

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico  
de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en  
ratas con diabetes tipo 1 y 2**

**TESIS**

para optar al grado académico de Magíster en Farmacología con mención  
en Farmacología Experimental

**AUTOR**

**Nesquen José Tasayco Yataco**

**Lima Perú**

**2007**

**ASESOR:**

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo

## **DEDICATORIAS**

A mi esposa Lia Lissette y mis hijos Mitzel y Yamilet por ser mi compañía y estímulo para seguir adelante.

A mi Asesor Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo por su incondicional apoyo, permanente estímulo y acertados consejos.

A mis Padres Ana y José y mis hermanos Marleni, Edher, Maricela y Daniela por su enseñanza en mi formación como persona y por el apoyo brindado.

A mi suegro Miguel por el apoyo brindado en el presente trabajo

# AGRADECIMIENTOS

A mi asesor:

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo por su asesoría y orientación permanente durante el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Al presidente y miembros del jurado examinador y calificador:

Presidente Dr. Pedro Cotillo Zegarra

Miembros Dr. José Ernesto Ráez Gonzales  
Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo  
Mg. Luis Alberto Rojas Ríos  
Mg. Américo Castro Luna

Por su apoyo y tiempo dedicado a las correcciones del presente trabajo.

# INDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	
SUMMARY	
I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- MARCO TEÓRICO	2
2.1.- <i>Smilax sonchifolius</i> (yacón)	2
2.1.1.-Composición química y propiedades de la raíz de yacón	3
2.1.2.-Composición química y propiedades de las hojas de yacón	3
2.2.- Diabetes mellitus	5
2.2.1.-Clasificación de Diabetes mellitus	6
2.2.2.-Diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente	7
2.2.3.-Diabetes mellitus tipo 2 o insulino no dependiente	8
2.2.4.-Complicaciones de la diabetes mellitus	13
III.- MATERIALES Y MÉTODOS	14
3.1.- Materiales	
3.1.1.-Material biológico	14
3.1.2.-Material farmacológico	14
3.1.3.-Material en general	14
3.1.4.-Equipos	14
3.1.5.-Reactivos	15
3.2.- Descripción del estudio	15
3.3.- Metodología experimental	15
3.3.1.-Preparación del extracto	15
3.3.2.-Ensayo experimental en ratas con diabetes mellitus tipo 1	16
3.3.2.1.-Inducción de diabetes mellitus tipo 1 a ratas	16
3.3.2.2.-Diseño experimental de diabetes mellitus tipo 1	16
3.3.2.3.-Determinación de glucosa en sangre de ratas	16
3.3.2.4.-Determinación de insulina en sangre de ratas	17
3.3.3.-Ensayo experimental en ratas con diabetes mellitus tipo 2	17
3.3.3.1.-Inducción de diabetes mellitus tipo 2 a ratas	17
3.3.3.2.-Diseño experimental de diabetes mellitus tipo 2	17
3.3.3.3.-Determinación de glucosa en sangre de ratas	18
3.3.3.4.-Determinación de efectos adversos a nivel bioquímico y Hematológico	18
3.4.- Análisis estadístico	19
IV.- RESULTADOS	20
V.- DISCUSIÓN	39
VI.- CONCLUSIONES	44
VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
VIII.- ANEXOS	53

## **INDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1.- Raíz reservante del yacón	2
FIGURA 2.- Efecto de la insulina en la homeostasis energética	6
FIGURA 3.- Tipos de insulina	8
FIGURA 4.- Tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2	10
FIGURA 5.- Hipoglucemiantes orales	11
FIGURA 6.- Indicaciones de terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2	12

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1.- Grupos de trabajo del diseño experimental de la diabetes Mellitus tipo 1	16
TABLA 2.- Grupos de trabajo del diseño experimental de la diabetes Mellitus tipo 2	17
TABLA 3.- Concentración media de glucosa (mg/dL) y error estándar En sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por Aloxano en el modelo de diabetes mellitus tipo 1	24
TABLA 4.- Concentración media de insulina (uU/mL) y error estándar En sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por Aloxano en el modelo de diabetes mellitus tipo 1	26
TABLA 5.- Concentración media de glucosa (mg/dL) y error estándar En sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por Aloxano en el modelo de diabetes mellitus tipo 2	27
TABLA 6.- Concentración media y error estándar de variables bioquímicas En sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por Aloxano en el modelo de diabetes mellitus tipo 2.	30
TABLA 7.- Concentración media y error estándar de variables hematológicas En sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por Aloxano en el modelo de diabetes mellitus tipo 2.	35

## RESUMEN

El *Smallantus sonchifolius* (yacón) es una planta natural de la región andina, utilizada popularmente para el control de la diabetes mellitus. Los objetivos del presente estudio fueron; demostrar que el extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallantus sonchifolius* (yacón) presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 2, determinar su probable mecanismo de acción y dosis efectiva; demostrar que no presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 1; determinar sus posibles efectos adversos sobre variables bioquímicas y hematológicas en ratas con diabetes mellitus tipo 2. Para el estudio de diabetes mellitus tipo 1 se usaron 45 ratas machos, se determinaron los niveles de glucosa e insulina en sangre. Para el estudio de diabetes mellitus tipo 2 se usaron 24 ratas machos, se determinaron los niveles de glucosa en sangre, los efectos adversos a nivel bioquímico y hematológico. Los resultados, en la diabetes mellitus tipo 1 no hubo variación significativa de los niveles de glucosa en sangre ( $p > 0.05$ ), los niveles de insulina aumentaron significativamente ( $p < 0.05$ ). En la diabetes mellitus tipo 2 los grupos de yacón y glibenclamida disminuyeron significativamente los niveles de glucosa ( $p < 0.001$ ); los estudios de efectos adversos a nivel bioquímico no existe diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) y, a nivel hematológico los niveles de hematíes, hemoglobina y hematocrito disminuyeron significativamente en el grupo del yacón ( $p < 0.05$ ). Conclusiones; el extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallantus sonchifolius* (yacón) presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 2, su probable mecanismo de acción es por que mejoran las concentraciones de insulina en sangre, la dosis efectiva es entre 500 y 1000 mg/Kg de peso corporal, no presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 1, no presenta efectos adversos significativos.

**Palabras Clave:** Yacón, *Smallanthus sonchifolius*, Diabetes mellitus, Aloxano.



## SUMMARY

The *Smallanthus sonchifolius* (yacón) is a natural plant of the Andean region, popularly it is used for the control of diabetes mellitus. The aims of this present study were the following: to prove that the hydroalcoholic extract 10% (p/v) of the *Smallanthus sonchifolius*' leaves presents hypoglycemic activity in rats with diabetes mellitus type 2, moreover to determine its probable mechanism of action and its effective dose, furthermore to prove that the hydroalcoholic extract 10% (p/v) doesn't present any hypoglycemic activity in rats with diabetes mellitus type 1, finally, another aim of this study was to determine its potentially adverse effects on biochemical and hematological variables in rats with diabetes mellitus type 2. For the study of diabetes mellitus type 1 were used 45 male rats, as a result it was determined the levels of glucose and insulin in the blood. Then for the study of diabetes mellitus type 2 were used 24 male rats, as a consequence it was determined the levels of blood glucose and the adverse effects at the biochemical and hematological. The results were the following in diabetes mellitus type 1 there was no significant variation in levels of blood glucose ( $p>0.05$ ), but the level of insulin had a significant increasing ( $p<0.05$ ). And in type 2 diabetes mellitus group yacón and glibenclamide decreased significantly the level of glucose ( $p<0.001$ ), studies of adverse effects on biochemical level there is no significant difference ( $p>0.05$ ) and at blood levels of red blood cells, hemoglobin and hematocrit levels decreased significantly in the group's yacón ( $p<0.05$ ). In conclusión, the hydroalcoholic extract 10% of the *Smallanthus sonchifolius* presents hypoglycemic activity in rats with diabetes mellitus type 2, and its probable mechanism of action is by enhancing insulin concentrations in blood; moreover its effective dose is between 500 and 1000 mg/Kg body weight, however the hydroalcoholic extract doesn't present hypoglycemic activity in rat with diabetes mellitus type 1, and it doesn't present significant adverse effects.

**Key word:** Yacón, *Smallanthus sonchifolius*, Diabetes mellitus, Aloxano.

## I.- INTRODUCCIÓN

El *Smallanthus sochifolius* (yacón) es una planta perenne, herbácea, pertenece a la familia Asteraceae, se distribuye ampliamente en las regiones andinas, comprendiendo a Venezuela, Colombia, Perú, Bolivia hasta Argentina (Seminario y col. 2003)<sup>1</sup>. Su cultivo está en aumento debido a que se ha postulado que sus raíces y sus hojas tienen efecto sobre la salud humana, en especial sobre la diabetes mellitus (Manrique y col. 2003)<sup>2</sup> propiedades que han convertido al yacón en un recurso importante para las personas que padecen diabetes.

Estudios preliminares han demostrado que las hojas de yacón reducen los niveles de glucosa en ratas experimentalmente diabéticas, mantienen la capacidad filtrante de los riñones (Aybar et al. 2001)<sup>3</sup> y no alteran los niveles normales de glucosa plasmática (Volpato et al. 1997)<sup>4</sup> por otro lado en un estudio preliminar clínico demostraron que las raíces tienen actividad hipoglucemiante (Mayta y col. 2001)<sup>5</sup>. Debido a estos antecedentes y otros estudios relacionados a su composición despertó el interés del presente estudio, el cual está orientado a encontrar evidencias sobre el uso seguro de extractos hidroalcohólicos de hojas de yacón al evaluar su actividad hipoglucemiante en modelos de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en ratas y sus posibles efectos adversos que pudiera presentar.

Los objetivos del presente estudio fueron demostrar que el extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallanthus sochifolius* (yacón) presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 2, determinar su posible mecanismo de acción y dosis efectiva; demostrar que no presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 1; determinar sus posibles efectos adversos sobre variables bioquímicas en ratas con diabetes mellitus tipo 2; observar si modifican los valores de hemáties, hemoglobina, hematocrito y fórmula leucocitaria en ratas con diabetes mellitus tipo 2.

## II.- MARCO TEÓRICO

### 2.1.- *Smallanthus sochifolius* (yacón).

El yacón es una especie de la familia Asteraceae y su nombre científico es *Smallanthus sochifolius* (Poepp) Rob (Robinson 1978)<sup>6</sup>. La planta del yacón es herbácea perenne, mide de 1 a 2.5 metros de alto. Las hojas son opuestas, de lámina triangular, de base trunca, hastada o cordada (acorazonada), hasta la floración en cada tallo se producen entre 13 a 16 pares de hojas, después de la floración la planta sólo produce hojas pequeñas. Los tallos son cilíndricos, pilosos y huecos, de color verde a púrpura. El yacón tiene 2 tipos de raíces: Fibrosas y Reservantes, las raíces fibrosas son muy delgadas y su función es la fijación de la planta al suelo y la absorción de agua y nutrientes. Las raíces reservantes son engrosadas, fusiformes y ovadas, de color blanco, crema o púrpura principalmente (Seminario y col. 2003)<sup>1</sup>. Ver figura 1.



Figura 1.- Raíz reservante del yacón

El yacón ha demostrado ser un cultivo con bastante adaptación, se puede sembrar en varios lugares de la costa y la selva del Perú, las zonas de cultivos más destacados son: Cajamarca, Puno, Oxapampa, Huanuco, Ancash y Junín (Seminario y col. 2003)<sup>1</sup>.

### **2.1.1.- Composición química y propiedades de la raíz de yacón.**

Estudios realizados revelan que, entre el 83 y 90% del peso fresco de las raíces es agua, los carbohidratos representan alrededor del 90% del peso seco de las raíces cosechadas, de las cuales entre 50 y 70% son fructooligosacáridos (FOS), el resto de carbohidratos lo conforman la sacarosa, fructosa y glucosa (Ohyama et al. 1990, Asami et al. 1991, Hermann et al. 1999, Alvarez y col. 2004)<sup>7,8,9,10</sup>. Las raíces reservante acumulan, además, Potasio, compuestos polifenólicos derivados del ácido cafeico, sustancias antioxidantes como ácido clorogénico y triptófano y varios fitoalexinas con actividad fungicida (Takenaka et al. 2003)<sup>11</sup>, el contenido de proteínas y vitaminas es bastante bajo. La mejor época de coleccionar la raíz es entre los 31 y 35 semanas después de la siembra, porque se obtiene mayor cantidad y concentración de fructooligosacárido (Alvarez y col. 2004)<sup>10</sup>.

El yacón tiene sólo como componente principal al fructooligosacárido (FOS) (Goto et al. 1995, Ohyama et al. 1990)<sup>12,7</sup> un tipo particular de azúcares de baja digestibilidad que aportan pocas calorías al organismo y pueden ser consumidas por diabéticos porque no elevan el nivel de glucosa en la sangre y podrían presentar una excelente alternativa en el diseño de dietas hipocalóricas (Manrique y col. 2003, Seminario y col. 2003)<sup>2,1</sup>.

### **2.1.2.- Composición química y propiedades de las hojas de yacón.**

Estudios realizados revelan la presencia de triterpenos, esteróides, flavonoides, sesquiterpenos y lactosas (Cohelo et al. 2002, Inoue et al 1995, Daòková y col. 2001)<sup>13,14,15</sup>. Además se ha aislado un flavonoide 3,5,7- trihidroxi 3,4-dimetoxiflavona que tiene actividad inhibitoria de producción de aflatoxina B1 por el hongo *Aspergillus flavus* (González y col. 2003)<sup>16</sup>. Se ha descrito que las hojas poseen dos tipos de barreras que las previenen del ataque de plagas y enfermedades. La primera barrera es de tipo mecánico y está formada por una espesa capa de pelos que dificulta la adhesión de los insectos en la superficie. La segunda barrera es de tipo químico y está conformado por la presencia de unas

glándulas especiales que contienen algún tipo de sustancias tóxicas (Grau y col. 2001)<sup>17</sup>.

La cosecha de las hojas se puede empezar entre los 2 y 2.5 meses después de la siembra o cuando las plantas tienen entre 4 a 5 pares de hojas. Es importante cosechar las hojas cuando han llegado a la madures porque es el momento en que alcanzan el máximo peso seco, un indicador de que las hojas están maduras es cuando los pecíolos con el tallo forman un ángulo aproximadamente recto. El secado de las hojas se puede realizar al medio ambiente siempre cuando la humedad relativa sea baja (Seminario y col. 2003)<sup>1</sup>, también se puede realizar en hornos secadores, la temperatura adecuada es 60 °C. El contenido de humedad de las hojas secas deben ser de alrededor de 5% labores siguientes al secado son el molido, el tamizado y el envasado en papel filtro las cuales son consumidas en infusión para el tratamiento de la diabetes (Espinosa y col. 2001)<sup>18</sup>.

## **2.2.-DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus es un trastorno heterogéneo definido por la presencia de hiperglucemia. La hiperglucemia en todos los casos se debe a una deficiencia funcional de acción de la insulina. La acción deficiente de la insulina puede deberse a una disminución de su secreción por las células beta del páncreas, una reducción en la respuesta de tejidos blanco a la insulina (resistencia a la insulina), o un aumento en las hormonas contrareguladoras que se oponen a los efectos de la insulina (Mcphee y col. 2000)<sup>19</sup>.

