



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Efecto hipoglucemiante de la semilla *Lupinus mutabilis*
comparada con Glibenclamida en *Rattus rattus var albinus*

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTORA:

Trujillo Castañeda, Carmen Liliana (ORCID: 0000-0003-1179-6668)

ASESORES:

Dra. Chian García Ana María (ORCID: 000-0003-0907-5482)

Mg. Polo Gamboa Jaime Abelardo (ORCID: 0000-0002-3768-8051)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades No Transmisibles

TRUJILLO-PERÚ

2020

DEDICATORIA

A MIS AMADOS PADRES SANDRA Y LUCHO, pilares básicos de mi vida, quienes día a día se esfuerzan por brindarme lo mejor de ellos, decirles que son dueños de mi amor incondicional y que siempre estaré agradecida por todo su apoyo brindado en éstos siete años de estudio que me permitieron cumplir uno de mis más grande sueños... Ser Médico.

A MI HIJO DIEGO ÁNGEL, por ser el motivo principal en la búsqueda de mi superación, solo quiero decirte que te adoro con mi alma entera y que a pesar de que éste camino no fue fácil para ambos, pues al final lo pudimos lograr. Sólo espero convertirme en ese ejemplo al cual algún día TÚ tendrás que superar.

A MIS AMADOS ABUELOS CARMEN, ENRIQUE, LILIA Y LÁZARO Y A MI QUERIDO TIO KIKE, que desde el cielo guían cada uno de mis pasos y mis acciones y que a pesar de la ausencia física, siempre permanecen en mis recuerdos y sobre todo en mi corazón. Este sueño hecho realidad es también por y para ustedes.

A MIS QUERIDOS TIOS ZOILA, CARMEN, MILAGROS, CARLOS, NELSON Y SILVIA Y A MIS QUERIDOS PRIMOS ENRIQUE, CRISTHIAN, PIERO, CAROL, ALEXANDRA, DANIELA Y ANGELO, por todo su amor desinteresado, por motivarme día a día a avanzar en éste gran sueño y por sus palabras de aliento que me impulsaron a cumplir ésta meta.

CARMEN

AGRADECIMIENTO

A DIOS TODOPODEROSO, por darme la vida y por acompañarme en mi día a día en la búsqueda de mis metas, por sembrar en mí el gran amor a mi segunda profesión y por conservar en mi corazón el gran espíritu de humildad y servicio a los demás.

A MIS QUERIDOS ASESORES DRA. ANA MARIA CHIAN GARCÍA y MG. JAIME POLO GAMBOA, por su asesoramiento, apoyo, guía y comprensión en la realización de ésta investigación. Mi más sincero reconocimiento y gratitud.

A TODOS MIS DOCENTES UNIVERSITARIOS, por brindarme sus conocimientos y técnicas, por compartir su gran experiencia y amistad y por sembrar en mi persona el gran amor y pasión por la Medicina.

A MIS MÁS GRANDES AMIGAS ANGIE, SHERY y JHENNY, con quienes compartí los más extraordinarios momentos de mi segunda etapa estudiantil universitaria, gracias por todo el apoyo brindado, por su amistad sincera y más aún por hacer de éstos siete años los mejores años de mi vida.

A MIS QUERIDAS Y RECORDADAS AMIGAS Y COLEGAS NADIA CANO, SONIA CASTILLO y LIDIA MORENO, por siempre alentarme a seguir adelante en la realización de mis sueños, por brindarme siempre su amistad y respeto y sobre todo por convertirse en mis más grandes ejemplos de lucha y superación en la vida, Sé que desde el cielo siempre guiarán cada uno de mis pasos y cada una de mis acciones hacia donde me lleve el destino.

CARMEN

Índice de contenidos

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
Índice de Tablas	v
Índice de figuras	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	5
III. METODOLOGÍA	17
3.1 Tipo y diseño de investigación	17
3.2 Variables y Operacionalización	18
3.3 Población, muestra y muestreo	18
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:	19
3.5 Procedimientos:	20
3.6. Métodos de análisis de datos:	20
3.7. Aspectos éticos:	21
IV. RESULTADOS	22
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS	34
ANEXOS	42

Índice de Tablas

Tabla 1. Promedios de Glicemia (mg/dl) para extracto acuoso de <i>Lupinus mutabilis</i> , Glibenclamida y solución salina de NaCl al 0.9%, al inicio, 4 días y 10 días después de la aplicación de los tratamientos.....	22
Tabla 2. Análisis de Varianza para registro de Glicemia (mg/dl) antes del tratamiento, 4 días y 10 días de aplicación de los tratamientos extracto acuoso de <i>Lupinus mutabilis</i> , Glibenclamida y solución salina de NaCl al 0.9% como Agentes hipoglucemiantes.....	23
Tabla 3. Prueba de Duncan al 5% para para registro de Glicemia (mg/dl) antes de la aplicación de los tratamientos extracto acuoso de <i>Lupinus mutabilis</i> , Glibenclamida y solución salina de NaCl al 0.9% como Agentes hipoglucemiantes.....	24
Tabla 4. Prueba de Duncan al 5% para para registro de Glicemia (mg/dl) 4 días después de la aplicación de los tratamientos extracto acuoso de <i>Lupinus mutabilis</i> , Glibenclamida y solución salina de NaCl al 0.9% como Agentes hipoglucemiantes.....	25
Tabla 5. Prueba de Duncan al 5% para para registro de Glicemia (mg/dl) 10 días después de la aplicación de los tratamientos extracto acuoso de <i>Lupinus mutabilis</i> , Glibenclamida y solución salina de NaCl al 0.9% como Agentes hipoglucemiantes.....	26

Índice de figuras

- Figura 1.** Promedios de Glicemia (mg/dl) para extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina de Nacl al 0.9%, antes de la aplicación de los tratamientos, a los 4 días y 10 días post tratamiento.....60
- Figura 2.** Promedios de Glicemia (mg/dl) para extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina de Nacl al 0.9%, antes de la aplicación de los tratamientos.....61
- Figura 3.** Promedios de Glicemia (mg/dl) para extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina de Nacl al 0.9%, 4 días después de la aplicación de los tratamientos.....62
- Figura 4.** Promedios de Glicemia (mg/dl) para extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina de Nacl al 0.9%, 10 días después de la aplicación de los tratamientos.....63

RESUMEN

El presente estudio planteó como objetivo evaluar el efecto hipoglicemiante de la semilla del *Lupinus mutabilis* comparado con Glibenclamida en *Rattus rattus var albinus* hiperglucémicas. Se evaluó el extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis* a dosis de 200 mg/kg/día, y la Glibenclamida a una concentración de 5mg/kg/día en 1 dosis diaria por 10 días, utilizando control positivo (Glibenclamida) y control negativo (solución salina de NaCl al 0,9%), en 15 ratas, divididas en tres grupos de experimentación (5 ratas por grupo). Se observó que la Glibenclamida presentó un mayor efecto hipoglicemiante, disminuyendo los valores de glicemia en 215 mg/dL, seguida por el grupo de roedores que consumió el extracto acuoso del *Lupinus mutabilis*, que al término del décimo día de tratamiento mostraron un descenso de 148 mg/dL en comparación a sus valores de glicemia iniciales post administración de aloxano. Por otro lado el grupo de experimentación tratado con Solución salina de NaCl al 0.9% no registró un descenso significativo de sus valores de glicemia, manteniendo valores hiperglicémicos hasta el término de los días de tratamiento. Se concluye que el extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis* tiene efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus var albinus*, en estudio in vivo.

Palabras clave: *Lupinus mutabilis*, *Rattus rattus*, efecto hipoglicemiante.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the hypoglycemic effect of *Lupinus mutabilis* seed compared to Glibenclamide in *Rattus rattus var albinus* hyperglycemic. The aqueous extract of the *Lupinus mutabilis* seed was evaluated at a dose of 200 mg / kg / day, and Glibenclamide at a concentration of 5mg / kg / day in 1 daily dose for 10 days, using a positive control (Glibenclamide) and a negative control. (0.9% NaCl saline), in 15 rats, divided into three experimental groups (5 rats per group). Glibenclamide was observed to have a greater hypoglycemic effect, decreasing glyceamic values by 215 mg / dL, followed by the group of rodents that consumed the aqueous extract of *Lupinus mutabilis*, which at the end of the tenth day of treatment showed a decrease of 148 mg / dL compared to your baseline blood glucose values after alloxane administration. On the other hand, the experimental group treated with 0.9% Nacl saline did not register a significant decrease in their glyceamic values, maintaining hyperglycemic values until the end of the treatment days. It is concluded that the aqueous extract of the *Lupinus mutabilis* seed has a hypoglycemic effect on *Rattus rattus var albinus*, in an in vivo study.

Key words: *Lupinus mutabilis*, *Rattus rattus*, hypoglycemic effect.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son responsables de una gran crisis mundial, con más desafíos para nuestro siglo, todo a causa de su gran impacto a nivel social, económico y especialmente en la salud pública, convirtiéndose en uno de los más impactantes problemas que asume el sistema de salud por su magnitud, su contribución a la mortalidad general, la incapacidad prematura que representan, por la dificultad en su manejo y por el costo alto de su tratamiento.¹

En la actualidad las ENT son causantes del 80% de la mortalidad a nivel mundial, acaban con la vida de más de 39 millones de habitantes anualmente, 28 millones de estas defunciones corresponden a países de ingresos económicos medios y bajos, y 15 millones de éstas se dan en habitantes menores de 75 años de edad.²

La presentación de las ENT se produce generalmente debido a la instauración de cuatro causales de riesgo específicos y de comportamiento, que se han fortalecido de manera gradual como parte de la evolución de la economía, los procesos veloces de urbanismo y los propios estilos de vida: el consumo de cigarrillos, los alimentos insalubres, el poco ejercicio físico y el uso desmedido de bebidas alcohólicas. Las más graves consecuencias de éstos causales de riesgo se evidencian en los países que presentan pocos ingresos económicos y en los habitantes con mayor índice de pobreza, todo esto como resultante de los paradigmas sociales y económicos subyacentes.³

A nivel Latinoamericano y del Caribe, se resalta que dentro de las ENT, la diabetes mellitus está incrementando considerablemente, pues se ha demostrado que actualmente afecta a 42 millones de personas y se prevé que estas cifras aumenten a 66 millones para el año 2040. Igualmente las cifras de pre-diabetes están consideradas que afectan a 56 millones de personas, aumentando a 96 millones para el año 2040.⁴

El Perú no es ajeno a ésta problemática, pues en los últimos diez años, se han dado significativos cambios en los perfiles epidemiológicos, tanto así, que la mortalidad por enfermedades transmisibles se ha visto grandemente superada por el número de muertes de ECNT en el Perú, llegando a ser una de las causas primordiales de muerte y morbilidad en las poblaciones de adultos y adultos mayores respectivamente, patologías tales como: enfermedades coronarias, enfermedades cerebrovasculares, aumento de la tensión arterial, el cáncer y la diabetes mellitus (DM).⁵

En la actualidad hay investigaciones que han concluido que la DM, la no tolerancia a la glucosa, el aumento de la tensión arterial, el consumo de cigarrillos, el aumento de kilogramos y la hiperlipidemia son causales de riesgo para patologías coronarias y accidentes vasculocerebrales en población adulta.⁵

La DMT2 es una patología que crece día a día en el mundo y más aún a nivel de la salud pública, pues durante el 2005 se reportó que 135 millones de personas fueron afectadas, estimándose que para el 2030 esta cifra aumentará a 217 millones, siendo los casos en su mayoría dados en países sub desarrollados.⁵

El tratamiento específico para esta patología se centra en el consumo de medicamentos que a la larga pueden ocasionar daños en el organismo, por lo que es importante también centrarse en la búsqueda de otras alternativas para normalizar el nivel alto de azúcar en sangre, tales como nuevas tendencias nutricionales, las cuales permitirán disminuir las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, asociándose además a un menor costo, con accesibilidad a la población. Hace algunos años la evidencia científica viene demostrando que la ingesta de alimentos con alto porcentaje de proteínas básicas de las leguminosas podría tener excelentes resultados en la homeostasis de las personas con patologías cardiometabólicas.⁶

