

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA GLIBENCLAMIDA, CLORPROPA- MIDA Y METFORMINA COMO HIPOGLICEMIANTE ORALES Y EL EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS DE *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "YACÓN" POR HIPERGLICEMIA EXPERIMENTAL EN *Rattus norvegicus var. albina*.

Américo J. Castro L.¹; Luis M. Felix V.¹; Nancy Rojas M.² y Cols.

¹Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara"
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.² Instituto de Patología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESUMEN

Se realizó la evaluación comparativa de tres fármacos de síntesis utilizados como hipoglicemiantes orales con el extracto acuoso obtenido por infusión de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "yacón", utilizando un biomodelo experimental por hiperglicemia en ratas normoglucémicas de la especie *Rattus norvegicus* var. Albina. El objetivo de la investigación fue observar el efecto del extracto acuoso al 10% de las hojas de "yacón" en el descenso de la glicemia frente a la glibenclamida, clorpropamida y metformina, que tienen amplio uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El material vegetal fue colectado en el distrito de Huancabamba provincia de Oxapampa del departamento de Cerro de Pasco. El ensayo farmacológico se realizó con 36 ratas albinas hembras, cepa Holtzman con un peso promedio de 240 g, que estuvieron sometidas a una alimentación controlada y agua *ad libitum*, hasta el momento del experimento. Se determinó la curva de tolerancia a la glucosa y la administración de las drogas se hizo por vía intragástrica. Los resultados obtenidos muestran un descenso significativo de glicemia con el extracto acuoso utilizado. Con la aplicación del extracto y los fármacos en el biomodelo experimental, se concluye que las hojas de yacón producen un efecto de disminución significativa de la glicemia.

Palabras clave: Hipoglicemiante, *Smallanthus sonchifolius*, *Rattus norvegicus*, diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

SUMMARY

It was carried out the comparative evaluation of three synthetic drugs used as oral hypoglycemics, against the aqueous obtained by infusion of leaves from *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. Yacon, using an experimental biomodel by hypoglycemia in normoglycemic rats of species *Rattus norvegicus* var. Albine. The object of the research was to observe the 10 % aqueous extract effect of *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. Yacon in the decay of glycemia against glibenclamide, clorpropamide and metformine drugs that have great usage in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). The vegetal material was collected in the Huancabamba district, province of Oxapampa in Cerro de Pasco department. The pharmacological assay was taken with 36 female albino rats of Holtzman strain, with an average weight of 240g that were fed by a controlled food and water *ad libitum* until the moment of experiment. It was determined the glucose tolerance curve and the administration of drugs was made by intragastric via. The obtained results show a significant decay of glycemia with the used aqueous extract. With the extract and the drugs used in the experimental biomodel, it was concluded that the Yacon leaves produce an effect of significant decay of glycemia.

Key words: Hypoglycemic, *Smallanthus sonchifolius*, *Rattus norvegicus*, Type 2 diabetes mellitus (DM2).

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus, como enfermedad milenaria, ocupa muchas páginas en la historia de la medicina, pero es recién a partir de 1921 que, con el descubrimiento de la insulina, significa el primer tra-

tamiento efectivo de la enfermedad, el espectro clínico de la enfermedad sufre un vuelco, ya que cambió la incidencia y prevalencia de determinados cuadros clínicos. Así, mientras que la incidencia del coma diabético y la mortalidad por el mismo disminuyen aceleradamente, comienzan a

preponderar las llamadas complicaciones de la enfermedad (retinopatía, neuropatía) y sobre todo se comienza a observar que es, fundamentalmente, la enfermedad cardiovascular la que lleva a la muerte al paciente (1). La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es un síndrome de patología metabólica y de naturaleza crónica caracterizada por un estado de hiperglicemia que obedece a la falta parcial o total de actividad insulínica. Las plantas medicinales que la población utiliza empíricamente como antidiabéticas, representan una alternativa viable en el control de esta enfermedad, que constituye uno de los problemas principales de salud a nivel mundial(2). El uso de las plantas medicinales de nuestra flora peruana son utilizadas en diversas enfermedades bajo la forma de infusión de sus hojas y tallos (3). El estudio realizado sobre el efecto hipoglicemante del fruto *Momordica charantia* L. "Balsamina" en ratas adultas demostró efecto hipoglucémico, disminuyendo la curva de tolerancia a la glucosa en 17% (4). Al realizar el estudio del efecto hipoglicemante del extracto acuoso de *Geranium dielsianum* Knut "Pasuchaca" en conejos con diabetes aloxánica, se demostró reducción de los niveles de glicemia (5). Entre los agentes utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se encuentran la insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasas intestinales y tiazolidinedionas; ampliamente aceptados y de probada eficacia pero no exentos de limitaciones como toxicidad, costo y frecuencia de administración (6). Cerca de 400 especies vegetales han sido descritas como beneficiosas para