La insulina es una hormona proteica segregada, en el hombre y los mamíferos, por las células beta de los islotes de Langerhans (Villavicencio 1995)<sup>20</sup> se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes por las células (Davis y col. 2003)<sup>21</sup> su estructura molecular está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: alfa con 21 aminoácidos y beta con 30 aminoácidos unidos por puentes disulfuro (Rodríguez 2003)<sup>22</sup>. La liberación de insulina a la sangre para ejercer su acción endocrina se produce principalmente como respuesta al aumento de glucosa en la circulación. Su concentración en sangre es de 0.4 ng/ml. Después de comidas ricas en carbohidratos, esta cifra puede aumentar 3 a 4 veces, la vida media de la insulina en sangre es de 3 a 4 minutos. Diariamente el páncreas segrega a la sangre 1 a 2 mg de insulina (Villavicencio 1995)<sup>20</sup>.

La insulina ejerce sus efectos al enlazarse a receptores de insulina presentes en las superficies de las células blancos. Hay receptores de insulina en hígado, músculo y grasa que son los tejidos clásicos sensibles a la insulina responsable de la homeostasis del combustible (Salido y col. 2001, Le Marchand-Brustel 1999)<sup>23,24</sup>.

La insulina tiene numerosos efectos sobre el metabolismo energético en estos tejidos, su efecto global es la utilización coordinada de la glucosa, el almacenamiento de glucógeno, el almacenamiento de ácidos grasos y la síntesis

de proteínas. Ver figura 2.

**Figura 2:** Efecto de la insulina en la homeostasis energética.

Carbohidratos	Aumenta el transporte de glucosa Aumenta la síntesis de glucógeno Aumenta la glucólisis Inhibe la gluconeogénesis
Grasas	Aumenta la actividad de la lipoproteínlipasa Aumenta el almacenamiento de grasa en los adipositos Inhibe la lipólisis (lipasa sensible a la hormona) Aumenta la síntesis hepática de lipoproteínas Inhibe la oxidación de ácidos grasos
Proteínas	Aumenta la síntesis de proteínas Aumenta el transporte de aminoácidos

Fuente: Page y col 1998<sup>25</sup>. Farmacología integrada. 1998.

### **2.2.1.-CLASIFICACIÓN DE DIABETES MELLITUS**

La clasificación clásica de la diabetes incluye dos grandes tipos: diabetes mellitus insulino dependientes y diabetes mellitus no insulino dependientes. Sin embargo, actualmente se han acumulado nuevos conocimientos en los que se han identificado defectos a nivel de células, tejidos o funciones que están relacionados con la expresión de la enfermedad. Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas propuestas para clasificar la diabetes mellitus. Recientemente, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han propuesto una nueva clasificación que contempla 4 grupos (American Diabetes Association 1997)<sup>26</sup>.

- a.- Diabetes mellitus tipo 1 ó Insulino dependientes.
- b.- Diabetes mellitus tipo 2 ó Insulino no dependientes.
- c.- Otro tipos específicos de diabetes
- d.- Diabetes mellitus gestacional.

Para efecto de nuestro estudio solo nos ocuparemos de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

### **2.2.2.-DIABETES MELLITUS TIPO 1 O INSULINO DEPENDIENTE**

Este tipo de diabetes es consecuencia de la destrucción de origen autoinmune de las células beta pancreáticas. La agresión autoinmune comienza años antes de que fracase la secreción de insulina, de tal modo que cuando se diagnostica la diabetes mellitus, las células beta están dañadas de forma irreversible (Page y col. 1998)<sup>25</sup>.

Este tipo de diabetes afecta por lo general a individuos menores de 20 años de edad (diabetes de inicio juvenil). Los pacientes presentan después de unos cuantos días o semanas de poliurea, polidipsea y pérdida de peso, con un aumento muy notable en las concentraciones de glucosa en suero. Los cuerpos cetónicos también aumentan debido a la notable carencia de insulina, lo que suele producir una acidosis grave que pone en peligro la vida (cetoacidosis diabética) (Mcphee y col. 2000)<sup>19</sup>.

El tratamiento efectivo es sólo con la administración de insulina (Villavicencio 1995)<sup>20</sup>. Consiste en realizar el reemplazo insulínico imitando en forma dinámica la secreción pancreática por lo que tendremos que utilizar dosis basales y pre-prandiales, aplicando diferentes esquemas terapéuticos adaptadas a las necesidades de cada individuo. Los diferentes tipos de insulina (Rodríguez 2003)<sup>22</sup> se muestran en la figura 3.

El aloxano es una sustancia química capaz de provocar diabetes en animales de experimentación, esta sustancia tiene toxicidad específica para las células beta del páncreas (Mason y col. 2003)<sup>27</sup>, se ha empleado en diversos estudios para evaluar posibilidades terapéuticas, como es caso del efecto protector del *Syzygium cumini* contra diabetes inducidas por aloxano en ratas en un modelo de diabetes tipo1, efecto del *Vitis vinífera* en disfunción vascular aórtica



inducida por diabetes en ratas en un modelo de diabetes tipo 1 (Bustamante y col. 2002)<sup>28</sup>.

**Figura 3:** Tipos de Insulina

<b>TIPOS</b>	<b>INICIO</b>	<b>ACCIÓN MÁXIMA</b>	<b>ACCIÓN EFECTIVA</b>	<b>DURACIÓN MÁXIMA</b>
Ultra rápida Lispro	<0.25 horas	0.5 – 1.5	3 a 4	4 a 6
Rápida soluble cristalina	0.5 a 1	2 a 3	3 a 6	6 a 8
Intermedia NPH	2 a 4	6 a 10	10 a 16	14 a 18
Lenta	2 a 4	6 a 12	12 a 18	16 a 20
Prolongada ultra lenta	6 a 10	10 a 16	18 a 20	20 a 24
Glargina	2 a 4	No tiene	24 horas	24 horas
Mixta 70/30 70% NPH 30% rápida	0.5 a 1	Dual	10 a 16	14 a 18
Mixta 25 75% NPH 25% Lispro	2 a 4 <0.25	6 a 10 0.5 a 1.5	10 a 16 3 a 4	14 a 16 4 a 6

### **2.2.3.- DIABETES MELLITUS TIPO 2 O INSULINO NO DEPENDIENTES**

La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente que la tipo 1, se presenta más en adultos, se vincula con aumento de la resistencia a los efectos de la insulina en sus sitios de acción, así como una disminución de la secreción de insulina por el páncreas (Mcphee y col. 2000)<sup>19</sup>, no se sabe con certeza si la lesión primaria es la liberación anormal de la insulina de la célula del islote o la resistencia a la insulina.

Algunos investigadores establecen la hipótesis de que la resistencia a la insulina quizá sea la lesión primaria, lo cual produce en compensación un incremento en la secreción de insulina que por último no puede ser sostenida por el páncreas. Cuando el páncreas “se agota” y no cubre las demandas de insulina, se produce diabetes clínica. Otros sugieren que la hiperinsulinemia, un defecto primario de la célula beta, tal vez inicie el proceso patológico. Las concentraciones altas de insulina, lo que conduce a resistencia a esta hormona y a la vía común final de agotamiento de la célula beta (Mcphee y col. 2000)<sup>19</sup>.

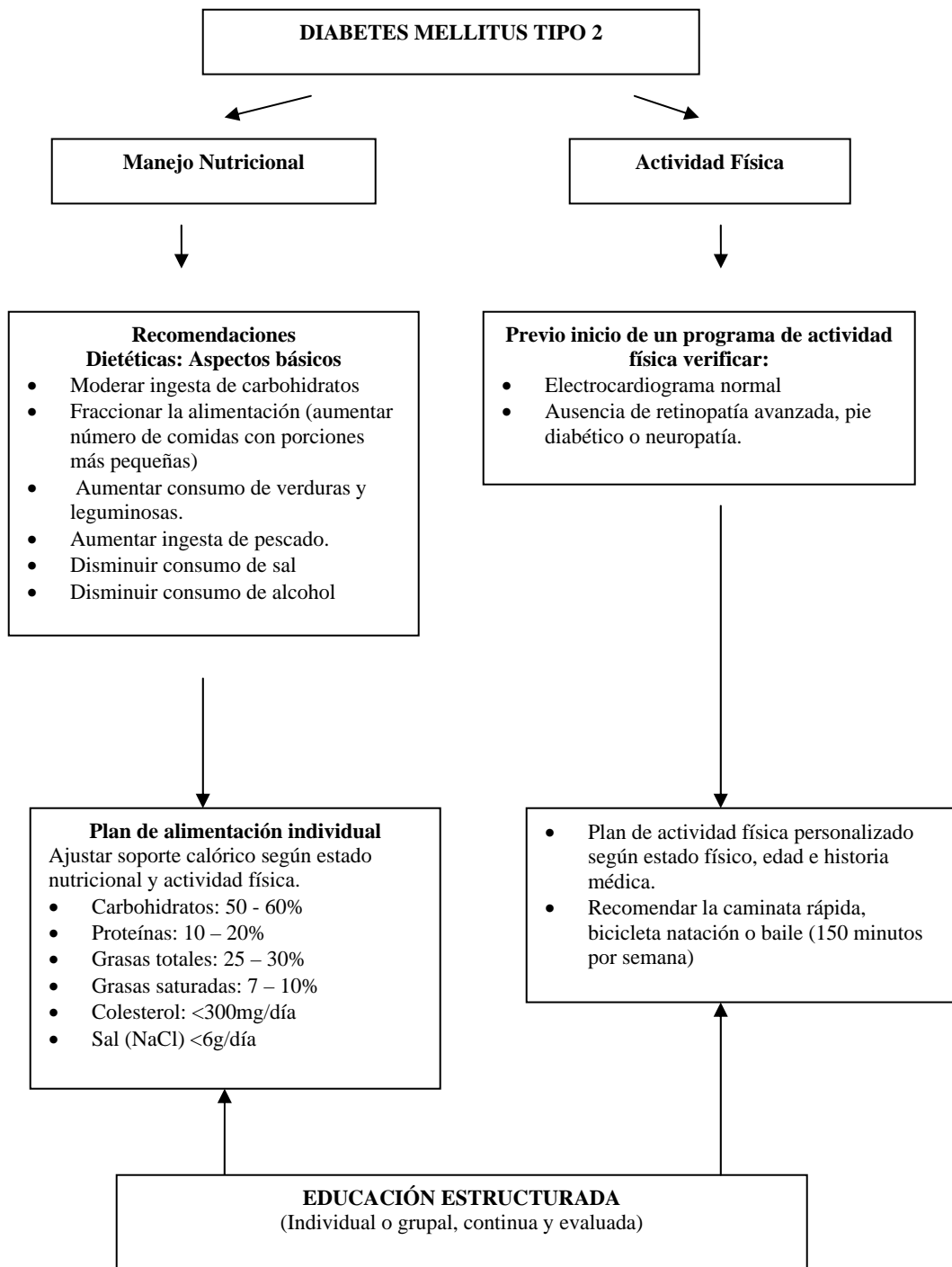
En este tipo de diabetes puede ocurrir sobreproducción de otras hormonas como el Glucagón y la hormona de crecimiento que se opone a la acción de la insulina. Hay también una deficiencia en la secreción de Somastatina en respuesta a la glucosa, lo cual puede contribuir a la hiperglucemia. La somastatina prolonga el tránsito intestinal y retarda la absorción de la glucosa (Villavicencio 1995)<sup>20</sup>.

Con frecuencia (85% de los casos) se vincula con obesidad, lo cual es otro factor que incrementa la resistencia a la insulina (Mcphee y col 2000)<sup>19</sup>.

Para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se emplean medidas no farmacológicas y farmacológicas. Las medidas no farmacológicas están orientadas al manejo nutricional y a la actividad física como se muestra en la figura 4 (Minsa /OPS 2004)<sup>29</sup>.

En las medidas farmacológicas se emplean hipoglucemiantes orales las cuales se detallan en la figura 5 (Centro de Información del medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid 2004)<sup>30</sup>, los hipoglucemiantes orales pueden emplearse sólo o combinados entre estos y en algunos casos con insulina, se detalla en la figura 6 (Fernández y col. 2003)<sup>31</sup>.

**Figura 4:** Tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2.



**Figura 5: Hipoglucemiantes orales.**

<b>Estructura Química</b>	<b>Principios Activos</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Ventajas del fármaco</b>	<b>Inconvenientes del fármaco</b>
Sulfonilureas: 1 generación 2 generación	Clorpropamida Glibenclamida Gliclazida Glimeripirida Glipizida Glisentida Gliquidona	Secretagogo de insulina	Disminuye la glucemia en ayunas y pos-prandiales, gran experiencia de uso	Hipoglucemias, aumento de peso, neuropatía, hepatopatía, reacción tipo disulfiram e interacciones farmacológicas.
Biguanidas	Metformina	Disminución de la producción hepática de glucosa, aumento de utilización de glucosa	Adelgazamiento, mejora el perfil lipídico, ausencia de hipoglucemia.	Efectos adversos gastrointestinales, acidosis láctica, insuficiencia renal, precaución de insuficiencia hepática, cardíaca o pulmonar.
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Acarbosa Miglitol	Disminución de la absorción intestinal de glucosa	Ausencia de riesgo de hipoglucemia	Alteraciones gastrointestinales, hepatopatía
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Secretagogo de insulina	Comienzo de acción rápido, disminuye la glucemia en ayunas y pos prandiales.	Hepatopatía, aumento de peso
Tiazolidindionas	Rosiglitazona Pioglitazona	Activan receptores en adipositos, aumentan captación de glucosa y reducen la gluconeogénesis	Disminución de la resistencia a insulina, aumento de utilización de glucosa	Hepatopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso, edema
Fibras	Goma Guar	Dificulta la acción de enzimas pancreáticas, retiene glucosa en el intestino	Efecto rápido y corta duración, sinérgico con metformina	Alteraciones gastrointestinales

**Figura 6:** Indicaciones de terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2.

Oral más oral	Secretagogo Más Insulinosensibilizador	Sulfoniurea más metformina	Fracaso primario o secundario a sulfoniureas o metformina
		Sulfonilurea Más Glitasona	Ante fracaso primario o secundario a sulfonilureas si la metformina está contraindicada
		Metformina Más Repaglinida	Fracaso primario o secundario a metformina si contraindicaciones para el uso de sulfonilureas o ante irregularidad de horarios de comida
	Insulinosensibilizadores periféricos más insulinosensibilizador hepático	Metformina Más Glitasona	Ante fracaso primario o secundario a metforminas si las sulfonilureas están contraindicadas
	Otros	Sulfonilurea Más Acarbosa	Glucemia pos-prandiales no adecuadamente controladas con sulfonilureas
Oral Más Insulina	Insulinosensibilizador más insulina	Insulina más metforminas	En obesos tratados con insulina, con elevados requerimientos o inadecuado control. Fracaso o secundario a metformina, como paso intermedio previo a la insulinización definitiva.
	Insulina más otros	Insulina más acarbosa	Para control de glucemias pos-prandiales si las basales son aceptables en pacientes ya tratados con insulina.
Triple terapia	Secretagogo más insulinosensibilizadores	Sulfonilureas más metforminas más glitasona	Escasa experiencia, podría tener utilidad en algunos pacientes difíciles de controlar con las otras opciones, combinando fármacos de mecanismo de acción complementario.
	Secretagogo más insulinosensibilizador más insulina	Repaglinida + metformina + Insulina	
	Otras combinaciones	Repaglinida + Acarbosa + Insulina	

#### **2.2.4.- COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS**

Entre las complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad están la retinopatía, la enfermedad coronaria, la neuropatía y la isquemia periférica. La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en Occidente. Después de 15 años de evolución de la enfermedad diabética, la ceguera afecta al 2% de los enfermos mientras que otro 10% manifiesta problemas visuales graves. La enfermedad cardiovascular, que se origina a partir de la macroangiopatía diabética, provoca el 75% de las muertes de los pacientes diabéticos en países industrializados. Por otra parte, la diabetes es la principal causa del fallo renal, siendo la neuropatía la principal causa de muerte en la población diabética tipo 1. Por su parte, la neuropatía es probablemente la complicación más común en la diabetes, apareciendo en mayor o menor grado en el 50% de los enfermos y produciendo pérdidas sensoriales y daños en las extremidades, constituyendo además la principal causa de impotencia en el varón diabético. Por último, cabe señalar que las ulceraciones en las extremidades inferiores son el resultado de la neuropatía e isquemia periférica y constituyen la causa más frecuente de amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores (Who Study Group Diabetes mellitus 2002)<sup>32</sup>. Las complicaciones de la diabetes son las responsables de la mayor parte del gasto sanitario directo (hospitalizaciones, visitas ambulatorias, tratamiento farmacológico, tiras reactivas e instrumentos para la automonitorización), aunque al gasto social derivado de la enfermedad, las complicaciones contribuyen más a los costes indirectos que llevan asociados (pérdidas de productividad, jubilación anticipada, muerte prematura antes de la jubilación). Dentro de las complicaciones, son las cardiovasculares las que suponen un mayor gasto. Por otra parte, la diabetes presenta un coste intangible considerable por el estrés, dolor y ansiedad que la enfermedad comporta, y que puede reducir la calidad de vida, tanto de enfermos como de familiares (Rubio y col. 1998)<sup>33</sup>. Tanto es así que el paciente diabético, en general, valora su calidad de vida sensiblemente peor que pacientes con otras patologías como asma o infección por VIH (Mata y col. 2002)<sup>34</sup>.