La ingesta de leguminosas a nivel mundial, está totalmente aceptada, pues se considera parte de la cultura nutricional de los pueblos, especialmente por los efectos sobre la salud de los individuos. El *Lupinus mutabilis* forma parte de la familia de las leguminosas que son ricas en fuentes proteicas, y que han sido

consumidas durante muchos siglos en el continente Europeo, del Medio Oriente y de los Andes. Dentro de la especie *Lupinus mutabilis*, encontramos la variedad *sweet* que es propia de la región de los Andes, y de la cual sus semillas adoptan el nombre de “chocho” en los Países de Ecuador y Perú. El “chocho” es una especie rica en minerales, proteínas, fibra, vitaminas y grasa insaturada.⁶

En base esta problemática presentada, es necesario seguir en la búsqueda de nuevas tendencias en tratamientos exclusivamente de origen tradicional que contribuyan a buscar alternativas de manejo de la diabetes mellitus, demostrando que las leguminosas, tales como el *Lupinus mutabilis* y sus componentes producen efectos adecuados sobre el metabolismo de las personas que padecen DM2, lo cual se refleja a través de la mejora de sus mecanismos de acción molecular y celular, por ello es importante seguir investigando respecto a ésta alternativa de tratamiento tradicional, realizando la siguiente investigación, planteada de la siguiente manera: **¿Tendrá la semilla de *Lupinus mutabilis* efecto hipoglucemiante comparado con Glibenclamida en *Rattus rattus var albinus*?**

Esta investigación de diseño experimental se realizó con el propósito de demostrar que existe un tratamiento alternativo no farmacológico para hacer frente al problema mundial de la hiperglucemia, a base del consumo de un grupo de leguminosas que poseen propiedades contributivas a la disminución en los valores sanguíneos de las variantes relacionadas a enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

El consumir frecuentemente este tipo de alimentos, presenta un beneficio significativo, ya que disminuye los daños cardiovasculares, y la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y la hiperglicemia; además eleva así el colesterol-HDL, demostrando que el consumo adecuado de éstas leguminosas y específicamente del *Lupinus mutabilis*, contribuye significativamente en la mejora de la salud y el bienestar de las personas.

El objetivo general de dicha investigación es evaluar el efecto hipoglucemiante de la semilla de *Lupinus mutabilis* comparado con glibenclamida en *Rattus rattus var albinus* y como objetivos específicos se plantean establecer el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Lupinus mutabilis* en *Rattus rattus var*

albinus con hiperglicemia inducida, y determinar la eficacia de la glibenclamida como hipoglucemiante en *Rattus rattus var albinus* con hiperglicemia inducida.

Así mismo, las Hipótesis planteadas en la siguiente investigación son: H1: La semilla de *Lupinus mutabilis* tiene efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida en *Rattus rattus var albinus* y H0: La semilla de *Lupinus mutabilis* no tiene efecto hipoglucemiante comparado con glibenclamida en *Rattus rattus var albinus*.

II. MARCO TEÓRICO

Basma M.⁷ (Egipto, 2019), realizó un estudio de origen experimental por sesenta días en roedores diabéticos inducidos con estreptozotocina, con el propósito de observar el efecto antidiabético del extracto acuoso de semillas de *Lupinus mutabilis*, sobre la hiperglucemia y la expresión de genes pdx1, Nkx6.1, insulina-1, GLUT-2 y glucoquinasa, concluyendo que el consumo del extracto acuoso indujo un aumento de la insulina sérica y por consiguiente una disminución significativa ($P < 0.05$) en los valores de hemoglobina glicosilada.

Álvarez del Pozo A.⁸ (Ecuador, 2018), realizó un estudio descriptivo-experimental en 36 estudiantes de educación superior, los cuales fueron seleccionados en dos grupos de experimentación, con el objetivo de evaluar la propiedad hipoglucemiante de la leguminosa *Lupinus mutabilis*. El primer grupo fue tratado tan solo con dosis única mensual por un tiempo de 6 meses; sin embargo, el segundo grupo recibió ocho dosis mensuales en el mismo tiempo, concluyendo que los resultados hipoglucemiantes del *Lupinus mutabilis* no están relacionados directamente con el número de dosis administradas durante el experimento, ya que en ambos grupos se pudo identificar la disminución de los valores de glicemia entre 1.1 y 2.4 g/dL.

Canelas V.⁹ (Bolivia, 2018), determinó en un estudio experimental con *Ratas Mus musculus* de la cepa Balb/c. la reacción hipoglucemiante de fibra dietética presente en quinua (*Chenopodium quinoa*), amaranto (*Amaranthus caudatus*) y tarwi (*Lupinus mutabilis*), concluyendo que de los tres grupos de Fibra dietaria presente en los cereales estudiados, el *Tarwi* es el que con mayor porcentaje presentó mejor actividad nutracéutica (hipoglucemiante) que los demás cereales, disminuyendo hasta en 4.7 mg/dL las cifras de glucemia en comparación con los otros grupos de fibra dietaria.

Mamani O.¹⁰ (Bolivia, 2017), realizó un estudio experimental en ratones normoglicémicos, queriendo lograr la evaluación de las características hipoglucemiantes del *Lupinus mutabilis*, concluyendo que la actividad hipoglucemiante de esta leguminosa, está relacionada con el nivel secretorio de insulina en los islotes del páncreas y el atrapamiento de glucosa en adipocitos, así mismo de la manifestación de genes relacionados con el procesamiento de la glucosa; ejerciendo así efecto hipoglicemiante.

Avilés M.¹¹ (Bolivia, 2017), realizó una investigación de tipo experimental para verificar en dos etapas, el efecto de una medicina fitoterapéutica basada en extractos vegetales de *Lupinus/Aloe*, denominado “Regumetacel” para el control de la DMT2, Artrosis, Artritis Gotosa Reumática y Gastritis, llegando a la conclusión que dicho medicamento fue totalmente exitoso en el control de las enfermedades en estudio, ya que el extracto semisólido puro y estable de *Lupinus tarwi* reguló el metabolismo de las células beta de los islotes del páncreas, devolviéndoles su función normal, gracias a sus propiedades curativas de la mezcla de sus principios activos, especialmente de los alcaloides quinolizidónicos, los cuales presentan una gran acción farmacológica.

Lema L.¹² (Ecuador, 2016), realizó un estudio experimental en 35 ratones (*Mus musculus*), con el propósito de estudiar un producto nutracéutico, el cual fue hecho a base de los extractos de lípidos del chocho (*Lupinus mutabilis sweet*) y hojuelas de frutas deshidratadas sobre los niveles del perfil lipídico, teniendo por conclusión que el extracto lipídico de chocho reduce significativamente los valores en sangre de lípidos y glucosa en animales de experimentación para lo cual se aplicó el test TUKEY HSD AL 95%.

Rim B.¹³ (Túnez, 2016), realizó un estudio doble ciego aleatorizado, en 110 pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Túnez, para evaluar los efectos anti-hiperglucémicos y anti-hiperlipidémicos del *Lupino albus* en pacientes diabéticos tipo 2, concluyendo que hubo una disminución estadísticamente significativa en concentración de glucosa en el grupo de intervención, ya que a las dos y doce semanas de tratamiento la glucosa disminuyó en 3.3 mg/dL y 4.7 mg/dL respectivamente.

Benítez N.¹⁴ (Ecuador, 2016), en su revisión bibliográfica, estudió el efecto de la ingestión de especies del género *Lupinus* para la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, concluyendo que el consumo de pastillas de *Lupinus mutabilis*, crudo o cocinado tiene un efecto hipoglucemiante en personas con riesgo de DM tipo II y en aquellas que presentan la enfermedad por primera vez.

Cruz M.¹⁵ (Perú, 2015), realizó un estudio experimental con el propósito de comprobar si el *Lupinus mutabilis* “tarwi” presenta efectividad hipoglucemiante en *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida por aloxano, concluyendo que el *Lupinus mutabilis* tiene efecto hipoglucemiante, ya que demostró disminuir en 74 mg/dl los valores de glicemia en el grupo en estudio.

Hidalgo A.¹⁶ (Ecuador, 2015), realizó un ensayo clínico con pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo II, mal controlados, divididos aleatoriamente en dos grupos, a los cuales se brindó 10 g de *Lupinus mutabilis* sancochado y procesado, concluyendo que los dos grupos participantes en la investigación, lograron una mejor acción metabólica, controlando así de una manera adecuada su patología, disminuyendo sus valores en 0.4 g/dL en un tiempo de 3 meses.

Saltos D.¹⁷ (Ecuador, 2014), en un estudio experimental, evaluó el efecto del *Lupinus mutabilis* como regulador de los niveles de azúcar en pacientes con DM tipo II, llegando a la conclusión que el *Lupinus mutabilis* disminuye significativamente los valores de azúcar en pacientes con diabetes tipo II, de tal manera que en el 44.4% de los pacientes se observaron valores por debajo del 7% en Hemoglobina glicosilada.

Baldeón M. et al ¹⁸ (Ecuador, 2012), realizó un estudio clínico para verificar si el *Lupinus mutabilis* sancochado y en extracto, era eficaz como hipoglucemiante, en personas con diabetes mellitus tipo II. Indicando que la ingestión de esta leguminosa disminuyó significativamente los niveles de azúcar a nivel sanguíneo, en 0.39 mg/dL, especialmente en pacientes con niveles de glicemia mayores a 180 mg/dL.

Fornasini M. et al ¹⁹ (Ecuador, 2012), realizó un estudio clínico de fase II con el objetivo de comprobar si el *Lupinus mutabilis* crudo mejoraba los niveles de glicemia e insulina sanguínea de personas normales y con niveles de colesterol elevados. Concluyó que el estudio demuestra que la ingesta de *Lupinus mutabilis* por personas sanas, jóvenes y de contextura normal, no presentan alteraciones significativas en sus niveles de glucosa o insulina sanguínea. En cambio, la ingestión de iguales dosis por personas con problemas de azúcar elevada (glucosa en ayunas > 100 mg/dL) mostraron en forma significativa la disminución en los niveles de glicemia.

Las ECNT son patologías perdurables en la vida de las personas, que a la vez se asocian a una lenta evolución clínica. Estas patologías actualmente se han convertido en una peligrosa epidemia que año tras año viene aumentando en sus estadísticas debido a un mayor número de personas adultas mayores y a las costumbres de la vida diaria de los pobladores que se asocian con la escasez de la práctica del ejercicio físico y la nutrición inadecuada.²⁰

En la Región La Libertad, según datos de la Gerencia Regional de Salud, en el año 2019 se presentaron cerca de 32 mil casos de ENT, mientras que, en el 2018, se reportaron 29 mil casos, afirmando que año a año dichas enfermedades van en aumento a nivel Regional, conllevando muchas veces a la necesidad de optar medidas preventivas y de control frente a ésta gran problemática.²¹

Dentro de las ENT podemos enfocar a la diabetes mellitus, la cual es una afección de origen metabólico crónico que se manifiesta por el aumento de azúcar en la sangre, lo cual toma el nombre de hiperglucemia. Ésta enfermedad se distingue por presentar un desbalance, el cual puede ser absoluto o relativo en cómo se produce y actúa la insulina.²⁰

La diabetes mellitus es precedida por el síndrome metabólico, el cual se asocia a la instalación de una condición llamada prediabetes, la cual conlleva a presentar predisposición para enfermedades cardiovasculares (CVD), elevación de la presión arterial, obesidad de la parte superior del cuerpo e índice de hipercolesterolemia.²⁰

El mayor número de casos de diabetes se pueden prevenir adoptando las medidas establecidas en las directrices de la salud de la población y fundamentalmente en lograr adoptar modificaciones en la vida diaria, las cuales deberán promover alimentos sanos, mayor actividad física, y un peso corporal saludable. Así mismo es importante recalcar que al ser la Diabetes Mellitus una enfermedad con carga genética, pues las personas que presenten mayor riesgo de padecerla deberán asumir con mayor responsabilidad el proceso de controlar cada uno de los factores asociados.⁴⁰

La DM se encuentra dentro del grupo de las enfermedades con enfoque crónico, que produce altos costos a la parte sanitaria asociándose a una elevación significativa en la incidencia de la morbimortalidad de enfermedades cardiovasculares. Se dice que las patologías isquémicas son determinadas como la principal causalidad de mortalidad en las personas diabéticas.⁶

