcaloides, en mayor intensidad. A su vez, lo mencionado difiere con lo encontrado, en un estudio similar realizado por Saidu et al (2014), que halló una marcada presencia de terpenos en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo), lo cual no se encontró en la investigación presente. La marcha fitoquímica del extracto etanólico de las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), mostró presencia más intensa de: Flavonoides, quinonas y glicósidos cardíacos; estos resultados se pueden contrastar con los de estudios similares, que emplearon especies de la familia *Asteraceae*, a la cual pertenece *Lactuca sativa* L. (lechuga); dichos resultados respaldan lo hallado por Jassim et al (2012) ⁽⁹²⁾, que realizó marcha fitoquímica con el extracto etanólico de hojas de *Taraxacum officinale* (diente de león), hallando presencia de: Flavonoides, taninos y glicósidos cardíacos, con mas intensidad. Sin embargo, lo dicho discrepa con lo

hallado por Ngibad (2019) ⁽⁹³⁾, que desarrolló marcha fitoquímica usando el extracto etanólico de hojas de *Helianthus annuus* (girasol) y encontró presencia de terpenos, con mayor intensidad.

El análisis estadístico por ANOVA a una vía, mostró que hubo elevaciones en el nivel de FBG, en el grupo control diabético a lo largo del experimento. Sin embargo, el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), en sus 3 dosis redujo significativamente ($P < 0.05$) el nivel de glucemia en ratones (siendo más eficaz la dosis 900 mg/kg, en un espacio de 21 días), comparado con el agua destilada que recibió el grupo control diabético. Lo último, respaldó investigaciones que estudiaron extractos vegetales similares; tales como Sharmin et al (2013) ⁽⁹⁴⁾, que evaluó el efecto hipoglucemiante, de los extractos etanólicos del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y otras 2 especies de Curcubitaceas, administrados a dosis única de 200 mg / kg, obteniendo reducción significativa a las 8 y 12 horas ($P < 0.05$) en la glucemia de ratas diabéticas, al administrales extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo); la reducción significativa del nivel glucémico se observó gradualmente desde el primer día hasta la última semana de tratamiento. También, otras investigaciones respaldan la existencia de efecto reductor glucémico, de dosis variadas de extracto vegetal experimental frente a un tratamiento control negativo; como la realizada por Sarkodie et al (2019), que estudió el efecto reductor sobre la glucosa, del extracto acuoso de hojas de *Taraxacum officinale* (diente de león) a dosis: 10 mg / kg, 30 mg / kg y 60 mg / kg; consiguiendo reducir significativamente, el nivel glucémico en ratas diabéticas inducidas por STZ, a partir de las 6 horas de haber iniciado los tratamientos experimentales, el estudio se realizó en un periodo de 28 días, hallando una mayor eficacia en la reducción glucémica con la dosis 30 mg / kg. Por lo tanto, el presente estudio reveló que el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) tiene un efecto hipoglucemiante significativo, en ratones diabéticos inducidos por aloxano, de manera dependiente de la dosis y el tiempo.

Las 3 dosis del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), se compararon entre ellas, para evaluar la reducción

glucémica que produjeron en ratones, esto mediante la prueba post-hoc de Tukey HSD para comparaciones múltiples con ($P < 0.05$). Aunque los días (1, 7, 14 y 21), se observó reducción significativa del nivel glucémico en los 3 grupos con tratamiento experimental (la reducción mayor se apreció en el grupo receptor de dosis 900 mg/kg); sin embargo, esta reducción no llegó a ser significativa, al compararse los niveles glucémicos de los grupos mencionados, en los días referidos. Esto último, respaldó lo hallado por Karthiyayini et al (2009) ⁽⁹⁵⁾, que evaluó el efecto antidiabético del extracto etanólico de fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) en ratas diabéticas inducidas por STZ, administrando 2 dosis diferentes (200 mg/kg y 400 mg/kg) por un período de 12 días, utilizando para el análisis estadístico, ANOVA a una vía seguido de prueba de Dunnett ($P < 0.05$), que reveló reducción significativa del nivel glucémico en los grupos receptores de las 2 dosis, al compararse con un grupo control diabético, la dosis mayor mostró superior eficacia; no obstante, dicha reducción no fue significativa al compararse entre los grupos referidos. Por otra parte, lo anterior difiere con lo obtenido por Minaiyan et al (2011) ⁽⁹⁶⁾, que evaluó el efecto sobre el nivel glucémico de los extractos hidroalcohólico y butanólico de semillas de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) en ratas diabéticas inducidas por STZ, administrando 3 dosis distintas (200 mg/kg, 400 mg/kg y 800 mg/kg) por cada uno de los 2 extractos por un período de 9 días; utilizando para el análisis estadístico, ANOVA unidireccional seguido de prueba post-hoc Bonferroni ($P < 0.05$), que no reveló reducción significativa del nivel glucémico en los grupos que recibieron los 6 tratamientos experimentales, al compararse con un grupo control diabético. También, otros estudios difieren con el hecho de que una dosis mayor de extracto vegetal experimental, produzca un mayor efecto reductor sobre la glucemia de roedores diabéticos; como el realizado por Onoja et al (2018), que investigó la actividad hipoglucémica del extracto hidrometanólico de hojas de *Helianthus annuus* (girasol) en ratas diabéticas inducidas con aloxano, utilizando 3 dosis (150 mg / kg, 300 mg / kg y 600 mg / kg) administradas por 21 días; empleando para el análisis estadístico, ANOVA de una vía seguido de prueba de diferencia menos significativa ($P < 0.05$), que reveló reducción significativa del nivel glucémico en los grupos que recibieron las 3 dosis, al compararse con un grupo control diabético, la dosis menor mostró eficacia superior; sin embargo, dicha reducción no fue significativa al compararse entre los

grupos referidos. Dicho todo esto, la investigación presente reveló que entre las 3 dosis empleadas de extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), la dosis mayor (900 mg/kg) produjo una mayor reducción del nivel glucémico en ratones diabéticos, sin ser este efecto significativo en comparación con lo producido por las otras 2 dosis.

Está bien establecido, que las sulfonilureas producen hipoglucemia, al aumentar la secreción de insulina del páncreas y estos compuestos son activos en la diabetes aloxánica leve, como lo refiere DeRuiter (2003). A partir de los resultados obtenidos en la presente investigación; la glibenclamida produjo una mayor reducción sobre el nivel glucémico de ratones diabéticos, comparada con el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), en sus 3 dosis, lo que validó su actividad como agente hipoglucemiante.

Se evaluó, la toxicidad oral aguda del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga), descubriendo que era seguro a una dosis de 3000 mg / kg de peso corporal, debido a que no se observó: Mortalidad, signos físicos anormales y cambios en el comportamiento. Este hallazgo, respalda a los estudios que presentan fuerte evidencia del efecto no tóxico de extractos preparados de manera similar; como Hazarika et al (2018), que realizó la prueba de toxicidad oral aguda (LD₅₀) en ratas, administrando dosis en incremento hasta 3000 mg / kg, de extracto acuoso de hojas de *Cucumis sativus* L. (pepinillo). A si mismo, Costa et al (2012) ⁽⁹⁷⁾ realizó prueba de toxicidad oral aguda (LD₅₀) al extracto etanólico de flores de *Bellis perennis* (margarita) en ratones, administrando dosis en aumento hasta 3000 mg / kg, no encontrando presencia de toxicidad.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- La presente investigación, reveló que el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) produjo una reducción significativa, sobre el nivel de glucemia de ratones diabéticos inducidos por aloxano. Por esta razón, se concluye que el extracto etanólico estudiado posee efecto hipoglucemiante.
- La marcha fitoquímica, para el extracto etanólico de ambas especies vegetales, indicó la presencia en mayor cantidad de: Alcaloides, flavonoides, taninos, quinonas, glicósidos cardíacos y saponinas. Por lo dicho, estos fitoconstituyentes poseen propiedad hipoglucemiante, eliminadora de radicales libres y tienen el potencial de prevenir complicaciones asociadas a la diabetes mellitus en ratones.
- El extracto etanólico en su dosis (900 mg/kg), produjo una mayor reducción del nivel glucémico en ratones diabéticos, en comparación con las dosis respectivas a 300 mg/kg y 600 mg/kg. Como conclusión, la dosis mayor del extracto etanólico presenta el efecto hipoglucemiante más eficaz.
- Las 3 dosis del extracto etanólico empleadas en el presente estudio, no mostraron el mayor efecto hipoglucemiante, al compararse con lo producido por glibenclamida 5 mg a dosis (0.8 mg/kg). Por este motivo, se puede concluir, que

el extracto etanólico estudiado posee un efecto hipoglucemiante inferior a glibenclamida.

