

EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL INFUSO DE PLANTA TOTAL DE *Psoralea glandulosa* “cullen” EN *Rattus rattus var albinus* *normoglicémicas**

Jorves Francisco Ramírez Verástegui¹,
José Luis Fernández Sosaya²

RESUMEN

El presente estudio tiene como propósito determinar el efecto hipoglicemiante del infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* “cullen” en *Rattus rattus var albinus normoglicémicas*. Diseño prospectivo experimental, aleatorizado. La población estuvo conformada por 36 ratas de edad adulta (4-6 meses) y con peso (190-230 gramos). La medición de la glucosa se realizó mediante tiras reactivas y glucómetro PRESTIGE. Se utilizó un análisis estadístico con cua-

* Recibido: 15 de setiembre del 2015; aprobado: 15 de diciembre del 2015.

1 Médico Cirujano egresado de la UPAO.

2 Docente del curso Medicina Tradicional de la Universidad Privada Antenor Orrego. Doctor en Medicina. Coordinador del Centro de Medicina Complementaria (CAMEC) de EsSalud.

dros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0. En el análisis estadístico se aplicó la prueba de análisis de varianza utilizando la distribución "F" y para comparaciones múltiples la Prueba de Duncan. Los resultados mostraron que con una dosis de 30 cc/kg peso de infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* se obtiene disminución en los valores de glucosa significativamente en *Rattus rattus* var *albinus* normoglicémicas ($p < 0,05$), concluyendo que el infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* presenta efecto hipoglicemiante.

Palabras clave: *Psorealea glandulosa*, Hipoglucemia, *Rattus rattus* var *albinus*.

HYPOGLICEMIC EFFECT OF TOTAL PLANT INFUSED OF Psoralea glandulosa "cullen" IN Rattus rattus var. albinus normoglicémicas

ABSTRACT

The present study to determine the hypoglycemic effect of total plant infused Psoralea glandulosa "cullen" in rattus rattus var. albinus in normoglycemic. The study was experimental prospective, randomized. The population consisted of 36 adult rats (4-6 months) and weight (190-230 grams). The measurement was performed using glucometer and test strips PRESTIGE®. Statistical analysis with single and double entry was used, as well as graphics using SPSS V 22.0. It was made use of the variance analysis test in statistical analysis using the distribution "F" for multiple comparisons and the Duncan test. The results showed that at a dose of 30 cc / kg of total plant infused Psoralea glandulosa obtained decrease in glucose values statistically significant in Rattus rattus var. albinus normoglycemic ($p < 0.05$), concluding that the total infused of Psoralea glandulosa plant has hypoglycemic effect.

Key words: *Psorealea glandulosa*, Hypoglycemia, *Rattus rattus* var *albinus*

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus (DM) abarca un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. Se estima que alrededor de 171 millones de personas en el mundo viven con diabetes y que este número ascenderá a 300 millones en el 2030. En las Américas el estimado de personas con diabetes ascendió a 13,3 millones en el 2000 y para el 2030 ha sido proyectado en 32,9 millones.^{1,2}

La prevalencia de diabetes en las Américas varía entre 10 y 15%. En el Perú se estima en 5,5%, resaltando el grupo de mayores de 65 años, que llegan a tener una prevalencia de hasta 20%; es decir, uno de cada cinco ancianos es portador de diabetes. La magnitud de la misma está en el aumento debido al incremento de factores, como la obesidad, el sobrepeso, el sedentarismo y los hábitos inadecuados de alimentación.²

En el Perú, los estudios realizados por Revilla L. al I semestre de 2013, reportaron cifras de prevalencia de diabetes de tipo II que oscilan entre el 1,6% encontrado en Lima; 0,4%, en Cusco; 1,8%, en Pucallpa, hasta el 5% encontrado en Piura. Sin embargo, estudios de prevalencia realizados en algunas poblaciones de nuestro país han obtenido cifras mucho más altas en el rango de 6,9% en Chiclayo y 7,5% en Lima, calculándose una población aproximada de un millón de diabéticos en nuestro país.²

Los casos registrados de diabetes mellitus en la consulta externa de EsSalud muestran para el año 2005 que la diabetes mellitus no especificada tiene la mayor incidencia con un 52,14% de casos, mientras que en el año 2011 el tipo de diabetes con mayor porcentaje corresponde a la diabetes mellitus no insulino dependiente con un 49,03%. Asimismo, la diabetes mellitus insulino dependiente se mantiene sin

variación entre los años 2005 y 2011, con un promedio de 2,62% de casos.^{3,4}

La diabetes tipo 1 (DM1) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual se la denomina DM1. En la DM1 las células beta se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir alrededor de la pubertad, cuando ya la función se ha perdido en alto grado y la insulinoterapia es necesaria para que el paciente sobreviva. Los marcadores de destrucción son los autoanticuerpos contra las células de los islotes, la insulina, el autoanticuerpo GAD (antiglutamato decarboxilasa) (GAD65) y el de la tirosina fosfatasa IA-2 y IA-2s.^{1,5,6}

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) incluye a pacientes con predominio de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina hasta pacientes con predominio de deficiencia secreción de insulina y resistencia a la insulina. Este tipo de diabetes, representa el 90-95% de las personas con diabetes y es conocida como diabetes no insulino dependiente, diabetes tipo 2, o diabetes de comienzo en el adulto. Incluye a las personas con resistencia a la insulina la que generalmente tiene deficiencia relativa (no absoluta) de insulina. Al menos al comienzo, y con frecuencia durante toda su vida, estas personas no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Probablemente hay muchas causas de este tipo de diabetes. Aunque la etiología específica no se conoce, no hay destrucción inmunológica de las células β y los pacientes no tienen ninguna de las otras causas de diabetes. La mayoría de estos pacientes son obesos y la obesidad por sí misma causa cierto grado de resistencia a la insulina.^{5,6,7}