El tratamiento para la DM se centra específicamente en conocer cómo se manifiesta la enfermedad en el organismo. Por ello, en la DM tipo 1 se produce una deficiencia severa de la estimulación de la insulina, siendo en estos días su tratamiento de

elección, la aplicación de la misma o sus complementos. Por otro lado, la DM tipo 2 es una patología con mayor complejidad, ya que en sus inicios, el organismo llega a presentar resistencia a la insulina, y cuando la enfermedad tiende a avanzar más, no sólo llega a persistir la resistencia insulínica, sino que también se evidencia la baja secreción de insulina. Ante esto, hay que tener en cuenta que el tratamiento farmacológico se realizará dependiendo del estadiaje de la patología y de las características específicas que presente el paciente.⁶

En la actualidad sabemos que la hiperglicemia es el principal indicador de los estados diabéticos y pre diabéticos, asimismo es el resultado de una alteración en la homeostasis de la glucosa, a causa del incremento abrupto en los cambios de estilos de vida, tales como, el consumo de comida no saludable, consumo de bebidas con elevado contenido en azúcar, no actividad física; conllevando así al incremento del peso en las personas, favoreciendo aún más la aparición de hiperglicemia.²²

La diabetes mellitus (DM) anteriormente comprendía dos grandes grupos basándose en el uso o no de insulina. En 1997 se planteó una nueva clasificación, representada por 4 grupos, teniendo como base la etiología de la afección: grupo uno corresponde a DM tipo 01 (DM01), caracterizada por muerte de células pancreáticas tipo beta, y por ende ausencia de insulina, el grupo dos corresponde a DM tipo 02 (DM02), caracterizada por no poder incorporar glucosa a tejido adiposo y a células musculares (insulino - resistencia), acompañado de una deficiente producción o acción de la insulina.²²

El grupo tres corresponde a otros tipos específicos de diabetes, tales como: DM producida por defectos genéticos de las células β del páncreas, la cual inicia a temprana edad y se presenta por una mala secreción de insulina, con un mínimo o ningún defecto en su acción, DM producida por alteraciones genéticas, DM originada por enfermedades extra pancreáticas, DM producida por enfermedades de origen endocrino, DM inducida por sustancias tóxicas, DM producida por infecciones, DM producida por alteraciones de la inmunidad; y el grupo cuatro que corresponde a diabetes presentada durante la gestación.²²

En la DM01, todas las alteraciones son producidas por la muerte de las células pancreáticas de tipo beta. A mayor destrucción, más bajos serán los niveles de insulina, conllevando a la elevación de glucosa sanguínea. Al no existir la insulina, no ingresa glucosa al tejido adiposo ni a las células musculares. Por otro lado, la reducción de insulina hepática, así como el aumento de glucagón, producen que el glucógeno y la glucosa recién formada se degraden con mayor rapidez, produciendo elevación extra de la glucosa sanguínea.²²

La elevación de la glucosa, genera que la reabsorción a nivel renal sea mayor y como consecuencia habrá eliminación de glucosa, agua y sales por orina. Ya en pacientes con DM01 de tipo crónico, la destrucción de glucógeno, proteínas y lípidos, conlleva a que los pacientes acumulen cuerpos cetónicos y por ende exista mayor riesgo de cetoacidosis y coma diabético.²²

En la DM02, se caracteriza por un exceso de insulina asociado a la resistencia de la misma. Los pacientes con alteraciones de lípidos, triglicéridos, con hipertensión arterial y obesidad/sobrepeso tienden a padecer de DM02. Es muy importante recordar que en la DM02, las células pancreáticas de tipo beta no producen la cantidad adecuada.²³

Dentro de los valores normales y/o alterados de glucosa en sangre en pacientes en ayuno, podemos considerar normal si es < 110 mg/dL; si los valores se encuentran entre 110 mg/dL y 126 mg/dL se considera como resistencia a la insulina; y si es > 126 mg/dL se considera como DM.²³

Por otro lado en lo que respecta a los valores normales y/o alterados de azúcar sanguínea en usuarios con curva de tolerancia a la glucosa (CGT) tenemos lo siguiente: se considera normal si < 140 mg/dL a las 2h poscarga (2HPG); si está entre 140 mg/dL y 200mg/dL (2HPG) se considera como resistencia a la insulina, y si es > 200 mg/dL (2HPG) se considera como DM.²⁴

Para hacer frente a la diabetes mellitus, podemos utilizar diferentes tipos de fármacos, entre los que podemos destacar a: Las sulfonilureas y las meglitinidas, las cuales tienen la acción de estimular las células pancreáticas tipo beta para que excreten más insulina, y las biguanidas que disminuyen los niveles de glucosa de

origen hepático, logrando que exista una mayor sensibilidad de la insulina al tejido muscular.²⁵

Dentro del grupo de las sulfonilureas podemos destacar a la glibenclamida, la cual es un potente agente diabético que se utiliza como un agente complementario a la ingesta alimentaria, con el objetivo de disminuir los valores altos de azúcar en sangre, específicamente en el grupo de personas con diabetes de tipo 2. Su acción hipoglucemiante está relacionada a estimular las células de los islotes del páncreas, ocasionando el incremento en la producción de insulina.²⁵

Las sulfonilureas se pegan a los receptáculos de los canales de potasio ATP-dependientes, restringiendo la circulación de éste electrolito, provocando así la inactivación de los polos de la membrana. Este proceso, trata de estimular el ingreso de calcio por medio de sus canales de voltaje-dependientes, logrando el aumento en las cantidades de calcio dentro de las células, conllevando así a la secreción y/o exocitosis de la insulina.²⁵

El mecanismo de acción molecular de las sulfonilureas consiste en unirse a la subunidad SUR1, inhibiendo de éste modo el canal K⁺/ATP de la célula beta. Las sulfonilureas pueden actuar desplazando el Mg²⁺-ADP endógeno que se une a SUR1 y activa el canal. Las sulfonilureas utilizadas para tratar la diabetes tipo 2 se unen con mayor afinidad a las isoformas SUR1 que a las SUR2, lo que explica su relativa especificidad por las células beta.²⁶

Las sulfonilureas se absorben bien tras su administración oral y la mayoría de ellas alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2-4 horas. Su duración de acción es variable. Todas se unen intensamente a la albúmina plasmática y presentan interacciones con otros fármacos como por ejemplo, los salicilatos y sulfamidas, que compiten por esos sitios de unión. La mayoría de sus metabolitos activos se excretan con la orina, por lo que su efecto es mayor en ancianos y pacientes con insuficiencia renal. La mayor parte de ellas atraviesan la placenta y pasan con facilidad a la leche materna, por lo cual su administración está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.²⁶

Por otro lado, es importante recordar que el tratamiento para la diabetes mellitus también incluye aspectos dietéticos y alimentarios, los cuales conjuntamente con la terapia farmacológica permitirán establecer un mejor control de la glicemia en sangre. Entre los alimentos recomendados, podemos citar al *Lupinus mutabilis*, conocido también como “*tarwi*” o “*chocho*”, cuyo valor nutricional se sustenta en su valor proteico (51%), calcio (0,37%), fibra (13%), hierro (61 ppm), grasa (21,9 %), zinc (92 ppm), isoflavonas, entre otros, siendo también su consumo necesario para prevención del estreñimiento, reducción de la presión sanguínea, prevención de la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.²⁷

Las legumbres presentan mucha importancia desde el aspecto de la nutrición, ya que son alimentos vegetales, fácilmente disponibles en nuestra vida diaria. Además son ricas en carbohidratos, proteínas esenciales y vitaminas del grupo B. Por lo general actúan muy bien como suplemento en comidas presentadas en base a cereales y carbohidratos. La mayoría de las leguminosas incluyen un mayor número de proteínas en comparación con la carne, pero ésta no es de tan buena calidad, debido a que presenta menor cantidad de metionina. Dentro de ellas podemos señalar al *Lupinus mutabilis* del género *Lupinus* de la familia *Fabaceae*, con más de 200 variedades a nivel mundial.²⁸

Las hojas del *tarwi* tienen aspecto de dígitos, ya que en su mayoría están formadas por 8 folíolos que no presentan una forma única, sino que tienen aspecto ovalado y de lanceta. Algunas variedades de *tarwi* presentan hojas características y pequeñas, muy diferentes a otras especies de leguminosas, inclusive algunas de ellas pueden contener algún tipo de vellosidades, que las hacen únicas en su especie. Su color muchas veces es variante, pues se puede tornar desde un color verdoamarillento a un color verde pardo, lo cual depende de la cantidad de antocianina que pueden presentar.²⁸

Los frutos del *tarwi*, muchas veces varían en las medidas que pueden estar presentando cada una de sus vainas, ya que una de ella puede tener 5 cm o en todo caso se han visto que pueden alcanzar medidas de hasta 12 cm. Su forma también es variante, ya que llegan a ser ovaladas, redondas o incluso en forma de cuadrado. Los granos también presentan diferentes colores, pues ellos pueden ir desde un color blanco hasta un color amarillento, grisáceo, ocreado, parduzco,

acastañado, marrón o algunos de éstos pueden presentar una combinación de muchos colores, llegando a ser de aspecto marmoleado, aperlado o con algunas salpicaduras.²⁸

El *tarwi* (*Lupinus mutabilis*) es la única legumbre, de la cual su semilla puede ser de consumo humano. Ésta planta es de origen andina y es cultivada en sistemas de producción diversos desde tierras Ecuatorianas, pasando por Chile hasta tierras Argentinas. Esta legumbre, sumada a otros alimentos originarios de los Andes, presentó un papel con mucha importancia en la producción alto andina y más aún jugó una acción importante en brindar a los pobladores indígenas un medio alimenticio y saludable antes de la conquista por parte de los españoles.²⁹

Desde el aspecto de la agronomía, el *chocho* ha sido calificado como una de las legumbres más resaltantes en el acto de fijar el nitrógeno de la atmósfera, así como uno de los más importantes tipos de abono verde; así también se ha podido observar que es sumamente adaptable y tolerable a los suelos con características como secos, áridos y con temperaturas descendientes.²⁹

Es importante también recordar que el cultivo del *chocho* se da mayormente entre los 2700 a 3600 metros de alto, en regiones de mínimas precipitaciones (280 a 650 mm), y depende en gran parte de la altura y de la variedad que se siembra. Su ciclo al ser cultivado oscila entre 180 a 240 días. Por muchos años, los agricultores han realizado la siembra del chocho junto a otros cultivos, sin mezclar la labranza y la cultura.³⁰

Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática, en el Perú, durante el 2017, se produjo un desarrollo pausado en la industrialización del *tarwi*. Entre los años 2010 a 2013, se produjo un moderado crecimiento. Así mismo, se refirió que para el año 2013 éste aumento fue de 2.57%, respecto de 2012; 0.43% en 2014, respecto de 2013; y 11.92% en 2015, respecto de 2014. Por consecuente, el crecimiento acumulado fue de 15% de 2010 a 2013.³⁰

Gracias a los conocimientos y costumbres de los pueblos y a la sabiduría de nuestros ancestros, a la actualidad se conocen algunos usos del chocho dentro de la medicina tradicional y complementaria, dentro de las cuales podemos citar que contribuye a la disminución de dolores musculo articulares, a través de aplicaciones

de emplastos, hechos con el agua obtenida del proceso de desamargado; así mismo ayuda en la eliminación de los parásitos de los animales.³⁰

En los libros actuales de medicina tradicional, se refiere que los compuestos como los oligosacáridos del *tarwi*, ayudan en la prevención del estreñimiento, disminuyen notablemente los valores de grasas en sangre y la presión arterial; así mismo el compuesto conocido como isoflavonas, contribuyen a reducir los riesgos de padecer cáncer, problemas articulares y óseos y enfermedades cardíacas.³⁰

Se ha verificado que alimentarse con la variedad *Lupinus mutabilis* incrementa la liberación de insulina a nivel sanguíneo para disminuir la glicemia en las personas. Existe evidencia que esta especie y otras plantas medicinales son esenciales para manejar los valores de glicemia en la sangre, sin provocar efectos colaterales. Así mismo podemos afirmar que el efecto hipoglucemiante de γ -conglutina enriquecida de las semillas del extracto de *Lupinus* fue descrita por su actividad insulina mimética en los mioblastos; demostrándose que la semilla imita los efectos de la insulina en la regulación de glicemias.³¹