### **III.- MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1.- Materiales**

##### **3.1.1.- Material Biológico**

Para el ensayo experimental de diabetes mellitus tipo 1 se usaron 45 ratas machos (*Rattus rattus*) de 8 semanas de edad con peso promedio  $180 \pm 20$ g cepa Holtzmann. Para la diabetes mellitus tipo 2 se usaron 24 ratas machos de 8 a 9 semanas de edad con peso promedio  $225 \pm 25$ g cepa Holtzmann provenientes del Centro Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Salud, siendo colocadas en jaulas individuales con una temperatura ambiental controlada que osciló entre 20 y 23 °C, fueron adaptadas 48 horas antes de realizar el experimento, sus alimentos fueron obtenidos del Instituto Nacional de Salud y agua a discreción de los animales (ad libitum). Los pesos de las ratas varían según técnica empleada para cada modelo experimental.

##### **3.1.2.- Material Farmacológico**

- Extracto hidroalcohólico al 10% p/v de *Smallanthus sochifolius* (yacón)
- Glibenclamida tableta 5 mg.
- Aloxano (5,6 - dioxyuracil).

##### **3.1.3.- Materiales en general**

- Material de vidrio
  - Tubos de ensayos de vidrio
  - Embudo de vidrio
  - Beacker 250 mL
  - Fiola de 100 mL
  - Probeta 250 mL
- Gradilla de metal
- Frascos de vidrio color ámbar
- Cánulas para administración oral a ratas

##### **3.1.4.- Equipos**

- Balanza analítica al 0.001g (Mettler Zurich)
- Estufa (Memmert)
- Refrigerador

- Glucómetro Accu-Chek Active (Laboratorios Roche)
- Kit Sistemas Elecsys 1010/2010 (Laboratorios Roche)
- Equipo de disección

### **3.1.5.- Reactivos**

- Kit de diagnóstico de Transaminasa TGO/TGP (Wiener lab)
- Kit de diagnóstico de Fosfatasa Alcalina (Wiener Lab)
- Kit de diagnóstico de Urea (Wiener Lab)
- Kit de diagnóstico de Creatinina (Valtek Diagnostics)
- Kit de diagnóstico de Colesterol (Valtek Diagnostics)
- Kit de diagnóstico de Triglicéridos (Valtek Diagnostics)
- Tiras reactivas para medición de glucosa
- Alcohol al 80%

### **3.2.- Descripción del Estudio**

El presente trabajo es un estudio prospectivo, longitudinal experimental del tipo “casos y controles”.

### **3.3.- Metodología Experimental**

#### **3.3.1.- Preparación del Extracto**

Se usaron las hojas deshidratadas y micropulverizadas de *Smilax* *sochifolius* (yacón) procedentes de Oxapampa. Se pesó 100g de hojas y se maceró en 1000 mL de alcohol 80% por 7 días, luego se filtró y se colocó a la estufa a menos de 40 °C hasta eliminación del solvente y obtención de peso constante, luego se pesó y almacenó en un envase de vidrio color ámbar y se colocó a refrigeración hasta su posterior uso.



### **3.3.2.- Ensayo experimental en ratas con diabetes mellitus tipo 1**

#### **3.3.2.1.- Inducción de diabetes mellitus tipo 1 a ratas (Método: Méndez JD. et al 1994<sup>35</sup>, modificado en la frecuencia de administración del aloxano)**

Este modelo es producido por la inyección a ratas vía intraperitoneal de aloxano en buffer citrato (pH 4.75) en tres dosis de 150 mg/Kg de peso corporal cada 48 horas. Los animales que tenían glicemia superiores a 300 mg/dL (16.71 mmol/Kg), después de 48 horas, se consideraron diabéticos y fueron incluidos en el estudio.

#### **3.3.2.2.- Diseño experimental de diabetes mellitus tipo 1.**

Se formaron 5 grupos, bajo el esquema de trabajo que se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1:** Grupos de trabajo del diseño experimental de la diabetes mellitus tipo 1.

<b>Grupos</b>	<b>Tratamientos</b>	<b>Nº Ratas</b>	<b>Aloxano</b>
1	Control + SSF	9	Recibió
2	Glibenclamida 10 mg/Kg	9	Recibió
3	Yacón 250 mg/Kg	9	Recibió
4	Yacón 500 mg/Kg	9	Recibió
5	Yacón 1000 mg/Kg	9	Recibió
	TOTAL	45	

SSF. = Solución Salina Fisiológica

Como se observa en todos los grupos se le indujo diabetes mellitus tipo 1.

#### **3.3.2.3.- Determinación de glucosa en sangre de ratas (Método de Glucosa Oxidasa)**

Para determinar los niveles de glucosa en sangre de ratas se usó un kit comercial, el glucómetro Accu-Chek Active de laboratorios Roche. La muestra de sangre se obtuvo luego de hacer una pequeña incisión en el ápice de la cola hasta obtener una gota homogénea y aplicar directamente sobre la tira reactiva del glucómetro.

### **3.3.2.4.- Determinación de Insulina en sangre de ratas (Método de Sándwis 2001 Roche Diagnostics)**

Para determinar los niveles de insulina en sangre de rata se usó el equipo Systemes Elecsys 1010/2010. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción cardiaca previa anestesia con éter. El test elecsys Insulin emplea dos anticuerpos monoclonales de interacción específica para la insulina humana, un anticuerpo monoclonal anti-insulina biotinilado y otro anti-insulina marcado con quelato de rutenio, forman un complejo sándwis

### **3.3.3.- Ensayo Experimental en ratas con diabetes mellitus tipo 2**

#### **3.3.3.1.- Inducción de diabetes mellitus tipo 2 a ratas (Método: Zanoello AM, et al 2002<sup>36</sup>, modificado en la frecuencia de administración del aloxano)**

Este modelo fue producido por la inyección a ratas vía intraperitoneal de Aloxano en buffer citrato (pH 4.75) en 4 dosis de 75 mg/Kg de peso corporal cada 48 horas, antes de cada administración los animales estuvieron en ayunas 12 horas. Los animales que tenían glicemia entre 125 mg/dL y 359 mg/dL después de 48 horas de la última dosis se consideraron diabéticas y fueron incluidos en el estudio.

#### **3.3.3.2.- Diseño Experimental de diabetes mellitas tipo 2.**

Se tomaron 4 grupos, bajo el esquema de trabajo que se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2:** Grupos de trabajo del diseño experimental de la diabetes tipo 2.

<b>Grupos</b>	<b>Tratamientos</b>	<b>Nº Ratas</b>	<b>Aloxano</b>	<b>Días de Tratamiento</b>
1	Normal + SSF	6	S.S.F.	30
2	Control (+) + SSF	6	Recibió	30
3	Glibenclamida 10 mg/Kg	6	Recibió	30
4	Yacón 500 mg/Kg	6	Recibió	30
	TOTAL	24		

SSF = Solución Salina Fisiológica

El tratamiento fue por 30 días, una sola vez por día por las mañanas por vía oral usando una sonda orogástrica.

### **3.3.3.3.- Determinación de glucosa en sangre de ratas (Método de Glucosa oxidasa)**

Para determinar los niveles de glucosa en sangre de ratas se usó un kit comercial, el Glucómetro Accu-Chek Active de laboratorios Roche. Se tomaron muestras de sangre a las 0, 2, 7, 14, 21 y 30 días haciendo una pequeña incisión en el ápice de la cola hasta obtener una gota homogénea y aplicar directamente sobre la tira reactiva del glucómetro.

### **3.3.3.4.- Determinación de efectos adversos a nivel bioquímico y hematológico**

Para determinar los efectos adversos a nivel bioquímico y hematológico, se tomaron muestras de sangre (5 mL) en el último día de tratamiento (día 30) por punción cardiaca previa anestesia con pentobarbital dosis 30 mg/Kg vía intraperitoneal. Luego las ratas fueron sacrificadas por el método de dislocación cervical.

**3.3.3.4.1.- A nivel bioquímico,** Se analizaron las variables: Transaminasa oxalato glutámico (TGO), Transaminasa piruvato glutámico (TGP) (Método enzimático con 2,4 dinitrofenilhidrazina), Fosfatasa alcalina (Método enzimático con Fenilfosfato de sodio), Urea (Método enzimático con fenol e hipoclorito de sodio), Creatinina (Método enzimático con ácido pícrico), Colesterol (Método enzimático con colesterol ester hidrolasa y colesterol oxidasa), Triglicéridos (Método enzimático con lipasa 4-aminoantipirina y ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencensulfónico).

**3.3.3.4.2.- A nivel Hematológico:** Se obtuvo muestras de sangre 1.5 mL en tubos EDTA para analizar las variables; recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito y fórmula leucocitaria según técnicas de laboratorio clínico.

### **3.4.- Análisis Estadístico**

Para interpretar los resultados de la investigación se compararon los resultados obtenidos para cada grupo (caso y control), se realizaron procedimientos estadísticos como media de tendencia central; promedio y error estándar, y para probar la hipótesis el análisis de varianza ANOVA mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0 y fueron considerados estadísticamente significativos a  $p < 0.05$ . Los resultados se muestran en tablas y gráficos.

#### **IV.- RESULTADOS**

##### **1.- Ensayo experimental en ratas con diabetes mellitus tipo 1.**

Los resultados se reflejan en las tablas y gráficos como se indican:

**TABLA 3.-** En las concentraciones de la glucosa basal se observa que existe diferencia significativa para los grupos de glibenclamida 10 mg/kg, yacón 250 mg/Kg y yacón 500 mg/Kg comparados con el control SSF (Solución salina fisiológica) ( $p < 0.05$ ), no existe diferencia significativa para el grupo de yacón 1000 mg/Kg. A las 4 horas de tratamiento se observó disminución de la glucosa en todos los grupos, sólo para el grupo de glibenclamida es significativa ( $p < 0.05$ ), para las diferentes dosis de yacón no son significantes ( $p > 0.05$ ) comparadas con el grupo control. El signo negativo en el porcentaje de variación (%V) indica disminución de la glucosa.

**GRÁFICA 1.-** Se observa inducción de diabetes mellitus tipo 1 en los 5 grupos en estudio, en todos los casos las concentraciones de glucosa están por encima de 300 mg/dL y se observa disminución de la glucemia a las 4 horas de tratamiento.

**GRÁFICA 2.-** Se observa que durante el tratamiento las concentraciones de glucosa del grupo control SSF permanecen prácticamente sin variar mientras que los otros grupos disminuyen las concentraciones de la glucemia.

**TABLA 4.-** Se observa que las concentraciones de insulina plasmática a las 4 horas de tratamiento aumentan en los grupos tratados con glibenclamida y yacón en sus diferentes dosis siendo significativa con respecto al control SSF ( $p < 0.05$ ).

**GRÁFICA 3.-** Se observa que el mayor valor de insulina plasmática lo tiene el grupo de glibenclamida 10 mg/Kg y el menor valor el control SSF. En el caso del yacón aumenta conforme aumenta la dosis.

### **3.- Ensayo experimental en ratas con diabetes mellitus tipo 2.**

Los resultados se reflejan en las tablas y gráficos como se indican.

**TABLA 5.-** En las concentraciones de la glucosa basal existen diferencias significativas de los grupos diabéticos con respecto al control normal SSF ( $p < 0.001$ ). Las concentraciones de la glucemia durante los 30 días de tratamiento registra un ligero aumento en el control normal SSF pero no es significativa ( $p > 0.05$ ), los grupos de yacón y glibenclamida disminuyen la glucosa durante todo el tratamiento siendo significativa comparado con el control positivo SSF ( $p < 0.001$ ). El signo negativo del porcentaje de variabilidad (%V) indica disminución de la glucemia.

**GRÁFICA 4.-** Se observa la inducción de diabetes mellitus en tres grupos y uno que es el control normal SSF y se observa el efecto de los tratamientos sobre la glucemia en los días de observación.

**GRÁFICA 5.-** Se observa que la glucemia en los grupos de yacón y glibenclamida disminuye progresivamente conforme avanzan los días de tratamiento hasta llegar a valores cercanos al control normal SSF, el control positivo disminuye pero se mantiene en estado diabético, el control normal SSF registra un ligero aumento.

**TABLA 6.-** Se reflejan los resultados de estudio de efectos adversos de variables bioquímicas; se puede observar que los niveles medios de las variables TGO, TGP, Fosfatasa Alcalina, Urea, Creatinina, Colesterol y triglicéridos para el grupo del yacón y glibenclamida no son significantes comparados con el control positivo SSF ( $p > 0.05$ ), se observa además que en los casos de TGP, Fosfatasa Alcalina, Urea y Triglicéridos hay diferencias estadísticas comparados con el control negativo SSF ( $p < 0.05$ ).

**GRÁFICA 6.-** Se observa que el menor valor de TGO es para el grupo yacón y el mayor valor para el control positivo SSF.

**GRÁFICA 7.-** Se observa que los niveles de TGP en los grupos diabéticos están aumentados con respecto al control negativo SSF.

**GRÁFICA 8.-** Se observa que los niveles de fosfatasa alcalina para el grupo del yacón y control positivo SSF están aumentados con respecto al control negativo SSF y la glibenclamida.

**GRÁFICA 9.-** Se observa que los niveles de urea en los grupos diabéticos están aumentados con respecto al control negativo SSF. Entre los grupos diabéticos el menor valor es para el yacón y el mayor valor para el control positivo SSF.

**GRÁFICA 10.-** Se observa que el mayor valor de creatinina es para el control negativo SSF. Entre los grupos diabéticos el mayor valor es para el yacón.

**GRÁFICA 11.-** Se observa que los niveles de colesterol aumentan para el grupo del yacón y tienen valores cercanos al control negativo SSF.

**GRÁFICA 12.-** Se observa que los niveles de triglicéridos están aumentados en los grupos diabéticos con respecto al control negativo SSF.

**TABLA 7.-** Se reflejan los resultados del estudio de efectos adversos de las variables hematológicas. Se puede observar que los niveles medios de hemátíes, hemoglobina y hematocrito del grupo del yacón están disminuidos con respecto al control positivo SSF y control negativo SSF el cual es estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). Las medias de leucocitos, segmentados y linfocitos según los cuatros grupos en estudio no son estadísticamente significativo ( $p > 0.05$ ).

**GRÁFICA 13, 14, 15.-** Se observa que los niveles medios de hematíes, hemoglobina y hematocrito respectivamente están disminuidos en el grupo del yacón y están aumentados en el control negativo y control positivo SSF.

