

---

# Efecto del extracto atomizado de las hojas de *Calophyllum brasiliense* “lagarto caspi” sobre la glicemia

EFFECT OF THE ATOMIZED OF *CALOPHYLLUM BRASILIENSE* “LAGARTO CASPI” LEAVES ON THE GLYCEMIA

---

Castañeda, Benjamín<sup>1</sup>; Castro Ramiro<sup>2</sup>, Puebla, Pilar<sup>3</sup>; Ibáñez, Lucy<sup>2</sup>.

## RESUMEN

### OBJETIVO

Evaluar el efecto hipoglicémico del *Calophyllum brasiliense*.

### MATERIAL Y MÉTODO

Preparamos los extractos atomizado, acuoso, hexánico, diclorometánico, metanólico y etanólico de las hojas de *Calophyllum brasiliense*. La diabetes experimental fue inducida por administración intraperitoneal de 100 mg/kg de estreptozotocina. El efecto hipoglicémico de *Calophyllum brasiliense* fue evaluado en ratas hiperglicémicas, con niveles de glucosa superiores a 300 mg/dLy la dosis usada fue 250, 500, 1000 y 1500 mg/kg, comparándolo con el grupo control negativo que recibió 10 ml de agua destilada vía oral y un grupo control positivo al que se le administró Glibenclamida a la dosis de 10 mg/Kg. Los valores de glucosa fueron determinados a las 1, 2, 3 y 4 horas, después de administrar los extractos y los controles. Finalmente el extracto atomizado fue fraccionado con el fin de caracterizar los principios activos de la planta.

### RESULTADOS

Observamos efecto hipoglicémico una hora después de administrados los extractos. El mayor efecto observado con la dosis de 1000 mg/Kg, fue 69.28% superior a la Glibenclamida, duró todo el tiempo del experimento (4 horas), y demostramos la presencia de Calanólidas por Resonancia Magnética Nuclear (RMNH/RMNC).

### CONCLUSIONES

El extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense* posee un buen efecto hipoglicémico a la dosis de 1000 mg/Kg (100%), en comparación con Glibenclamida.

## PALABRAS CLAVES

Diabetes Mellitus, Experimental, Estreptozotocina (fuente: DeCS BIREME)

Extracto atomizado, Lagarto caspi, *Calophyllum brasiliense* (palabras claves del autor)

## ABSTRACT

### OBJETIVE

To evaluate the hypoglycemic effect of *Calophyllum brasiliense*

### MATERIALS AND METHOD

We prepared the atomized, aqueous, methanolic, hexanic, dichloromethanic and ethanolic, extracts from the leaves of *Calophyllum brasiliense*. The experimental diabetes was induced by intraperitoneal administration of 100 mg/kg of streptozotocin. The hypoglycemic effect of *Calophyllum brasiliense* was evaluated on hyperglycemic rats with levels of glucose higher than 300 mg/dL and the doses used were 250, 500, 1000 and 1500 mg/kg, compared with negative control group that received 10 ml of distilled water by mouth and the positive control group that received 10 mg of Glibenclamide. The blood glucose was determined at 1, 2, 3 and 4 hours after the administration of the extracts and the controls. Finally the atomized extract was fractioned in order to elucidate the active principles of the plant.

### RESULTS

We observed hypoglycemic effect since one hour after the administration of the extracts, the greatest effect was observed with the dose of 1000 mg/kg, even superior to Glibenclamide. The effect persisted all the time that we did the experiments (4 hours). We demonstrated the presence

---

<sup>1</sup> Director del Instituto de Investigación – Docente investigador – Fac. de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres.

<sup>2</sup> Docentes. del Centro de Investigación de Medicina Tradicional – Fac. de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres.

<sup>3</sup> Prof Inv. del Departamento de Química Farmacéutica. Fac. de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

of calanolides with nuclear magnetic resonance (RMNH / RMNC).

## CONCLUSIONS

Our results indicate that *Calophyllum brasiliense* has a good hypoglycemic effect even superior to the Glibenclamide.

## KEY WORDS:

Diabetes Mellitus, Experimental, Streptozotocin (Source: DeCS BIREME)

Atomized extract, Lagarto caspi, *Calophyllum brasiliense*.

