

**UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA**



---

**EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DEL FRUTO DE AGUAYMANTO (*Physalis  
peruviana*) EN RATAS DIABÉTICAS INDUCIDAS CON  
ALOXANO**

---

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO VETERINARIO**

**TESISTA:**

**Bach. LUZ ELIZABETH RAMOS LEANDRO**

**ASESOR:**

**M.V.Mg. MARCÉ ÚLISES PÉREZ SAAVEDRA**

**HUÁNUCO – PERÚ  
2020**

## **DEDICATORIA**

### **A Dios.**

*Por haberme permitido llegar hasta este momento  
y darme salud para lograr mis objetivos, además  
de su infinita bondad y amor.*

### **A mis padres.**

*Por haberme apoyado en todo momento, por  
sus consejos, sus valores, por la motivación  
constante que me permiten ser una persona de  
bien.*

### **A mis docentes.**

*Por los ejemplos de perseverancia y constancia  
que los caracterizan y que me han infundido  
siempre, por el valor mostrado para salir  
adelante.*

## **AGRADECIMIENTO**

*A Dios, por sus bendiciones, amor y misericordia.*

*Asimismo, expreso mi más sincero agradecimiento a mis padres, docentes y asesor de tesis, por contribuir en la elaboración del presente trabajo de investigación.*

## RESUMEN

Con el **objetivo** de determinar el efecto terapéutico del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) en ratas con diabetes inducida con aloxano, se preparó un extracto hidroalcohólico del fruto de *P. peruviana* (EPP), posteriormente se estableció cinco grupos (n = 6) de ratas de la cepa Holtzman a los cuales se les indujo hiperglucemia con aloxano a dosis de 90 mg/Kg. A los dos días de aplicado el aloxano y comprobado la hiperglucemia, se procedió a administrar los tratamientos: al grupo 1 se le administró EPP a una concentración del 30% vía oral, al grupo 2 se le administró EPP a una concentración del 60% vía oral, al grupo 3 se le administró EPP a una concentración del 90% vía oral, al grupo 4 se le administro glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg vía oral y el grupo 5 fue el control (solo aloxano), los tratamientos fueron administrados a las 0; 6; 24; 48 y 72 horas post inducción de hiperglucemia. La medición de glucemia fue realizada antes de la inducción de la hiperglucemia (glucemia basal) y a las 0; 6; 24; 48 y 72 horas, antes de la aplicación de cada tratamiento. Trascurrido este tiempo se realizó la eutanasia a las ratas y se les extrajo el páncreas para el estudio histopatológico. En los resultados se obtuvo que la media de la glucemia basal fue de 94,7 mg/dL (IC 95%: 91,3 - 98,0) no habiendo diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0.813$ ). Luego de la aplicación del aloxano la glucemia media de 311,6 mg/dL (IC 95%: 301.2 - 322.1) no habiendo diferencia significativa entre los grupo ( $p = 0.499$ ). A las 6 horas de la aplicación de los tratamientos se observó diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0.011$ ), siendo el grupo tratado con glibenclamida el que presentaba la media más baja de glucemia 268.3 mg/dL (IC 95%: 225.0 - 311.7) y el grupo control el más alto nivel de glucemia media 325.7 (IC 95%: 309.7 - 341.7). A partir de las 48 horas se observó que el grupo tratado con glibenclamida presentó glucemia de 187.3 mg/dL (IC 95%: 147.6 - 227.1) no encontrándose diferencia significativa con el grupo tratado con 90% de EPP, que tenía un valor de 215.5 mg/dL (IC 95%: 188.2 - 242.9), pero sí se presentó diferencia entre los demás grupos de tratamiento y control. En el estudio histopatológico se observó que el tejido pancreático del grupo tratado con EPP al 90% presentaba un tejido aparentemente normal, a diferencia del resto de grupos. Se **concluye** que el extracto hidroalcohólico de *P. peruviana* tiene un efecto hipoglucemiante en ratas con hiperglucemia inducida con aloxano.

**Palabras claves:** Hipoglucemia, *Physalis peruviana* y aloxano.

## SUMMARY

With the **objective** of determining the therapeutic effect of the hydroalcoholic extract of the fruit of aguaymanto (*Physalis peruviana*) in rats with diabetes induced by alloxane. A hydroalcoholic extract of the fruit of *P. peruviana* (EPP) was prepared, subsequently five groups (n = 6) of rats of the Holtzman strain were established, who were induced hyperglycemia with alloxane at a dose of 90 mg / Kg. Two days after applying the alloxane and checking the hyperglycemia, the treatments were administered: group 1 was given EPP at a concentration of 30% orally, group 2 was given EPP at a concentration of 60% via orally, group 3 was administered PPE at a concentration of 90% orally, group 4 was administered glibenclamide at a dose of 10 mg / Kg orally and group 5 was the control (only alloxane), the treatments were administered at 0; 6; 24; 48 and 72 hours post induction of hyperglycemia. Blood glucose measurement was performed before induction of hyperglycemia (basal glycemia) and at 0; 6; 24; 48 and 72 hours, before the application of each treatment. After this time, the rats were euthanized and the pancreas was removed for histopathological study. In the results, it was obtained that the mean of the basal glycemia was 94.7 mg / dL (95% CI: 91.3 - 98.0), with no significant difference between the groups (p = 0.813). After alloxane application, the mean blood glucose of 311.6 mg / dL (95% CI: 301.2 - 322.1), with no significant difference between the groups (p = 0.499). At 6 hours after the application of the treatments, a significant difference was observed between the groups (p = 0.011), with the group treated with glibenclamide having the lowest mean blood glucose 268.3 mg / dL (95% CI: 225.0 - 311.7 ) and the control group had the highest mean blood glucose level 325.7 (95% CI: 309.7 - 341.7). After 48 hours, it was observed that the group treated with glibenclamide presented a glycemia of 187.3 mg / dL (95% CI: 147.6 - 227.1), not finding a significant difference with the group treated with 90% PPE that had a value of 215.5 mg. / dL (95% CI: 188.2 - 242.9), but there was a difference between the other treatment and control groups. In the histopathological study, it was observed that the pancreatic tissue of the group treated with 90% EPP presented an apparently normal tissue, unlike the other groups. It is **concluded** that the hydroalcoholic extract of *P. peruviana* has a hypoglycemic effect in rats with alloxane-induced hyperglycemia.

**Key words:** Hypoglycemia, *Physalis peruviana*, alloxane

## ÍNDICE

| Contenido                                 | Pág. |
|---|------|
| Dedicatoria.....                          |      |
| Agradecimiento.....                       | ii   |
| Resumen.....                              | iii  |
| Summary.....                              | iv   |
| Lista de tablas.....                      | vii  |
| Lista de figuras.....                     | viii |
| <br>                                      |      |
| I. INTRODUCCIÓN.....                      | 1    |
| <br>                                      |      |
| II. MARCO TEÓRICO.....                    | 4    |
| <br>                                      |      |
| 2.1. Revisión de estudios realizados..... | 4    |
| 2.1.1. Antecedentes internacionales.....  | 4    |
| 2.1.2. Antecedentes nacionales.....       | 6    |
| 2.1.3. Antecedentes regionales.....       | 15   |
| <br>                                      |      |
| 2.2. Conceptos fundamentales.....         | 19   |
| 2.2.1. Aguaymanto.....                    | 19   |
| 2.2.2. Diabetes.....                      | 24   |
| <br>                                      |      |
| 2.3. Marco situacional.....               | 35   |
| <br>                                      |      |
| 2.4. Definición de términos básicos.....  | 35   |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 2.5.   | Hipótesis, variables, indicadores y definiciones operacionales | 36 |
| 2.5.1. | Hipótesis.....   | 36 |
| 2.5.2. | Definición operacional de variables.....                       | 38 |
| 2.6.   | Objetivos generales y específicos.....                         | 39 |
| 2.6.1. | Objetivo general.....  | 39 |
| 2.6.2. | Objetivos específicos.....                                     | 39 |
| III.   | MARCO METODOLÓGICO.....  | 41 |
| 3.1.   | Nivel y tipo de investigación.....                             | 41 |
| 3.2.   | Diseño de la investigación.....                                | 41 |
| 3.3.   | Fuentes, técnicas e instrumentos de recolección de datos.....  | 42 |
| 3.4.   | Procesamiento y presentación de datos.....                     | 45 |
| IV.    | RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                    | 46 |
| V.     | CONCLUSIONES.....  | 53 |
| VI.    | RECOMENDACIONES.....   | 54 |
| VII.   | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                | 55 |
| VIII.  | ANEXOS.....  | 61 |

## LISTA DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Glucemia en los diferentes grupos experimentales; se presenta la media con su respectivo IC (intervalo de confianza) al 95% y la mediana con su amplitud intercuartil (percentil 25 y 75) de los tres grupos tratados con extracto de <i>P. peruviana</i> a concentración de 30%; 60% y 90%, de igual manera para el grupo tratado con Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg y el grupo control. . . . . . | 46 |
|---|----|



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Nivel del valor medio de glucemia (mg/dL) en los cinco grupos experimentales durante las diferentes horas de medición en el periodo de investigación. . . . . 45
- Figura 2: Distribución de los valores de glucemia (mg/dL) en relación a la mediana, en los cinco grupos experimentales durante las diferentes horas de medición en el periodo de investigación. A: Glucemia basal en los 5 grupos ( $p = 0.813$ ), B: Glucemia 24 horas después de la aplicación del aloxano en los 5 grupos ( $p = 0.499$ ), C: Glucemia 6 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.011$ ), D: Glucemia 24 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.000$ ), E: Glucemia 48 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.000$ ) y F: Glucemia 72 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.000$ ). . . . . 47
- Figura 3. Microfotografías de páncreas (islotes de Langerhans) de ratas tratadas con el extracto etanólico de *P. peruviana* en un modelo de hiperglucemia inducida por aloxano. 60x. a) Grupo tratado con extracto de *P. peruviana* a una concentración de 30% se observa islote de Langerhans con gran congestión intersticial. b) Grupo tratado con extracto de *P. peruviana* a una concentración de 60%; se observa islote de Langerhans con estructura normal. c) Grupo tratado con extracto de *P. peruviana* a una concentración de 90%, se observa islote de Langerhans con estructura normal. d) Grupo tratado con glibenclamida 10 mg/kg, estructura normal. e) Grupo tratado con aloxano, se observa páncreas esclerosado y con congestión intersticial. . . . . 50

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (una hormona que regula el nivel de azúcar, o glucosa, en la sangre), o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce. La diabetes es un importante problema de salud pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) seleccionadas por los dirigentes mundiales para intervenir con carácter prioritario **(OMS, 2016)**.

Con el tiempo, el exceso de glucosa en la sangre puede causar problemas serios. Puede dañar los ojos, los riñones y los nervios. La diabetes también puede causar enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y la necesidad de amputar un miembro. Las mujeres embarazadas también pueden desarrollar diabetes, llamada diabetes gestacional **(Medlineplus, 2018)**.

La incidencia de diabetes en la población humana ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo y crece a un ritmo acelerado **(Ganong, 2004)**. Su gran impacto socioeconómico y sus complicaciones conllevan importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen y sus familias, así como para los sistemas de salud y las economías nacionales por los costos médicos directos y la pérdida de trabajo y sueldos **(OMS, 2016)**.

En el Perú la diabetes mellitus es un problema creciente de salud pública que conlleva retos para el sistema de salud **(Villena, 2016)**. En el 2017 hubo 15504 casos de diabetes en el país y en el 2018 se registró 8 mil casos

nuevos. La asociación de diabetes del Perú estima que más de un millón de peruanos padecen este mal crónico **(Fernández, 2018)**.

Con respecto a los animales de compañía, la prevalencia actual de la diabetes mellitus, aunque variable según los países, se sitúa entre 1 de cada 50-100 gatos **(Pérez, 2014)**. Mientras que en perros la diabetes mellitus es una enfermedad endocrina bastante común y requiere tratamiento durante toda la vida, por lo que el propietario juega un papel importante en su control **(Naranjo y col., 2014)**.