**GRÁFICA 16.-** Se observa que en los grupos diabéticos los leucocitos están disminuidos en el grupo del yacón y tienen valores parecidos al control negativo SSF.

**GRÁFICA 17.-** Se observa que las medias de segmentados el grupo de glibenclamida tiene el mayor valor, el yacón y el control negativo SSF tienen valores cercanos.

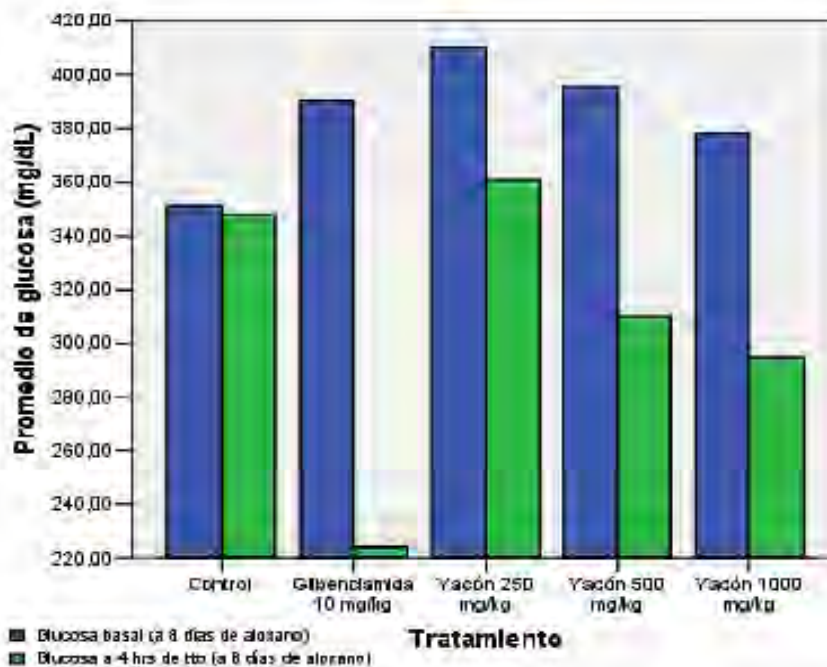
**GRÁFICA 18.-** Se observa que las medias de linfocitos la glibenclamida tiene el menor valor, el yacón tiene valores cercanos al control negativo SSF.



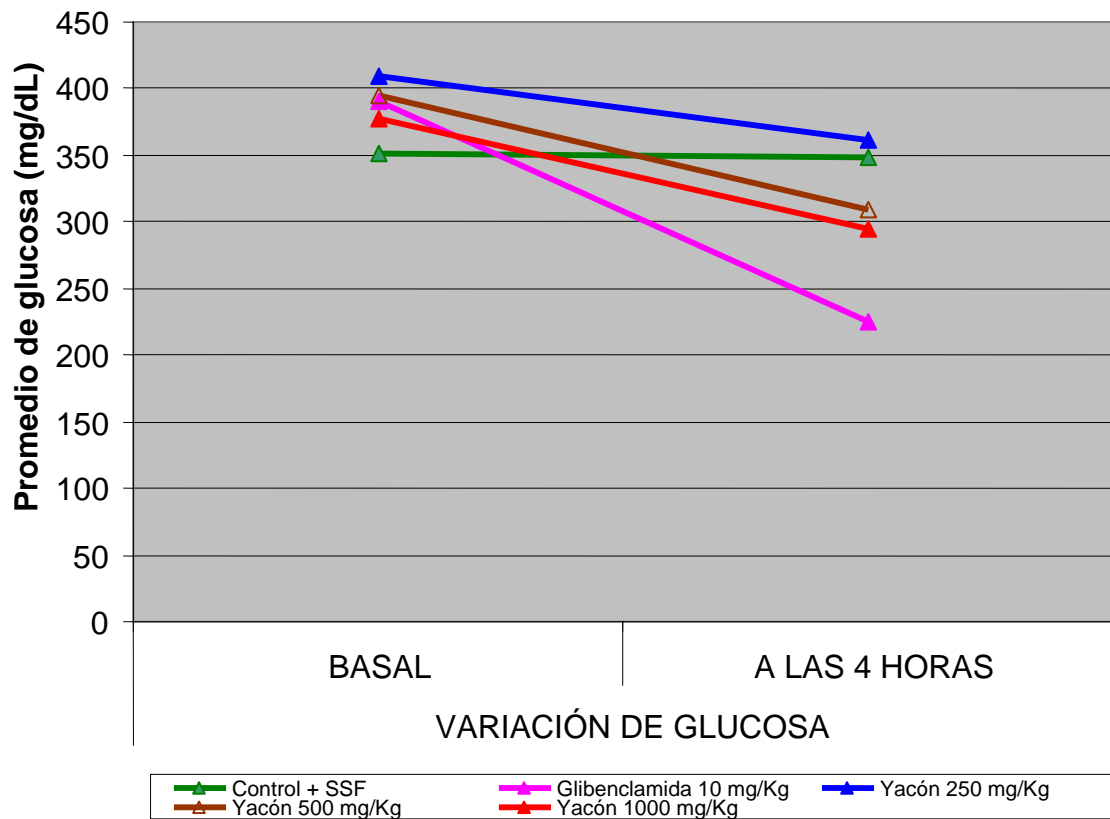
**Tabla 3:** Concentración media de glucosa (mg/dL) y error estándar en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 1

Tratamiento	Glucosa Basal (mg/dL)	Glucosa a las 4 horas (mg/dL)	% V
	Media ± ES	Media ± ES	
Control + SSF	351.3 ± 11.3	347 ± 10.5	-1.0
Glibenclamida 10 mg/Kg	389.9 ± 11.3*	224.4 ± 16.0*	-42.5
Yacón 250 mg/Kg	409.8 ± 8.9*	360.9 ± 37.6	-11.9
Yacón 500 mg/Kg	395.1 ± 13.2*	309.9 ± 45.8	-21.6
Yacón 1000 mg/Kg	377.9 ± 9.7	294.9 ± 39.9	-22.0

\*p<0.05 SSF = Solución salina fisiológica % V = (Glucosa 4 horas \* 100 / Glucosa basal) – 100  
 %V = Porcentaje de variabilidad ES=Error estándar



**Gráfica 1:** Efecto sobre la glucemia en ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 1

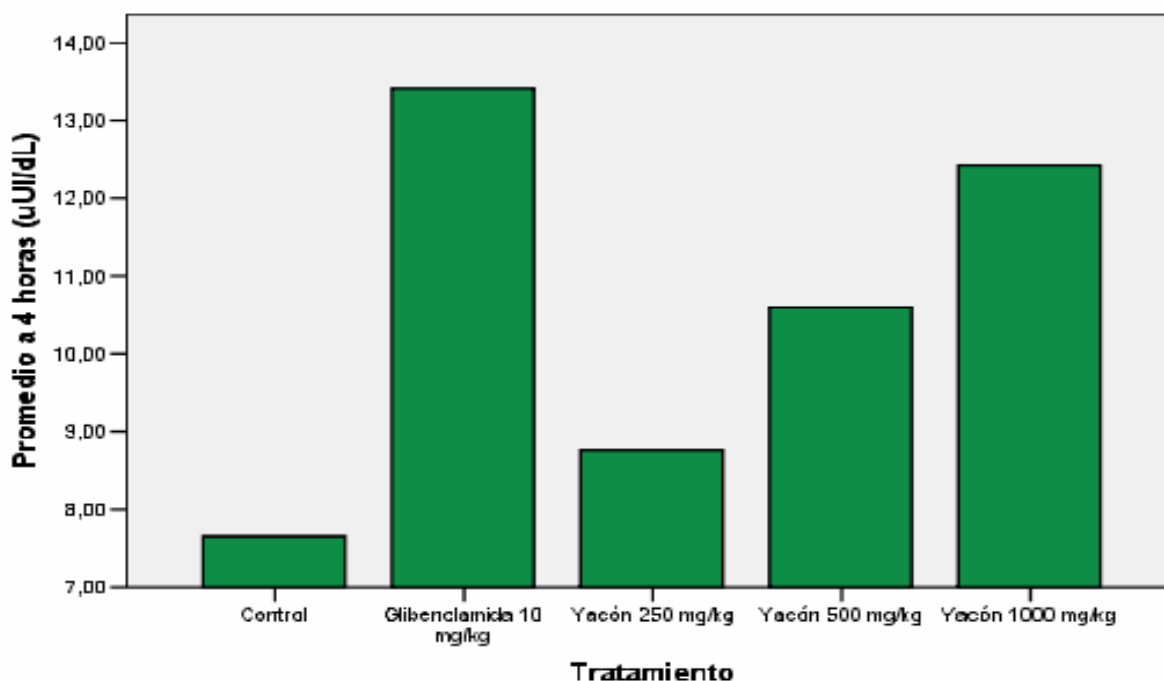


**Gráfica 2:** Efecto sobre la glucemia durante el tratamiento en ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 1

**Tabla 4:** Concentración media de insulina (uU/mL) y error estándar en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 1.

Tratamiento	Insulina a las 4 horas (uU/mL)	
	Media ± ES	% V
Control + SSF	7.7 ± 0.6	0
Glibenclamida 10 mg/Kg	13.4 ± 0.3**	74.0
Yacón 250 mg/Kg	8.8 ± 0.4*	14.3
Yacón 500 mg/Kg	10.6 ± 0.3**	37.7
Yacón 1000 mg/Kg	12.4 ± 0.3**	61.0

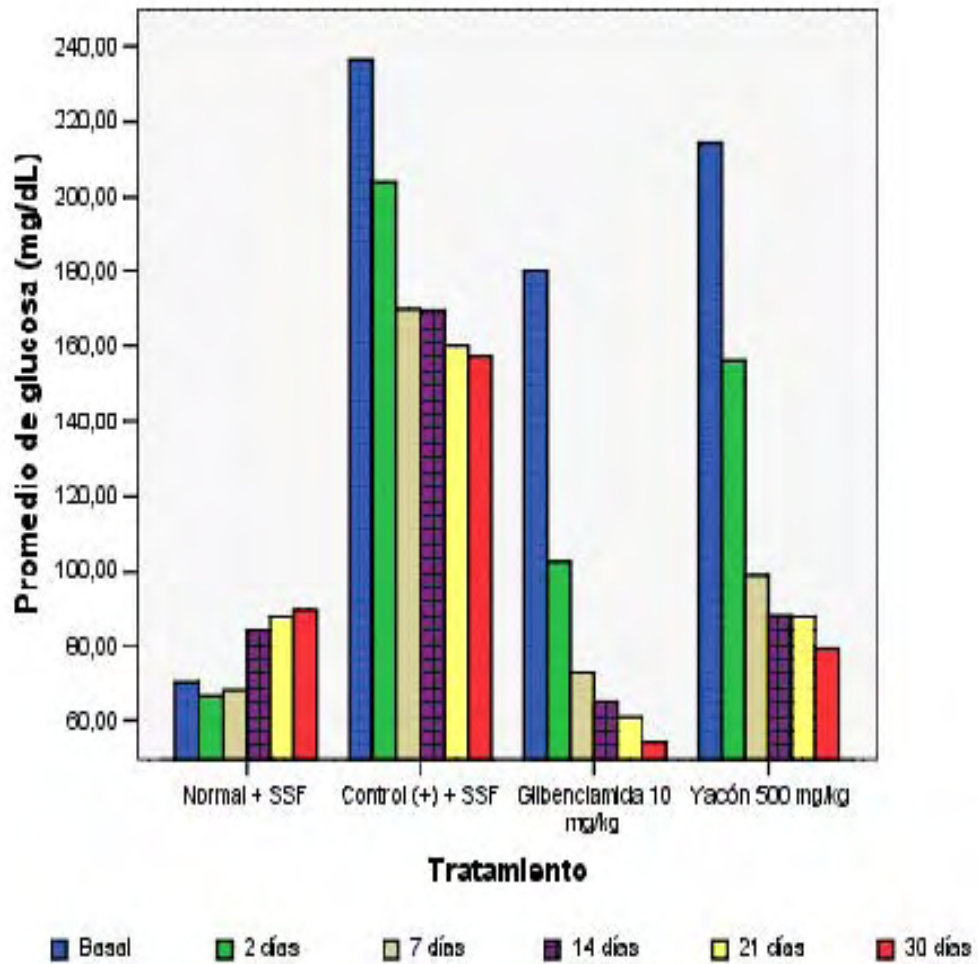
\*p<0.05 SSF: Solución salina fisiológica ES: Error estándar % V =(Tratamiento\*100/SSF) – 100  
 \*\*p<0.001



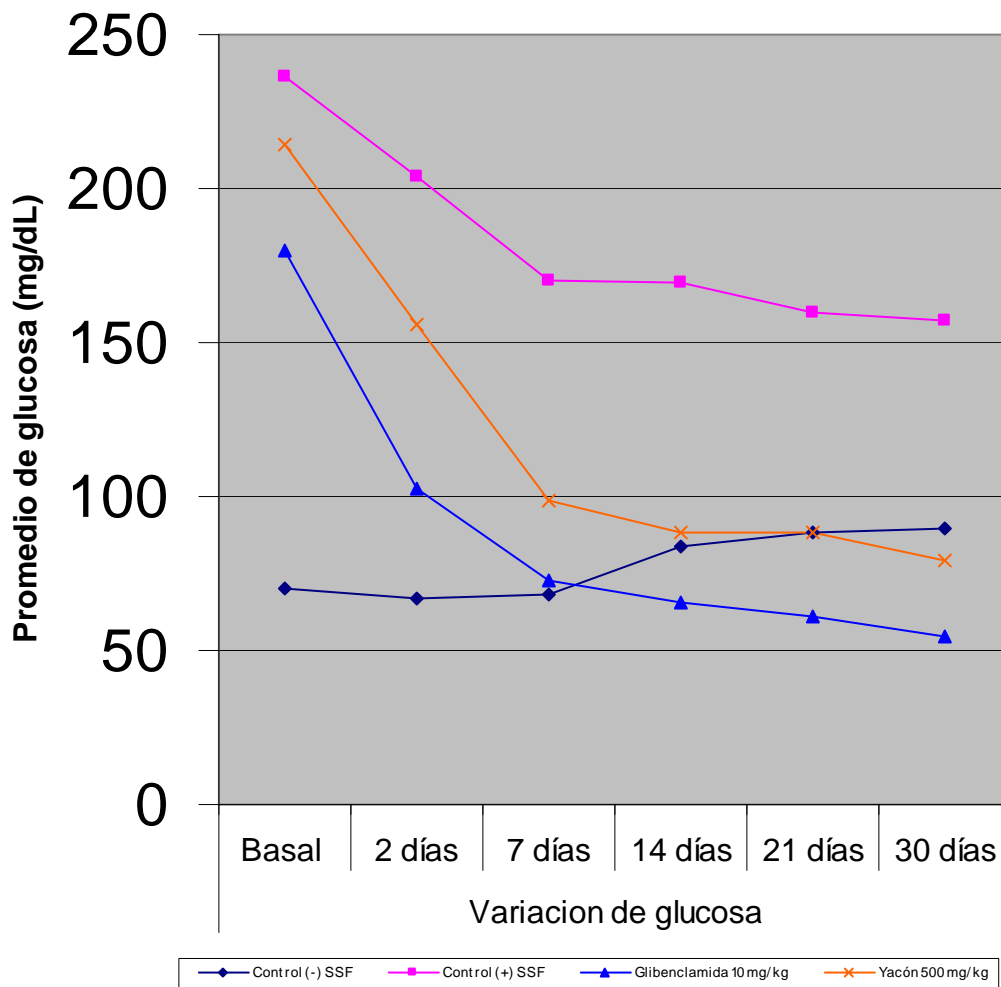
**Gráfica 3:** Efecto sobre la insulina en ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 1

**Tabla 5:** Concentración media de glucosa (mg/dL) y error estándar en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.