## INTRODUCCIÓN

El *Calophyllum brasiliense* Cambess, comúnmente llamado "Lagarto caspi", pertenece a la familia de las Clusiáceas. Es una especie herbaria que se ubica, principalmente, en los departamentos de Madre de Dios, Ucayali y Loreto, entre los 0 y 500 msnm; se encuentra en forma abundante en climas muy húmedos, con temperatura media de 25 grados centígrados. El "Lagarto caspi" es un árbol que alcanza cerca de 40 m. de altura, presenta un tronco cilíndrico de aproximadamente 90 cm. de diámetro. Además, posee una copa globosa y densa que ocupa el tercio superior del árbol, la corteza superficial del tronco es marrón oscuro y está formada por dos capas. Una capa externa pardo-rosada y otra interna blanco-rosada, las mismas que se oscurecen al exponerse al aire. Cuando se cortan, todas las partes del vegetal exudan un látex amarillento verdusco, amargo y picante, que sale por gotitas. La nerviación secundaria e intersecundaria de las hojas no está bien diferenciada. Sus frutos indehiscentes con una o pocas semillas, son generalmente redondos y de color verde al madurar.

El *Calophyllum brasiliense* Cambess es una planta usada como materia prima de diversos productos forestales maderables, utilizada para reemplazar al cedro y a la caoba. De la madera se realizan mástiles y armaduras para embarcaciones, muebles finos, triplay, parquet, puentes, carrocerías, chapas, ebanistería, decoración de interiores, partes de molinos, puertas y ventanas, entre otros. La planta es usada en reforestación, en zonas degradadas de la selva. Tanto al látex que produce el tronco, como al aceite de la semilla se le atribuyen propiedades medicinales que según señalan, curan una serie de enfermedades de la piel, también se le conoce a este látex como bálsamo de María. Del *Calophyllum lanigerum* se ha aislado una cumarina (+) - Calanolida A, la cual ha demostrado en estudios in vitro, su actividad frente al HIV-1, incluso para cepas resistentes al AZT y otros inhibidores de la transcriptasa inversa una vez superadas las dificultades de aprovisionamiento de dicha molécula, pues este isómero es el activo.

Los laboratorios MediChem Pharmaceuticals y el Estado de Sarawak en Malasia han iniciado el desarrollo de un ensayo clínico para evaluar sus posibilidades de utilización en enfermos de SIDA<sup>1</sup>. Asimismo, se ha reportado el efecto antiviral y antitumoral del extracto de hojas y corteza<sup>3</sup>.

Figura 1. *Calophyllum brasiliense* o Lagarto Caspi.



En la actualidad, encontramos numerosas especies de plantas sudamericanas que tienen actividad hipoglicemiante, tales como *Epidendrum mosenii*, *Marrubium vulgare*, *Rubus imperialis* y *Wedelia paludosa*, que disminuyen los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas y las especies *Bauhinia candicans*, *Galega officinalis*, *Morus alba* y *Rubus ulmifolius*, que presentan actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes inducida químicamente. Asimismo, se ha demostrado actividad hipoglicemiante en las hojas de *Smallantus sonchifolius* y de las raíces de *Rubus imperialis*<sup>1</sup>. Existen principios activos con esta actividad, como son el bakychiol, aislado a partir de *Otholobium pubescens*, que disminuye los niveles de glucosa en ratones, de forma dosis dependiente, o los glucósidos, Miriacitrinal y Miriafenona B, aislados del extracto de acetato de etilo de las hojas de *Myrcia multiflora*, que tienen una potente actividad inhibidora de la aldosa reductasa y alfa-glucosidasa. El achiote, la albahaca morada, la pasuchaca, el romero, el pan de árbol, la abuta y el cuti-cuti, también presentan un buen efecto hipoglicemiante.<sup>1,4</sup>

En una revisión del Annual Reports of Medicinal Chemistry, que contiene los fármacos aprobados por la FDA en el

período 1983-1994, en lo referente a nuevos antibióticos, de un total de 64 nuevas moléculas, 50 tienen un origen natural, 6 de ellas sin ninguna manipulación, y 44 modificadas por semisíntesis. Es decir, un 78 % son de origen natural<sup>1</sup>.

Pocas especies han sido sometidas a algún tipo de estudio químico, y en menor medida, a ensayos farmacológicos y, además, es preciso tener en cuenta que muchos estudios han sido realizados en otro tiempo y, por tanto, en ausencia de los conocimientos y tecnologías actuales, teniendo en cuenta además que para el mantenimiento y supervivencia de la fitoterapia, es necesario que los fitomedicamentos estén avalados con estrictos controles de calidad, que garanticen seguridad y eficacia.