Algunos tratamientos tradicionales de la diabetes a base de plantas han recibido reconocimiento científico y la Organización Mundial de la Salud ha recomendado que esta área merezca atención **(Talavera, 2017)**. *Physalis peruviana*, comúnmente llamado aguaymanto, es una planta originaria de los Andes Peruanos a la cual se le han atribuido muchas propiedades medicinales, entre las que figura su potencial efecto antidiabético **(Rodríguez y Rodríguez, 2007)**, entre las propiedades del fruto *P. peruviana* está que, es una planta con una excelente fuente de vitamina A (1460 mg/100g), proteínas (1900 mg/100g), lípidos (0.5 g/100g) y minerales (55.41 mg/100g). También es valorada por su alto contenido fitoquímicos bioactivos y ácido ascórbico (vitamina C) (43.00 mg/100g) los cuales le atribuyen la capacidad antioxidante, que le permiten neutralizar la acción oxidante de los radicales libres **(Tacanga, 2015)**.

Diversos estudios demuestran la actividad antioxidante, hipolipemiante e hipoglucemiante de la *P. peruviana* **(Cahuana, 2014; Giraldo, 2014; Llumiguano, 2014; Hassan y Ghoneim, 2013; Campos y col., 2011)**, por nuestra parte pretendemos disminuir la dosis del extracto y observar si se

presentan los mismos resultados. Por ello nos planteamos el objetivo de determinar el efecto terapéutico del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) en ratas diabéticas inducidas con aloxano.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Revisión de estudios realizados

#### 2.1.1. Antecedentes internacionales

Llumiguano (Ecuador, 2014) realizó su tesis titulada “Evaluación del efecto hipoglucemiante del extracto de hojas de chapuca o uvilla silvestre (*Physalis peruviana*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con hiperglucemia inducida” cuyo objetivo fue realizar un estudio farmacognóstico y farmacológico de *Physalis peruviana* para evaluar su efecto hipoglucemiante cuando se administra en ratas albinas (*Rattus norvegicus*) después de la inducción de hiperglucemia con 2 g/kg de peso de almidón soluble. Para el desarrollo de la investigación se utilizó tres extractos de *Physalis peruviana*, hechos con disolvente de polaridad creciente (éter di-etílico, alcohol 70% y agua), mismos que fueron administrados en 24 ratas albinas de  $290 \pm 50$  g y distribuida aleatoriamente en 8 lotes de 3 ratas por grupo, representados como lotes: blanco, problema, positivo y 5 tratamientos; administrando a: lote blanco únicamente el vehículo (agua Tween 80 (1%); lote problema, almidón 2 g/kg; lote positivo, almidón 2 g/kg y glibenclamida 0.2 mg/kg; mientras que el lote con hiperglucemia bajo tratamiento fue administrado con 0.86 (30%), 1.85 (60%) y 2.46 (90%) mg/kg de peso corporal de extracto de *Physalis peruviana* la glucemia fue evaluada al minuto 0, 30, 90,

150, 210 y 270, después de la administración de la sustancia inductora. Estadísticamente *Physalis peruviana* no presentó acción farmacológica evidente al utilizar glibenclamida 5 mg como fármaco referencial. Además el estudio toxicológico demostró niveles de toxicidad aguda ausente. En conclusión las dosis administradas no mostraron ningún efecto hipoglucémico al ser administradas en ratas con hiperglucemia transitoria.

**Hassan y Ghoneim (Egipto, 2013)** realizaron una investigación titulada “Un posible efecto inhibitorio de *Physalis* (*Physalis pubescens* L.) Sobre la diabetes en ratas masculinas” cuyo objetivo investigar los posibles efectos antidiabéticos, hipolipemiantes y efectos antioxidantes del physalis. La diabetes se indujo en ratas albinas mediante la administración de monohidrato de aloxano (150 mg/kg, peso corporal I.P). Physalis se administró en una sola dosis de 1 ml por día a estas ratas diabéticas por 21 días. El efecto del físico sobre la glucosa en sangre, la insulina sérica y la insulina pancreática, la troponina sérica, el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL6), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), serotonina, dopamina y el malondialdehído (MDA) se midió en ratas diabéticas. Además, en el último día el páncreas fue extraído y teñido con hematoxilina y eosina (H&E) para estudiar la morfología de las secciones pancreáticas. Los resultados de este estudio indican que physalis provocó reducciones significativas ( $p < 0.05$ ) de la glucosa en sangre, troponina, TNF e IL6 excepto

VEGF, la dopamina y la serotonina aumentaron significativamente. Physalis también causó un aumento significativo en la insulina sérica. ( $p < 0.05$ ) en ratas diabéticas. Los resultados sugieren que Physalis podría ser considerado como un candidato potencial para desarrollando un nuevo agente antidiabético. Ya que muestra prometedores efectos antidiabéticos que principalmente se atribuye a su potente potencial antioxidante.

### 2.1.2. Antecedentes nacionales

**Nakamura y col. (Lima, 2018)** realizaron su investigación titulada “Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de Morinda citrifolia en ratas con diabetes mellitus inducida por Alozano” con el objetivo de determinar las actividades hipoglucemiante y antioxidante del extracto alcohólico del fruto de Morinda citrifolia (noni), en ratas normales e inducidas a diabetes mellitus tipo 2 por alozano. Para el test de tolerancia a la glucosa se emplearon 56 ratas hembras distribuidas en siete grupos de ocho cada uno; un grupo sin hiperglucemia inducida y los restantes con hiperglucemia inducida por glucosa (750 mg/kg). Para determinar la acción en ratas con diabetes inducida, se utilizaron siete grupos de seis animales cada uno; un grupo sin diabetes y los restantes con diabetes inducida por alozano (80 mg/kg). La determinación de la actividad antioxidante in vitro e in vivo se realizó mediante el método de neutralización del radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) y midiendo los niveles de

malondialdehído (MDA) y óxido nítrico (NO), respectivamente; finalmente se realizó el estudio histopatológico del páncreas. Los resultados en el test de tolerancia a la glucosa fueron significativos ( $p < 0,05$ ) a dosis de 50 mg/kg. En el ensayo con ratas diabéticas hubieron resultados significativos ( $p < 0,05$ ) a dosis de 50 y 150 mg/kg. La actividad antioxidante fue de 33,74% a una concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$  y los niveles de MDA (1,539  $\mu\text{mol/L}$ ) y de NO (30,82  $\text{mmoles/L}$ ) a dosis de 250 mg/kg disminuyeron significativamente ( $p < 0,05$ ). En el estudio histopatológico se demostró la acción protectora sobre el páncreas. Se concluyó que el extracto presenta actividades hipoglucemiante y antioxidante en ratas con diabetes mellitus tipo 2 inducida por aloxano.

**Talavera (Ayacucho, 2017)** realizó su tesis titulada “Actividad hipoglucemiante de los flavonoides aislados del fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Ayacucho- 2015” cuyo objetivo fue determinar la actividad hipoglucemiante de los flavonoides aislados del fruto de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto” sobre la hiperglucemia inducida con aloxano en ratas. Los flavonoides se aislaron utilizando a técnica de Aguilar de extracciones sucesivas, los flavonoides aislados fueron identificados mediante pruebas químicas, cromatográficas y espectrales, las cuales indican la presencia de isoflavonas. La actividad hipoglucemiante se determinó utilizando 30 ratas Holtzman machos distribuidos en seis grupos de cinco cada uno, considerando un primer grupo blanco de ratas normoglicémicas, al segundo grupo control se le



administró solución salina fisiológica, al tercero, cuarto, quinto y sexto grupo se administró 1; 2,5 y 5 mg/kg de flavonoides aislados y Glibenclamida 5 mg/kg respectivamente, se midieron los niveles de glucosa utilizando un glucómetro desde las 0, 1, 2, 3, 4 y 5 horas después de la administración de los tratamientos; el análisis de varianza del área bajo la curva muestra que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p = 3,3214E-32$ ) entre los tratamientos, en la prueba de comparaciones Duncan se confirma que la dosis de 2,5 mg/kg con 62,82% de eficacia hipoglucemiante es la que se acerca más a la glibenclamida con 70,91% de eficacia hipoglucemiante. Se concluye que los flavonoides aislados del fruto de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto” tienen actividad hipoglucemiante.

**Aranda y col. (Iquitos, 2016)** realizaron una investigación titulada “Efecto hipoglucemiante de los extractos de *Tabebuia obscura* (Tahuari Oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental”, cuyo objetivo fue determinar el efecto del extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (tahuari oscuro) en los valores de glucemia en ratas con diabetes inducida experimentalmente. Para ello se indujo diabetes experimental con aloxano a 24 ratas macho Holtzman, las cuales fueron distribuidas en cuatro grupos de seis ratas cada uno. El Grupo I recibió 3 mL de agua destilada (control); el Grupo II: glibenclamida 10 mg/kg (control positivo); el Grupo III: *Tabebuia obscura* 100 mg/kg, y el Grupo IV: *Tabebuia obscura* 200 mg/kg.

Se determinó la glucemia antes y después de la inducción con aloxano. Luego, se evaluó a la 1 h, 3 h, 6 h, 12 h y 24 h después de administrar las intervenciones. En los resultados se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en los promedios, y se encontró correlación lineal en los valores de glucemia de los grupos II, III y IV. El grupo III y el grupo II tuvieron desempeños similares ( $p = 0,456$ ) en lograr disminuir la glucemia; con un coeficiente de correlación intraclase de 0,70. El autor concluye que el extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* en dosis de 100 mg/kg tiene un efecto hipoglucemiante similar a la glibeclamida a 10 mg/kg en ratas Holtzman macho con diabetes experimental inducida por aloxano.

**Herrera y col. (Lima, 2015)** realizaron una investigación titulada “Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas” cuyo objetivo fue evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* administrada en ratas con hiperglucemia inducida por aloxano. La hiperglucemia fue inducida con aloxano. Las ratas incluidas en el estudio presentaron una glucemia  $> 200$  mg/dL. Se formaron seis grupos de seis ratas cada uno. El grupo I recibió agua destilada 2 mL; los grupo II, III y IV recibieron *Geranium ruizii* 50 mg/kg; 150 mg/kg y 300 mg/kg, respectivamente (vía oral); al grupo V se administró glibenclamida 5 mg/kg y al grupo VI insulina 4UI/kg. Se mido la glucemia (mg/ dL), porcentaje de inhibición del radical

DPPH, especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) (nmoles/mL), estudio histológico de páncreas. En los resultados se observó que la dosis de 150 mg/kg de *G. ruizii* redujo 65,58% los valores de glucemia a las 2 h post administración (Kruskal Wallis;  $p < 0,001$ ), redujo TBARS en 22,34% e inhibió el radical DPPH en 23,66%; el tejido pancreático se mantuvo en buen estado de conservación. Los autores concluyen que el extracto etanólico de *Geranium ruizii* (pasuchaca) tuvo efecto hipoglucemiante en ratas con hiperglucemia inducida con aloxano.

**Justil y col. (Lima, 2015)** realizaron su investigación titulada “Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano” cuyo objetivo fue evaluar la eficacia reductora del nivel de glucemia del extracto acuoso (EA) de *A. grandifolia* (Mart.), administrado vía oral en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Se usaron 30 ratas machos de tres meses de edad, cepa Sprague Dawley con peso de  $240 \pm 10$  g. Los animales fueron distribuidos en seis grupos (control negativo, control positivo, tratados con tres dosis del EA [100, 250 y 500 mg/kg] y tratados con glibenclamida [10 mg/kg]). La diabetes fue inducida por inyección intraperitoneal de aloxano (100 mg/kg). Los niveles de glucosa en sangre fueron determinados usando un glucómetro electrónico (Accu-Chek Active). La glibenclamida y los EA de *A. grandifolia* en dosis de 100 y 250 mg/kg tuvieron efecto hipoglucemiante; sin embargo, la dosis de 250 mg/kg tuvo mejor

efecto a partir de las 6 horas y hasta las 72 horas de su administración. Se concluye que el EA de *A. grandifolia* (Mart.) en dosis oral de 250 mg/kg disminuye la glucemia ( $p < 0.05$ ) en ratas con diabetes inducida por aloxano.