El *chocho* posee proteínas específicas que tienen efecto secretagogo sobre los islotes pancreáticos para aumentar la liberación de insulina y permitir el efecto hipoglucemiante, necesario cuando los niveles de azúcar están elevados. El bloqueo de los canales sensibles a K (ATP) de las células beta es al menos uno de los mecanismos implicados en los efectos potenciadores secretagogos de los alcaloides de quinolizidina, los que están presentes a altas concentraciones en glucosa, por lo que se considera su uso en el tratamiento de la diabetes 2.³¹

Algunas revisiones señalan también que el *tarwi* o *Lupinus mutabilis* posee propiedades secundarias, tales como: flavonoides, alcaloides quinolizidínicos, tocoferoles, además de taninos, aunque en cantidades y proporciones menores.³¹

Los flavonoides son especies naturales, que se encuentran mayormente en vegetales y frutas, así mismo se resalta que posee actividad antiinflamatoria, antialérgica, antioxidantes, protección hepática, propiedad contra los trombos, así como presenta excelente actividad antiviral y anticancerígena. En base a lo señalado con anterioridad, se puede concluir que es adecuado el consumo de

flavonoides, en la alimentación diaria, para así contribuir a la reducción de manifestar enfermedades cardiovasculares.³²

Si llegáramos a realizar una comparación entre el *tarwi* y otras leguminosas, tales como soya y frijol, podemos definir que existe una gran diferencia en sus propiedades nutricionales, pues el *tarwi* presenta un alto contenido proteico y de fibra; pero es importante considerar también que el contenido de la proteína llega a aumentar si en caso se produce la extracción de aceites y alcaloides. El *tarwi* presenta en su contenido un tipo de proteína altamente rica en globulina y albúmina, sin embargo, no existen muchos niveles de triptófano.³²

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación: Básica.³³

Diseño de Investigación:

- Experimental con repeticiones múltiples con pre y post prueba.³³

RG1	O1---	X1---	O2---	O3
RG2	O1---	X2---	O2---	O3
RG3	O1---	X3---	O2---	O3

Dónde:

- R : Grupo de *Rattus rattus var albinus* elegidas aleatoriamente
- G1: *Rattus rattus var albinus* tratadas con *Lupinus mutabilis*
- G2: *Rattus rattus var albinus* tratadas con Glibenclamida
- G3: *Rattus rattus var albinus* tratadas con solución Salina
- X1: Tratamiento con extracto acuoso de *Lupinus mutabilis* (100g/100ml de agua), a dosis de 200ml/kg/día.
- X2: Tratamiento Glibenclamida a dosis de 5 mg/kg/día.
- X3: Tratamiento con solución salina.
- O1: Medición de la glucemia pre tratamiento
- O2: Medición de la glucemia a los 4 días de tratamiento
- O3: Medición de la glucemia a los 10 días de tratamiento

3.2 Variables y Operacionalización

- Variable independiente: Agente hipoglucemiante
 - ✓ **Agente no farmacológico:** extracto acuoso de semillas de *Lupinus mutabilis* (100 g en 100 ml) a dosis de 200ml/kg/día.
 - ✓ **Agente farmacológico:** Glibenclamida a concentración de 5 mg/ kg/día.
- Variable dependiente: Efecto Hipoglucemiante
 - ✓ **Con efecto:** Glicemia: < 210 mg/dL
 - ✓ **Sin efecto:** Glicemia: >210 mg/dL
- Matriz de operacionalización de variables: Las variables fueron operacionalizadas según lo indicado en el Anexo 1.

3.3 Población, muestra y muestreo

Población: *Rattus rattus var albinus*; obtenidas del bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo (UNT), las cuales fueron certificadas por el personal veterinario del bioterio de la UNT. Se consideró como criterios de inclusión a hembras de *Rattus rattus var albinus*, con peso de 200 a 300 g y edad de 3 a 4 meses, considerando dentro de los criterios de exclusión a *Rattus rattus var albinus* con patologías y presencia de lesiones. (ANEXO 8) (ANEXO 9)

Muestra: Estuvo conformada por 15 especímenes de *Rattus rattus var albinus*. El tamaño muestral se estimó mediante la fórmula estadística que comparó dos medias.³⁴ (ANEXO 3)

Muestreo: Se aplicó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Unidad de análisis: Cada una de las *Rattus rattus var albinus* con hiperglicemia inducida.

Unidad de muestra: Niveles de glicemia de *Rattus rattus var albinus*.

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Técnica: se empleó la observación experimental y se utilizó un glucómetro Accu-Check Active como instrumento para la medición de las glicemias en el grupo experimental, control positivo y control negativo.

Instrumento: Los datos recolectados de la observación y toma de glicemia, fueron anotados en una ficha de recolección de datos, la cual fue creada por el investigador, en donde los datos obtenidos en el experimento, fueron registrados de manera ordenada por grupo de experimentación. (ANEXO 2)

Validación y confiabilidad del instrumento:

Se aplicó la técnica de validación por expertos, la cual estuvo respaldada por un biólogo y dos médicos de la Universidad César Vallejo, quienes garantizaron la utilidad del instrumento para el recojo correcto de la información según los objetivos planteados del estudio. (ANEXO 13)

3.5 Procedimientos:

- ✓ Se realizó la tipificación de la planta de *Lupinus mutabilis*, de la cual se obtuvo las semillas que se utilizaron en el experimento. (ANEXO 5)
- ✓ Se realizó la elaboración del extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*.³⁵ (ANEXO 6)
- ✓ Se obtuvo los animales de experimentación. (ANEXO 7)
- ✓ Se realizó toma de glicemia basal, utilizando un glucómetro Accu–Check Active como instrumento para la medición.
- ✓ Se realizó la inducción a la hiperglicemia con aloxano (ANEXO 10)
- ✓ Se realizó toma de glicemia post aloxano, utilizando un glucómetro Accu–Check Active como instrumento para la medición.
- ✓ Se administró el tratamiento por grupos de experimentación.
- ✓ Se realizó la medida de glicemia post tratamientos: a los 4 y 10 días respectivamente, utilizando un glucómetro Accu–Check Active como instrumento para la medición.

3.6. Métodos de análisis de datos:

Los datos obtenidos sobre las mediciones de la glicemia, se anotaron en la Ficha de recolección y se trasladaron a un formato digital para ser tabulados en Microsoft Excel 2016. Después fueron analizados en el Software Estadístico IBM SPSS Vs 25, utilizando la estadística descriptiva hallando la media y desviación estándar, con el propósito de establecer parámetros y características de cada uno de los grupos sobre los niveles de glicemia. Para la estadística analítica se trabajó con la prueba estadística de Análisis de varianza (ANOVA) para comprobar si existió

diferencia significativa en la media de los valores de glicemia obtenidos en los grupos de experimentación y luego de ello se determinó el mejor tratamiento con una prueba Post ANOVA, que es la prueba de rango múltiple de Duncan que permitió determinar la homogeneidad entre los efectos de los grupos en estudio.

3.7. Aspectos éticos:

Se respetó el principio de ética enmarcado en el Artículo 48- Capítulo 6 del Código de Ética del Colegio Médico del Perú: “El Médico debe presentar la información proveniente de una investigación médica, para su publicación, independientemente de los resultados, sin incurrir en falsificación ni plagio y declarando si tiene o no conflicto de interés” ³⁶ (ANEXO 9).

Se respetó lo acordado por el MINSA y el INS 2008 en su guía de manejo y Cuidado de animales de Laboratorio: ratón ³⁷ (ANEXO 10).

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Promedios de Glicemia (mg/dL) para extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina, al inicio, 4 días y 10 días de la aplicación de los tratamientos.

TRATAMIENTO	Glicemia POST ALOXANO	Glicemia 4 días	Glicemia 10 días
<i>Lupinus mutabilis</i>	279.0	170.0	131.0
Glibenclamida	299.2	96.8	84.2
Solución salina	338.8	320.0	317.0

Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Tabla 2 Análisis de Varianza para registro de Glicemia (mg/dL) antes del tratamiento, 4 días y 10 días de aplicación de los tratamientos extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina como Agentes hipoglucemiantes.

<i>F. de V.</i>	<i>S. de C.</i>	<i>G. de L.</i>	<i>C. de M.</i>	<i>Fc</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
ANTES DE LA APLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS						
Tratamiento	9253.73	2	4626.8667	3.1666	0.0786	3.885
Error	17533.6	12	1461.13333			
Total	26787.3333	14				
4 DÍAS DESPUÉS						
Tratamiento	129460.8	2	64730.4	68.73538	2.67763E-07	3.885
Error	11300.8	12	941.733333			
Total	140761.6	14				
10 DÍAS DESPUÉS						
Tratamiento	151636.8	2	75818.4	115.3306	1.46246E-08	3.885
Error	7888.8	12	657.4			
Total	159525.6	14				

Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Tabla 3. Prueba de Duncan al 5% para registro de Glicemia (mg/dL) antes de la aplicación de los tratamientos extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, glibenclamida y solución salina como Agentes hipoglucemiantes.

TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
<i>Lupinus mutabilis</i>	5	279.0	
Glibenclamida	5	299.20	299.20
Solución salina	5		338.80

Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Tabla 4. Prueba de Duncan al 5% para registro de Glicemia (mg/dL) a 4 días de la aplicación de los tratamientos extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina como Agentes hipoglucemiantes.

TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Glibenclamida	5	96.8		
<i>Lupinus mutabilis</i>	5		170.0	
Solución salina	5			320.0

Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Tabla 5. Prueba de Duncan al 5% para para registro de Glicemia (mg/dL) a 10 días de la aplicación de los tratamientos extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina de NaCl al 0.9% como Agentes hipoglucemiantes.

TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Glibenclamida	5	84.20		
<i>Lupinus mutabilis</i>	5		131.0	
Solución salina	5			317.0

Fuente: Ficha de Recolección de datos.

V. DISCUSIÓN

La siguiente investigación se realizó con el propósito de evaluar el efecto hipoglucemiante de la semilla de *Lupinus mutabilis* comparado con Glibenclamida en *Rattus rattus var albinus* inducidas a hiperglucemia. El efecto hipoglucemiante se observó en dos grupos de experimentación, por lo cual podemos afirmar que si existió un buen efecto, discutiéndose los resultados a continuación.

La Tabla 1 señala los promedios de glicemia obtenidos de las unidades de experimentación, en base a los tratamientos administrados en 3 momentos: post aloxano, a los 4 días y a los 10 días respectivamente, evidenciándose que el grupo tratado con el extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, presentó un promedio de glicemia de inicio de 279 mg/dL, observándose que al cuarto día del inicio de tratamiento éste nivel descendió a 170 mg/dL y al décimo día de tratamiento se obtuvo el promedio de 131 mg/dL, concluyendo que al término del tratamiento total, el valor de glicemia basal encontrado descendió en 148 mg/dL, lo cual demuestra que el extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis* ejerce un efecto hipoglucemiante significativo al ser administrado en las unidades de experimentación. Por otro lado en lo que respecta al grupo tratado con glibenclamida, podemos afirmar que la administración de dicho fármaco conlleva a disminuir notablemente los valores de glicemia, pues el valor promedio inicial fue de 299.2 mg/dL, disminuyendo a 96.8 mg/dL al cuarto día de tratamiento y en 84.2 mg/dL al décimo día de tratamiento respectivamente, manifestando así su eficacia en el tratamiento de la diabetes mellitus, regulando en forma adecuada los niveles de glicemia, pues presentó una disminución total en promedio de 215 mg/dL. Así mismo evidenciamos los valores de glicemia encontrados en el grupo de experimentación tratado con solución salina, afirmando que éste grupo fue el que no mostró cambios significativos durante la realización del experimento, pues sus valores de glicemia se mantuvieron homogéneos y con una escasa disminución en los promedios alcanzados, llegando a presentar al inicio del tratamiento 338.8 mg/dL, al cuarto día 320 mg/dL y al décimo día 317 mg/dL, mostrando una disminución total de 21.8 mg/dL al término de los días de tratamiento.

La Tabla 2 presenta los resultados de la prueba paramétrica del análisis de varianza (ANOVA), la cual indica que las mediciones de glicemia antes de la aplicación de los tratamientos no presentaron diferencias significativas ($p > 0.05$); sin embargo a los cuatro y diez días después de la aplicación de los tratamientos, los resultados variaron notablemente, pues se evidenció que las mediciones de glicemia presentaron alta diferencia significativa ($p < 0.01$), lo que significa que 2 o más promedios de glicemia se mostraron diferentes entre sí al transcurrir los días de administración de tratamientos. La diferencia se debe a que son grupos distintos en cuanto a la constitución de los agentes hipoglicemiantes evaluados, pero también podría deberse a las características de los especímenes en estudio, ya que son varios los factores intervinientes presentados, tales como la edad, peso, nivel de estrés, entre otros, concluyendo que al término de los días de tratamiento si se evidenció efecto hipoglicemiante por parte de la semilla de *Lupinus mutabilis*.