- El valor DL_{50} del extracto etanólico es mayor de 3000 mg / kg, lo que permite indicar que el material vegetal de las especies estudiadas, tiene un margen de seguridad más amplio en modelos animales.
- Por lo tanto, en base a los resultados obtenidos, de la determinación del efecto hipoglucemiante y del estudio de toxicidad oral aguda; después de una investigación adicional es posible decir, que el fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) pueden explotarse como un suplemento herbal alternativo para el tratamiento de diabetes mellitus.

5.2. Recomendaciones

- En investigaciones futuras, se aconseja optar por realizar las pruebas fitoquímicas y farmacológicas, empleando extracto etanólico preparado a partir de muestras vegetales recolectadas de zonas silvestres, pudiendo así establecer un comparativo con los resultados obtenidos y los resultados de estudios realizados con extracto etanólico preparado, a partir de muestras vegetales procedentes de cultivo agrícola.
- Es esencial, que se puedan realizar más investigaciones para fraccionar y purificar utilizando diferentes tecnologías avanzadas como HPLC, y de esta manera aislar e identificar los principios activos presentes en el fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y las hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).
- Se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos apropiados de acción, de los compuestos activos presentes en el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga).
- Además, se deben realizar más experimentos con otros modelos diabéticos en animales y hacer investigaciones sobre las otras partes vegetales, tanto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y *Lactuca sativa* L. (lechuga).

- También, se propone que se realicen estudios sobre histopatología del páncreas, para que la investigación sea más completa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Madhu S, Srivastava S. Diabetes Mellitus: Diagnosis and Management Guidelines. JIMSA [Internet]. 2015 ene [citado 3 feb 2019]; 28(1): 47-50. Disponible en: <http://medind.nic.in/jav/t15/i1/javt15i1p47.pdf>
2. Tuomi T. Type 1 and Type 2 Diabetes What Do They Have in Common?. DIABETES [Internet]. 2005 dic [citado 4 feb 2019]; 54(2): 40-5. Disponible en: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/suppl_2/S40.full-text.pdf
3. Skyler J, Bakris G, Bonifacio E, Darsow T, Eckel R, Groop L et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes [Internet]. 2017 feb [citado 5 feb 2019]; 66: 241-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384660/pdf/db160806.pdf>
4. Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas de la FID [Internet]. Mundo: FID; 2017 [citado 7 feb 2019]. 148 p. Disponible en: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=1407&task=download>
5. Espíndola Cáceres C y Chambi Choque J. Evaluación del efecto antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Curarea tecunarium* “abuta” en ratones albinos con hiperglicemia inducida por aloxano [tesis en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018 [citada 8 feb 2019]. 108 p. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/7899/Espindola_cc.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Torres Véliz E. Efecto hipoglicemiante, hipolipemiante y antiaterogénico del extracto etanólico de las hojas de Luma chequen (Molina.) A. Gray “rayan castilla” en ratas dislipidemicas [tesis en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017 [citada 9 feb 2019]. 60 p. Disponible en:

http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/6770/Torres_ve.pdf?sequence=1&isAllowed=y

7. Gonzalez Segura F. Efecto del *Cucumis sativus* L. y/o atorvastatina sobre el perfil lipídico en *Rattus rattus var albinus* [tesis en Internet]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2017 [citada 11 feb 2019]. 36 p. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/9392>
8. Giraldo Bardalama L. “Efecto del Extracto Etanólico del Fruto de *Physalis peruviana* (“Aguaymanto”) sobre la Glucemia en Animales de Experimentación” [tesis en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017 [citada 12 feb 2019]. 57 p. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3667/Giraldo_bl.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Sarkodie J, Debrah P, Kitcher C, Frimpong-Manso S, Oppong E, Akoto G et al. Glucose-lowering Effect and Anti-inflammatory Activity of Aqueous Leaf Extract of *Taraxacum officinale* in Wistar Rats. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research [Internet]. 2019 jul [citado 3 set 2019]; 11(4): 250-8. Disponible en: 10.25258/phyto.11.4.3
10. Banda M. Assessing the Anti-Hyperglycemic and Antihyperlipidemic Effects of an Aqueous Extract of *Lannea edulis* in Alloxan-Induced Diabetic Rats [tesis en Internet]. Lusaka: Universidad de Zambia; 2018 [citada 15 feb 2019]. 52 p. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/e33a/71af451ee8e2a9febb87cb2eeb9dc7dc b468.pdf?_ga=2.98210327.909505236.1571707256-1660249443.1571707256
11. Onoja S, Udem S, Anaga A. Hypoglycemic, antidyslipidemic, hepatoprotective and antilipid peroxidation activities of hydromethanol leaf extract of *Helianthus annuus* in alloxan-induced diabetic rats. Trop J Pharm Res [Internet]. 2018 set [citado 16 feb 2019]; 17(9): 1817-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v17i9.20>

12. Weldekidan S. Evaluation of Antihyperglycemic Effect of *Moringa stenopetala* Aqueous Leaves Extract on Alloxan Induced Diabetic Rats [tesis en Internet]. Addis Ababa: Universidad de Addis Ababa; 2017 [citada 17 feb 2019]. 42 p. Disponible en: <http://etd.aau.edu.et/bitstream/handle/123456789/553/Samuel%20Weldekidan%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Ibitoye O, Uwazie J, Ajiboye T. Bioactivity-guided isolation of kaempferol as the antidiabetic principle from *Cucumis sativus* L. fruits [Internet]. 2017 nov [citado 19 feb 2019]; 42: 12479. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.12479>
14. Gopal S, Lakshmi M, Sharavana G, Sathaiah G, Sreerama Y, Baskaran V et al. Lactucaxanthin - a potential anti-diabetic carotenoid from lettuce (*Lactuca sativa*) inhibits α -amylase and α -glucosidase activity in vitro and in diabetic rats. *Food Funct* [Internet]. 2017 mar [citado 20 feb 2019]; 8(3): 1124-31. Disponible en: 10.1039/c6fo01655c
15. Melesie G. Evaluation of Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Aqueous and 80% Methanol Leaves Extracts of *Thymus schimperi* (Lamiaceae) in Mice [tesis en Internet]. Addis Ababa: Universidad de Addis Ababa; 2017 [citada 21 feb 2019]. 57 p. Disponible en: <http://etd.aau.edu.et/bitstream/handle/123456789/2812/Getu%20Melesie.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Toma A. Evaluation of Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antiglycation Effect of *Moringa stenopetala* (*Baker f*) *Cufodontis* leaves [tesis en Internet]. Addis Ababa: Universidad de Addis Ababa; 2018 [citada 23 feb 2019]. 85 p. Disponible en: <http://etd.aau.edu.et/bitstream/handle/123456789/2173/Alemayehu%20Toma.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

17. Godebo A. Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Leaves Extracts of *Psidium guajava* in Normoglycemic and Streptozotocin-Induced Diabetic Mice [tesis en Internet]. Addis Ababa: Universidad de Addis Ababa; 2017 [citada 24 feb 2019]. 28 p. Disponible en: <http://etd.aau.edu.et/bitstream/handle/123456789/2185/Amanuel%20Godebo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