Entre los hidratos de carbono, la glucosa es el más importante, ya que es el combustible por excelencia de todas las células. Su degradación puede realizarse por vía aerobia oxidándose completamente

hasta CO_2 , dando lugar a 32 ATP o por vía anaerobia da lugar a 2 ATP. La glucosa debe mantenerse constante en sangre para poder ser suministrada a las células que la requieren como combustible exclusivo. El glucógeno constituye la reserva de energía en el organismo y se almacena en forma importante en el hígado y músculos. Cuando los niveles sanguíneos de glucosa caen por debajo de los niveles normales el glucógeno hepático se degrada para liberar glucosa. Por el contrario, cuando los niveles de glucosa se elevan, se retira de la sangre y se almacena en forma de glucógeno. La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se lleva a cabo principalmente por las hormonas adrenalina y glucagón, que son hiperglicémicas, y por la insulina, que es hipoglicémica.⁸

En una persona con diabetes, la producción de la insulina está tan disminuida que se altera todo el mecanismo regulador: las elevaciones de la glucosa sanguínea no son seguidas por un aumento suficiente de la insulina, la glucosa no puede penetrar en las células y su cantidad continúa elevándose. Como consecuencia, las células faltas de combustible no producen energía suficiente y alteran sus funciones. Esta falta de energía es la razón de que un diabético mal controlado pueda sentirse débil, sin fuerza (astenia). Por el mismo motivo, las células se encuentran hambrientas, siendo esta la razón de que una persona con diabetes no controlada pueda sentir hambre (polifagia). Puesto que no puede recibirse energía de los azúcares, el organismo intenta obtenerla a partir de las grasas, produciéndose una movilización de las que se encuentran almacenadas en el tejido adiposo. Esta es una de las razones del posible adelgazamiento del diabético no controlado.

Debido a los altos niveles de la glucosa en la sangre, el riñón, que actúa como un filtro para esta, recibe una notable sobrecarga de glucosa. Como la capacidad del riñón para concentrarla es limitada, se ve obligado a diluirla utilizando agua del organismo. Esta situación conduce a una cierta deshidratación que se percibe por el diabético

como un aumento de la sensación de sed (polidipsia). Por otra parte, el aumento de la eliminación de agua hace que las personas con diabetes no controlada puedan orinar más de lo normal (poliuria).^{8,9,10} De este modo, vemos como el aumento de la glucosa en la sangre debido a la falta de insulina conduce a los que se consideran como síntomas cardinales de la diabetes: poliuria, polidipsia, polifagia, adelgazamiento y astenia.^{9,10}

El daño de la célula beta se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán DM2, a pesar de presentar resistencia a la insulina. El proceso del daño de la célula β tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glucogenolisis) y de la oxidación de los ácidos grasos libres (beta oxidación). El estrés oxidativo disminuye factores de transcripción (expresados en páncreas y duodeno, de donde deriva su nombre, PDX-1) que ayuda a la reparación y regeneración de la célula β .⁸⁻¹⁰

The American Diabetes Association (ADA) manifestó que los valores de glucosa en plasma para el diagnóstico de la diabetes mellitus eran 126 mg/dL (7,0 mmol/L) y un test de tolerancia de la glucosa a las 2 horas con un valor 200 mg/dL (11,1 mmol/L). La comisión de expertos de la OMS sugirió una propuesta similar. La glucemia en ayunas es la prueba más sencilla para el tamizaje oportuno de DM en personas asintomáticas que por algún motivo acuden a un servicio de salud. Sin embargo, la prueba de oro para el tamizaje de diabetes en estudios poblacionales sigue siendo la medición de la glucemia 2 horas post carga de glucosa (PTOG).^{5,6,11,12}

El Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus (Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus) reconoció un grupo intermedio de personas cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios de diabetes, pero que son más elevados que los considerados normales.^{7,11,13}

Diagnóstico de prediabetes

La importancia del estado de prediabetes radica en que es un factor de alto riesgo de diabetes tipo 2, de enfermedad coronaria y de mayor mortalidad cardiovascular. La conversión de la prediabetes a diabetes tipo 2 es de alrededor de 10% anual. Se considera prediabetes a la glicemia alterada en ayunas o a la intolerancia a la glucosa, como se señala a continuación: Glicemia en ayunas ≤ 100 mg/dl y < 126 mg/dl, en 2 días diferentes, glicemia a las 2 horas post carga entre 140-199 mg/dl.^{5,7,13}

Hace 15 años, el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostró que un control más estricto de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en torno al 7%, disminuía el riesgo de complicaciones microvasculares. Para los resultados macrovasculares se dieron resultados más favorables con metformina que con sulfonilureas e insulina. Este estudio supuso un hito importante que, sin duda, ha contribuido a una mejora en el conocimiento y en el manejo de la DM 2.¹⁴

El tratamiento no farmacológico y, en particular, la reducción de peso en el obeso sigue siendo el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de la persona con DM2, incluyendo la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial. Se pueden lograr cambios significativos con una reducción de un 5 a 10% del peso (evidencia nivel 1) y, por consiguiente, este debe ser siempre uno de los primeros objetivos del manejo de la diabetes en el paciente con sobrepeso (recomendación A). El tratamiento no farmacológico comprende tres aspectos básicos: plan de alimentación, ejercicio físico y hábitos saludables.^{6,15}

Si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico. Es importante mantener cualquier tratamiento durante un período mínimo de 3-6 meses y

comprobar su efecto sobre la HbA1c antes de cambiar de escalón terapéutico^{14,15}.

Desde tiempos remotos el hombre ha recurrido a las plantas para curar sus males y alivio de sus dolores, profundizado en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y darles uso a los productos que de ellos se extraen. Tal es así que hoy en día la fitoterapia como ciencia novedosa estudia a las plantas medicinales que tienen gran impacto. El empleo de estas especies vegetales en el tratamiento de procesos patológicos es una práctica que aumenta cada día, constituyendo la medicina alternativa.¹⁶⁻¹⁸

El empleo de plantas medicinales en el Perú es una práctica popular de gran arraigo desde la época prehispánica. En la actualidad el empleo de estas plantas está muy difundido, sobre todo en las zonas suburbanas y rurales de la costa en toda la sierra y selva peruana. Los conocimientos sobre propiedades terapéuticas de muchos vegetales fueron transmitidos por los aborígenes a través del tiempo, sentando las bases de la medicina empírica, que se ha mantenido hasta la actualidad y que aún los conocimientos científicos del presente siglo pudieran prescindir de ello.^{17-18,38}

