

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
ESCUELA DE POSTGRADO
MAESTRÍA EN FISIOPATOLOGÍA**



**EFFECTO DEL *MORUS nigra* (MORAL) EN LA GLICEMIA
EXPERIMENTALMENTE INDUCIDA EN RATAS
ALBINAS *RATTUS NOVERGICUS* VARIEDAD
SPRAGUE DAWLEY, AÑO 2019**

TESIS

PRESENTADO POR:

BR. JUAN CARLOS EFRAIN CERVANTES ZEGARRA

ASESOR:

DR. RICARDO ERNESTO ORTIZ FAUCHEUX

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:

MAGISTER EN FISIOPATOLOGÍA

TACNA – PERÚ

2021

AGRADECIMIENTO

A Dios, quien guía y bendice nuestros planes y proyectos.

A la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, en cuyos ambientes se desarrolló el trabajo de investigación

Al Dr. Ricardo Ortiz Faucheux por su asesoramiento en la ejecución de la investigación.

Al personal del Laboratorio del Bioterio y al personal del Instituto de Investigación, Producción y Extensión Agraria de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, por su predisposición durante la ejecución del proyecto.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, por el uso de las instalaciones del Laboratorio Escuela de Farmacia y Bioquímica.

Al Centro de Atención de Medicina Complementaria (CAMEC) de la Red Asistencial EsSalud. Tacna

A la unidad de Post Grado de la Universidad Privada de Tacna, por todo el apoyo logístico y administrativo para poder sustentar el trabajo de Investigación

DEDICATORIA

A Dios por ser mi guía, protección y fuente de sabiduría.

A mis hijos, nietos, a mis hermanos, a mi mamá Angelita y a la mamá Chela, a mi finada esposa Rosita que desde el cielo me da protección y fuerza para salir adelante.

A todos mis amigos en especial a mi asesor Dr. Ricardo Ortiz Faucheux, un gran profesional.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	ii
DEDICATORIA	iii
ÍNDICE	iv
ÍNDICE DE TABLAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	i x
RESUMEN	x
ABSTRACT	xii
INTRODUCCIÓN.....	14
CAPITULO I EL PROBLEMA.....	15
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	15
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	16
1.2.1 Interrogante principal.....	16
1.2.2 Interrogante específicas.....	16
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:	17
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
1.4.1 Objetivo general:	18
1.4.2 Objetivos específicos:	18
CAPITULO II MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
2.2 BASES TEÓRICAS.....	21
2.2.1 Planta medicinal <i>Morus nigra</i>	21
2.2.2 Glicemia	25
2.2.3 Diabetes mellitus	27
2.2.4 Diabetes Experimental	49
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS	50
2.3.1 Prediabetes.	50
2.3.2 Hipoglucemia	51

2.3.3 Síntomas de hipoglucemia	51
2.3.4 Cuadro clínico de la crisis hiperglucémica	51
2.3.5 Estado hiperosmolar hiperglicémico (EHHNC)	51
2.3.6 Cetoacidosis	52
2.3.7 Cetoacidosis Diabética	52
2.3.8 Glucogenólisis	52
2.3.9 Glucogénesis	52
2.3.10 Neoglucogénesis.....	52
2.3.11 Síndrome metabólico (SM)	53
2.3.12 Sobrepeso y obesidad	53
2.3.13 2.3.14 Obesidad abdominal	53
2.3.14 Metas de control cardiometabólico	53
2.3.15 Etnia	53
2.3.16 Edad	53
2.3.17 Dislipidemia	54
2.3.18 Historia de enfermedad cardiovascular	54
2.3.19 Hipertensión Arterial	54
2.3.20 Antecedente familiar de diabetes mellitus	54
2.3.21 Sedentarismo	54
2.3.22 Inadecuados hábitos alimentarios.....	54
2.3.23 Antecedentes obstétricos de Diabetes gestacional.....	54
2.3.24 Antecedente de hijos macrosómicos.....	54
2.3.25 Antecedente de bajo peso al nacer	54
2.3.26 Acantosis nigricans	54
2.3.27 Síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).....	55
2.3.28 Péptido C	55
2.3.29 Insulina.	55
2.3.30 Insulinopatías	55
2.3.31 Retinopatía Diabética.	55
2.3.32 Nefropatía Diabética	56

2.3.33 Neuropatía Diabética	56
2.3.34 Enfermedad macrovascular	56
2.3.35 Pie diabético	56
2.3.36 Glucosa postprandial en plasma/suero venoso	57
2.3.37 Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	57
2.3.38 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)	57
2.3.39 Análisis de gases arteriales (AGA) y electrolitos en sangre	57
2.3.40 Actividad PPAR gamma, hipertensión arterial y riñón	57
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	58
3.1 HIPOTESIS	58
3.1.1 Hipótesis general	58
3.1.2 Hipótesis Específica	58
3.2 VARIABLES	58
3.2.1 Identificación de la variable independiente	58
3.2.2 Identificación de la variable dependiente	59
3.3 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	59
3.4 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	59
3.5 AMBITO Y TIEMPO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN	59
3.6 POBLACIÓN Y MUESTRA	59
3.6.1 Unidad de estudio	59
3.6.2 Población	59
3.6.3 Muestra	60
3.6.4 Criterios de Inclusión para el estudio	60
3.6.5 Criterios de Exclusión del estudio	60
3.7 PROCEDIMIENTO, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	60
3.7.1 Procedimiento.....	60
3.7.2 Técnicas	60
3.7.3 Instrumentos	68
CAPÍTULO IV RESULTADOS	71

4.1 DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE CAMPO	71
4.2 DISEÑO DE LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	72
4.3 RESULTADOS	73
4.4 PRUEBA ESTADÍSTICA	88
4.5 COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS (DISCUSIÓN)	100
CAPITULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	104
5.1 CONCLUSIONES	104
5.2 RECOMENDACIONES	105
BIBLIOGRAFÍA	106
ANEXOS	111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas de la diabetes	28
Tabla 2. Tipos de diabetes	31
Tabla 3. Tipos de Insulinas*	38
Tabla 4. Fármacos orales para el tratamiento de la DM aprobados por la FDA...	41
Tabla 5. Test de Levene: Homocedasticidad	72
Tabla 6. Varianza del efecto hipoglicemiante entre los grupos A,B,C,y D.....	74
Tabla 7. Valores promedio y desviación estándar de la glicemia del grupo “D”...	75
Tabla 8. Comparaciones múltiples para observar específicamente donde están las Varianzas Basal (Prueba Post Hoc Tukey)	80
Tabla 9. Dia 1 (Kruskal-Wallis comparación multiple).....	81
Tabla 10. Dia 5 (Kruskal-Wallis comparación multiple).....	82
Tabla 11. Dia 10 (Prueba Post Hoc Tukey).....	83
Tabla 12. Dia 15 Kruskal-Wallis comparación multiple.....	84
Tabla 13. Prueba Estadística de Tukey, Comparación multiple Grupos A,B,C,D	84
Tabla 14 .Glicemia de las ratas del grupo “A” control	89
Tabla 15. Glicemia de las ratas del grupo "B" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora (moral) 100mg/kg de peso	90
Tabla 16. Glicemia de las ratas del grupo "C" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora 200mg/kg peso	91
Tabla 17. Glicemia de las ratas del grupo “D” basal antes de la administración del extracto acuoso y después bajo el efecto del extracto acuoso hojas de Mora (moral) 200 mg/kg de peso	93
Tabla 18. Anova de un factor de medidas repetidas comparación estadística de la Glicemia del grupo D.....	95
Tabla 19. Análisis de varianza (Anova de un factor) comparación estadística del Efecto hipoglicemiante entre los grupos “A, B Y C”	97

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Gráficos de Box Plot de las varianzas BASAL	76
<i>Figura 2.</i> Gráficos de Box Plot de las varianzas - día 5	77
<i>Figura 3.</i> Gráficos de Box Plot de las varianzas - día 10	78
<i>Figura 4.</i> Gráficos de Box Plot de las varianzas - día 10	79
<i>Figura 5.</i> Curva de la glicemia de las ratas del grupo "A" control.....	89
<i>Figura 6.</i> Curva de la glicemia de las ratas del grupo "B" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora 100mg/kg de peso	91
<i>Figura 7.</i> Curva de la glicemia de las ratas del grupo "C" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora (moral) 200mg/kg peso	92
<i>Figura 8.</i> Curva de glicemia de las ratas del grupo “D” basal antes de la administración del extracto acuoso y después bajo el efecto del extracto acuoso hojas de mora (moral) 200 mg/kg de peso.....	94
<i>Figura 9.</i> Curva de la glicemia de los grupos de experimentación “A, B y C” ...	94
<i>Figura 10.</i> Representación gráfica de la glicemia de los grupos de Experimentación “A, B y C”	94
<i>Figura 11.</i> Curva de la glicemia del grupo D (sin STZ)	96
<i>Figura 12.</i> Representación gráfica de la glicemia del grupo D (sin STZ)	96
<i>Figura 13.</i> Representación gráfica de la glicemia de los grupos de Experimentación “A, B, C y D”	99
<i>Figura 14.</i> Curva de la glicemia de los grupos de Experimentación “A, B, C,D”. ..	99

RESUMEN

Para el trabajo; Efecto del *Morus nigra* en la glicemia experimentalmente inducida en ratas albinas *Rattus Novergicus variedad Sprague Dawley*, año 2019

Se utilizó un total de 30 ratas machos de cuatro meses de edad .Previamente en seis ratas, se efectuaron estudios preliminares del agente inductor de hiperglicemia, así como las dosis del extracto acuoso.

El resto 24 ratas, fueron divididas en 4 grupos teniendo la precaución de mantenerlos en las mismas condiciones ambientales y alimenticias a fin de evitar otras variables.

A los grupos, A, B, C, se les administro una dosis única de 60mg/kg. de peso de estreptozotocina (STZ) por vía intra peritoneal, y el grupo D no recibió.

Al grupo B diabéticos se les administro el tratamiento, con el extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra*, a dosis de 100mg/kg de peso, el grupo C diabéticos 200 mg/kg de peso, grupo D basal a partir del día uno se administró 200mg/kg de peso.

Estadísticamente el día 15, la Prueba de Tukey indica que hay diferencia significativa ($p < 0,05$), entre administrar el extracto acuoso de 100mg/Kg (Grupo B) y 200mg/kg (Grupo C) con el control positivo (Grupo A), demostrando el efecto hipoglicemiante.

El grupo D Basal no influye con el tratamiento del extracto acuoso a dosis de 200mg/kg.

Se concluye que extracto acuso de las hojas de *Morus nigra*, dosis de 100mg/kg de peso y 200 mg/kg de peso, poseen una actividad reductora de la

hiperglicemia, experimental, siendo estos resultados estadísticamente significativos no influye en el descenso de la glicemia Basal.

Palabras clave: *Morus nigra*, Diabetes Mellitus, hipoglucemiante.

ABSTRACT

For work; Effect of *Morus nigra* on the experimentally induced glycemia in albino rats *Rattus Novergicus variety Sprague Dawley*, year 2019

A total of 30 four-month-old male rats were used. Previously, in six rats, preliminary studies of the hyperglycemia-inducing agent were carried out, as well as the doses of the aqueous extract.

The remaining 24 rats were divided into 4 groups, taking care to keep them under the same environmental and nutritional conditions in order to avoid other variables.

Groups A, B, C were given a single dose of 60mg / kg. Weight of streptozotocin (STZ) intraperitoneally, and group D did not receive.

Diabetic group B were given treatment, with the aqueous extract of *Morus nigra* leaves, at a dose of 100mg / kg of weight, group C diabetics, 200 mg / kg of weight, baseline group D from day one 200mg / kg of weight was administered.

Statistically on day 15, the Tukey test indicates that there is a significant difference ($p < 0.05$), between administering the aqueous extract of 100mg / Kg (Group B) and 200mg / kg (Group C) with the positive control (Group A) , demonstrating the hypoglycemic effect.

Basal group "D" does not influence with the treatment of the aqueous extract at a dose of 200mg / kg.

It is concluded that an extract from the leaves of *Morus nigra*, doses of 100mg / kg of weight and 200mg / kg of weight, have an experimental hyperglycemia-reducing activity, these results being statistically significant it does not influence the decrease in glycemia Basal.

Key words: *Morus nigra*, Diabetes Mellitus, hypoglycemic

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la diabetes tipo 2 (DM2), es un problema de salud pública para el sistema sanitario en Latinoamérica, la que es una enfermedad que resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales que provocan resistencia a la insulina (RI) y déficit en la secreción de insulina. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2017 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9,2% entre los adultos de 20 a 79 años, solo Norteamérica (11,1%) y el Sur de Asia (10,8%) tenían tasas mayores¹. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 34 millones (9%) residen en nuestra región. En el Perú, actualmente la prevalencia de diabetes tipo 2 de acuerdo a la IDF (Federación Internacional de Diabetes); es de 5,6%, número de casos (20-79 años) es de 1 130,800, muerte por diabetes/año (20-79 años) es de 7,129, número de personas con diabetes no diagnosticada es de 452,300¹.

La diabetes se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Asimismo, las consecuencias más frecuentes es el daño de los vasos sanguíneos de los ojos, lo que incrementa la posibilidad de desarrollar afecciones oculares, como glaucoma, cataratas, opacidad del cristalino del ojo, retinopatía diabética, lo que puede llevar a la pérdida de la visión, pie diabético, úlceras en los pies, neuropatía diabética, daño renal². En este contexto, en el Perú se cuenta con una variedad de plantas que se utilizan para tratar y curar diferentes enfermedades o dolencias, por lo que es relevante indagar los efectos terapéuticos de especies vegetales como alternativas para atención básica de la salud³.

En la presente investigación, se determinó el efecto hipoglucemiante de las hojas de *morus nigra* en ratas inducidas a hiperglucemia experimental. Este tipo de planta medicinal con actividad reductora de la glicemia, puede constituir una fuente importante, de nuevos compuestos orales hipoglucemiantes, con un bajo costo para las personas que padecen de DM2, lo que justifica la realización del presente estudio.

CAPITULO I EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La diabetes mellitus es una enfermedad prevalente de carácter crónico degenerativa, y que se califica como un problema de salud pública en el mundo. En tal sentido, la organización mundial de la salud (OMS) ha reconocido a la diabetes como una epidemia global. Datos de la federación internacional de Diabetes (IDF) y la Organización mundial de la salud (WHO) para este siglo XXI, confirman la existencia de aproximadamente 120 millones de pacientes que padecen la enfermedad, con una tendencia a alcanzar los 250 millones para el 2021 ⁴.

De otro lado, se pronostica que la población latinoamericana, duplicará el número de pacientes con diagnóstico de DM al 2021, es decir, alcanzaría una cifra de 15 a 30 millones. La epidemiología de la enfermedad, ha devenido en un incremento del costo socioeconómico y también familiar, debido a sus características crónicas y degenerativas, y a la vez incapacitantes ⁵.

La diabetes implica el 40% de los casos de nefropatía terminal y hasta el 70% de las personas con diabetes desarrollan neuropatía, con más de 50% de todas las amputaciones del miembro inferior, es la causa más común de ceguera, producto de la retinopatía, en los individuos mayores de edad ³. La constelación de anormalidades: resistencia a la insulina hiperinsulinemia, hiperlipidemias e hipertensión se denomina síndrome “X” y se identifica como una causa significativa de morbilidad cardiovascular ²⁻⁴.

Los tratamientos farmacológicos tradicionales para la diabetes tipo-2 se han enfocado sobre el aumento de la secreción de insulina o la suplementación con insulina exógena.

El control riguroso de la glicemia puede retardar significativamente la progresión de la diabetes y el desarrollo de las complicaciones diabéticas superar la resistencia a la insulina es extremadamente importante ⁵.

“Estamos hablando sobre un desastre en la salud pública a nivel nacional y mundial, una crisis que demanda una respuesta nacional y global,” advirtió el Dr. Gerald Bernstein, ex presidente de ADA. “Actualmente dijo, 16 millones de personas sólo en los Estados Unidos padecen esta enfermedad. En los próximos 30 años el número de norteamericanos con diabetes aumentará probablemente a 50 millones. Esto constituye una epidemia, y ha sido declarada como tal por los *Centers for Disease Control and Prevention*” ⁵.

Aunque no existe cura para la diabetes, las investigaciones han evidenciado, importantes avances terapéuticos y para la prevención de las consecuencias complicaciones, como por ejemplo, el descubrimiento de drogas para incrementar la capacidad corporal de utilizar la insulina, debido a la comprensión de la resistencia a la insulina de quienes padecen la enfermedad. Los investigadores han descrito una visión muy alentadora sobre el futuro del cuidado de la diabetes, con informes experimentales favorables para el uso de insulina oral y monitores de glicemia no invasivos ⁵.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 Interrogante principal

¿Cuál es el efecto del *Morus nigra* en la glicemia experimentalmente inducida en ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley* en el 2019?

1.2.2 Interrogante específicas

1. ¿Influirá el nivel de glicemia antes de la aplicación del *Morus nigra* (Moral) en ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*
2. ¿Influirá el nivel de glicemia después de la aplicación del *Morus nigra* (Moral) en ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*

3. ¿Cuál será el nivel de glicemia en las ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley* control y experimental

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

En los últimos años se ha incrementado el interés por el estudio de las “plantas medicinales” y se evidencia un renacimiento en su uso en la terapia de enfermedades, el mismo que data de tiempos remotos. Investigaciones arqueológicas han sacado a la luz textos de hace 4 mil años que describían las propiedades de las plantas medicinales; el uso terapéutico empírico tradicional ha sido durante mucho tiempo, el único tratamiento puesto por la naturaleza al servicio del hombre⁶.

El tratamiento de las enfermedades por medio de plantas, fue reconocido a mediados del siglo XX; formándose escuelas de Fitoterapia. Sin embargo, no existen muchos estudios científicos sobre los mencionados efectos terapéuticos de las denominadas “plantas medicinales”⁶. Entre este tipo de plantas existe un grupo al que la creencia popular le atribuye efecto beneficioso en pacientes con diabetes mellitus, destacando en nuestra región la planta Moral *Morus nigra* sobre la cual no existe estudios científicos que corroboren o descarten dicho efecto⁷⁻⁸.

Además, el uso de plantas naturales antidiabéticas, es una alternativa, al alto costo y tratamiento prolongado, de los medicamentos sintéticos que se usan para la diabetes.

Las razones anteriores han motivado para llevar a cabo el presente estudio científico, para determinar la propiedad de las hojas de la planta *Morus nigra* de reducir la glicemia experimentalmente inducida en ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley* en el 2019.

En vista de la gran cantidad de evidencia que prueba los beneficios de un estricto control de la glicemia en los pacientes diabéticos, todas las asociaciones profesionales (la *American Diabetes Association*, la Asociación Argentina de

diabetes) recomiendan la participación de todos los profesionales de la salud para lograr estos objetivos²⁻⁵.

La contribución del farmacéutico, dada su accesibilidad y muy frecuente contacto con los pacientes diabéticos es esencial para alcanzar ese propósito.

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 Objetivo general:

Determinar el efecto del *Morus nigra* (Moral) en la glicemia experimentalmente inducida en Ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley* en el 2019

1.4.2 Objetivos específicos:

1. Identificar el nivel de glicemia antes de la aplicación del *Morus nigra* (Moral) en ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*
2. Identificar el nivel de glicemia después de la aplicación del *Morus nigra* (Moral) en ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*
3. Comparar el nivel de glicemia en las ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley* control y experimental

CAPITULO II MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Tasayco⁹, Lima Perú 2007 estudio el experimento en ratas la Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Smilax glabra* (*Smilax*) en ratas con diabetes tipo 1 y 2. Metodología: para el estudio de DM 1 se utilizó 45 ratas machos y para, DM2 24 especies de ratas machos, y en ambos casos se les determinó el nivel de glucosa e insulina en la sangre y los efectos desfavorables bioquímico y hematológico. Principales resultados: no se halló diferencias significativas de variación del nivel de glucosa en sangre ($p > 0,05$), el nivel de insulina aumentó significativamente ($p < 0,05$). Conclusión: el extracto

hidroalcohólico (10% p/v) de las hojas del *Smallantus sonchifolius*, demuestra actividad hipoglucemiante en ratas con DM2; su probable mecanismo de acción se centra en la mejora de la concentración de insulina en sangre (dosis efectiva entre 500 y 1000 mg/Kg de peso corporal), a diferencia, de los hallazgos en ratas con DM1, en las que la actividad hipoglucemiante, no se observa efectos adversos significativos.

Zuloeta, et al ¹⁰, Lima -2015 realizaron el estudio experimental, Efecto hipoglucemiante del consumo de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) en ratones diabéticos tipo 2 inducidos con aloxano. Metodología: en el estudio se comprendió ratones experimentales inducidos con aloxano a DM2 (dilución 0,5g en 200 mL de agua destilada, siendo administrados vía intraperitoneal, con un esquema de prescripción de dosis progresivas de 0,1 a 0,7 mg por un lapso de 36 días. Principales resultados: en el grupo experimental, se obtuvo una reducción significativa en el nivel de glucosa inicial (135,30mg/dL; DS=8,76), después del tratamiento disminuyó a 107,70 mg/dL, siendo la diferencia significativa a un 99% de confianza. Conclusión: en ratones albinos inducidos a DM2, la aplicación de un consumo de 100 g de yacón, disminuye el nivel de glicemia, durante un periodo de 24 días (p<0,001).

Habib, et al. ¹¹, realizó un estudio, con animales de experimentación inducidos a diabetes (STZ 45mg/kg) con especies *Wistar* de 188-220g. Metodología: se diseñó un estudio con un grupo experimental (con diabetes) y uno de control (sanos). En el grupo experimental, se les aplicó con T1: dosis de yacón de 340 mg FOS/kg peso, DT340 y T2: 6800mg FOS/kg peso, DT6800. Resultados: se halló una disminución del nivel de glucosa en ambos grupos tratados, (DT340, DT6800) respecto del grupo control. Asimismo, se encontró un incremento de la producción de insulina pancreática y glucagón like peptide-1, presumiblemente debido a la Fructooligosacáridos obtenido del extracto de la raíz del yacón.

Ornelas, et al. ¹², en un estudio experimental, hallaron que el extracto de la raíz del yacón, tiene un efecto hipoglucemiante en ratas inducidas a diabetes.

Metodología: se conformaron cuatro grupos experimentales (DM1 sin tratamiento; Y-DM1 diabético con tratamiento de extracto de la raíz de yacón. Para la inducción de la DM1, se aplicó una sola dosis de estreptozotocina (60mg/kg). Conclusión: en el grupo de ratas experimentales Y-DM1 el nivel de glucosa disminuyó en un 38.36%, comparativamente al grupo experimental DM1 ($p < 0,05$). También, se halló una disminución de LDLc y triglicéridos en suero ($p < 0,05$), estos hallazgos, aportan evidencia a favor de la eficacia hipoglucemiante e hipolipemiante del extracto de yacón.

Román, et al ¹³, Lima 2018 estudio para establecer la eficacia del extracto acuoso de las hojas de *Moringa oleífera Lam* (Moringa) en ratas *Holtzman (Rattus norvegicus)* para disminuir el nivel de glucemia. Metodología: Se dispusieron 36 especies de ratas previamente inducidas, para la aplicación de tres tratamientos con dosis diferentes de extracto acuoso (250, 500 y 1000 mg/kg del extracto acuoso) y seis ratas control positivo también inducidas con anterioridad, que recibieron tratamiento de glibenclamida 40 mg/kg; seis ratas diabéticas (inducidas sin tratamiento); y seis ratas control negativo. Conclusión: el extracto acuoso de *Moringa oleífera* en una concentración de 1000mg/kg, disminuye el nivel glucosa, en comparación con los resultados obtenidos con la glibenclamida ($p < 0,05$).

Pazmiño Chiluiza C.¹⁴, realizó un estudio sobre la actividad hipoglucemiante de la Insulina vegetal (*Justicia chlorostachya Leonard*). Metodología: se comprendió ratones albinos con un peso de 30 a 40 g e hiperglicemia inducida con sacarosa, divididos en seis grupos G1: control negativo; G2: experimental (Acarbosa 0,7mg/Kg), G3 experimental: Tratamiento 1 (16 mg de Jc/Kg), G4 experimental: Tratamiento 2 (32 mg de Jc/Kg), G5 experimental: Tratamiento 3 (64 mg de Jc/Kg), G6 control: Testigo. Se evaluó con tiras reactivas la glicemia en seis periodos de tiempo (0, 30, 60 y 120', posterior a la aplicación de sacarosa (relación de 4g/Kg de peso) haciendo uso de un Glucómetro Prodigé. Conclusión: mediante la prueba ANOVA de un solo factor y prueba de post hoc de Tukey HSD, se determinó un efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de *Justicia chlorostachya*, observándose eficiencia a partir de dosis de 16 mg/Kg

de peso comparativamente frente a las unidades experimentales con Acarbosa (0,7mg/Kg de peso) con un p-valor <0,001.

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Planta medicinal *Morus nigra*

2.2.1.1 Generalidades

Moral (*Morus nigra*). Árbol de la familia las Moráceae de tronco corto, con 10 a 15m de altura. Arbustos perennes, es decir, que florecen durante las cuatro estaciones del año. Las características de esta especie, es que presentan una ramificación densa, con ramas extendidas, largas, divergentes y ramas lisas de tono pardo-castaña, Sus hojas gruesas y ásperas, en forma de corazón, constituyen el alimento de gusano de seda hoy se cultiva en todo el mundo, su fruto son las moras⁶.