18. Tella T. Investigation of Anti-Diabetic Properties of *Psidium guajava* Leaf in Streptozotocin Induced Diabetic Rats [tesis en Internet]. KwaZulu-Natal: Universidad de KwaZulu-Natal; 2019 [citada 25 feb 2019]. 126 p. Disponible en: https://researchspace.ukzn.ac.za/bitstream/handle/10413/13846/Tella_Toluwani_Adebayo_Jedidiah_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y

19. Hazarika I, Folitartha R, Ruhul H. Antidiabetic Property of Cucumis Sativus Aqueous Leaf Extracts in Alloxan Induced Type 2 Diabetic Rats. RRJoPC - STM Journals [Internet]. 2018 [citado 26 feb 2019]; 2(3): 28-33. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325082984_Antidiabetic_Property_of_Cucumis_Sativus_Aqueous_Leaf_Extracts_in_Alloxan_Induced_Type_2_Diabetic_Rats

20. Saidu A, Oibiokpa F, Olukotun I. Phytochemical screening and hypoglycemic effect of methanolic fruit pulp extract of *Cucumis sativus* in alloxan induced diabetic rats. Journal of Medicinal Plant Research [Internet]. 2017 [citado 27 feb 2019]; 8(39): 1173-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5897/JMPR2014.5506>

21. Khowala S, Verma D, Banik S. Biomolecules: (Introduction, Structure & Function) Carbohydrates [Internet]. Kolkata (IND): Drug Development and Biotechnology; 2008 [citado 28 feb 2019]. 144 p. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/200787272_Carbohydrates

22. Nantel G. Carbohydrates in human nutrition [Internet]. Food and Nutrition Division - FAO; 1999 [citado 2 mar 2019]. 5 p. Disponible en: <http://www.fao.org/3/X2650t/X2650t02.pdf>
23. Asif H, Akram M, Saeed T, Khan M, Akhtar N, Rehman R et al. Carbohydrates. International Research Journal of Biochemistry and Bioinformatics [Internet]. 2011 feb [citado 3 mar 2019]; 1(1): 1-5. Disponible en: <https://www.interesjournals.org/articles/carbohydrates.pdf>
24. Herrero M, Cifuentes A, Ibáñez E, Dolores del Castillo M. Advanced Analysis of Carbohydrates in Foods [Internet]. Madrid: Department of Food Analysis; 2009 [citado 4 mar 2019]. 52 p. Disponible en: <http://digital.csic.es/bitstream/10261/109484/4/ADVANCED%20ANALYSIS%20OF%20CARBOHYDRATES.pdf>
25. Wright M. Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Clinical Guidelines [Internet]. USA: The Academy of Dental Learning; 2012 [citado 6 mar 2019]. 83 p. Disponible en: <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>
26. Dean L, McEntyre J. The Genetic Landscape of Diabetes [Internet]. Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information; 2004 [citado 7 mar 2019]. 135 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/diabetes/pdf/>
27. Ozougwu J, Obimba K, Belonwu C, Unakalamba c. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Journal of Physiology and Pathophysiology [Internet]. 2013 set [citado 8 mar 2019]; 4(4): 46-57. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/312716171_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus
28. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of

- Diabetes. [Internet]. 2018 [citado 10 mar 2019]; 42: 10-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
29. Khatib O. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus [Internet]. (US): World Health Organization; 2006 [citado 11 mar 2019]. 80 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>
30. Atkinson M. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes [Internet]. (US): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012 [citado 12 mar 2019]. 19 p. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/11/a007641.long>
31. Genuth S, Palmer J, Nathan D. Classification and Diagnosis of Diabetes [Internet]. (USA): Diabetes in America, 3^{ra} Edition; 2015 [citado 14 mar 2019]. 39 p. Disponible en: https://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Strategic-Plans/Diabetes-in-America-3rd-Edition/DIA_Ch01.pdf?la=en&hash=539320CE2C85EEAAF7F8AA6869C248A1
32. Baynes H. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes and Metabolism [Internet]. 2015 [citado 15 mar 2019]; 6(5): 1-9. Disponible en: [10.4172/2155-6156.1000541](https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541)
33. National Diabetes Control Programme. National Clinical Guidelines for Management of Diabetes Mellitus [Internet]. Nairobi : Ministry of Public Health and Sanitation ; 2010 [citado 16 mar 2019]. 56 p. Disponible en: <https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/WDF09-436%20National%20Clinical%20Guidelines%20for%20Management%20of%20Diabetes%20Mellitus%20-%20Complete.pdf>
34. Patel P, Macerollo A. + abr [citado 18 mar 2019]; 81(7): 863-70. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2010/0401/p863.html>
35. Kaur J, Singh S, Vij J. Physiotherapy and Rehabilitation in the Management of Diabetes Mellitus : A Review. Indian J.Sci.Res [Internet]. 2015 [citado 19 mar 2019].

- 2019]; 6(2): 171-81. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303182927_Physiotherapy_and_rehabilitation_in_the_management_of_Diabetes_mellitus_A_Review
36. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú – Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública; 2016 [citado 20 mar 2019]. 64 p. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
37. Stubbs D, Levy N, Dhatariya K. Diabetes medication pharmacology. BJA Education [Internet]. 2017 Jun [citado 22 mar 2019]; 17(6): 198-207. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw075>
38. DeRuiter J. Overview of the Antidiabetic Agents [Internet]. (USA): Endocrine Pharmacotherapy Module, Spring; 2003 [citado 23 mar 2019]. 33 p. Disponible en: http://www.auburn.edu/~deruija/endo_diabetesoralagents.pdf
39. Dalama B, Mesa J. New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk. Crossing the Metabolic Border. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2016 [citado 25 mar 2019]; 1-10. Disponible en: [10.1016/j.rec.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.07.008)
40. Longo R. Understanding Oral Antidiabetic Agents. Diabetes Under Control [Internet]. 2010 feb [citado 26 mar 2019]; 110(2): 49-52. Disponible en: https://www.nursingcenter.com/upload/static/289204/d_1.pdf
41. Luna B. Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. American Family Physician [Internet]. 2001 may [citado 27 mar 2019]; 63(9): 1747-56. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2001/0501/p1747.html>
42. Pandarekandy S, Sreejesh P, Thampi B, Sreekumaran E. Hypoglycaemic Effect of Glibenclamide: A Critical Study on the Basis of Creatinine and Lipid Peroxidation Status of Streptozotocin-induced Diabetic Rat. Indian J Pharm Sci [Internet]. 2017 set [citado 29 mar 2019]; 79(5): 768-77. Disponible en:

https://pdfs.semanticscholar.org/304f/90d2719a403ee3ef311e851f62ac01b74e80.pdf?_ga=2.98483103.1870616198.1566262695-937949099.1566262695

43. Maher M, Mohamed E. In vitro and in vivo Evaluation of Glibenclamide using Surface Solid Dispersion (SSD) Approach. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* [Internet]. 2011 ene [citado 30 mar 2019]; 2(1): 51-62. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/333149525_In_vitro_and_in_vivo_Evaluation_of_Glibenclamide_using_Surface_Solid_Dispersion_SSD_Approach
44. L. Luzi, G. Pozza. Glibenclamide: an old drug with a novel mechanism of action?. *Acta Diabetol* [Internet]. 1997 nov [citado 4 abr 2019]; 34: 239-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs005920050081>
45. New Zealand Data Sheet. Daonil - glibenclamide [Internet]. New Zealand: Data Sheet; 2017 [citado 5 abr 2019]. 16 p. Disponible en : <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/d/Daoniltab.pdf>
46. Wolever T. Guidelines for the Nutritional Management of Diabetes Mellitus in the New millennium: A Position Statement by the Canadian Diabetes Association. *Canadian Journal of Diabetes Care* [Internet]. [citado 6 abr 2019]; 23(3): 56-69. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/nutritional_management_the_dm.pdf
47. Kajinuma H. Guidelines for Diet control in Diabetes Mellitus-Importance of Food Exchange Lists and Perspectives for the Future. *Asian Med. J.* [Internet]. 2001 [citado 8 abr 2019]; 44(2): 57-63. Disponible en: http://www.med.or.jp/english/pdf/2001_02/057_063.pdf