**Cahuana (Puno, 2014)** realizó su tesis titulado “Efecto hipoglucemiante de *Physalis peruviana*, “aguaymanto” en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hospital regional “Manuel Núñez Butrón”. El estudio se llevó a cabo, con pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2, residentes en la ciudad de Puno, que asistieron a sus controles al Servicio de Endocrinología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”. Durante los meses de diciembre del 2013 a marzo del 2014. El objetivo de esta investigación fue determinar si el consumo de *Physalis peruviana*, disminuye la concentración de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Con una muestra de 20 pacientes: 8 varones y 12 mujeres, en edades de 40 a 60 años, divididos en 2 grupos de 10 pacientes, uno que recibió el tratamiento (grupo A) y otro que no recibió el tratamiento (grupo B o control). Para la cuantificación de glucosa en suero se empleó el método enzimático y para la orina se empleó el método cromatográfico. Los resultados mostraron disminución de los niveles de glucemia estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) en la población que recibió el tratamiento, alcanzando niveles normales de glucemia en el 80% de pacientes. La concentración basal promedio fue de 134 mg/dL en el grupo control y 137 mg/dL en el

grupo con tratamiento, no se encontraron diferencias entre ambos grupos ( $p>0,05$ ). Al cabo de 60 días, el grupo con tratamiento presento una concentración promedio de 99 mg/dL, el mismo que represento un 28% de disminución ( $p<0,05$ ) respecto a su concentración basal, en tanto que en el grupo control la concentración promedio final fue de 141 mg/dL, ligeramente mayor que su promedio basal, pero no estadísticamente significativo ( $p>0,05$ ). En cuanto a la determinación de glucemia en orina el promedio basal fue 312 mg/dL y el final 183 mg/dL, disminuyendo en 41 % a los 60 días. Los factores de riesgo presentes del total de población en estudio fueron: obesidad 80 %, dieta 60 %, sedentarismo 80 % y factor genético 60 %.

**Giraldo (Lima, 2014)** realizo su tesis titulada “Efecto del extracto etanolico del fruto de *Physalis peruviana* (“aguaymanto”) sobre la glucemia en animales de experimentación” cuyo objetivo fue determinar el efecto hipoglucemiante en ratas normales y diabéticas (inducida con aloxano) al administrar el extracto etanólico de los frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto). Los animales de experimentación fueron divididos en 7 grupos (Normal, sobre carga de Glucosa, sobre carga de glucosa y glibenclamida, Insulina y tres concentraciones de Extracto) luego de realizado el experimento se dejó descansar 2 semanas y se produjo a randomizar y dividirlos en 7 grupos (Normal, aloxano, aloxano y glibenclamida, Insulina y tres concentraciones de extracto); después de 24 horas los animales presentaron un nivel

de glucosa > 250 mg/dL y se procedió con el experimento; así mismo se realizó el estudio histológico del páncreas. En los resultados al administrar el extracto en las 3 concentraciones se observa un efecto hipoglucemiante llegando hasta un 41.5% de disminución de la glucemia en ratas con sobre carga oral de glucosa. En el experimento de inducción de diabetes con aloxano se observa una disminución de 4.38% a las 2 horas con el extracto 600 mg/dL; así también se observa en el estudio histológico un menor daño del páncreas en el grupo experimental de inducción de la diabetes con aloxano. El autor concluyo que existe efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) administrado por vía oral en ratas con sobre carga de glucosa y aloxanizadas.

**Campos y col. (Trujillo, 2011)** realizaron su investigación en titulada "Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. *swis* con hiperlipidemia inducida" cuyo objetivo fue determinar la actividad hipolipidémica del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en un modelo de hiperlipidemia aguda inducida con tritón. Se utilizaron *Mus musculus* var. *swis* machos como animales de experimentación. Se trabajó con cuatro grupos de ratones, el grupo blanco recibió agua destilada por vía oral y solución salina fisiológica por vía intraperitoneal, el grupo control recibió agua destilada por vía oral y tritón por vía intraperitoneal, el grupo problema 1 recibió por vía oral 0.05g/100g del extracto de *Physalis peruviana* y tritón por vía

intraperitoneal y el grupo problema 2 recibió por vía oral 0.2g/100g del extracto de *Physalis peruviana* y tritón por vía intraperitoneal. Luego de 24 horas de administrar los tratamientos se realizaron las mediciones en suero de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Los niveles promedio de colesterol (mg/dL) fueron:  $58.87 \pm 11.54$  (blanco),  $121.71 \pm 15.00$  (control),  $58.08 \pm 9.21$  (problema 1) y  $66.78 \pm 16.77$  (problema 2). Los niveles promedio de triglicéridos (g/L) fueron:  $0.48 \pm 0.07$  (blanco),  $1.84 \pm 0.18$  (control),  $0.34 \pm 0.10$  (problema 1) y  $0.94 \pm 0.25$  (problema 2). Se encontró reducciones significativas ( $p < 0.000$ ), tanto de las concentraciones de colesterol como de triglicéridos en relación a las obtenidas en el grupo tratado sólo con tritón.

**Rodríguez y Rodríguez (Trujillo, 2007)** realizaron su investigación titulada “Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glucemia postprandial en adultos jóvenes” con el objetivo de determinar el efecto de la ingesta de *P. peruviana* (aguaymanto) sobre la glucemia postprandial en adultos jóvenes. En el estudio participaron 26 sujetos voluntarios (edad promedio  $25.03 \pm 2.74$  años, IMC promedio  $22.76 \pm 1.48$  kg/m<sup>2</sup>), quienes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: el grupo I ingirió 25 g de frutos de *P. peruviana* y luego de 40 minutos se le administró una sobrecarga de glucosa, mientras que al grupo II sólo se le administró esta última; recolectándose muestras de sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos después a ambos grupos. Luego de 3 días se intercambiaron los

tratamientos. Se encontró que en el grupo control el promedio de glucemia basal fue  $89.2 \pm 7.75$  mg/dL, a los 30 minutos postprandial  $130.6 \pm 14.92$  mg/dL, a los 60 minutos  $116.2 \pm 16.57$  mg/dL, a los 90 minutos  $106.3 \pm 13.65$  mg/dL y a los 120 minutos  $93.1 \pm 10.55$  mg/dL. Mientras en el grupo problema se obtuvo glucemias de  $85.9 \pm 10.99$  mg/dL,  $123.6 \pm 13.65$  mg/dL,  $109.1 \pm 13.69$  mg/dL,  $96.8 \pm 12.12$  mg/dL y  $86.3 \pm 13.22$  mg/dL respectivamente. A los 90 minutos postprandial hubo una diferencia muy significativa ( $p < 0.01$ ) y a los 120 minutos, una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre los valores de glucemia de ambos grupos. Por lo que se concluye que la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) reduce la glucemia a los 90 y 120 minutos postprandial en adultos jóvenes.

### 2.1.3. Antecedentes regionales

**Cueto (Huánuco, 2018)** realizó su tesis titulada “Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo de la tuna (*Opuntia ficus-indica*) en ratas diabéticas inducidas por aloxano” cuyo objetivo fue demostrar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo de tuna (*Opuntia ficus-indica*) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Para ello empleó 64 ratas entre macho y hembras de la cepa Wistar que fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos tratamiento y un grupo control positivo, para inducir diabetes se aplicó aloxano en forma subcutánea a dosis de 90mg/kg, previo a la aplicación de aloxano se midió la glucemia. 24 horas después de aplicar el aloxano se administró los



tratamientos: para el grupo tratamiento 1 se aplicó el extracto acuoso a concentración de 30%, al grupo tratamiento 2 se aplicó el extracto acuoso a concentración de 60%, al grupo tratamiento 3 se aplicó el extracto acuoso a concentración de 90% y al grupo control positivo glibenclamida a dosis de 10mg/kg: Las mediciones de glucemia se realizó: 1h, 6h, 18h, 36h y 72h. En los resultados se observó que el tratamiento 3 obtuvo un efecto hipoglucemiante significativo ( $p < 0.05$ ) a diferencia de los otros grupos tratamiento y grupo control positivo.

**Escobedo (Huánuco, 2017)** realizó su tesis de doctorado titulado “Efecto hipoglucemiante de las hojas del pandisho (*Artocarpus altilis*) en ratas aloxanizadas” cuyo objetivo fue comprobar la acción farmacológica hipoglucemiante de extractos hidroalcohólicos (etanólicos) de las hojas del *Artocarpus altilis* en ratas aloxanizadas. Para ello se llevó a cabo un estudio experimental, con 80 ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco. Se dividió a los animales en 4 grupos de 20 ratas cada uno, tres experimentales (25%, 50% y 75%) y un control. Los datos se obtuvieron mediante una guía de observación. Se utilizaron las pruebas de ANOVA, Tukey y Bonferroni. En los resultados se observó que el tratamiento en el grupo experimental 3 (concentración 75%) a 30 minutos, 6 horas, 18 horas y 36 horas se obtuvieron disminución de promedios de glucosa de 188,6; 158,3; 130,1 y 108,6 mg/dL, respectivamente.

En cambio, en el grupo experimental 1 (concentración 25%), grupo experimental 2 (concentración 50%) y grupo control (Glibenclamida) los promedios de glucosa no disminuyeron. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p \leq 0,000$ ). Por lo que el autor concluye que se puede atribuir actividad hipoglucemiante a las hojas del pandisho (*Artocarpus altilis*).

**Durand (Huánuco, 2017)** realizó su tesis titulada “Efecto de la infusión de hojas de muña (*Minthostachis mollis*) para el control de la diabetes mellitus inducida por aloxano en ratas albinas - Huánuco 2017” cuyo objetivo fue evaluar el efecto hipoglucemiante de hojas de muña (*Minthostachis mollis*). Para ello utilizó 20 ratas machos de la cepa Holtzman de 5 meses de edad, distribuidas aleatoriamente en 3 grupos experimentales y un grupo control. La diabetes fue inducida por aloxano SC a dosis de 100mg/Kg aplicado después de 12h de ayuno previa medición de la glucemia basal, luego se realizó la medición de glucosa a 48 horas después de la aplicación del aloxano, los tratamientos se administraron 8 días después de la aplicación del aloxano: para el grupo I se administró la infusión con 150mg de muña, para el grupo II se administró la infusión con 200mg de muña y para el grupo III se administró la infusión con 250mg de muña y para el grupo control agua destilada, la medición de glucemia post tratamiento se realizó después de dos horas. De igual manera se sacrificó a las ratas después de 8 días post tratamiento y se realizó exámenes histopatológicos del tejido pancreático de las

ratas. En los resultados no se encontró diferencia significativa entre los grupo por lo que el autor concluyo que, las hojas de muña no presenta efectividad en el tratamiento de diabetes mellitus.

**Catay (Huánuco, 2015)** realizo su tesis titulada “Semilla de chíá (*Salvia hispánica*) en el control de diabetes mellitus inducida por aloxano en ratas albinas”, cuyo objetivo fue evaluar el efecto hipoglucémico de la semilla de Chíá (*Salvia hispánica*). Se usaron 15 ratas machos de la cepa Holtzman de 5 meses, los cuales fueron distribuidos en dos grupos: grupo tratamiento (n=10) y grupo control (n=5). La inducción de la diabetes fue a través de la aplicación del aloxano a dosis de 90 mg/kg p. v. via SC, 48 horas después se midió la glucemia y se procedió a aplicar el tratamiento de 0.5 g semilla de chíá triturada y diluida en 3ml de agua destilada a través de una sonda nasogástrica, la aplicación del tratamientos realizo por diez días al igual que la medición de la glucemia, posterior a esto se sacrificó a las ratas y se realizó estudio histológico. En los resultados se encontró diferencia significativa entre los grupos, el nivel de glucosa a los 10 días fue de 169 mg/dL para el grupo tratamiento. En el examen histopatológico se observó una leve reparación celular a los 10 días en el grupo tratamiento. Por lo que, el autor concluye que las semillas de Chíá empleadas en la dieta es una alternativa coadyuvante que se debe tomar en cuenta en el tratamiento de la diabetes mellitus.