disminuir la glicemia en pacientes diabéticos, aunque sólo, aproximadamente, en 60% de éstas, se había identificado el principio activo (7). Según estudio estadístico realizado en pacientes ambulatorios y diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cerca del 70% ingirieron algún producto tradicional para el tratamiento de la diabetes, manifestando efecto favorable (8).

MATERIAL Y MÉTODOS

Material biológico

- Hojas maduras de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "yacón"
- Ratas hembras de especie *Rattus norvegicus* var. Albina

Obtención de la muestra

El material vegetal consistente en hojas maduras fue colectado en el distrito de Huancabamba, provincia Oxapampa del departamento de Cerro de Pasco, el cual fue sometido a tratamiento y secado en estufa a 45 °C y, posteriormente, se realizó la molienda. El extracto acuoso de las hojas al 10% fue preparado en el momento de su uso.

La marcha fitoquímica se realizó utilizando un extracto acuoso y un extracto etanólico. La investigación de los metabólicos secundarios se hizo con el uso de reactivos de coloración y precipitación (9) (Tabla N.º 1).

Tabla N.º 1. Marcha Fitoquímica del extracto acuoso y etanólico de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "yacón"

REACTIVO	EXTRACTO ACUOSO	EXTRACTO ETANÓLICO	METABOLITO
Molish	+++	++	Azúcares
Fehling	+	+	Azúcares reductores
Ninhidrina	++	+	Aminoácidos libres
Índice afrosimétrico	-	-	Saponinas (esteroides)
Hidroxilamina	+	+	Oximas (grupo carbonilo)
Gelatina	++	++	Taninos
Antrona	++	++	Glucósidos
Vainillina sulfúrica	+	++	Glucósidos
Tricloruro férrico	++	++	Compuestos fenólicos
Shinoda	+	++	Flavonoides
Tricloruro de aluminio	+	+	Flavonoides
Lieberman - Burchardat	+	+	Triterpenoides y esteroides
Dragendorff	-	-	Alcaloides
Mayer	-	-	Alcaloides

Ensayo farmacológico

Para la prueba farmacológica se trabajó con 36 ratas albinas –cepa Holtzmann– que fueron adquiridas en el Instituto Nacional de Salud, con un peso promedio de 240 g. Los animales fueron mantenidos a temperatura controlada y alimentación estándar, administrándoles agua *ad libitum* hasta el día del experimento. Para probar el efecto de las drogas, las ratas fueron divididas en seis grupos de seis ratas cada uno. El primer grupo fue utilizado para determinar el nivel plasmático de glucosa basal, utilizándose solución de glucosa al 25%, que fue administrada en dosis promedio de 1.5 mL/Kg de peso corporal, para determinar la prueba de tolerancia a la glucosa en la glicemia inicial, en él se realizó la toma de muestra de sangre al inicio del experimento, que representa el valor de glicemia a tiempo cero; el segundo grupo se utilizó como grupo control, al que se administró solución salina isotónica al 0.9%, en dosis promedio de 1.8 mL/Kg; al tercer grupo se les administró infusión de hojas de yacón al 10% en dosis promedio de 4 mL/Kg; y al cuarto, quinto y sexto grupos, se le administró las drogas hipoglicemiantes glibenclamida, metformina y clorpropamida, en dosis promedio de 1.7; 1.9 y 1.7 mL/kg, respectivamente. Los cuadros de las figuras estadísticas presentan los niveles de glicemia inicial y de la administración de la solución de yacón, las drogas hipoglicemiantes y la solución de glucosa entre los grupos que se han estudiado. En cuanto a los resultados obtenidos, éstos se hicieron con la ayuda de tiras reactivas y un glucómetro según el tiempo de

variaciones de la glicemia de cada uno de los grupos, de acuerdo a las distintas dosis.