La Tabla 3 describe la prueba de rango múltiple de Duncan para un nivel de confianza del 5% y vemos los promedios de glicemia según los efectos de los tratamientos estudiados, observándose que inicialmente los valores de glicemia (mg/dl) post aloxano de las unidades de análisis tratadas con *Lupinus mutabilis* presentó el menor valor promedio con 279.0 mg/dL, seguido por el grupo de *Rattus rattus var albinus* tratadas con glibenclamida que registraron un valor promedio de glicemia de 299.2 mg/dL. A su vez la unidades de análisis tratadas con solución salina de NaCl al 0.9% registraron el mayor promedio con 338.2 mg/dL de valor promedio de glicemia.

Esto indica que las unidades de análisis que fueron divididas en 3 grupos de experimentación no presentaron entre ellos mucha variación con respecto a los valores basales de glicemia obtenidos post aloxano, pues en un inicio éstas no recibieron ningún tratamiento, evidenciándose que el grupo sometido a tratamiento con extracto acuoso de semilla de *Lupinus mutabilis* no presentó diferencia significativa con el grupo sometido al tratamiento con Glibenclamida y éstos a su vez no presentaron diferencia significativa con el grupo tratado con solución salina. Sin embargo es evidente que el grupo de experimentación sometido al tratamiento con solución salina y extracto acuoso de semilla de *Lupinus mutabilis* si presentó

diferencia significativa, pues el promedio de glucosa en éste grupo fue mucho más distante al presentado por el grupo de experimentación sometido al consumo de extracto acuoso de semilla de *Lupinus mutabilis*, haciendo una diferencia de 58 mg/dL.

De igual manera podemos afirmar que los valores basales de glicemia de las unidades de análisis se alteraron al efecto del aloxano, ya que éste compuesto químico realiza la destrucción de las células beta pancreáticas, produciendo así la necrosis o muerte de las mismas. Los signos de hiperglicemia aparecen a las 48 horas de aplicación del aloxano, manteniéndose por espacio de 20 días, en donde cursan con cuadros de necrosis, específicamente en las extremidades inferiores, simulando lo que sucedería con el proceso de pie diabético en humanos.⁴¹

La Tabla 4 muestra el análisis post ANOVA de Duncan para un nivel de confianza del 5%, en donde se evalúa el grupo que tiene un mejor efecto hipoglicemiante a los 4 días después de la aplicación de los tratamientos, determinando que existe diferencia significativa entre los tres grupos de tratamientos administrados, siendo el grupo tratado con glibenclamida quien presentó un mejor efecto hipoglicemiante, alcanzando valores de 96.8 mg/dL.

Los resultados del estudio evidenciaron también que el grupo tratado con *Lupinus mutabilis* registró un descenso en sus niveles de glicemia, en comparación a los niveles obtenidos de glicemia post aloxano, alcanzando una disminución de 109 mg/dL.

El efecto hipoglicemiante presentado en el grupo tratado con glibenclamida, se debe básicamente a que éste fármaco produce en el organismo dos mecanismos que hacen frente a la hiperglicemia, es decir que presenta dos tipos de efectos hipoglucemiantes, el efecto agudo, que actúa sobre las células beta del páncreas ante un estímulo de la secreción de insulina, y el efecto hipoglucemiante crónico que se refiere a la potenciación de la acción de la insulina, mediante el aumento del número de receptores para la que ésta se une a los tejidos sensibles del páncreas, produciendo que los niveles de glucosa en sangre disminuyan rápidamente, especialmente en personas con peso adecuado y que no presentan riesgos de

patologías asociadas.³⁸ Algo similar se evidencia en la investigación realizada por Quispe Rivera ⁴², quién demostró el efecto hipoglicemiante de la glibenclamida en 30 roedores, disminuyendo sus valores de glicemia en 85 mg/dL a las 72 horas de la administración de dicho fármaco, corroborando que la glibenclamida es un antidiabético de absorción rápida ya que posee un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (90%), razón por la cual es muy frecuente que genere hipoglicemia, especialmente en pacientes con debilidad general e inadecuado estado nutricional.

Por otro lado, en lo que respecta al efecto hipoglicemiante alcanzado por el extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*, Canelas Espinoza⁹, quién en un estudio experimental determinó la reacción hipoglucemiante de fibra dietética de tarwi (*Lupinus mutabilis*), concluyó que los niveles de glicemia disminuyeron en 4.7 mg/dL a las 24 horas de iniciado el tratamiento. Estos resultados concuerdan con un estudio descriptivo experimental realizado por Álvarez del Pozo⁸, quién observó que las semillas de chocho presentaron efecto hipoglucemiante, disminuyendo los valores de glicemia de 1.1 a 2.4 mg/dL a los 4 días de haber sido consumido por los animales de experimentación. Esto nos conlleva a afirmar que la actividad hipoglucemiante del *Lupinus mutabilis* se debe básicamente a la propiedad de sus alcaloides de naturaleza saponínica, tales como quinozilidínicos, lupanina, 13- α -hidroxi-lupanina, 17-oxo-lupanina y 2-tionosparteina, pues muchos de ellos han demostrado ser capaces de inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, además ayudan en la activación de la producción de insulina incrementando el metabolismo periférico de la glucosa.³⁹

La Tabla 5 presenta la prueba de rango múltiple de Duncan para un nivel de confianza del 5%, en donde se evidencia el grupo que presenta un mejor efecto hipoglicemiante a los 10 días después de la aplicación de los tratamientos, observando que los resultados arrojan una tendencia similar a la que se presentó a los 4 días de iniciado el tratamiento en los 3 grupos de experimentación, pues se aprecia que los roedores tratados con glibenclamida disminuyeron sus valores de glicemia en 12.6 mg/dL sobre el valor obtenido al cuarto día de tratamiento, demostrándose así la sostenibilidad de la acción del fármaco sobre las células beta pancreáticas de los roedores conforme aumentan los días del consumo de dicho

fármaco. El grupo de experimentación tratado con extracto acuoso de *Lupinus mutabilis* también mostró una disminución significativa de sus valores de glicemia al décimo día de tratamiento, pues presentó un descenso de 29 mg/dL en el valor de glicemia en comparación con el valor presentado al cuarto día de tratamiento.

Por otro lado el grupo tratado con solución salina de NaCl al 0.9% tanto al cuarto como al décimo día de tratamiento no mostró una disminución significativa de sus valores de glicemia, demostrando que la solución salina no presenta ningún efecto hipoglicemiante, pues en ese grupo de experimentación, la hiperglicemia presentada por la administración del aloxano continuó destruyendo las células beta pancreáticas y en consecuencia fue el grupo que más pronto desarrolló las complicaciones del cuadro hiperglucémico, traducido en isquemia de los miembros inferiores.

Los resultados mostrados al décimo día de tratamiento coinciden con los presentados por Cruz Souza¹⁵ en un estudio experimental en donde evaluó el efecto hipoglicemiante del *Lupinus mutabilis* en roedores, mostrando que al término de los días de tratamiento los niveles de glicemia disminuyeron en promedio 74 mg/dL. Dichos valores son similares a los presentados por Rim Bouchoucha¹³ quien también demostró el efecto hipoglicemiante del chocho, obteniendo disminuciones de glicemia en 4,7 mg/dL.

Así mismo es importante mencionar a Saltos Barona¹⁷, quien demostró que el consumo diario de chocho disminuye significativamente los valores de hemoglobina glicosilada por debajo de 7%, ayudando así a que las personas que padecen de diabetes tipo II lleven un control adecuado de glicemia por lo cual se demostraría que su enfermedad estaría siendo controlada de forma adecuada.

Esto demuestra la importancia de introducir diariamente el consumo de ésta leguminosa a la dieta diaria de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, fomentando el uso de la medicina alternativa como parte de las medidas que acompañen al tratamiento farmacológico, pues está demostrado que pueden lograrse resultados efectivos en el control de la glicemia.

VI. CONCLUSIONES

- Se demostró la presencia de efecto hipoglucemiante de la semilla de *Lupinus mutabilis*, pero no supera al efecto presentado por la glibenclamida.
- El extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, a dosis de 200 ml/kg/día, tiene efecto hipoglucemiante en *Rattus rattus var albinus* con hiperglucemia inducida, disminuyendo su valor de glicemia en 148 mg/dL al décimo día de tratamiento.
- La glibenclamida en el estudio también evidenció su eficacia hipoglucemiante en *Rattus rattus var albinus* con hiperglucemia inducida, considerándose el tratamiento de primera línea.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar este tipo de estudio en especímenes de *Rattus rattus variedad albinus* machos y de otras cepas diferentes a los grupos de análisis utilizados, para poder determinar si existen variabilidad en los resultados obtenidos respecto a los valores de glicemia.
- Realizar estudios de comparación del efecto hipoglucemiante del *Lupinus mutabilis* con otros fármacos utilizados para controlar los niveles de hiperglucemia en pacientes diabéticos.
- Demostrar las propiedades hipoglicemiantes en distintas preparaciones y/o tratamientos del *Lupinus Mutabilis*, considerando la utilización de extractos etanólicos e hidroalcohólicos.
- Educar e informar a los pacientes diabéticos sobre la importancia del consumo de las leguminosas, en especial del *Lupinus mutabilis* en su dieta diaria, con el objetivo de lograr mejores resultados sobre los valores de glicemia.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Non communicable diseases [Internet]. Suiza. 2018. [citado 5 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. Instituto Nacional de Estadística e Informática. PERÚ Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles 2017. [Internet]. Lima 2018. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1526/libro.pdf.
3. SciELO - Salud Pública - Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2018.v42/e23/>
4. Pan American Health Organization. Health Status of the Population. Noncommunicable Disease Prevention and Control [Internet]. United States of America. 2016. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=1391>
5. Rosas A , Lama G G, Llanos-Zavalaga F, Dunstan Y J. Prevalencia de obesidad e hipercolesterolemia en trabajadores de una institución estatal de Lima - Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. abril de 2002;19(2):87-92. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342002000200007&script=sci_abstract

6. PAHO. Diabetes [Internet]. United States of America. 2015. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=220&Itemid=40877&lang=fr
7. Marghani B, Ateya A, Saleh R, Eltaysh R. Antidiabetic and Ameliorative Effect of *Lupin Seed* Aqueous Extract on Hyperglycemia, Hyperlipidemia and Effect on pdx1, Nkx6.1, Insulin-1, GLUT-2 and Glucokinase Genes Expression in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J Food Nutr Res*. 19 de abril de 2019;7:333-41.
8. Pozo AMÁ del, Vaca EAM. Propiedades hipoglucemiantes del chocho *Lupinus mutabilis*. *Rev Ecuat Med Cienc Biológicas* [Internet]. 15 de noviembre de 2018 [citado 12 de noviembre de 2020];39(2). Disponible en: <http://remcb-puce.edu.ec/index.php/remcb/article/view/19>
9. Canelas Espinoza VP, Gonzales Davalos E (Tutor). Evaluación de la actividad hipoglicemiante de fibra dietética presente en quinua (*Chenopodium quinoa*), amaranto (*Amaranthus caudatus*) y tarwi (*Lupinus mutabilis*) en modelos experimentales. [Internet] [Thesis]. 2018 [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/18301>
10. Mamani Calle O, Gonzales Davalos EA, Zambrana Santander SA. Evaluación de la modulación de la secreción de insulina en islotes pancreáticos y captación de glucosa en adipocitos mediado por *Smallanthus sonchifolius* y *Lupinus mutabilis*. [Internet] [Thesis]. Universidad Mayor de San Andres. Facultad de Ciencias Farmaceuticas y Bioquimicas. Maestria en Ciencias Biologicas y Biomédicas.; 2017 [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/17583>