## 2.2. Conceptos fundamentales

### 2.2.1. Aguaymanto

*Physalis peruviana* conocida como capulí, aguaymanto, tomate silvestre, tomate de la sierra, topotopo (quechua) uchuva, amor en bolsa, cereza del Perú, motojobobo emolsado, sacabuche, es una planta herbácea cultivada desde la época prehispánica y nativa en el Perú. **(Brack Egg 1999)** citado por **(BIOPAT, 2015)**

#### Taxonomía

Reyno: Plantae  
División: Embriophyta  
Sub división: Angiospermas / Angiospermophyta  
Clase : Dicotyledoneae  
Sub clase: Methachlamydeae  
Orden: Tubiflorales  
Familia: Solanacea  
Género: Physalis  
Especie: peruviana

**(MINAGRI, 2019)**

#### Descripción botánica

La planta de Aguaymanto fue descrita por primera vez por Linnaeus en 1753. Este arbusto ha sido cultivado por muchas décadas a lo largo de los Andes Americano. Se trata de una plata

herbácea erecta, perenne en zonas tropicales y anula en zonas templadas. Puede alcanzar una altura de entre 0.6 a 0.9 metros, sin embargo, se han registrado casos en los que llega a alcanzar 1.8 metros. Las ramas son acanaladas y a veces de color violáceo. Hojas opuestas, alternadas de forma acorazonada midiendo de 6-15 cm de longitud y 4-10 de ancho. Presenta flores amarillas en forma de campanas, con corolas campanuladas de color morado marrón. Los frutos son bayas de color naranja-amarillo de forma globosa y de 1.5-2 cm de diámetro con un sabor peculiar agridulce de buen gusto, protegidos por un cáliz no comestible de textura papirácea **(MINAGRI, 2019)**.

El género *Physalis* es uno de los géneros más grandes de las Solanaceae y comprende 75—90 especies. Las especies se distribuyen en el Nuevo Mundo, con una excepción (*P. alkekengi* L.) y su centro de diversidad se encuentra en México. Especies cultivadas y las que se comportan como malezas han sido introducidas en zonas cálidas de todo el mundo. La característica más importante del género es el cáliz, el que se desarrolla durante la fructificación, se elonga rodeando la baya completamente, y cuelga hacia abajo como una lámpara. Esta característica hace de *Physalis* uno de los géneros más fáciles de reconocer dentro de la familia Solanaceae. Típicamente, las especies de *Physalis* son anuales o perennes de vida corta, con flores solitarias axilares y corola amarilla. La corola es normalmente indivisa, campanulada

y, frecuentemente, presenta puntos oscuros en la base (**Dostert y col., 2011**).

### **El Cultivo**

Prospera desde el nivel del mar hasta los 3,300 mnsn, pudiendo soportar bajas temperaturas pero sufre daño irreparable por debajo de los 0° C, afectando su crecimiento si persisten temperaturas menores a 10° C. Requiere gran luminosidad y debe protegerse del viento excesivo. Debe contar con suficiente agua durante el desarrollo, no así durante la maduración de los frutos. Es una planta con alto potencial de crianza, ya que crece en suelos pobres, con bajos requerimientos de fertilización, pero bien drenados (**MINAGRI, 2019**).

### **Morfología**

*Physalis peruviana* es una hierba perenne, 45—90 (—300) cm de alto, con un tallo erecto poco ramificado, cilíndrico y densamente pubescente. La raíz principal alcanza una profundidad de 50—80 cm. La mayoría de las raíces son fibrosas y se desarrollan a una profundidad de 10—15 cm. A grandes elevaciones el sistema radicular es superficial. El pecíolo es (0,5—) 2—6 cm de largo, la lámina foliar es anchamente aovada a aovada, (0.9—) 6— (4,5—) 13.5 cm largo y (1,4—) 3.5—10 cm ancho. Las hojas son alternas, densamente pubescentes, con base (sub-) cordadas, enteras o con pocos dientes inconspicuos, y cortamente apiculadas. El pedúnculo floral es de 10—13 mm de

largo; el cáliz es anchamente campanulado, en floración 15—18 mm de largo y pubescente en la cara exterior, en fructificación es acrescente, de color verde a beige, ovoide, con 5—10 nervios sobresalientes y algo rojizos, 8—10 mm de largo y 3 mm de ancho, laxamente pubescente en la cara exterior. Las flores se disponen verticalmente erectas o algo inclinadas. La corola es amarilla, con cinco máculas púrpuras, en la garganta de tubo de la corola, 1—1,8 cm de largo y 1,2—2 cm de ancho, con un anillo denso de tricomas debajo de las máculas. Los filamentos y anteras son (azul-) púrpuras y las anteras de 2.5—3 mm de largo. El ovario es verde con un anillo o disco en base, estilo púrpura con estigma claviforme. Las bayas maduras son amarillas a anaranjadas, 1—2 cm de longitud y 1-1.5 cm ancho (diámetro) y pesan 4—10 gr. Los frutos contienen 100—200(—300) semillas amarillas, de 1,25—2,5 mm de diámetro (**Dostert y col., 2011**).



1, 2) Flores de *Physalis peruviana*; 3) Fruto; 4) Fruto; 5) Hoja; 6) Plántula. Fotos: 1, 2: José Roque; 3: Markus Ackermann; 4, 6: Nicolas Dostert; 5: Maximilian Weigend

Fuente: (Dostert y col., 2011)



## **Distribución**

Distribución mundial. *P. peruviana* es originaria de los Andes del norte de Sudamérica y hoy en día es cultivada en todos los Andes sudamericanos. El cultivo en Europa comenzó en el siglo XVIII en Inglaterra. La ocurrencia de ejemplares asilvestrados de *P. peruviana* está hoy documentada en varios países, como por ejemplo, Ecuador, Chile, Venezuela, Hungría, India, Australia, China, Macronesia y Sudáfrica. Distribución en Perú. La ocurrencia de *P. peruviana* ha sido documentada en Perú sólo para ocho departamentos andinos, pero seguramente ocurre en todos los departamentos andinos. El cultivo se encuentra principalmente asociado a zonas (frías) mésicas, de las regiones andinas de Ancash, Huánuco, Junín, Ayacucho, Arequipa, Cajamarca y Cuzco (**Dostert y col., 2011**).

### **2.2.2. Diabetes**

#### **Insulina**

La insulina, sintética o secretada por las células  $\beta$ , posee un conjunto impresionante de “primeros”. Fue la primera hormona aislada en animales en una forma que podría ser administrada de modo terapéutico a los humanos; la primera hormona a la que se determinó su estructura primaria y terciaria; la primera hormona en determinarse por radioinmunoensayo; la primera hormona conocida en ser sintetizada a partir de un precursor mayor

(prohormona), y la primera hormona en ser sintetizada mediante tecnología de ADN recombinante **(Costanzo, 2014)**.

### **Diabetes mellitus**

Es una manifestación de los diversos procesos fisiopatológicos, unificados en la presencia de la hiperglucemia resultante de la deficiencia absoluta o relativa de la insulina, aunada a un exceso de glucagón. Es frecuente en perros y gatos y rara vez se observa en otras especies domésticas.

La insulina y el glucagón son péptidos secretados por las células  $\beta$  y  $\alpha$  del páncreas, respectivamente; su función es la regulación, asegurando el almacenaje y movilización de los combustibles metabólicos. La liberación de la insulina por las células  $\beta$  del páncreas está regulada primariamente por el servomecanismo de la glucosa sobre el páncreas. Cuando la concentración de glucosa plasmática se incrementa, también lo hace la insulina y cuando declina, disminuye también la liberación de la hormona **(Jardón, 2007)**.

### **Fisiopatología**

En animales sanos, la insulina permite la entrada de glucosa a las células, la síntesis de glucógeno, el anabolismo de lípidos y proteínas y su almacenamiento, inhibe la glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis. El efecto catabólico del glucagón es muy sensible a la inhibición de los procesos mencionados, por parte de la insulina, ya que así se asegura el

eficiente almacenaje de nutrientes durante la alimentación. En la inanición, la actividad del glucagón domina, liberando los combustibles almacenados, con lo que se establece un adecuado nivel de glucosa circulante para un funcionamiento neurológico óptimo. Esto es importante debido a que el tejido neurológico no tiene un mecanismo de transporte activo de insulina para la glucosa, por tanto, depende de la difusión pasiva de sus combustibles metabólicos **(Jardón, 2007)**.

La glucosa, en ausencia de insulina, es utilizada de manera ineficiente por el músculo, tejido adiposo e hígado; la deficiencia, conjuntamente con la actividad del glucagón, resulta en hiperglucemia y glucosuria. Los animales diabéticos experimentan consecutivamente polifagia, debido a que el centro de la saciedad no se satisface, pese a las grandes cantidades de glucosa circulante. En animales diabéticos, la deficiencia de insulina permite el control de glucagón sobre el glucogenolisis hepática, incrementando la producción de glucosa, lo que resulta en una hiperglucemia que posteriormente es exacerbada por la reducción en la toma de glucosa de la circulación. Cuando la hiperglucemia es tan grande como para alcanzar de 10 a 12 mmol/L, la habilidad de los túbulos renales para reabsorber la glucosa es excedida, provoca glucosuria y, consecuentemente, diuresis osmótica y polidipsia compensatoria. Como la disponibilidad de glucosa se encuentra comprometida, como sucede en diabetes mellitus, el organismo utiliza otras fuentes de energía, como son los sustratos

enérgicos alternativos. Las cetonas, pueden ser, entonces, generadas a partir de lípidos. Con deficiencia severa de insulina o exceso de glucagón, la cetogénesis es estimulada. Si la producción de cetonas rebasa la capacidad de amortiguamiento del organismo, la acidosis metabólica se presenta y el caso clínico se transforma en cetoacidótico (**Jardón, 2007**).

### **La insulina se sintetiza como una preprohormona y se modifica dentro de la célula $\beta$**

La insulina tiene una estructura heterodimérica AB con un puente disulfuro intracadena y dos puentes disulfuro intercadena. La cadena A y B pudieron sintetizarse en el laboratorio, pero los intentos por efectuar una síntesis bioquímica de la molécula de insulina madura dieron muy malos resultados. La razón de esto quedó de manifiesto cuando se descubrió que la insulina se sintetiza como una preprohormona, que es el prototipo para péptidos que se procesan a partir de moléculas precursoras de mayor tamaño. La secuencia de 23 aminoácidos hidrofóbica pre-, o líder, dirige a la molécula hacia las cisternas del retículo endoplasmático, y después se elimina. Esto origina la molécula de proinsulina de masa molecular relativa, que proporciona la conformación necesaria para la formación apropiada y eficiente de los puentes disulfuro. La secuencia de la proinsulina, empezando a partir del amino terminal, es cadena B –peptido conector (C)-cadena A. la molécula de proinsulina pasa por una serie de divisiones peptídicas específicas para sitio que causa la formación

de cantidades equimolares de insulina madura y péptido C **(Weil, 2012)**.

### **Tipos de diabetes**

La causa de la diabetes clínica siempre es una deficiencia en los efectos tisulares de la insulina, pero la deficiencia puede ser relativa. Una de las formas frecuentes, la diabetes tipo I o dependiente de insulina, se debe a la deficiencia de insulina causada por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos; las células A, D y F pertenecen intactas. La segunda forma frecuente, la diabetes tipo 2 o no dependiente de insulina, se caracteriza por la resistencia a la insulina y alteración en la secreción de la misma. No se sabe que sucede primero, pero podría suponerse que la resistencia a la insulina eleva la glucosa plasmática, lo cual a su vez estimula la secreción de insulina hasta que se rebasa la  $\beta\beta$  secreción de las células  $\beta$ . En esta situación, la concentración plasmática de insulina casi siempre es alta, en lugar de baja, pero no tan alta como estaría con esa concentración plasmática de glucosa en un individuo normal. Además existen casos de diabetes secundarios a otras enfermedades o trastornos, como la pancreatitis crónica, pancreatectomía total, síndrome de Cushing y acromegalia. Estos presentan 5% del total de casos y en ocasiones se clasifican como diabetes secundaria **(Ganong, 2004)**.

La diabetes tipo I casi siempre aparece antes de los 40 años de edad, de ahí se denomina diabetes juvenil. Los pacientes con esta enfermedad no son obesos y tienen altas incidencias a cetosis y acidosis. Se encuentran varios tipos de anticuerpo contra células  $\beta$  en el plasma, pero la teoría actual es que la diabetes tipo I es principalmente una enfermedad mediada por los linfocitos T. también existe una susceptibilidad genética definida, si uno de un par de gemelos idéntico desarrolla la enfermedad existe una probabilidad de 1 en 3 de que el otro gemelo la presente también. En otras palabras el índice de concordancia es cercano a 33%. La principal anomalía genética está en el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6, lo cual hace mucho más proclive a desarrollar la enfermedad a individuos con ciertos tipos de antígenos de histocompatibilidad **(Ganong, 2004)**.