RESULTADOS

Con el estudio realizado en 36 ratas hembras de la especie *Rattus norvegicus* var. Albina, se llega a resultados que establecen el nivel de glicemia promedio y las curvas de sensibilidad. El primer grupo fue utilizado para determinar las curvas de sensibilidad a la tolerancia de la glucosa en la glicemia basal y en él se observa un valor máximo del nivel de glucosa plasmática a los 30 minutos, el que posteriormente disminuye gradualmente hasta ir retomando a sus valores basales a los 60 y 120 minutos (Fig. N.º 1). El efecto de la administración de la solución salina al 0.9% en el segundo grupo, que fue utilizado como blanco y grupo control, se observa que no hay diferencia estadística notable en los niveles de glucosa basal (Fig. N.º 2). Al tercer grupo que se le administró la solución de yacón al 10%, se observa que hay una diferencia estadística que tiende a dar una disminución significativa del nivel de glucosa plasmática a los 30, 60 y 120 minutos (Fig. N.º 3). En el cuarto, quinto y sexto grupos que se les administró las drogas hipoglicemiantes de glibenclamida, metformina y clorpropamida, se observó disminución de los niveles de glucosa plasmática a los 30 minutos después de la administración de las drogas; posteriormente, se les administró la solución de glucosa incrementándose los niveles de glucosa plasmática y alcanzando un nivel máximo a los 60 minutos, seguido de una disminución de la glicemia a los 120 minutos (Figs. N.ºs 4, 5 y 6).

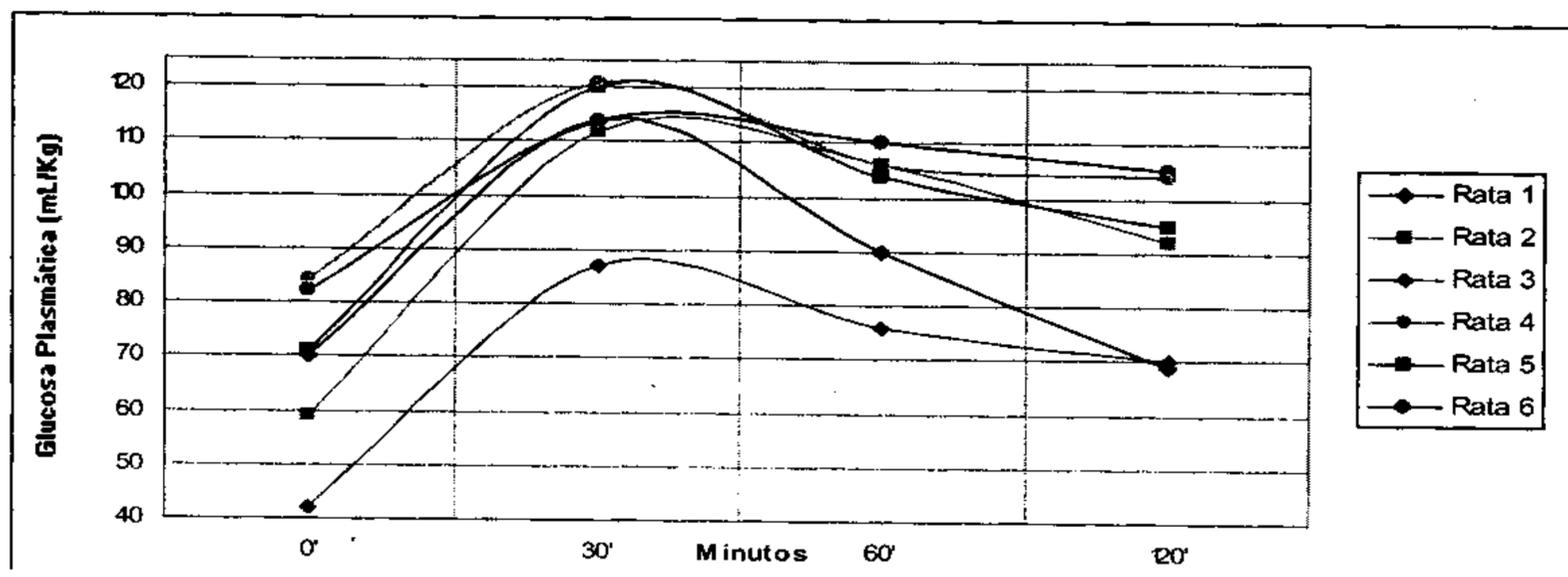


Figura N.º 1. Curvas de tolerancia a la glucosa en la glicemia inicial.