El páncreas endocrino contiene cuatro tipos de células agrupadas en los islotes de Langerhans: las células  $\beta$ , secretoras de insulina; las células  $\alpha$ , que liberan glucagón; las células  $\delta$ , secretoras de somatostatina y las células PP, secretoras del polipéptido pancreático. Las células  $\beta$  secretan también amilina, polipéptido que antagoniza las acciones de la insulina<sup>5</sup>.

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno del metabolismo hidrocarbonado, caracterizado por hiperglicemia crónica, aunque también afecta el metabolismo lipídico y proteico. En su fisiopatología subyace un déficit en la secreción y/o la actividad de la insulina, que puede estar condicionado, tanto por factores genéticos como por diversas circunstancias particulares de cada paciente: autoinmunidad, obesidad, gestación, infecciones, tóxicos, etc. Los trastornos metabólicos de la DM predisponen al desarrollo de complicaciones vasculares específicas (microangiopatía: retinopatía, nefropatía y neuropatía) e inespecíficas (macroangiopatía, arteriopatía, cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares), conocidas también como complicaciones metadiabéticas y que son las que determinan la elevada morbimortalidad asociada a la enfermedad<sup>5</sup>.

La American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) propusieron en 1997 y 1999 una nueva clasificación de la DM. Así en la DM de tipo I (que representa el 5-8% de los casos) hay una destrucción de las células beta del páncreas, que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. La DM de tipo 2 agrupa los casos con mayor prevalencia (90%) y su fisiopatología puede fluctuar desde una insulinoresistencia predominante (con escasa deficiencia de insulina) hasta un auténtico defecto secretor de la hormona con insulinoresistencia relativa. Las restantes causas de diabetes representan menos del 5%.

En el tratamiento de la DM deben considerarse la dieta, el ejercicio físico, fármacos (Insulina, sulfonilúreas, análogos de meglitinidas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasas

y tiazolidindionas (glitazonas) y el autocontrol. No se ha considerado por la medicina occidental el uso de extractos de plantas medicinales para el control de DM.

Entre los fármacos más usados están las sulfonilúreas (glibenclamida, glimepirida, etc) las cuales estimulan la secreción de insulina, mediante el bloqueo de canales  $K_{ATP}$  en la célula  $\beta$ -pancreáticas (sólo serán eficaces si dichas células conservan sus funciones) que pueden causar hipoglucemia. Los análogos de meglitinidas (repaglinida), también estimulan la secreción de insulina en las células  $\beta$ , restaurando la primera fase del proceso secretor. Su acción comienza rápidamente, y evitan la hiperglucemia postprandial. Las biguanidinas (metformina) disminuyen los niveles de glucosa plasmática por acciones extrapancreáticas, reducen la gluconeogénesis hepática, al inhibir la actividad de la fosfoenolpiruvato-carboxicinasa y fructosa 1,2-bifosfatasa, y en menor grado, la glucogenolisis, potencian los efectos de la insulina en los tejidos periféricos (adiposo y muscular), además de disminuir la absorción de glucosa a nivel intestinal. Por su efecto anorexígeno, son útiles en pacientes obesos. Suelen asociarse a otros hipoglucemiantes (sulfonilúreas)<sup>5</sup>

En la diabetes mellitus hay un aumento en la degradación de glucógeno hepático, de lipólisis, de triglicéridos almacenados en el tejido graso y de la degradación de proteínas en el músculo, acciones que causan el aumento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos en la sangre, respectivamente. El hígado convierte aminoácidos en glucosa y glucosa en ácidos grasos. A estas acciones, se suma el incremento de los niveles de glucagón, que contrarresta la acción de la insulina y la lipólisis inducida por catecolaminas, el cortisol y la hormona de crecimiento. En estas condiciones, ocurren glucogenólisis, gluconeogénesis, cetogénesis con cetonemia y acidosis y aumento en la producción de úrea y amonio.