La diabetes tipo II es el más frecuente y casi siempre se relaciona con la obesidad. Por lo general, se desarrolla después de los 40 años de edad y no se acompaña de la pérdida total de la capacidad secretora de insulina. Su inicio es insidioso y pocas veces se acompaña de cetosis; generalmente se encuentra células  $\beta$  de morfología normal y el contenido de insulina en ellas no está agotado. Existe un componente genético que es más fuerte que el asociado con la diabetes tipo I; el índice de concordancia en gemelos idénticos es más alto, y en algunos estudios llega casi al 100% **(Ganong, 2004)**.

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro. Suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas **(OMS, 2018)**.

### **Etiología y clasificación**

La diabetes mellitus puede provenir de varios procesos, los cuales afectan la producción o transportación, o reducen la sensibilidad a los tejidos a la insulina, la cual puede ser compensada por el animal con un incremento en la producción de insulina, y dependiendo de la magnitud de este incremento, relativo al grado de sensibilidad, el control de la concentración sanguínea de glucosa puede mantenerse o no. Después de un proceso prolongado, las células  $\beta$  a veces se agotan, lo cual provoca una deficiente producción de insulina. Una explicación alternativa del agotamiento en la producción de insulina es el concepto de toxicidad de la glucosa, donde las células beta detienen su respuesta a la elevada concentración de glucosa circulante, debido a su efecto inhibitorio de la hiperglucemia sobre la secreción de insulina.

La diabetes mellitus en perras se asocia con altos niveles de progesterona y hormonas del desarrollo durante el metaestro, por lo que es recomendable que sean tratadas mediante ovariectomía antes del agotamiento de las células beta. Los signos clínicos pueden desaparecer, según disminuye la concentración de progesterona al final del metaestro.

**Otras causas son:**

- Exceso de hormonas del crecimiento (acromegalia)
- Pancreatitis aguda
- Medicamentosa (diurético tiazídicos, morfina, soluciones parenterales con glucosa, ovaban en algunos gatos, estilen glicol)
- Tumor pancreático secretor de glucagón (sin cetonuria)

En medicina humana, la diabetes mellitus está clasificada en idiopática, en formas secundarias y en otras pocas frecuentes. El estado pre diabéticos se presenta en mal nutrición, diabetes gestacional e impropia tolerancia a la glucosa (**Jardón, 2007**).

**Bases fisiológicas de las pruebas diagnósticas**

Los métodos habituales para el diagnóstico de la diabetes se basa en diversas pruebas químicas con la orina o con la sangre (**Guyton y Hall, 2001**).

**Glucosuria (glucosa en la orina):** se puede emplear pruebas sencillas en la consulta o pruebas cuantitativas de



laboratorio más complejas para determinar la cantidad de glucosa que se elimina en la orina. En general, una persona sana elimina cantidades indetectables de glucosa, pero un enfermo con diabetes pierde glucosa de forma variable y proporcional a la gravedad de la enfermedad y a la ingestión de los hidratos de carbono.

**Glucosa e insulina sanguínea en ayunas:** la glucosa plasmática en ayunas, en las primeras horas de la mañana, varía normalmente de 80 a 90 mg/100ml, el límite superior de la normalidad se considera de 110 mg/100ml. Todo valor de glucemia en ayunas superior a este suele indicar una diabetes mellitus. Los valores plasmáticos de insulina de la diabetes de tipo I son muy bajos e indetectables en ayunas e incluso después de las comidas. La concentración plasmática de insulina en la diabetes de tipo II se eleva varias veces por encima de lo normal y suele incrementarse todavía más tras ingerir una sobrecarga normalizada de glucosa durante la prueba que lleva este nombre.

**Prueba de tolerancia de la glucosa (sobrecarga de glucosa):** cuando una persona sana ingiere un gramo de glucosa por kilogramo de peso corporal en ayunas, la glucemia se eleva desde aproximadamente 90 mg/100ml hasta 120 a 140 mg/100ml y luego retorna a la normalidad en unas 2 horas. La glucosa sanguínea en ayunas de una persona diabética suele encontrarse por encima de 110 mg/100ml y muchas veces por encima de 140 mg/100ml. Además, la sobrecarga de glucosa

suele resultar anormal. Cuando estas personas ingieren glucosa, la glucosa aumenta mucho más en la sangre y tarda en regresar a los valores de control unas 4 a 6 horas; más aún, ni siquiera desciende por debajo del valor del control. Esta bajada lenta y la ausencia del descenso por debajo de las cifras del control demuestra que 1) no tiene lugar el incremento normal en la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa, o que 2) la sensibilidad a la insulina está reducida. El diagnóstico de diabetes mellitus se suele establecer basándose en estas curvas; la diabetes de tipo I se puede diferenciar de la diabetes de tipo II midiendo la insulina plasmática, esta se reduce o no llega a detectarse en la diabetes de tipo I y aumenta en la diabetes de tipo II.

**Olor del aliento a acetona:** las pequeñas cantidades de ácido acetoacético en la sangre, se aumentan mucho en la diabetes grave, se transforman en acetona, compuesto volátil, que se vaporiza en el aire espirado. Por ello, se puede efectuar, muchas veces el diagnóstico de diabetes de tipo I simplemente oliendo el aliento del enfermo (huele a acetona). Además, se puede detectar los cetoácidos en la orina con métodos químicos, su cuantificación ayuda a conocer la gravedad de la diabetes. De cualquier manera en la diabetes de tipo II no suele producirse cantidades excesivas de cetoácidos.

## **Tratamiento de la diabetes**

La teoría del tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I se basa en administrar la insulina suficiente para que el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas del enfermo se normalice lo más posible. La insulina se expende en varias formas. La insulina regular se caracteriza por una duración de sus efectos de 3 a 8 horas. Mientras que otras formas de insulina (precipitadas de zinc o con diversos derivados proteicos) se adsorben lentamente desde el lugar de la inyección y sus efectos se prolongan hasta 10 a 48 horas. En general, un paciente con diabetes de tipo I grave recibe una sola dosis de una de las insulinas de acción prolongada al día para aumentar el metabolismo de los hidratos de carbono general durante el día. Luego, se inyectan cantidades supletorias de insulina regular durante el día en los momentos en que la glucemia tiende a elevarse en exceso, como sucede con las comidas. Así pues, cada paciente recibe una pauta personalizada de tratamiento. La dieta y el ejercicio se recomiendan, a menudo, a los enfermos con diabetes de tipo II, con la idea de que adelgacen y de que revierta la resistencia a la insulina. Si estas medidas fracasan, se puede administrar fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina o estimulen la producción de insulina por el páncreas. Sin embargo, muchos enfermos precisan insulina por vía exógena para regular la glucemia. En otras épocas, la insulina utilizada para el tratamiento provenía de páncreas animales. En embargo, desde

hace poco, se produce insulina humana mediante técnicas de recombinación de ADN, porque algunos enfermos presentaban reacciones inmunitarias y alérgicas frente a la insulina animal, que limitaba su eficacia **(Guyton y Hall, 2001)**.

### **2.3. Marco situacional**

Para conocer el número de personas con diabetes en el Perú el Ministerio de Salud se basa a los resultados de la ENDES del 2017: el 3.3% de personas mayores de 15 años. Por su parte la asociación de diabetes del Perú estima que más de un millón de peruanos padecen de esta enfermedad crónica. La OPS calcula que cada año 2950 peruanos mueren por diabetes. Lo que el MINSa ha logrado establecer es el número de personas con esta enfermedad que los hospitales del país han atendido. Esto a partir de una directiva de vigilancia sanitaria que se publicó en el 2014 para que los hospitales y centros de salud reporten el número de pacientes al MINSa. Según este reporte, entre enero y junio del 2018, se registraron 9098 casos de diabetes en 99 hospitales, 95 centros de salud y 62 puestos de salud. En el 2017, hubo un total de 15504 casos. Entre las complicaciones más frecuentes, está la poli neuropatía, es decir, una afectación de los nervios, y el pie diabético **(Fernández, 2018)**

### **2.4. Definición de términos básicos**

**Diabetes:** enfermedad que tiene como resultado el incremento de glucosa en la sangre.

**Aloxano:** agente antineoplásico que ocasiona una diabetes permanente por destrucción selectiva de células  $\beta$  del páncreas.

**Glucemia:** es la medida de la concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.

**Hipoglucemia:** cuando la glucemia es inferior a 80 mg/dL.

**Hiperglucemia:** cuando la glucemia supera los 120 mg/dL.

**Extracto hidroalcohólico:** son extractos líquidos concentrados obtenidos de la extracción de una planta o parte de ella, usando como solvente alcohol y agua.

## 2.5. Hipótesis, variables, indicadores y definiciones operacionales

### 2.5.1. Hipótesis

#### Hipótesis general

$H_0$  = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) no tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

$H_a$  = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) tiene efecto terapéutico en ratas con diabéticas, inducidas con aloxano.

#### Hipótesis específicas

1.  $H_{01}$  = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 30% no tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

H<sub>a1</sub> = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 30% tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

2. H<sub>02</sub> = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 60% no tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

H<sub>a2</sub> = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 60% tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

3. H<sub>03</sub> = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 90% no tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

H<sub>a3</sub> = El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 90% tiene efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

4. H<sub>04</sub> = No existe diferencia entre los efectos terapéuticos del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a concentraciones de 30%,60% y 90% aplicadas en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

H<sub>a4</sub> = Existe diferencia entre los efectos terapéuticos del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a concentraciones de 30%,60% y 90% aplicadas en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.

5.  $H_{05}$  = No existe cambios estructurales en el páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano y tratadas con el extracto hidroalcohólico de *Physalis peruviana*.

$H_{a5}$  = Existe cambios estructurales en el páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano y tratadas con el extracto hidroalcohólico de *Physalis peruviana*.

### 2.5.2. Definición operacional de variables

| VARIABLE   | DEFINICIÓN CONCEPTUAL   | DIMENSIÓN  | INDICADORES  | ESCALA DE MEDICIÓN |
|--|---|--|--|--------------------|
| <b>Variable independiente:</b><br>Extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto ( <i>Physalis peruviana</i> ) | Son extractos líquidos concentrados obtenidos de la extracción de una planta o parte de ella, utilizando como solvente alcohol y agua | Dosis a concentración de 30 % ( Grupo 1)<br>Dosis a concentración de 60 % ( Grupo 2)<br>Dosis a concentración de 90 % ( Grupo 3) | Medición de los niveles de glucemia a las 6; 24; 48 y 72 h   | Nominal            |
| <b>Variable dependiente:</b><br>Glucemia en ratas con diabetes inducida con aloxano                              | Nivel de glucosa medida en la sangre, de ratas a las que se indujo diabetes con la aplicación del aloxano                             | Hipoglucemia (Inferior a 80 mg/dL)<br>Normoglucemia (Igual a 80-120 mg/dL)<br>Hiperglucemia (Superior a 120 mg/dL)               | Medición de la glucemia antes del tratamiento<br>Medición de la glucemia después del tratamiento<br>Medición de la glucemia antes del tratamiento<br>Medición de la glucemia después del tratamiento<br>Medición de la glucemia antes del tratamiento<br>Medición de la glucemia después del tratamiento | De razón           |

## **2.6. Objetivos generales y específicos**

### **2.6.1. Objetivo general**

Determinar el efecto terapéutico del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) en ratas con diabetes inducida con aloxano.

### **2.6.2. Objetivos específicos**

1. Determinar si el extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 30% tiene efecto terapéutico en ratas con diabetes inducida con aloxano.
2. Determinar si el extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 60% tiene efecto terapéutico en ratas con diabetes inducida con aloxano.
3. Determinar si el extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 90% tiene efecto terapéutico en ratas con diabetes inducida con aloxano.
4. Evaluar la diferencia terapéutica entre las concentraciones de 30%, 60% y 90% del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) empleado para tratar ratas con diabetes inducida con aloxano.



5. Observar si se produce cambios estructurales en el páncreas de ratas con diabetes inducida con aloxano y tratadas con el extracto hidroalcohólico de *Physalis peruviana*.

### III. MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1. Nivel y tipo de investigación

Según la clasificación de **Fonseca y col. (2013)**.