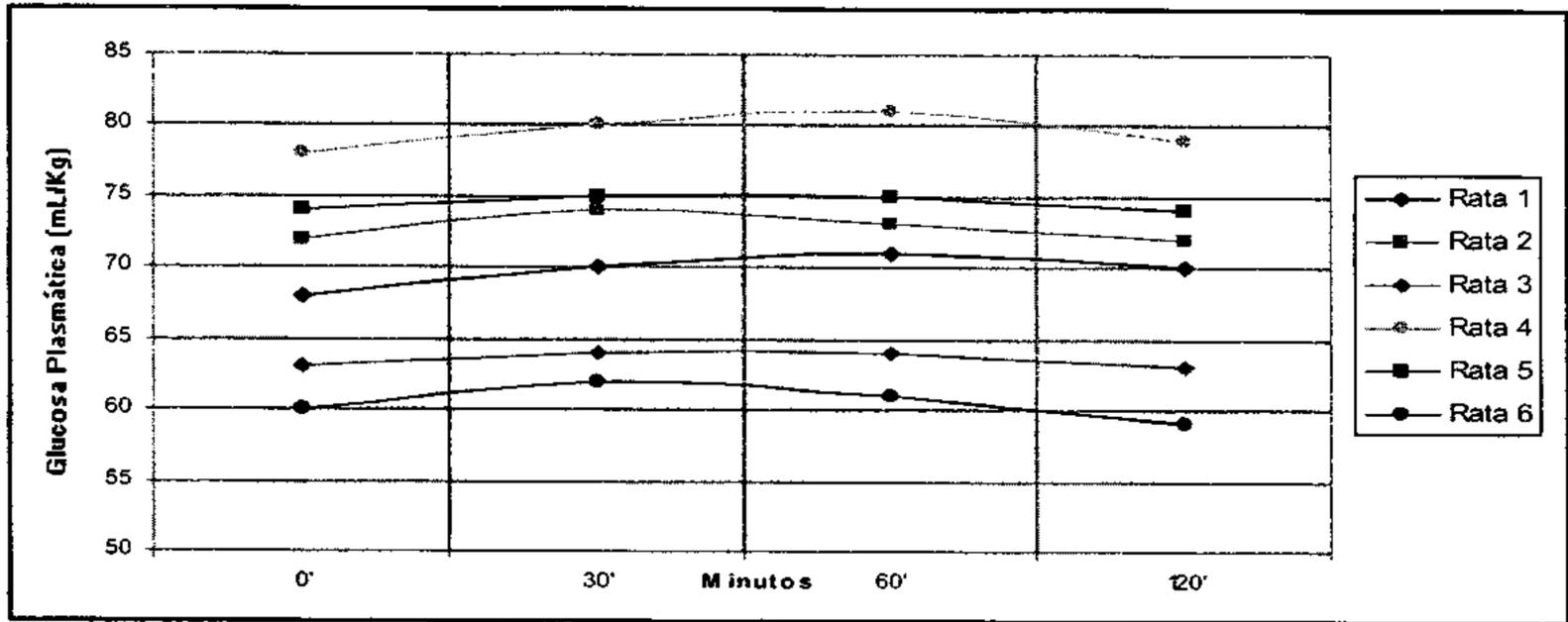


Figura N.º 2. Efecto de la administración de solución salina 0.9% al grupo control.