Tratamientos	Media de glucosa (mg/dl) en 30 días de tratamiento										
	Basal	2 días		7 días		14 días		21 días		30 días	
	Media ± ES	Media ± ES	%V	Media ± ES	%V	Media ± ES	%V	Media ± ES	%V	Media ± ES	%V
Control (-) SSF	70.33 ± 1.91	66.67 ± 1.56	- 5.2	68.00 ± 2.11	-3.3	84.00 ± 3.01	+ 19.4	88.00 ± 0.82	+ 25.1	89.67 ± 3.17	+ 27.5
Control (+) SSF	236.33 ± 15.45*	204.00 ± 6.41*	- 13.7	170.00 ± 13.90*	- 28.1	169.67 ± 1.93*	- 28.2	160.00 ± 8.56*	- 32.3	157.00 ± 7.37*	- 33.6
Glibenclamida 10 mg/Kg	180.00 ± 8.59*	102.33 ± 9.53**	- 43.2	72.67 ± 3.37	- 59.6	65.33 ± 6.64**	- 63.7	61.33 ± 6.14**	- 65.9	54.50 ± 1.71*	- 69.7
Yacón 500 mg/Kg	214.00 ± 22.89*	156.00 ± 9.59*	- 27.1	98.67 ± 9.96**	- 53.9	88.33 ± 1.63	- 58.7	88.00 ± 3.37	- 58.9	79.17 ± 7.28	- 63.0
**p<0.05 *p<0.001	SSF= Solución salina fisiológica		ES= Error estándar	%V= (glucosa n días * 100 / Glucosa basal) - 100				n = representa el día de tratamiento			



**Gráfica 4:** Efecto sobre la glucemia en ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2

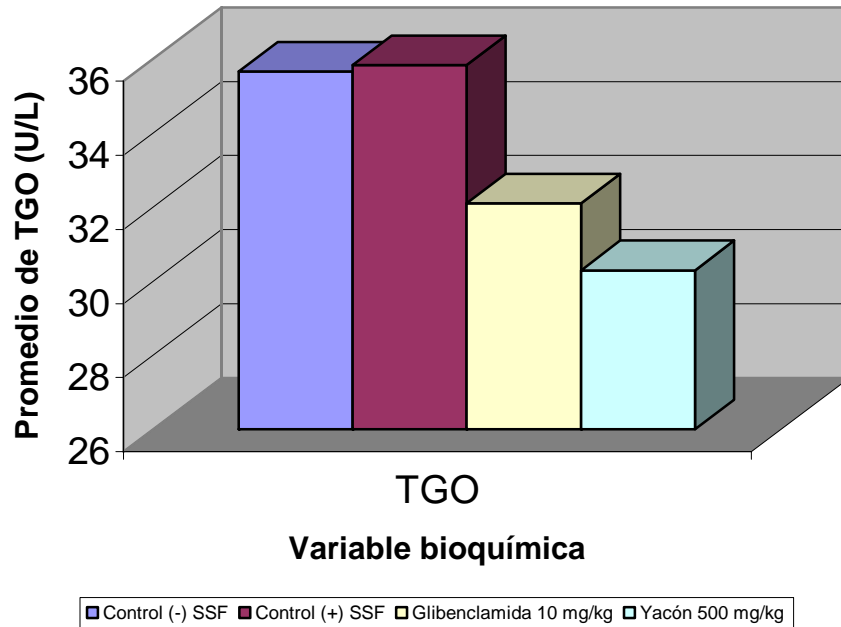


**Gráfica 5:** Efecto sobre la glucemia durante el tratamiento en ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2

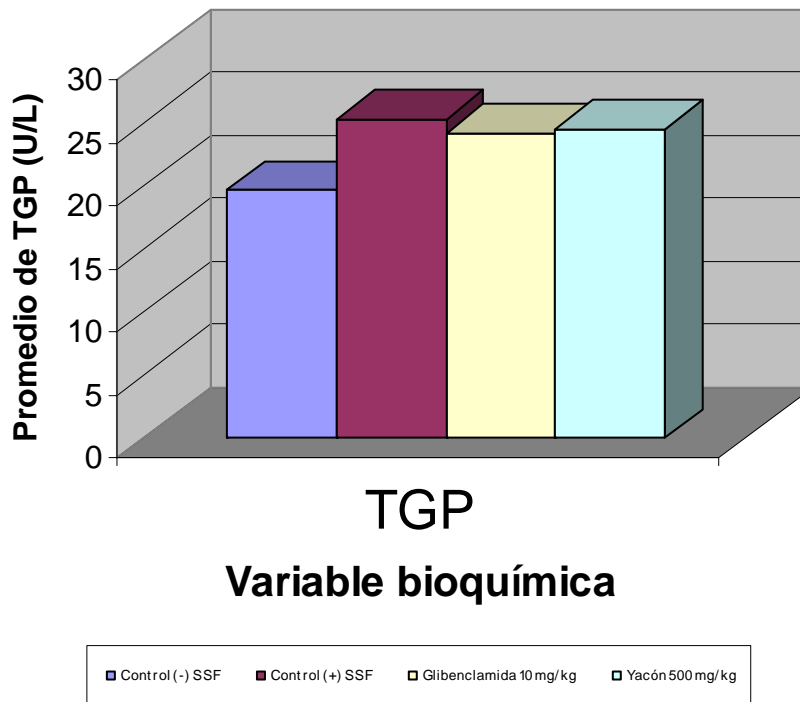
**Tabla 6:** Concentración media y error estándar de variables bioquímicas en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.

Tratamiento	Variables bioquímicas en sangre de ratas						
	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Fosfatasa alcalina (U/L)	Urea (U/L)	Creatinina (U/L)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES	Media ± DE	Media ± DE
Control (-) SSF	35.66 ± 3.07	19.53 ± 0.51	551.27 ± 20.97	22.05 ± 2.34	0.74 ± 0.01	76.81 ± 2.80	50.09 ± 6.72
Control (+) SSF	35.84 ± 2.21	25.20 ± 1.66*	845.69 ± 184.49	49.39 ± 8.41*	0.69 ± 0.02	74.33 ± 2.87	74.85 ± 5.89*
Glibenclamid a 10 mg/Kg	32.10 ± 0.40	24.10 ± 1.45*	528.93 ± 3.40	42.18 ± 1.72*	0.70 ± 0.01	73.50 ± 1.61	90.80 ± 9.70*
Yacón 500 mg/Kg	30.30 ± 1.02	24.41 ± 0.82*	953.98 ± 197.55*	36.56 ± 3.06*	0.71 ± 0.02	78.05 ± 3.43	85.48 ± 4.47*

\*p<0.05    SSF= Solución salina fisiológica    ES= Desviación estándar    TGO= Transaminasa oxalato glutámico    TGP= Transaminasa piruvato glutámico

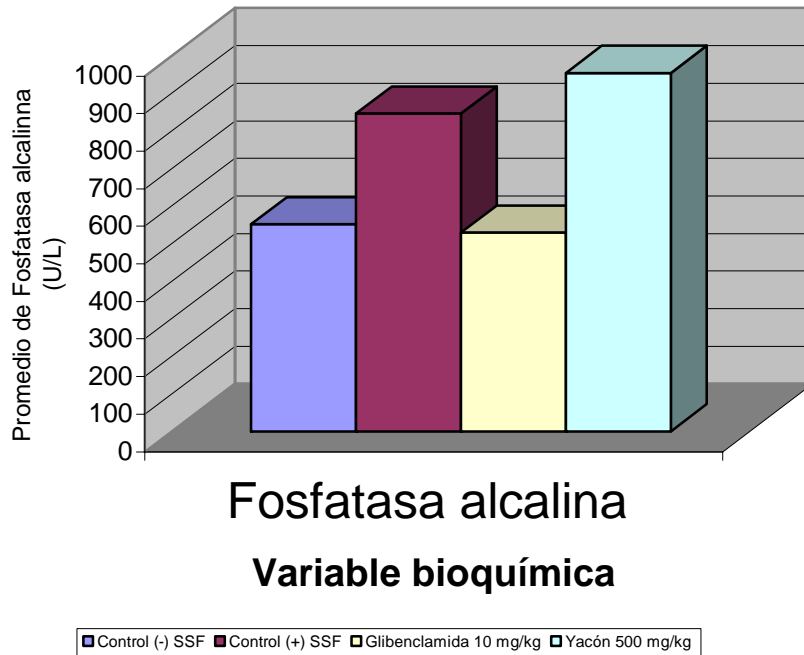


**Gráfica 6:** Efecto sobre la TGO en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.

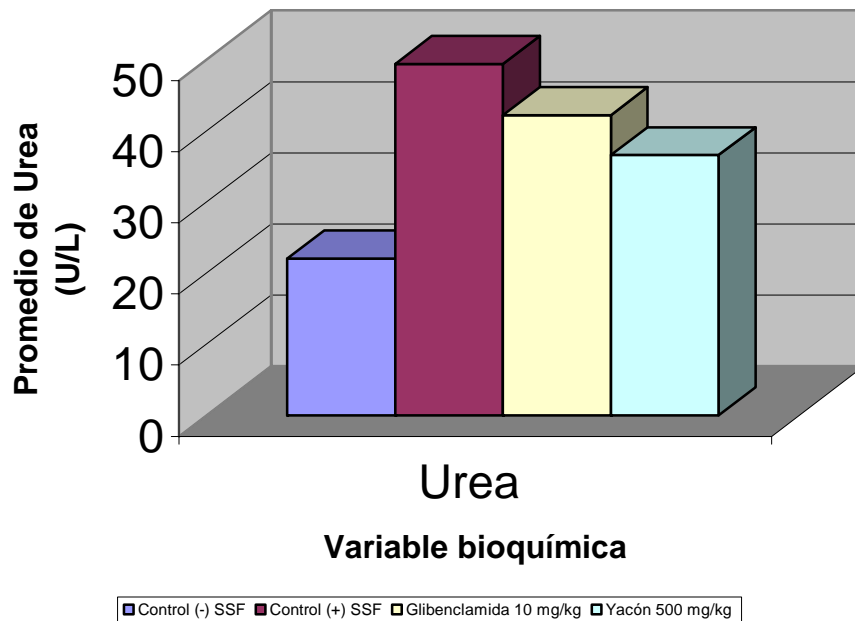


**Gráfica 7:** Efecto sobre la TGP en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2

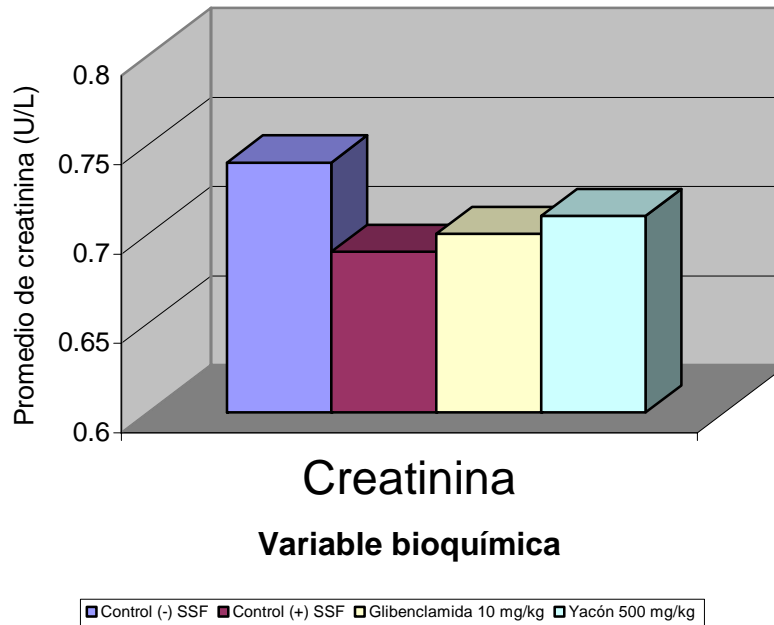




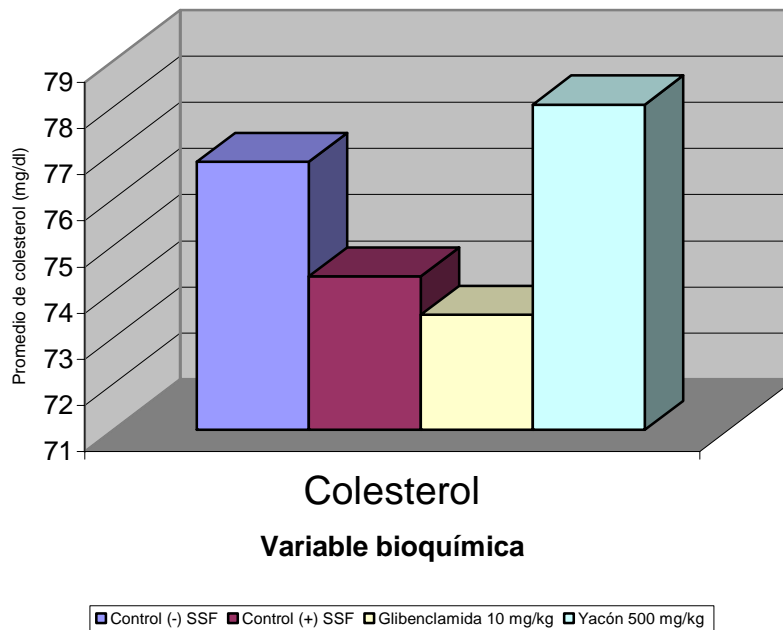
**Gráfica 8:** Efecto sobre la Fosfatasa Alcalina en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2



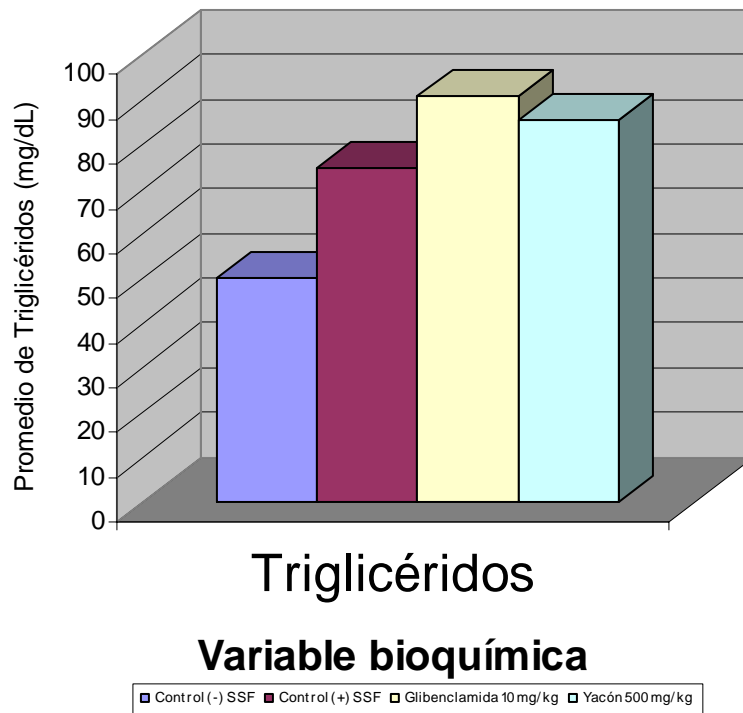
**Gráfica 9:** Efecto sobre la urea en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