48. Steyn N, Mann J, Bennett P, Temple N. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition* [Internet]. 2004 feb [citado 9 abr 2019]; 7(1A): 147-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1079/PHN2003586>
49. Sievenpiper J. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018 [citado 10 abr 2019]; 42: S64-S79. Disponible en: <http://guidelines.diabetes.ca/docs/cpg/Ch11-Nutrition-Therapy.pdf>
50. Vijayalakshmi K, Selvaraj C. Medicinal Plants and their Phyto-Constituents with Potential Antidiabetic Activity - A Review. *Res. J. Biotech* [Internet]. 2018 may [citado 12 abr 2019]; 13(5): 92-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328731029_Medicinal_plants_and_their_phyto-constituents_with_potential_antidiabetic_activity_-_A_review_Research_Journal_of_Biotechnology13592-99
51. Sato Y. Physical Exercise for Diabetes Mellitus: The effective programs for treatment. *JMAJ* [Internet]. 2003 jul [citado 13 abr 2019]; 46(7): 314-20. Disponible en: http://www.med.or.jp/english/pdf/2003_07/314_320.pdf
52. Gaikwad S, Mohan G, Rani M. Phytochemicals for Diabetes Management. *Pharmaceutical Crops* [Internet]. 2014 [citado 14 abr 2019]; 5: 11-28. Disponible en: <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOPHARMCJ-5-11/>
53. Singh R. Phytochemicals in antidiabetic drug Discovery. *J. Biomed. Ther. Sci.* [Internet]. 2014 ene [citado 16 abr 2019]; 1(1): 1-33. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/311716149_Phytochemicals_in_antidiabetic_drug_discovery
54. Doughari J. Phytochemicals: Extraction Methods, Basic Structures and Mode of Action as Potential Chemotherapeutic Agents. *School of Pure and Applied Sciences* [Internet]. 2012 mar [citado 17 abr 2019]; 1: 1-32. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/221929467_Phytochemicals_Extract

tion_Methods_Basic_Structures_and_Mode_of_Action_as_Potential_Chemotherapeutic_Agents

55. Ingle K. Phytochemicals: Extraction methods, identification and detection of bioactive compounds from plant extracts. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* [Internet]. 2017 ene [citado 18 abr 2019]; 6(1): 32-6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/330578538_Phytochemicals_Extraction_methods_identification_and_detection_of_bioactive_compounds_from_plant_extracts
56. Tiwari P. Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia* [Internet]. 2011 ene [citado 20 abr 2019]; 1(1): 98-106. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Phytochemical-screening-and-Extraction%3A-A-Review-Tiwari-Kaur/979e9b8ddd64c0251740bd8ff2f65f3c9a1b3408>
57. Lock O. *Investigación Fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales*. 3ª ed. Lima: Fondo editorial PUCP; 2016. 287 p.
58. Banu K, Cathrine L. General Techniques Involved in Phytochemical Analysis. *IJARCS* [Internet]. 2015 abr [citado 23 abr 2019]; 2(4): 25-32. Disponible en: <https://www.arcjournals.org/pdfs/ijarcs/v2-i4/5.pdf>
59. Harborne J. *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis* [Internet]. Londres : Fakenham Press Limited; 1973 [citado 5 may 2019]. 271 p. Disponible en: 10.1007/978-94-009-5921-7
60. Plader W, Yukawa Y, Sugiura M, Malepszy S. The Complete Structure of the Cucumber (*Cucumis sativus* L.) Chloroplast Genome: Its Composition and Comparative Analysis. *Cellular & Molecular Biology Letters* [Internet]. 2007 jul [citado 7 may 2019]; 12: 584-94. Disponible en: 10.2478/s11658-007-0029-7
61. Rajasree S. Phytochemicals of Cucurbitaceae Family – A Review. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*

- [Internet]. 2015 dic [citado 8 may 2019]; 8(1): 113-23. Disponible en: <http://impactfactor.org/PDF/IJPPR/8/IJPPR,Vol8,Issue1,Article19.pdf>
62. Avinash T, Rai V. An ethanobotanical investigation of cucurbitaceae from South India: A review. *Journal of Medicinal Plants Studies* [Internet]. 2017 abr [citado 9 may 2019]; 5(3): 250-54. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/f80f/f7656353617de277a327216a6ca7e32744b9.pdf>
63. Cronquist, A. The evolution and classification of flowering plants. 2^a ed. New York: New York Botanical Garden; 1988. 555 p.
64. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. *Cucumis sativus* [Internet]. México: Sistema de Información de Organismos Vivos Modificados (SIOVM); 2005 [citado 11 may 2019]. 26 p. Disponible en: http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/bioseguridad/pdf/21650_sg7.pdf
65. Ruiz Espinosa L. "Evaluación de Cuatro Abonos Orgánicos en el Cultivo de Pepino Híbrido Thunder (*Cucumis sativus*), en el Barrio La Capilla, Parroquia El Tambo, Cantón" [tesis en Internet]. Loja: Universidad Nacional de Loja; 2011 [citada 12 may 2019]. 94 p. Disponible en: <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/5529>
66. Gruda N. Crop technologies : Cucumber. University of Bonn [Internet]. 2017 may [citado 13 may 2019]; 1(2): 287-99. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317042815_CROP_TECHNOLOGIES_Cucumber
67. Nichols Garden Nursery. Herbs, seeds and goods for the gardener cook [Internet]. Albania: NGN; [citado 15 may 2019]. 1 p. Disponible en: <https://www.nicholsgardennursery.com/store/avactis-images/u/Cucumber.pdf>
68. López Torres N. Determinación de la productividad de pepino (*Cucumis sativus* L.) con vermicompost y biofertilizante en invernadero [tesis en

- Internet]. Coahuila MX: Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro; 2017 [citada 17 may 2019]. 46 p. Disponible en: <http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/handle/123456789/42610>
69. Saeed H, Waheed A. A Review on Cucumber (*Cucumis Sativus*). International Journal of Technical Research & Science [Internet]. 2017 jul [citado 18 may 2019]; 2(6): 402-5. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328766087_A_review_on_cucumbe rcucumis_sativus
70. Kaushik U, Aeri V, Mir S. Cucurbitacins – An insight into medicinal leads from nature. Pharmacogn Rev [Internet]. 2015 ene [citado 20 may 2019]; 9(17): 12-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441156/>
71. Mukherjee P, Nema N, Maity N, Sarkar B. Phytochemical and therapeutic potential of cucumber. Fitoterapia 84 [Internet]. 2013 ene [citado 21 may 2019]; 227-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098877>
72. Zhou J. Encyclopedia of Traditional Chinese Medicines : Molecular Structures, Pharmacological Activities, Natural Sources and Applications [Internet]. Londres: Vol. 1- Springer; 2011 [citado 23 may 2019]. 327 p. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=PMsXJnUYTFkC&pg=PA522&lpg=PA522&dq=Elatericin+cucumis+sativus&source=bl&ots=bYG8dCgxDw&sig=Pd cg--aNzJVhbyklkXkZx0nHZuc&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwjU87LcqtzdAhWSwFkKHRQACrkQ6AEwC3oECAkQAQ#v=onepage&q=Elatericin%20cucumis%20sativus&f=false>
73. Tapia Muñoz J. La Familia Asteraceae [Internet]. Mérida MX: Centro de Investigación Científica de Yucatán; 2010 [citado 24 may 2019]. 3 p. Disponible en: https://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/