11. Aviles M, Flores R. Validation the effect of a Phytotherapeutic medicine based on plant extracts of *Lupinus/Aloe* called REGUMETACEL for the treatment of Diabetes type II, Rheumatic Gouty Arthritis, Osteoarthritis and Gastritis through different case studies. Sucre 2006 - 2015. Revista Ciencia, Tecnología e Innovación. Diciembre de 2017; 15(16):933-48. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2225-87872017000200004
12. Asitimbay L, Marisol L. Evaluación de un producto nutracéutico elaborado a base de los extractos lipídicos de chocho(*Lupinus mutabilis sweet*) y hojuelas de frutas deshidratadas, sobre los niveles de perfil lipídico y glicemia de ratones (*Mus musculus*). 2015 [citado 12 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/436>
13. Rim Bouchoucha , Mohamed Kacem Ben Fradj , Mongia Bouchoucha , Mouna Akrouf , Moncef Feki , Naziha Kaabachi et al. Anti-hyperglycemic and Anti-hyperlipidemic Effects of *Lupinus albus* in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2016.830.837>
14. Benites Loza Napoleón. Evidencia del efecto del consumo de especies del género *Lupinus* para la disminución del riesgo cardiovascular. 2016. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/5164/1/124778.pdf>
15. Cruz Souza Milagros. Efecto Hipoglicemiante De *Lupinus mutabilis* “Tarwi” en *Rattus rattus Variedad Albinus* Con Diabetes Inducida. 2015. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/9821>

16. Hidalgo Flores Andrea. Eficacia de la adición de *Lupinus mutabilis sweet* al tratamiento convencional de metformina en el control de la diabetes mellitus tipo 2. 2015. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/3366>
17. Saltos Barona, Daniel Fabricio. Evaluación del efecto regulador de *Lupinus mutabilis* sobre los niveles de glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato en el período septiembre 2013 – marzo 2014. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://redi.uta.edu.ec/bitstream/123456789/8395/1/Saltos%20Barona%2C%20Daniel%20Fabricio.pdf>
18. Baldeón M., Villacrés J., Narváez L., Fornasini M.,-. Hypoglycemic effect of cooked *Lupinus mutabilis* and its purified alkaloids in subjects with type-2 diabetes. Nutr Hosp. 1 de julio de 2012;(4):1261-6. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n4/43_original32.pdf
19. Fornasini M, Castro J, Villacrés E, Narváez L, Villamar MP, Baldeón ME. Hypoglycemic effect of *Lupinus mutabilis* in healthy volunteers and subjects with dysglycemia. Nutr Hosp. abril de 2012;27(2):425-33. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732964/>
20. Castañeda-Porras O, Segura O, Parra AY. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, Trinidad-Casanare. Rev Médica Risaralda. enero de 2018;24(1):38-42. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/14631>

21. Gerencia Regional de Salud La Libertad. Boletines Semanales. 2019. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.diresalalibertad.gob.pe/boletines-semanales/>
22. Seclén S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. Rev Medica Hered. enero de 2015;26(1):3-4. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100001
23. Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. 2003;28(2):11. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2003/bq032d.pdf>
24. Gutierrez Paez Alejandra. Evaluación del efecto hipoglucemiante del extracto de Moringa oleífera en ratas *Wistar* con diabetes inducida [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://yguamoringa.com/wp-content/uploads/2017/04/PAEZ_SOTO_VALENCIA.pdf
25. Martinez J. Goodman & Gilman .Manual de farmacología y terapéutica. [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: [https://www.academia.edu/22880432/Goodman and Gilman Manual de farmacología y terapéutica.](https://www.academia.edu/22880432/Goodman_and_Gilman_Manual_de_farmacologia_y_terapeutica)
26. Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica, 14e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2734>

27. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO Regional Office for Latin America and the Caribbean. Simposio Regional del chocho o tarwi (*Lupinus mutabilis*)- FAO. 2016. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/americas/eventos/ver/es/c/451018>
28. Perez MP. Caracterización del valor nutritivo de cinco especies de leguminosas del género *Lupinus*. 2013 [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.repositorionacionalcti.mx/recurso/oai:colposdigital.colpos.mx:10521/1869>
29. Carvajal-Larenas FE, Linnemann AR, Nout MJR, Koziol M, van Boekel M a. JS. *Lupinus mutabilis*: Composition, Uses, Toxicology, and Debittering. Crit Rev Food Sci Nutr. 3 de julio de 2016;56(9):1454-87. [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054557/>
30. Chirinos-Arias MC, Jiménez JE, Vilca-Machaca LS. Analysis of Genetic Variability among thirty accessions of Andean Lupin (*Lupinus mutabilis* Sweet) using ISSR molecular markers. Sci Agropecu. 30 de marzo de 2015;17-30. [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/274842804_Analysis_of_Genetic_Variability_among_thirty_accessions_of_Andean_Lupin_Lupinus_mutabilis_Sweet_using_ISSR_molecular_markers
31. Aguilar Angulo Luis Alexander. Evaluación del rendimiento de grano y capacidad simbiótica de once accesiones de tarwi (*Lupinus mutabilis* sweet), bajo condiciones de Otuzco -La Libertad. 2015. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/bitstream/handle/UNALM/1626/F03-A9-T.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

32. Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación. Probióticos en los alimentos: propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512s.pdf>
33. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 2014. Sexta edición. México: Mc Graw Hill Education; 2014.
34. García García José Antonio. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S200750572013000400007&script=sci_abstract&tlng=es
35. Salvatierra Breña J. Efectos de diferentes niveles de adición de harina de tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) en las características organolépticas del dulce de leche. Univ Nac Huancavelica [Internet]. 2014 [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.unh.edu.pe/handle/UNH/103>
36. Diaz-Espinoza E, Heredia-Talledo M, Ñique C. Reflexión sobre los valores éticos en la formación del médico en el Perú. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 19 de enero de 2020;12:245-6. [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/338686805>
37. Fuentes Paredes F de M, Mendoza Yanavilca RA, Rosales Fernández AL, Cisneros Tarmeño RA, Instituto Nacional de Salud (Peru). Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2008.

38. Ávila Lachica Luis. Sulfonilureas [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guiaclinica/tratamiento/antidiabeticos-oraales/153.html>.
39. García López PM1, de la Mora PG, Wysocka W, Maiztegui B, Alzugaray ME, Del Zotto H, Borelli MI. Quinolizidine alkaloids isolated from *Lupinus* species enhance insulin secretion. *Eur J Pharmacol.* 2004;504(1-2):139-42. [citado 25 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507230/>
40. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Resumen redGDPS (ADA 2020) [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2020-ada-2020-20191230>.
41. Murillo E, Tique MM, Ospina LF, Lombo Ó. Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia kalbreyeri* Harms. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v35n1/v35n1a04.pdf>
42. Quispe Rivera Ronald Milton. Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcoholico de los tallos de *Baccharis genistelloides* (Lam) "quimsa cucho" Ayacucho 2017. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/3345/TESIS%20Far531_Qui.pdf?sequence=1&isAllowed=y

ANEXOS

ANEXO 1

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
VI: Agente hipoglucemiante	Sustancia que tiene la propiedad de bajar los niveles de glicemia sanguínea. ²⁸	<p>Se utilizarán los siguientes grupos:</p> <p>El <i>Lupinus mutabilis</i> en extracto acuoso (100 g en 100 ml de agua), a dosis de 200ml/kg/día.</p> <p>Glibenclamida a concentración de 5 mg/ kg/día.</p> <p>Solución salina de Nacl al 0.9 %</p>	<p>RG1</p> <p>RG2</p> <p>RG3</p>	Cualitativa nominal
VD: Efecto hipoglucemiante	Acción que ejerce un agente hipoglucemiante para disminuir los niveles plasmáticos de glicemia, sobre un sistema biológico. ²⁸	<p>Se medirá la variación de los parámetros bioquímicos en los animales de experimentación antes y después del consumo de la sustancia hipoglucemiante.</p> <p>- Efecto hipoglucemiante: si los valores obtenidos de glicemia después</p>	<p>Con efecto Glicemia: < 210 mg/dl</p> <p>Sin efecto Glicemia: >210 mg/dl</p>	Cualitativa nominal

		<p>del tratamiento administrado son menores a 210 mg/dl</p> <p>- No efecto hipoglucemiante: si los valores obtenidos de glicemia después del tratamiento administrado son mayores a 210 mg/dl.</p>		
--	--	--	--	--

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INDIVIDUO	Peso a los 3 días (en g)	Glicemia basal (mg/mL)	Valor de glicemia Post-Aloxano	AGENTE	GLICEMIA POST TRATAMIENTO A LOS 4 D	GLICEMIA POST TRATAMIENTO A LOS 10 D
				HIPOGLICEMIANTE		
1	220	99	270	<i>Lupinus mutabilis</i>	168	138
2	230	86	282	<i>Lupinus mutabilis</i>	154	121
3	210	105	290	<i>Lupinus mutabilis</i>	144	110
4	280	91	274	<i>Lupinus mutabilis</i>	188	152
5	250	107	279	<i>Lupinus mutabilis</i>	196	134
6	280	90	288	Glibenclamida	116	96
7	270	78	320	Glibenclamida	108	82
8	300	100	278	Glibenclamida	96	88
9	220	83	270	Glibenclamida	78	75
10	250	80	340	Glibenclamida	86	80
11	270	108	368	Solución salina de NaCl al 0.9%	350	330
12	280	70	290	Solución salina de NaCl al 0.9%	250	245
13	250	90	340	Solución salina de NaCl al 0.9%	320	330
14	260	86	420	Solución salina de NaCl al 0.9%	370	342
15	280	120	276	Solución salina de NaCl al 0.9%	310	338

ANEXO 3

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

Dónde:

- $Z_{\alpha/2} = 1,96$ Para un nivel de confianza del 95%
- $Z_{\beta} = 0,84$ para una potencia de prueba del 80%
- $\bar{X}_1 = 130^{11}$
- $\bar{X}_2 = 110^{11}$
- $\sigma^2 = 4.2^{11}$

$$n = 4.73 = 5$$

$$\text{RG1 (5) + RG2 (5) + RG3 (5) = 15}$$

ANEXO 4

CONSTANCIA DE EJECUCIÓN DE PROYECTO

El Laboratorio "San José" deja constancia que ha cedido *ad honorem* sus instalaciones, en donde CARMEN LILIANA TRUJILLO CASTAÑEDA, estudiante de Medicina de la Universidad César Vallejo de Trujillo, ejecutó la parte experimental de su proyecto de tesis titulado "Efecto hipoglucemiante de la semilla *Lupinus mutabilis* comparada con glibenclamida en *Rattus rattus* var *albinus*", durante los días 06 al 26 de octubre de 2020, bajo la orientación y asesoramiento del Microbiólogo Jaime Abelardo Polo Gamboa.

Se expide la presente a solicitud del estudiante, sólo para fines académicos, a los 27 días del mes de octubre de 2020.


Jaime Abelardo Polo Gamboa
MICROBIOLOGO - MICROBIOLOGO
C.S.P. 9301

Sede Principal: Francisco Bolognesi 678 Of. 203 - Centro Histórico - Trujillo

Sucursales: Los Cerales 277- Barrio Médico Urb. Santa Inés - Trujillo

☎ 769999 - ☎ 948649844

✉ sanjoselabs@hotmail.com

🌐 www.sanjoselabs.amawebs.com/

ANEXO 5

Tipificación de la planta de *Lupinus mutabilis*



Fig. 1. Muestra de *Lupinus mutabilis* depositada en el *Herbarium Truxillense* (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

ANEXO 6

Preparación del extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*

Tratamiento de la muestra

- La planta de *Lupinus mutabilis* se obtuvo de la localidad de Carabamba, Provincia de Julcán, de la cual se recolectaron las semillas para iniciar el procedimiento de obtención del extracto acuoso. Se recibieron las semillas de *Lupinus mutabilis* maduras en buenas condiciones. Se realizó la selección y clasificación de las semillas, con el objetivo de contar con semillas uniformes y en estado adecuado. Se procedió a remojar las semillas en agua potable por un lapso de 24 horas, con el objetivo de que éstas aumentaran de volumen, posterior a ello se realizó el proceso de desamargado durante 3 días, utilizando agua potable, hasta comprobar que las semillas muestren menos sabor amargo. Como último paso se realizó el secado, exponiendo las semillas a luz solar por un lapso de 5 horas.