**Gráfica 10:** Efecto sobre la Creatinina en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



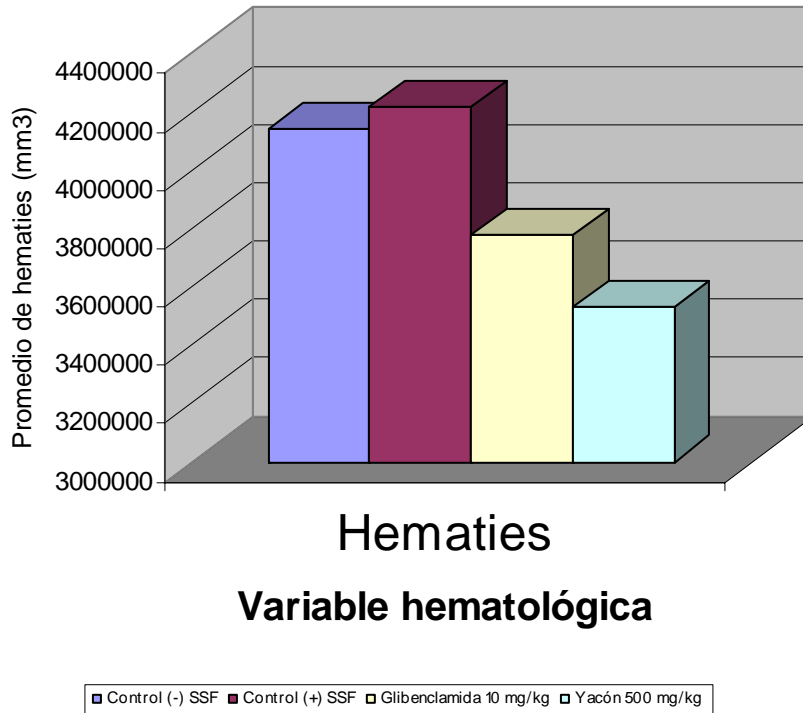
**Gráfica 11:** Efecto sobre el colesterol en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2



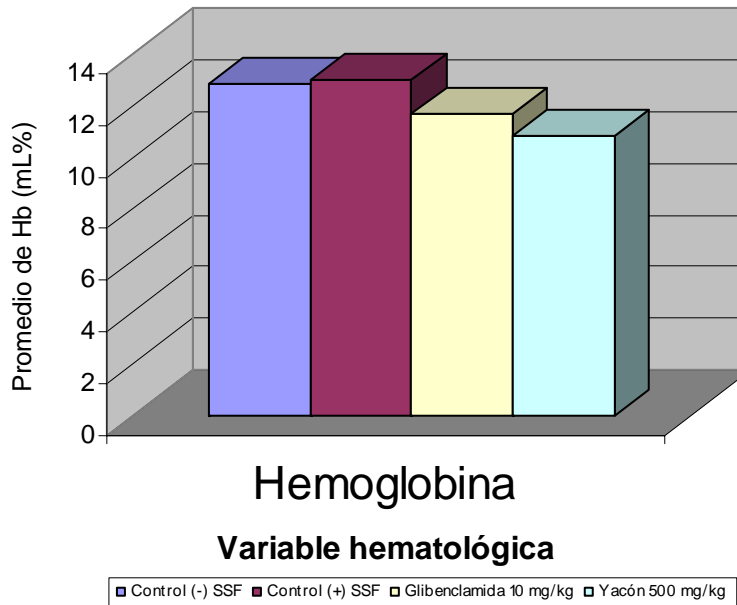
**Gráfica 12:** Efecto sobre los triglicéridos en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.

**Tabla 7:** Concentración media y error estándar de variables hematológicas en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.

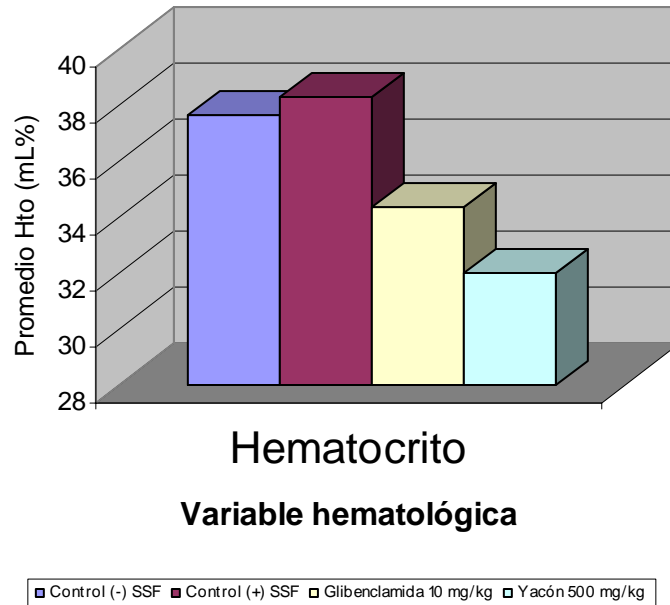
Tratamiento	Variables hematológicas en sangre de ratas					
	Hematíes (mm3)	Hb (mL%)	Hto (mL%)	Leucocitos (mm3)	Segmentados	Linfocitos
	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES	Media ± ES
Control (-) SSF	4143333.33 ± 101083.02	12.82 ± 0.32	37.67 ± 0.92	3683.33 ± 129.53	34.67 ± 3.69	65.33 ± 3.69
Control (+) SSF	4216666.67 ± 61355.07	13.02 ± 0.20	38.33 ± 0.56	4800.00 ± 324.55**	40.67 ± 1.28	59.33 ± 1.28
Glibenclamida 10 mg/Kg	3776666.67 ± 23190.04*	11.68 ± 0.06*	34.33 ± 0.21*	4483.33 ± 180.12*	48.33 ± 7.66*	42.33 ± 13.49*
Yacón 500 mg/Kg	3530000.00 ± 74922.18**	10.83 ± 0.27**	32.00 ± 0.73**	3816.67 ± 169.64	35.67 ± 2.32	64.33 ± 2.32
*p<0.05    **p<0.001    SSF: Solución salina fisiológica    ES: Desviación estándar    Hb: Hemoglobina    Hto: Hematocrito						



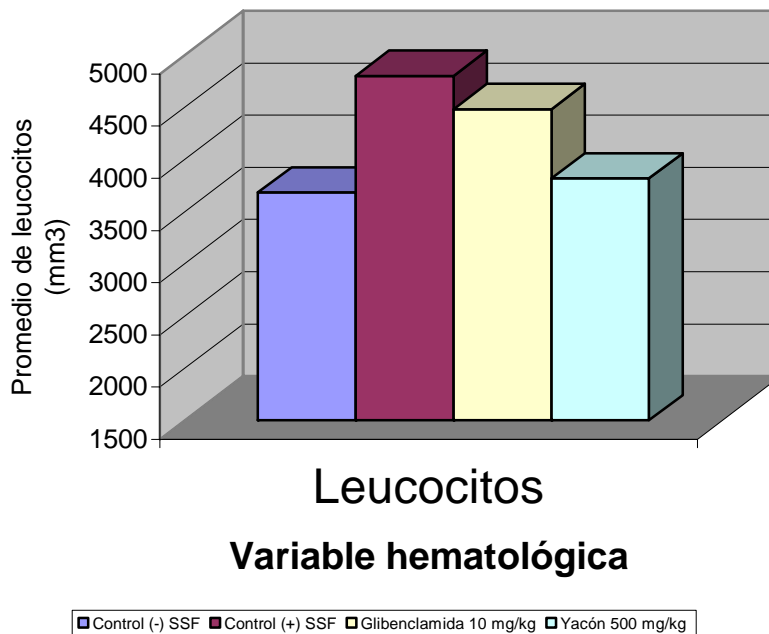
**Gráfica 13:** Efecto sobre los hematies en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



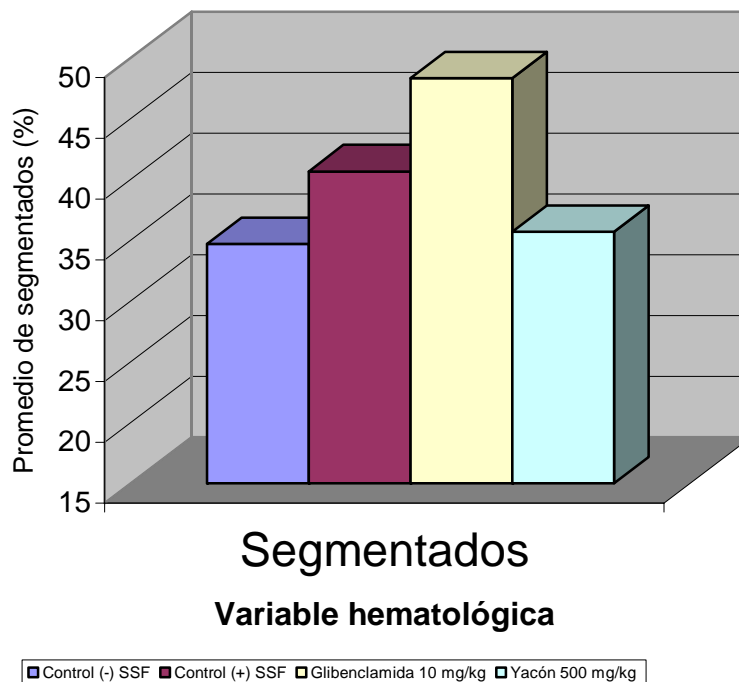
**Gráfica 14:** Efecto sobre la hemoglobina en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



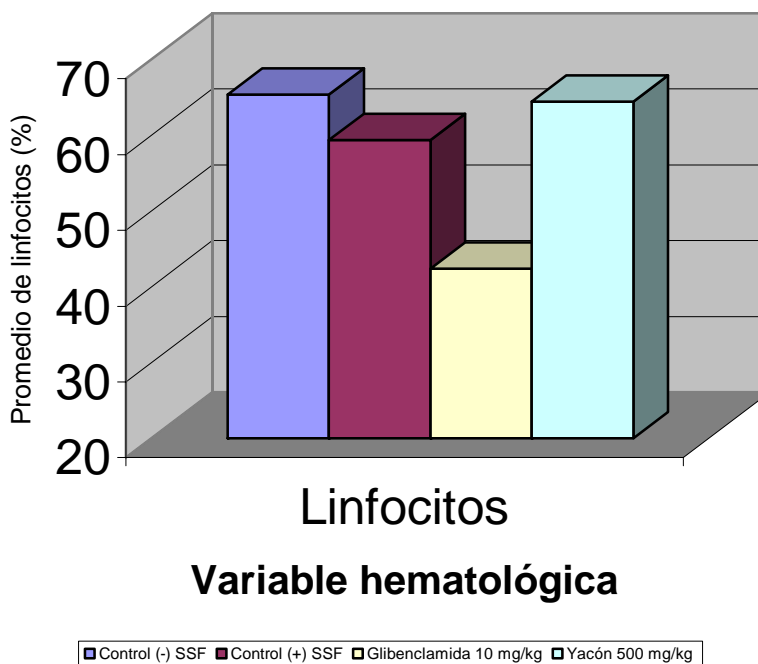
**Gráfica 15:** Efecto sobre el hematocrito en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



**Gráfica 16:** Efecto sobre los leucocitos en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



**Gráfica 17:** Efecto sobre los segmentados en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.



**Gráfica 18:** Efecto sobre los linfocitos en sangre de ratas con inducción de diabetes mellitus por aloxano en el modelo de diabetes tipo 2.

## V.- DISCUSIÓN

Por presentar semejanzas clínicas, laboratorios e histopatológicos con la diabetes mellitus humana, los modelos experimentales de diabetes inducido a ratas han sido ampliamente utilizadas por investigadores en todo el mundo (Mayta y col. 2001)<sup>5</sup>. En el presente estudio se optó por el método químico de supresión endocrina del páncreas, los cuales exhiben todos los eventos bioquímicos, hormonales y morfológicos que ocurren durante y después de la inducción del estado diabetogénico (Mason y col. 2003)<sup>27</sup>. Varios agentes químicos son citotóxicos para las células beta del páncreas, apenas el aloxano y la estreptozotocina (STZ) han sido sistemáticamente investigados y son ampliamente empleados para inducir diabetes en los animales (Sato y col. 2006)<sup>37</sup>. La dosis diabetogénica del aloxano o de la estreptozotocina es normalmente 4 ó 5 veces menor que la dosis letal. La dosis efectiva o letal del aloxano o STZ varían considerablemente entre las especies y son altamente sensibles a la edad, sexo y estado nutricional de los animales (Gold et al. 1981)<sup>38</sup>. Las cifras de mortalidad sobre el uso del aloxano son variables y están ligados a múltiples factores capaces de cambiar los efectos de la droga y la sensibilidad del hospedero, considerando desde el estado de hidratación de la droga, la vía de administración, la dieta, el tiempo de ayuno y el peso del animal (Mason y col. 2003, Lukens 1948)<sup>27,39</sup>.

Estudios demuestran amplia variación en la dosis y vía de administración del aloxano en la inducción de diabetes mellitus experimental a ratas, entre ellos podemos mencionar que por vía intravenosa se han empleado dosis de 40 mg/kg, (Mello & Luciano 1995)<sup>40</sup>, 100 mg/kg (Yegen et al. 1995)<sup>41</sup> 50 mg/kg (Bustamante y col. 2002)<sup>28</sup>, 42 mg/kg en solución acuosa al 2% (Mason y col. 2003)<sup>27</sup>, por vía subcutánea 175 mg/kg (Sing & Chandra 1977)<sup>42</sup>, por vía intraperitoneal dosis de 200 mg/kg en el período neonatal (Kodama et al. 1993)<sup>43</sup>, 100 mg/kg en buffer citrato (pH 4.75) (López y col. 2001)<sup>44</sup>. En el presente estudio se usó dosis repetidas de aloxano diluidas en buffer citrato (pH 4.75) por vía intraperitoneal cada 48 horas, antes de cada administración del aloxano los animales estuvieron



en ayunas 12 horas. Esto es contradictorio según los estudios citados, dado a que empleaban dosis única de aloxano. Puede deberse a factores como el grado de hidratación del aloxano, sensibilidad, horas de ayuno y estado nutricional del animal, según Lukens (1948)<sup>39</sup>, revisando los trabajos de varios autores, cita que los animales que no responden a una primera inyección de aloxano puede ser refractario a inyecciones posteriores de dosis similares. En este aspecto se tiene observado que los animales que presentan este comportamiento generalmente son en que el tiempo de ayuno no fue convenientemente observado. Esos mismos animales a dosis subsecuentes se tornan diabéticos después de 60 horas de ayuno con una dosis patrón de aloxano. Por otro lado Zanoello (2002)<sup>36</sup>, empleó dosis de 60 mg/kg por tres días consecutivos.

Se ha postulado que el aloxano produce una masiva reducción en la liberación de insulina por la destrucción selectiva de las células beta de los islotes de langerhans que han sido atribuidas a la generación de radicales libres tóxicos que inducen ruptura del DNA (López y col. 2001)<sup>44</sup>.

Los animales diabéticos además de presentar hiperglucemia se caracterizaron por olor fuerte en la orina, aumento en el volumen de orina, caída de pelos, pérdida de peso y debilidad general, estos parámetros fueron observados pero no fueron objeto de medición, estas observaciones también fueron reportados por otros autores (Spadella 1989, Brein 1990, Mason y col. 2003)<sup>45,46,27</sup>. Para el grupo control normal en el ensayo de diabetes mellitus tipo 2 los animales presentaron niveles de glucosa similares a los hallados por otros autores (López y col 2001)<sup>44</sup>, presentaron un ligero aumento de peso buen estado general y la ingesta de agua y diurase fue menor que los grupos diabéticos.