Se conoce como medicina alternativa y complementaria (MAC) al conjunto de prácticas de atención de salud que no están integradas en el sistema sanitario convencional ni son parte de la propia tradición de un país y cuya utilidad ha sido demostrada científicamente. La MAC posee ciertos beneficios frente a la medicina convencional, como son su bajo costo, bajo riesgo (si es utilizada adecuadamente), visión holística, humanitaria e individualizada del paciente, y mejor efecto terapéutico y paliativo en enfermedades crónicas y terminales.²⁴⁻²⁵

El uso de MAC va en aumento alrededor del mundo. Se estima que el uso de la MAC es del 49% en Francia y 70% en Canadá. En el Perú se indicó que aproximadamente el 70% de los pacientes la utilizó alguna vez y otro estudio en hospitales públicos de provincia, estimó

que el 40,4% de los usuarios conoce alguna terapia de MAC y el 33% la ha utilizado alguna vez.²⁵

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la Trigésima Asamblea Nacional de la Salud, del 19 de mayo de 1978 (Alma-Ata), se pronuncia sobre la promoción y desarrollo de la práctica e investigación en Medicina Tradicional con la finalidad de promover la salud. Luego, con Resolución EB6. R4-1 978-0MS, afirma que la Medicina Tradicional y Complementaria ayudarían a alcanzar la META DE SALUD para todos en el año 2000. Las medicinas complementarias más utilizadas fueron las siguientes: plegarias curativas (45,2%), fitoterapia (18,9%), ejercicio de respiración (11,6%), meditación (7,6%), medicina quiropráctica (7,5%), yoga (5,1%), cuerpo de trabajo (5,0%), dietoterapia (3,5%), relajación progresiva (3,0%), megaterapia con vitaminas (2,8%) y visualización (2,1%). Solamente un 14,8% acudió a un especialista para tratarse. Las terapias complementarias y alternativas son las preferidas para el tratamiento del dolor de músculos y de huesos. El uso de terapias es mayor cuando mayor es el nivel educativo.²⁴⁻²⁵

En el Perú, el Instituto Peruano de la Seguridad Social (IPSS), ahora EsSalud, con Resolución de Gerencia General GG48711PSS-198 del 07 de mayo de 1998, crea el Programa Nacional de Medicina Complementaria. Desde finales del año 2015 se constituye en Gerencia de Medicina Complementaria. A la fecha cuenta con 55 dependencias distribuidas en tres niveles de atención, que ofrecen una gran variedad de terapias, destacando dentro de ellas la Fitoterapia. Anualmente se atienden unos 50 000 asegurados en los centros y unidades de medicina complementaria (CAMEC y UMEC) de EsSalud y desde su creación se han beneficiado más de 500 000 pacientes. Entre sus logros podemos mencionar: un ahorro institucional de más de 25 millones de soles para la institución, tener presencia en las 29 redes asistenciales de EsSalud, una buena satisfacción del paciente del 92%, disminución del consumo de medicamentos convencionales, entre el 19% y 22% de

pacientes en los CAMEC y UMEC, respectivamente, reducción del consumo de analgésicos en 80%, disminución del uso de broncodilatadores en 60%, y eliminación del consumo de ansiolíticos y antidepresivos.²⁴⁻²⁵

El Ministerio de Salud (MINSA), con Decreto Legislativo N° 504 del 18 de Abril de 1990, capítulo XI, artículo 31 crea el Instituto de Medicina Tradicional (INMETRA), como organismo encargado de coordinar y proponer la política de la Medicina Tradicional. En 1994, con R.D. N° 001-94 DISURS-I-CALLAO/O6, se aprueba el Programa de Salud de Medicina Tradicional y Terapias Alternativas en el sector del Callao. La Ley General de Salud 26842 20107/97, en las disposiciones, complementarias transitorias y finales en el Título Preliminar XVII, establece: “La promoción de la **Medicina Tradicional** es de interés y atención frecuente del estado”.^{23,24}

Dentro de la gran extensión de plantas que nos provee la flora peruana encontramos que hay un número indeterminado de plantas a las que se les atribuye efecto hipoglicemiante, entre ellas contamos con *Ocimum sanctus* “Albahaca morada”, *Notholaena nivea* “Cuti-Cuti”, *Geranium lechleri* “Pasuchaca” y *Smallantus sonchifolius* “Yacón”, así como la especie *Psoralea glandulosa* “cullen” la cual es utilizada como antiácido, anti flatulento e hipoglicemiante. Gutiérrez R.M., Alva B.S., en su estudio Fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa* y efecto del infuso sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia experimental, determinó la presencia de los siguientes metabolitos secundarios: alcaloides, flavonoides, taninos, saponinas, y glucósidos, a través de reactivos de coloración y precipitación.^{17,19,37-39} La *Psoralea glandulosa* “cullen” se caracteriza por poseer:

RAIZ: Radical, subterránea, semileñosa, perenne.

TALLO: Aéreo, erguido, semileñoso, perenne, alcanza hasta más de 5m. de altura, el tallo es muy ramificado desde cerca de la base, su corteza es estriada de color café oscura, ramitas previstas de glándulas.

HOJAS: Caulinares, pecioladas, opuestas, peninervias, enteras, lanceoladas. Sus hojas son caducas; es decir, no duran más de una estación, cayendo marchitas para renovarse posteriormente. Además, son hojas que se hallan divididas en porciones; es decir, son compuestas, en este caso, por tres piezas o folíolos; por lo tanto, son trifoliadas; folíolos elípticos-lanceolados. Una característica peculiar de las hojas de esta planta es que son punteadas; es decir, presentan puntos, depresiones y hoyos traslúcidos o coloreados, a los que suma la presencia de glándulas. De allí la segunda parte de su nombre científico: glandulosa. Las hojas son altamente aromáticas.

INFLORESCENCIA: Es un racimo de 10 a 15 cm. de largo.