74. Shaheen S, Ahmad M, Haroon N, Khan F, Hussain R, Zafar M et al. Systematic and ethnopharmacognostic investigation of selected medicinal plants of family Asteraceae. *Afr. J. Pharm. Pharmacol* [Internet]. 2012 dic [citado 25 may 2019]; 6(46): 3184-94. Disponible en: [10.5897/AJPP12.1003](https://doi.org/10.5897/AJPP12.1003)
75. Japon Quintero J. Hojas Divulgadoras del Ministerio de Agricultura [Internet]. Madrid: Publicaciones de Extensión Agraria; [citado 27 may 2019]. 20 p. Disponible en: https://www.mapama.gob.es/ministerio/pags/biblioteca/hojas/hd_1977_10.pdf
76. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria. Modelo tecnológico para el cultivo de lechuga en el Oriente Antioqueño [Internet]. Mosquera COL: Ministerio de agricultura; 2014 [citado 2 jun 2019]. 154 p. Disponible en: <https://repository.agrosavia.co/handle/20.500.12324/13758>
77. PubChem [Internet]. Bethesda MD: USNLM; c2019. Centro Nacional de Información Biotecnológica; [citado 4 jun 2019]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281242#section=Top>
78. Tripathi V, Verma J. Different Models Used to Induce Diabetes: A Comprehensive Review. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2014 jun [citado 5 jun 2019]; 6(6): 29-32. Disponible en: <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol6Issue6/9694.pdf>
79. Al-awar A, Kupai K, Veszélka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 ago [citado 6 jun 2019]; 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993915/>
80. Sharma R, Dave V, Sharma S, Jain P, Yadav S. Experimental Models on Diabetes: A Comprehensive Review. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2013 [citado 8 jun 2019]; 4(1): 1-8. Disponible en: <https://www.arjournals.org/index.php/ijaps/article/view/980>

81. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2008 feb [citado 10 jun 2019]; 51(2): 216-26. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-007-0886-7>
82. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res* [Internet]. 2001 [citado 13 jun 2019]; 50: 536-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314>
83. Medical Subject Headings [Internet]. Bethesda MD: USNLM; c2019. Centro Nacional de Información Biotecnológica; [citado 14 jun 2019]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
84. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. México. Ed. Mc Graw Hill; 1997.
85. Organización Mundial de la Salud. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio [Internet]. 3ª ed. Ginebra: Ediciones OMS; 2005 [citado 15 jun 2019]. 210 p. Disponible en: https://www.who.int/topics/medical_waste/manual_bioseguridad_laboratorio.pdf
86. Rodríguez Lión M, Fernández del Pozo de Salamanca M, Zaragoza García F. Principios activos de origen natural: Flavonoides. Industria Farmacéutica. Madrid, 1998; sep - oct: 87-92.
87. Randerath K. Cromatografía de capa fina. Enciclopedia de la Química Industrial. Tomo VIII. 1ª ed. Bilbao: Editorial Urno; 1969. 291 p.
88. Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos. Acute Oral Toxicity: Up and Down Procedure (Test N° 425) [Internet]. París: OECD Publicación; 2008. [citado 19 jun 2019]. 27 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>

89. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A, Cisneros R. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón [Internet]. Lima: Direccion General de Medicamentos, Insumos y Drogas; 2008. [citado 21 jun 2019]. 52 p. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/117>
90. Roche Diabetes Care. User's Manual : Blood Glucose Meter (ACCU-CHEK® Active) [Internet]. Mannheim ALE: Roche Diabetes Care GmbH; 2016 [citado 22 jun 2019]. 65 p. Disponible en: <https://www.accu-chek.in/meter-systems/active-0/support>
91. Gopalakrishnan S, Kalaiarasi T. Comparative Phytochemical Screening of the Fruits of *Cucumis trigonus* Roxb. and *Cucumis sativus* Linn. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2014 abr [citado 23 jun 2019]; 3(4): 1455-68. Disponible en: <https://www.wjpps.com/download/article/1397788606.pdf>
92. Jassim A, Farhan S, Noori O. Identification of Dandelion (*Taraxacum officinale*) Leaves Components and Study Its Extracts Effect on Different Microorganisms. Journal of Al-Nahrain University [Internet]. 2012 sep [citado 25 jun 2019]; 15(3): 7-14. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4f1c/53c486b62f6888a48bff38700fc0d6b16437.pdf>
93. Ngibad K. Phytochemical Screening of Sunflower Leaf (*Helianthus annuus*) and Anting-Anting (*Acalypha indica* Linn) Plant Ethanol Extract. Borneo Journal of Pharmacy [Internet]. 2019 may [citado 29 jun 2019]; 2(1): 24-30. Disponible en: <http://journal.umpalangkaraya.ac.id/index.php/bjop>
94. Sharmin R, Khan M, Akhter M, Alim A, Islam M, Anisuzzaman A et al. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Cucumber, White Pumpkin and Ridge Gourd in Alloxan Induced Diabetic Rats. Journal of Scientific Research [Internet]. 2013 ene [citado 3 jul 2019]; 5(1): 161-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3329/jsr.v5i1.10252>

95. Karthiyayini T, Kumar R, Kumar K, Sahu R, Roy A. Evaluation of antidiabetic and hypolipidemic effect of *Cucumis sativus* fruit in streptozotocin-induced-diabetic rats. Biomed & Pharmacol J [Internet]. 2009 dic [citado 4 jul 2019]; 2(2): 351-55. Disponible en: <http://biomedpharmajournal.org/download/11479>
96. Minaiyan M, Zolfaghari B, Kamal A. Effect of Hydroalcoholic and Buthanolic Extract of *Cucumis sativus* Seeds on Blood Glucose Level of Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Iran J Basic Med Sci [Internet]. 2011 set [citado 6 jul 2019]; 14(5): 436-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493930>
97. Costa T, Santos de Melo C, Mendes de Freitas R. In vitro evaluation of antioxidant, anxiolytic and antidepressant-like effects of the *Bellis perennis* extract. Braz. J. Pharmacogn [Internet]. 2012 set [citado 7 jul 2019]; 22(5): 1044-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102695X2012005000082>

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE <i>Cucumis sativus</i> L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE <i>Lactuca sativa</i> L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”						
PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPOTESIS GENERAL	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES			METODOLOGIA
			VARIABLE INDEPENDIENTE	DIMENSION	INDICADORES	
¿El extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos?	Determinar si el extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.	El extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) tiene efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.	Extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga)	Fitoquímica	<ul style="list-style-type: none"> • MARCHA FITOQUIMICA • CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (TLC) 	DISEÑO: Experimental TIPO: Longitudinal NIVEL: Cuantitativo Aplicado
PROBLEMAS ESPECIFICOS	OBJETIVOS ESPECIFICOS	HIPOTESIS ESPECIFICAS	VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSION	INDICADORES	
1. ¿Existen metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga)?	1. Determinar los metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga).	1. Existen algunos metabolitos secundarios con mayor presencia en el extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga).	Efecto hipoglucemiante	Farmacológica	DETERMINACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE <ul style="list-style-type: none"> • TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES, COMPARADOS CON TRATAMIENTO CONTROL NEGATIVO : 	POBLACION: 36 ratones albinos Holtzman - 120 gr a 170 g