##### Nivel

Aplicativo

##### Tipo

- Según el tiempo: Prospectivo
- Según la participación del investigador: Experimental
- Según la cantidad de medición de la variable: Longitudinal
- Según la cantidad a variables a estudiar: Analítico

#### 3.2. Diseño de la investigación

Se empleó un diseño a experimental, con pre prueba – post prueba y grupo de control (**Hernández y col., 2007**).

|        |       |       |          |
|--------|-------|-------|----------|
| $RG_1$ | $O_1$ | $X_1$ | $O_2$    |
| $RG_2$ | $O_3$ | $X_2$ | $O_4$    |
| $RG_3$ | $O_5$ | $X_3$ | $O_6$    |
| $RG_4$ | $O_7$ | $X_4$ | $O_8$    |
| $RG_5$ | $O_9$ | --    | $O_{10}$ |

Dónde:

- $RG_1$ = Grupo tratamiento 1
- $RG_2$ = Grupo tratamiento 2
- $RG_3$ = Grupo tratamiento 3
- $RG_4$ = Grupo control positivo
- $RG_5$ = Grupo control negativo
- $O_1$ = Primera medición de glucosa del grupo tratamiento 1
- $O_3$ = Primera medición de glucosa del grupo tratamiento 2
- $O_5$ = Primera medición de glucosa del grupo tratamiento 3
- $O_7$ = Primera medición de glucosa del grupo control positivo
- $O_9$ = Primera medición de glucosa del grupo control negativo

- $X_1$ = Tratamiento con 30%
- $X_2$ = Tratamiento con 60%
- $X_3$ = Tratamiento con 90%
- $X_4$ = Tratamiento con Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg
- $O_2$ = Segunda medición de glucosa del grupo tratamiento 1
- $O_4$ = Segunda medición de glucosa del grupo tratamiento 2
- $O_6$ = Segunda medición de glucosa del grupo tratamiento 3
- $O_8$ = Segunda medición de glucosa del grupo control positivo
- $O_{10}$ = Segunda medición de glucosa del grupo control negativo

### 3.3. Fuentes, técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### a) Fuente

Para la obtención de los datos se empleó los siguientes procedimientos

#### **Obtención del extracto hidroalcohólico de aguaymanto (*Physalis peruviana*)**

La adquisición del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) se realizó a primeras horas de la mañana, en los puestos de fruta del mercado modelo de Huánuco. Para la obtención del extracto se empleó la metodología usada por (Montalvo, 2016).

- ✓ Pretratamiento: limpiar las frutas extrayendo las pequeñas residuos de las hojas o suciedad de la superficie y se secar con el horno de Pasteur 60°C, durante 2 días.
- ✓ Reducción de tamaño: trituro el fruto seco con ayuda de una maquina moladora marca corona hasta reducir el tamaño aproximadamente a 1 mm.
- ✓ Extracción: se pesa 250 gr del fruto molido y se deposita en un frasco ámbar con capacidad para de 5 litros, en el que se añade

alcohol etanólico al 70%, en una proporción del 30:70 (30% de fruto molido y 70% de alcohol).

- ✓ Reposo: se deja reposar por un período de 8 días, agitando 2 veces al día.
- ✓ Obtención del extracto hidroalcohólico: luego de los 8 días se filtra el producto obtenido a través de una gaza para separar los residuos y luego se vuelve a filtrar a través de papel filtro grueso, una vez obtenida la tintura se procede a secar en la incubadora, con una bandeja de vidrio, a 40°C durante 3 días. Una vez seco el extracto, se pesa con ayuda de una balanza analítica y se deposita en un frasco color ámbar, conservándolo en un ambiente fresco, seco y evitando la luz directa.

### **Determinación de la concentración de glucosa**

Para medir la concentración de glucosa se usó el glucómetro digital y tiras reactivas de la marca One Touch. Los niveles de glucosa fueron medidos en tres etapas:

1. Previo a la aplicación del aloxano; para medir la glucosa basal con 12 horas de ayuno.
2. Previo a la aplicación de los tratamientos; 24 horas después de la aplicación del aloxano, con 12 horas de ayuno, al que se considerara como hora 0.
3. Luego de la aplicación de los tratamientos; 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación de los tratamientos.

Para este procedimiento se extrajo una muestra de sangre por punción del ápice de la cola de la rata, desechándose la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva, los valores obtenidos en el glucómetro fueron expresados en mg/dL (Durand, 2017; Escobedo, 2017; Catay, 2015; Giraldo, 2014).

### **Inducción de diabetes en ratas**

Una vez medida la glucemia basal en todas las ratas, se les aplico aloxano a una concentración del 5% a dosis de 90 mg/kg p. v. por vía intraperitoneal (Escobedo, 2017; Catay, 2015)

### **Aplicación del extracto hidroalcohólico de aguaymanto (*Physalis peruviana*)**

Se empleó 30 ratas albinas de la cepa Holtzman divididos en 5 grupos (n = 6). Tres grupos tratamiento ( $RG_1$ ,  $RG_2$  y  $RG_3$ ), un grupo control positivo ( $RG_4$ ) y un grupo control negativo ( $RG_5$ ); a los que previamente se les indujo la hiperglucemia.

A los grupos tratamiento se le administro el 3 ml del extracto hidroalcohólico seco de *P. peruviana* diluido en agua destilada, a una concentración de 30%, 60% y 90% para los grupos  $RG_1$ ,  $RG_2$  y  $RG_3$ , respectivamente por vía oral con ayuda de una sonda nasofaríngea; al grupo control positivo se administró Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg VO y al grupo control negativo solo se administró 3 ml de agua destilada. La aplicación de los tratamientos se realizó 24 horas después de la aplicación del aloxano, previa medición de la glucemia, con 12 horas de ayuno, y se consideró como la hora

0, posteriormente los niveles de glucemia fueron medidos a las 6; 24; 48 y 72 horas después de la administración oral de los tratamientos **(Giraldo, 2014)**.

### **Estudio Histopatológico**

Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, retirándosele el páncreas y conservándolo en formol al 10% para su posterior estudio histopatológico; los tejidos histológicos fueron procesados y presentados en láminas histológicas **(Giraldo, 2014)**.

### **Consideraciones éticas**

Todos los animales fueron tratados de acuerdo a normas éticas, concordando con la guía para el cuidado y uso de animales con propósitos científicos presentado por el National Advisory Committee for Laboratory Animal Research **(NACLAR, 2005)**.

### **3.4. Procesamiento y presentación de datos**

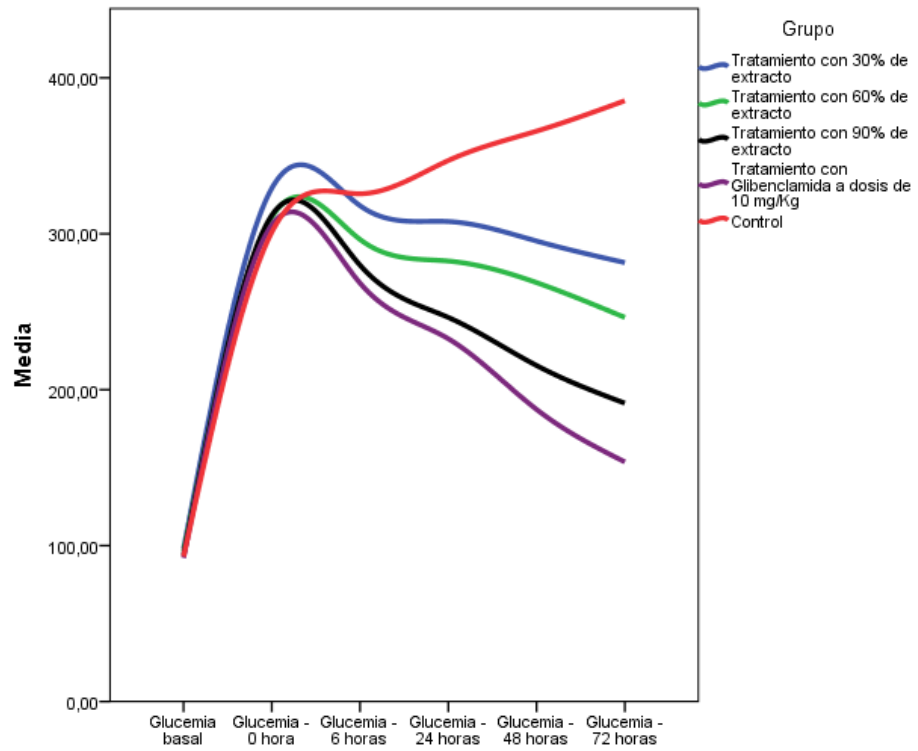
Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa SPSS versión 24 y expresados con la media (Intervalo de confianza al 95%) y mediana con los percentiles 25 y 75. Para la testar las hipótesis se comprobó que los datos tuvieran una distribución normal y homogeneidad de varianza, con las test de Kolmogorov Smirnov - Shapiro Wilk y el test de Levene respectivamente, con esta premisa se ejecutó la prueba de ANOVA, con un coeficiente de confianza del 5% ( $\alpha = 0.05$ ). Los resultados fueron presentados en tablas y gráficos elaborados en el programa.

#### IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

##### **Efecto hipoglucemiante de *Physalis peruviana***

El peso promedio de las ratas fue de 202 gr (IC 95%:194,6 - 209,4). La media de la glucemia basal fue de 94,7 mg/dL (IC 95%: 91,3 - 98,0), no se encontró diferencia significativa en el valor de la glucemia basal entre los diferentes grupos ( $p = 0.813$ ). Luego de la aplicación del aloxano se encontró una glucemia media de 311,6 mg/dL (IC 95%: 301.2 - 322.1) no encontrándose diferencia significativa entre los diferentes grupos ( $p = 0.499$ ).

A las 6 horas de la aplicación de los tratamiento se observó diferencia significativa entre los diferentes grupo ( $p = 0.011$ ), siendo el grupo tratado con Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg el que presentaba la media más baja de glucemia 268.3 mg/dL (IC 95%: 225.0 - 311.7) y el grupo control el más alto nivel de glucemia media 325.7 (IC 95%: 309.7 - 341.7). A partir de las 48 horas se observa que los valores de glucemia descienden muchos más, presentando una diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0.000$ ), el grupo con tratamiento de Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg presento glucemia de 187.3 mg/dL (IC 95%: 147.6 - 227.1) no encontrándose diferencia con el grupo tratado con 90% de extracto de *P. peruviana* 215.5 mg/dL (IC 95%: 188.2 - 242.9), pero si se presentó diferencia entre los demás grupos de tratamiento y control. Estos resultados se describen con más detalle en la tabla 1, mientras que en la figura 1 se aprecia la evolución en los niveles de la glucemia media en los diferentes tratamiento durante el tiempo de experimentación.



**Figura 1:** Nivel del valor medio de glucemia (mg/dL) en los cinco grupos experimentales durante las diferentes horas de medición en el periodo de investigación.