2.2.1.2 Descripción

El tamaño del árbol es pequeño, con presencia de ramas rugosas y robustas, con una copa abierta y redondeada. Es oriundo de Persia y se cultiva en varios lugares del mundo.

Presenta hojas grandes, y con la característica acorazonada en su base y a veces muy lobulada. Por el envés, presentan hojas ásperas y vellosas, con un borde lobulado o dentado. Las hojas que son el alimento esencial para las orugas, aunque exhiben variabilidad ya que pueden mostrar otras formas⁶. Las flores desabotonan en ramos, de tamaño pequeño, se reúnen en inflorescencias unisexuales en forma de espigas densas.

El fruto de mora, conformado por diminutos cuerpos redondeados carnosos, de color negruzco comestible y de sabor agridulce y en la variedad alba, tiene un color rosado, púrpura o blanquecinas .⁷

- Cultivo:

Se cultiva por semillas sembradas en primavera o por esqueje leñosos. Árbol fructífero relativamente rustico florece en la primavera. A veces produce frutos más de una vez por año, que crecen rápidamente, necesita podas de formación. Necesita una poda enérgica con lo cual se obtiene una mejor producción de frutos y hojas más grandes ⁷.

- Propiedades Medicinales

También desde el punto de vista medicinal, existen muchas semejanzas entre el moral negro y el blanco y ambos son utilizados en todo el mundo. El moral negro es, sin embargo, el preferido por que contiene azúcar, sales ácidas, peptona y goma. Sirve para la intolerancia a la glucosa, para tratar la diabetes. La mora tiene un valor calórico bajo, ya que contienen escasos carbohidratos, que resulta beneficioso para el metabolismo.

Las diversas propiedades terapéuticas del moral negro residen en sus frutos, sus hojas, raíces y corteza teniendo acciones laxantes, expectorantes, refrescantes, emolientes, calmantes y diuréticas⁷.

Las hojas del Moral:

Constituyen un remedio de creencia popular, empleados contra la diabetes por los habitantes de la península balcánica y del Perú.

PROPIEDADES de las hojas de la Morera (*Morus nigra*), y sus usos tradicionales para la diabetes mellitus no insulino requirente, bastante utilizadas empíricamente en los países *balcánicos*, sobre todo en los habitantes de la península balcánica, que es una de las tres grandes penínsulas del sur de Europa, continente al que está unida por los montes Balcanes al este (cordilleras que han dado nombre a la península) y los Alpes Dinaricos, al oeste. Población de casi 53 millones de habitantes. El modo de uso es en forma de infusión se prepara con 1 cucharada del vegetal para 1 litro de agua caliente dejar reposar colar y beber 1 taza 3 veces en el día,

teniendo un efecto hipoglucemiante, disminuyendo el nivel de azúcar en la sangre. También bastante usada, en Oriente medio, India, Rusia, China.⁷⁻⁸.

Farmacognosia: en nuestro país se utilizan las hojas de morera para el control de la diabetes no insulino-dependiente.

En la medicina popular chilena la infusión de hojas de morera, indistintamente de cualquiera de las dos especies más comunes del género *Morus* que vegetan en Chile *M. nigra* o *M. alba*, se utilizan principalmente para el control de la diabetes mellitus (no insulino-dependiente); también se recomiendan en cocimiento contra el estreñimiento y fiebres producidas por procesos inflamatorios. Presentación comercial: las hojas secas de morera se pueden encontrar en mercados y negocios de herbolaria; también en comprimidos que contienen *Morus nigra*⁸.

Civilizaciones antiguas como los Asirios y Hebreos también utilizaban plantas con poder curativo, los egipcios describieron en sus papiros las propiedades de plantas tales como la mirra, el cáñamo, el opio, el aloe y la cicuta^{7-8,47}.

¿Cómo actúa la morera para bajar la glucemia?

Las hojas del árbol morera, presentan principios activos que tienen un efecto natural hipoglucemiante. En tal sentido, se les considera:

- Una alternativa contra la diabetes, ya que sus principios activos, pueden disminuir el nivel de glucemia, y evitar la aparición de picos.
- Las hojas contienen enzimas que facilitan el proceso de descomposición del azúcar y favorecen su absorción, así como a coadyuvar a acelerar el proceso de producción de insulina y procurar su liberación⁸.

Los principios activos inciden en la función de los islotes de Langerhans del páncreas, logrando estimular la segregación de insulina y reducir la síntesis de la hormona antagonista de la insulina llamada glucagón. Lo que permitirían la entrada de la glucosa en las células y la disminución de la concentración de ésta en sangre⁸.

Los principios activos presentes en las hojas de la planta de mora son ácidos orgánicos, aspargina, Cumárico; Gálico, Ferúlico, P-Hidroxibenzoico, Clorogénico, Protocatéquico, Betulínico, Vinílico.

La mora posee varias vitaminas y minerales, especialmente del complejo B, vitamina C y A, calcio, fósforo, hierro, potasio, fibra alimentaria, además de antocianinas y carotenoides, que resultan beneficiosas para el organismo.

- A diferencia de otras frutas como la manzana, pera, piña, tiene una concentración superior de minerales. Constituye, una buena fuente de fibra dietética, carbohidratos, y con menos de 1% de calorías proveniente de grasa, por lo que se considera un alimento sin contenido de grasa.
- Su contenido de polifenoles con propiedades antioxidantes, ha suscitado interés en el campo de la farmacología.
- Además, se ha determinado que son las hojas de la planta, que poseen mejor capacidad antioxidante que los tallos y las frutas³.
- También resulta de interés, sus propiedades fungicidas y bactericidas, lo que la convierte en una fruta beneficiosa para la defensa orgánica.
- Presenta, un alto contenido de calcio, que favorece el crecimiento y bienestar del sistema óseo, ya que las hojas de mora, tienen aproximadamente 22 veces más de calcio que los lácteos⁶.
- Asimismo, resulta beneficioso para la salud cardiovascular, ya que previene la hipertensión, reduciría el nivel de colesterol en la sangre y disminuiría el riesgo de accidentes cardiovasculares.

- Mejoran la función digestiva, por la presencia de fibra, lo que facilita el peristaltismo y el tránsito intestinal, lo que previene el estreñimiento.
- Facilita la disminución de la grasa corporal, la que se elimina mejor a través de las heces.
- Suscitan un mejor funcionamiento de los órganos, debido a la disminución de la grasa y eliminación de toxinas corporales.
- Coadyuvan a la prevención del cáncer, ya que el consumo de las hojas de la planta, según los resultados de estudios, podrían evitar la aparición de células malignas.
- Favorecen la regulación de los niveles hormonales, especialmente en la fase de menopausia y desórdenes hormonales en la mujer. ³

2.2.1.3 Taxonomía

REINO	Plantae
TIPO	Magnoliophyta
CLASE	Magnoliopsida
ORDEN	Rosales
FAMILIA	Moráceae
GENERO	<i>Morus</i> (planta)
ESPECIE	<i>M.nigra</i> L.
NOMBRE COMÚN	Mora

2.2.2 Glicemia

2.2.2.1 Definición

La glicemia se define como el valor del nivel de glucosa en un litro de sangre. La glucosa que se mide procede de los nutrientes que el ser humano ingiere,

especialmente de los carbohidratos, la que se regula por varias hormonas, siendo la principal la insulina que se produce en el páncreas², la que es primordial para el desarrollo de varias funciones orgánicas y una fuente energética esencial. El cerebro y los glóbulos rojos, requieren de la glucosa para su funcionamiento pleno⁴.

2.2.2.2 Niveles de glicemia

Normo glicemia, Hipoglicemia, Hiperglicemia

2.2.2.3 Etapas de la DM

La DM está referida a un proceso de etiologías diferentes que tienen en común ciertas manifestaciones clínicas. Es importante, caracterizar la etapa en la que se encuentra la persona con DM, ya que favorece las estrategias de manejo de la enfermedad.

Estas etapas son:

A. Normogluemia

Cuando los niveles de glucemia son normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a DM ya han comenzado e inclusive pueden ser reconocidos en algunos casos. Incluye aquellas personas con alteración potencial o previa de la tolerancia a la glucosa⁵.

B. Hipoglicemia

Se presenta cuando la glucosa está por debajo de los niveles normales < 70mg/dL. Las características de cuadros de hipoglicemia son: mareos, temblores, palidez, sudoración y dificultad para articular palabras¹⁵.

C. Hipergluemia

Se produce, cuando el nivel de glucemia está por encima del límite normal. Esta etapa se subdivide en:

- Regulación alterada de la glucosa (incluye la glucemia de ayuno alterada y la intolerancia a la glucosa).
- Diabetes mellitus, que a su vez se subdivide en:
 - i. DM no insulino-requiriente.
 - ii. DM insulino-requiriente para lograr control metabólico.
 - iii. DM insulino-requiriente para sobrevivir (verdadera DM insulino-dependiente).

Según la etapa en la que se encuentra la persona, puede o no progresar a la siguiente etapa o incluso retroceder a la previa.

Actualmente, no se cuenta con marcadores específicos y sensibles para establecer la DM2 y la DMG en la fase de normo glucemia.

Las etapas que le siguen están referidas a la etapa de hiperglucemia según criterios diagnósticos de DM. La diferenciación del paciente no insulino-requiriente, insulino-requiriente para control e insulino-requiriente para sobrevivir, tiene como criterio básico la clínica; sin embargo, existen algunos indicadores de falla de la célula beta, como la ausencia de respuesta del péptido C a diferentes estímulos. Cabe subrayar, que las concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos, presentan un efecto tóxico sobre la función de las células beta. En tal sentido, su corrección deviene en mayor secreción de insulina; en algunos casos, puede ser de magnitud suficiente para interrumpir la insulina exógena¹⁻¹⁵.

2.2.3 Diabetes mellitus

2.2.3.1 Definición:

Diabetes Mellitus: constituye un desorden metabólico de variadas etiologías, y se caracteriza por hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos, debido a defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

2.2.3.2 Diagnóstico de la DM

Se pueden utilizar diversos criterios para el diagnóstico de la DM:

Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l)¹⁶. Casual, alude a cualquier hora del día, sin vinculación con el tiempo transcurrido a partir de la última comida.

Los síntomas clásicos de la diabetes incluyen:

Tabla 1.

Síntomas de la diabetes

SÍNTOMAS DE LA DIABETES

- ☞ Excesiva sed (polidipsia)
- ☞ Excesivo hambre (polifagia) aumento en el apetito
- ☞ Pérdida de peso sin explicación.
- ☞ Aumento de ganas de orinar (poliuria)
- ☞ Frecuencia de incidencia de infecciones cutáneas, con demora en la cicatrización.
- ☞ Cansancio
- ☞ Infecciones genitales

Fuente: “*Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2*”²⁰.

- Glucemia de ayuno (con ausencia de ingesta calórica de por lo menos ocho horas) medida en plasma venoso \geq a 126 mg/dL (7 mmol/l).
- Glucemia medida en plasma venoso que sea \geq a 200 mg/dL (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- Una A1c \geq a 6.5%, empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

Para el diagnóstico en la persona asintomática, es fundamental valorar al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales dos y tres. Si los nuevos resultados, no confirman la presencia de DM, se recomienda prescribir controles periódicos hasta definir la situación. Resulta importante, considerar otros factores como la historia familiar, obesidad, comorbilidad, edad, antes de establecer un diagnóstico o terapéutica¹⁶.

Es importante, tener en cuenta que cuanto más temprano se realice un diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad, también se alarga la aparición y progresión de complicaciones en órganos vitales, como el corazón, cerebro, riñón, entre otros¹⁷.

Las complicaciones crónicas de la enfermedad se clasifican en dos grupos:

- Complicaciones Microvasculares: Neuropatía Diabética, Nefropatía Diabética, Retinopatía Diabética.
- Complicaciones Macrovasculares: Enfermedad Arterial Periférica, Infarto Agudo de Miocardio y Accidente Cerebrovascular.

Las complicaciones agudas se pueden presentar en cualquier momento de descompensación de la enfermedad estas son:

- Crisis hiperglicemias (cetoacidosis y/o estado hiperosmolar)
- Hipoglucemia.
- Síntomas y factores de riesgo (estilos de vida inadecuados, etc.).
- Enfermedades Asociadas (HTA, sobrepeso u obesidad, dislipidemias, síndrome de hígado graso).
- Examen clínico para evaluar: antropometría, IMC, perímetro abdominal, acantosis nigricans, sistema cardiovascular (medición de PA, pulsos periféricos), sistema nervioso periférico y fondo de ojo, con énfasis en:

- Examen cardiovascular:
- Evaluación de pulso carotideo y la presencia de soplos carotideos.
- Evaluación de la presencia de los pulsos periférico: femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio en ambas extremidades inferiores.
- Evaluación neurológica de las extremidades inferiores: corresponde a la exploración neurológica básica: reflejos osteotendinosos, sensibilidad superficial con el monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gr y sensibilidad profunda vibratoria con el diapasón de 128 Hz.
- Oftalmoscopia directa o indirecta con dilatación de la pupila: Es el método más utilizado para la exploración del fondo de ojo para el descarte de compromiso retiniano.
- Revisión de resultados de exámenes previos, entre otros.

La medición de glucometría pre y postprandial solo tiene indicación en pacientes, que presentan un diagnóstico de DM, para evaluar las consecuencias de la dieta y también optimizar la eficacia de la terapéutica, pero no tiene ningún lugar en el diagnóstico de la diabetes¹⁷.

2.2.3.3 Tolerancia a la glucosa

La prueba de tolerancia oral a la glucosa se utiliza para medir la glucemia dos horas después de proveer una carga oral de 75 gramos de glucosa. Asimismo, no se recomienda que las mediciones intermedias durante la PTOG, se realicen en forma rutinaria, por lo que se desestimó la expresión “curva de tolerancia a la glucosa”. Para realizar la PTOG, el sujeto debe ingerir 75 gramos de glucosa diluidos en 300 ml de agua con o sin sabor, a una temperatura ambiente y en un período no mayor de cinco minutos. Asimismo, debe considerar un ayuno entre 8 a 14 horas, que no incluye la ingestión de agua, consumo de dieta habitual en los tres días previos, aunque, la evidencia sugiere que la noche anterior, se debe

consumir una dieta con un contenido de 30 a 50 g de carbohidratos; realización de actividad física habitual durante los tres días previos. Asimismo, durante la realización de la prueba el sujeto no debe fumar y debe mantenerse en reposo, no debe presentar enfermedad intercurrente u otra infección, ya que se podría obtener un resultado no representativo de su estado habitual, debe además no consumir medicamentos como mínimo 12 horas antes de la prueba, ya que podrían perturbar los valores de glucemia, caso contrario, la ingestión de medicamentos deben ser reportados en el informe laboratorial¹⁸.

En niños, la carga de glucosa para la PTOG se calcula como 1.75 g de glucosa por kg de peso sin exceder 75 g en total.

2.2.3.4 Clasificación

*Su clasificación se basa esencialmente, en su etiología y sus características fisiopatológicas.*⁵

La clasificación de la diabetes mellitus contempla cuatro grupos:

Tabla 2. *Tipos de diabetes*

Tipos de diabetes
☞ Tipo 1
☞ Tipo 2
☞ Gestacional
☞ Otras

Fuente: Guías ADA 2018 - Asociación Americana de Diabetes, Clin. Diabetes, 2018 American Diabetes Association, Diabetes Care²Diabetes Tipo 1 (DM1)

Generalmente es mediada por autoinmunidad, ya que existen otro grupo con anticuerpos negativos (idiopático), que condicionan una destrucción de las células beta (β) del páncreas. El tratamiento de este tipo de diabetes incluye un plan dietético, un plan de ejercicio físico y aplicación de insulina.

En la DM1 las células beta se destruyen, lo que da lugar a la deficiencia absoluta de insulina¹⁹. Las manifestaciones clínicas precoces, suceden cerca de la pubertad, etapa en que la función se ha perdido en alto grado y la insulino terapia es requerida para que el paciente sobreviva. Empero, se presenta una modalidad de presentación de lenta progresión, que al inicio pudiera no necesitar de insulina y tiende a declararse en etapas tempranas de la vida adulta. Se le conoce como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Hace poco, se ha noticiado una forma de diabetes tipo 1 que requiere insulina y no está mediada por autoinmunidad²⁰.

Se sabe, que la etiología de la destrucción de las células beta, es mayormente autoinmune, no obstante, existen casos de DM1 de origen idiopático, en la que la medición de los anticuerpos conocidos arroja resultados negativos. En consecuencia, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-tirosina fosfatasa IA-2; anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), y antiinsulina; su detección posibilita subdividir la DM1 en idiopática o autoinmune²¹.

2.2.3.4.1 Diabetes Tipo 2 (DM2):

La DM2 se presenta en sujetos, con grados variables de resistencia a la insulina, sin embargo, se advierte que también exista una deficiencia en la producción de la misma, que puede o no ser predominante¹⁵. Ambas circunstancias, deben estar presentes en algún momento para que se incremente la glucemia. A pesar, de que no existen marcadores clínicos que brinden información precisa, sobre cuál de los defectos primarios prevalece en cada sujeto, el exceso de peso alude la presencia de resistencia a la insulina, entretanto que la pérdida de peso una reducción progresiva en la producción de la hormona. Pese a que este tipo de diabetes, es más frecuente en adultos, su frecuencia se ha incrementado en niños y adolescentes que presentan obesidad¹. Este tipo de diabetes se presenta aproximadamente en el 95% de pacientes diabéticos la terapéutica comprende un plan dietético, ejercicio físico, insulina y antidiabéticos orales¹⁷.

2.2.3.4.2 Diabetes Gestacional (DMG):

Representa una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, cuya severidad varía, que se inicia durante el periodo de gestación. Se aplica independientemente de si se requiere o no insulina, o si la alteración continua después de la gravidez y no descarta la posibilidad de que la alteración metabólica haya estado presente antes de la gestación¹⁵.

La mayor parte de los casos normalizan su glucemia con la terminación del embarazo. No obstante, el riesgo de presentar diabetes a mediano plazo es mucho más elevado. La prevalencia de DMG se encuentra entre el 4% al 5%, y según el Instituto Nacional Materno Perinatal, (INMP), la DMG afecta aproximadamente a una de cada seis embarazadas¹⁹.

2.2.3.4.3 Otros tipos específicos de diabetes:

- * Defectos genéticos de la función de la célula beta: Diabetes tipo MODY (Del inglés Maturity onset Diabetes of the Young): HNF-4alfa (cromosoma 20, antes MODY 1), glucoquinasa (cromosoma 7p, antes MODY 2), HNF1alfa (cromosoma 12q, antes MODY 3), IPF1/PDX-1 (cromosoma 13 q, antes MODY 4), HNF1B (cromosoma 17q, antes MODY 5), NeuroD1/BETA-2 (cromosoma 2q, antes MODY 6), KLPI1 (cromosoma 2p, antes MODY 7), CEL (cromosoma 9q, antes MODY 8), PAX4 (cromosoma 7q, antes MODY 9), INS (cromosoma 11p, antes MODY 10) y BLK (cromosoma 8p, antes MODY 11), del DNA mitocondrial y otros²¹.
- * Defectos genéticos en la acción de la insulina: Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica y otros.
- * Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, trauma del páncreas, pancreatectomía, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otros. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostinoma, aldosteronoma, entre otros²²⁻²³.

- * Inducida por drogas o químicos: hormonas tiroideas, glucocorticoides, diazóxido, agonistas beta-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón, antiretrovirales, inmunosupresores y otros.
- * Infecciones: como el citomegalovirus, la rubéola congénita, entre otros.
- * Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente: Síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos contra el receptor de la insulina y otros.
- * Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes: Síndromes de Down, de Klinefelter, de Turner, de Wólfram, de Lawrence Moon Biedl, de Prader Willi, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, distrofia miotónica, porfiria, y otros²¹⁻²³.

2.2.3.4.4 Fisiología de la homeostasis de la glucosa

La homeostasis de la glucosa es un balance dinámico que mantiene las concentraciones de glucemia en ayunas en menos de 110mg/dL y las concentraciones de glucosa postprandial por debajo de 140mg/dL.¹ El páncreas es un órgano central en la homeostasis de la glucosa.² En respuesta a un incremento de la glucemia, las células β del páncreas producen y secretan insulina, la cual regula el transporte de glucosa a las células. Una disminución en la glucemia atenúa la secreción de la insulina. Para compensar cualquier concentración inadecuada de glucemia que pueda ocurrir, el hígado produce y secreta glucosa. Cuando los niveles de glucosa disminuyen por debajo de lo normal las células α localizadas en el páncreas secretan glucagón. El glucagón moviliza las fuentes de energía celular y estimula la producción hepática de glucosa. Las células delta en el páncreas regulan la secreción de insulina y glucagón¹⁶.

2.2.3.4.4.1 Secreción de insulina

Un incremento en la glucemia provoca la división del péptido C y la insulina desde las moléculas de proinsulina y su secreción de las células β . La liberación de insulina postprandial ocurre en 2 fases. Dentro de los 6 minutos siguientes a la presencia de la glucosa en el intestino proveniente de la ingestión de alimentos se

liberan insulina almacenada y se incrementa el ingreso de glucosa a la célula. Aproximadamente 45 minutos después de la administración de alimentos, insulina adicional producida nuevamente en respuesta a concentraciones de glucosa se libera para estabilizar la glucosa mientras que los nutrientes continúan siendo absorbidos desde el intestino. Esta fase tardía de liberación de insulina alcanza su punto máximo aproximadamente 1 hora después de ingerir una comida^{17, 20}.

2.2.3.4.2 La producción hepática de glucosa

Es mediada por la liberación de glucagón de las células α pancreáticas lo cual ocurre cuando la glucemia cae. El glucagón estimula la liberación hepática de glucosa a través de la glucogénesis (degradación de glucógeno para liberar glucosa) y gluconeogénesis de sustratos metabólicos. Los hepatocitos continúan produciendo glucosa, incluso en ausencia de glucógeno, hasta que los niveles de insulina se elevan lo suficiente para dar la señal de discontinuación de la gluconeogénesis²⁰.

2.2.3.4.5 Fisiopatología de la diabetes tipo 2

La progresión patológica a hiperglucemia franca se desarrolla a partir de tres defectos metabólicos: resistencia periférica a la insulina, alteración de la función de células B, e incremento de la producción hepática de glucosa.⁵ La diabetes tipo 2 se puede iniciar por un defecto en la acción de la insulina (esto es, resistencia a la insulina) o por un defecto en la secreción de insulina por la célula B^{2, 19}.

2.2.3.4.5.1 La resistencia a la insulina

Constituye una declinación en la sensibilidad celular a la insulina y la necesidad progresiva de cantidades de insulina por encima del valor normal para mediar la captación de glucosa. Al inicio del desarrollo de la diabetes, la resistencia a la insulina puede incluir un defecto del receptor. El número de receptores de insulina en la membrana celular, correlaciona inversamente con el nivel de insulina

al cual las células están expuestas crónicamente: la hiperinsulinemia, disminuye el número de receptores de insulina la unión de la insulina, una manifestación de una forma de resistencia a la insulina²³.

En la diabetes moderada a severa predomina un defecto postreceptor. La hiperinsulinemia prolongada puede producir una regulación descendente de los eventos intracelulares que también son mediados por insulina. Muchos de los eventos intracelulares involucrados en el metabolismo de la glucosa dependen de las elevaciones de insulina que ocurren 3 a 4 veces cada día. Cuando la respuesta a la insulina se torna deficiente, la actividad PPAR –yy el sistema de transporte de glucosa se deterioran severamente, y se alteran los pasos intracelulares involucrados en el metabolismo de la glucosa. Una manifestación prevalente de la resistencia a la insulina es la interrupción de la señal postreceptor, que conduce a una deficiencia de las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-2,-4), reducción del transporte de glucosa a través de la membrana celular y elevación de la glucemia²⁶.

2.2.3.4.5.2 Alteración de la función de la célula B.

La respuesta primera a la resistencia a la insulina es una elevación de la producción de insulina por las células B. Si se presenta un valor de la glucemia en ayunas que excede crónicamente 110 a 120mg/dl, se ha perdido la primera fase de secreción de insulina, lo que permite una elevación excesiva y prolongada de la glucemia postprandial²⁸. Esta estimulación permanente, determina que, las células B secretan aún más insulina en respuesta a la carga de glucosa. La hiperinsulinemia postprandial inicialmente puede propender a que la concentración de glucemia en ayunas revierta a lo normal. Empero, el defecto de la célula B es de carácter progresivo, y la respuesta de insulina sanguínea inciertamente se vuelve inadecuada. La hiperglucemia en ayunas resultante se transformará en un estímulo persistente para que el páncreas mantenga una secreción de insulina, durante todo el día, suscitando un estado de hiperinsulinemia crónica^{29, 30}.

2.2.3.4.5.3 Sobreproducción de glucosa por el hígado

La resistencia a la insulina elimina el control de retroalimentación mediado por glucosa de la producción de glucagón. El nivel alto de glucagón impulsa la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis, perpetuando la hiperglucemia. Igualmente, la resistencia hepática a la insulina acarrea una alteración en la capacidad de la insulina para interrumpir la producción hepática de glucosa por otro lado inhibida³⁰.