FLORES: Son axilares y terminales. Están conformadas por un cáliz de 5 sépalos soldados en la base y una corola papilionada o "amariposada" constituidas por cinco pétalos muy característicos: uno dorsal, llamado estandarte o bandera; dos laterales, llamados alas, y dos ventrales, generalmente adheridas que forman la llamada quilla, que encierra estambres y pistilo. Presenta 10 estambres diadelfos y un ovario súpero unilocular, con varios óvulos, que dan origen al fruto simple, seco y monocarpelar denominado legumbre, vaina o capi. El carpelo se separa en dos valvas, por lo que la vaina puede ser dehiscente en ambas zonas de unión de ellas denominadas suturas. Las anteras liberan polen antes de ántesis, por lo que la autopolinización es frecuente. Por lo tanto, son hermafroditas; sus flores son de color amarillo-blanquesinos, con la quilla azuladas en el ápice.

FRUTOS: Llamados legumbre, vaina o capi. Es simple, seco y monocarpelar. Son pequeños, miden de 6 a 7 mm. con semillas dicotiledóneas.^{17-18,34-35}

La utilización de *Psoralea glandulosa*, "cullen", como antidiabético, así como el tratamiento coadyuvante de la retinopatía diabética está incluido en *The Handbook of Medicinal Herbs* y en la *Revista Española de Fitoterapia* como una terapia en Diabetes.^{34,40}

Eunhui S, Eun-kyu L., Cheol SL., Kwang-hoon C., et al, en su estudio *Psoralea corylifolia* l, concluye que el extracto de semilla mejora la diabetes inducida por estreptozotocina en ratones por la inhibición del estrés oxidativo. Demuestra que un mecanismo importante de inhibición enzimática que envuelve a los productos de medicina tradicional, está en el glucósido de los isoflavonoides, daidzeina encontrado en altos niveles en la *Psoralea corylifolia*. Este glucósido inhibe la enzima alcohol deshidrogenasa NAD-dependiente, la cual trabaja para catalizar la oxidación de acetaldehído, el producto primario en el metabolismo del alcohol.^{20,36}

JUSTIFICACIÓN

Este estudio permitirá conocer si existe efecto hipoglucemiante en el extracto de la *Psoralea glandulosa* "cullen", así como confirmar o refutar los resultados obtenidos por estudios previos.

En caso de encontrar el efecto hipoglucemiante en el extracto de la *Psoralea glandulosa* "cullen" podremos utilizarla en los pacientes diabéticos y/o pre diabéticos como una terapia alternativa y/o coadyuvante, siendo el uso de plantas medicinales ampliamente aceptado en nuestro país por estar inmerso en nuestra cultura. Es una medida para retrasar o evitar los efectos a largo plazo de la hiperglicemia en los pacientes a un costo más bajo y con menores efectos secundarios que los fármacos utilizados actualmente. El presente trabajo persigue motivar también que se realicen futuras investigaciones con estudios de mayor población de estudio y mayor nivel de evidencia.

PROBLEMA CIENTÍFICO

¿Existe efecto hipoglucemiante en el infuso de *Psoralea glandulosa* "cullen" en *Rattus rattus* var *albinus* normoglicemicas?

HIPÓTESIS

a) **Hipótesis nula:** No existe diferencia significativa entre los

grupos control y experimental en los niveles de glicemia postadministración del infuso de *Psoralea glandulosa*.

b) Hipótesis alterna: Sí existe diferencia significativa entre los grupos control y experimental en los niveles de glicemia postadministración del infuso de *Psoralea glandulosa*.

OBJETIVOS

General

Determinar el efecto hipoglucemiante del infuso de la planta total de *Psoralea glandulosa* "cullen" en *Rattus rattus* var *albinus*.

Específicos

a) Determinar la concentración mínima efectiva del infuso de la *Psoralea glandulosa* "cullen" como hipoglucemiante.

b) Determinar los niveles de glucosa en sangre posterior a la administración del infuso de la *Psoralea glandulosa* "cullen".

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN OBJETIVO

La población de estudio estuvo constituida por 36 *Rattus rattus* var *albinus* que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

MUESTRA

El tamaño de muestra fue de 12 ratas por grupo n

$$\text{grupo } n = (Z\alpha + Z\beta)^2(S)^2$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra.

Z α = Desviación normal para error alfa = 1,96

Z β = Desviación normal para error beta = 0,84

S = Razón de promedios de grupos donde $1 \leq S \leq 3$. Tomamos S = 1,25²³

$$n = (1,96 + 0,84)^2(1,25)^2$$

$$n = (7,84)(1,56)$$

$$n = 12,23 \quad n = 12$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- a) *Rattus rattus* var *albinus*.
- b) Edad: 4-6 meses.
- c) Peso: 190-230 g.
- d) No existe distinción en sexo.

Criterios de exclusión

- a) *Rattus rattus* var *albinus* que hayan sido utilizados en estudios experimentales induciéndoles hiperglicemia, hipoglucemia o algún trastorno metabólico.
- b) *Rattus rattus* var *albinus* que se encuentren preñadas.
- c) *Rattus rattus* var *albinus* que se encuentren enfermas.
- d) *Rattus rattus* que presenten trastornos de orientación y/o alimentación.
- e) *Rattus rattus* var *albinus* que no se encuentren dentro de los valores de normoglicemia (glucosa entre 80-122 mg/dL en ayunas).³⁸