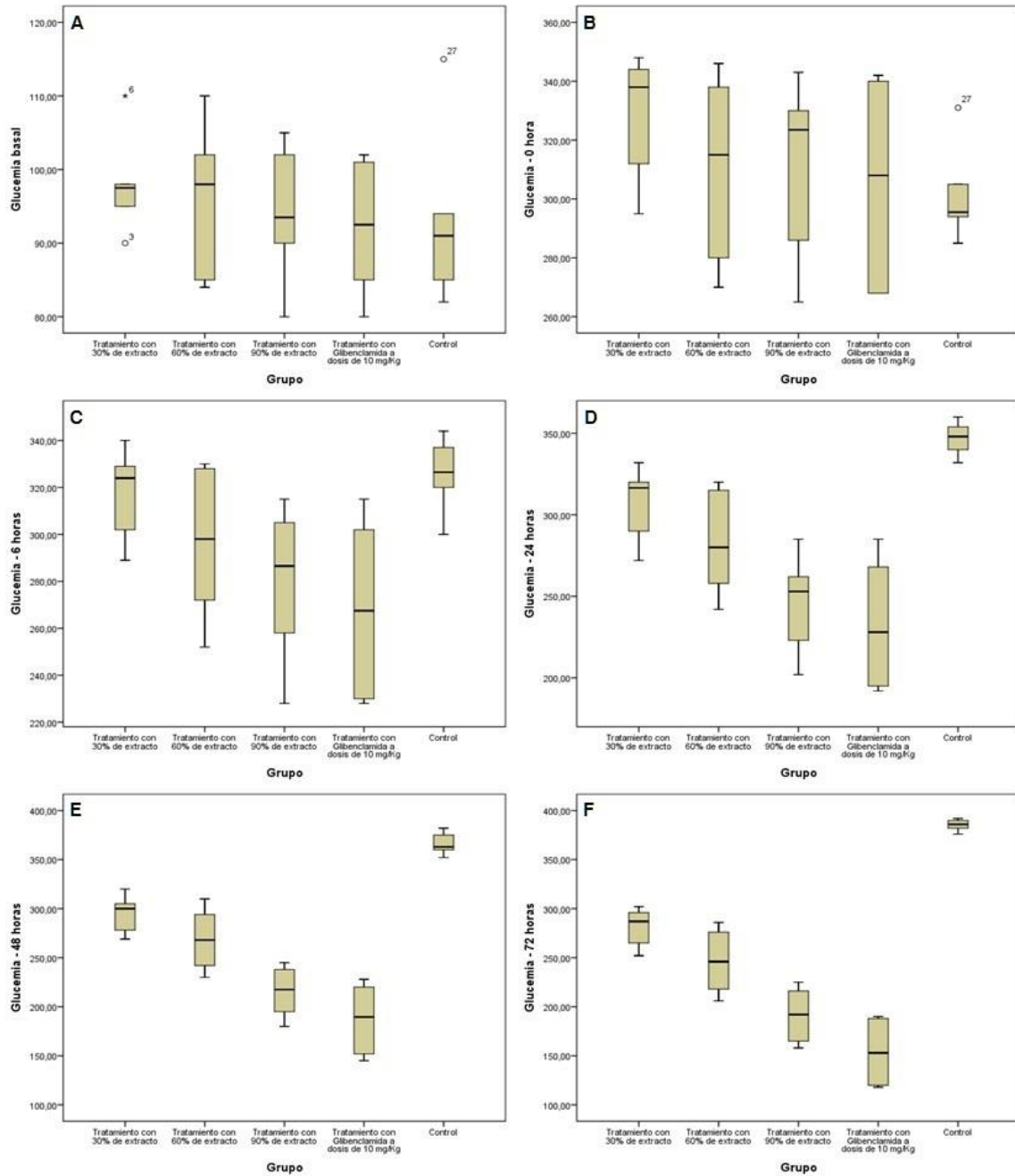
**Tabla 1.** Glucemia en los diferentes grupos experimentales; se presenta la media con su respectivo IC (intervalo de confianza) al 95% y la mediana con su amplitud intercuartil (percentil 25 y 75) de los tres grupos tratados con extracto de *P. peruviana* a concentración de 30%; 60% y 90%, de igual manera para el grupo tratado con Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg y el grupo control.

|                              |                   | TRATAMIENTOS                           |  |  |                                   |                           |        |       |
|------------------------------|-------------------|--|--|--|-----------------------------------|---------------------------|--------|-------|
| Glucemia                     | Estadístico       | 30% de extracto de <i>P. peruviana</i> | 60% de extracto de <i>P. peruviana</i> | 90% de extracto de <i>P. peruviana</i> | Glibenclamida a dosis de 10 mg/Kg | Control                   | F      | p     |
| Glucemia basal<br>mg/dL      | Media (IC 95%)    | 98 (91.07 - 104.92)a                   | 96.17 (85.62 - 106.71)a                | 94 (84.59 - 103.41)a                   | 92.17 (82.93 - 101.39)a           | 93 (80.76 - 105.24)a      | 0.391  | 0.813 |
|                              | Mediana (25 - 75) | 97.5 (93.75 - 101)                     | 98 (84.75 - 104)                       | 93.5 (87.5 - 102.75)                   | 92.5 (83.75 - 101.25)             | 91 (84.25 - 99.25)        |        |       |
| Glucemia - 0 hora<br>mg/dL   | Media (IC 95%)    | 329.17 (307.15 - 351.18)a              | 310.67 (278.40 - 342.93)a              | 311.83 (280.44 - 343.23)a              | 305.67 (265.99 - 345.34)a         | 301 (284.19 - 317.80)a    | 0.864  | 0.499 |
|                              | Mediana (25 - 75) | 338 (307.75 - 345)                     | 315 (277.5 - 340)                      | 323.5 (280.75 - 333.25)                | 308 (268 - 340.5)                 | 295.5 (291.75 - 311.5)    |        |       |
| Glucemia - 6 horas<br>mg/dL  | Media (IC 95%)    | 318 (298.19 - 337.81)ab                | 296.33 (262.85 - 329.82)ab             | 279.83 (245.97 - 313.69)ab             | 268.33 (225.01 - 311.66)a         | 325.67 (309.67 - 341.67)b | 4.097  | 0.011 |
|                              | Mediana (25 - 75) | 324 (298.75 - 331.75)                  | 298 (267 - 328.5)                      | 286.5 (250.5 - 307.5)                  | 267.5 (229.5 - 305.25)            | 326.5 (315 - 338.75)      |        |       |
| Glucemia - 24 horas<br>mg/dL | Media (IC 95%)    | 307.83 (284.42 - 331.25)ac             | 282.5 (247.65 - 317.35)ab              | 246.33 (215.07 - 277.59)b              | 232.67 (188.38 - 276.95)b         | 347 (336.57 - 357.43)c    | 14.751 | 0.000 |
|                              | Mediana (25 - 75) | 316.5 (285.5 - 323)                    | 280 (254 - 316.25)                     | 253 (217.75 - 267.75)                  | 228 (194.25 - 272.25)             | 348 (338 - 355.5)         |        |       |
| Glucemia - 48 horas<br>mg/dL | Media (IC 95%)    | 295.33 (275.72 - 314.95)a              | 268.67 (234.32 - 303.02)a              | 215.5 (188.22 - 242.78)b               | 187.33 (147.58 - 227.09)b         | 365.83 (354.44 - 377.22)c | 40.224 | 0.000 |
|                              | Mediana (25 - 75) | 300 (275.75 - 308.75)                  | 268 (239 - 298)                        | 217.5 (191.25 - 239.75)                | 189.5 (150.25 - 222)              | 363 (358 - 376.75)        |        |       |
| Glucemia - 72 horas<br>mg/dL | Media (IC 95%)    | 281.5 (261.13 - 301.87)a               | 246.33 (210.433 - 282.23)a             | <b>191.33</b> (162.27 - 220.39)b       | <b>153.67</b> (116.85 - 190.49)b  | 385.33 (379.29 - 391.37)c | 67.135 | 0.000 |
|                              | Mediana (25 - 75) | 287 (261.75 - 297.5)                   | 246 (215 - 278.5)                      | 192 (163.25 - 218.25)                  | 153 (119.5 - 188.5)               | 386 (380.5 - 390.5)       |        |       |

\* Letras diferentes expresan diferencia estadística significativa (a; b; c)

\*\* Letras iguales expresan que no existe diferencia estadística significativa (a; b; c)

\*\*\* F = estadístico F, p = p valor



**Figura 2:** Distribución de los valores de glucemia (mg/dL) en relación a la mediana, en los cinco grupos experimentales durante las diferentes horas de medición en el periodo de investigación. A: Glucemia basal en los 5 grupos ( $p = 0.813$ ), B: Glucemia 24 horas después de la aplicación del aloxano en los 5 grupos ( $p = 0.499$ ), C: Glucemia 6 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.011$ ), D: Glucemia 24 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.000$ ), E: Glucemia 48 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.000$ ) y F: Glucemia 72 horas después de la aplicación de los tratamientos en los 5 grupos ( $p = 0.000$ ).

Se observó que la amplitud intercuartil de los valores de glucemia en los grupos experimentales tiende a disminuir conforme las horas de aplicación de tratamiento van transcurriendo (fig.2), lo que nos da un indicador de que nuestro modelo experimental es adecuado. El descenso de la glucemia en los cuatro grupos experimentales y su incremento en el grupo control es una evidencia de que el tratamiento con extracto de *P. peruviana* tiene efecto hipoglucemiante y que al incrementar la concentración de este producto y ampliar el periodo de aplicación sus efectos son más significativos para disminuir la glucemia en ratas de laboratorio, sin embargo, nuestros resultados se contrastan con los hallados por Llumiguano (2014), quien no encontró un efecto hipoglucemiante en el fruto de *P. peruviana* en ratas con hiperglucemia, pero los resultados de dicho autor probablemente se deban a la metodología empleada en la que solo se midió la glucemia hasta 04:30 horas después de la aplicación del tratamiento.

Por otra parte nuestros resultados concuerdan con los resultados obtenidos por Hassan y Ghoneim (2013), quienes hallaron un efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas tratadas con *P. peruviana* de igual manera reportaron un aumento significativo en el nivel de insulina sérica ( $p < 0.05$ ) así como propiedades antioxidante de este fruto. Por su parte Giraldo (2014) también halló un efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de frutos de *P. peruviana* administrado por vía oral en ratas con sobre carga de glucosa y aloxanizadas.

Si bien es cierto en nuestro estudio no se realizó la identificación de los compuestos que podrían estar relacionados a estos efectos, Talavera (2017)

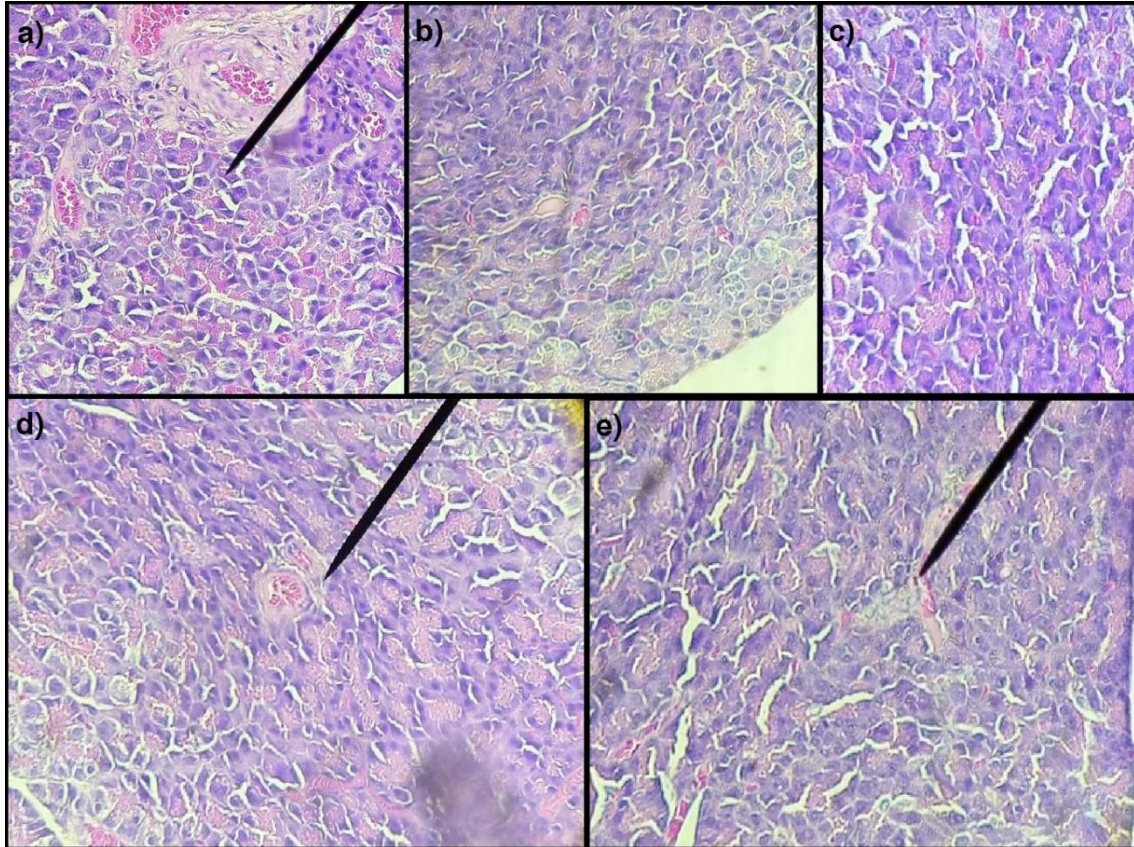
aisló por cromatografía, los flavonoides presentes en el extracto etanólico del fruto de *P. peruviana* y concluyó que las isoflavonas es el componente principal de este fruto, y con una dosis de 2,5 mg/kg de este flavonoide obtuvo una reducción de 62,82% en la glucemia en ratas de laboratorio. Por su parte Ballesteros *et al.* (2019) aislaron un total de cincuenta y seis fitoquímicos, incluyendo los principales componentes fenólicos, varios de los cuales demostraron tener una variedad de actividades biológicas, entre uno de estos compuestos se encontraron por ejemplo C 28- isoprenoides, también hallaron compuestos de una gran familia de ésteres anti-inflamatorios.

En otros estudios se demostró que *P. peruviana* también promueve la reducción de la lipoperoxidación intracelular al igual que la captación de glucosa dependiente de insulina por parte del músculo esquelético (Fuente, *et al.*, 2020), la capacidad captación de glucosa explica el mecanismo por el cual actúa este producto que en adición a sus compuestos antioxidantes favorece a la regeneración del tejido pancreático dañado por el aloxano.

### **Estudio histopatológico**

La Figura 3 muestra las lesiones histológicas producidas en los diferentes tratamientos por el efecto del aloxano en las células B del parénquima pancreático (e), mientras que la recuperación leve de las estructuras citológicas generadas por el efecto de tratamiento con extracto de fruto de *P. peruviana* (a, b, c). Se observó que los grupos tratados *P. peruviana* a una concentración del 30%, mostraba congestión intersticial, el grupo tratado con *P. peruviana* al 60% mostraba una regeneración en su tejido pancreático aunque aún presentaba pequeños focos de congestión sin embargo en los

grupo tratados con *P. peruviana* y glibenclamida el páncreas mostro una estructura aparentemente normal, a diferencia que con el grupo control en el que se presentó tejido esclerotizado.



**Figura 3.** Microfotografías de páncreas (islotos de Langerhans) de ratas tratadas con el extracto etanólico de *P. peruviana* en un modelo de hiperglucemia inducida por aloxano. 60x. **a)** Grupo tratado con extracto de *P. peruviana* a una concentración de 30% se observa islote de Langerhans con gran congestión intersticial. **b)** Grupo tratado con extracto de *P. peruviana* a una concentración de 60%; se observa islote de Langerhans con estructura normal. **c)** Grupo tratado con extracto de *P. peruviana* a una concentración de 90%, se observa islote de Langerhans con estructura normal. **d)** Grupo tratado con glibenclamida 10 mg/kg, estructura normal. **e)** Grupo tratado con aloxano, se observa páncreas esclerosado y con congestión intersticial.

## V. CONCLUSIONES

- El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 30% mostro tener un efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.
- El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 60% mostro tener un efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.
- El extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) a una concentración de 90% mostro tener un efecto terapéutico en ratas diabéticas, inducidas con aloxano.
- Entre las concentraciones de extracto hidroalcohólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) se determinó que a una concentración del 90% se presenta un efecto mucho mayor en reducir la glucemia, siendo equivalente a la glibenclamida.
- Se presentaron cambios estructurales en el páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano y tratadas con el extracto hidroalcohólico de (*Physalis peruviana*), mostrándose una mejoría en las ratas tratadas con el extracto a una concentración del 90%.

## VI. RECOMENDACIONES

- Ampliar en estudio con un mayor número de ratas por grupo y realizar el seguimiento histológico por cada día de tratamiento con el extracto hidroalcohólico de *Physalis peruviana*, con el objetivo de determinar con mayor exactitud a partir de qué momento se comienza a observar cambios estructurales en el páncreas.
- Utilizar marcadores inmunológicos con la finalidad de identificar, a qué nivel celular interviene los compuestos de *Physalis peruviana*.
- Realizar un estudio de dosis-respuesta del extracto hidroalcohólico de *Physalis peruviana*, con el que se determine el nivel de toxicidad del mismo.
- Difundir la utilización de esta planta en las instituciones educativas a nivel local, regional y nacional, dentro del programa de educación ambiental con la finalidad de promover la conservación de las especies vegetales.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aranda V., J., Villacrés, J., & Mego, R. (2016). Efecto hipoglucemiante de los extractos de *Tabebuia obscura* (Tahuari Oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. *Revista Peruana de Medicina Integrativa*, 1(1), 19 - 24.
- Ballesteros V., D., Álvarez R., G., Ibáñez, E., Parada A., F., & Cifuentes, A. (2019). A multi-analytical platform based on pressurized-liquid extraction, in vitro assays and liquid chromatography/gas chromatography coupled to high resolution mass spectrometry for food by-products valorisation. Part 2: Characterization of bioactive compound. *Journal of chromatography.*, 1584, 144 – 154.
- BIOPAT. (2015). Aguaymanto. Lima - Perú: INDECOPI.
- Cahuana C., R. (2014). *Efecto hipoglucemiante de Physalis peruviana, "aguaymanto" en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hospital regional "Manuel Núñez Butrón". Tesis para optar el título profesional de: licenciado en biología.* Puno – Perú: Universidad Nacional del Altiplano.
- Campos F., J., Bobadilla V., D., Huamán B., M., & Bazán V., M. (2011). Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. swis con hiperlipidemia inducida. *Scientia Agropecuaria*, 2, 83 - 89.
- Catay C., H. (2015). *Semilla de chia (Salvia hispánica) en el control de diabetes mellitus inducida por aloxano en ratas albinas. Tesis para optar el título*



*de medico veterinario*. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizan.

Costanzo, L. (2014). *Fisiología* (5ta ed.). España: Elsevier.

Cueto G., A. (2018). *Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo de la tuna (Opuntia ficus-indica) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Tesis para obtener el título profesional de medico veterinario*. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizan.

Dostert, N., Roque, J., Cano, A., La Torre, M., & Weigend, M. (2011). *Hoja botánica: Aguaymanto* (1° ed.). (F. Luebert, Trad.) Lima - Perú: Giacomotti Comunicación Gráfica S.A.C.

Durand T., M. (2017). *Efecto de la infusión de hojas de muña (Minthostachis molli) para el control de la diabetes mellitus inducida por aloxano en ratas albinas - Huánuco 2017. Tesis para optar el título de medico veterinario*. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizan.

Escobedo B., C. (2017). *Efecto hipoglucemiante de las hojas del pandisho (Artocarpus altilis) en ratas aloxanizadas. Tesis para optar el grado académico de doctor en medicina veterinaria*. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizán.

Fernández C., L. (14 de Noviembre de 2018). Día mundial de diabetes: MINSA registró más de 8 mil casos entre enero y junio. *El Comercio*. Obtenido de <https://www.google.com/amp/s/elcomercio.pe7amp/peru/minsa-registro-8-mil-casos-diabetes-tipo-2-enero-junio-noticias-576645>

- Fonseca L., A. A., Martel y C., S., Rojas B., V. B., Flores A., V. G., & Vela L., S. T. (2013). *Investigación científica en salud con enfoque cuantitativo*. Huánuco.
- Fuente, F., Nocetti, D., Sacristán, C., Ruiz, P., Guerrero, J., Jorquera, G., . . . .  
Puente, L. (2020). Physalis peruviana L. Pulp Prevents Liver Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscles of Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients*, 12(3), 700.
- Ganong, W. F. (2004). *Fisiología médica* (19<sup>o</sup> ed.). Mexico: El manual moderno.
- Giraldo B., L. (2014). *Efecto del extracto etanolico del fruto de Physalis peruviana (“aguaymanto”) sobre la glucemia en animales de experimentación. Tesis para optar al grado académico de Magíster en Farmacología*. Lima – Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2001). *Tratado de fisiología medica* (10<sup>o</sup> ed.). Mexico: McGraw-Hill Interamericana.
- Hassan, A., & Ghoneim, M. (2013). A Possible Inhibitory Effect of Physalis (Physalis pubescens L.) On Diabetes in Male Rats. *World Applied Sciences Journal*, 21(5), 681- 688.
- Hernández S., R., Fernández C., C., & Baptista L., P. (2007). *Metodología de la investigación* (Cuarta ed.). Mexico: Ultra.
- Herrera C., O., Chinchay S., R., Palomino O., E., Arango V., E., & Arroyo, J. (2015). Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de Geranium ruizii Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *An Fac med.*, 76(2), 117 - 122.

- Jardón H., G. (2007). Diabetes mellitus. En L. Núñez O., & J. Bouda (Edits.), *Patología clínica veterinaria* (2º ed., págs. 176 - 181). México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Justil G., C., Angulo H., P., Justil G., H., & Arroyo A., J. (2015). Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Alozano. *Rev Inv Vet Perú*, 26(2), 206 - 212.
- Llumiguano T., L. (2014). *Evaluación del efecto hipoglucemiante del extracto de hojas de chapuca o uvilla silvestre (Physalis peruviana). en ratas (Rattus norvegicus) con hiperglucemia inducida. Tesis para la obtención del título de bioquímico farmacéutico*. Riobamba – Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.
- Medlineplus. (2018). *MedlinePlus: información de salud para usted; diabetes*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/diabetes>.
- MINAGRI. (2019). [www.minagri.gob.pe](http://www.minagri.gob.pe). Obtenido de <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.minagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoagrario/agricola/lineasdecultivosemergentes/AGUAYMANTO.pdf&ved=2ahUKEwjD8P38ytrhAhXDrVkkHZq3BdlQFjABegQIAhAB&usg=AOvVaw23ddlkDHTkbw3CaeH39W9X>
- Montalvo S., E. (2016). *Extracto etanólico del cético (Cecropia sp.) sobre cicatrización de injurias provocadas en ratones de la cepa Balb C. Tesis para obtener el título profesional de médico veterinario*. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizan.

- NACLAR. (2005). *Guidelines on the care and use of animals for scientific purposes in singapore.*
- Nakamura, C., Demarini, N., Whu, D., Arroyo, J., & Condorhuamán, Y. (2018). Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de *Morinda Citrifolia* en ratas con diabetes mellitus inducida por Aloxano. *Ciencia e Investigación*, 21(1), 3 - 9.
- Naranjo E., P., Morales D., M., & Melian L., C. (2014). Su perro sufre diabetes mellitus. *ARGOS*, 50(136), 10 - 15.
- OMS. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes.* Obtenido de [www.who.int/diabetes/global-report](http://www.who.int/diabetes/global-report)
- OMS. (2018). *Diabetes.* Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Pérez A., D. (2014). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes felina. *ARGOS*, 50(136), 4 - 9.
- Rodríguez U., S., & Rodríguez U., E. (2007). Efecto de la ingesta de *Physalis* peruviana (aguaymanto) sobre la glucemia postprandial en adultos jóvenes. *Rev. Med. Vallejana*, 4(1), 43 - 53.
- Seclén, S. (2015). Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. *Rev Med Hered.*, 26, 3 - 4.
- Tacanga R., W. (2015). *Caracterización y propiedades funcionales de Physalis peruviana "Aguaymamnto". Tesis para obtener el título profesional de ingeniero agroindustrial.* Trujillo - Perú: Universidad Nacional de Trujillo.

- Talavera P., Y. (2017). *Actividad hipoglucemiante de los flavonoides aislados del fruto de Physalis peruviana “aguaymanto”*. Ayacucho- 2015. Tesis para obtener el título profesional de químico farmacéutica. Ayacucho – Perú: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
- Villena, J. (2016). Epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú. *Diagnostico*, 55(4), 173 - 181.
- Weil, P. (2012). La diversidad del sistema endocrino. En R. Murray, D. Bender, K. Botham, P. Kennelly, V. Rodwell, & P. Weil (Edits.), *Harper Bioquímica Ilustrada* (29<sup>o</sup> ed., pág. 419). México: McGraw-Hill.

## VIII. ANEXOS



**Anexo 1: Preparación del fruto de *P. peruviana*:**

**a) y b)** secado del fruto; **c)** fruto seco; **d) y e)** tritución del fruto seco; **f)** inicio de la preparación del macerado.





**Anexo 2: Preparación del extracto hidroalcohólico del fruto de *P. peruviana*:**

**a) y b)** preparación del macerado con alcohol al 70%; **c)** deshidratación del macerado a través de un rotavapor; **d)** obtención final del extracto hidroalcohólico seco.



**Anexo 3: Preparación de los grupos experimentales:**

**a)** medición del peso de las ratas, **b)** medición de la glucemia basal de cada rata, **c)** y **d)** señalización y división de cada grupo, **e)** pesado del aloxano, **f)** aplicación intraperitoneal del aloxano.





**Anexo 4: Determinación del efecto hipoglucemiante de *P. peruviana*:**

**a)** Medición de la glucemia post inducción de hiperglucemia, **b)** aplicación de los tratamiento, **c)** anotación de los resultados, **d) y e)** toma de muestra de páncreas para el estudio histopatológico