2.2.3.4.6 Objetivos y tratamiento de la diabetes

El propósito de la terapéutica contra la diabetes, es eludir las descompensaciones agudas, prevenir o aplazar la presentación de las complicaciones tardías de la enfermedad, aminorar la mortalidad y conservar una buena calidad de vida³¹.

El tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 comprende terapéutica no farmacológica (dieta y actividad física), terapéutica farmacológica (hipoglucemiantes)^{27.28}.

2.2.3.4.6.1 Tratamiento no Farmacológico

La dieta es esencial para el tratamiento de la DM, y en varias ocasiones la única terapia de elección, la cual se establece según las características biológicas como la edad, el sexo; también según los estilos de vida, como realización de actividad física, estado nutricional, y el tipo de diabetes, así como el tratamiento farmacológico que sigue. La dieta desestima los azúcares; La actividad física, cumple un rol fundamental, ya que no solo disminuye el riesgo de enfermedades coronarias, sino que mejora el perfil lipídico, previene la hipertensión, y mejora el estado anímico del paciente²⁹. Igualmente favorece la circulación en las extremidades inferiores, promueve la pérdida de peso, mejora la calidad de vida y disminuye el nivel de ansiedad y estrés. El incremento de la actividad física, mejora

la sensibilidad de la insulina y la tolerancia a los hidratos de carbono y actúa además como un factor hipoglucemiante ³³.

El propósito del tratamiento es el control glucémico, lo que disminuye a largo plazo la aparición de retinopatías, nefropatía y neuropatía.

Se tiene que la finalidad del control glucémico se centra en:

- A1C <7.0%.
- Glucosa capilar preprandial de 80 a 130 mg/dL.
- Glucosa capilar postprandial (2 horas después de la ingesta de alimentos) <180 mg/dL.

Para el control del nivel de glucosa en pacientes con DM 1, se requiere del uso de insulina, por lo que es necesario distinguir los diferentes tipos de insulina (tabla 3):

Tabla 3. *Tipos de Insulinas**

Insulinas	Inicio de acción	Pico de acción	Duración de la acción
Rápidas			
Lispro, aspart, glulisina	5 – 15 min	1 – 2 horas	3 – 5 horas
<u>Regular</u> Intermedia	<u>30 – 60 min</u>	<u>2 – 4 horas</u>	<u>6 – 8 horas</u>
NPH Lentas o de acción prolongada	1 – 3 horas	5 – 7 horas	13 – 18 horas
Glargina	Dentro de las 4 horas	Sin pico	> 24 horas
Detemir	Dentro de las 4 hrs	Sin pico	18 – 24 horas

* Modificada de: Bimal H. Ashar (2016)

Manejo farmacológico de las insulinas

La primera medida, es realizar el cálculo de la dosis diaria total según el tipo de Diabetes que presenta el paciente.

- Diabetes tipo I requiere: 0,5 UI/kg/día
- Diabetes tipo II requiere: 0,4 a 1 UI/kg/día para pacientes que solo se encuentran en tratamiento con insulina, para aquellos que se encuentran con secretagogos de insulina los requerimientos pueden ser menores^{21, 28}. Para ambos tipos de Diabetes el régimen de insulina deberá ser dividido de la forma siguiente:
 - Establecer la dosis diaria total (DDT)
 - * 0,5 a 0,7 UI/kg en pacientes con diabetes tipo I
 - * 0,4 a 1 (o más) UI/kg en pacientes con diabetes tipo II
 - Establecer la dosis basal (DB)
 - * Dosis basal = 40% a 50% de la dosis diaria total
 - * Opciones de insulinas para dosis basal (DB)
 - Insulinas de acción prolongada (glargina o detemir) una vez al día en la mañana o a la hora de ir a la cama.
 - Insulinas de acción intermedia (NPH) dos veces al día en la mañana y a la hora de ir a la cama.
 - Establecer la dosis prandial de insulina
 - * Dosis prandial = DDT – DB

- * Fraccionar la dosis prandial para cubrir los alimentos
- * Opciones de administración de dosis prandial
- Insulinas de acción rápida: lispro, aspart o glulisina
 - * Fraccionar la dosis prandial en tres momentos (desayuno, comida y cena) y administrar 15 a 30 minutos antes de cada dieta.
- Insulina regular
 - * Fraccionar la dosis prandial en 2 y administrar antes del desayuno y la cena.
 - * Corrección o escalamiento de la dosis de insulina
 - * La corrección de la dosis de insulina se recomienda realizar de la siguiente manera:
- Se agregará 1 UI por cada 50 mg/dL por encima de 180 mg/dL de glucosa capilar preprandial en diabetes tipo I.
- Se agregará 1 UI por cada 30 mg/dL por encima de 180 mg/dL de glucosa capilar preprandial en diabetes tipo II.

La insulina se prefiere como tratamiento de primera línea en los siguientes escenarios clínicos:

- Gravidez
- Poliuria/polidipsia: estos síntomas indican hiperglucemia severa que debe ser rápidamente tratada con insulina.
- Cetosis: nos refleja insulinopenia
- LADA (latent autoimmune diabetes of adulthood)

- * Pronosticar en pacientes adultos jóvenes que no responden al tratamiento oral.
- * Personas con DM I que se presenta en adultos jóvenes que necesitan terapia con insulina.

2.2.3.4.6.2 Terapia farmacológica de los agentes hipoglucemiantes orales (AHO)

Tabla 4. Fármacos orales para el tratamiento de la DM aprobados por la FDA

Clase	Componentes
Biguanidinas	Metformina
Sulfonilureas (2da generación)	Gliburide, Glicazida, Glimepirida
Meglitinidas (glinidas)	Repaglinida, Nateglinida
Tiazolidinedionas	Pioglitazona, Rosiglitazona
Inhibidores de AlphaGlucosidasa	Acarbosa -Miglitol
Inhibidores DPP-4	Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina
Inhibidores SGLT2	Canaglifozina, Dopaglifozina, Empaglifozina
Análogos de Incretinas	Exenatida y Liraglutide, y el Agonista de Amilina (Pramlintide)
Secuestradores de Acido Biliares	Colesevelam

American Diabetes Association Día Care 2018; 41: S73-S85

Entre los agentes hipoglucemiantes orales (AHO), más usados se encuentran las biguanidas, los inhibidores de alfa glucosidasas, los derivados de las tiazolidinedionas y las sulfonilureas (SU) y otros^{16, 18}.

❖ Biguanidas

Hace más de 40 años varias biguanidas (metformina, fenformina y buformina) se usaban en el control de la DM, sin embargo, en los Estados Unidos de Norteamérica fueron retiradas del mercado en 1970 debido a que

se les asoció con acidosis láctica y no fue sino hasta 1995 que se aprobó su uso (Katzung, 1999).

□ Eficacia y uso clínico de las Biguanidas

❖ Metformina:

Metformina es el fármaco de primera línea, de primera elección como monoterapia para el tratamiento de la DM-2 por ser eficaz, por reducir el peso corporal y disminuir el riesgo cardiovascular. Inhibe la secreción hepática de glucosa; Asimismo, mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos.

Metformina ha demostrado disminuir LDL y triglicéridos sin embargo no tiene efecto sobre el HDL.

En el PNUME se cuenta con tabletas de 500 mg y 850 mg.

Iniciar con dosis bajas de 500mg u 850mg por día, dosis única. Incrementar de 500mg a 850mg cada 1 a 2 semanas de forma progresiva hasta alcanzar el control glucémico y/o la dosis máxima de 2550mg si fuera necesario. Debe tomarse con o inmediatamente después de las comidas principales.

La metformina está contraindicada en pacientes con compromiso renal, en personas con creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dl en mujeres y ≥ 1.5 mg/dl en varones o en personas con depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73m², en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento, insuficiencia respiratoria o hepática, hipoxemia, hipotensión y en personas que ingieren alcohol ya que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Hay que revisar la dosis y monitorizar la creatinina cada 3 a 6 meses cuando la depuración está entre 31 a 45 ml/min/1.73m².

Los eventos colaterales más frecuentes de la metformina son gastrointestinales, náusea, diarrea. Usar en mayores de 80 años solo si no hay compromiso renal.

❖ Sulfonilureas

Las SU son los AHO más empleados en la actualidad para el tratamiento de la DM2. La tolbutamida y la clorpropamida, pertenecen a la primera generación, mientras que, la glibenclamida, glipicida y glimepirida, pertenecen a la segunda generación (Katzung, 1999).

Mecanismo de Acción de la SU:

Es necesario diferenciar, entre la acción a corto y largo plazo. En el primero, determina la liberación de insulina preformada en las células b del páncreas ya que incrementan su sensibilidad a la glucosa. Por tal razón, las sulfonilureas actúan con gran afinidad sobre receptores asociados a los canales de K⁺ sensibles a ATP (KATP), como resultado de esta acción, el canal se cierra y la despolarización causada simplifica la secreción de insulina. En el segundo caso, la tolerancia a la glucosa prospera, sin embargo, el nivel plasmático de insulina, tanto basal como después de glucosa, no se mantienen elevados, sino que pueden ir descendiendo.

El resultado fundamental, es el decrecimiento del nivel plasmático de glucosa, lo que reduce la glucotoxicidad a la que son tan sensibles las células b del páncreas.

Pueden producir efectos no vinculados con la glucemia. La clorpropamida tiene atributos antidiuréticos e inhibe el alcohol-deshidrogenasa, por lo que puede ocasionar reacciones de tipo disulfiram en presencia de alcohol.

Las sulfonilureas en general, se absorben adecuadamente por vía oral. Se afianzan a las proteínas, y la eliminación renal es heterogénea, pero

mayormente, la insuficiencia renal, alarga y aumenta la acción hipoglucemiante de modo importante. Se recomienda prescribir con cautela, en pacientes que presentan insuficiencia hepática, renal o gestantes, ya que atraviesan la barrera placentaria y se halla su presencia en la leche materna.

La más frecuente es la hipoglucemia, que puede ser en algunos casos mortal, y mantenida aunque se la trate con soluciones de glucosa.

También, se ha establecido que pueden ocasionar trastornos gastrointestinales ligeros y reacciones de hipersensibilidad diversa, generalizadas o focalizadas, por ejemplo en la piel (fotosensibilidad, prurito, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa) y en la médula ósea (leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia y agranulocitosis).

De otro lado, la furosemida, las tiazidas, y el diazóxido inhiben la liberación de la insulina, y los glucocorticoides y los anticonceptivos incrementan la gluconeogénesis, lo que determina que todos ellos se oponen a la actividad de las sulfonilureas. Al igual, que la ingestión aguda por alcohol, puede elevar la hipoglucemia al inhibir la gluconeogénesis.

Las sulfonilureas, están contraindicadas en pacientes diabéticos que cursan con intervenciones quirúrgicas, que padecen un alto nivel de estrés, con traumatismos y con insuficiencia hepática o renal; en grávidas.

Dentro de las más usadas de las sulfonilureas se encuentra la:

❖ Glibenclamida:

La glibenclamida es la SU más potente utilizada hasta ahora como bloqueadora de los canales K_{ATP} . Su acción provoca el cierre de los canales de potasio y la apertura automática de los canales de calcio. El incremento de la concentración citoplasmática de calcio es el responsable de la liberación de insulina (Shieh y col., 1996; Katzung, 1999; Procks y col., 2002). En el PNUME cuenta con glibenclamida en tabletas de 5 mg. Los

efectos colaterales más frecuentes de las sulfonilureas son hipoglucemia y aumento de peso. Iniciar con dosis bajas (2.5 mg – 5 mg) 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)

Existe mayor susceptibilidad de hipoglucemia en las personas con malnutrición, adulto mayor, personas con falla hepática o renal, o insuficiencia adrenal o pituitaria. Precaución con sensibilidad a sulfas.

❖ Tiazolidinedionas:

Dentro de este grupo se encuentran la troglitazona, la pioglitazona, la ciglitazona, la rosiglitazona la primera fue retirada del mercado por sus efectos hepatotóxicos. Las Tiazolidinedionas mejora la sensibilidad periférica muscular de la insulina. Disminuye péptido-C y niveles de insulina. No hay hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia, las precauciones que se deben tener en cuenta, Monitorear función hepática al inicio del tratamiento y cada 2 meses durante el primer año. Contraindicada en enfermedad hepática activa y/o pruebas de función hepática con valores alterados >2.5 veces del máximo valor normal permitido. Aumento de pesos. Contraindicado en NYHA III y IV. Rosiglitazona puede aumentar el riesgo de Infarto al miocardio. La pioglitazona comparada con rosiglitazona redujo de forma significativa los triglicéridos, aumentó HDL y aumentó discretamente LDL.

❖ Acarbosa:

La Acarbosa es un inhibidor de alfa-glucosidasas, disminuye la absorción de glucosa a través de la inhibición de la amilasa pancreática y la glucosidasa intestinal. No hay hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia.

Reduce la hiperglucemia postprandial. Los Efectos adversos que se presentan son de predominio gastrointestinal: como flatulencias, calambres abdominales, diarrea.

❖ Meglitinidas:

Las meglitinidas incrementan la secreción de insulina del páncreas. Reduce la hiperglucemia postprandial. Dentro de las preocupaciones que se deben tomar en cuenta son el mal apego por múltiples dosis con los alimentos. Riesgo de hipoglucemia. Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática.

❖ Inhibidores DPP-4: (Dipeptidyl peptidase -4)

Los inhibidores DPP-4, Inhibe la eliminación de las incretinas endógenas, dando como resultado la inhibición de la liberación de glucagón, incrementan la sensación de saciedad, disminuye la velocidad de vaciado gástrico y estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa. No hay riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia. Reduce la hiperglucemia postprandial. No modifica el peso, las preocupaciones que se toman en cuenta son faringitis, infecciones urinarias, posiblemente pancreatitis, no se ha establecido su seguridad a largo plazo.

❖ Inhibidores SGLT2:

Los inhibidores SGLT2, Incrementa la excreción urinaria de glucosa, disminuye la glucemia y mejora la sensibilidad periférica de la insulina, los beneficios que presentan son pérdida de peso, disminuyen la presión arterial y bajo riesgo de hipoglucemias, las preocupaciones que se toman en cuenta son infecciones genitourinarias, depleción de volumen plasmático, no se ha establecido su seguridad a largo plazo.

❖ Otros aspectos que se deben tener en cuenta con AHO:

Las sulfonilureas, biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas bajan entre 1% y 2% la Hgb A1C cuando son utilizadas como monoterapia. Los agentes que ayudan a reducir la hiperglucemia postprandial son las meglitinidas, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) y los inhibidores del cotransportador de glucosa-sodio, todos estos reducen la Hgb A1C en 0.5% a 1% cuando se utilizan como monoterapia.

En pacientes obesos la resistencia a la insulina es muy común por lo que se verán beneficiados con el uso de agentes sensibilizadores de la insulina como metformina o tiazolidinedionas. Debido a que las tiazolidinedionas se asocian con aumento de peso y edema no son la terapia de primera opción. En pacientes en los que aún se dispone de reserva pancreática las sulfonilureas son preferidos como tratamiento de primera elección.

❖ Análogos de Incretinas

Las incretinas son hormonas intestinales que son liberadas en respuesta a la ingesta de alimentos. Los análogos de incretinas como exenatida y liraglutide, y el agonista de amilina (pramlintide) estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa en respuesta a la ingesta de alimentos, inhiben la liberación de glucagón y disminuyen la velocidad de vaciado gástrico en pacientes con diabetes tipo II cuando son administrados en inyección subcutánea.

Indicaciones

* Exenatida

- Puede disminuir la Hgb A1C entre 0.4% a 1% cuando se administra junto con sulfonilureas, metformina, tiazolidinedionas o en terapia combinada.

- Indicada en pacientes con diabetes tipo II que no han tenido un adecuado control glucémico a dosis altas con sulfonilureas, metformina y en terapia combinada.

* Liraglutide

- Liraglutide disminuye la Hgb A1C entre 0.5% y 1% cuando es utilizada como monoterapia y 0.9% a 1.4% cuando se usa en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas.

* Pramlintide

- Pramlintide disminuye la Hgb A1C alrededor de 0.4% cuando se administra junto con insulina sola o en combinación con metformina y sulfonilureas.
- Indicada en pacientes con diabetes tipo I o II en quienes no se logra llegar a las metas glucémicas aún con el empleo de terapia con insulina.
- A la hora de la comida la dosis de insulina deberá ser reducida en 50% para prevenir hipoglucemias severas.

* Efectos adversos:

- Los análogos de incretinas subcutáneos se asocian con náusea y vómito y están contraindicados en pacientes con gastroparesia.
- Exenatida y liraglutide puede estar relacionado con pancreatitis.

- Liraglutide no puede ser utilizado en pacientes con historia familiar de cáncer medular de tiroides o en pacientes con Neoplasia endócrina múltiple tipo II.

2.2.4 Diabetes Experimental

La diabetes experimental se logra con la utilización de diversos métodos en diferentes especies animales³⁷.

Los métodos utilizados para producir diabetes experimental en animales son: químicos, hormonales y virales. Dentro de estos los más utilizados son los métodos químicos, los que tienen efecto específico sobre las células beta de los islotes de Langerhans destruyéndolas en algunos casos, tales como: estreptozotocina, aloxano, difenil dio carbamida, vacor, somatostatina, catecolaminas, glucocorticoides, glucagón, anticuerpos antiinsulinicos, entre otras. También se ha utilizado la pancreotomía total o parcial asociada a una de estas drogas^{38, 39}.

2.2.4.1 Estreptozocina (stz)

También se le denomina streptozotocina, o estreptozotocina. Es un fármaco antibiótico, que se obtiene del hongo *Streptomyces achromogenes*, con propiedades antitumorales, ya que exhibe una acción citotóxica sobre las células beta del páncreas. Se usa en medicina para el tratamiento de determinados tumores del páncreas, como el somatostatinoma causado por proliferación de células delta. Se le utiliza también para fines experimentales, para inducir artificialmente diabetes mellitus en animales de laboratorio⁴⁰.

2.2.4.1.1 Historia

La estreptozotocina es una sustancia de origen natural que fue identificada inicialmente a finales de los años 50 del siglo XX. Se clasificó originalmente como antibiótico. Es un fármaco descubierto en el siglo XX, a mediados de los años 60, y se determinó que era una sustancia tóxica para las células beta y otras células de

los islotes de Langerhans ubicados en el páncreas.. Más adelante, en 1970, los estudios en los que se utilizaba este fármaco para tratar tumores de páncreas, dieron resultados favorables, por lo que en 1982 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), aprobó su empleo para tratar los tumores de las células de los Islotes de Langerhans en el páncreas.

2.2.4.1.2 Química

Nombre (IUPAC) sistemático

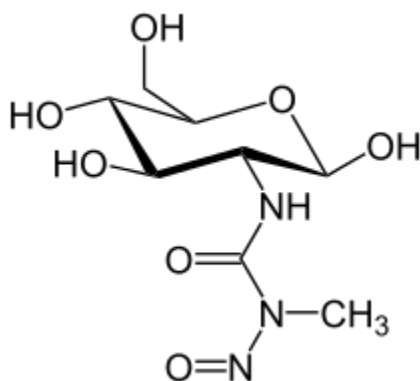
2-Deoxy-2-([metil (nitroso) amino] carbonil) amino)-β-D-glucopiranososa

*.-Datos químicos

Fórmula : $C_8H_{15}N_3O_7$
 Peso mol. : 265.221 g/mol

*.-Farmacocinética

Biodisponibilidad : 17-25%
 Metabolismo : hepático, renal
 Vida media : 35 - 40 minutos



2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

2.3.1 Prediabetes: Estado que antecede al diagnóstico de DM2. Constituye una situación de salud en aumento, y que se caracteriza por el incremento en la concentración de glucemia en ayunas más allá de los niveles normales (100-125 mg/dl) sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes.¹⁸.

2.3.2 Hipoglucemia: Representa la complicación aguda más común y frecuente del tratamiento de la diabetes. Está referida a la concentración de glucosa < de 70 mg/dl, con o sin síntomas. Si es prolongada puede ocasionar daño cerebral e incluso producir la muerte.¹⁶.

2.3.3 Síntomas de hipoglucemia: Son inespecíficos y son de dos tipos: autonómicos (palpitaciones, temblor, sudoración, parestesias, calambres, ansiedad/excitación) y neuroglucopénicos (cambios de conducta, alteraciones psicomotoras, convulsiones, coma, deterioro cognitivo, concentraciones de glucosa plasmática más baja).

2.3.4 Crisis hiperglucemias: comprenden todos aquellos episodios que cursan con altas concentraciones plasmáticas de glucosa, frecuentemente > de 250 mg/dl, en la que el grado de alteración metabólica es bastante severo como para la atención de emergencia, corrección inmediata con la hidratación e insulina, a fin de incrementar la probabilidad de éxito en la recuperación⁴.

2.3.5 Cuadro clínico de la crisis hiperglucémica: Los síntomas y signos son variados (polipnea, polidipsia, pérdida ponderal, poliurea, intolerancia oral (náuseas, vómitos), debilidad, taquicardia, hipotensión, postración, trastornos del sensorio, deshidratación, coma, respiración de Kussmaul.

- El estado hiperosmolar hiperglicémico (EHHNC) y la cetoacidosis diabética (CAD), representan las dos formas de presentación de la descomposición severa.

2.3.5 Estado hiperosmolar hiperglicémico (EHHNC): El coma hiperosmolar (CH) o Estado Hiperosmolar Hiperglicémico (EHH) constituyen complicaciones agudas de DM, y se caracterizan por un déficit relativo de insulina y resistencia a la insulina), que da lugar a una hiperglucemia relevante, diuresis osmótica, deshidratación y un estado de alteración del nivel de conciencia.

- ** El síntoma prevalente del SHH es la perturbación del estado de conciencia, que fluctúa desde la confusión hasta el coma, debido por lo común, a la deshidratación extrema con o sin azoemia prerrenal, hiperglucemia e hiperosmolalidad.

2.3.6 Cetoacidosis: La cetoácidos se acumulan en la sangre y en la orina, a medida que las grasas se descomponen.

2.3.7 Cetoacidosis Diabética: Es una complicación de la diabetes mellitus en la que la sangre es excesivamente ácida por la presencia de cuerpos cetónicos y está ocasionada habitualmente por la falta de insulina. La cetoacidosis diabética es el resultado de una deficiencia severa de insulina. La cetoacidosis diabética se presenta con las siguientes características:
Hiperglicemia: Nivel elevado de glucosa (azúcar) en sangre;
Hiperetonemia: Nivel excesivo de cuerpos cetónicos en la sangre; Acidosis metabólica: La sangre se vuelve más ácida de lo normal (el pH de la sangre es ácido).

2.3.8 Glucogenólisis: Es un proceso catabólico, que alude a la degradación de glucógeno a glucosa o glucosa 6-fosfato. Se le denomina, también glicogenólisis, medio por el cual se degrada el glucógeno en el organismo, a fin de producir glucosa de una manera célere. El glucógeno se caracteriza por ser un elemento emplazado en el citosol (el líquido que forma parte de las células).

2.3.9 Glucogénesis: Es una ruta anabólica por la que tiene lugar la síntesis de glucógeno a partir de un precursor + simple: Glucosa-6-P. Se lleva a cabo principalmente en el hígado y en menor medida en musculo, es activado por insulina en respuesta a los altos niveles de glucosa, que pueden ser (por ejemplo) posteriores a la ingesta de alimentos con carbohidratos.

2.3.10 Neoglucogénesis: Es una vía metabólica que permite la síntesis de glucosa a partir de sustratos que no son carbohidratos (azúcares), por ejemplo,

piruvato, lactato y algunos aminoácidos. Su función es prevenir la hipoglucemia.

2.3.11 Síndrome metabólico (SM): Está asociado a un incremento de riesgo de padecer DM-2 de 3 a 5 veces, condición definida por la coexistencia de 3 o más de las siguientes condiciones: obesidad abdominal, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, valores anormales de presión arterial o de la glucemia.

2.3.12 Sobre peso y obesidad: El riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 es directamente proporcional al exceso de peso: Siendo el factor de riesgo más importante para la Diabetes Mellitus tipo 2 el IMC mayor o igual a 25 kg/m² en adultos o al percentil 85 en niños.

2.3.13 2.3.14 Obesidad abdominal: El valor de perímetro abdominal mayor o igual a 88 cm en la mujer y 102 cm en el hombre, según los criterios del III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EE. UU. (NCEP/ATP III).

2.3.14 Metas de control cardiometabólico: • Glucosa en ayunas 70 a 130 mg/dl

- Glucosa post prandial < de 180mg/dl • Hemoglobina glicosilada < de 7 %.
- Colesterol LDL < de 100 mg/dl. Y en pacientes coronarios < 70 (TNT) • Triglicéridos < de 150 mg/dl. • Presión arterial < de 140/80 mmHg.

2.3.15 Etnia: Referente a la raza, el riesgo de presentar diabetes es superior en nativos y población mestiza latinoamericana, raza negra, asiáticos y menor en caucásicos que en el resto de etnias. Considerando que nuestra población es multiétnica, debemos tener en cuenta que tenemos alto riesgo para desarrollar DM2.