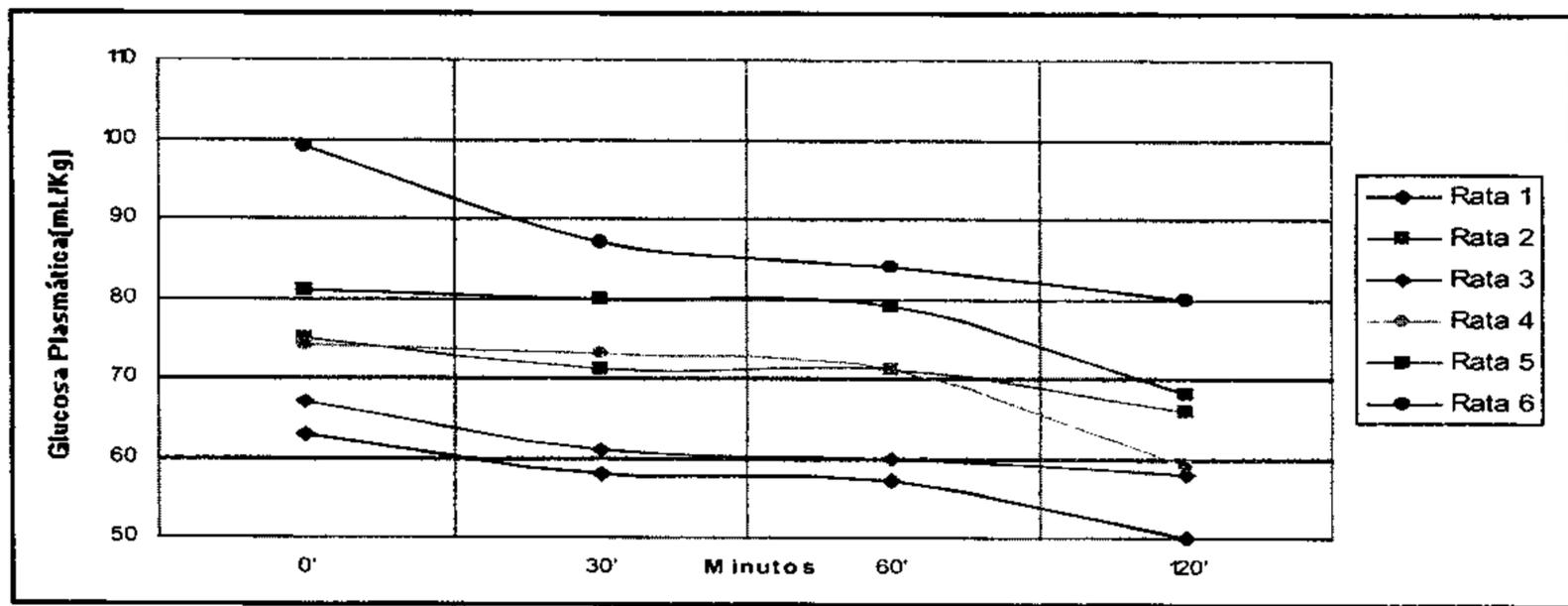


Figura N.º 3. Efecto de la administración de infusión de yacón al 10%.