Se ha descrito que el síndrome clínico de la diabetes mellitus es caracterizada por disturbios continuos del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas y varias alteraciones tisulares, provocadas por la deficiencia de actividad insulínica, siendo caracterizada por hiperglucemia, glicosuria, presentando cuadro

clínico de poliúrea, polidipsia y polifagia (Ardvino 1980)<sup>47</sup>.

En el ensayo experimental de diabetes mellitus tipo 1 se muestra evidencias que no existe actividad hipoglucemiante luego de 4 horas de administración del extracto de yacón, no siendo significativa con respecto al grupo control diabético ( $p < 0.05$ ). En el ensayo experimental de diabetes mellitus tipo 2 durante 30 días de tratamiento se aprecia actividad hipoglucemiante del extracto de yacón con descenso gradual de la glucosa plasmática conforme avanzan los días de tratamiento siendo significativa con respecto al grupo control positivo ( $p < 0.05$ ). Estos resultados son compatibles con otros estudios, Aybar et al. (2001)<sup>3</sup> demostró que la infusión de hojas de yacón administrado a ratas diabéticas durante 30 días tenían efecto hipoglucemiante y sugieren que éste actúa mejorando la concentración de insulina en la sangre tal como se ha demostrado en nuestro estudio. Por otro lado Volpato et al. (1997)<sup>4</sup> administraron extracto acuoso de las hojas de yacón a ratas diabéticas, demostraron que el extracto reduce los niveles de glucosa en sangre y reportaron además que no alteró los niveles de glucosa sanguínea en los animales con glicemia normal. Se han realizado estudios de efecto hipoglucemiante de la raíz fresca del yacón por medio de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, primero con una toma control y otra con la ingesta de raíz fresca de yacón (300g). El tiempo de prueba fue de 120 minutos y se observa que la raíz fresca de yacón tiene efecto hipoglucemiante con variaciones estadísticas significantes a los 60 y 120 minutos después de la ingesta de yacón, manteniéndose los niveles de glucosa inferiores a 60 mg/dL (Mayta y col. 2001)<sup>5</sup>.

Nuestros resultados como los estudios mencionados demuestran que el extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas de *Smallantus sonchifolius* (yacón) tienen actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellita tipo 2 pero, no se ha establecido con claridad que componente activo sería responsable de esta actividad. Según estudios de perfil fotoquímico de las hojas de yacón sugieren la presencia de flavonoides (Cohelo et al. 2002, Inoue et al. 1995, Daòková y col.

2001, Gonzáles y col. 2003)<sup>13,14,15,16</sup>, Triterpenos, esteróides (Cohelo et al. 2002)<sup>13</sup> y sesquiterpenos (Inoue et al. 1995, Daòková y col. 2001)<sup>14,15</sup>. Es muy probable que los flavonoides sean responsables de esta actividad (Negri 2005)<sup>48</sup> ya que se ha demostrado que participan en las etapas iniciales de acción de la insulina en el hígado y músculos de ratas *in vivo* y uno de sus mecanismos de acción es que se ligan a receptores de insulina (cheque 1987)<sup>49</sup>, potencializan la actividad de la enzima tirosina quinasa de los receptores de insulina (Agullo et al. 1997)<sup>50</sup>, esta enzima es fundamental para los efectos biológicos finales de la insulina, entre ellas reducir la glucemia. Pero el mecanismo exacto de acción sólo se puede explicar cuando los principios activos se encuentren aislados y se analicen en relación a esta actividad.

Los flavonoides son apreciados por su amplia actividad farmacológica pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas y ADN, quelar iones metálicos transitorios, tales como hierro, cobre y zinc, catalizan el transporte de electrones y depurar radicales libres. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones (Saskia et al. 1998)<sup>51</sup>.

Por otro lado, es ampliamente aceptado que la diabetes mellitus incrementa la producción de radicales libres derivados del oxígeno, anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) en cantidades superiores a los niveles fisiológicos, los que sobrepasan la capacidad antioxidante celular endógena (estrés oxidativo) y, como resultado, hay una modulación negativa de la actividad biológica del óxido nítrico (NO) (Bustamante y col. 2002)<sup>28</sup>.

Los flavonoides desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo (Pace-Asciak et al. 1995, Jang y col. 1997)<sup>52,53</sup>, sus propiedades antirradicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidróxido y superóxido, especies altamente reactivas (Jovanovic et al. 1998)<sup>54</sup>, de

esta manera bloquean la acción deletérea de dichas sustancias sobre las células (Soto 2007)<sup>55</sup>. Por tanto no es de extrañar que el yacón proteja de las complicaciones producidas por la diabetes y esto es compatible según nuestros resultados de estudios de efectos adversos.

Para determinar los posibles efectos adversos en el ensayo experimental de la diabetes mellitus tipo 2, se evaluaron a nivel bioquímico y hematológico. A nivel bioquímico se evaluaron las siguientes variables: Las transaminasas (TGO, TGP) y fosfatasa alcalina; el aumento en sangre de las TGO expresa fundamentalmente, una alteración miocárdica o muscular, el aumento de TGP está relacionada con alteraciones hepáticas y el aumento de la fosfatasa alcalina relacionada con cualquier forma de obstrucción del tracto biliar, colestasis biliar, trastornos de mala absorción (Fattorusso & Riter 1992, Sandoval y col. 2005)<sup>56,57</sup>. En los resultados no se observa diferencias estadísticas entre los grupos experimentales y el control positivo SSF lo que demuestra que el yacón no es nocivo para el hígado y el músculo. La urea y creatinina presentes en la sangre son excretados por el riñón, por lo que constituyen un marcador de la función renal (Sandoval y col. 2005)<sup>57</sup>, los resultados de la investigación sugieren que el yacón no es nocivo a nivel renal porque no existen diferencias significativas comprados con el control positivo SSF. La determinación de colesterol y triglicéridos es importante porque contribuyen al diagnóstico y clarificación de las dislipidemias (Fattorusso & Riter 1992)<sup>56</sup>, los resultados del estudio sugieren que el yacón no conduce a dislipidemias porque no es significativo respecto al control positivo SSF, los valores hallados son similares a los reportados por otros estudios (Poveda y col. 2005)<sup>58</sup>.

Estudios a nivel hematológico se ha encontrado disminución en el número de hematíes, hemoglobina y hematocrito para el grupo del yacón con respecto a los otros 3 grupos en estudio, el conteo diferencial de leucocitos, segmentados y linfocitos en los grupos tratados y controles no hubo diferencia significativa el cual no produce alteraciones.

## VI.- CONCLUSIONES.

- El extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallantus sonchifolius* (yacón) presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 2; su probable mecanismo de acción es por que mejoran las concentraciones de insulina en sangre de ratas, la dosis efectiva es entre 500 y 1000 mg/Kg de peso corporal.
- El extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallanthus sonchifolius* (yacón) no presenta actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes mellitus tipo 1.
- El extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallantus sonchifolius* (yacón) no presenta efectos adversos sobre las variables bioquímicas en ratas; así como no es tóxico al hígado, riñón, músculo y páncreas.
- El extracto hidroalcohólico al 10% p/v de las hojas del *Smallantus sonchifolius* (yacón) disminuyen los niveles de hematíes, hemoglobina, hematocrito y no alteran la fórmula leucocitaria en sangre de ratas con diabetes mellitus tipo 2.

## VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Seminario J., Valderrama M. & Manrique I. El yacón: Fundamentos para el aprovechamiento de un recurso promisorio. Centro Internacional de la Papa (CIP), Universidad Nacional de Cajamarca, Agencia Suiza para el desarrollo y la Cooperación (COSUDE), Lima, Perú, 2003. p:1- 60
- 2.- Manrique I, Hermann M. El potencial del yacón en la salud y la nutrición. XI Congreso Internacional de cultivos Andinos. Cochabamba. Bolivia. 2003. p:1-6.
- 3.- Aybar MJ, Sánchez Riera AN, Grau A & SS Sánchez. 2001. Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallanthus sonchifolius* (yacón) leaves in normal and diabetic rats Journal of Ethnopharmacology. 2001. 74: 125-132.
- 4.- Volpato GT, Vieira FL, Almeida FCG, Camara F, Lemonica IP. Study of the hypoglycemic effects of *Polymnia sonchifolia* leaf extracts in rats. World congress on Medicinal and Aromatic Plants for Human Welfare. Mendoza, Argentina. 1997.
- 5.- Mayta P, Payano J, Pelaez J, Pérez M, Pichardo L, Puycan L. Efecto hipoglicemiante de la raíz del *Smallanthus sonchifolius* en adultos jóvenes clínicamente sanos (estudios preliminares). Centro Internacional de la Papa (CIP). Simposio Latinoamericano de raíces y tubérculos. Lima, Perú. 2001. Resumen.
- 6.- Robinson H. Studies in the heliantheae (Asteraceae). XII. Re-establishment of the genus *Smallanthus* Phytología 1978. 39(1): 47-53.
- 7.- Ohshima T, Ito O, Yasuyoshi S, Ikarashi T, Minamisawa K, Kubota M, Tsukihashi T & T Asami. Composition of storage carbohydrate in tubers of yacón (*Polymnia sonchifolia*). Soil Science and Plant Nutrition. 1990. 36(1): 167-171.
- 8.- Asami T, Minamisawa K, Tsuchiya t, Kano K, Hori I, Ohshima T, Kubota M & T Tsukihashi. Fluctuation of oligofructan contents in tubers of yacón (*Polymnia*

*sonchifolia*) during growth and storage. Soil Science and Plant Nutrition. 1991. 62(6): 621-627.

9.- Hermann M, Freire I & C Pazos. Compositional diversity of the yacon storage root. In: Impact on a changing world: Program report 1997-98. Internacional Potato Center (CIP), Lima (Perú). 1999 p: 425-432.

10.- Alvarez de Oliveira M, Kassumi ME. Avaliacao do Desenvolvimento de Plantas de Yacón (*Polymnia sonchifolia*) e Caracterizacao dos carboidratos de Reservas em HPLC. Braz. J. Food Technol. V.7, n. 2. 2004; p:215-220.

11.- Takenaka M, Yan X, Ono H, Yoshida M, Nagata T & T Nakanishi. Caffeic acid derivatives in the roots of yacon (*Smallanthus sonchifolius*). Journal of agricultural and Food Chemistry. 2003. 51: 793-796.

12.- Goto K, Fukai K, Hikida J, Nanjo F & Y Hara. Isolation and structural analysis of oligosaccharides from yacon (*Polymnia sonchifolia*). Biosci. Biotech. Biochem. 1995. 59(12):2346-2347.

13.- Cohelo RJL, Vendramin G, Navarro D, Kozlowski V. Aálise fitoquímica das folhas da *Polymnia sonchifolia* (Yakon). XI encontro Anual de Iniciacao Científica. Maringá. 2002

14.- Inoue A, Tamogami S, Kato H, Nakazato Y, Akiyama M, Kodama O, Akatsuka T & Y Hashidoko. Antifungal melampolides from leaf extracts of *Smallanthus sonchifolius*. Phytochemistry. 1995. 39(4): 845-849.

15.- Daòková K, FREC J, Cvak L, Simánek V & J Ulrichová. Extracts from *Smallanthus sonchifolius* leaves-characterization and biological activity. II Simposio Latinoamericano de Raíces y Tubérculos: Guía del participante, 28-30 de noviembre 2001. Centro Internacional de la Papa (CIP), Universidad Nacional

Agraria La Molina (UNALM), Lima, Perú. 2001. Resumen.

16.- Gonzáles E, Pak A, Pinto MM, López MN, Felicio JD, Rossi MH. Atividade inibidora da producao de Aflatoxina B1 por um flavonóide isolado de *Polimnia sonchifolia*. Sociedad Brasileira de Química. 2003.

17.- Grau A, Kortsarz AM, Aybar MJ, Sánchez Riera AN, Sánchez SS. El retorno del yacón. Ciencia Hoy. 2001; 11(63).

18.- Espinosa CR. Elaboración de filtrantes de la hoja de yacón. II Simposio Latinoamericano de Raíces y Tubérculos: Guía de Participante. Centro Internacional de la Papa (CIP), Universidad Agraria La Molina. Lima Perú. 2001. Resumen.

19.- Mcphee, Stephen J., Ganong William F., Lingappa Vishwanath R., Lange Jack D.. Trastornos del pancreas endocrino. En: Fisiopatología médica una introducción a la medicina clínica. 2da edición. México. Editorial El Manual Moderno S.A. 2000. p:491-522.

20.- Villavicencio Núñez, Marino. Mecanismos moleculares y bioquímicos de la acción de la insulina. La diabetes mellitus y los avances en su tratamiento. Editorial Buenaventura. Perú. 1995.

21.- Davis S y Granner D. Insulina, hipoglicemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10º edición. México: Mc Graw Hill Interamericana: 2003. p. 1697 – 1733

22.- Rodriguez LG. Insulinoterapia. Rev. Med. Herd. 2003; 14(3):140-144.



- 23.- Salido E., Hernández D., Torres A. Avances moleculares y terapéuticos en la diabetes: perspectiva de futuro. La Laguna, Tenerife. Hospital Universitario de Canarias. Nefrología, Vol. XXI. Suplemento 3. 2001.
- 24.- Le Marchand-Brustel Y. Molecular mechanisms of insulin action in normal and insulin-resistant status. Exp. Clin. Endocrinol Diabetes 107, 126-32. 1999.
- 25.- Page CP, Curtis MJ, Walker MJA, Hoffman BB. Sutter MC. Farmacología Integrada. Edición en Español. Harcourt Brace de España. 1998; p:262-266.
- 26.- American Diabetes Association Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997. 20:1183-97.
- 27.- Masson ML, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Caracterización de um modelo experimental de diabetes mellitus, induzido pela aloxana en ratos. Estudio clínico e laboratorial. Acta cirúrgica Brasileira. Vol 18(2). 2003.
- 28.- Bustamante SE, Muñoz J, Gallardo R, Figueroa H, Morales M. El extracto de *Vitis vinifera* revierte la disfunción vascular aórtica inducida por diabetes en ratas. Sociedad asturiana de fitoterapia, III Congreso Internacional de Fitoterapia Técnicas afines, Ciudad de Oviedo, España. 2002; p:93-98.
- 29.- Minsal /OPS. Programa salud cardiovascular: Programa de actividad física en la prevención y control de factores de riesgo cardiovasculares. 2004.
- 30.- Centro de información del medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Volumen 4. Número 1. 2004.
- 31.- Fernandez I, Martín J, Alvarez F. Tratamiento de la diabetes tipo 2. Estrategias terapéuticas con antidiabéticos orales.. 2003. Disponible en:

[http://www.elmedicointeractivo.com/formacion\\_acre2004/tema2/antidiabeticos3.htm](http://www.elmedicointeractivo.com/formacion_acre2004/tema2/antidiabeticos3.htm). (acceso en octubre 2003)

32.- Who Study Group Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus World Health Organization. Geneva Fact Sheet n 138. 2002.

33.- Rubio JA, Alvarez J. Costes económicos de la diabetes mellitus: revisión crítica y valoración coste-eficacia de las estrategias para su reducción. Ate Primaria. 1998; 22:239-58.

34.- Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El Coste de la Diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE – 2. Gac Sanit 16. 2002; 6:511-20

35.- Méndez JD, Ramos HG. Research Arch. Med Res. 1994; 25:367-75

36.- Zanoello AM, Mellazo-Mazzanti C, Kerpel GJ, Filappi A, Prestes D, Cecim M. Efeito protetor do *Syzygium cumini* contra Diabetes mellitus inducido por Alozano em Ratos. Acta Farm, Bonaerense. 2002; 21(1):31-.

37.- Sato KL, Migliaccio V, Do Carmo JM, Oliveti MC, Ferreira RS, Fazan VPS. Diabete como modelo de neuropatía autonómica. Medicina Ribeirao Preto. 2006; 39(1):28-38

38.- Gold G, Manning M, Heldt R, Pettit JR, Grodsky GM. Diabetes induced with multiple subdiabetogenic doses of streptozotocin. Lack of protection by exogenous superoxide dismutase. Diabetes 1981; 30:634-8.