2.3.16 Edad: las personas mayores de 45 años presentan un mayor riesgo, la prevalencia de DM 2 es directamente proporcional al aumentar también la edad de la persona.

- 2.3.17 Dislipidemia: hipertrigliceridemia** (> a 250 mg/dl en adultos) y de nivel bajo de colesterol HDL (< a 35 mg/dl), están asociados a insulino resistencia.
- 2.3.18 Historia de enfermedad cardiovascular:** la presentación a una edad temprana < 55 años de un infarto de miocardio, antecedente de un accidente cerebrovascular, de enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, entre otros.
- 2.3.19 Hipertensión Arterial** (presión arterial \geq 140/90 mmHg) o cursar con terapia para hipertensión, como factor de riesgo asociado a DM-2.
- 2.3.20 Antecedente familiar de diabetes mellitus:** El riesgo de susceptibilidad está presente en todos los familiares de personas con diabetes, especialmente, los de primer grado de consanguinidad.
- 2.3.21 Sedentarismo:** Existe asociación entre la ausencia o baja actividad física (menor a 150 minutos por semana), con el riesgo a desarrollar DM.
- 2.3.22 Inadecuados hábitos alimentarios:** Un bajo nivel de consumo de una dieta mediterránea y un elevado consumo de alimentos energéticamente densos.
- 2.3.23 Antecedentes obstétricos de Diabetes gestacional:** El riesgo de desarrollar DM2 es superior en mujeres con antecedentes de diabetes grávida.
- 2.3.24 Antecedente de hijos macrosómicos:** Recién nacido con peso > de 4000gr.
- 2.3.25 Antecedente de bajo peso al nacer:** Recién nacido con peso < a 2500gr y/o prematuridad.
- 2.3.26 Acantosis nigricans:** Hiperpigmentación cutánea en pliegues debido a hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina; y acrocordones.

2.3.27 Síndrome de ovario poliquístico (SOPQ): El riesgo de desarrollar DM-2 se incrementa tres veces en mujeres con SOPQ. La aparición de trastornos glucémicos en mujeres con SOPQ puede ocurrir a una edad temprana (los 30 o los 40 años) y pueden presentar mayor riesgo de desarrollar DMG.

2.3.28 Péptido C: Es una cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina al igual que la hormona insulina, se fabrica en el páncreas. Ambos se secretan simultáneamente desde el páncreas, es útil como indicador de la producción de insulina, debido a que el páncreas libera la misma cantidad de péptido C que de insulina. El péptido C, por otro lado, no tiene ningún efecto sobre la concentración de azúcar en sangre.

2.3.29 Insulina: La insulina es una hormona peptídica producida por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina actúa como una llave que abre las puertas de las células y permite la entrada de glucosa. Sin insulina, la glucosa no puede penetrar en las células, de modo que permanece en el torrente sanguíneo. La principal causa de las fluctuaciones anormales de glucosa en sangre es la diabetes.

2.3.30 Insulinopatias: Ciertos casos frecuentes de DM con las características clínicas de una DMNID se debe a la transmisión hereditaria heterocigoto de un gen defectuoso, que causa la secreción de una insulina que no se une normalmente al receptor insulínico. Estos pacientes presentan unos niveles plasmáticos muy elevados de insulina inmunorreactiva (IRI) asociados a unas respuestas normales de la glucosa plasmática a insulina exógena.

□ Complicaciones Microvasculares: Retinopatía Diabética, Nefropatía Diabética, Neuropatía Diabética.

2.3.31 Retinopatía Diabética: Las lesiones iniciales son microaneurismas en los capilares terminales de la retina. Con el tiempo, los vasos afectados terminan ocluidos y la isquemia de la retina promueve el crecimiento de nuevos vasos más frágiles. Estos nuevos vasos son sometidos a esfuerzos excesivos que

pueden causar su rotura y con ella una hemorragia dentro del humor vítreo, terminando con un oscurecimiento de la visión. Los cambios fibrosos pueden conducir a la reducción y separación de la retina. Es preciso considerar que dado que la diabetes tipo 2 puede existir años antes de que sea detectada, hasta entonces la retinopatía puede desarrollar un estado avanzado.

2.3.32 Nefropatía Diabética: La primera señal es la microalbuminuria, pequeñas cantidades de albumina excretadas por orina (de 30 a 300 mg de albumina por día), progresando a un estado de proteinuria clara (>300 mg de albumina por día). En el nivel histopatológico, la hipertrofia renal es seguida de un engrosamiento de la membrana glomerular y de una aterosclerosis de los vasos aferentes y eferentes. A menudo estos cambios conducen a una nefropatía diabética o etapa final de la enfermedad renal³⁴.

2.3.33 Neuropatía Diabética: En muchos pacientes diabéticos de entre 5 y 10 años de diagnosticados se ha medido una conducción motora y sensorial retardada. Se consideran que diferentes mecanismos, incluyendo defectos vasculares y metabólicos, son los responsables de las neuropatías asociadas con la diabetes. La neuropatía periférica puede manifestarse a través de dolor, parestesia (hormigueo en las extremidades) o pérdida de la sensación.

2.3.34 Enfermedad macrovascular. Los pacientes con diabetes tienen aumentado el riesgo de enfermedades, son la que afectan a arterias de mayor calibre, y son las del corazón, el cerebro y extremidades, y veremos también que éstas, además de afectar a la calidad de vida del paciente, pueden influir en su supervivencia.

2.3.35 Pie diabético: Se denomina pie diabético al pie que tiene por lo menos una lesión con pérdida de continuidad de la piel (úlceras). Las amputaciones y la úlcera del pie son consecuencia de la neuropatía diabética y/o de la enfermedad arterial periférica y constituyen las principales causas de morbilidad y discapacidad en personas con diabetes mellitus tipo II³⁴.

- 2.3.36 Glucosa postprandial en plasma/suero venoso:** Constituye el nivel de glucosa en la sangre, a las dos horas de ingesta de algún alimento.
- 2.3.37 Hemoglobina glucosilada (HbA1c):** Prueba cuyo propósito es el control y seguimiento del tratamiento de la diabetes en personas diagnosticadas. Se debe tener en cuenta que la prueba se altera en aquellas condiciones que disminuya la vida media del eritrocito (hemólisis, uremia, embarazo), anemia ferropénica, portadores de hemoglobinopatías congénitas y aquellos que hayan recibido transfusiones recientes.
- 2.3.38 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG):** Su finalidad es determinar el nivel de glucemia en el plasma venoso, a las dos horas de una ingesta de 75 gr de glucosa anhidra en personas adultas.
- 2.3.39 Análisis de gases arteriales (AGA) y electrolitos en sangre:** Se usan para determinar el estado ácido-base y el estado de hidratación de la persona diabética descompensada con crisis hiperglicémica. Podremos encontrar hipernatremia (estado hiperosmolar), hiperkalemia (enfermedad renal crónica), acidosis metabólica (cetoacidosis diabética, enfermedad renal), entre otros.
- 2.3.40 Actividad PPAR gamma, hipertensión arterial y riñón:** Existe evidencia de que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), tienen implicancia en diferentes vías metabólicas tales como la homeostasis glucídica y de lípidos y entre otras en el control de la proliferación y diferenciación celular.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 HIPOTESIS

3.1.1 Hipótesis general

Los preparados de las hojas de la planta *Morus nigra* (moral), tienen efecto reductor del 30% a 35% en la glicemia experimentalmente inducida en Ratas albinas *Rattus novergicus* variedad *Sprague Dawley* en el 2019

3.1.2 Hipótesis Específica

Los preparados de las hojas de la planta *Morus nigra* (moral). A dosis de 200 mg/kg de peso, no tiene efecto reductor estadísticamente significativo en la glicemia normal, en Ratas albinas *Rattus novergicus* variedad *Sprague Dawley* en el 2019

3.2 VARIABLES

3.2.1 Identificación de la variable independiente

Extracto acuoso de *Morus nigra*

3.2.1.1 Indicadores

Concentración de los preparados Extracto Acuoso de las hojas de la planta *Morus nigra* (moral)

Extracto acuoso de 100 mg/kg de las hojas de Mora (*morus nigra*)

Extracto acuoso de 200 mg/kg de las hojas de Mora (*morus nigra*)

3.2.1.2 Escala de medición

Cuantitativa, Escalas de Medición de Intervalo o de Razón

3.2.2 Identificación de la variable dependiente

Glicemia

3.2.2.1 Indicadores

Nivel de Glicemia

3.2.2.2 Escala de medición

Cuantitativa, Escalas de Medición de Intervalo o de Razón

3.3 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación es un estudio Experimental, Longitudinal, Prospectivo

3.4 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Explicativo

3.5 AMBITO Y TIEMPO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN

Ámbito donde se realizó la Investigación: Bioterio de la UNJBG

Duración del trabajo experimental: Seis meses

3.6 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.6.1 Unidad de estudio

Ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*, ejemplares machos de cuatro meses de edad, procedentes del Bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNJBG – TACNA.

3.6.2 Población

Se realizó con 30 especímenes ratas variedad *Sprague-Dawley*

3.6.3 Muestra

El tamaño de muestra biológica para el presente estudio se realizó con los 30 especímenes distribuidos en: 6 para el pre ensayo y 24 para el experimento.

Se realizó un control experimental por selección mediante criterios de inclusión y exclusión.

3.6.4 Criterios de Inclusión para el estudio

Ratas albinas *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*.

Ratas con una expectativa de vida de por lo menos el tiempo de duración del estudio.

Ratas machos de cuatro meses de edad, ejemplares sanos

3.6.5 Criterios de Exclusión del estudio

Ratas que luzcan enfermas y debilitadas en el inicio del estudio y las que fallezcan que serán retiradas del estudio.

Ratas que han sido utilizadas en un estudio previo Ratas hembras por la característica del estudio.

3.7 PROCEDIMIENTO, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

3.7.1 Procedimiento

Para llevar a cabo el presente estudio experimental se procedió en la siguiente forma:

3.7.1.1 Material biológico

3.7.1.1.1 Estandarización de las condiciones ambientales y de alimentación de los animales de experimentación

Para dar inicio al desarrollo de la experiencia ha sido necesario proceder a la estandarización tanto de las condiciones ambientales como las de alimentación que en nuestro caso fueron 5 días antes de empezar el proceso experimental.

El material biológico utilizado consto de un total de 30 ratas de la especie ratas albinas *Rattus Novergicus*, variedad *Sprague Dawley* de 4 meses de edad machos y cuyos pesos oscilaron entre los 140 y 280 gr.

Luego de pesar a los animales se les coloco en jaulas individuales, distribuidos al azar, un grupo de seis ratas se separaron para los estudios preliminares, el resto de animales veinticuatro ratas, fueron separados en cuatro grupos A, B, C, D grupos seis ratas, provenientes de las instalaciones del bioterio de la Universidad Jorge Basadre Grohmann y se adecuaron en el bioterio de la propia Universidad. El procedimiento de cuarentena, cuyo propósito fue lograr una aclimatación de las condiciones ambientales y conductuales, fue de cinco días previos al inicio del proceso experimental, bajo condiciones de temperatura de 20.5 °C, humedad de 68 %, luz y oscuridad de 12h respectivamente en cada caso y parámetros permitidos dentro del protocolo del bioterio.

Los animales de experimentación fueron sometidos en iguales condiciones dietéticas recibiendo nicovita a razón de 100 g. por kg de peso por día y agua “ad libitum”

3.7.1.1.2 Recolección, selección, estabilización, secado, almacenamiento y conservación de las hojas de la planta *Morus Nigra* (moral)

Se utilizaron las hojas de la planta *Morus nigra* (moral), las mismas que 30 días antes de la experimentación en animales fueron obtenidas en las siguientes formas: a) recolección del mismo lugar y el mismo día, b) Selección de las hojas de

buen aspecto, a las que se les aplicó una corriente de aire para eliminar el polvo, c) Estabilización de las hojas mediante calor seco. d) Almacenamiento y conservación de las hojas procesadas en frascos de vidrio de color caramelo, tapados herméticamente.

Para el presente trabajo se recolecto las hojas de *Morus nigra* (moral) procedentes del Instituto de Investigación, Producción y Extensión Agraria de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann.

Las hojas se seleccionaron, según criterios que se basaron en adecuadas condiciones morfológicas, peso de 2 kilos, para luego ser secadas en estufa a una temperatura de 40° C por un lapso de cuatro días, a fin de obtener un peso de 100 g de hojas secas pulverizadas. El procedimiento de molienda fue tradicional, y se obtuvo el extracto acuoso para el experimento.

3.7.1.1.3 Fase preliminar del proceso de experimentación

Mediante estudios piloto, en la fase preliminar o de tanteo, se realizó un ensayo para obtener la destreza necesaria en la manipulación de los animales de experimentación, para la obtención de las muestras de sangre, la determinación de los niveles de glicemia, la regulación de la dosis del agente inductor de hiperglicemia, estreptozotocina y la administración por vía oral (mediante sonda metálica) de las sustancias a estudiar.

En esta importante fase también se determinó el preparado de la planta más adecuado para el estudio, así como su concentración, dosis o cantidad de evidencia para reducir los niveles de glicemia, los intervalos de obtención de las muestras de sangre, el posible lapso de estudio para evaluar sus efectos sobre la glicemia y la necesidad de adoptar algunas medidas previas a la fase propiamente experimental. En base a los resultados de esta fase, que se llevó a cabo en un grupo de animales (de 6 ratas), se efectuaron estudios preliminares con la finalidad de determinar la dosis apropiada de estreptozotocina que produce la acción diabetogena (60mg/kg de peso), agente inductor de hiperglicemia.

Así como se eligió el preparado de la planta, la dosis del extracto acuoso de las hojas de Mora (*morus nigra*), dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg, los intervalos de administración de dicha planta cada 24 horas, para las ratas de control basal y para las ratas con glicemia, los controles de glicemia se realizaron cada 5 días y el tiempo de duración de la fase experimental fue de 15 días.

3.7.1.1.4 Equipos, materiales, reactivos y fármacos Para

el trabajo, se utilizaron los siguientes equipos:

* Equipos:

- Balanza Gramera
- Balanza Analítica
- Estufa
- Espectrofotómetro
- Micro centrífuga
- Molino de bolas
- Equipo soxhlet
- Condensador
- Rotoevaporador
- Kitasato
- Baño maría
- Cocina eléctrica
- Extractor o Licuadora
- Percolador metálico
- Refrigerador

* Materiales de Vidrio:

- Matraz Erlenmeyer
- Embudo de vidrio Becker 250 mL
- Vasos Becker de 200 ml
- Pipetas de 1 ml y 0.02 ml
- Pipetas Pasteur

- Probetas de 50 ml y 100 ml
 - Tubos de ensayo
 - Baguetas de vidrio
 - Pera de Bromo de 250 ml
 - Fiola de 100 ml
 - Frascos de vidrio ámbar
- * Otros Materiales:
- Papel Kraft
 - Papel filtro
 - Mortero y pilón
 - Capilares con y sin heparina
 - Mechero
 - Cánula metálica para administración oral a ratas
 - Espátula
 - Micropipeta automática de 10 ul
 - Cámara digital
 - Glucómetro Accu-Chek Active (Laboratorios Merck)
 - Tiras reactivas para medición de glucosa.
- * Material Quirúrgico:
- Guantes Quirúrgicos N° 71/2
 - Hoja de bisturí N° 21
 - Mango de bisturí
 - Tijeras
 - Pinzas
 - Algodón
- * Reactivos:
- Suero fisiológico: cloruro de sodio al 9/000 X 1 lt
 - Dextrosa al 5% x 1 lt
 - Alcohol de 96°C
 - Alcohol de 70°C

- Éter etílico
 - Agua destilada purificada
 - Fenol
 - Ácido glucoronico
 - Peróxido de hidrogeno
- * Fármaco:
- Estreptozotocina (zanzar) frasco ampolla de 1g en polvo liofilizado (Lab. Upjhon)

3.7.2 Técnicas

El estudio se diseñó con un total de cuatro grupos de seis ratas, animales de experimentación *Rattus norvegicus* normoglicemicas, machos de cuatro meses, con un peso aproximado de 140g a 280g. Las cuales se mantuvieron alojadas individualmente.

3.7.2.1 Método de inducción de diabetes experimental con estreptozotocina

La diabetes es inducida por administración de una sola dosis por vía intraperitoneal de estreptozotocina (60mg/Kg de peso) disuelto en solución salina. Las ratas durante la primera semana después de la inyección sufren una pérdida de peso, luego en la segunda semana ganan peso y se mantienen estables.

Antes del inicio del ensayo las ratas se sometieron a un ayuno de 48 horas. Posteriormente se pesaron los animales y se les administró una simple inyección de estreptozotocina (STZ), vía intraperitoneal, a una dosis de 60 mg/Kg. disuelta en 0,5 ml de buffer citrato 0.1M (pH-4,5) en el momento del uso. Estos animales se aislaron y se les mantuvo en ayuno 12 horas más.

Luego de la administración de STZ, durante las primeras 48 horas, se les suministró a las ratas una solución de dextrosa (5g dextrosa/100mL agua) debido a la destrucción de las células beta del páncreas, por medio de la STZ, conlleva a una liberación inicial de insulina que debe ser compensada con administración de esta

solución. Pasados cinco días de la inyección de STZ se seleccionaron las ratas se pesaron y se les extrajo sangre, lo cual se realizó por pequeño corte en la parte de la cola, mediante tiras reactivas con en el glucómetro Accu-chek, en ese momento se midió la glicemia y por ruptura del plexo retro-orbital empleando pipetas Pasteur estériles, con previa anestesia del animal en atmosfera de éter etílico; con la finalidad de determinar el nivel de glucosa para cada animal.

Veinticuatro horas antes de la administración de la estreptozotocina a los animales se realizó dosaje basal de glucosa en los tres grupos de trabajo A, B Y C.

En los grupos B y C, donde el promedio se encontró superior a 350mg/100ml se consideraron diabéticas (día uno). Con estas ratas se procedió a conformar los diferentes grupos de experimentación para el tratamiento de la hiperglicemia.

3.7.2.2 Tratamiento de la Hiperglicemia con fines de estudio:

Se emplearon dos dosis diferentes de 100 mg/kg y 200mg/kg del extracto acuoso de las hojas de Mora (*morus nigra*) a los grupos B y C respectivamente; dejando el grupo A sin tratamientos como control positivo. Al grupo D basal se le administro a partir del día uno, por quince días, la dosis de 200 mg/kg de peso el extracto acuoso de las hojas de Mora (*morus nigra*).

Diariamente y a partir del día cinco, por un periodo de quince días a los animales se les administraron el extracto acuoso de las hojas de mora con las dosis correspondientes a los grupos B y C, excepto con la sustancia inductora de la diabetes (STZ) que se administró una vez como se explicó anteriormente. Durante el transcurso del experimento se determinaron en los diferentes intervalos de tiempo establecidos (1, 5, 10 y 15 días) los niveles de glucosa en la sangre, así como el peso de todos los animales. Estos valores fueron comparados entre sí en los diferentes grupos de trabajo y en los distintos periodos de duración del experimento, incluyendo los valores obtenidos el día indicado como inicio del ensayo (día cero) basal.

3.7.2.3 Para determinar la glicemia:

Kid de 500 determinaciones para glicemia, glucómetro Accu-chek laboratorio Merck.

El método usado es el método enzimático por ser el más exacto en este tipo de mediciones.

3.7.2.4 Preparación del extracto acuoso de las hojas *Morus nigra* (moral)

La preparación del Extracto Acuoso se realizó mediante percolación: Se pesaron 100 gr de las hojas de mora, trituradas en un mortero, deshidratadas y micro pulverizadas y se introdujeron en el percolador al cual se le agregó 400cc de agua destilada. El líquido de extracción se introdujo por la parte superior del percolador, circulando lentamente a través de la droga, que posibilitó una maceración progresiva en 24 horas, y la extracción del 95% de la sustancia. Luego se concentró en baño maría por evaporación y se almacenó en envases de vidrio de color ámbar y se colocó a refrigeración a una temperatura de 4°C.

3.7.2.5 Ensayo experimental en ratas con la glicemia inducida:

Se seleccionaron 24 ratas, fueron separados en tres grupos A, B, C, a los que se les administra una dosis única de 60 mg/kg de peso de estreptozotocina para inducirles diabetes. Y al grupo D, no se le administró estreptozotocina. Los grupos B y C Diabéticos se les administro el tratamiento, con el extracto acuoso de las hojas de mora (*Morus nigra*), a dosis de 100mg/kg de peso al grupo B, al grupo C 200 mg/kg de peso, y al grupo D basal a partir del día uno solo se le administro la dosis de 200mg/kg de peso del extracto acuoso de las hojas de mora (*Morus nigra*).

Los grupos se distribuyeron de la siguiente forma:

Grupo A. Grupo diabético control positivo, consto de seis ratas a las que se les hizo la inducción para la hiperglicemia con la administración única de estreptozotocina a dosis de 60 mg/kg de peso, y fueron sometidas a iguales condiciones ambientales y de alimentación que los grupos B, C y D

Grupo B. — Constituidos por seis ratas diabéticas inducidas con la administración única de 60 mg/kg de peso de estreptozotocina y recibieron el tratamiento para la diabetes a partir del día cinco con una dosis diaria de 100 mg/kg de peso, del extracto acuoso de las hojas de Mora (*morus nigra*) administrado por vía oral (8am) con una sonda metálica

Grupo C. _Conformado por seis ratas diabéticas inducidas con la administración única de 60 mg/kg de peso de estreptozotocina y recibieron el tratamiento para la diabetes a partir del día cinco con una dosis diaria de 200 mg/kg de peso, del extracto acuoso de las hojas de Mora (*morus nigra*) administrado por vía oral (8am) con una sonda metálica

Grupo D. _Conformado por seis ratas basal día cero y a partir del día uno se les administro una dosis diaria de 200 mg/kg de peso, del extracto acuoso de las hojas de Mora (*morus nigra*) administrada por vía oral (8am) con una sonda metálica.

3.7.3 Instrumentos

3.7.3.1 Obtención de la muestra sanguínea

Se utilizó la técnica de Dartman, que consiste en la obtención de sangre del seno retro orbitario por punción capilar a nivel del ángulo interno del ojo del animal, hasta obtener aproximadamente 1 ml de sangre la cual se recoge en un pequeño tubo de ensayo.

OBTENCIÓN DEL SUERO

La muestra de sangre recolectada en los tubos de ensayo, se dejó en reposo por cinco minutos para evitar la hemolisis, luego se llevó a centrifugación con el fin de obtener el suero sanguíneo.

3.7.3.2 Determinación de la glicemia

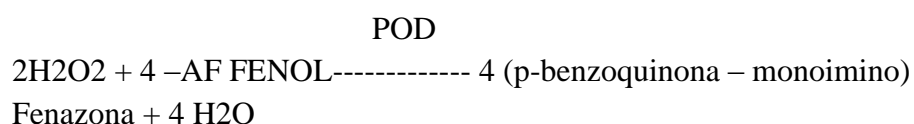
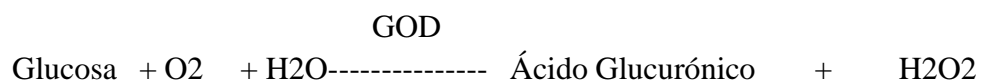
Se efectuaron dosaje basales de glucosa así como también los días 1, 5, 10 y 15 en los cuatro grupos A, B, C, D, de experimentación. El método usado es el método enzimático por ser el más exacto en este tipo de mediciones.

METODO ENZIMATICO

Fundamento:

Para la determinación cuantitativa de glucosa en sangre, la glucosa es oxidada enzimáticamente por la glucosa oxidasa (GOD: D-glucosa: oxígeno oxidoreductasa) a ácido glucurónico y peróxido de hidrógeno, el peróxido de hidrógeno en presencia de la peroxidasa (POD: donador: hidrógeno peróxido reductasa) produce la copulación oxidativa del fenol con la 4-aminofenazona (4AF) dando lugar a un compuesto coloreado con absorbancia máxima a 505 nm.

PRINCIPIO DE METODO



CONDICIONES DE LA REACCIÓN

- Longitud de onda: 505 nm
- Temperatura de la reacción: 37°C
- Tiempo de la reacción: 10 minutos
- Volumen de la muestra: 10 ul
- Volumen de reactivo: 1 ml

TÉCNICA DE ANÁLISIS

	ENSAYO BLANCO B	ENSAYO STANDAR S	ENSAYO MUESTRA M
Reactivo de trabajo	1 ml	1 ml	1 ml
Muestra			10 ul
Standar		10 ul	

Mezclar e incubar a 37°C en baño maría, durante 10 minutos. Leer en el espectrofotómetro los valores de absorbancia del suero y la referencia contra el blanco a 505 nm. El color de la reacción es estable por una hora.

CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA

$$\text{Glucosa mg\%} = \frac{\text{DOm} \times \text{Fc}}{\text{Cc St/DO St}}$$

- DOm : Densidad óptica de la muestra
Cc St : Concentración del estándar
DO St : Densidad óptica del estándar
Fc : Factor de corrección

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE CAMPO

Se determinan y evalúan los niveles de glicemia desde la primera semana de administración de la dosis de estreptozotocina (ZTS), fármaco para inducir el nivel de glicemia y después del quinto día de la administración del preparado acuoso de las hojas de mora, dosis simple y dosis doble, grupo B y C, hasta observar el descenso del nivel de glicemia inducida de las ratas albinas. En el grupo D, la administración del preparado acuoso de las hojas de mora, a dosis de 200 mg/kg de peso, no influye en el descenso de la glicemia basal.