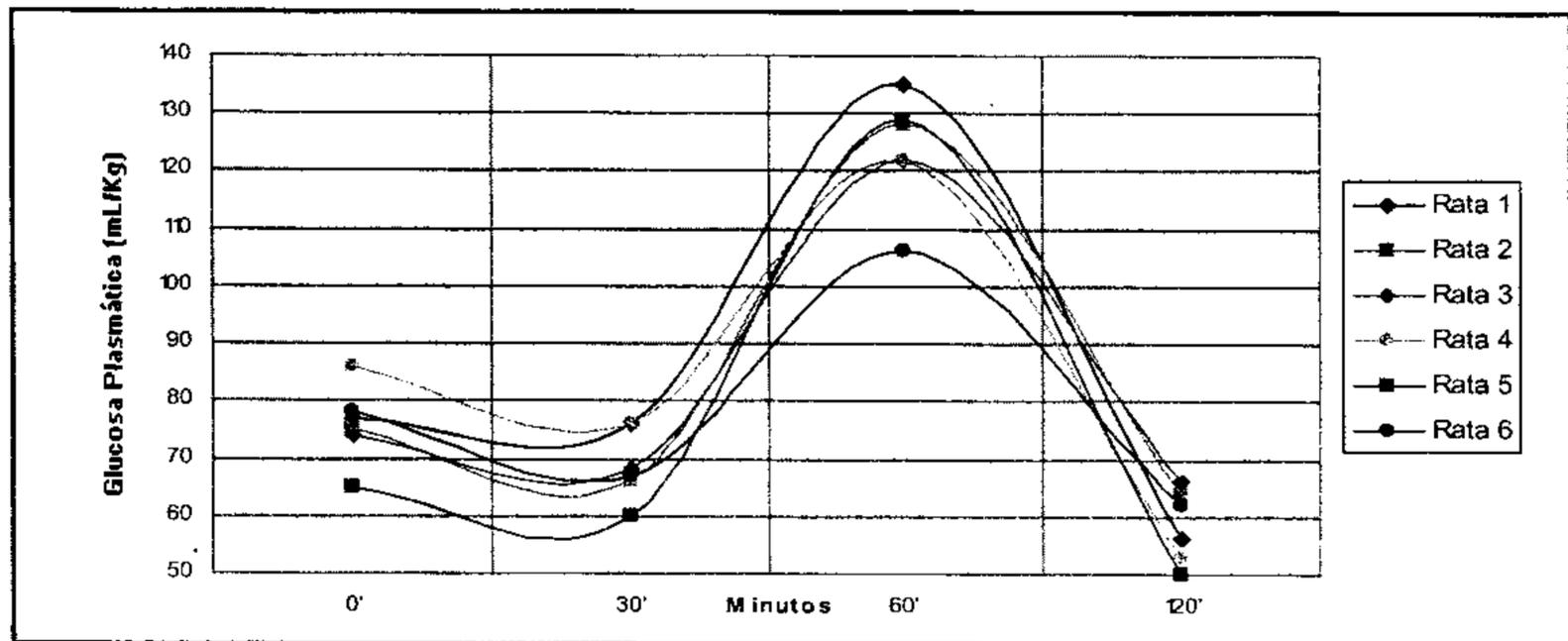


Figura N.º 4. Efecto de la administración de glibenclamida.

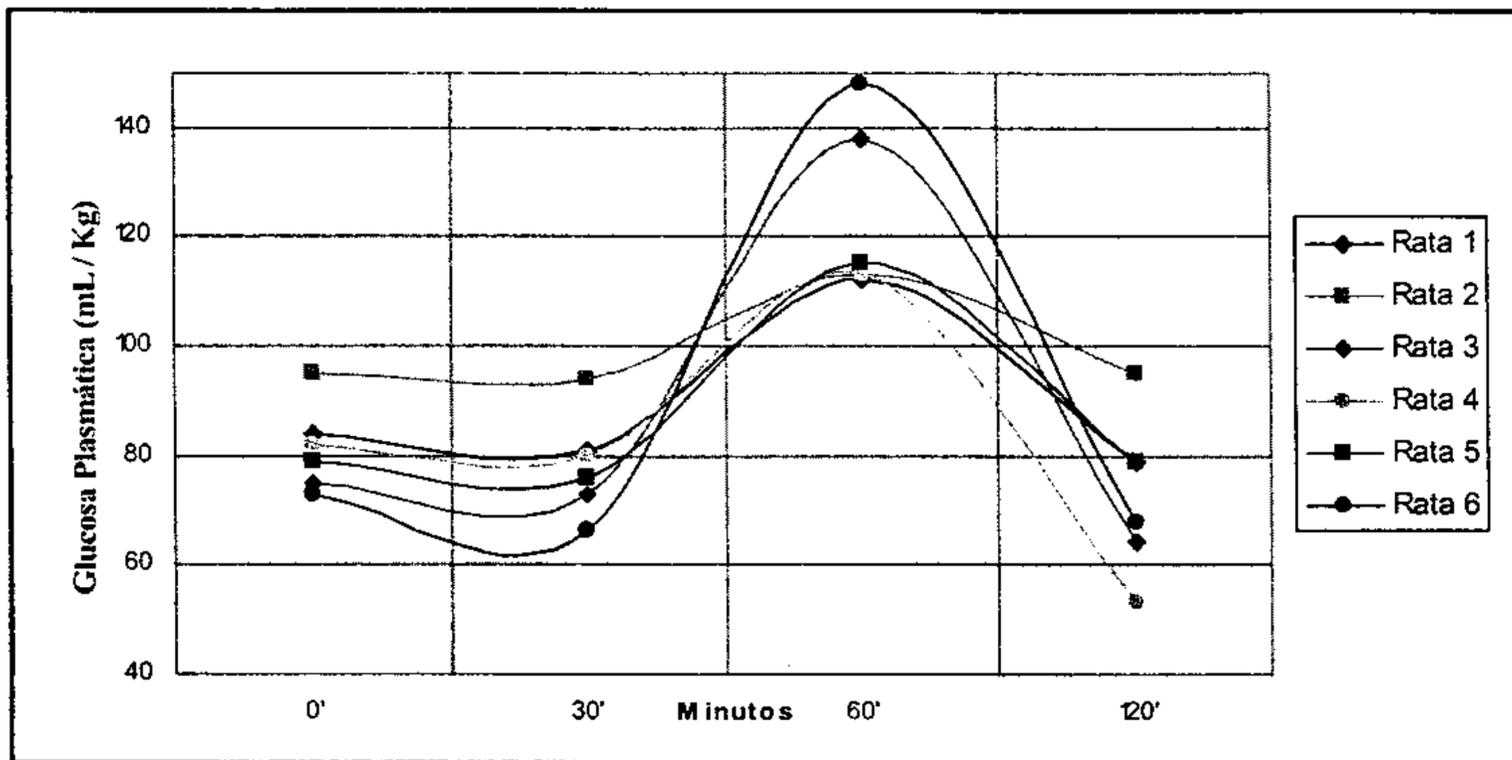


Figura N.º 5. Efecto de la administración de metformina.