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

<p>2. ¿Existe una dosis del extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) que posee mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos?</p>	<p>2. Determinar la dosis del extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) que posee mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.</p>	<p>2. Existe una dosis del extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) con mayor efecto hipoglucemiante, en ratones albinos diabéticos.</p>			<ul style="list-style-type: none"> - Extracto etanólico 300 mg/kg - Extracto etanólico 600 mg/kg - Extracto etanólico 900 mg/kg - Agua destilada 10 mg/kg <p>• TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES, COMPARADOS ENTRE SI :</p>	<p>MUESTRA:</p> <p>6 ratones albinos Holtzman - por grupo de estudio</p> <p>TECNICA DE OBTENCION DE DATOS:</p> <p>Medición de glucemia en ayunas por fotometría de reflectancia.</p>
<p>3. ¿El extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) presenta mayor efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida, en ratones albinos diabéticos?</p>	<p>3. Determinar si el extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) presenta mayor efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida, en ratones albinos diabéticos.</p>	<p>3. El extracto etanólico del fruto de <i>Cucumis sativus</i> L. (pepinillo) y hojas de <i>Lactuca sativa</i> L. (lechuga) tiene mayor efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida, en ratones albinos diabéticos.</p>			<ul style="list-style-type: none"> - Extracto etanólico 300 mg/kg - Extracto etanólico 600 mg/kg - Extracto etanólico 900 mg/kg <p>• TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES, COMPARADOS CON TRATAMIENTO CONTROL ESTANDAR</p>	<p>TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS:</p> <p>Observación estructurada</p> <p>INSTRUMENTO:</p> <p>Ficha de observación Ad-hoc, para cada experimento</p> <p>PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Software SPSS Versión 25

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

					<ul style="list-style-type: none">- Extracto etanólico 300 mg/kg- Extracto etanólico 600 mg/kg- Extracto etanólico 900 mg/kg- Glibenclamida (0.8 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none">• (ANOVA), post-hoc de Tukey HSD
--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 2. TESTIMONIO FOTOGRAFICO

a. Tratamiento del Material Vegetal

➤ Selección y Pesado



➤ Limpieza y Desinfección



➤ **Fraccionamiento**



➤ **Secado**



➤ Molienda



➤ **Extracción y Maceración**



➤ Filtrado



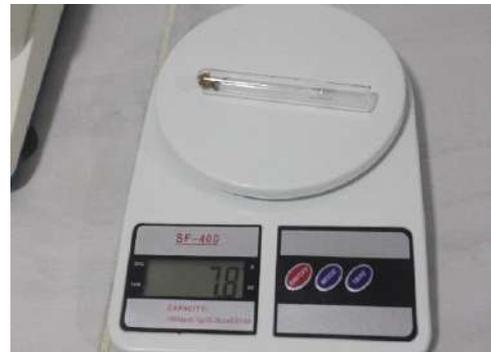
➤ **Concentrado**



➤ **Conservación**



b. Prueba de Solubilidad

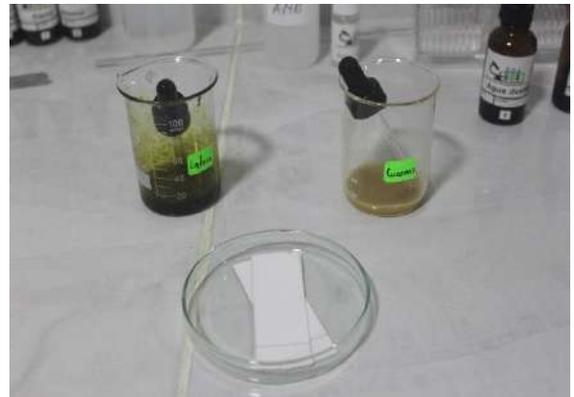


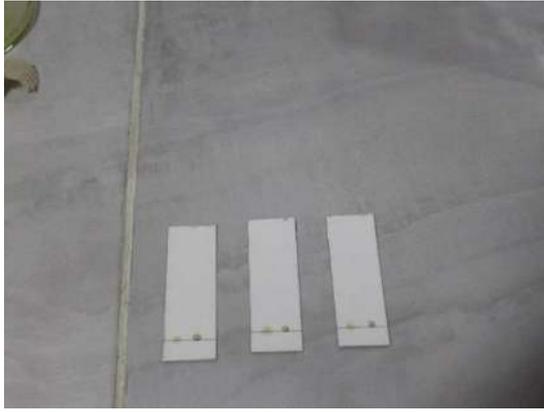


c. Marcha Fitoquímica



d. Cromatografía en Capa Fina





e. Determinación del Efecto Hipoglucemiante

➤ Materiales, Instrumentos y Equipos



➤ **Animales Experimentales y Protocolo de Estudio**



➤ **Agrupación de Animales Experimentales**



➤ **Determinación del Peso Corporal**





➤ **Medición de Glucemia Basal, Previa a la Inducción**



➤ **Dosificación y Administración de Aloxano Monohidrato**





➤ **Preparación de Tratamientos Control y Experimentales**





➤ **Administración de Tratamientos Control y Experimentales**





f. Valores del Nivel de Glucemia al Día 21, de los Grupos Tratamientos Control y Experimentales

- **Tratamiento Control Normal (Agua destilada - 10 ml / kg)**



- **Tratamiento Control Negativo (Agua destilada - 10 ml / kg)**



- **Tratamiento Control Estándar (Glibenclamida - 0.8 mg / kg)**



- **Tratamiento Experimental (Extracto Etanólico - 300 mg / kg)**



- **Tratamiento Experimental (Extracto Etanólico - 600 mg / kg)**



- **Tratamiento Experimental (Extracto Etanólico - 900 mg / kg)**



ANEXO 3. DETERMINACION TAXONOMICA DE *Cucumis sativus* L. (Pepinillo) Y *Lactuca sativa* L. (Lechuga)



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

CONSTANCIA N°460 -USM-2018

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta completa), recibida de **LUIS MANUEL CHIARA AVELLANEDA**, estudiante de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica; ha sido estudiada y clasificada como ***Cucumis sativus* L.**; y tiene la siguiente posición taxonómica; según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: DILLENIIDAE

ORDEN: VIOLALES

FAMILIA: CUCURBITACEAE

GENERO: Cucumis

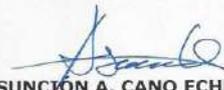
ESPECIE: *Cucumis sativus* L.

Nombre vulgar: "pepinillo"
Determinado por Mag. Asunción Cano Echevarría

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 12 de diciembre de 2018




Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ACE/ddb



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

CONSTANCIA N° 454-USM-2018

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (hojas), recibida de **Luis Manuel CHIARA AVELLANEDA**, estudiante de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica, ha sido estudiada y clasificada como: *Lactuca sativa L.* y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1981):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

GENERO: *Lactuca*

ESPECIE *Lactuca sativa L.*

Nombre vulgar: "Lechuga".

Determinado por: Mg. Hamilton Beltrán Santiago.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 06 de diciembre de 2018



MAG. ASUNCIÓN A. CAÑO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ACE/ddb

ANEXO 4. VALIDACION DE INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS



Universidad
Inca Garcilaso de la Vega
Nuevos Tiempos - Nuevas Ideas

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

1.1.- Apellido y nombres del experto: MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA
 1.2.- Cargo e institución donde labora: UFGV
 1.3.- título profesional: QUIMICO FARMACEUTICO, registro colegio profesional... 132
 1.4.- Grado académico: DOCTOR mención SALUD PUBLICA
 1.5.- Nombre de instrumento: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	El instrumento está formulado con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.					X
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.				X	
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					X
6.- Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención .				X	
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.					X
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
Total parcial						
Total = 47						

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: APLICABLE

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 4.7

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar

Rosa Danitza Moyano Legua

Firma del Experto
 B.R.A S.-P. MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC PRUEBA DE SOLUBILIDAD

"EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS"

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE <i>Cucumis sativus</i> L. (PEPINILLO)			
N°	Solventes	Identificación	Resultado
1.	Ciclo Hexano		
2.	Diclorometano		
3.	Cloroformo		
4.	Butanol		
5.	Acetato de Etilo		
6.	Propanol		
7.	Etanol 96°		
8.	Metanol		
9.	Agua destilada		

Leyenda:

(-) : Insoluble.

(++) : Soluble.

(+) : Poco Soluble.

(+++): Muy Soluble.

DRA S.P. MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA
CODIGO K141 CDFP 132
Dra. J.



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC PRUEBA DE SOLUBILIDAD

"EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS"

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE <i>Lactuca sativa</i> L. (LECHUGA)			
N°	Solventes	Identificación	Resultado
1.	Ciclo Hexano		
2.	Diclorometano		
3.	Cloroformo		
4.	Butanol		
5.	Acetato de Etilo		
6.	Propanol		
7.	Etanol 96°		
8.	Metanol		
9.	Agua destilada		

Leyenda:

(-) : Insoluble.

(++) : Soluble.

(+) : Poco Soluble.

(+++): Muy Soluble.

DRA S.P. MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA
CODIGO K141 C.O.F.P 132

Dra. Moyano



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC MARCHA FITOQUIMICA

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

MARCHA FITOQUÍMICA DEL PEPINILLO (<i>Cucumis sativus</i> L.)				
Nº	Metabolitos Primarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	CARBOHIDRATOS	Molish		
2.	AZUCARES REDUCTORES	Fehling A y Fehling B		
3.	ALMIDON	Lugol		
4.	AMINOÁCIDOS	Ninhidrina		
Nº	Metabolitos Secundarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	ALCALOIDES	Mayer		
		Wagner		
		Dragendorff		
		Sonneschein		
2.	COMPUESTOS FENÓLICOS	FeCl ₃ 1%		
3.	FLAVONOIDES	Shinoda		
4.	TANINOS	Gelatina - Sal		
5.	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Bortranger (NaOH 5%)		
6.	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard		

DRA S P MOYANO LEON, ROSA DANITZA
COBIO K141 CO.F.P 132

7.	SAPONINAS	Espuma		
----	-----------	--------	--	--

Leyenda:

(-) : La coloración o precipitado no se evidencia. (++) : La coloración o precipitado se evidencia moderadamente.
(+) : La coloración o precipitado se evidencia poco. (+++) : La coloración o precipitado se evidencia notablemente

DRA MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA
CODIGO 144 C.B. FP. 132

Rosa Danitza Moyano Legua



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC MARCHA FITOQUIMICA

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

MARCHA FITOQUÍMICA DE LA LECHUGA (<i>Lactuca sativa</i> L.)				
Nº	Metabolitos Primarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	CARBOHIDRATOS	Molish		
2.	AZUCARES REDUCTORES	Fehling A y Fehling B		
3.	ALMIDON	Lugol		
4.	AMINOÁCIDOS	Ninhidrina		
Nº	Metabolitos Secundarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	ALCALOIDES	Mayer		
		Wagner		
		Dragendorff		
		Sonneschein		
2.	COMPUESTOS FENÓLICOS	FeCl ₃ 1%		
3.	TANINOS	Gelatina - Sal		
4.	FLAVONOIDES	Shinoda		
5.	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Bortranger (NaOH 10%)		
6.	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard		

7.	SAPONINAS	Espuma		
----	-----------	--------	--	--

Leyenda:
(-) : La coloración o precipitado no se evidencia. (++) : La coloración o precipitado se evidencia moderadamente.
(+) : La coloración o precipitado se evidencia poco. (+++) : La coloración o precipitado se evidencia notablemente

DRA S.P. MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA
CÓDIGO 141 C.O.F.P. 132
Rosa Danitza



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC

"EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS"

INTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

N°	GRUPO	Tratamiento (mg/Kg)	Administración de tratamientos control y experimentales				% de Reducción al día 21	% de Normalización de nivel glucémico al día 21
			Nivel de Glucemia (mg/Kg)					
			Día 0	Día 7	Día 14	Día 21		
1	Control Normal	Agua destilada (10 ml/Kg)						
2	Control Negativo	Agua destilada (10 ml/Kg)						
3	Control Positivo	Glibenclamida (0,8 mg/Kg)						
4	Experimental A	Extracto etanólico (300 mg/kg)						
5	Experimental B	Extracto etanólico (600 mg/kg)						
6	Experimental C	Extracto etanólico (900 mg/kg)						

DRASP. MOYANO LEGUA, ROSA DANITZA
CODIGO 141 COFP. 132
Prof D



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC

"EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS"

INTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE TOXICIDAD ORAL AGUDA					
Nombre del Grupo	Tratamiento y Dosis	N° de unidades muestrales	Cambios en el comportamiento general y otras actividades físicas observadas		Número de muertes totales a los 7 días
			Dentro de las 24 h iniciales	Dentro de los 7 días	
Experimental	Extracto etanólico (3000 mg/Kg)				

DRA S.P. MOYANO LEIVA, ROSA DANITZA
CODIGO : 141 C.O.F 132
Dusp D.



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

1.1.- Apellido y nombres del experto: Flores López, Oscar
 1.2.- Cargo e institución donde labore: U.I.G.V
 1.3.- título profesional: Maestro Q.F.: registro colegio profesional: 1919
 1.4.- Grado académico: Maestro mención Investigación y Docencia
 1.5.- Nombre de instrumento: Fichas Recolección de Datos

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	El instrumento está formulado con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.					X
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.				X	
4.-Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					X
6.- Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención .					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.					X
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.				X	
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
	Total parcial					
	Total <u>48</u>					

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: Aplicable

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 4.8

Firma del Experto

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC PRUEBA DE SOLUBILIDAD

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE <i>Cucumis sativus</i> L. (PEPINILLO)			
N°	Solventes	Identificación	Resultado
1.	Ciclo Hexano		
2.	Diclorometano		
3.	Cloroformo		
4.	Butanol		
5.	Acetato de Etilo		
6.	Propanol		
7.	Etanol 96°		
8.	Metanol		
9.	Agua destilada		

Leyenda:

(-) : Insoluble.

(++) : Soluble.

(+) : Poco Soluble.

(+++): Muy Soluble.

Mg. Flores Lopez, OSCAR
Codigo. 1394. C.Q.F.P. 19190
RUF



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC PRUEBA DE SOLUBILIDAD

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE <i>Lactuca sativa</i> L. (LECHUGA)			
N°	Solventes	Identificación	Resultado
1.	Ciclo Hexano		
2.	Diclorometano		
3.	Cloroformo		
4.	Butanol		
5.	Acetato de Etilo		
6.	Propanol		
7.	Etanol 96°		
8.	Metanol		
9.	Agua destilada		

Leyenda:

(-) : Insoluble.

(++) : Soluble.

(+) : Poco Soluble.

(+++): Muy Soluble.

Mg. Flores López, OSCAR
5394 C.Q.F.P. 19190



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC MARCHA FITOQUIMICA

"EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS"

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

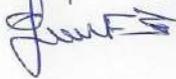
Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

MARCHA FITOQUIMICA DEL PEPINILLO (<i>Cucumis sativus</i> L.)				
Nº	Metabolitos Primarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	CARBOHIDRATOS	Molish		
2.	AZUCARES REDUCTORES	Fehling A y Fehling B		
3.	ALMIDON	Lugol		
4.	AMINOÁCIDOS	Ninhidrina		
Nº	Metabolitos Secundarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	ALCALOIDES	Mayer		
		Wagner		
		Dragendorff		
		Sonneschein		
2.	COMPUESTOS FENÓLICOS	FeCl ₃ 1%		
3.	FLAVONOIDES	Shinoda		
4.	TANINOS	Gelatina - Sal		
5.	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Bortranger (NaOH 5%)		
6.	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard		

Mg. Flores López, OSCAR
Codigo. 5394 C.O.F.P. 19190
Rueda

7.	SAPONINAS	Espuma		
----	-----------	--------	--	--

Leyenda:
 (-) : La coloración o precipitado no se evidencia. (++) : La coloración o precipitado se evidencia moderadamente.
 (+) : La coloración o precipitado se evidencia poco. (+++) : La coloración o precipitado se evidencia notablemente

Mg. Flores López, gran
 1394, C.O.F.P. 19190




FICHA DE OBSERVACION AD-HOC MARCHA FITOQUIMICA

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

MARCHA FITOQUÍMICA DE LA LECHUGA (<i>Lactuca sativa</i> L.)				
Nº	Metabolitos Primarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	CARBOHIDRATOS	Molish		
2.	AZUCARES REDUCTORES	Fehling A y Fehling B		
3.	ALMIDON	Lugol		
4.	AMINOÁCIDOS	Ninhidrina		
Nº	Metabolitos Secundarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	ALCALOIDES	Mayer		
		Wagner		
		Dragendorff		
		Sonneschein		
2.	COMPUESTOS FENÓLICOS	FeCl ₃ 1%		
3.	TANINOS	Gelatina - Sal		
4.	FLAVONOIDES	Shinoda		
5.	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Bortranger (NaOH 10%)		
6.	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard		

Mg. Flores López, OSCAR
394 C.Q.F.P. 19190
Julia

7.	SAPONINAS	Espuma		
----	-----------	--------	--	--

Leyenda:
 (-) : La coloración o precipitado no se evidencia. (++) : La coloración o precipitado se evidencia moderadamente.
 (+) : La coloración o precipitado se evidencia poco. (+++) : La coloración o precipitado se evidencia notablemente

Mg. Flores Lorey Osear
 S.394 C. Q. I. F. P. 19190
 J. J. J.