4.2 DISEÑO DE LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

TRATAMIENTO ESTADISTICO

Los resultados obtenidos en los diferentes grupos de experimentación se procesaron estadísticamente determinándose sus promedios y desviación estándar, mediante el programa estadístico Análisis de varianza (ANOVA): Procedimiento estadístico que determina si existe o no diferencia estadística significativa en los resultados de los diferentes grupos experimentales con un nivel de significancia de $p < 0,05$. y se usó la prueba de Tukey para ver las comparaciones entre los diferentes grupos, experimentales. Entonces los datos con distribución normal y homocedasticidad siguen la prueba paramétrica de ANOVA de un factor y comparación múltiple de Tukey.

Tabla 5. *Test de Levene: Homocedasticidad*

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.	
BASAL	0,033	3	20	0,992	Si homocedasticidad
DÍA 1	6,660	3	20	0,003	No homocedasticidad
DÍA 5	5,575	3	20	0,006	No homocedasticidad
DÍA 10	3,026	3	20	0,054	Si homocedasticidad
DÍA 15	4,542	3	20	0,014	No homocedasticidad

Donde:

Ho: varianzas de todos los grupos iguales.

Ha: Al menos una varianza distinta entre todos los grupos.

Si p valor es $> 0,05$ se acepta la Ho.

4.3 RESULTADOS

En la tabla N° 6 apreciamos la varianza del efecto hipoglicemiante entre los grupos, se aprecia que el último día de experimentación (15vo. Día), EL grupo A control positivo de nuestro estudio. En él se puede apreciar un ascenso progresivo de la glicemia, desde un valor promedio basal de 89,10 mg% al de 401,81 mg% del día quince de experimentación. El mejor resultado de descenso de la hiperglicemia lo tiene el grupo C de un promedio de 126,56 mg% a una dosis de 200 mg/kg del extracto acuoso de las hojas de Mora (*Morus nigra*) seguido del grupo B de un promedio de 156,49mg% a una dosis de 100mg/kg del extracto acuoso de las hojas de Mora (*Morus nigra*).

En la tabla N° 7, se encuentran resumidos los resultados obtenidos del grupo “D”, basal día cero sin la administración del extracto acuoso y a partir del día uno sin la administración de estreptozotocina, y bajo el efecto del extracto acuoso de la hojas del *Morus nigra* (moral) a dosis de 200mg/kg de peso, observándose que se produjo un ligero descenso de los valores de la glicemia de un promedio de 81,10 mg% del día uno hasta 78,55 mg% en el día quince de experimentación.

En la Figura N° 1, apreciamos, gráficos de box plot de las varianzas, Basal.

En la Figura N° 2, apreciamos, gráficos de box plot de las varianzas día 5

En la Figura N° 3, apreciamos, gráficos de box plot de las varianzas día 10,

En la Figura N° 4, apreciamos, gráficos de box plot de las varianzas día 15

En la tabla N° 8 apreciamos: comparaciones múltiples para observar específicamente donde están las varianzas: BASAL (prueba Post Hoc Tukey), Dia 1(kruskal-wallis comparación múltiple), Dia 5 (kruskal-wallis comparación múltiple), Dia 10 (prueba Post Hoc Tukey), Dia 15 (kruskal-wallis comparación múltiple)

Tabla 6. Varianza del efecto hipoglicemiante entre los grupos A, B Y C

GRUPO	ESTADÍSTICO DE PRUEBA	GLICEMIA mg %				
		ANOVA DE UN FACTOR	KRUSKAL WALLIS	KRUSKAL WALLIS	ANOVA DE UN FACTOR	KRUSKAL WALLIS
		PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	BASAL	DÍA 1	DÍA 5	DÍA 10
A CONTROL (STZ)	□	89.10	161.13	278.54	338.36	401.81
	DS	6.87	23.70	14.31	35.70	66.77
B 100 mg/Kg EXTRACTO ACUOSO	□	81.10	355.03	292.44	213.53	156.49
	DS	6.64	75.61	38.04	21.52	21.02
C 200mg/Kg EXTRACTO ACUOSO	□	81.47	378.94	281.69	197.84	126.56
	DS	6.24	83.15	54.47	21.82	5.38
VALORES ESTADÍSTICOS	F	2.056	19.547	13,287	119,155	21,367
	p-valor (Sig.)	0,138	0,000	0,004	0,000	0,000

F: Cuanto más alto sea el valor de F, existirá mayor diferencia entre los grupos)

H₀ = Todos los grupos presentan igual efecto hipoglicemiante (P>0.05) No hay diferencia

H_a = Todos o al menos uno de los grupos presentan diferente efecto hipoglicemiante (P<0.05)

Tabla 7.

Valores promedio y desviación estándar de la glicemia del grupo "D" basal antes y después de la administración del extracto acuoso

GRUPO	PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	GLICEMIA (mg %)				
		DEL EXTRACTO BASAL	EXTRACTO ACUOSO DE HOJAS DE MORA (MORAL)			
			DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PESO			
			DÍA 1	DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
D	\bar{x}	82.18	81.10	80.67	79.98	78.55
SIN Y CON LOS EFECTOS EXTRACTO ACUOSO 200 mg/Kg	DS	6.09	6.02	6.13	6.06	6.60

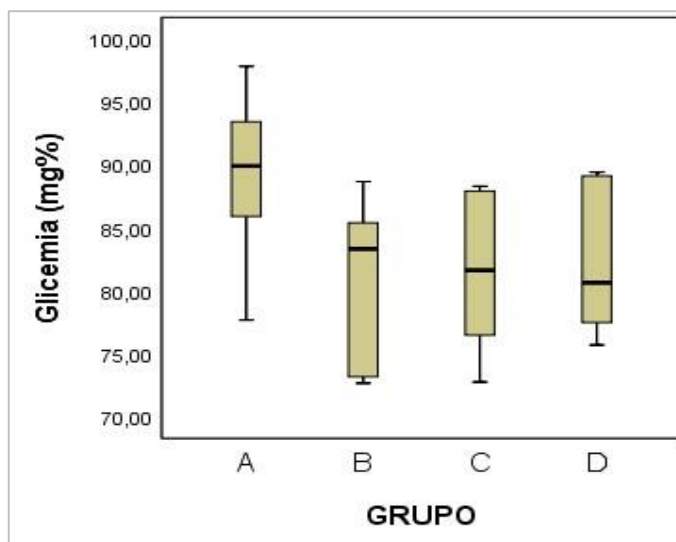
Leyenda:

STZ: Estreptozotocina

\bar{x} : Promedio

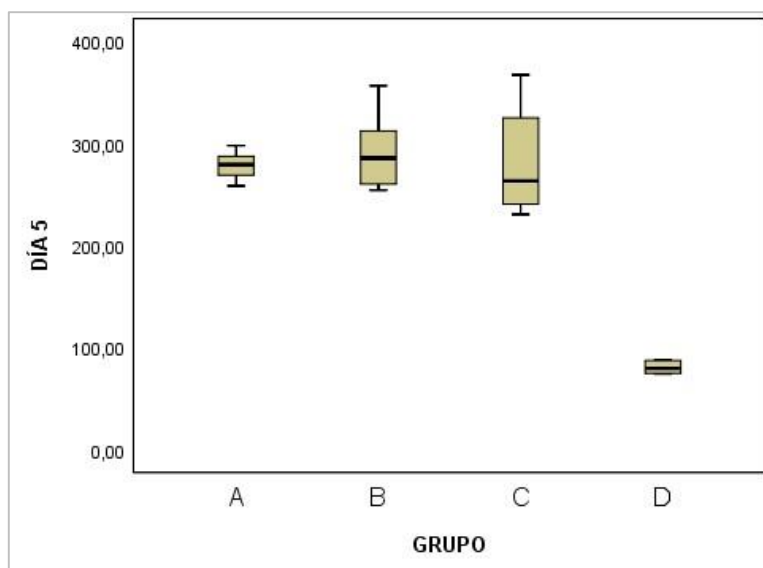
DS : Desviación Estándar

Figura 1. Gráficos de Box Plot de las varianzas BASAL



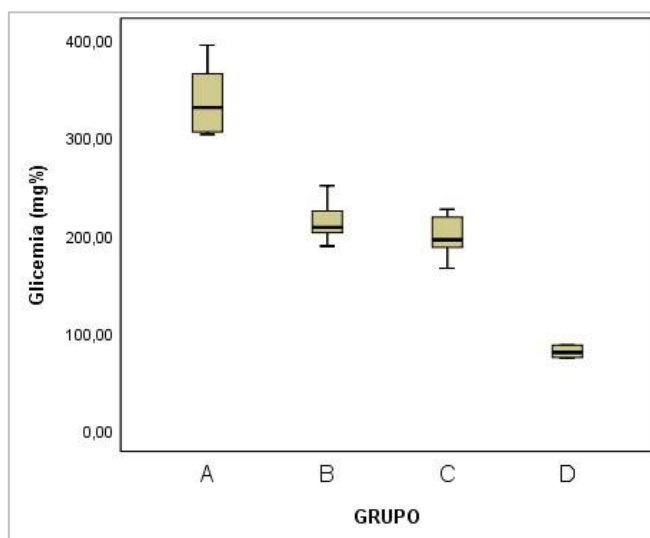
(*) Basal (Glicemia normal), día cero sin la administración de Estreptozotocina y sin Tratamiento de extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra* los grupos A, B, C y D

Figura 2. Gráficos de Box Plot de las varianzas - día 5



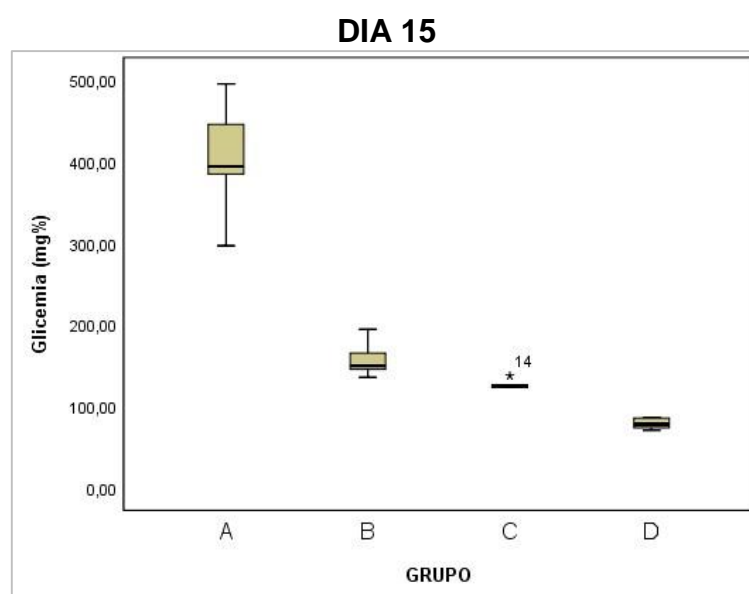
(*)Comparación múltiple del efecto hipoglicemiante con tratamiento de extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra* en el día 5 entre los grupos Diabéticos “B y C” y grupo no Diabético “D” contra el grupo “A” Diabético sin tratamiento.

Figura 3. Gráficos de Box Plot de las varianzas - día 10



(*)Comparación múltiple del efecto hipoglicemiante con tratamiento de extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra* en el día 10 entre los grupos Diabéticos “B y C” y grupo no Diabético “D” contra el grupo “A” Diabético sin tratamiento.

Figura 4. Gráficos de Box Plot de las varianzas - día 15



(*)Comparación múltiple del efecto hipoglicemiante con tratamiento de extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra* en el día 15 entre los grupos Diabéticos “B y C” y grupo no Diabético “D” contra el grupo “A” Diabético sin tratamiento.

Tabla 8.

Comparaciones múltiples para observar específicamente donde están las varianzas:

BASAL
(Prueba Post Hoc Tukey)

(I) GRUPO	(J) GRUPO	Sig.
A (Control Positivo Diabeticos)	B	0,174
	C	0,206
	D	0,278
B (Diabeticos con TTo. de extracto acuoso 100 mg/kg)	A	0,174
	C	1,000
	D	0,991
C Diabeticos con TTo. de extracto acuoso 200 mg/kg)	A	0,206
	B	1,000
	D	0,998
D (Glicemia normal con TTo de extracto acuoso 200 mg/kg)	A	0,278
	B	0,991
	C	0,998

Tabla 9.

Día 1 (kruskal-wallis comparación múltiple)

Muestra 1-...	Estadístico de contraste	Error Error	Desv. Estadístico de contraste	Sig.	Sig. ajust.
D-A	6,000	4,082	1,470	,142	,850
D-B	14,333	4,082	3,511	,000	,003
D-C	15,667	4,082	3,838	,000	,001
A-B	-8,333	4,082	-2,041	,041	,247
A-C	-9,667	4,082	-2,368	,018	,107
B-C	-1,333	4,082	-,327	,744	1,000

Tabla 10.

Día 5 (kruskal-wallis comparación múltiple)

Muestra 1-...	Estadístico de contraste	Error Error	Desv. Estadístico de contraste	Sig.	Sig. ajust.
D-C	10,833	4,082	2,654	,008	,048
D-A	12,000	4,082	2,939	,003	,020
D-B	13,167	4,082	3,225	,001	,008
C-A	1,167	4,082	,286	,775	1,000
C-B	2,333	4,082	,572	,568	1,000
A-B	-1,167	4,082	-,286	,775	1,000

Tabla 11.

Día 10 (prueba Post Hoc Tukey)

(I) GRUPO	(J) GRUPO	Sig.
A (Control Positivo Diabéticos)	B	0,000
	C	0,000
	D	0,000
B (Diabeticos con TTo. de extracto acuoso 100 mg/kg)	A	0,000
	C	0,667
	D	0,000
C (Diabeticos con TTo. de extracto acuoso 200 mg/kg)	A	0,000
	B	0,667
	D	0,000
D (Glicemia normal con TTo de extracto acuoso 200 mg/kg)	A	0,000
	B	0,000
	C	0,000

Tabla 12.

Día 15 (kruskal-wallis comparación múltiple)

Muestra 1-...	Estadístico de contraste	Error Error	Desv. Estadístico de contraste	Sig.	Sig. ajust.
D-C	6,167	4,082	1,511	,131	,785
D-B	11,833	4,082	2,899	,004	,022
D-A	18,000	4,082	4,409	,000	,000
C-B	5,667	4,082	1,388	,165	,991
C-A	11,833	4,082	2,899	,004	,022
B-A	6,167	4,082	1,511	,131	,785

Tabla 13.

**PRUEBA ESTADÍSTICA DE TUKEY
COMPARACIÓN MÚLTIPLE DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE
ENTRE LOS GRUPOS “A, B, C Y D”**

VARIABLE DEPENDIENTE	GRUPO	GRUPO	Sig.
BASAL	A	B	0.17
		C	0.21
		D	0.28
	B	A	0.17
		C	1.00
		D	0.99
	C	A	0.21
		B	1.00
		D	1.00
	D	A	0.28

		B	0.99
		C	1.00
DÍA 1	A	B	0.00
		C	0.00
		D	0.11
	B	A	0.00
		C	0.89
		D	0.00
	C	A	0.00
		B	0.89
		D	0.00
	D	A	0.11
		B	0.00
		C	0.00
DÍA 5	A	B	0.89
		C	1.00
		D	0.00
	B	A	0.89
		C	0.95
		D	0.00
	C	A	1.00
		B	0.95
		D	0.00
	D	A	0.00
		B	0.00
		C	0.00
DÍA 10	A	B	0.00
		C	0.00
		D	0.00
	B	A	0.00
		C	0.67
		D	0.00
	C	A	0.00
		B	0.67
		D	0.00
	D	A	0.00
		B	0.00

		C	0.00
DÍA 15	A	B	0.00
		C	0.00
		D	0.00
		A	0.00
	B	C	0.47
		D	0.01
		A	0.00
	C	B	0.47
		D	0.12
		A	0.00
	D	B	0.01
		C	0.12

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

INTERPRETACIÓN:

- En el basal, la Prueba de Tukey indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, es decir no hay diferencia en la glicemia de los grupos ya que aún ninguno recibió ningún tipo de tratamiento.
- En el día 5, la Prueba de Tukey indica que hay diferencia estadísticamente significativa entre la administración de extracto acuoso de hojas de Mora 200mg sin estreptozotocina (Grupo D) y los grupos B y C; es decir se observa el efecto hipoglicemiente del extracto acuoso de hojas de Mora 200mg sin estreptozotocina (Grupo D) frente a los demás grupos aún sin tratamiento.
- En el día 10, la Prueba de Tukey indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la administración de extracto acuoso de hojas de Mora 100mg/Kg (Grupo B) y de 200mg/Kg (Grupo C); es decir no existe diferencia en la disminución de la glicemia al administrar cualquiera de las dosis. Por otro lado, la Prueba de Tukey también indica que hay diferencia significativa en la disminución de la glicemia entre la administración del

extracto acuoso de hojas de Mora 200mg sin estreptozotocina (Grupo D) y los demás grupos.

- En el día 15, la Prueba de Tukey indica que no hay diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la glicemia entre el Grupo C (extracto acuoso de hojas de Mora 200mg/Kg) y Grupo D (200mg sin estreptozotocina). Por otro lado, la Prueba de tukey también indica que hay diferencia significativa en la disminución de la glicemia entre el Grupo D (extracto acuoso de hojas de Mora 200mg sin estreptozotocina) y los grupos A y B.

4.4 PRUEBA ESTADÍSTICA

Programa usado: SPSS Versión 25, Análisis de Varianza (Anova de un Factor) F: Valor ANOVA de un Factor (Cuanto más alto sea el valor de F, existirá mayor diferencia entre los grupos). Procedimiento estadístico que determina si existe o no diferencia estadística significativa en los resultados de los diferentes grupos experimentales con un nivel de significancia de $p < 0,05$. Y se usó la prueba de Tukey para ver las comparaciones entre los diferentes grupos experimentales

Comparación Estadística del Efecto Hipoglicemiante entre los grupos “A, B Y C”; Prueba Estadística de Tukey; comparación múltiple del Efecto hipoglicemiante entre los grupos “A, B y C”; Anova de un Factor de Medidas repetidas; Comparación Estadística de la glicemia del grupo “D”.

Tabla 14.

Glicemia de las ratas del grupo "A" control Positivo

RATA N°	GLICEMIA (mg %)				
	DESPUÉS DE LA ESTREPTOZOTOCINA				
	BASAL	60mg/kg			
		DÍA 1	DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
RATA 1	85.90	164.50	258.43	305.66	445.63
RATA 2	90.30	196.35	285.35	335.53	384.87
RATA 3	89.50	125.58	273.26	325.85	403.27
RATA 4	97.80	168.17	287.45	394.72	384.97
RATA 5	93.40	165.90	297.84	365.23	495.37
RATA 6	77.70	146.25	268.91	303.16	296.73
PROMEDIO	89.10	161.13	278.54	338.36	401.81

(*) Basal día cero y a partir del día 01 después de la administración de Estreptozotocina 60 mg/Kg de peso

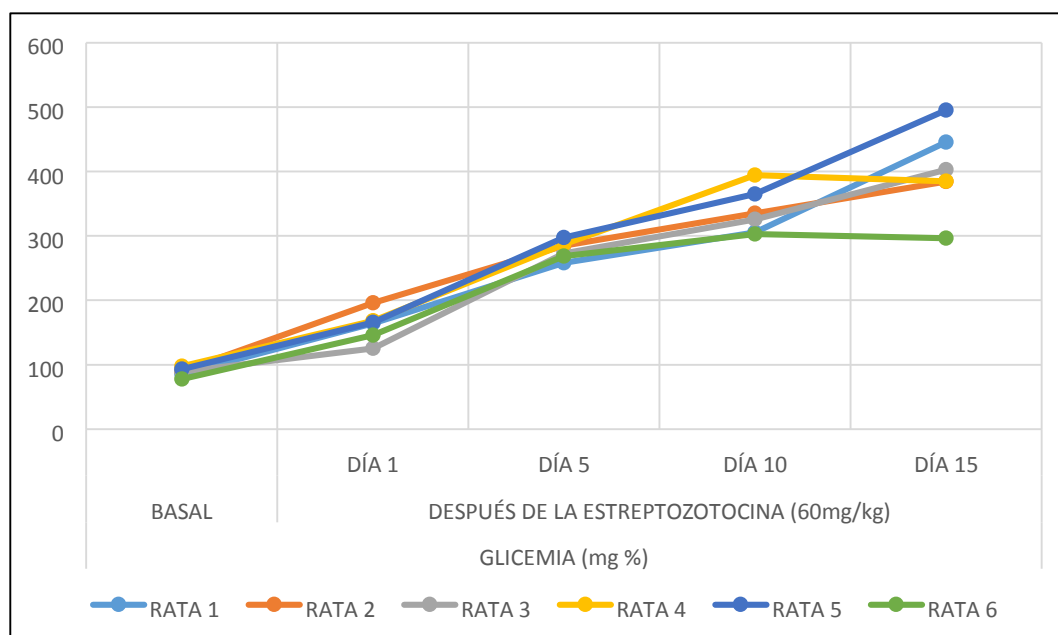


Figura 5. Curva de la glicemia de las ratas del grupo "A" Control Positivo

Tabla 15.

Glicemia de las ratas del grupo "B" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora (moral) 100mg/kg de peso

RATA N°	GLICEMIA (mg %)				
	DESPUÉS DE LA ESTREPTOZOTOCINA 60mg/kg				
	BAJO LOS EFECTOS DE ACUOSO 100 mg/kg DÍA 1	DE EXTRACTO DE HOJAS DE MORA (MORAL)			BASAL
RATA 1	82.31	369.21	294.84	224.47	135.50
RATA 2	73.21	284.36	276.60	202.30	145.20
RATA 3	72.70	296.85	254.26	210.28	153.54
RATA 4	85.39	395.45	312.30	205.30	194.32
RATA 5	84.34	303.80	260.25	188.40	145.23
RATA 6	88.66	480.50	356.40	250.40	165.13
PROMEDIO			292.44	213.53	156.49
	81.10	355.03			
			DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15

(*) Basal día cero y a partir del día 01 después de la administración de Estreptozotocina 60 mg/Kg de peso; y a partir del día 05 se le administra el extracto acuoso de las Hojas de Mora (Moral) a dosis de 100 mg/Kg de peso.

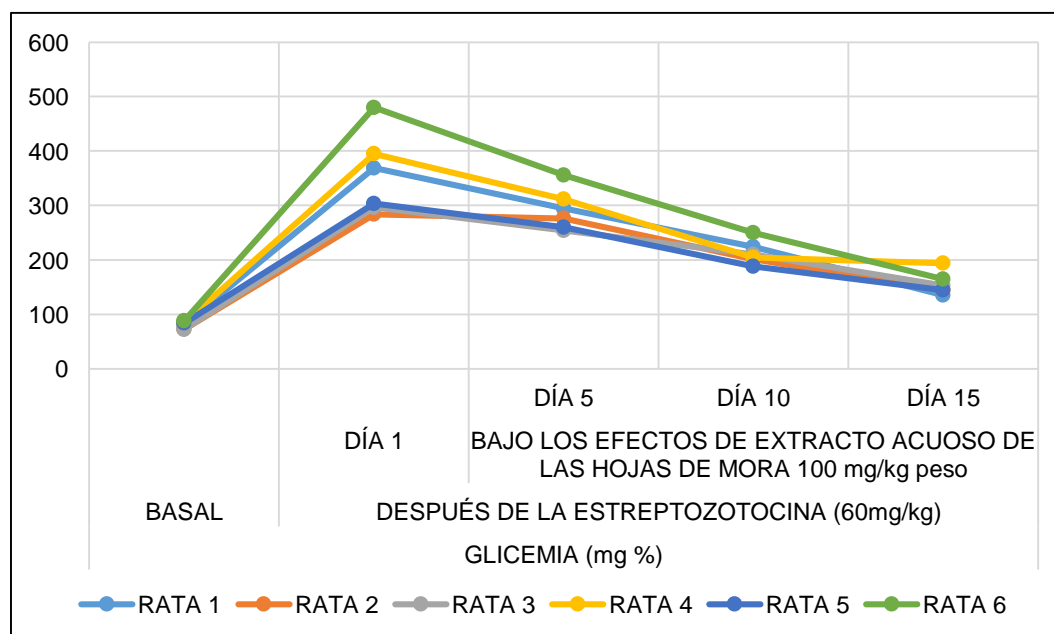


Figura 6. Curva de la glicemia de las ratas del grupo "B" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora 100mg/kg de peso

Tabla 16.

Glicemia de las ratas del grupo "C" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora 200mg/kg peso

GLICEMIA (mg %)					
DESPUÉS DE LA ESTREPTOZOTOCINA 60mg/kg					
RATA N°	BASAL		BAJO LOS EFECTOS DE EXTRACTO ACUOSO 200mg/Kg HOJAS DE MORA (MORAL)		
	DÍA 1		DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
RATA 1	88.30	438.60	325.10	218.12	124.50
RATA 2	72.80	348.35	245.06	193.92	137.22
RATA 3	87.91	285.27	230.55	187.12	123.14
RATA 4	76.50	305.87	240.65	165.78	125.46
RATA 5	83.50	390.80	281.60	195.87	126.17
<u>RATA 6</u>	<u>79.80</u>	<u>504.73</u>	<u>367.19</u>	<u>226.25</u>	<u>122.85</u>
PROMEDIO	81.47	378.94	281.69	197.84	126.56

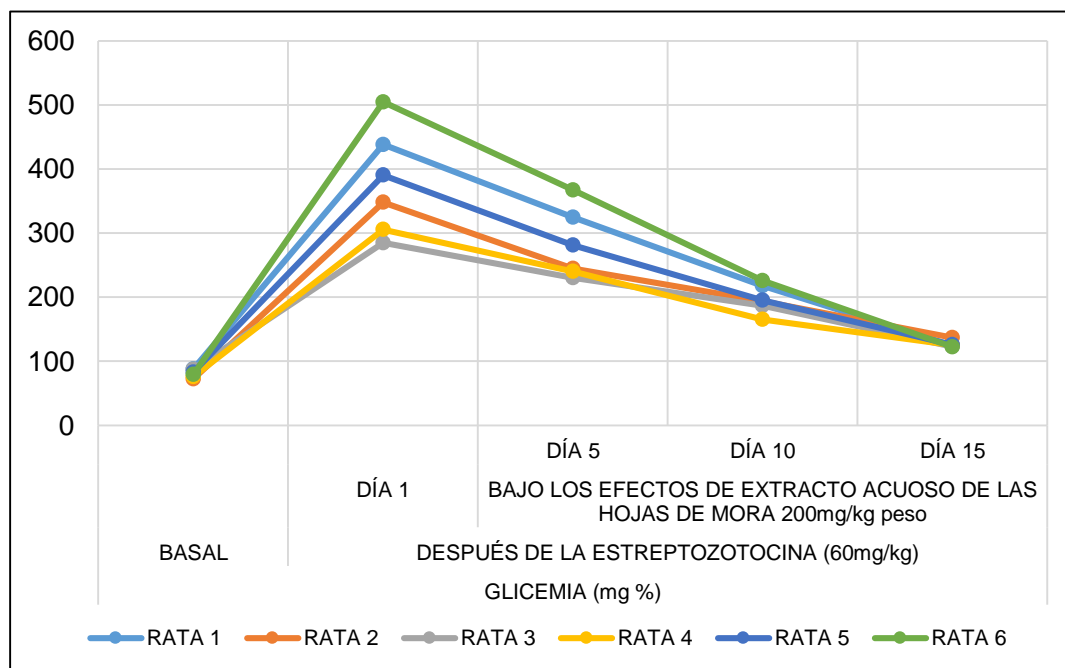


Figura 7. Curva de la glicemia de las ratas del grupo "C" bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora (moral) 200mg/kg peso

Tabla 17.

Glicemia de las ratas del grupo “D” antes de la administración del extracto acuoso y después bajo el efecto del extracto acuoso hojas de mora (moral) 200 mg/kg de peso

GLICEMIA (mg %)					
BAJO EL EFECTO DE EXTRACTO ACUOSO					
RATA N°	DE LAS HOJAS DE MORA (MORAL) 200 mg				
	BASAL	BASAL DÍA 1	BASAL DÍA 5	BASAL DÍA 10	BASAL DÍA 15
RATA 1	89.10	87.90	87.50	86.80	85.40
RATA 2	75.73	75.30	74.30	74.20	73.45
RATA 3	89.40	88.30	87.90	86.90	86.50
RATA 4	77.50	75.20	74.80	73.50	70.30
RATA 5	83.59	82.39	82.20	81.80	80.30
RATA 6	77.73	77.50	77.30	76.70	75.35
PROMEDIO	82.18	81.10	80.67	79.98	78.55

(*) El extracto acuoso Hojas de Mora (Moral) se administró a partir del día 01 de control luego de obtener la muestra de sangre para determinar la glicemia basal.

(*) Sin la administración del extracto acuoso día cero y a partir del día 01 con la administración del extracto Acuoso 200 mg/Kg de peso.

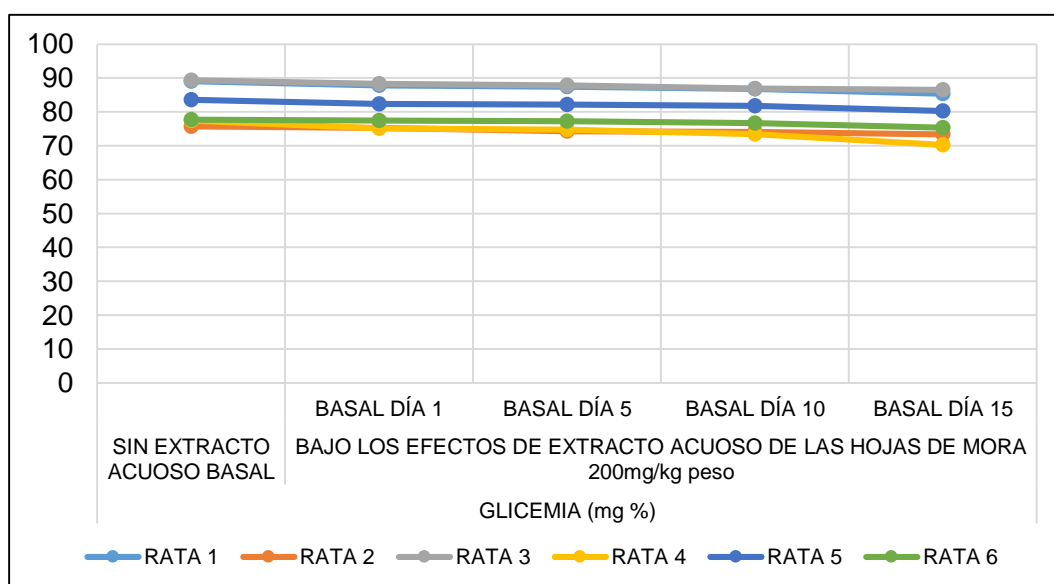


Figura 8. Curva de glicemia de las ratas del grupo “D” basal antes de la administración del extracto acuoso y después bajo el efecto del extracto acuoso hojas de mora (moral) 200 mg/kg de peso

COMPARACIÓN GRUPOS A, B Y C

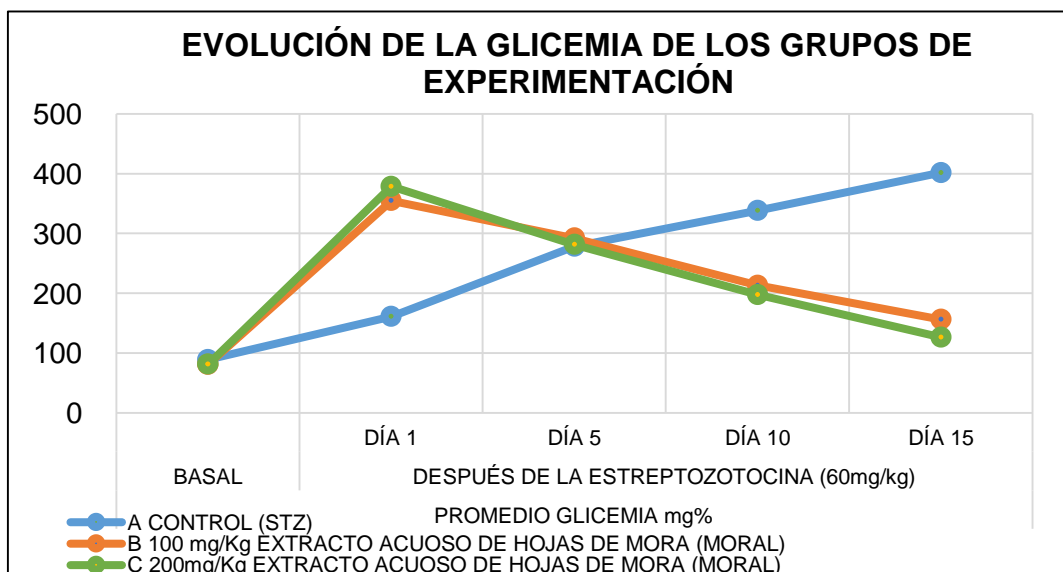


Figura 9. Curva de la glicemia de los grupos de experimentación “A, B y C”

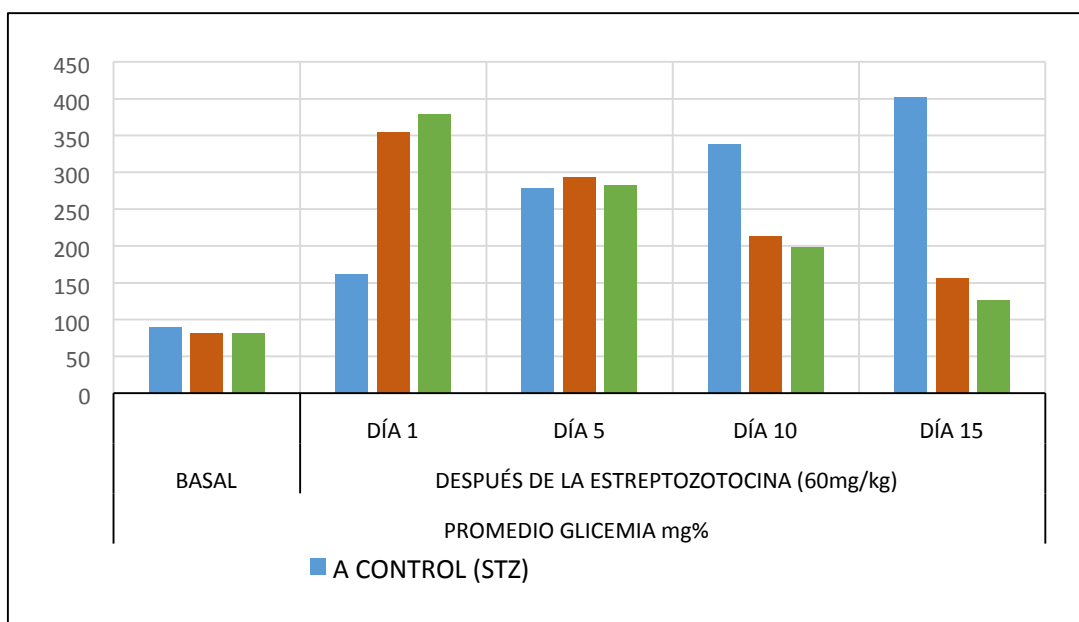


Figura 10. Representación gráfica de la glicemia de los grupos de experimentación “A, B y C”

COMPARACIÓN GRUPO D

Tabla 18.

Anova de un factor de medidas repetidas comparación estadística de la glicemia del grupo D

FACTOR	PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	
DÍAS * GLICEMIA	F	SIG.
	5.70	0.15

INTERPRETACIÓN:

En la figura 7, se observa el grupo Basal sin la administración de estreptozotocina, y sin tratamiento del extracto acuoso el día cero y recién a partir del día uno hasta el día quince con tratamiento del extracto acuoso de hojas de Mora, a una dosis de 200mg/kg.

El ANOVA de un factor de medidas repetidas, indica un $p > 0.05$; es decir no hay diferencia estadísticamente significativa entre la glicemia del basal, día 1,5, 10 y 15 de las ratas del grupo D, evidenciando que el extracto acuoso, no influye en el descenso sobre la glicemia normal Basal.

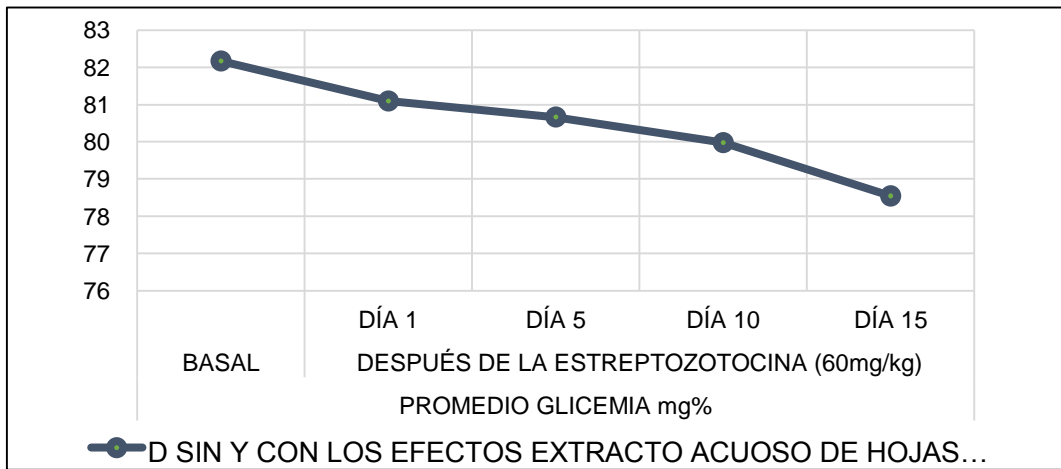


Figura 11. Curva de la glicemia del grupo D (sin STZ)

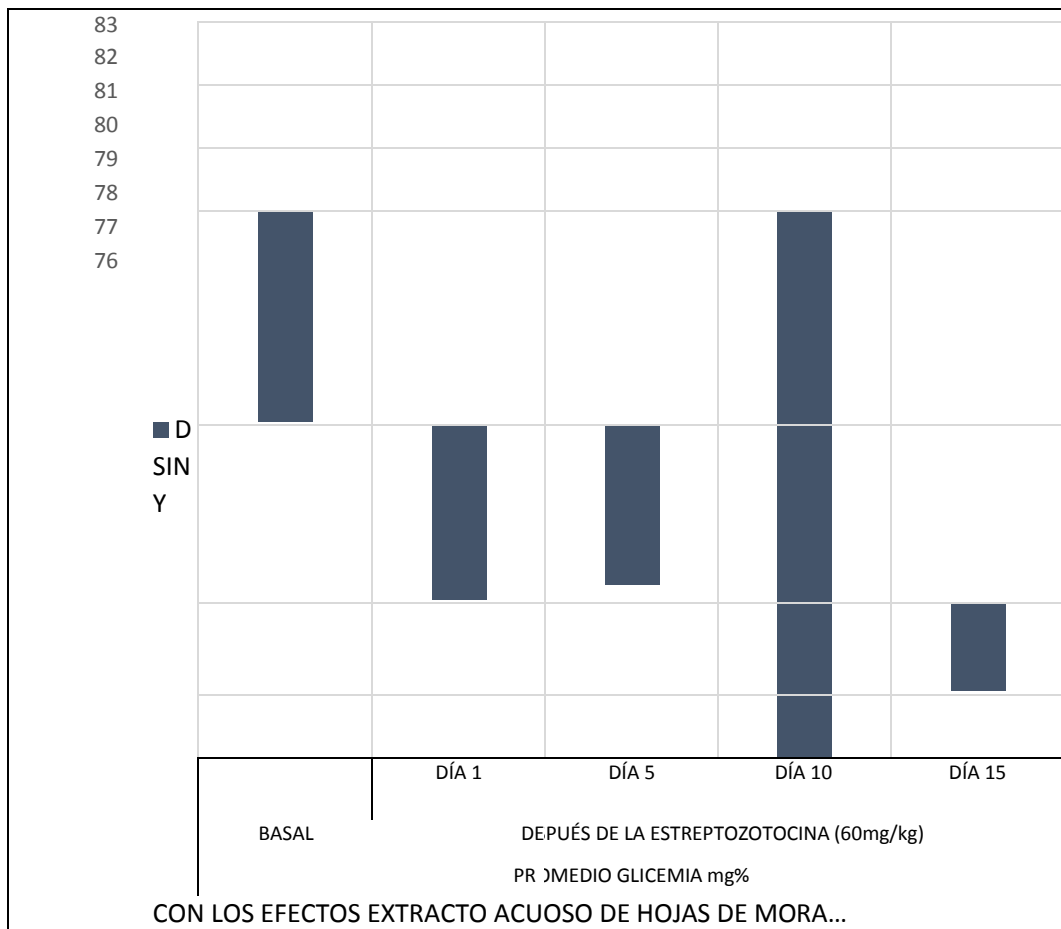


Figura 12. Representación gráfica de la glicemia del grupo D (sin STZ)

Tabla 19.

ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA DE UN FACTOR)
COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL EFECTO
HIPOGLICEMIANTE ENTRE LOS GRUPOS “A, B, C Y D”

GRUPO	PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	GLICEMIA mg %				
		BASAL	DÍA 1	DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
A CONTROL (STZ)	\bar{x}	89.10	161.13	278.54	338.36	401.81
	DS	6.87	23.70	14.31	35.70	66.77
B 100 mg/Kg EXTRACTO ACUOSO	\bar{x}	81.10	355.03	292.44	213.53	156.49
	DS	6.64	75.61	38.04	21.52	21.02
C 200mg/Kg EXTRACTO ACUOSO	\bar{x}	81.47	378.94	281.69	197.84	126.56
	DS	6.24	83.15	54.47	21.82	5.38
D SIN Y CON LOS EFECTOS EXTRACTO ACUOSO 200 mg/Kg	\bar{x}	82.18	81.10	80.67	79.98	78.55
	DS	6.09	6.02	6.13	6.06	6.60
VALORES ESTADÍSTICOS	F	2.06	38.67	53.57	119.15	100.45
	p-valor (Sig.)	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00

F: Valor ANOVA de un Factor (*Cuanto más alto sea el valor de F, existirá mayor diferencia entre los grupos*)

H_0 = Todos los grupos presentan igual efecto hipoglicemiante ($P > 0.05$) *No hay diferencia*

H_a = Todos o al menos uno de los grupos presentan diferente efecto hipoglicemiante ($P < 0.05$)

INTERPRETACIONES:

- El valor F comienza a aumentar desde el “día 1”; observándose que comienza a haber mayor diferencia del efecto hipoglicemiante entre los grupos “A, B, C y D”.
- Con un nivel de significancia del 95 %, en el BASAL con p-valor $>0,05$ no hay diferencia estadísticamente significativa en la glicemia de los grupos, ya que aún ninguno recibió tratamiento. A partir del día 1, el p-valor es $< 0,05$; por lo tanto, estadísticamente existe diferente efecto hipoglucemiante en todos los grupos.

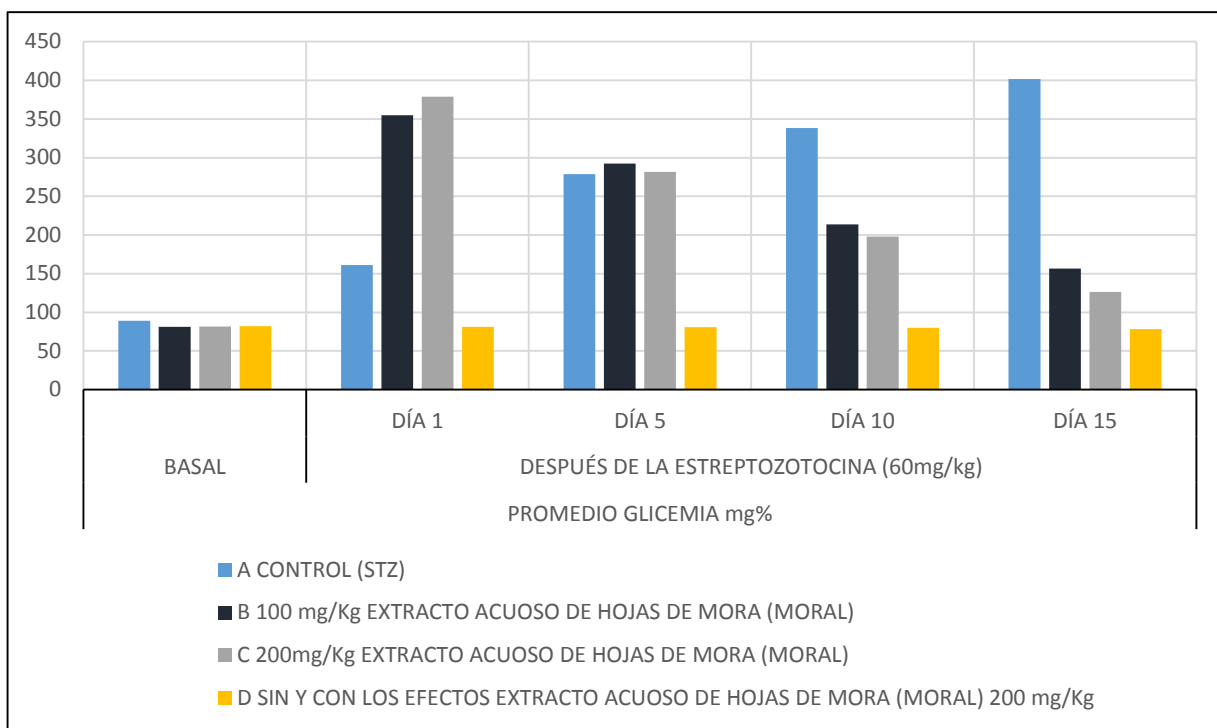


FIGURA N° 13: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA GLICEMIA DE LOS GRUPOS DE EXPERIMENTACIÓN “A, B, C Y D”

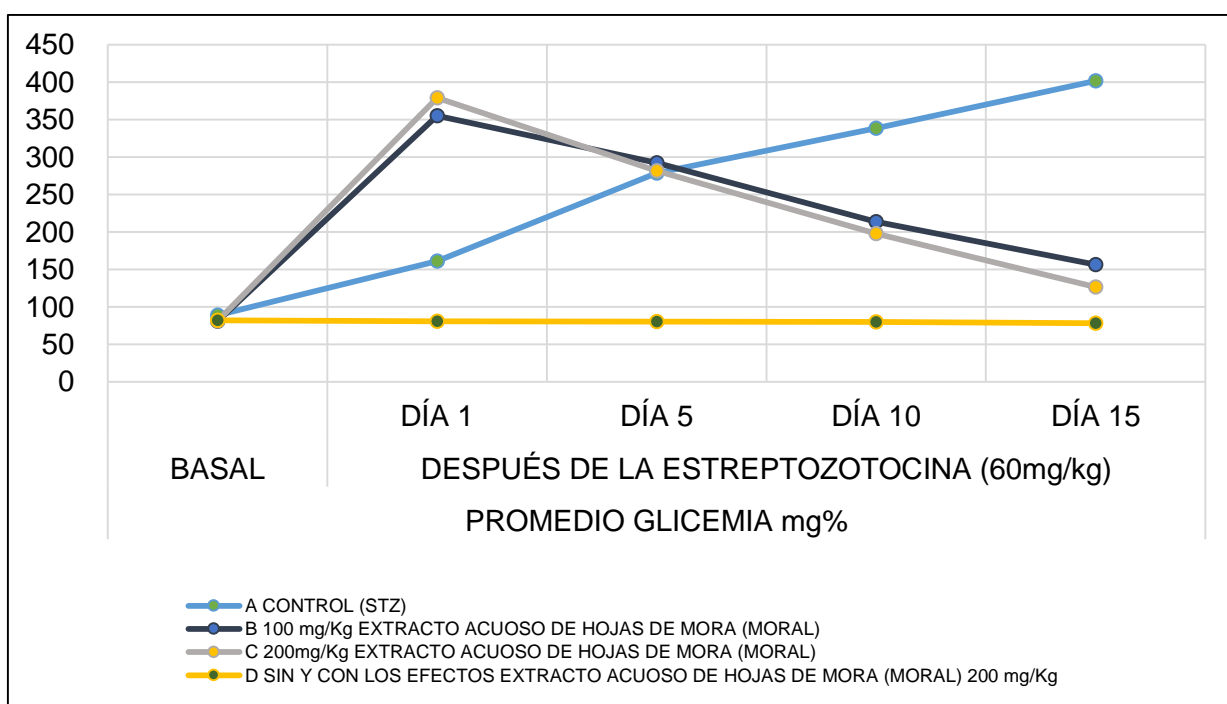


FIGURA N° 14: CURVA DE LA GLICEMIA DE LOS GRUPOS DE EXPERIMENTACIÓN “A, B, C Y D”

4.5 COMPROBACIÓN DE HIPOTESIS (DISCUSIÓN)

CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS

Según la prueba de Tukey y Anova las dos concentraciones de las hojas de *Mora morus nigra* (Moral), presentaron disminución de glucosa y no influye en el descenso de la glicemia normal (Basal).

Hipótesis

H₀ = Todos los grupos presentan en promedio igual nivel de glucosa.

H_a = Al menos un grupo presenta en promedio diferente nivel de glucosa.

Con un nivel de confianza de 95%, rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la alterna. Podemos determinar que las dosis con mayor actividad hipoglucemiante en la hiperglicemia experimental es el extracto acuoso de *las hojas de Mora Morus nigra (moral)* es la de 200 mg/kg reduciendo la glicemia con un porcentaje de 30% a 35%.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el siguiente estudio, confirman el efecto hiperglicemiante de la estreptozotocina, la que a la dosis de 60mg/kg de peso por vía intraperitoneal, produjo una hiperglicemia paulatinamente del día uno al día quince de experimentación. . Estos resultados de inducción, concuerdan con los obtenidos en animales de experimentación, donde los investigadores Ornelas, et al¹²., evaluaron el efecto hipoglucemiante del extracto de raíz de *yacón* en ratas, donde provocaron la inducción a diabetes, con una sola administración de la estreptozotocina (60mg/kg). La muestra estuvo conformada por 4 grupos experimentales como el grupo control, el grupo que recibió el extracto de raíz de

yacón, el grupo diabético no tratado (DM1) y el diabético tratado con el extracto de la raíz de *yacón* (Y-DM1). En su resultado se encontró una disminución del 38,36% de los niveles de glucosa en el grupo Y-DM1 en comparación al grupo DM1 ($p < 0,05$); Los investigadores Habib, et al¹¹., también emplearon estreptozotocina para inducir diabetes al trabajo de investigación, donde, evaluaron el efecto hipoglucemiante de la raíz del *yacón*. Los animales experimentados fueron inducidos a diabetes con estreptozotocina (STZ 45mg/kg) de las especies *Wistar* de 188-220g. Los grupos experimentales fueron: grupo control con diabetes (DC), grupo control no diabéticos (ND), grupo diabéticos tratados con *yacón* dosis 1 (340mg /kg peso, DT340) y grupo diabéticos tratados con *yacón* dosis 2 (6800mg /kg peso, DT6800). Dentro de sus resultados se resalta una disminución de la glucosa para ambos grupos (DT340, DT6800) en comparación al grupo DC.

Estos estudios con plantas de efecto hipoglicemiante, concuerdan con los obtenidos en animales de experimentación por otros autores como Tasayco⁹· Zuloeta et al¹⁰. Román et al¹³., donde utilizan agentes inductores como aloxano, estreptozotocina que, producen hiperglicemia significativa permanente e irreversible.

El mecanismo por el cual actúa la estreptozotocina para producir el efecto hiperglicemiante, ha sido referido a una necrosis selectiva de las células beta del páncreas, la cual es responsable de la capacidad de inducir diabetes mellitus experimental, siendo este uno de los agentes diabetogénicos de mayor uso al igual que el Aloxano, para el estudio de sustancias con posible actividad antidiabética.

Los resultados obtenidos con el extracto acuoso de las hojas de *Mora Morus nigra*, en los niveles de glicemia en relación a los del grupo control positivo inducido con estreptozotocina, muestran una disminución estadísticamente significativa; además ponen en evidencia cierta relación dosis/efecto en dicha actividad de las hojas de la planta de Mora. Contrastando con otros autores que trabajaron con diferentes tipos de plantas como los que realizaron, Román et al¹³., et al, en el estudio experimental, efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de las

hojas de *Moringa oleífera* Lam (Moringa) en ratas *Holtzman* (*Rattus norvegicus*), donde utilizaron 36 ratas distribuidas de la siguiente forma, 3 niveles de dosis en 18 ratas albinas machos (250, 500 y 1000 mg/kg del extracto acuoso, previamente inducidas). Los resultados obtenidos en los diferentes tratamientos se analizaron estadísticamente para evaluar el efecto del extracto acuoso sobre los diferentes tratamientos con niveles de significancia del 95% ($p < 0,05$) por un test de comparación múltiple (Test de Tukey) para determinar si existen diferencias significativas entre ellas. Concluyen que: la concentración de 1000mg/kg del extracto acuoso de *Moringa oleífera* disminuye la glucosa y en comparación con glibenclamida demostró una disminución significativa.

Al respecto el trabajo de Román et al¹³. , y colaboradores se asemejan mucho al presente trabajo en cuanto al preparado de extracto acuoso de las hojas de *Moringa oleífera* como tratamiento y con ratas machos, y donde los resultados también se analizaron estadísticamente para evaluar el efecto del extracto acuoso sobre los diferentes tratamientos con niveles de significancia del 95% ($p < 0,05$) por un test de comparación múltiple (Test de Tukey) para determinar si existen diferencias significativas entre ellas

Así como otras investigaciones del autor Tasayco⁹ donde se ve también la disminución significativa, de la hiperglicemia trabajando con otros tipos de preparados de plantas que no es el extracto acuoso, si no el extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallantus sonchifolius* (yacón) donde presenta actividad hipogluceante en ratas con diabetes mellitus tipo 2, Así como también cabe mencionar otros trabajos que emplean otro agente diabetogénico como el Aloxano, de los investigadores Zuloeta, et al¹⁰.; donde realizaron el estudio experimental, Efecto hipogluceante del consumo de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) en ratones diabéticos tipo 2 inducidos con Aloxano.

En la ejecución del presente trabajo de las hojas de *Mora morus nigra*, se ha cumplido con las condiciones que se recomiendan en este tipo de estudios; en efecto

nuestro estudio comprendió una primera y rigurosa fase experimentación preliminar que nos permitió determinar y elegir la dosis apropiada de estreptozotocina, así como la dosis del extracto acuoso de las hojas Mora *Morus nigra*, el intervalo de su administración, los días de control de glicemia, la duración del periodo de experimentación; también se ha utilizado animales de experimentación de características muy similares, manteniéndolos en jaulas individuales que permitieron el estricto régimen dietético (Nicovita: 100g/kg de peso por día y agua ad libitum), que requiere este tipo de estudios; además de la similitud de preparados farmacéuticos apropiados, considerando el extracto acuoso, como en nuestro caso que empleamos la preparación del extracto acuoso de las hojas de la Mora *Morus nigra* (moral) , consideramos que permitieron evitar variaciones importantes de composición. Todo lo anterior permite inferir que la referida hojas de la planta es eficaz en disminuir la hiperglicemia inducida por estreptozotocina.

La naturaleza del presente estudio, destinado a determinar en forma científica si las hojas de la planta de Mora *Morus nigra* (moral) posee el efecto “antidiabético” que la creencia popular le atribuye, nos permite confirmar el efecto terapéutico de las hojas de esta planta que redujo la hiperglicemia experimental.

Se determina que la hoja de la planta de Mora *Morus nigra* a una dosis de 200 mg/kg de peso tiene un significativo descenso de la hiperglicemia experimental.

CAPITULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

El extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra* (moral) en la dosis de 200 mg/kg de peso, poseen una actividad reductora de la glicemia significativamente en la diabetes experimental inducida por estreptozotocina en Ratas albinas *Rattus novergicus* variedad *Sprague Dawley*. Un efecto similar pero de menor magnitud produce con la dosis de 100mg/kg de peso.

La glicemia sin tratamiento del extracto acuoso de *Morus nigra* (moral) en Ratas albinas *Rattus novergicus* variedad *Sprague Dawley* no hay diferencia estadísticamente significativa en la glicemia normal con el pasar de los días.

La glicemia después del tratamiento del extracto acuoso *Morus nigra* (moral), a una dosis de 200 mg/kg de peso en *Ratas albinas Rattus novergicus* variedad *Sprague Dawley* no influye en el descenso de la glicemia normal, con el pasar de los días bajo los efectos del extracto acuoso sin estreptozotocina.

El extracto acuoso de las hojas del *Morus nigra* (moral), tiene un efecto reductor de la glicemia notable en ratas diabéticas a partir del quinto día y máximo en el día quince.

5.2 RECOMENDACIONES

1. Consideramos que en atención a los resultados obtenidos es necesario realizar estudios adicionales de la de las hojas de *Morus nigra (moral)* frente a otros tipos de hiperglicemia como diabetes tipo 1, gestacional u otras y obtener resultados positivos.
2. Efectuar estudios ensayos fisicoquímicos cualitativos, para determinar la presencia de determinados principios activos sobre la droga entera o pulverizada, o más frecuentemente, sobre extractos obtenidos por diferentes procedimientos de extracción a partir de la planta y con diferentes disolventes como reacciones de identificación y análisis cromatográfico y determinar mecanismos de acción, características farmacodinamias, farmacocinéticas, y toxicológicas, de las hojas de *Morus nigra (moral)*.
3. Se sugiere a los investigadores, continuar con estos estudios, para establecer otras propiedades medicinales del extracto acuoso de las hojas de *Morus nigra (moral)*, especialmente sus posibles efectos hiipocolesterolemiantes, lo que resultaría un avance en el conocimiento de esta especie y los beneficios para la Salud Pública.
4. Continuar con la línea de investigación teniendo en cuenta los aspectos de la, Farmacognosia que utiliza técnicas instrumentales cada vez más sensibles y sofisticadas para el aislamiento e identificación de los principios activos, como es el caso de las técnicas cromatografías en columna: flash, cromatografía líquida a media presión (MPLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (CG), entre otras. Las técnicas espectroscópicas: la espectroscopia ultravioleta (UV), la espectroscopia infrarroja (IR), la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectroscopia de masas (EM) , para llegar a determinar identificar y cuantificar los principales constituyentes de las hojas del *Morus nigra (moral)*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo con Medicina Basada en Evidencia Edición – 2019 - ISSN: 2248-6518-edición: Permanyer México.
2. Guías ADA 2018 - Asociación Americana de Diabetes, Clin Diabetes, 2018 American Diabetes Association, Diabetes Care. Standards of Medical Care in Diabetes –; 41:S73-S85.
3. Arroyo J.M., C.Barty, Emmanuel –Las frutas en Medicina Natural Plantas que Curan –Editorial Labor S.A. – Barcelona 2001.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2017. Disponible en www.idf.org. IDF Diabetes Atlas 2017. Octava edición. Disponible en WWW.diabetesatlas.org.
5. American Diabetes Association 2020-(Resumen de clasificación y Diagnostico de la Diabetes). Association Americana de Diabetes Care 2020 ene; 43 (Suplemento 1): S S13<https://doi.org/10.2337/dc20SPPC>
6. Gallego Muñoz C.05, Ferreira Alfaya FJ. *Plantas medicinales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2: una revisión. Farmacéuticos Comunitarios*. 2015 Dec 30; 7():27-34 4DOI: 10.5672/FC.2173-9218. (2015/Vol7).004.
7. Font Quer Pio: Plantas Medicinales. Editorial Labor S.A Barcelona – 1976
8. Sánchez de Van Oordt Z. Plantas Antidiabéticas -2001 –Impreso en Lima - Perú
9. Tasayco N. (2007). Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en ratas con diabetes tipo 1 y 2. Tesis de Grado.; 68.
10. Zuloeta Guerrero Delcy Adelita, Mejía Vásquez, América, tesis “Efecto hipoglucemiante del consumo de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) en ratones diabéticos tipo 2 inducidos con aloxano”, Lima -2015.

11. Habib N, Honoré s, Genta S SS. Hypolipidemic effect of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) roots on diabetic rats: Biochemical approach. Chem Biol Interact [Internet]. 2011; 194(1):31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2011.08.009>.
12. Ornelas G, Pereira C HA. Improvement of biochemical parameters in type diabetic rats after the roots aqueous extract of yacon [*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.)] treatment. Food Chem Toxicol 2013.
13. Román Liñán Karem L., Huamán Guzmán María E. Efecto Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de las Hojas de *Moringa oleífera Lam* (moringa) en ratas *Holtzam*, Tesis de Grado. Lima – Perú – 2018.
14. Pazmiño Chiluiza C., Determinación de la actividad hipoglicemiante de la Insulina vegetal (*Justicia chlorostachya Leonard*). En ratones con hiperglicemia inducida (por sobrecarga de sacarosa a una relación de 4 g/Kg de peso).
15. Associaton AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Associaton. 2014. American Diabetes Association. Las normas de Atención medica en la diabetes del 2015. Diabetes care. [Revista en línea] ,2015.
16. Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (R.M N° XXXX-XXX/MINSA) Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Daños No Transmisibles - Lima. Ministerio de Salud, 2014
17. Guía Peruana de Diagnostico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 – Sociedad Peruana de Endocrinología –Primera Edición: Lima noviembre -2008.
18. ALAD (Asociación Latinoamérica de Diabetes), Revistas, *Guías ALAD* sobre el Diagnostico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. (Consenso sociedad Peruana de Endocrinología – Lima –Perú-199 - 2015.
19. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la

Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención RR.M.
N°7192015/MINSA

20. Organización Panamericana de la Salud “Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2” Washington, D.C.: OPS, © 2008
21. Turner NC. Claphan JC. Insulin resistance impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment status and Therapeutic Probabilities. *Prog. Drugs Res* 2008.
22. Cotran RS. Kumar V, Collins T. eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1999.
23. Wajenbergch BL. (2014). Rletti Damo, Rocha MS Elta. Síndrome “X”: A Syndrome of Insulin Resistance: Epidemiological And Clinical Evidence. *Diabetes Metab Rev*.
24. Organización Mundial de la Salud (1995) “El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud” Publicación de la OMS - OPS/HSS/HSE/95.1.
25. Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabe-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin América: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 May; 35(4):e3139.
26. Estándares de atención médica en diabetes: 2020 abreviado para proveedores de atención primaria - Asociación Americana de Diabetes, *Clin Diabetes*, 2020
27. Estándares de atención médica en diabetes — 2019 abreviado para proveedores de atención primaria - Asociación Americana de Diabetes, *Clin Diabetes*, 2019
28. Estándares de atención médica en diabetes — 2018 abreviado para proveedores de atención primaria - Asociación Americana de Diabetes, *Clin Diabetes*, 2018
29. Estándares de atención médica en diabetes: 2017 abreviado para proveedores de atención primaria - Asociación Americana de Diabetes, *Clin Diabetes*, 2017

30. Estándares de atención médica en diabetes - 2016 Actualizaciones de la ADA para los estándares de atención Practice Update, 2016- Medscape.
31. Aguilar Salinas CA, Hernandez Jimenez S, Hernandez Avila M, Hernandez Avila JE. Acciones para enfrentar a la diabetes. Documento de postura de la Academia Nacional de Medicina. Editorial Intersistemas 2017. ISBN: 978-607-443-501-6.
32. Bimal H. Ashar, Diabetes Mellitus, Chapter 37, The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review certification and recertification, 5th edition, 2016, Elsevier.
33. Lecciones de cuidado: ideas sobre cambios recientes en las recomendaciones de práctica clínica de la Asociación Americana de Diabetes - Erika Gebel Berg, Clin Diabetes, 2017
34. Complicaciones microvasculares y cuidado de los pies.
(<https://doi.org/10.2337/dc20-S011>)
35. Cuidado de la diabetes en el hospital (<https://doi.org/10.2337/dc20-S0015>)
36. Flier JS (1994) “Obesity” In: Kahn CR, Weir CG eds. Joslin’s Diabetes Mellitus, 13 ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; pp.: 351-362.
37. Bequer L, Gómez T, Molina JL, Artiles D, Bermúdez R, Clapés S. Acción diabetogénica de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal. Biomédica. 2016; 36(2).
38. Morles Jhon; Rossini Aldo (1976). Diabetes Mellitus in the Guinea Pig. Journal of the American Diabetes Association. Vol. 25 n 5 Pag. 434 Mayo.
39. The American Journal of the medicine: Animal Models of Diabetes Vol. 70 Pag.-353-360.
40. Rossini, Aldo A; Granda O.P. Studies Streptozocin Diabetes The Journals of the American Diabetes Association. Vol 25 N 7 Pag. 595 – 602.
41. Grill Rudffeld, M (1981) Previous exposure to glucose enhances somatostatin secretion from the isolated perfused rat pancreas Diabetologia 20:495.

42. Grill And M. Westberg (1987), Abnormal B-cell Function in Neonatal y Streptozocin Diabetic Rats; insensitivity to Alloxan Toxicity endocrinology Vol. 121. N 6.
43. Remington 1991 (Farmacia 17va Edición. Editorial Medica Panamericana Buenos Aires).
44. <http://www.diabetesjournals.org/content/license> .
45. <http://www.diabetesjournals.org/content/license> .
46. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm123> | Medline
47. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Daniel_Fuchs.CC-BY-A.Morus_nigra.Hedge.jpg

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

EFECTO DEL MORUS NIGRA (MORAL) EN LA GLICEMIA EXPERIMENTALMENTE INDUCIDA EN RATAS ALBINAS “RATTUS NOVERGICUS” VARIEDAD SPRAGUE DAWLEY, AÑO 2019					
PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	TÉCNICAS/ INSTRUMENTOS
<p>PROBLEMA PRINCIPAL ¿Cuál es el efecto del <i>Morus nigra</i> (Moral) en la Glicemia experimentalmente inducida en Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> en el 2019?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Determinar el efecto del <i>Morus nigra</i> (moral) en la glicemia experimentalmente inducida en Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> en el 2019</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Los preparados de las hojas de la planta <i>Morus nigra</i> (moral), tienen efectos reductor del 30% a 35% en la glicemia experimentalmente inducida en Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> en el 2019</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE: Extracto acuoso de <i>Morus nigra</i> INDICADOR: Concentración es de los preparados Extracto Acuoso de las hojas de la planta <i>Morus nigra</i> (moral) VARIABLE DEPENDIENTE : Glicemia INDICADOR: Nivel de Glicemia</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Experimental</p> <p>DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Longitudinal y prospectivo</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Explicativo</p> <p>AMBITO DE ESTUDIO: Ámbito donde se realiza la Investigación: Bioterio de la UNJBG</p> <p>POBLACIÓN y MUESTRA</p>	<p>TÉCNICAS DE RECOGIDA DE DATOS: Procedimiento: Para llevar a cabo el presente estudio experimental se procedió en la siguiente forma: Se utilizó las hojas de la planta <i>Morus nigra</i> (Moral), las mismas que 30 días antes de la experimentación en animales fueron obtenidas en las siguientes formas: a) Recolección del mismo lugar y el mismo día, b) Selección de las hojas de buen aspecto, a las que se le aplicó una corriente de aire para eliminar el polvo, c) Estabilización de las hojas mediante calor seco. d) Almacenamiento y conservación de las hojas procesadas en frascos de vidrio de color caramelo, tapados herméticamente. El estudio está diseñado con un total de 4 grupos de 06 ratas, animales de experimentación, <i>rattus norvegicus</i> normoglicemicas, machos de cuatro meses con un peso aproximado de 140g a 280g. Las cuales se mantuvieron alojadas</p>
<p>PROBLEMAS ESPECIFICOS 1. ¿Influirá el nivel de glicemia después de la aplicación del <i>Morus nigra</i> (moral) en Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> 2. ¿Cuál será el nivel de glicemia en las Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> control y experimental</p>	<p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS 1. Identificar el nivel de glicemia antes de la aplicación del <i>Morus nigra</i> (moral) en Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> 2. Identificar el nivel de glicemia después de la aplicación del <i>Morus nigra</i> (moral) en Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> 3. Comparar el nivel de glicemia en las Ratas albinas <i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague Dawley</i> control y experimental</p>	<p>Hipótesis Específica</p> <p>Los preparados de las hojas de la planta <i>Morus nigra</i> (moral). A</p>			

		<p>glicemia Basal., en albinas <i>Rattus</i> variedad <i>Sprague</i> el 2019</p>	<p>Ratas <i>novergicus</i> <i>Dawley</i> en</p>	<p>Ratas albinas <i>Dawley</i> de cuatro Bioterio de la TACNA. El estudio fue de 30 ensayo y 24 para sometidos en nicovita a razón “ad libitum”</p> <p>. Antes del inicio ayuno de 48 animales y se les estreptozotocina 60 mg/Kg. (PH-4.5) en el aislaron y se les de la primeras 48 solución de a la destrucción medio de la STZ, insulina que debe esta solución. STZ se extrajo sangre, lo ruptura del plexo estériles, con de éter etílico; glucosa para este nivel se</p>	<p><i>Rattus novergicus</i> variedad <i>Sprague</i> meses de edad machos, procedentes del Facultad de Ciencias de la UNJBG – tamaño de muestra para el presente especímenes distribuidos en: 6 para el pre el experimento. individualmente y fueron iguales condiciones dietéticas recibiendo de 100 g. por kg de peso por día y agua</p> <p>del ensayo las ratas se sometieron a un horas. Posteriormente se pesaron los administró una simple inyección de (STZ), vía intraperitoneal, a una dosis de disuelta en 0.5 ml de buffer cifrado 0.1M momento del uso. Estos animales se mantuvo en ayuno 12 horas más. Luego administración de STZ, durante las horas, se les suministró a las ratas una dextrosa (5g dextrosa/100ml agua) debido de las células beta del páncreas, por conlleva a la una liberación inicial de ser compensada con administración de Pasados cinco días de la inyección de seleccionaron las ratas se pesaron y se les cual se realizó por corte en la cola y retroorbital empleando pipetas Pasteur previa anestesia del animal en atmosfera con la finalidad de determinar el nivel de cada animal. En aquellos animales donde encontró</p>
--	--	--	---	---	--

dosis de 200 mg/kg de peso, no tiene efecto reductor significativo en la

superior a 350mg/100ml se consideraron diabéticos (día uno). Con estas ratas se

procedió a conformar los diferentes grupos de experimentación. Diariamente y por un periodo de 15 días a los animales se les administró con los compuestos correspondientes, excepto con la sustancia inductora de la diabetes (STZ) que se administró una vez como se explicó anteriormente. Durante el transcurso del experimento se determinaron en los diferentes intervalos de tiempo establecidos (1, 5, 10 y 15 días) los niveles de glucosa en la sangre, así como el peso de todos los animales. Estos valores fueron comparados entre sí en los diferentes grupos de trabajo y en los distintos periodos de duración del experimento, incluyendo los valores obtenidos el día indicado como inicio del ensayo (día cero).

Se utilizó el extracto acuoso de las hojas de la planta *Morus nigra* (moral), a dosis de 100mg/kg y 200 mg/kg de peso respectivamente, para demostrar la acción hipoglicemiante.

Tratamiento Estadístico: Los resultados obtenidos en los diferentes grupos de experimentación se procesaron estadísticamente en el Programa usado: SPSS Versión 25, Análisis de Varianza

(Anova de un Factor)

F: Valor ANOVA de un *Factor* (*Cuanto más alto sea el valor de F, existirá mayor*

--	--

					<p>diferencia entre los grupos). Procedimiento estadístico que determina si existe o no diferencia estadística significativa en los resultados de los diferentes grupos experimentales con un nivel de significancia de $p < 0,05$. Y se usó la prueba de Tukey para ver las comparaciones entre los diferentes grupos experimentales</p> <p>INSTRUMENTOS: Determinación de los niveles de glucosa en sangre. Para la determinación cuantitativa de glucosa en sangre, la glucosa es oxidada enzimáticamente por la glucosa oxidasa (GOD: D-glucosa: oxígeno 1-oxidoreductasa) a ácido glucurónico y peróxido de hidrógeno, el peróxido de hidrógeno en presencia de la peroxidasa (POD: donador: hidrógeno peróxido reductora) produce la copulación oxidativa del fenol con la 4-aminofenazona (4-AF) dando lugar a un compuesto coloreado con absorbancia máxima a 505 nm.</p>
--	--	--	--	--	--



"Año de la Universalización de la Salud"

CONSTANCIA DEL USO DE ANIMALES EN INVESTIGACION

Quien suscribe, da constancia de: En el Trabajo de Tesis, titulado:

"EFECTO DEL *MORUS nigra* (MORAL) EN LA GLICEMIA EXPERIMENTALMENTE INDUCIDA EN RATAS ALBINAS *RATTUS NOVERGICUS* VARIEDAD SPRAGUE DAWLEY, AÑO 2019"

Realizado por: **Juan Carlos Efraín Cervantes Zegarra**, se han utilizado 30 especímenes de *Rattus norvegicus*. Variedad Sprague Dawley; cumpliendo estrictamente, todos los protocolos de "BIOETICA" implementados en esta dependencia, para la utilización de animales en investigación.

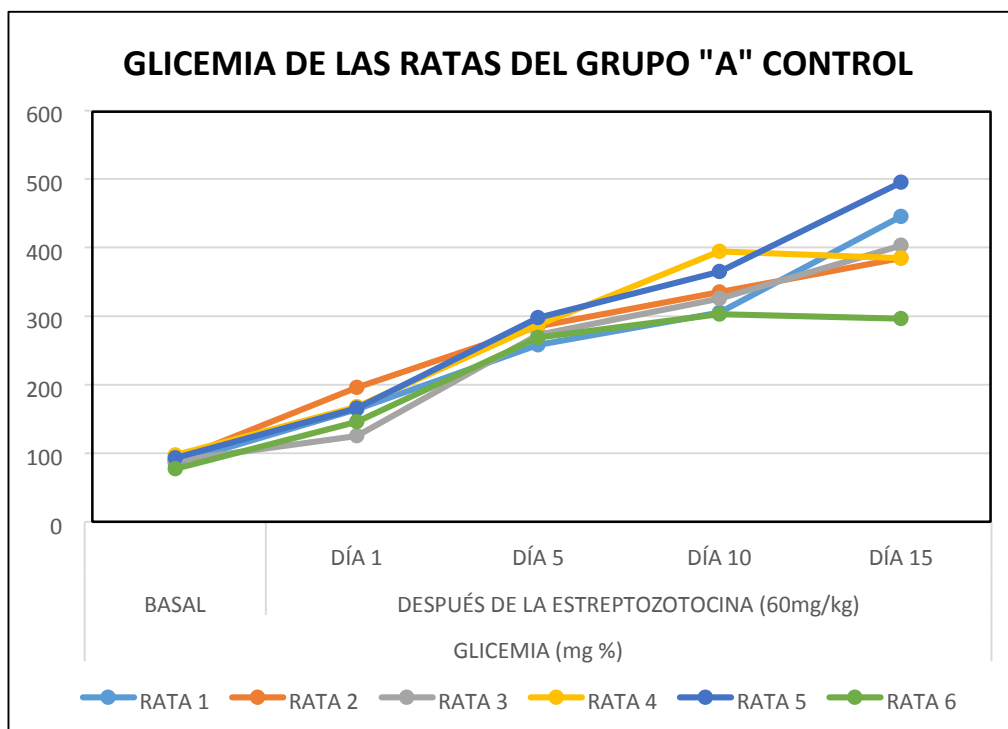
Se expide el presente documento a solicitud del interesado, para los fines que estime conveniente.

Tacna 10 de noviembre del 2020.

Blgo. Víctor Carbajal Zegarra
JEFE DE BIOTERIO
ESBI -FACI-UNJBG

Cuadro: Glicemia de las ratas del grupo "A" control

RATA N°	GLICEMIA (mg %)				
	BASAL	DESPUÉS DE LA ESTREPTOZOTOCINA (60mg/kg)			
		DÍA 1	DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
RATA 1	85.90	164.50	258.43	305.66	445.63
RATA 2	90.30	196.35	285.35	335.53	384.87
RATA 3	89.50	125.58	273.26	325.85	403.27
RATA 4	97.80	168.17	287.45	394.72	384.97
RATA 5	93.40	165.90	297.84	365.23	495.37
RATA 6	77.70	146.25	268.91	303.16	296.73
PROMEDIO	89.10	161.13	278.54	338.36	401.81



Requisitos de la Prueba paramétrica:

- **Cuantitativa**
- **Normalidad**
- **Homocedasticidad**

Pruebas de normalidad							
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Esta dístico	l	Sig.	Esta dístico	l	Sig.	
B	0,13	1	0,200	0,95	2	0,39	Di
ASAL	0	4	*	8	4		No
D	0,16		0,092	0,91	2	0,04	No
ÍA 1	5	4		5	4		Di
D	0,23		0,001	0,82	2	0,00	No
ÍA 5	9	4		7	4		
D	0,14		0,200	0,93	2	0,097	
ÍA 10	5	4	*	0	4		
D	0,28		0,000	0,78	2	0,000	
ÍA 15	6	4		1	4		

1. PRUEBA DE NORMALIDAD DE DATOS SEGÚN EL TIEMPO:

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera. a.
Corrección de significación de Lilliefors

Nota:

Se toma en cuenta Shapiro Wilk, ya que el tamaño de la muestra es menor a 50. Para lo cual:

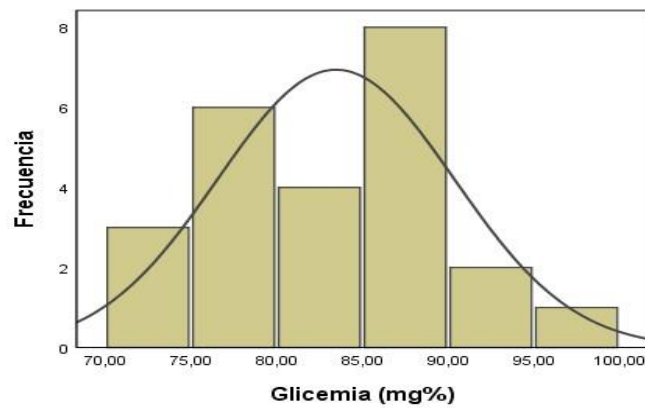
Ho: Los datos provienen de una población normalmente distribuida.

Ha: Los datos no provienen de una población normalmente distribuida.

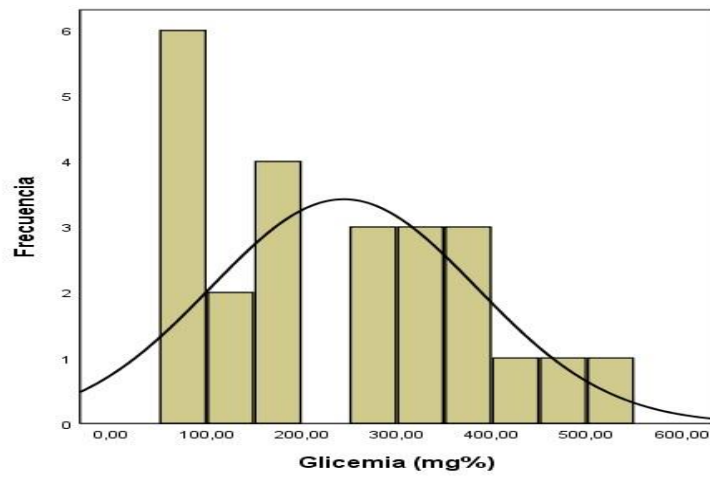
Si p-valor > 0,05; entonces se acepta la hipótesis nula. Si

p-valor < 0,05; entonces se rechaza la hipótesis nula.

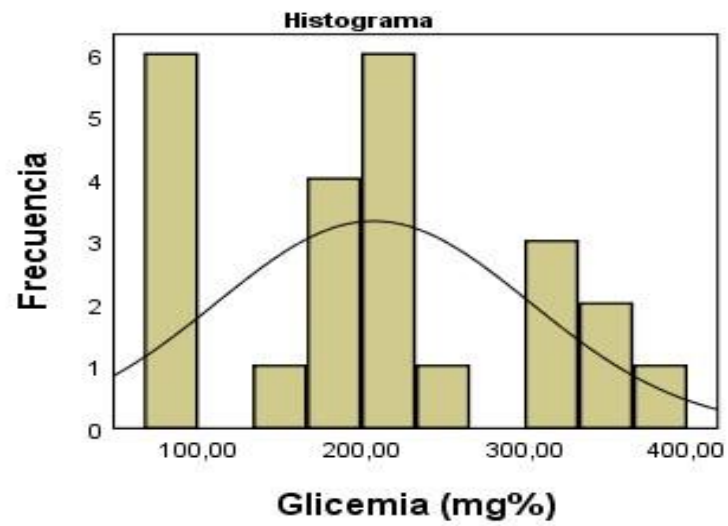
HISTOGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS SEGÚN EL TIEMPO BASAL



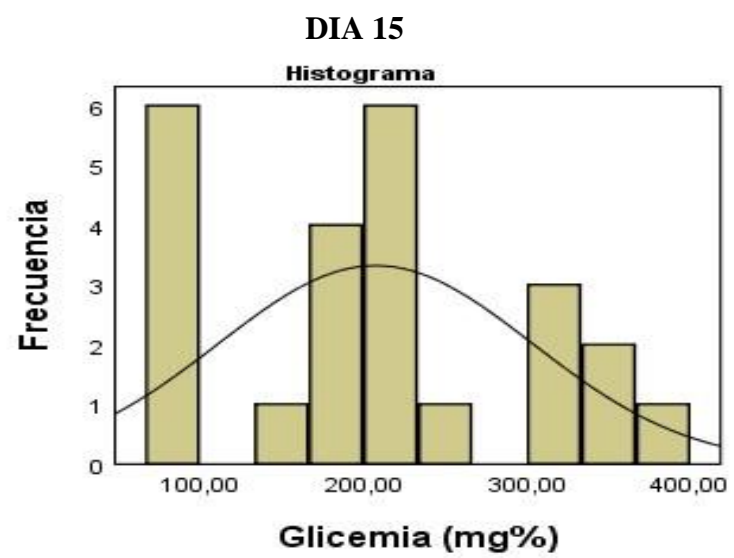
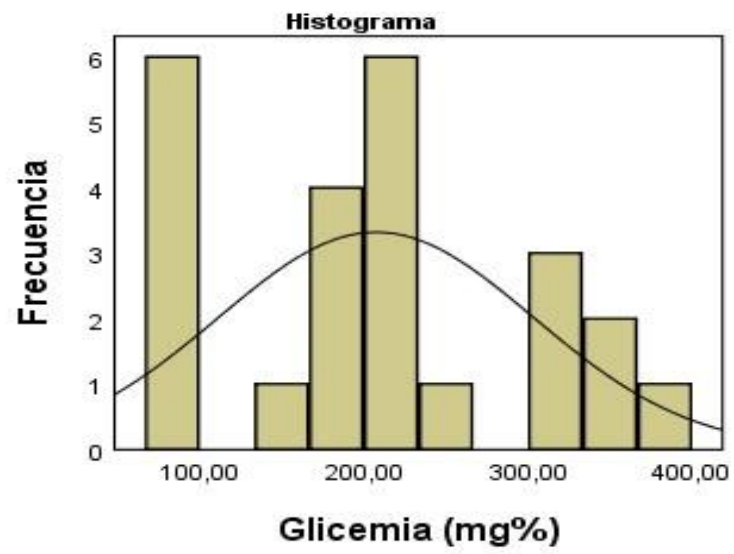
DIA 1

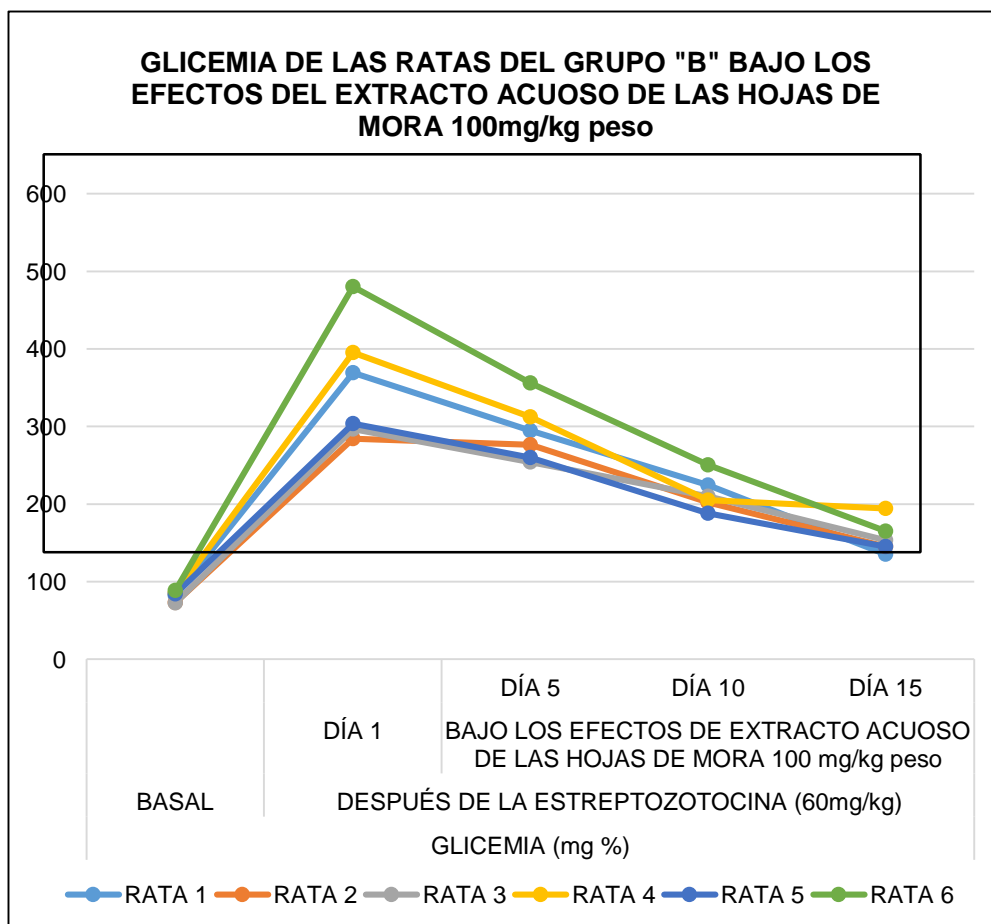


DIA 5



DIA 10



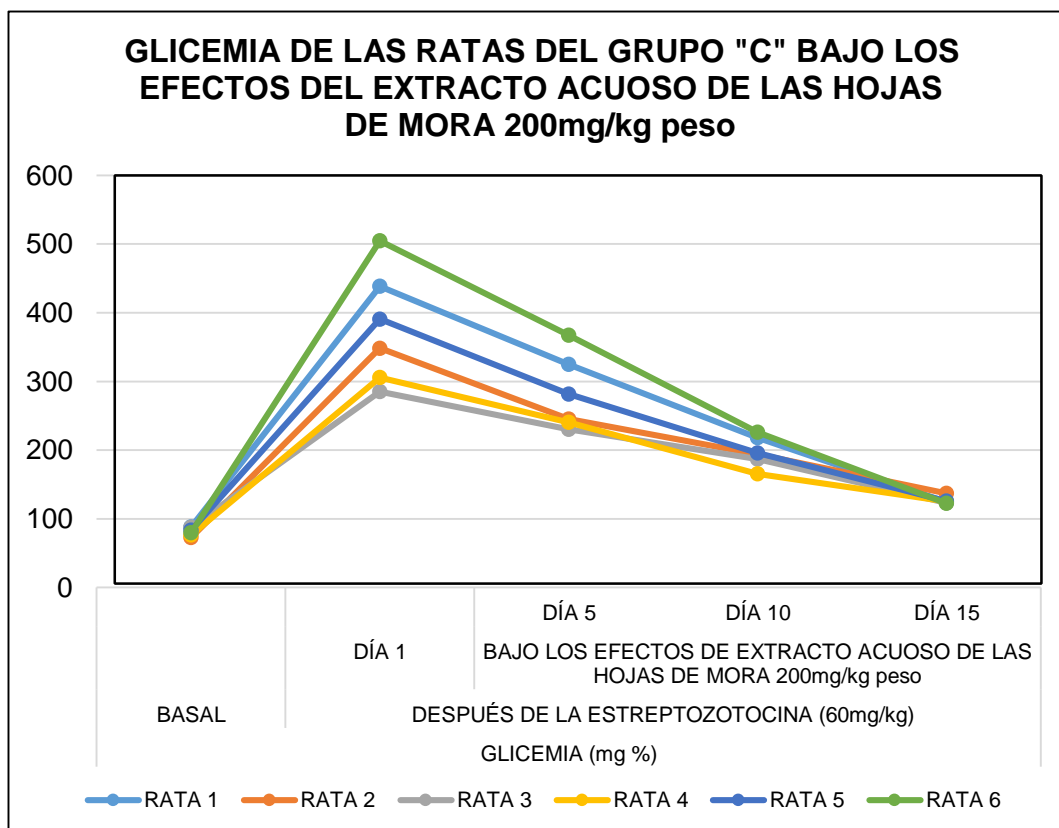


Cuadro: Glicemia de las ratas del grupo “B”, bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora (moral) 100 mg/kg de peso

RATA N°	GLICEMIA (mg %)				
	BASAL	DESPUÉS DE LA ESTREPTOZOTOCINA (60mg/kg)			
		DÍA 1	BAJO LOS EFECTOS DE EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS DE MORA 100 mg/kg peso		
			DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
RATA 1	82.31	369.21	294.84	224.47	135.50
RATA 2	73.21	284.36	276.60	202.30	145.20
RATA 3	72.70	296.85	254.26	210.28	153.54
RATA 4	85.39	395.45	312.30	205.30	194.32
RATA 5	84.34	303.80	260.25	188.40	145.23
RATA 6	88.66	480.50	356.40	250.40	165.13
PROMEDIO	81.10	355.03	292.44	213.53	156.49

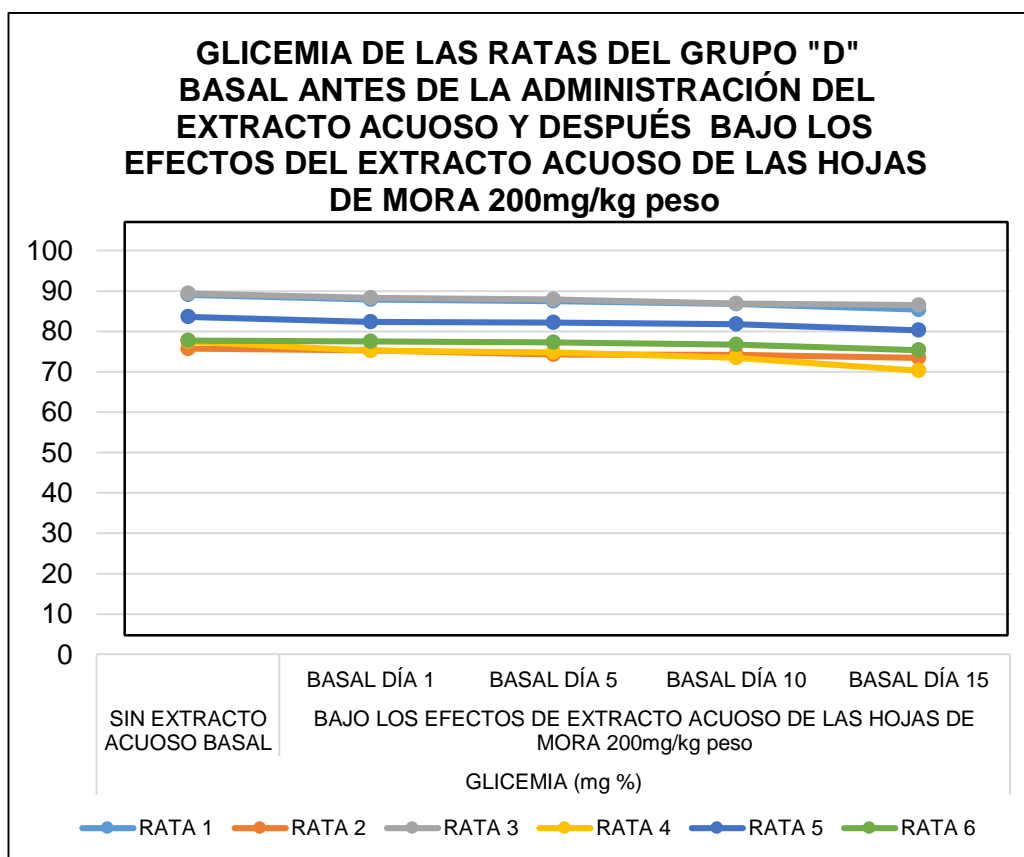
Cuadro: Glicemia de las ratas del grupo “C”, bajo los efectos del extracto acuoso de las hojas de mora (moral) 100 mg/kg de peso

RATA N°	GLICEMIA (mg %)				
	BASAL	DESPUÉS DE LA ESTREPTOZOTOCINA (60mg/kg)			
		DÍA 1	BAJO LOS EFECTOS DE EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS DE MORA 200mg/kg peso		
			DÍA 5	DÍA 10	DÍA 15
RATA 1	88.30	438.60	325.10	218.12	124.50
RATA 2	72.80	348.35	245.06	193.92	137.22
RATA 3	87.91	285.27	230.55	187.12	123.14
RATA 4	76.50	305.87	240.65	165.78	125.46
RATA 5	83.50	390.80	281.60	195.87	126.17
RATA 6	79.80	504.73	367.19	226.25	122.85
PROMEDIO	81.47	378.94	281.69	197.84	126.56



Cuadro: Basal antes de la administración del extracto acuoso y después bajo el efecto del extracto acuoso hojas de mora *Morus Nigra* (moral) 200 mg/kg de peso

RATA Nº	GLICEMIA (mg %)				
	SIN EXTRACTO ACUOSO BASAL	BAJO LOS EFECTOS DE EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS DE MORA 200mg/kg peso			
		BASAL DÍA 1	BASAL DÍA 5	BASAL DÍA 10	BASAL DÍA 15
RATA 1	89.10	87.90	87.50	86.80	85.40
RATA 2	75.73	75.30	74.30	74.20	73.45
RATA 3	89.40	88.30	87.90	86.90	86.50
RATA 4	77.50	75.20	74.80	73.50	70.30
RATA 5	83.59	82.39	82.20	81.80	80.30
RATA 6	77.73	77.50	77.30	76.70	75.35
PROMEDIO	82.18	81.10	80.67	79.98	78.55



FOTOGRAFÍA DE CAMPO



Fotografía 1. Mostrando el árbol Morus Nigra antes de la recolección



Fotografía 2. Inprex-UNJBG donde se obtuvo las hojas de *Morus Nigra*



Fotografía .

3 Parte de materiales que se utilizaron



Fotografía 4. Colocando hojas Morus Nigra a estufa

Fotografía .



5 Hojas desecadas para triturar

Fotografía .



Fotografía 6. Triturando las hojas



Fotografía .

7 Echando las hojas al percolador



Fotografía 8. Obteniendo el extracto acuoso

Fotografía .



9 Recibiendo el extracto acuoso

Fotografía .



Fotografía 10. Mostrando el mestruo y el extracto acuoso



11. Extracto acuoso envasado en las dos dosis diferentes

Fotografía



Fotografía 12. Bioterio de la UNJBG



Fotografía 13. Ratas novergicus en sus jaulas



Fotografía 14. Ratas en jaulas individuales



Fotografía 15. Ratas en sus jaulas antes de la experimentacion



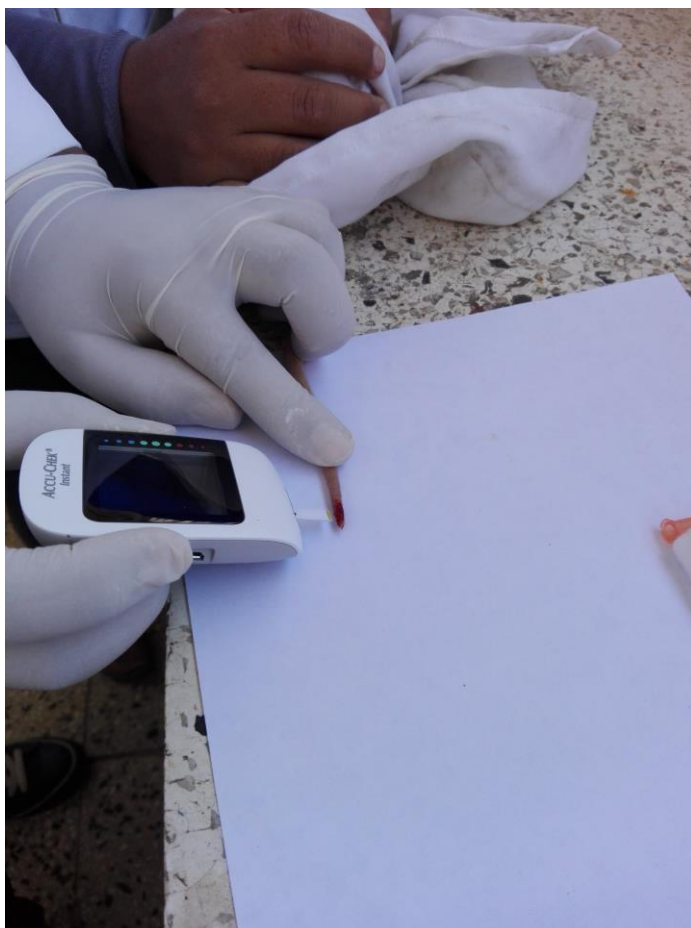
Fotografía 16. Administración de STZ



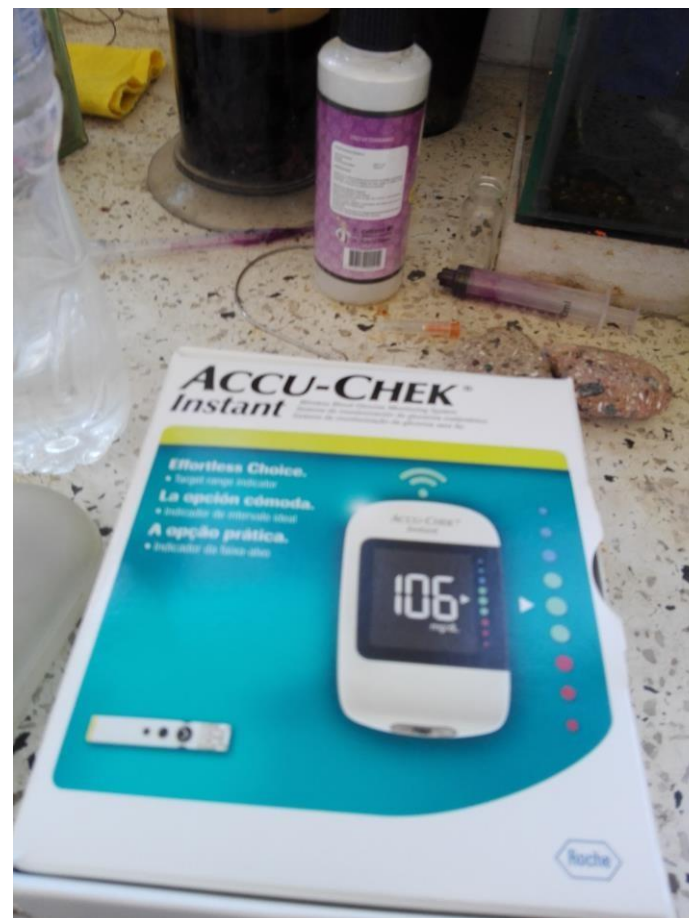
Fotografía 17. Cuando se le esta administrando la estreptozotocina X via I.P.



Fotografía 18. Administración del extracto acuoso con sonda
Fotografía 19. Administración del extracto acuoso via oral metálica



Fotografía 20. Proceso para determinar la glicemia con glucometro



Fotografía 21. Glucometro que se utilizó para medir la glicemia