Adicionalmente, la deficiencia de insulina reduce la transcripción de la lipoproteína lipasa endotelial, lo que se asocia a hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La hiperglucemia induce a la formación de productos glicosilados en los tejidos. Estas macromoléculas desencadenan un proceso proliferativo, que aumenta la matriz vascular y contribuyen a la aparición de la mayoría de complicaciones de la enfermedad: aterosclerosis, glomeruloesclerosis intercapilar, etc, ulceración y gangrena de las extremidades. La hemoglobina se glicosila en el aminoácido terminal valina y forma la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que se expresa como porcentaje. En términos prácticos y dado que la HbA1c glicosilada refleja una concentración promedio de vida de éste, 6% de HbA1c glicosilada presenta una concentración promedio de 120 mg/dL de glucosa sanguínea mantenida durante los últimos tres meses. La evidencia señala que por cada 1% de incremento o decremento del porcentaje reportado de

HbA1c glicosilada, la glucemia se mantuvo con un valor mayor o menor de 35 mg/dL, respectivamente<sup>6</sup>.

En el presente trabajo, evaluamos el efecto hipoglicemiante del extracto atomizado de las hojas de *calophyllum brasiliense*, "lagarto caspi" en ratas hiperglicémicas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Los animales utilizados fueron 60 ratas machos con un peso comprendido entre 250 - 300 gr. , obtenidos en el INS, los cuales fueron acondicionados en las instalaciones del Bioterio de la Facultad de Medicina de la USMP a una temperatura de 22 °C, con una humedad promedio de 30 - 70%, manteniéndolos con libre acceso al agua y alimentos.

Los animales fueron divididos en 6 grupos de 10, que recibía cada uno por vía oral las siguientes sustancias:

- Grupo A: Grupo Control negativo, agua destilada, 10 ml/Kg.
- Grupo B: Grupo control positivo, Glibenclamide o Gliburide, 10 mg/Kg.
- Grupo C: Extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense*, 250 mg/Kg.
- Grupo D: Extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense*, 500 mg/Kg.
- Grupo E: Extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense*, 1000 mg/Kg.
- Grupo F: Extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense*, 1500 mg/Kg.

La diabetes experimental fue inducida con una aplicación intraperitoneal de 100 mg/kg de estreptozotocina (STZ). El efecto hipoglicemiante fue evaluado en ratas hiperglicémicas con niveles de glucosa superiores a 300 mg/dL. Luego de la administración de las sustancias en estudio, se determinó los niveles de glucosa sanguínea a las 1, 2, 3 y 4 horas posteriores, mediante tiras reactivas de glucosa, utilizando un glucómetro de marca Acucheck® Active (7,8 y 9)<sup>7</sup>.

El extracto atomizado fue fraccionado posteriormente con una serie de disolventes de diferente polaridad, a fin de elucidar algunos principios activos y analizarlos por una serie de técnicas cromatográficas y espectroscópicas, RMNH<sup>1</sup> y RMNC, realizados en los laboratorios del Departamento de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca- España.

El RMNH<sup>1</sup> se registró en un espectrómetro Bruker AC-200 (200 MHz), utilizando TMS como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico se expresaron en ppm y los de las constantes de acoplamiento en Hz. El RMNC<sup>13</sup>

se registró en un espectrómetro Bruker AC-200 (50,3 MHz), utilizando TMS como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico se expresaron en ppm. Los espectros de masas se realizaron en un cromatógrafo de Gases acoplado a un espectrómetro de masas (GC-EM) HEWLETT PACKARD 5890 series II, con potencial de ionización de 70 eV. Los resultados se expresaron como relación m/z. Columna SPB-1 de dimetilsilicona de 12 metros de longitud, 0,2 mm de diámetro interno, con un espesor de pared de 0,33 um. Las condiciones experimentales utilizadas fueron las siguientes: una vez inyectada la muestra, el detector se mantuvo a 100° C durante 5 minutos y después se programó un gradiente de 5°C/minuto, hasta alcanzar la temperatura máxima de 300 °C, temperatura la cual se mantuvo durante 10 minutos. La librería utilizada fue la base de datos Wiley 275.

Las técnicas cromatográficas utilizadas fueron cromatografía en capa fina (CCF), para lo cual utilizamos láminas de aluminio prefabricadas POLYCHROM de 0,25 mm de espesor, con recubrimientos de gel de sílice con indicador fluorescente UV 254. Para el revelado se pulverizó con una disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, calentando a 110 °C durante unos minutos u observándolas directamente en una lámpara UV254.