Obtención del extracto acuoso

- El extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*, se obtuvo por el método de decocción; para ello, se colocó en un matrón de 500 ml, 100 g de la semilla y 100 ml de agua bidestilada. Se llevó a calentar hasta el hervor por 15 minutos, se apartó de la fuente de calor y se tapó herméticamente hasta dejar enfriar. Después, se hizo una doble filtración, primero se filtró a través de una gasa estéril y segundo a través de un papel filtro Whatman N°41. Después, se llevó a la estufa y se sometió a calor por convección a 45°C. De este modo se obtuvo el extracto acuoso considerado al 100%; el cual, se reservó en un frasco de vidrio estéril a 4°C–6°C hasta su utilización.

ANEXO 7

OBTENCIÓN DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

1. Se emplearon 15 *Ratus rattus var albinus*, teniendo en consideración los criterios de inclusión y exclusión, las cuales fueron adquiridas en el bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo.
2. Posterior a ello, los animales empleados para éste experimento, se colocaron en jaulas individuales, para llevar a cabo un período de adaptación (por 3 días). Durante ese lapso de tiempo fueron alimentadas con agua y comida a libre demanda y mantenidas en condiciones ambientales adecuadas, con ciclos de 12 horas luz/ 12 horas oscuridad, a una temperatura de 21 °C.
3. Las ratas fueron divididas en 3 grupos de experimentación, teniendo a 5 ratas por cada grupo.

GRUPOS		
GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	GRUPO 3 (G3)
5	5	5



ANEXO 8



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

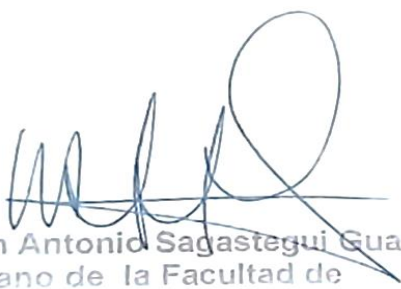
Trujillo, 05 de Octubre de 2020

Señor:
JAIME AYALA CABRERA
Jefe de la Oficina de Mantenimiento
Presente:

Tengo el agrado de dirigirme a Ud. para expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que estoy autorizando la salida de 15 ratas del ambiente de bioterio para trabajo de investigación "Efecto hipoglucemiante de la semilla *Lupinus mutabilis* comparada con Glibenclamida en *Rattus rattus* var *albinus*", a cargo de la estudiante de medicina de la Universidad Cesar Vallejo, Srta. Carmen Liliana Trujillo Castañeda, con DNI 41236823, quien también será la persona responsable en el retiro de los animales.

Por tal motivo informo a Ud. para su conocimiento y autorización de salida de dicha cantidad de animales de laboratorio.

Hago propicia la oportunidad para reiterarle los sentimientos de mi especial consideración y estima personal.



Dr. William Antonio Sagastegui Guarniz
Decano de la Facultad de
Farmacia y Bioquímica

ANEXO 9

COORDINACIÓN DE BIOTERIO

Dirección: Av. Juan Pablo II S/N, Trujillo

CERTIFICADO SANITARIO N° 02-2020

Producto: Rata albina
Especie: *Rattus var. albinus*

Cantidad: 15

Cepa: Holtzman
Peso: 280 g

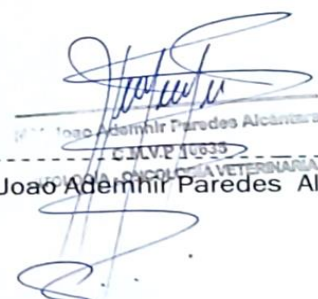
Edad: 4 meses
Sexo: Macho

Trujillo: 05-10-2020
(Fecha de atención)

Destino: Universidad Privada César Vallejo
(UCV)- Trujillo

El Médico Veterinario que suscribe, Joao Ademhir Paredes Alcántara, certifica que los animales descritos en la parte superior se encuentran en buenas condiciones sanitarias.

Trujillo, 14 de octubre del 2020
(Fecha de emisión del certificado)


M.V. Joao Ademhir Paredes Alcántara
C.I.V.P. 10835
SOCIEDAD ANCOLOPETA VETERINARIA

NOTA: Una vez que los animales egresan del Bioterio, éste no se hace responsable por el estado de los mismos.

ANEXO 10

MÉTODO DE INDUCCIÓN A HIPERGLICEMIA A LOS ROEDORES

Tratamiento de los roedores

Los especímenes de *Rattus rattus var albinus* se adquirieron del bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo. Se les separó en jaulas individuales para la adaptabilidad a su nuevo ambiente, por espacio de 3 días, con alimentación balanceada y consumo de agua. Al día siguiente se le realizó una toma de glicemia basal antes de inducirlas a hiperglicemia con aloxano.

Inducción de los roedores a hiperglucemia

Posterior al proceso de adaptación, las ratas fueron mantenidas en ayunas entre 6 a 8 horas antes de la administración de la primera dosis de Aloxano (84 mg/kg de peso) por vía intraperitoneal, utilizando una jeringa de tuberculina. Pasado 48 horas de la primera inducción a la hiperglucemia con aloxano se procedió a realizar la segunda inducción considerando la misma dosis por kilo de peso y la misma técnica de manipulación.

El estado diabético en las ratas se manifestó entre los 3 días posteriores a la segunda administración de Aloxano, causando una muerte selectiva de las células beta de los islotes pancreáticos. El índice diabetogénico por aloxano puede ser moderado (180 mg/dl) o severo (>250 mg/dl). Al día siguiente de la segunda inducción a hiperglucemia con aloxano, se tomaron las muestras de glicemia a los 3 grupos de experimentación y ya iniciado el tratamiento se tomaron muestras de control de glicemia en 2 oportunidades: a los 4 días y 10 días respectivamente. Esta muestra fue tomada de la cola de la rata con ayuda de una jeringa de tuberculina, posteriormente la muestra fue depositada en una tira reactiva de control y puesta en el glucómetro, para la medición del nivel de glicemia, mientras el animal se encontraba en estado de ayuno por 6 horas.

ANEXO 11

CAPÍTULO 6 DEL CÓDIGO DE ÉTICA DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ, ART 48.



CAPÍTULO 6 DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Art. 48° El médico debe presentar la información proveniente de una investigación médica, para su publicación, independientemente de los resultados, sin incurrir en falsificación ni plagio y declarando si tiene o no conflicto de interés.

ANEXO 12

GUÍA DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO: RATÓN

Anexo I título de protocolo de cuidado y manejo de animales de laboratorio



ANEXO 13

VALIDEZ DE TEST: JUICIO DE EXPERTOS

INSTRUCTIVO PARA LOS JUECES

Indicación: Señor especialista se le pide su colaboración para que luego de un riguroso análisis de los ítems del cuestionario/ guía de observación o ficha de recolección de datos, el mismo que le mostramos a continuación, indique de acuerdo a su criterio y su experiencia profesional el puntaje de acuerdo a si la pregunta permite capturar las variables de investigación del trabajo.

En la evaluación de cada ítem, utilice la siguiente escala:

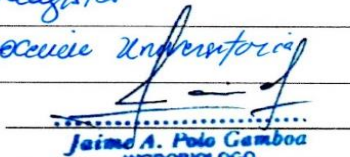
RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

Los rangos de la escala propuesta deben ser utilizados teniendo en consideración los siguientes criterios:

- ⊕ Vocabulario adecuado al nivel académico de los entrevistados.
- ⊕ Claridad en la redacción.
- ⊕ Consistencia Lógica y Metodológica.

Recomendaciones: _____
.....
.....
.....


Gracias, por su generosa colaboración

Apellidos y nombres	<i>Jaime Abelardo Polo Camba</i>
Grado Académico	<i>Magister</i>
Mención	<i>Docencia Investigativa</i>
Firma	 <i>Jaime A. Polo Camba</i> MICROBIOLOGO CBP 6951

FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

ITEM	CALIFICACIÓN DEL JUEZ			OBSERVACIÓN
	1	2	3	
Número de <i>Rattus rattus var albinus</i>			X	
Tratamiento con <i>Lupinus mutabilis</i> en extracto acuoso (80 g en 210 ml de agua), a dosis de 200ml/kg/día.			X	
Glibenclamida a concentración de 5 mg/ kg/día.			X	
Solución salina			X	

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

Firma y sello: 
Jaime A. Polo Gamboa
 MICROBIOLOGO
 CBP: 6951

CBP: 6951

ANEXO 14

Procedimiento de obtención, crianza, alimentación, inducción, administración de tratamientos y control glicémico en *Rattus rattus* var *albinus*



OBTENCIÓN DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN EL BIOTERIO DE LA UNT



DIVISIÓN EN 3 GRUPOS DE EXPERIMENTACIÓN



ALIMENTACIÓN DE ROEDORES



PESO DEL ALOXANO



INDUCCIÓN CON ALOXANO



PREPARACIÓN DE MATERIAL PARA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS



COLOCACIÓN DE SNG PARA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS



ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS



OBTENCIÓN DE MUESTRA SANGUÍNEA PARA MEDICIÓN DE NIVEL DE GLICEMIA



CONTROL DE GLICEMIA

ANEXO 15

Procedimiento de preparación del extracto acuoso de *Lupinus mutabilis*



PROCESO DE SELECCIÓN
DE SEMILLAS DE
LUPINUS MUTABILIS



PROCESO DE PESAJE



PROCESO DE
FILTRACIÓN



OBTENCIÓN DEL
EXTRACTO ACUOSO DE
LUPINUS MUTABILIS

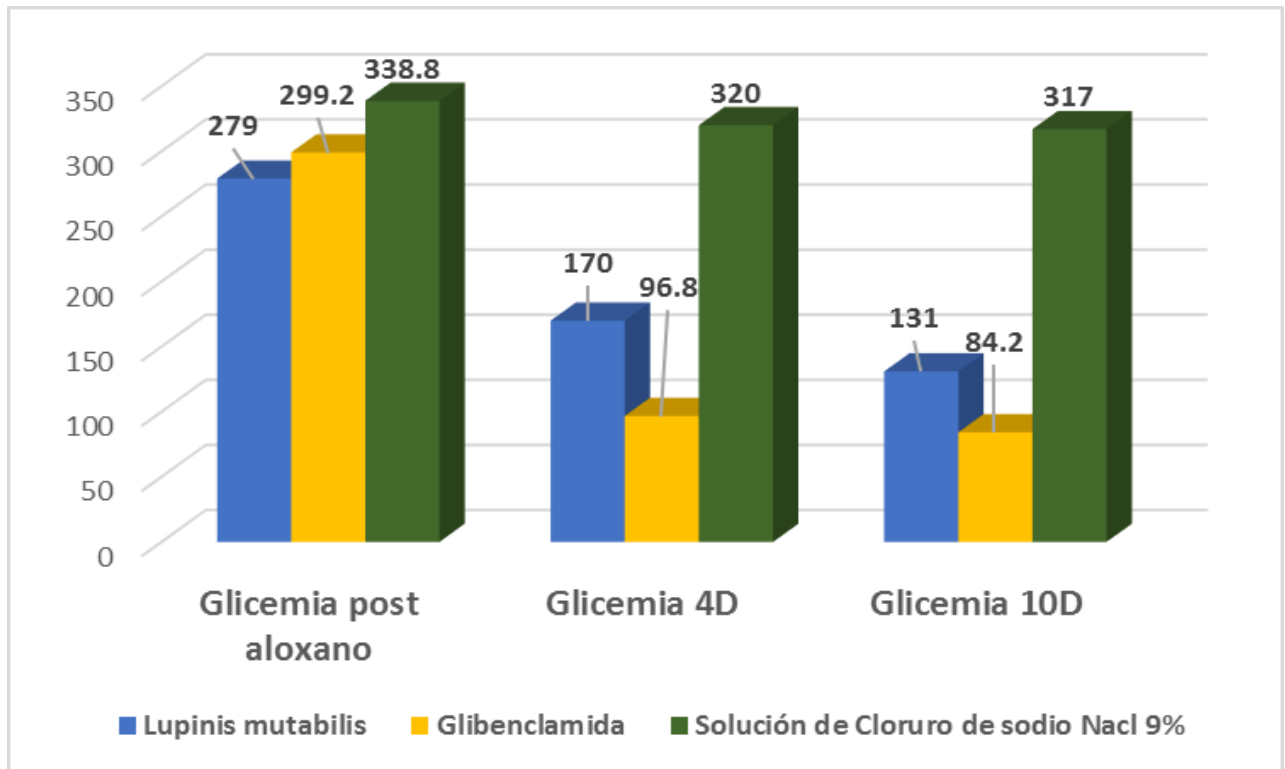
ANEXO 16

Prueba de Levene para registro de Glicemia (mg/dL) **antes del tratamiento, 4 días y 10 días de aplicación de los tratamientos** de extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, glibenclamida y solución salina como Agentes hipoglucemiantes.