UNIDAD DE ANÁLISIS

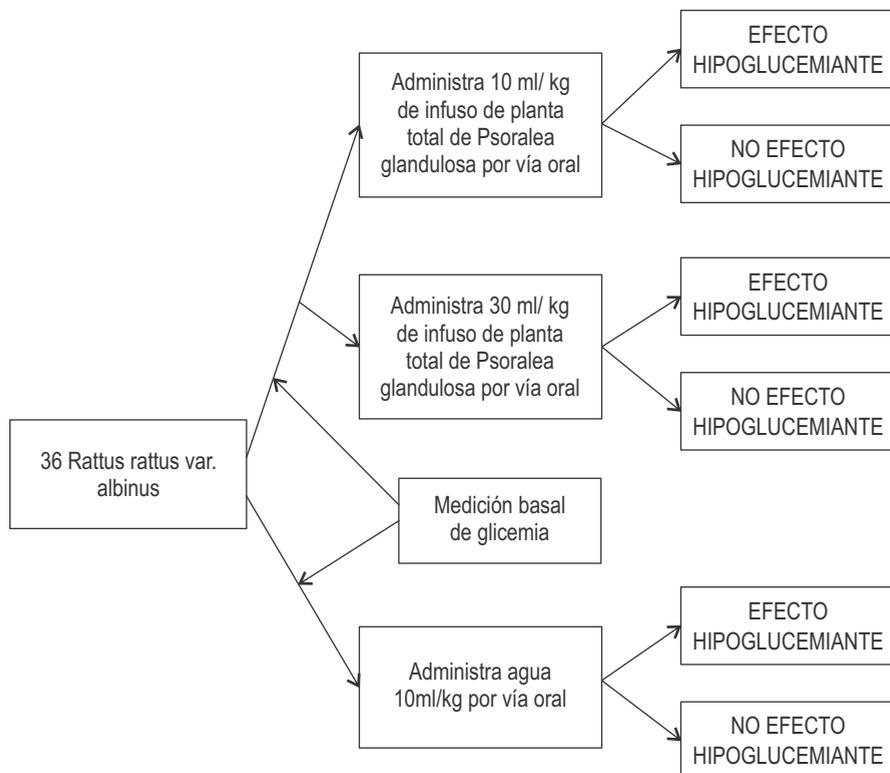
La unidad de análisis fue cada una de *Rattus rattus* var *albinus* pertenecientes al estudio

MATERIAL

Tipo de estudio

La investigación es de tipo prospectivo experimental, aleatorizado.

Diseño de investigación



DESCRIPCIÓN DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Variable	Unidad de Variable	Tipo de Variable	Escala
VARIABLE INDEPENDIENTE	ml/Kg	Cuantitativa	Continua
VARIABLE DEPENDIENTE	mg/dL	Cuantitativa	Continua

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Infuso de *Psoralea glandulosa*: Se preparó el infuso pesando 12 gramos de muestra a la que se le agregó 200 mL de agua hirviendo caliente, dejándose 10 minutos en reposo para luego filtrarse.¹⁷

Efecto hipoglucemiante: Disminución de los valores de glucosa en sangre. Se tomaron valores a los 60 y 120 minutos.¹⁷

PROCEDIMIENTO

Procedimiento de obtención de datos

- Obtención de la muestra vegetal de Laboratorios FitoPerú, la que fue validada con la constancia de identificación taxonómica extendida por un herbario oficial, indicándose número de lote, análisis microbiológico, calidad de empaque. Estas exigencias garantizaron haber contado con materia prima de buena calidad.
- Preparación del infuso: Se obtuvo el infuso pesando 12 gramos de muestra de la planta, a la que se le agregó 200 mL de agua recién hervida, dejándose 10 minutos en reposo el infuso para luego filtrarse.
- Actividad hipoglicemiante: A todos los animales de experimentación se les alimentó con una dieta balanceada, determinándoseles su glicemia previamente en ayunas (basal) con la aplicación de tiras reactivas y glucómetro PRESTIGE®, el cual presenta unas sensibilidad de 93% y especificidad 50%.^{41,42}

Seguidamente, se dividió en grupos, procediéndose de la siguiente manera:

Grupo experimental 1: 12 *Rattus rattus* var *albinus* previamente pesados. Se les administró el infuso por vía oral 10 ml de extracto por Kg de peso; luego se procedió a la medición de la glicemia a los 60, 120 minutos por el método de tiras reactivas durante 4 días consecutivos, obteniéndose sangre de la vena lateral de la cola.

Grupo experimental 2: 12 *Rattus rattus* var *albinus* previamente pesados. Se les administró el infuso por vía oral 30ml de extracto por Kg de peso; luego se procedió con la medición de la glicemia a los 60, 120 minutos por el método de tiras reactivas durante 4 días consecutivos, obteniéndose sangre de la vena lateral de la cola.

Grupo control: 12 *Rattus rattus* var *albinus*. Se les administró agua por vía oral 10 ml de H₂O por kg de peso. Luego se procedió con la medición de la glicemia a los 60, 120 minutos por el método de tiras reactivas durante 4 días consecutivos, obteniéndose sangre de la vena lateral de la cola.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El registro de los datos consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos, fue procesado utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0, que luego fue presentado en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística descriptiva

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y en las medidas de dispersión la desviación estándar.

Estadística analítica

En el análisis estadístico se usó la prueba de análisis de varianza utilizando la distribución "F" y para comparaciones múltiples la Prueba de Duncan. Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fuera menor al 5% ($p < 0,05$).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio cumplió los aspectos éticos en el manejo de animales en experimentación.²⁵

RESULTADOS

La presente investigación tuvo como objetivo determinar el efecto hipoglicemiante del infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* "cullen" en *Rattus rattus* var *albinus* normoglicémicas. La muestra estuvo conformada por 36 *Rattus rattus* var *albinus*.

En la tabla 1 se observa el efecto hipoglucemiante de la *Psoralea glandulosa*. En los valores del primer y cuarto día se observa una disminución en los valores de glucosa a los 120 minutos con un $p < 0,05$ (Figura 2-4); en el segundo día y tercer día se observa disminución en los valores de glucosa a los 120 minutos, pero con un $p > 0,05$ (Figura 1-3).

Respecto a la concentración mínima de dosis de infusión de *Psoralea glandulosa* "cullen" se pudo evidenciar mediante la prueba de Duncan en los días 2 y 4, donde se evidencia un efecto hipoglicemiante con significancia estadística $p < 0,05$, que la dosis de 30 cc/kg peso de infusión de planta total de *Psoralea glandulosa* produjo una mejor disminución en la glicemia a los 120 minutos, comparados con los valores del grupo al que se le administro 10 cc/kg peso de infusión de planta total de *Psoralea glandulosa*.

Tabla 1

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL INFUSO DE LA PLANTA TOTAL DE *Psoralea glandulosa* "cullen" EN RATAS

GRUPOS	DIA 1			DIA 2		
	Basal	60 min	120 min	Basal	60 min	120 min
	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}
Control	108,75	108,25	110,08	107,52	109,08	107,75
Experimental 1 (10 cc/kg)	114,16	112,41	106,91	113,56	109,00	108,667
Experimental 2 (30 cc/kg)	113,75	110,33	102,75	112,85	115,75	108,083
Prueba F "p"		> 0,05	<0,05		> 0,05	> 0,05

Tabla 1 (Cont.)