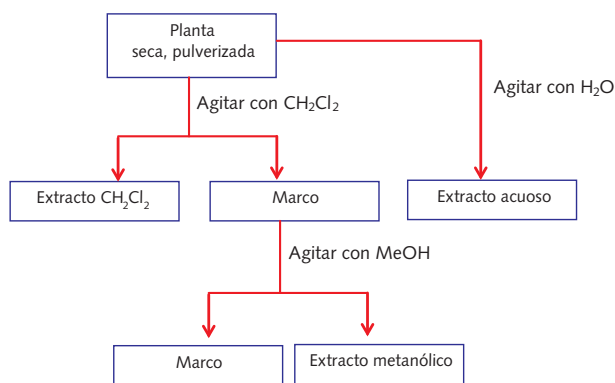
Para la cromatografía en columna, se utilizó el gel de sílice Merck 0,063 a 0,200 mm de diámetro normalmente en proporción 50-60 g de sílice por gramo de sustancia a fraccionar por cromatografía. Para la cromatografía de Flash se utilizó gel de sílice Merck 60 (00.040-0,063 mm) normalmente, en proporción 50-60g de sílice por gramo de sustancia a fraccionar por cromatografía. Cromatografía de Exclusión se utilizó sephadex LH 20, FLUKA (25-100 um) normalmente en proporción 100 g de sephadex por gramo de sustancias a fraccionar por cromatografía.

En la extracción de principios activos, es importante que durante la extracción de moléculas de un material vegetal, debamos secar y pulverizar el material, teniendo cuidado que durante el proceso de molido, éste no se caliente demasiado. Debemos evitar secar el material vegetal con luz solar directa, pues algunos compuestos podrían degradarse. También es importante eliminar todos los líquenes u otros parásitos, cuando se trabaja con cortezas. En el caso de raíces, un lavado preliminar con agua remueve todas las trazas de tierra. De ser posible, la mejor solución para pedazos grandes (como raíces) consiste en pasarlas por nitrógeno líquido antes de introducir las en el molino. El nitrógeno líquido disminuye la temperatura durante esta operación y evita la descomposición de los compuestos termolábiles<sup>3</sup>.

El procedimiento más común para la extracción de principios activos es la que se muestra en la figura 2.<sup>8</sup>



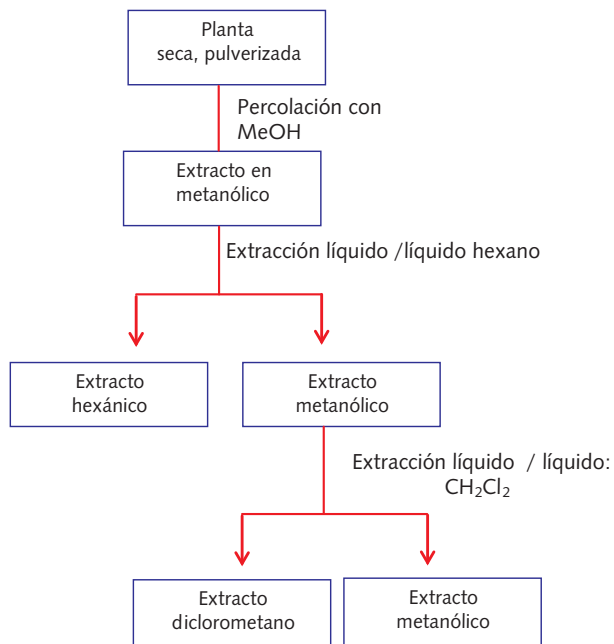
**Figura 2.**  
Esquema seguido en la preparación de los extractos.  
Procedimiento para obtener extractos vegetales por  
agitación mecánica.



Fuente: Hostettman K, Marson A, Ferreira E. 2008. Manual de Estrategias para el aislamiento de productos naturales bioactivos.

Aunque los métodos más comunes de extracción consisten en revolver o utilizar agitación mecánica, también es posible hacerlo con percolación o incluso por extracción presurizada de sólido a líquido, como se muestra en la figura 3.

**Figura 3.**



Fuente: Kurt Hostettman Mahabir Gupta, Andrew Marson, Emerson Ferreira Quiroz. 2008. Manual de Estrategias para el aislamiento de productos naturales bioactivos.

En la Tabla N° 1 se presenta una serie de disolventes utilizados para la separación de productos naturales por cromatografía líquida al vacío (VLC).