Momento	ESTADÍSTICO DE LEVENE	gl1	gl2	Sig.(valor P)
ANTES DEL TRATAMIENTO	1.255	2	12	0.328
4 DÍAS	1.620	2	12	0.238
10 DÍAS	2.937	2	12	0.092

Fuente: Ficha de Recolección de datos.

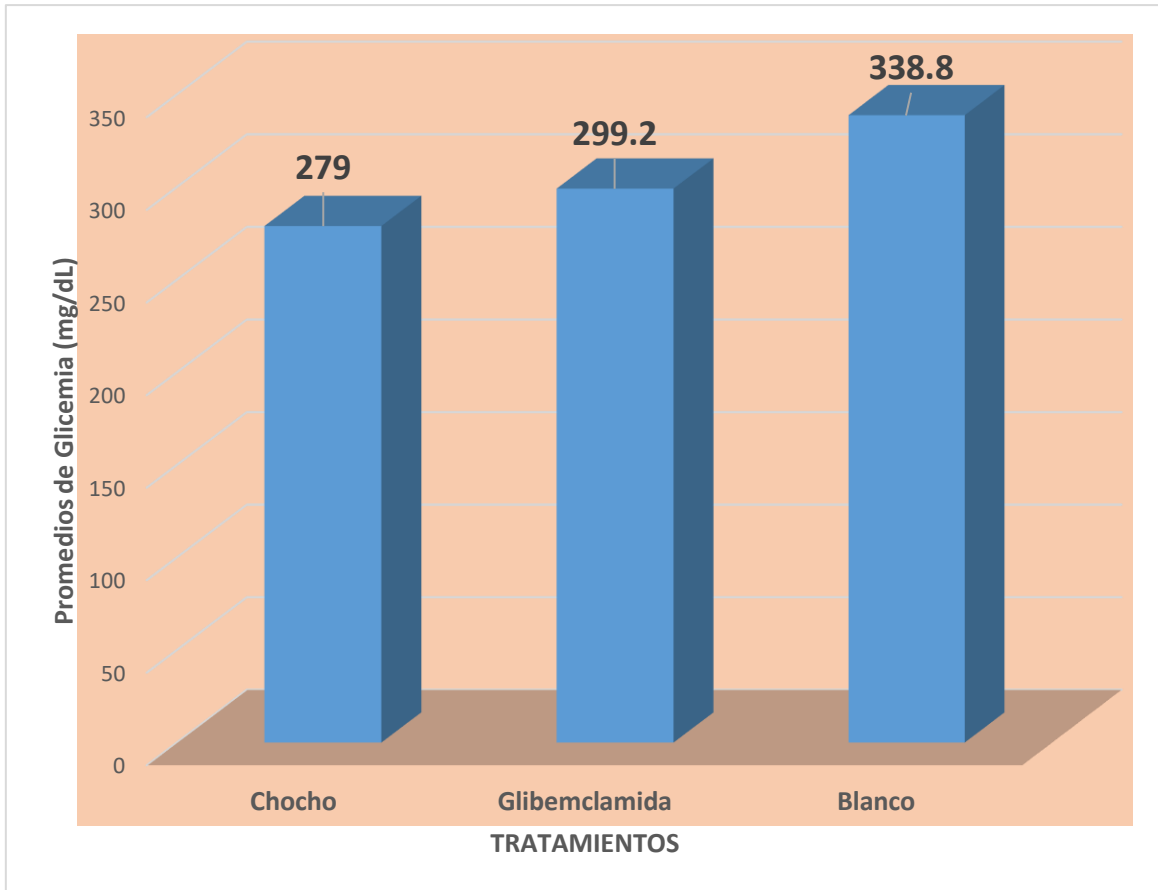
ANEXO 17



Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Figura 1. Promedios de Glicemia (mg/dL) para extracto acuoso de la semilla *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina, antes de la aplicación de los tratamientos, a los 4 días y 10 días de tratamiento.

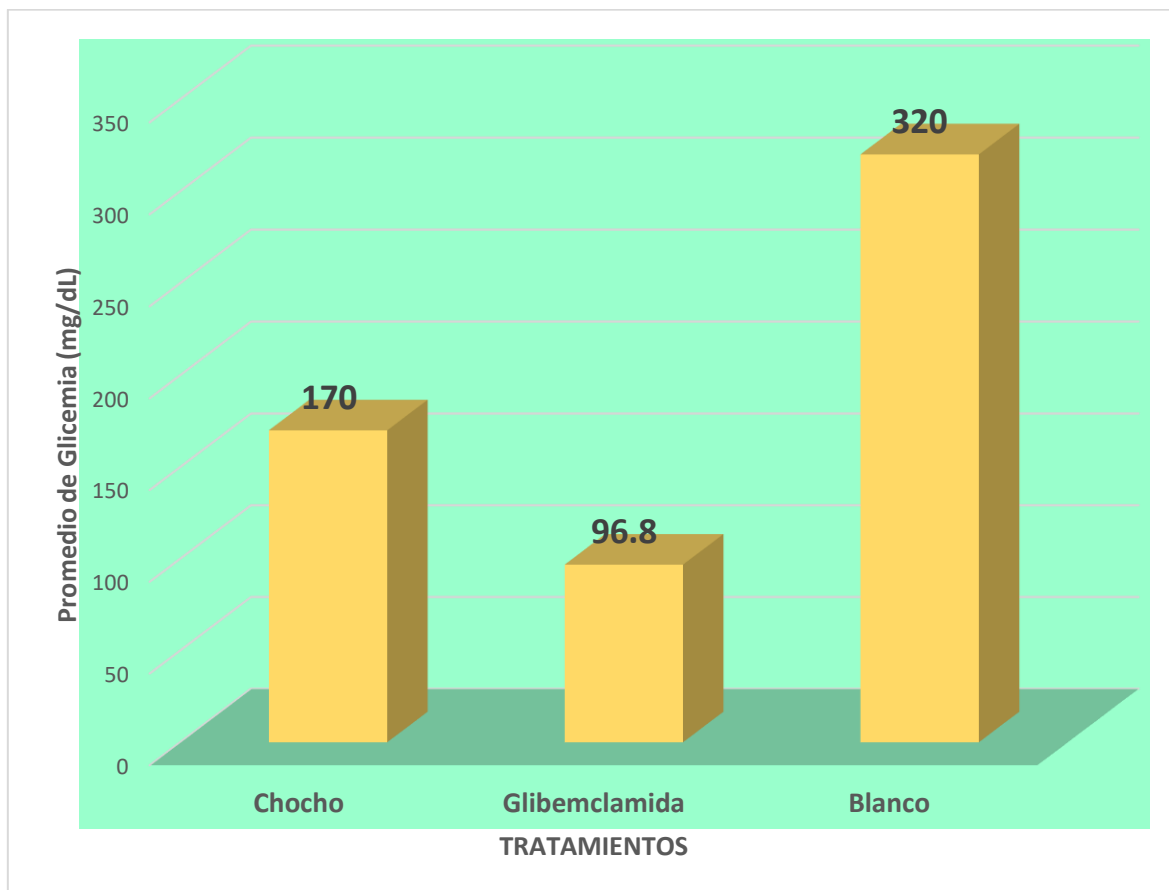
ANEXO 18



Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Figura 2. Promedios de Glicemia (mg/dL) para extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibemclamida y solución salina, antes de la aplicación de los tratamientos.

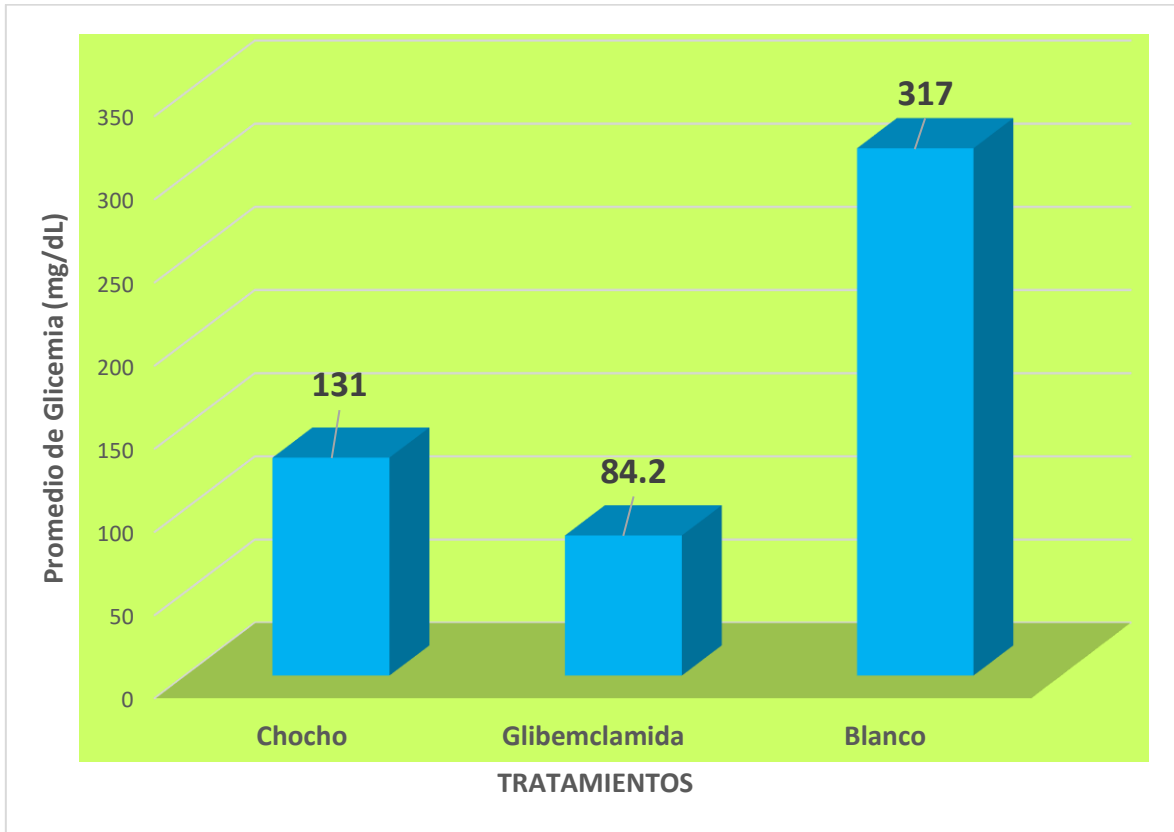
ANEXO 19



Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Figura 3. Promedios de Glicemia (mg/dL) para extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina, a los 4 días de la aplicación de los tratamientos.

ANEXO 20



Fuente: Ficha de Recolección de datos.

Figura 4. Promedios de Glicemia (mg/dL) para extracto acuoso de la semilla de *Lupinus mutabilis*, Glibenclamida y solución salina, a los 10 días de la aplicación de los tratamientos.

ANEXO 21



CONSTANCIA DE ASESORÍA DE PROYECTO DE TESIS

El que suscribe, JAIMÉ ABELARDO POLO GAMBOA docente de la Escuela Profesional de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas.

Hace CONSTAR

Que, de conformidad con el Reglamento para elaboración y evaluación de Proyectos de Tesis, el(la) estudiante TRUJILLO CASTAÑEDA CARMEN LILIANA de esta Superior Casa de Estudios, viene trabajando bajo mi asesoramiento el Proyecto de Tesis titulado:

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA SEMILLA LUPINUS MUTABILIS
COMPARADA CON GLIBENCLAMIDA EN RATTUS RATTUS VAR
albinus.

que será presentado para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

En tal virtud, asumo el asesoramiento del Proyecto mencionado en calidad de ASESOR ESPECIALISTA, tarea voluntaria y de cooperación académica con la Escuela de Medicina.

Expedido el presente a solicitud de la parte interesada sólo para fines académicos que estime conveniente.
Dado en la ciudad de Trujillo a los 02 días del mes de SEPTIEMBRE del año 2020.


Jaime A. Polo Gamboa
MICROBIÓLOGO
CBP 6951