GRUPOS	DIA 3			DIA 4		
	Basal	60 min	120 min	Basal	60 min	120 min
	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}
Control	108,73	110,83	110,91	108,92	108,91	113,67
Experimental 1 (10 cc/kg)	114,01	112,91	108,83	113,89	112,41	108,50
Experimental 2 (30 cc/kg)	113,74	114,58	105,83	114,09	111,83	101,83
Prueba F "p"		> 0,05	> 0,05		> 0,05	<0,05

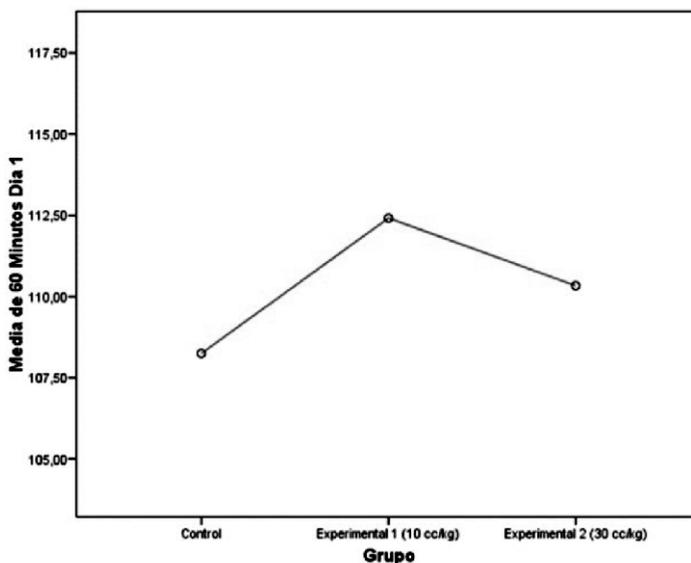


Figura 1. (Día 1). Se puede observar los valores de glucosa 60 minutos después de ingerida la infusión de *Psoralea glandulosa* "cullen", no se observa diferencias entre los grupos.

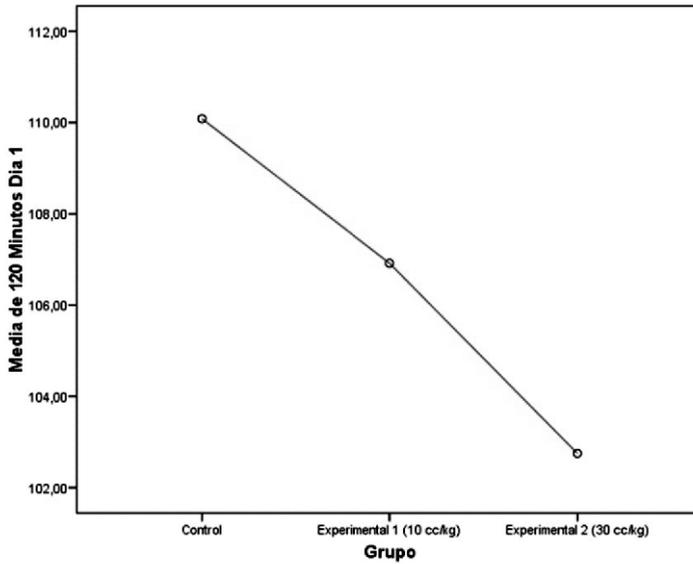


Figura 2. (Día 1). Se puede observar los valores de glucosa 120 minutos después de ingerida la infusión de *Psoralea glandulosa* "cullen", observándose la disminución marcada en el grupo Experimental 2.

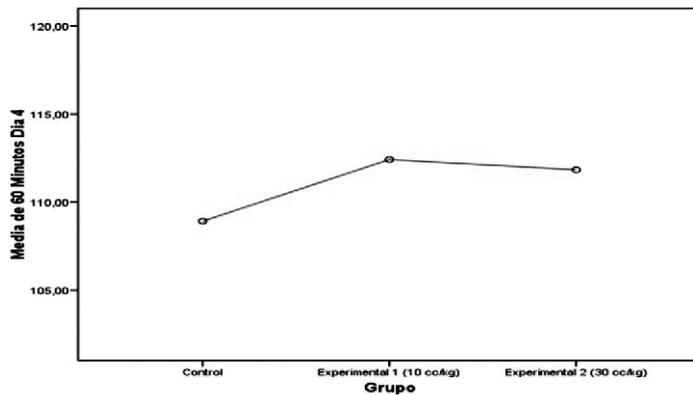


Figura 3. (Día 4). Se puede observar los valores de glucosa 60 minutos después de ingerida la infusión de *Psoralea glandulosa* "cullen", no se observa diferencias entre los grupos.

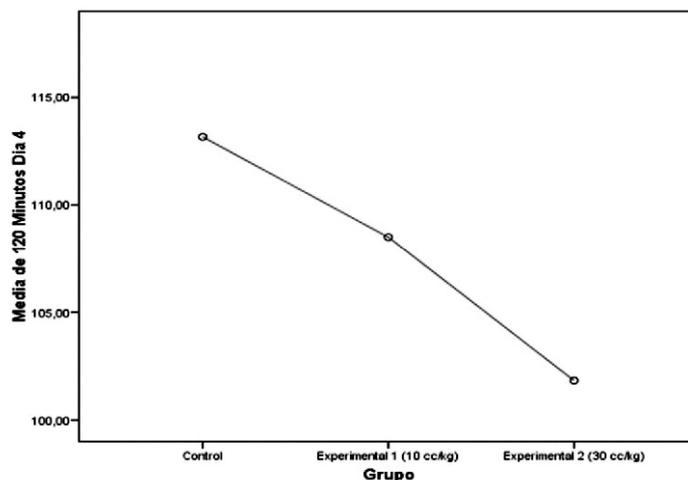


Figura 4. (Día 4). Se puede observar los valores de glucosa 120 minutos después de ingerida la infusión de *Psoralea glandulosa* "cullen", observándose la disminución marcada en el grupo Experimental 2.