**Tabla 1.**  
Disolventes utilizados en cromatografía líquida al vacío.

Disolvente	Fase estacionaria	Clase de compuesto
Acetato de etilo-hexano	Gel de sílice	Diterpenos Limonoides Xantonas
Benceno-diclorometano-hexano	Gel de sílice	Xantonas
Acetona-diclorometano	Gel de sílice	Diterpenos
Diclorometano-metanol	Gel de sílice	Kavalactonas
Éter etílico-hexano-metanol	Gel de sílice	Fenoles alquilados
Cloroformo-metanol	Gel de sílice	Secoirídoles
Acetato de etilo-cloroformo-metanol	Gel de sílice	Policacétidos
Acetato de etilo-acetona-diclorometano-hexano	Florisil	Iridoides
Cloroformo-metanol-tolueno	Alúmina 60H	Alcaloides
Diclorometano-metanol	Diol	Alcaloides de guanidina
t-butil metil éter-hexano	Ciano	Acetilén alcohol
Agua acidificada-metanol	Fase inversa	Isobenzofuranonas
Agua-metanol	RP-18	Saponinas
Agua-metanol	Poliamida	Glicósidos flavonoides

Fuente: Hostettman K, Marson A, Ferreira E. Manual de Estrategias para el aislamiento de productos naturales bioactivos. 2008.

El sistema acoplado HPLC-RMN permite que una vez eluidos los compuestos del sistema cromatográfico, se identifiquen en función de sus espectros de RMN<sup>1</sup>.

El RMN de impulsos o FT-RMN (equipo de transformada de Fourier), lleva a cabo no sólo la identificación de sustancias, sino también realiza análisis cuantitativo de éstos con una gran precisión y con una ventaja importante, ya que el RMN es una técnica no destructiva, por lo que una vez obtenida la información deseada se pueden utilizar las muestras para realizar otros análisis<sup>1</sup>.

## RESULTADOS

Los valores de los niveles de glicemia y las variaciones por acción de las sustancias utilizadas, están consignados en las tablas 2, 3 y 4. Podemos apreciar que todos los promedios de los valores basales están por encima de 478 mg/dL., condición indispensable para el desarrollo del estudio, fue que la glicemia, en todos los casos, fuera superior a 300 mg/dL. Asimismo, vemos que la glicemia, en el grupo control negativo, se mantuvo con los mismos valores durante las cuatro horas evaluadas. Con la Glibenclamida y los extractos de Lagarto caspi, la glicemia descendió a partir de la primera hora y el descenso continuó durante el tiempo de evaluación. Observamos también que el efecto hipoglicemiante de los extractos de Lagarto caspi, es semejante al de la glibenclamida, superándola a la dosis de 1000 mg/kg, que fue la que produjo el mayor efecto hipoglicemiante (Figura 4 y 5).

En la figura 4, apreciamos que el comportamiento del extracto de *Calophyllum brasiliense*, a las dosis de 1000 mg/kg, fue semejante al de la glibenclamida hasta las dos horas. A partir de este momento, el efecto hipoglicemiante del Lagarto caspi, supera al de la glibenclamida, aumentando la pendiente de caída de la glicemia. Igualmente, vemos que el efecto hipoglicemiante se mantuvo las cuatro horas de duración de la evaluación, con tendencia a seguir descendiendo.

En la figura 5, observamos que la eficacia de Lagarto caspi para disminuir la glicemia de las ratas diabéticas, es superior al de la glibenclamida, a partir de la primera hora posterior a su administración, la dosis más eficaz fue de 1000 mg/kg.

Figura 4.  
Efecto hipoglicemiante del extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense*.



Tabla 2.  
Promedios de glicemia, según grupo de tratamiento por tiempo (horas).

Grupo de tratamiento	Dosis	Tiempo				
		Basal mg/dL	1H	2H	3H	4H
Agua destilada	10ml/Kg	598	600	600	600	600
Glibenclamida ó Gliburida	10 mg/Kg	539.5	462	407	428	392
Lagarto 250	250 mg/Kg	600	600	536	468	447
Lagarto 500	500 mg/Kg	597	575	507	471	469
Lagarto 1000	1000 mg/Kg	493.6	428	342	297	289
Lagarto 1500	1500mg/Kg	478	440	430	407	365

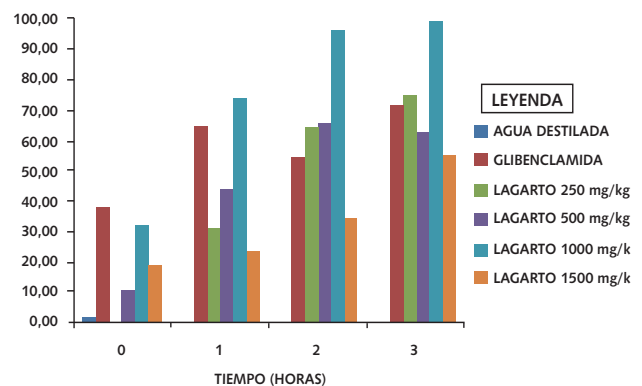
Tabla 4.  
Variación porcentual de la glicemia, según grupo de tratamiento por tiempo (horas).