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

N°	GRUPO	Tratamiento (mg/Kg)	Administración de tratamientos control y experimentales				% de Reducción al día 21	% de Normalización de nivel glucémico al día 21
			Nivel de Glucemia (mg/Kg)					
			Día 0	Día 7	Día 14	Día 21		
1	Control Normal	Agua destilada (10 ml/Kg)						
2	Control Negativo	Agua destilada (10 ml/Kg)						
3	Control Positivo	Glibenclamida (0,8 mg/Kg)						
4	Experimental A	Extracto etanólico (300 mg/kg)						
5	Experimental B	Extracto etanólico (600 mg/kg)						
6	Experimental C	Extracto etanólico (900 mg/kg)						

Mg. Flores López, Oscar
5394. C.O.F.P. 19190



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC

"EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS"

INTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE TOXICIDAD ORAL AGUDA					
Nombre del Grupo	Tratamiento y Dosis	Nº de unidades muestrales	Cambios en el comportamiento general y otras actividades físicas observadas		Número de muertes totales a los 7 días
			Dentro de las 24 h iniciales	Dentro de los 7 días	
Experimental	Extracto etanólico (3000 mg/Kg)				

Mg. Q.F. Flores López Oscar
2394. C.Q.F.P 19190



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

1.1.- Apellido y nombres del experto: PINEDA PEREZ, NEUMAN MARIO
 1.2.- Cargo e institución donde labora: U.C.G.V.
 1.3.- título profesional: MAGISTER-Q.F. registro colegio profesional: 18130
 1.4.- Grado académico: MAGISTER mención INVESTIGACION Y DOCENCIA
 1.5.- Nombre de instrumento: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTAJÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	El instrumento está formulado con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.					X
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.				X	
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
6.- Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención .				X	
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.					X
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.				X	
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.				X	
	Total parcial					
	Total					45

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: APLICABLE

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 4.5

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar

Firma del Experto:



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC PRUEBA DE SOLUBILIDAD

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE <i>Cucumis sativus</i> L. (PEPINILLO)			
N°	Solventes	Identificación	Resultado
1.	Ciclo Hexano		
2.	Diclorometano		
3.	Cloroformo		
4.	Butanol		
5.	Acetato de Etilo		
6.	Propanol		
7.	Etanol 96°		
8.	Metanol		
9.	Agua destilada		

Leyenda:

(-) : Insoluble.

(++) : Soluble.

(+) : Poco Soluble.

(+++): Muy Soluble.

Mario Torres
18130

Mario Torres



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC PRUEBA DE SOLUBILIDAD

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE <i>Lactuca sativa</i> L. (LECHUGA)			
N°	Solventes	Identificación	Resultado
1.	Ciclo Hexano		
2.	Diclorometano		
3.	Cloroformo		
4.	Butanol		
5.	Acetato de Etilo		
6.	Propanol		
7.	Etanol 96°		
8.	Metanol		
9.	Agua destilada		

Leyenda:

(-) : Insoluble.

(++) : Soluble.

(+) : Poco Soluble.

(+++): Muy Soluble.


18130



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC MARCHA FITOQUIMICA

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

MARCHA FITOQUÍMICA DEL PEPINILLO (<i>Cucumis sativus</i> L.)				
Nº	Metabolitos Primarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	CARBOHIDRATOS	Molish		
2.	AZUCARES REDUCTORES	Fehling A y Fehling B		
3.	ALMIDON	Lugol		
4.	AMINOÁCIDOS	Ninhidrina		
Nº	Metabolitos Secundarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	ALCALOIDES	Mayer		
		Wagner		
		Dragendorff		
		Sonneschein		
2.	COMPUESTOS FENÓLICOS	FeCl ₃ 1%		
3.	FLAVONOIDES	Shinoda		
4.	TANINOS	Gelatina - Sal		
5.	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Bortranger (NaOH 5%)		
6.	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard		

7.	SAPONINAS	Espuma		
----	-----------	--------	--	--

Leyenda:
(-) : La coloración o precipitado no se evidencia. (++) : La coloración o precipitado se evidencia moderadamente.
(+) : La coloración o precipitado se evidencia poco. (+++) : La coloración o precipitado se evidencia notablemente

M. [Signature]
18/30



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC MARCHA FITOQUIMICA

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

MARCHA FITOQUÍMICA DE LA LECHUGA (<i>Lactuca sativa</i> L.)				
Nº	Metabolitos Primarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	CARBOHIDRATOS	Molish		
2.	AZUCARES REDUCTORES	Fehling A y Fehling B		
3.	ALMIDON	Lugol		
4.	AMINOÁCIDOS	Ninhidrina		
Nº	Metabolitos Secundarios	Prueba de identificación	Reacción Positiva	Resultado
1.	ALCALOIDES	Mayer		
		Wagner		
		Dragendorff		
		Sonneschein		
2.	COMPUESTOS FENÓLICOS	FeCl ₃ 1%		
3.	TANINOS	Gelatina - Sal		
4.	FLAVONOIDES	Shinoda		
5.	ANTRAQUINONAS, NAFTOQUINONAS	Bortranger (NaOH 10%)		
6.	ESTEROIDES	Liebermann-Burchard		

7.	SAPONINAS	Espuma		
----	-----------	--------	--	--

Leyenda:
(-) : La coloración o precipitado no se evidencia. (++) : La coloración o precipitado se evidencia moderadamente.
(+) : La coloración o precipitado se evidencia poco. (+++) : La coloración o precipitado se evidencia notablemente.



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

N°	GRUPO	Tratamiento (mg/Kg)	Administración de tratamientos control y experimentales				% de Reducción al día 21	% de Normalización de nivel glucémico al día 21
			Nivel de Glucemia (mg/Kg)					
			Día 0	Día 7	Día 14	Día 21		
1	Control Normal	Agua destilada (10 ml/Kg)						
2	Control Negativo	Agua destilada (10 ml/Kg)						
3	Control Positivo	Glibenclamida (0,8 mg/Kg)						
4	Experimental A	Extracto etanólico (300 mg/kg)						
5	Experimental B	Extracto etanólico (600 mg/kg)						
6	Experimental C	Extracto etanólico (900 mg/kg)						


18/30



FICHA DE OBSERVACION AD-HOC

“EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO DE *Cucumis sativus* L. (PEPINILLO) Y HOJAS DE *Lactuca sativa* L. (LECHUGA) EN RATONES ALBINOS DIABETICOS”

INTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.

Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.

Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.

En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea

PRUEBA DE TOXICIDAD ORAL AGUDA					
Nombre del Grupo	Tratamiento y Dosis	Nº de unidades muestrales	Cambios en el comportamiento general y otras actividades físicas observadas		Número de muertes totales a los 7 días
			Dentro de las 24 h iniciales	Dentro de los 7 días	
Experimental	Extracto etanólico (3000 mg/Kg)				

M. A. O. V. / 10/30