DISCUSIÓN

Según nos explica Castillo D.J.,⁹ la hiperglicemia duradera produce resistencia a la insulina, la cual va a producir la liberación de citoquinas como TNF-alfa, IL-8, lo cual va a desarrollar un estrés oxidativo en el hígado, oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y oxidación de los ácidos grasos libres mediante beta oxidación, reduciendo los niveles mitocondriales de Cu/Zn, glutatión, a la par de la producción de radicales H₂O₂, los cuales van a disminuir factores de transcripción expresados en el páncreas y duodeno, de donde deriva su nombre PDX-1, cuya función es ayudar a la reparación y regeneración de la célula beta.

Gutierrez R.M., Alva B.S.¹⁷ encuentran dentro de los fitoconstituyentes de la *Psoralea Glandulosa* "cullen" taninos, fenoles y flavonoides, a los cuales se les atribuye la acción hipoglicemiante, mediante la disminución por captación de los radicales libres.

Madrid A., Espinoza L., Mellado M., et al¹⁸ evalúan la capacidad antioxidante de los componentes de la *Psoralea glandulosa* "cullen", así como la diferenciación entre la capacidad antioxidante de las diferentes partes de la planta. Demostrando que los flavonoides y los fenoles poseen una mayor capacidad de reducción de radicales libres mediante la capacidad de donar hidrógenos, disminuyendo los radicales libres hasta en un 50%.

Al realizar la comparación de los componentes y su capacidad de reducción de radicales libres en las diferentes partes de la planta no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Eunhui S., Eun-kyu L., Cheol S.L. et al¹⁹ describen que el estrés oxidativo activa la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), cuya activación contribuye a la apoptosis de las células beta pancreática mediante señales y activación de la cascada de la caspasa-3. También demuestra que la administración de extracto de *Psoralea corylifolia* inhibe la activación de la cascada de caspasa 3 y MAPK, disminuyendo la apoptosis de las células beta pancreáticas.

Suhashini R., Sindhu S., Sagadevan E.²⁸ demuestran que mediante la administración de *Psoralea corylifolia* existe una inhibición de la absorción de glucosa a nivel intestinal, el cual va a producir una disminución de la glucosa.

En nuestro estudio como podemos observar en la tabla 1 que los valores de glucosa en *Rattus rattus* var *albinus* presentan una disminución estadísticamente significativa a los 120 minutos de administrado el infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* "cullen" a una dosis de 30 cc/kg peso, en los días 1 y 4, respectivamente.

Además, podemos observar que a los 60 minutos de aplicado el infuso no se presenta disminución en los valores de glicemia. Esto, debido a que se necesita un proceso de absorción a nivel gastrointestinal y un efecto acumulativo en sangre para la producción de hipoglucemia.

La dosis mínima efectiva del infuso fue de 30 cc/kg peso. Se trabajó con estas dosis siguiendo los estudios previos, debido a que no se han encontrado estudios en nuestra revisión bibliográfica donde se identifique una dosis mínima de infuso para la producción de hipoglucemia, se decidió aplicar 2 dosis, 10 cc/kg y 30 cc/kg.

En los resultados obtenidos se observa que en los días 2 y 3 no se presenta efecto hipoglucemiante significativamente estadístico. Esto puede ser causado por el fenómeno de adaptación del organismo del animal, o a que una administración del infuso de planta total de *Psoralea glandulosa "cullen"* de 30 cc/kg/peso es una dosis aún muy baja para la producción de hipoglucemia definitiva.

Podemos observar que los valores basales de glucosa no disminuyen en el tiempo, motivo por el cual en el periodo de fase experimental, no se ha observado un fenómeno acumulativo permanente. Esto significaría que la dosis de 30 cc/kg peso aplicados una vez al día sería insuficiente para mantener en el tiempo la hipoglucemia; posiblemente se necesite dosis más altas o con mayor frecuencia.

CONCLUSIONES

1ª Se observó efecto hipoglucemiante en el infuso de la planta total de *Psoralea glandulosa* en *Rattus rattus* var *albinus normoglicémicas*.

2ª Se observó que la concentración mínima efectiva del infuso de la *Psoralea glandulosa "cullen"* como hipoglucemiante es de 30 cc/kg/peso.

3ª Los niveles de glucosa disminuyeron a los 120 minutos del primer y cuarto día después de la ingesta del infuso de 30cc/Kg/peso de planta total de *Psoralea glandulosa* en ratas normoglicémicas.

RECOMENDACIONES

1ª Realizar trabajos de investigación con una mayor población de *Rattus rattus* var *albinus*.

2ª Realizar una investigación con métodos más específicos para medir la glucosa; por ejemplo, medición de valores de insulina.

3ª Realizar trabajos de investigación para lograr aislar el compuesto que presenta el efecto hipoglucemiante.

4ª Realizar trabajos de investigación en ratas a las cuales se les produzca hiperglicemia transitoria o permanente.

5ª Realizar estudios para evaluar dosis tóxicas o letales.

6ª Realizar trabajos con mayor duración para valorar resultados en una línea de tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012.
2. Revilla L. Situación de la vigilancia de Diabetes en el Perú, I semestre de 2013. 2013; 22 (39): 825-828.
3. Seclén S. Aspectos Epidemiológicos y Genéticos de la Diabetes Mellitus en la población peruana. Revista Médica Herediana. 2010; 7(4): 231-242.
4. Ministerio de Salud [homepage en internet] Boletín Estadístico de salud, Agosto 2012 (Perú) [actualizada 10 febrero 2012; consultado 17 octubre 2014] Disponible en: <http://>
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes. Diabetes Care. Jan 2012; 35(1); 564-571.
6. Guías Asociación Latinoamericana de Diabetes de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 2013, 1.
7. Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes tipo I. Intramed. 2012.
8. Martínez O. Tratado de nutrición. España : Angel Gil ; 2005. p. 295-335.