Grupo de tratamiento	Dosis	Tiempo				
		Basal	1H	2H	3H	4H
Agua destilada	10 ml/Kg	598 (100)	100.3	100.3	100.3	100.3
Glibenclamida ó Gliburide SIGMA	10 mg/Kg	539.5 (100)	85.6	75.4	79.3	72.3
Lagarto caspi 250	250 mg/Kg	600 (100)	100	89.3	78	74.5
Lagarto caspi 500	500 mg/Kg	597 (100)	96.3	84.9	78.89	78.56
Lagarto caspi 1000	1000 mg/Kg	493.6 (100)	86.7	69.28	60.1	58.5
Lagarto caspi 1500	1500mg/Kg	478 (100)	92	89.95	85	76

Tabla 3.  
Disminución promedio de la glicemia, según grupo de tratamiento por tiempo (horas).

Grupo de tratamiento	Dosis	Tiempo				
		Basal	1H	2H	3H	4H
Agua destilada	10ml/Kg	598	+2	+2	+2	+2
Glibenclamida ó Gliburida SIGMA	10 mg/Kg	539.5	-77.5	-132.5	-111.5	-147.5
Lagarto 250	250 mg/Kg	600	0	-64	-132	-153
Lagarto 500	500 mg/Kg	597	-22	-90	-126	-128
Lagarto 1000	1000 mg/Kg	493.6	-65.6	-151.6	-196.6	-204.6
Lagarto 1500	1500mg/Kg	478	-38	-48	-71	-113

Figura 5.  
Eficacia en el descenso de la glicemia.



En el análisis de ANOVA, en la prueba HSD Tukey el valor de  $p$  entre el grupo agua destilada y la dosis de 500mg/kg de peso del extracto de lagarto fue de  $p < 0.05$ . Asimismo, para la dosis de 1000 y 1500 mg/Kg fue de  $p < 0.01$  en comparación con el grupo control negativo.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio observamos que los extractos atomizados de *Calophyllum brasiliense*, poseen un buen efecto hipoglicémico en ratas, frente a la diabetes química producida por estreptozotocina. Las tres dosis utilizadas de los extractos de Lagarto caspi mostraron efecto hipoglicémico, y fue mayor el efecto a la dosis de 1000 mg/kg de peso, que superó al efecto de la glibenclamida. A los sesenta minutos, el efecto hipoglicémico del extracto de *Calophyllum brasiliense*, en las diferentes dosis, fue semejante al de la glibenclamida, pero fue superior a partir de las dos horas, durante todo el período de evaluación, se notó que el efecto, a la dosis de 1000 mg/Kg (100%), era mayor que el de la Glibenclamida (Gliburida).

La presencia de flavonoides en el extracto atomizado podría ser la causa del efecto hipoglicémico ya que se ha demostrado, en diversos estudios<sup>9,10,11</sup>, que los flavonoides tales como la quercetina, ejercen un buen efecto hipoglucémico, a través de la acción sobre la alfa-glucosidasa que favorece la fosforilación de la glucosa, para formar glucosa-6 fosfato, paso limitante para la glucólisis y la regulación de la glucosa sanguínea. Otros flavonoides actúan inhibiendo a la aldosa reductasa, la cual es una enzima también conocida como aldito<sup>11</sup>. Esta enzima transformaría la glucosa en sorbitol en la vía de los polioles que generaría hiperglicemia y por lo tanto diabetes en las ratas de experimentación.

Los flavonoides también tienen un potente efecto sobre la disminución del colesterol, triglicéridos y LDL, factores condicionantes del síndrome metabólico que conlleva la diabetes. El posible mecanismo de acción del *Calophyllum brasiliense* no ha sido explorado en el presente estudio. Conocemos que los antidiabéticos orales del grupo de las sulfonilúreas estimulan la producción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, mecanismo que no podríamos descartar en el presente caso, toda vez que la glibenclamida (sulfonilurea) ha demostrado efecto hipoglicémico, lo que indicaría que las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos no han sido destruidas en su totalidad<sup>9,10,11</sup>.