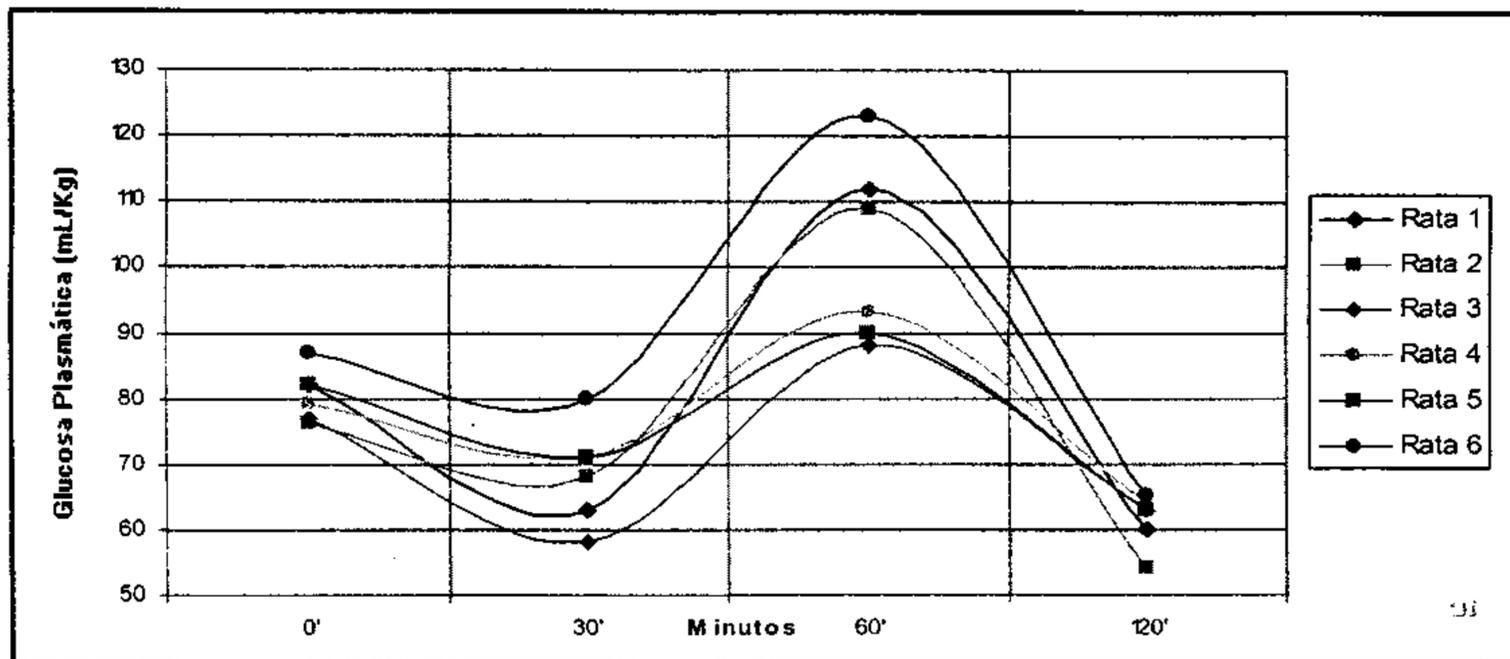


Figura N.º 6. Efecto de la administración de clorpropamida.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado sobre el efecto hipoglicémico con el extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* "yacón" obtenido por decocción al 10% en ratas normales, revela como resultado una disminución significativa en los niveles de glucosa plasmática, cuando se administró por vía intraperitoneal¹⁰. Resultados obtenidos sobre la presencia de metabolitos secundarios y del bioelemento cromo, en el extracto acuoso de la raíz de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "yacón", sugieren que los componentes químicos determinados tendrían implicancia en su uso empírico de acción hipogli-

cemiante (11). En cuanto al análisis de los resultados obtenidos, se puede apreciar que el extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "yacón", obtenido por infusión y administrado a ratas normoglicémicas por vía intragástrica nos muestra un significativo efecto hipoglicemiante en comparación con las drogas hipoglicemiantes de glibenclamida, metformina y clorpropamida. Asimismo, estos resultados nos muestran que el biomodelo experimental empleado ha permitido establecer el efecto de acción hipoglicemiante de la planta de estudio, en la concentración y dosis administrada que permitirá compararlo con biomodelos inducidos.

CONCLUSIONES

El estudio del efecto hipoglicemiante del extracto de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. "yacón", obtenido por infusión a una concentración de 10% y utilizando un biomodelo experimental por hiperglicemia en ratas normoglicémicas de la especie *Rattus norvegicus* var. Albina, sobre la glicemia en comparación con los fármacos sintéticos hipoglicemiantes orales de glibenclamida, metformina y clorpropamida; administrados por vía intragástrica, demostró que las hojas de "yacón" tienden a dar una disminución significativa de la glicemia con el biomodelo experimental utilizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderón V. Rolando. 1997. Agua Pura. Revista del Programa de Atención Integral del Diabético del Hospital Nacional 2 de Mayo. Año 1, N.º 1, Lima.
2. Alarcón F.J.; Román R.; Flores J.L. 1993. Planta Medicinales Usadas en el Control de la Diabetes Mellitus. Ciencia, 44: 363-381.
3. Soukup, J. 1987. Vocabulario de los Nombres vulgares de la Flora Peruana y Catálogo de los Géneros. Edit. Salesiana, Lima.
4. Capcha C. Rosana.; Villena L. Rubén. 1997. Determinación del Efecto Hipoglicemiante del Fruto de *Momordica charantia* L. "Balsamina". Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Lima, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM.
5. Hauracha B. M. Camiña Q.L. 1991. Toxicidad Aguda y Efecto Hipoglicemiante de *Geranium dielsianum* knut "Pasuchaca". Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Lima, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM.
6. Davis, S.N. & D.K. Granner. 1996. "Insulin oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine pancreas". En: "Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of the therapeutics" (L.s.) Goodman, L.E. Limbird, P.B. Milinoff, A.G. Gilman & P.B. Molinoff, eds.), 9.ª ed., New York: McGraw-Hill, pp. 1487-518.
7. Bayley C.J.; Day C. 1989. Tradicional Plant Medicines as Treatments for Diabetes. Diabetes Care, 12: 553-564.
8. Valdivia F.; Hidalgo M. 1996. Uso de la Medicina Tradicional en Diabetes Mellitus No Insulino-Dependiente. Anales de la Facultad de Medicina de la UNMSM 57(3): 180-183; Lima.
9. Lock de Ugaz, O. 1998. Investigación Fitoquímica. Lima, Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial.
10. Aybar M.J.; Sanchez Riera A.N.; Grau A.; Sánchez S.S. 2001. Hypoglycemic effect of the Water extract of *Smallanthus sonchifolius* (yacón) leaves in normal and diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology 74: 125-132.
11. Castro L.A., y Col. 2002. Investigación de Metabolitos Secundarios en plantas medicinales con efecto hipoglicemiante y determinación del cromo como factor de tolerancia a la glucosa. Ciencia e Investigación Vol. V (1); 2002. Revista de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica - UNMSM, Lima.