9. Castillo D.J. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2. Fascículos de endocrinología. Mar 2011;56 (9).
10. Secretaría de salud Mexico. Programa de acción: Diabetes Mellitus. Nov 2010 1(1).
11. Comité de la sociedad de Diabetes de Japón. Los criterios de diagnóstico de Diabetes Mellitus. Informe de la comisión de la clasificación y diagnóstico, criterios de Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Investigation. Oct 2010;1.
12. Ministerio de Salud de Chile. Ministerio de salud. Guía clínica Diabetes Mellitus tipo 2. 2010; 2.
13. Infamec. Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. Información farmacoterapéutica de la Comarca. Ene 2013;21(9).
14. Grupo de estudio de la Diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). Diabetes Mellitus tipo 2. Mar 2012; 2(5).
15. Instituto Guatemalteco de seguridad social. Guía Diabetes Mellitus tipo 2. Centro de investigaciones de ciencias de la salud. Oct 2009.
16. Sevillano O.P. Efecto de Canchalagua hipericum laricifolium, sobre el perfil lipídico y glucosa sérica de *Rattus rattus albinus*. Revista científica de la Facultad de Ciencias Biológicas Universidad Nacional de Trujillo. Jun 2012; 32(1): 4-103.
17. Gutierrez R.M., Alva B.S. Fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa* y efecto del infuso sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia experimental. Rev. med. Vallejana, 2006; 3(2):85-90.
18. Madrid A., Espinoza L., Mellado M., et al. Evaluation of the antioxidant capacity of *psoralea glandulosa* l. (fabaceae) extracts. J. Chil. Chem June 2012; 57 (3): Concepción 20121328-1332.
19. Eunhui S, Eun-kyu L., Cheol SL. et al. *Psoralea corylifolia* l. Extracto de semilla mejora la diabetes inducida por estreptozotocina en ratones por la inhibición del estrés oxidativo. Hindawi publishing corporation oxidative medicine and cellular longevity Sep 2014, 8(7): 100 -109.
20. Tushar KB., Kazi MA,. Efecto protector del extracto acuoso de semilla de *Psoralea corylifolia* (*somraji*) y semilla de *Foeniculum - graecum* l. (*methi*) en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina: una evaluación comparativa. Rev Pharmacognosy 2013 Oct-Dic; 5 (4): 277-285.

21. Hernández J. Determinación de niveles de glucosa antes del tratamiento dental, comparando dos métodos no invasivos y un invasivo en pacientes de las clínicas de posgrado de la UDLSB. Revista electrónica Nova Scientia. Ene 2008;(1) 3: 65-79.
22. Carmona V.S. Cálculo del tamaño de la muestra. In Hill. Texto base de la estadística.; 1980: 261-274.
23. Martínez C. El animal como sujeto experimental aspectos técnicos y éticos. CIEB, Universidad de Chile. 2007; 1(1).
24. Essalud [homepage en internet]. Lima: Essalud; c2014 [actualizada 16 febrero 2014; consultado 23 agosto 2014].disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/medicina->
25. Sociedad peruana de medicina alternativa y complementaria [homepage en internet]. Lima: Sociedad peruana de medicina alternativa y complementaria; c 2009 [actualizada 15 marzo 2013; consultado 23 agosto 2014].disponible en: http://www.spemac.org/historia_mac.html
26. Fito Peru [homepage en internet]. Lima: Fito Perú export e import sac; c 2010 [actualizada 10 julio 2012; consultado 23 agosto 2014].disponible en: <http://www.fitoperu.com/fitoperu.html>
27. Ospina L.F., Serrano L.P. Plantas usadas como antidiabéticas en la medicina popular colombiana. Revista colombiana de ciencias químico-farmacéuticas. 1995; 4(23): 81-94.
28. Suhashini R, Sindhu S, Sagadevan E. Evaluación invitro del potencial anti-diabético y el perfil hystoquímico de las semillas de *Psoralea corylifolia*. International. Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research 2014; 6(2): 414-419.
29. Solgorré CE. Efecto del extracto hidroalcoholico de hojas y flores de *Otholobium pubescens* "culen" en la hiperglicemia experimental en *Ratus norvergicus* var *albinus* [tesis].Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2005.
30. Prashant MT., Shrikant AJ., Borde SC. Efecto de la *Psoralea corylifolia* en ratones con resistencia a la insulina inducida por dexametasona. Journal of King Saud University - science Feb 2012 (24) 8, 251-255.
31. Acosta, E., Arroyo M., Estudio fitoquímico y determinación de la actividad hipoglicemiante de *Psoralea pubescens* (culén) [tesis]. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, 1997.

32. Backhouse C.N., Deporte C.L., Negrete R., et al. Constituyentes activos aislados de *Psoralea glandulosa* con actividades antiinflamatorias y antipiréticas. Facultad de Farmacocinética y estudios químicos de la Universidad de Chile, (2005).
33. Kim K. & Lee B. Una revisión de plantas con actividad hipoglicemiantes en ratas normales e hiperglicemias inducidas con alloxano. *Korean Journal. Pharmacognosis.* 1992;23(2):117-119.
34. Duke J.A., Bogenschutz-godwin, et al. *The Handbook of medicinal herbs.* 2^o ed. New York, USA, 2002.
35. Kaufman P.B., Cseke L.J., Warber S., et al. *Natural products from plants.* Ed Harvey Kane, New York, 2000.
36. Kyung-a K., Sang hee S., Hong ryul A., et al. *Toxicology and applied pharmacology,* June 2013;(269) 21; 109-120.
37. Castañeda B., Castro de la Mata R., Manrique R., et al. Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 plantas con efecto hipoglicemiante. *Revista Horizonte médico,* Jul 2008 (8) 1: 6-34.
38. Guerrero et al. Aislamiento y caracterización estructural de los principios activos hipoglucemiantes de *Rubus floribundus* Kunth (Rosaceae) "zarzamora" *Revista Arnaldoa* 2015 (2): 381-394.
39. Castro AL, Choquesillo F, Félix LV., et al. Investigación de metabolitos secundarios en plantas medicinales con efecto hipoglicemiante y determinación del cromo como factor de tolerancia a la glucosa. *Revista de ciencia e investigación* Oct 2004 (5) 1:20-36.
40. Giner LE, Castillo GE. *Fitoterapia y Diabetes.* *Revista de fitoterapia* Mayo 2013;3 (2): 113-122.
41. Gómez QL, Pérula LA, et. al. Validez de cuatro glucómetros portátiles para su uso en atención primaria. *Revista Medicina de Familia,* Jun 2010;2 (2): 132-138.
42. Casas ML, Montoya MD. ¿Son fiables los medidores de glucemia capilar? Elsevier. España, Nov 2012;28 (5):110-113.