Igualmente, no podemos descartar la posibilidad de que el Lagarto caspi favorezca la utilización de glucosa por las célu-

las a nivel periférico, tal como lo hace la insulina, como se ha sugerido para otras plantas con acción hipoglicémica<sup>4</sup>, aspecto que tendría que ser dilucidado, determinando los niveles de insulina a nivel plasmático, lo que haremos en experimentos posteriores.

Es importante recalcar que dentro del patrimonio natural que representa nuestra biodiversidad como una importante fuente de productos naturales para el mundo, es de vital importancia la identificación de marcadores farmacológicos y/o químicos, y el aislamiento del o de los principios activos naturales, teniendo en cuenta que independientemente de cuál sea su origen, natural o sintético, o la vía de obtención del compuesto en estudio, es necesario efectuar su caracterización completa y, en ambos casos, se hace imprescindible conseguir el establecimiento completo y correcto de su estructura.

La estructura de un compuesto bioactivo constituye la base justificativa de su utilidad terapéutica y del resto de sus propiedades. Sin conocer la estructura correcta del compuesto no se puede progresar en la propuesta ni en la realización de transformaciones que puedan servir para corregir algún efecto indeseable del producto o para disminuir su toxicidad o para mejorar sus cualidades fármaco-terapéuticas. Por ello es necesario profundizar el estudio de las plantas medicinales mediante el apoyo de una política de Estado, que promueva la investigación, estableciendo nexos y favoreciendo la colaboración académica y científica de los químicos, farmacéuticos, farmacólogos y toxicólogos, a nivel nacional e internacional, para fomentar y difundir las investigaciones en química, farmacología y toxicología.

## CONCLUSIONES

El extracto atomizado de *Calophyllum brasiliense* presentó un buen efecto hipoglicémico a partir de la segunda hora, especialmente a la dosis de 1000 mg/Kg, en comparación con Glibenclamida. El efecto hipoglicémico del *Calophyllum brasiliense* tuvo una duración mayor a cuatro horas y parece ser no dosis dependiente.

## AGRADECIMIENTOS

A los doctores Arturo San Feliciano, José Luis López, Julio López de la Universidad de Salamanca, y Ricardo Reyes Chilpa, de la Universidad Autónoma de México.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2001. Plantas Medicinales y Fitoterapia. D.L M.38574-2001. España.
2. Primera Cumbre Mundial de Armonización de Medicina Tradicional, Alternativa y Complementaria, Lima, Perú, 2007. Acta Médica Peruana, abr./jun. 2008. Volumen 25 (2), 123 - 124. ISSN 1728 - 5917
3. Ibáñez L. Marcadores y efecto antitumoral, anti-VIH de las hojas y corteza de *Calophyllum brasiliense* C, "Lagarto caspi, Santa María, Bari" de las zonas de Satipo y Pucallpa. Perú Sudamérica. Revista Horizonte Médico. Volumen 7, N°2, Diciembre 2007. Pág. 63.
4. Castañeda B, Manrique R, Ibáñez L. Efecto hipoglucemiante y sobre la lipidemia de *Notholaena nivea*, "Cuti-Cuti". Horizonte Médico. Vol. 4, Pág. 9-22.
5. Velásquez. 2005. Farmacología Básica y Clínica Editorial Panamericana. 17ª Edición. ISBN: 84-7903-722-9. Pag 615-616. 631.
6. Mendoza N. 2008. Farmacología Médica. Editorial Panamericana. UNAM.
7. CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Manual de técnicas de Investigación. 1995.
8. Hostettman K, Marson A, Ferreira E. 2008. Manual de Estrategias para el aislamiento de productos naturales bioactivos Convenio Andrés Bello. ISB: 978-958-698-210-8.
9. Academia Peruana de la Salud. Historia de la Salud en el Perú. Volumen 17. Plantas medicinales (1ª parte). 2006.
10. Academia Peruana de la Salud. Historia de la Salud en el Perú. Volumen 18. Plantas medicinales (2ª parte). 2006.
11. Eid H, Martineau L, Saleem A and cols. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *vaccinium vitis-idaea*. natural health products and metabolic diseases laboratory, department of Pharmacology, Université de Montréal, Montreal, Que. H3C 3J7, Canada.