39.- Lukens FDN. Alloxan diabetes. Physiol Rev. 1948; 28:34-30

40.- Mello MA, Luciano E. Effects og protein malnostririon on glucosa tolerante in rats with alloxan-induced. Braz J Med Res. 1995; p: 467-470.

- 41.- Yegen E, Akcay F, Yigitoglu MR, et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in rabbits with alloxan monohydrate-induced diabetes mellitus. J Japan Heart. 1995; p:789-795.
- 42.- Sing KN, Chandra V. Hypoglycaemic and hipcholesterolaemic affects of proteins of seeds in young albino rats. J Indian Med Assoc. 1977; p:201-203.
- 43.- Kodama T, Iwase M, Nunoi K. A new diabetes model induced by neonatal alloxan treatment in rats. J Diabetes Res Clin Pract, Ireland. 1993; p:183-189.
- 44.- López GR, Ventura PM, Rodríguez RM, Casas BJ, Hernández PM, Arias GA. Efectos de un extracto hidroalcohólico de *Bidens alba* en ratas normales y con diabetes aloxánica. Acta Farm. Bonaerense. 2001; 20(2):89-93.
- 45.- Spadella CT. Avaliacao funcional do transplante pancreato-duodenal no rato diabético: estudo clínico, laboratorial, anátomo- patológico e imunohstoquímico. (Tese Doutorado) Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucato. 1989.
- 46.- Brein LC. Estudo comparativo entre o transplante total de pâncreas, transplante de ilhotas de langerhans, e o tratamento convencional com insulina no controle das manifestacoes clínicas do diabetes aloxánica no rata (Dissertacao Mestrado) Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu. 1990.
- 47.- Ardvino F. Diabetes Mellitus 3 ed. Guanabara Koogan Río de Janeiro 1980.
- 48.- Negri G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 41. n. 2. 2005. p:121-142.

49.- Cheeke PR. Alimentación y nutrición del conejo. Academia press, Isla de Mallorca. España. 1987.

50.- Agullo G, Gamet- Payrastre L, Viala C, Rémesy C, Chap H, Payrastre B. Relationship between flavonoids structure and inhibitions of phosphatidylinositol – 3 Kinasa: A comparison with tyrosine kinase and protein kinase on inhibition. Biochem pharmacol. 1997; 53:1649-1657.

51.- Saskia ABE, Van Accker, Bast AALT. Estructural Aspects of antioxidant activity of flavonoids. En: Flavonoids in health and disease. Ed. Marcel Dekker, INC. New York. 1998; 9:221-251.

52.- Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolies trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. Clin Chum Acta. 1995; 235:207-219.

53.- Jang M, Cai L, Udeami GD y cols. Cancer chemopreventive activity of revesratrol a natural product derived from grapes. Science. 1997; 275:218-221.

54.- Jovanovic SV, Steenken S, Simic Mg, Hara Y. Antioxidant properties of flavonoids: reduction potenciales and electron transfer reactions of flavonoid radicals. En: Rice Evans C, Parker L (eds): Flavonoids in health and disease. Mercel Dekker. New York. 1998; 137-161.

55.- Soto HM. Actividad Antioxidante de flavonoides del tallo de orégano mexicano (*Lipia graveolens* HBK Var *Berlandieri* Schauer). Revista de fitoterapia Mexicana año/vol 30. número 001. México. 2007; p:43-49.

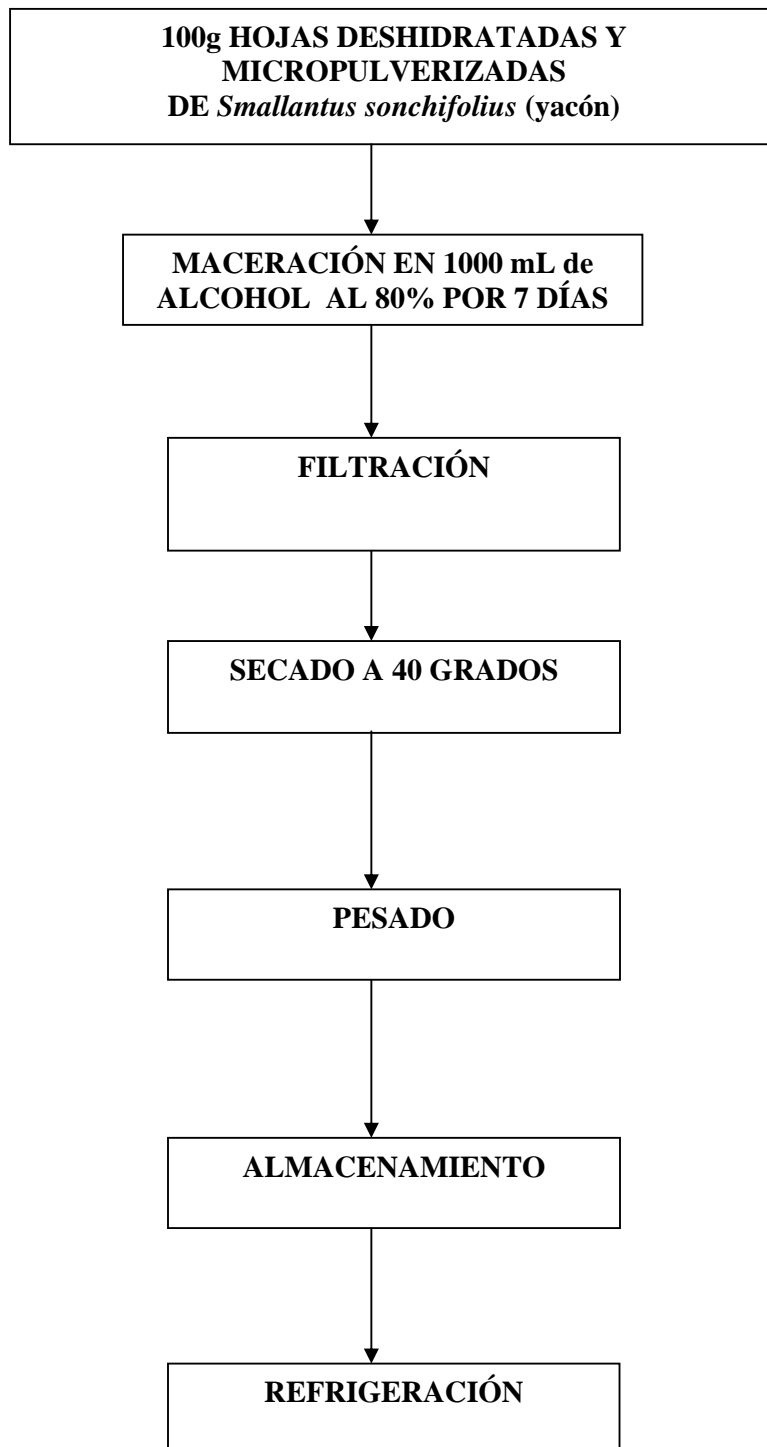
56.- Fattorusso V, Ritter O. Vademécum clínico, del diagnóstico al tratamiento. Octava edición. Editorial El Ateneo. 1992.

57.- Sandoval M, Ayala S, Oré M, Valdivieso L, Loli R, Ricra V, Huaman O. Evaluación de la toxicidad hepática y renal aguda y subaguda del Latex *Croton palanostigma* (sangre de grado) en animales de experimentación. Anales de la Facultad de Medicina, año/vol. 66, número 002. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima Perú. 2005 p:119-126.

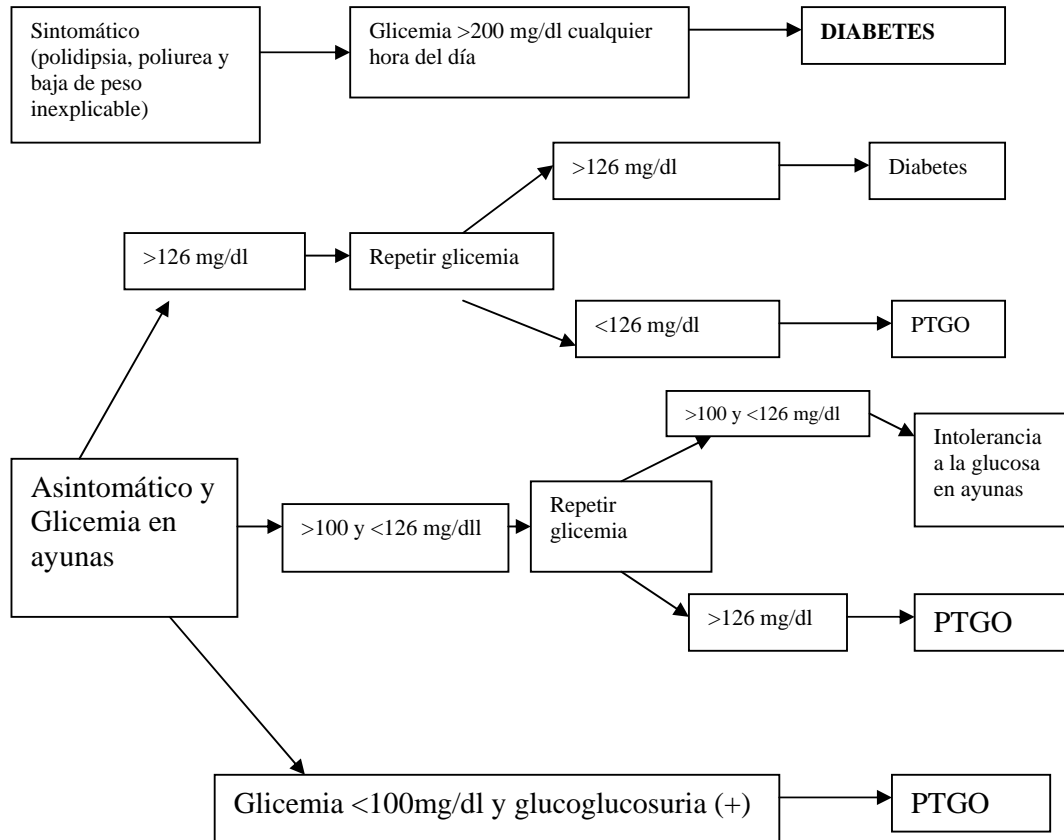
58.- Poveda E, Ayala P, Rodríguez M, Ordoñez E, Baracaldo C, Delgado W, Guerra M. Efecto del suplemento de aceites vegetales sobre el perfil lipídico en ratas wistar. Bio Medica. 2005; 25:101-8.

# **ANEXOS**

**ANEXO 1:** Diagrama de flujo para la obtención del extracto de las hojas de yacón



## ANEXO 2: Criterios diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2



PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral



**ANEXO 3: VALORES DESCRIPTIVOS DEL EFECTO SOBRE RATAS CON  
INDUCCIÓN DE DIABETES MELLITUS POR ALOXANO EN EL MODELO DE  
DIABETES TIPO 2**

Grupos de Tratamientos		Media	Error estándar	Límite confianza 95%	
				Inferior	Superior
Basal	Normal + SSF	70.33	1.91	65.43	75.24
	Control (+) + SSF	236.33	15.45	196.61	276.06
	Glibenclamida 10 mg/kg	180.00	8.59	157.91	202.09
	Yacón 500 mg/kg	214.00	22.89	155.17	272.83
2 días	Normal + SSF	66.67	1.56	62.65	70.69
	Control (+) + SSF	204.00	6.41	187.53	220.47
	Glibenclamida 10 mg/kg	102.33	9.53	77.83	126.83
	Yacón 500 mg/kg	156.00	9.59	131.35	180.65
7 días	Normal + SSF	68.00	2.11	62.57	73.43
	Control (+) + SSF	170.00	13.90	134.26	205.74
	Glibenclamida 10 mg/kg	72.67	3.37	64.00	81.34
	Yacón 500 mg/kg	98.67	9.96	73.08	124.26
14 días	Normal + SSF	84.00	3.01	76.26	91.74
	Control (+) + SSF	169.67	1.93	164.71	174.62
	Glibenclamida 10 mg/kg	65.33	6.64	48.27	82.39
	Yacón 500 mg/kg	88.33	1.63	84.15	92.51
21 días	Normal + SSF	88.00	0.82	85.90	90.10
	Control (+) + SSF	160.00	8.56	137.99	182.01
	Glibenclamida 10 mg/kg	61.33	6.14	45.56	77.11
	Yacón 500 mg/kg	88.00	3.37	79.35	96.65
30 días	Normal + SSF	89.67	3.17	81.52	97.81
	Control (+) + SSF	157.00	7.37	138.06	175.94
	Glibenclamida 10 mg/kg	54.50	1.71	50.11	58.89
	Yacón 500 mg/kg	79.17	7.28	60.46	97.87

**ANEXO 4: ANÁLISIS DE VARIANZA DEL EFECTO SOBRE RATAS CON  
INDUCCIÓN DE DIABETES MELLITUS POR ALOXANO EN EL MODELO DE  
DIABETES TIPO 2**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Basal	Between Groups	97576.67	3.00	32525.56	25.81	0.000
	Within Groups	25204.67	20.00	1260.23		
2 días	Between Groups	65449.83	3.00	21816.61	64.27	0.000
	Within Groups	6788.67	20.00	339.43		
7 días	Between Groups	39906.67	3.00	13302.22	28.77	0.000
	Within Groups	9248.67	20.00	462.43		
14 días	Between Groups	38603.33	3.00	12867.78	144.26	0.000
	Within Groups	1784.00	20.00	89.20		
21 días	Between Groups	32288.00	3.00	10762.67	58.34	0.000
	Within Groups	3689.33	20.00	184.47		
30 días	Between Groups	34580.17	3.00	11526.72	63.94	0.000
	Within Groups	3605.67	20.00	180.28		

**ANEXO 5: VALORES DESCRIPTIVOS DEL EFECTO SOBRE RATAS CON INDUCCIÓN DE DIABETES MELLITUS POR ALOXANO EN EL MODELO DE DIABETES TIPO 1**

Tabla, Datos de ratas aloxanizadas

		Media	Std. Error	Intervalo confianza 95%	
				Inferior	Superior
Basal glucosa 8 días	Control	351,3	11,3	325,2	377,5
	Glibenclamida 10 mg/kg	389,9	11,3	363,9	415,8
	Yacón 250 mg/kg	409,8	8,9	389,4	430,2
	Yacón 500 mg/kg	395,1	13,2	364,6	425,7
	Yacón 1000 mg/kg	377,9	9,7	355,4	400,4
Glucosa 4 hrs a 8 días	Control	347,7	10,5	323,4	371,9
	Glibenclamida 10 mg/kg	224,4	16,0	187,6	261,3
	Yacón 250 mg/kg	360,9	37,6	274,1	447,7
	Yacón 500 mg/kg	309,9	45,8	204,3	415,5
	Yacón 1000 mg/kg	294,9	39,9	202,9	386,9
Insulina (uUI/dL)	Control	7,7	0,6	6,4	9,0
	Glibenclamida 10 mg/kg	13,4	0,3	12,8	14,0
	Yacón 250 mg/kg	8,8	0,4	7,9	9,6
	Yacón 500 mg/kg	10,6	0,3	9,9	11,3
	Yacón 1000 mg/kg	12,4	0,3	11,7	13,2

## ANEXO 6: CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DEL YACÓN

DIVISION : MAGNOLIOPHYTA  
CLASE : MAGNOLIOPSIDA  
ORDEN : ASTERALES  
FAMILIA : ASTERACEAE  
GÉNERO : *Smallanthus*  
ESPECIE : *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob.