

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”
EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN CON DIABETES TIPO II INDUCIDA
CON ESTREPTOZOTOCINA**

Tesis presentada por las bachilleres:

**Abarca Escalante, Valeri Yuleysi
Cateriano Concha, Ysis Cibeles**

Para optar el Título Profesional de:

Química Farmacéutica

Asesor:

Mg. Medina Pérez, Jeaneth Marisol

Arequipa - Perú

2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 28 de Marzo del 2023

Dictamen: 007185-C-EPFvB-2023

Visto el borrador del expediente 007185, presentado por:

2011600012 - ABARCA ESCALANTE VALERI YULEYSI

2008220222 - CATERIANO CONCHA YSIS CIBELES

Titulado:

**EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LUPINUS MUTABILIS ?TARWI? EN
ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN CON DIABETES TIPO II INDUCIDA CON
ESTREPTOZOTOCINA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29262816 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR**



**29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO
DICTAMINADOR**



**29538498 - GUILLEN NUÑEZ MARIA ELENA
DICTAMINADOR**



DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado al Corazón Inmaculado de la Virgen y a mi familia por su amor incondicional.

Abarca Escalante, Valeri Yuleysi

Esta tesis se la dedico a mis amados padres por sus sacrificios y amor incondicional a Luz María Concha de Cateriano y Víctor Jesús Cateriano Aragón quien es mi Ángel y desde el cielo está viendo cumplir esta promesa y sueño compartido quien en vida me motivó, alentó a seguir mis objetivos y hoy puedo decir meta cumplida padre mío.

Cateriano Concha, Ysis Cibeles

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por todo lo que me ha concedido, a mis padres; Jorge Luis Abarca Choquevilca que me guía desde el cielo y Rocio Escalante Cahuata por haberme apoyado durante el proceso de mi desarrollo profesional, a mis queridos abuelitos por su inmenso amor y ejemplo. A mi hermana Esthefani por estar en los momentos más importantes de mi vida.

Abarca Escalante, Valeri Yuleysi

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme el día de hoy llegar a presentar este trabajo de investigación, a mis padres por su amor incondicional y por ser parte de este proyecto en mi vida por motivarme a seguir adelante, apoyarme y comprenderme en todo, a mis hermanas por estar conmigo en todo momento y a toda mi familia por su gran cariño.

Cateriano Concha, Ysis Cibeles

De igual manera, ambas agradecemos a la Mgter. Medina Pérez, Jeaneth Marisol por ser nuestra asesora en esta tesis de investigación, por su tiempo invertido y todo lo que hemos aprendido de usted.



RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo por objetivo evaluar la actividad hipoglucemiante del liofilizado de *Lupinus Mutabais* “Tarwi” en un modelo experimental de hiperglucemia inducidas por Estreptozotocina (STZ) en animales de experimentación.

El proceso experimental se realizó en las instalaciones del Campus Central de la Universidad Católica de Santa María en los laboratorios H 103 de Farmacognosia, H 203 Farmacotécnica y el bioterio en el periodo de febrero - marzo 2020. La muestra vegetal fue recolectada en la comunidad de Picol Orccompucyo, del distrito de San Jerónimo del departamento del Cusco, la cual fue llevada al herbario de la Universidad Nacional de San Agustín para su análisis morfológico confirmando que especie pertenece la muestra vegetal, según su taxonomía. Siendo doblegada a un procedimiento de desamargado durante 7 días, para posteriormente ser liofilizada, proceso escogido como método de conservación de los componentes que contienen las semillas de *Tarwi*.

Para esta investigación se utilizaron 25 animales de experimentación ratas wistar (*Rattus norvegicus albinus*) macho, 5 se usaron para el ensayo piloto y 20 para el ensayo general distribuyéndose en 5 grupos (A B C y D) fueron inducidas a hiperglucemia y E fue el control. En todos los grupos se trabajó; de la siguiente manera, se inició con la inducción de hiperglucemia experimental con STZ a una dosis de 50 mg/kg de peso, dosis optada gracias al modelo piloto. Al Grupo A se le trató con el liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” a una dosis de (350 mg/kg), al Grupo B se le trató con el producto procesado (Tarwicha) a una dosis de 350 mg/kg, al Grupo C se le trató con (Metformina) a una dosis de 350 mg/kg, el grupo D (STZ) actuó como grupo testigo sin recibir tratamiento alguno y Grupo E (control) siendo animales aparentemente sanos; durante el desarrollo del experimento se realizaron mediciones de los niveles de glucosa en sangre tomándose glucosa basal y glucosa post-STZ (3 horas después de la inducción) y posteriormente se ejecutaron medidas de glucosa los días 2,5,7,9 y 11 a todos los grupos. En el horario de 8:00 am.

El tratamiento del “*tarwi*” liofilizado y la leche de “*tarwi*” Tarwicha fue aplicado desde el día 2 al día 11, adicionalmente se evaluaron los pesos de las ratas wistar macho en este tiempo. Los datos obtenidos se analizaron mediante el test estadístico de Anova y el test de Tukey demostrando que a un nivel de confianza del 95 % existe una diferencia significativa entre todos los grupos experimentales confirmando la hipótesis alternativa de la investigación siendo que, el consumo del *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” en su variedad de liofilizado y leche de *tarwi* Tarwicha disminuye los niveles de glucosa en sangre en animales de experimentación.

Palabras clave: *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”, liofilización, glucosa.



ABSTRACT

The objective of this research work was to evaluate the hypoglycemic activity of the lyophilisate of *Lupinus Mutabais "Tarwi"* in an experimental model of hyperglycemia induced by Streptozotocin (STZ) in experimental animals.

The experimental process was carried out in the facilities of the Central Campus of the Catholic University of Santa María in the laboratories H 103 of Pharmacognosy, H 203 Pharmacotechnics and the animal room in the period from February to March 2020. The plant sample was collected in the community of Picol Orcecompucyo, from the district of San Jerónimo in the department of Cusco, which was taken to the herbarium of the National University of San Agustín for its morphological analysis, confirming which species the plant sample belongs to, according to its taxonomy. Being subjected to a debittering procedure for 7 days, to later be lyophilized, a process chosen as a method of conservation of the components that contain the *Tarwi* seeds.

For this investigation, 25 male wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*) experimental animals were used, 5 were used for the pilot trial and 20 for the general trial, distributed into 5 groups (A, B, C, and D). They were induced to hyperglycemia and E was the control. In all groups we worked; as follows, the induction of experimental hyperglycemia with STZ began at a dose of 50 mg/kg of weight, the dose chosen thanks to the pilot model. Group A was treated with the lyophilisate of *Lupinus Mutabilis "Tarwi"* at a dose of (350 mg/kg), Group B was treated with the processed product (Tarwicha) at a dose of 350 mg/kg, Group C was treated with (Metformin) at a dose of 350 mg/kg, group D (STZ) acted as a control group without receiving any treatment and Group E (control) being apparently healthy animals; During the development of the experiment, measurements of blood glucose levels were taken, taking basal glucose and post-STZ glucose (3 hours after induction) and later glucose measurements were carried out on days 2, 5, 7, 9 and 11 a all the groups. At the time of 8:00 a.m.

The treatment of lyophilized "tarwi" and Tarwicha "tarwi" milk was applied from day 2 to day 11, additionally the weights of the male wistar rats were evaluated at this time. The data obtained were analyzed using the Anova statistical test and the Tukey test, demonstrating that at a confidence level of 95% there is a significant difference between all the experimental groups, confirming the alternative hypothesis of the investigation, being that the consumption of *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" in its variety of freeze-dried tarwi and milk Tarwicha decreases blood glucose levels in experimental animals.

Keywords: *Lupinus Mutabilis* "Tarwi", lyophilization, glucose.



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	7
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	17
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVOS	20
1. OBJETIVO GENERAL:	20
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	20
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	21
1. <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	21
1.1. Clasificación de la especie	23
1.2. Composición química.....	24
1.3. Alcaloides en <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	26
1.4. Propiedades farmacológicas	27
1.5. Liofilización	29
1.5.1. <i>Fundamento</i>	29
1.5.2. <i>Producto industrializado Tarwicha (leche de tarwi)</i>	30
2. PÁNCREAS	31
2.1. Páncreas exocrino.....	32
2.2. Páncreas endocrino.....	32
2.2.1. <i>Histología del páncreas endocrino</i>	33
3. EL HÍGADO	35
3.1. Glucosa.....	35
3.1.1. <i>Fuentes de glucosa</i>	36
4. DIABETES MELLITUS.....	37
4.1. Clasificación de la diabetes	37
4.1.1. <i>Diabetes mellitus tipo I</i>	38
4.1.2. <i>Diabetes mellitus tipo II</i>	39
4.2. Diagnóstico de la diabetes.....	42
4.2.1. <i>Determinación de los niveles de glucosa en sangre</i>	42
4.2.2. <i>Pruebas de detección de la diabetes</i>	43
4.2.3. <i>Prueba de azúcar en sangre en ayunas. (medición de la glucosa basal)</i>	44
4.2.4. <i>Prueba de hemoglobina glucosilada (A1C).</i>	44

4.2.5.	<i>Prueba oral de tolerancia a la glucosa</i>	45
4.3.	Tratamiento de la diabetes.....	45
4.3.1.	<i>Tratamiento no farmacológico de la diabetes.</i>	45
4.3.2.	<i>Tratamiento farmacológico de la diabetes</i>	46
5.	HIPERGLUCEMIA	49
5.1.	Hiperglucemia experimental	50
5.1.1.	<i>Estreptozocina</i>	50
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....		51
1.	LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN	51
2.	MATERIALES	51
2.1.	Material vegetal.....	51
2.2.	Material industrializado.....	51
2.3.	Material biológico	51
2.4.	Materiales de laboratorio.....	51
2.5.	Tratamientos y fármacos	53
3.	MÉTODOS:	53
3.1.	Tratamiento de la unidad vegetal	53
3.1.1.	<i>Selección y recolección de Lupinus Mutabilis "Tarwi"</i>	53
3.1.2.	<i>Preparación de Lupinus Mutabilis "Tarwi"</i>	54
3.1.3.	<i>Método de obtención del liofilizado de Lupinus Mutabilis "Tarwi"</i>	55
3.2.	Rendimiento del liofilizado	56
3.3.	Métodos biológicos	56
3.3.1.	<i>Inducción experimental de hiperglucemia por Estreptozotocina</i>	56
3.3.2.	<i>Elaboración y dosificación de tratamientos</i>	57
3.3.3.	<i>Obtención de la muestra sanguínea</i>	59
3.4.	Etapas de ambientación y alimentación de los animales.....	60
3.5.	Metodología de la investigación piloto	60
3.5.1.	<i>Primera etapa</i>	60
3.5.2.	<i>Segunda etapa</i>	60
3.5.3.	<i>Tercera etapa</i>	61
3.5.4.	<i>Cuarta etapa</i>	62
3.5.5.	<i>Promedios generales de glucosas</i>	63
3.6.	Metodología de la investigación	64
3.7.	Programación de tomas de muestra.....	67
3.7.1.	<i>Medición de la glucemia por punción capilar</i>	67
3.7.2	<i>Medición de la glucemia por punción en el ápice de las colas</i>	68

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
4.1 Análisis de varianza (ANOVA)	69
4.1 Prueba Tukey	69
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIONES	70
1. Identificación del material vegetal	70
2. Obtención del liofilizado de la leguminosa de <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	70
2.1. Características organolépticas	71
3. Rendimiento del liofilizado de <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	71
3.1 Pesos promedio de animales de experimentación por cada grupo de distribución	73
4. Evaluación del efecto hipoglucémico.....	74
5. Análisis estadístico de los grupos experimentales	74
5.1 Evaluación de la glucosa basal.....	75
5.2 Evaluación glucosa POST-STZ a las 3h	77
5.3 Evaluación glucosa al día 5	79
5.4 Evaluación glucosa POST-STZ (día 11).....	82
5.5 Evaluación de los niveles de glucosa durante todo el tratamiento	85
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES	95
REFERENCIA	96
ANEXOS.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Fenología del cultivo del <i>Lupinus Mutabilis</i> “tarwi”	21
Figura 2	Cultivo de <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	22
Figura 3	Semilla de <i>Lupinus mutabilis</i> “Tarwi”	23
Figura 4	Estructura molecular de los alcaloides del <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	27
Figura 5	Páncreas exocrino	32
Figura 6	Páncreas endocrino	33
Figura 7	Estructura química de la insulina	34
Figura 8	Función de la insulina sobre la glucosa	35
Figura 9	Estructura Molecular de la glucosa	36
Figura 10	El hígado y la diabetes tipo 2	39
Figura 11	Mecanismo de acción de la Metformina	48
Figura 12	Estructura molecular del fármaco Metformina	49
Figura 13	Estructura molecular de la Estreptozotocina	50
Figura 14	Recolección y selección de <i>Lupinus Mutabilis</i> ‘Tarwi’:	54
Figura 15	Proceso de pelado del <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	54
Figura 16	<i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi” envasado para ser liofilizado	55
Figura 17	Frascos colocados en la bandeja del liofilizador	55
Figura 18	Administración de la Solución de STZ por vía IP.	57
Figura 19	Pesada de los animales	58
Figura 20	Administración del tratamiento	58
Figura 21	Toma de muestra por punción a nivel ocular	59
Figura 22	Toma de muestra por punción en el ápice de la cola.	60
Figura 23	Esquema de diseño experimental	66
Figura 24	Equipo utilizado para la medición bioquímica "Selectra modelo- PROxs"	67
Figura 25	Glucómetro digital Accu-Chek® Active	68
Figura 26	Liofilizado de la leguminosa de <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	70
Figura 27	Producto industrializado "Tarwicha"	71
Figura 28	Porcentaje de rendimiento del liofilizado <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	72
Figura 29	Evolución de los pesos promedio en (mg) en los diferentes grupos experimentales	74
Figura 30	Comparación de la concentración de glucosa basal (mg/dL) entre los diferentes grupos	76
Figura 31	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a las 3 horas de inducción entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos.	78
Figura 32	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los cinco días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	81
Figura 33	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los once días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	84
Figura 34	Evolución de los niveles de glucosa promedio (mg/dL) de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento	86
Figura 35	Comparación de las medidas del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento mediante barras	88

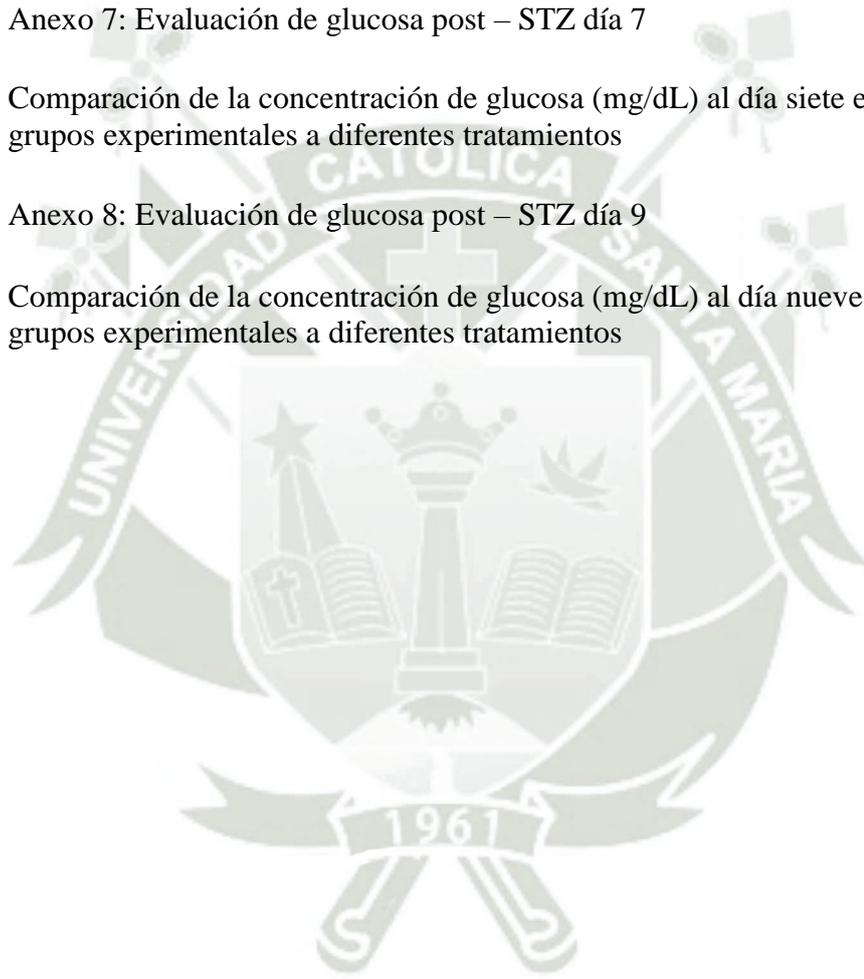
Figura 36	Niveles de glucosa promedio (mg/dL) de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento	90
Figura 37	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los dos días de inducción entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	110
Figura 38	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los siete días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	113
Figura 39	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los nueve días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	116



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación taxonómica del <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	23
Tabla 2	Composición por 100 g de porción comestible de <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	24
Tabla 3	Distribución aproximada de las diferentes clases de proteínas en las leguminosas de acuerdo a la clasificación de Osborne	25
Tabla 4	Aminoácidos en el <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	26
Tabla 5	Comparación nutricional de la leche de Tarwi en 100g	31
Tabla 6	Diferencias entre Diabetes tipo I y II	38
Tabla 7	Valores anormales de glucosa en sangre	43
Tabla 8	Principios activos hipoglicemiantes	46
Tabla 9	Pruebas para obtener dosis de STZ	61
Tabla 10	Tratamiento con <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi” en animales de experimentación	62
Tabla 11	Pesos de los animales de experimentación en la metodología de investigación piloto	62
Tabla 12	Resultados de las concentraciones de glucosa del día 1 al día 24 con los diferentes tratamientos en la metodología de la investigación piloto	63
Tabla 13	Características organolépticas del liofilizado <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi” y del producto industrializado leche de tarwi - Tarwicha	71
Tabla 14	Porcentaje de rendimiento de <i>Lupinus Mutabilis</i> “Tarwi”	71
Tabla 15	Pesos promedio de los animales de experimentación de cada grupo de acuerdo con su distribución	73
Tabla 16	Comparación de la concentración de glucosa basal de los grupos de experimentación	75
Tabla 17	Comparación de la concentración de glucosa post- STZ a las 3h de los grupos de experimentación	77
Tabla 18	Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) a las 3h, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey	78
Tabla 19	Evaluación de glucosa al día 5	79
Tabla 20	Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) al día 5, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey	80
Tabla 21	Evaluación de glucosa al día 11	82
Tabla 22	Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) al día 11, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey	83
Tabla 23	Evolución de los niveles de glucosa promedio (mg/dL) de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento	85
Tabla 24	Comparación del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento	87
Tabla 25	Evaluación de los promedios de glucosa en todo el tratamiento	88
Tabla 26	Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) del día 1 al día 11 entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey	89
Tabla 27	Anexo 1: Medición de glucosa del día 1 al día 24 ensayo piloto	103
Tabla 28	Anexo 2: Método gravimétrico	104
Tabla 29	Anexo 3: Inducción a hiperglucemia con STZ a los animales de experimentación	106

Tabla 30	Anexo 4: Mediciones de glucosa del día 1 al día 11 modelo experimental	107
Tabla 31	Anexo 5: Calculo para la dosificación del tratamiento	108
Tabla 32	Anexo 6: Evaluación de glucosa al día 2	109
Tabla 33	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los 2 días entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	110
Tabla 34	Anexo 7: Evaluación de glucosa post – STZ día 7	111
Tabla 35	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) al día siete entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	112
Tabla 36	Anexo 8: Evaluación de glucosa post – STZ día 9	114
Tabla 37	Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) al día nueve entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos	115



ABREVIATURAS

- MT: Medicina tradicional
- FID: Federación internacional de diabetes
- STZ: Estreptozotocina
- DM: Diabetes mellitus
- DMT1: Diabetes mellitus tipo 1
- DMT2: Diabetes mellitus tipo 2
- A1C: Prueba de hemoglobina glicosilada
- SNC: Sistema nervioso central
- GAD: Anti-glutamato decarboxilasa
- RI: Resistencia a la insulina
- SM: Síndrome metabólico
- IP: Vía Intraperitoneal
- UNSA: Universidad Nacional de San Agustín
- mg: Miligramos
- mL: Mililitros
- dL: Decilitros
- ANOVA: Análisis de varianza
- %Re: Porcentaje de rendimiento
- HUSA: Herbarium arequipensis
- ABC: Área bajo la curva

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Estudios han demostrado que la diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por altos niveles de azúcar en la sangre que con el tiempo conduce a daños severos en varios órganos como el corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones, nervios e incluso amputaciones de extremidades. La diabetes que no está bien controlada aumenta el riesgo de estas complicaciones y de una muerte prematura. Además, las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y tuberculosis, especialmente aquellas con un control glucémico deficiente.

La más común es la diabetes tipo 2 generalmente ocurre en adultos cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina o no produce suficiente. Siendo que, en las últimas tres décadas, la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado drásticamente en países de todo el mundo (1).

Entre 2000 y 2016, las muertes prematuras por diabetes aumentaron un 5 %. En el 2019, la diabetes fue la novena causa principal de muerte: alrededor de 1,5 millones de muertes directamente relacionadas con la enfermedad (2). Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) se estima que hay 415 millones de personas que viven con diabetes en todo el mundo, y se espera que este número aumente a 642 millones para 2040.

Hay muchos factores involucrados en el desarrollo de *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DMT2), algunos de los cuales no se pueden modificar, como la edad, el sexo, los antecedentes familiares, así como factores modificables relacionados con el estilo de vida, como el peso corporal, la inactividad física, fumar y consumo de alcohol. Conocer estos factores es clave para la prevención y el tratamiento (3).

Es por ello que la medicina tradicional (MT) merece un renacer. Durante milenios, en todo el mundo han curado a los enfermos con remedios naturales, conocimiento que ha pasado de generación en generación, debido al aumento de casos de personas que padecen *Diabetes Mellitus* tipo II, existe una necesidad imperiosa de contar con nuevos tratamientos por la creciente resistencia a fármacos, en parte provocada por el uso indebido de medicamentos, que se han vuelto ineficaces, por ello muchos laboratorios farmacéuticos están investigando nuevas fuentes de fármacos y prestan cada vez mayor atención a la medicina tradicional (4).

Una alternativa natural es la especie vegetal *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" que podría regular el azúcar en la sangre y contiene gran cantidad de proteínas, vitaminas y minerales importantes para el funcionamiento óptimo del organismo, muy útiles para reducir la altísima incidencia de esta enfermedad crónica.

Estas cualidades fueron las que impulsaron la realización de la presente investigación, con el objetivo de evaluar la propiedad hipoglucemiante que le es atribuida.



HIPÓTESIS

Dado que al *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” según el conocimiento ancestral se le atribuye la capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre, es probable que su administración tenga efectos hipoglucemiantes en animales experimentales inducidas a Hiper glucemia con Estreptozotocina.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto hipoglucemiante del liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” en modelos de experimentación *in vivo*.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Determinar el efecto hipoglucemiante de la especie vegetal *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”
- b) Determinar el efecto hipoglucemiante del producto industrializado Tarwicha
- c) Establecer la dosis adecuada de Estreptozotocina para la inducción de hiperglicemia experimental en ratas macho Wistar (*Rattus norvegicus albinus*).
- d) Establecer la concentración de dosis adecuada para la administración del Liofilizado de “*Tarwi*”.
- e) Comparar los efectos hipoglucemiantes del *Lupinus Mitabilis* “*Tarwi*”, del producto industrializado Tarwicha y el fármaco Metformina en animales de experimentación inducidas a diabetes Tipo II.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”

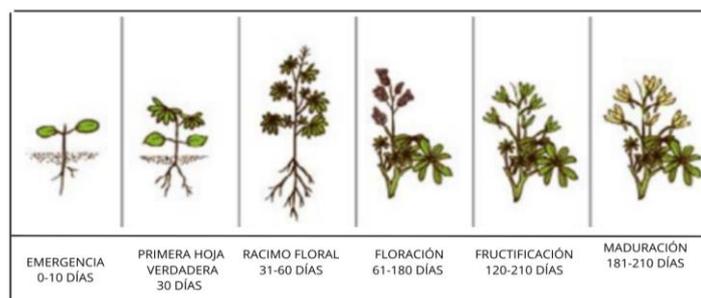
Las semillas de la planta *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” son utilizadas para la nutrición, conocidas como chocho en el norte de Perú y Ecuador, *Tarwi* en el centro y tauri en el sur de nuestro país (5).

En la **Figura 1**. Se observa la fenología de cultivo del *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” que está conformada por 6 etapas:

- Emergencia: Ocurre cuando los dos cotiledones están completamente desplegados, entre los 15 a 25 días de la siembra.
- Primera hoja verdadera: Del hipocótilo sale la primera hoja verdadera.
- Formación del racimo del eje central: Del brote terminal emerge el primer racimo floral.
- Floración: Se descubre la primera flor del racimo del tallo central.
- Envainado: Empieza cuando la corola de la primera flor se marchita y apareciendo una primera vaina.
- Maduración de las vainas: Las semillas alcanzan un tamaño normal y adquieren las características de la variedad (6).

Figura 1.

Fenología del cultivo del *Lupinus Mutabilis*. “Tarwi”.



Fuente: Guzman A, Gusqui R(7).

En la Figura 2 se observa el cultivo con las siguientes características: Es empinada de troncos de forma de cilindro, de contextura robusta, un poco leñosos, comúnmente de coloración verdosa oscura, amarillenta en ocasiones cambiando a marrón, que se ramifica desde de un núcleo central en forma de un candelero, consigue altitudes de 0.8 a 2 m. Las hojas tienen forma de palma; la creación y floración de frutos es con frecuencia diseminada en el tiempo, las flores tienen coloración azulada, cambiándose a rosado y blanco, cada vaina posee de 6 a 8 semillas revestidas (8).

El *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” se cultiva en áreas agroecológicas secas y arenosas entre 2600 y 3400 m.s.n.m. con precipitaciones de 300 a 600 m.m. por año, en un ambiente relativamente seco. La temperatura debe oscilar entre 7 y 14°C, tolera la niebla, la sequía y el frío, es sensible a la humedad excesiva (9).

Figura 2.

Cultivo de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”



En la Figura 3, se observa los granos del *Tarwi* que están añadidas a una vaina de 5 a 12 cm y varían de forma redonda, ovalada llegando a medir de 0.5 a 1.5 cm. 1Kg está compuesto 3500 a 5000 semillas, la variabilidad del tamaño depende de las condiciones de crecimiento como su ecotipo, esta semilla está recubierta por su tegumento rígido (10).

Entre las propiedades descritas, una de las más importantes es el valor nutricional de las semillas de *Tarwi*. La proteína y el aceite constituyen más de la mitad del peso del grano (11).

Figura 3.

Semilla de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi"



1.1. Clasificación de la especie

Lupinus Mutabilis (comúnmente conocido como "tarwi") es la única especie domesticada de lupino en América (12). Se afirma que la domesticación viene desde hace más de 3000 años y la aclimatación a altitudes entre 2000 y 3800 metros sobre el nivel del mar. Su distribución se extiende a Ecuador, Perú, Bolivia, Chile y el norte de Argentina.

En la Tabla 1 se puede observar la clasificación taxonómica del Tarwi, "*Lupinus Mutabilis*" mostrando sus propiedades de las más generales a las más específicas.

Tabla 1.

Clasificación taxonómica del "Lupinus Mutabilis" Tarwi,

Taxonomía	
Orden	<i>Fabales</i>
Suborden	<i>Leguminosae</i>
Familia	<i>Fabaceae</i>
Subfamilia	<i>faboideae</i>
Tribu	<i>Genisteae</i>
Género	<i>Lupinus</i>
Especie	<i>Lupinus mutabilis Sweet</i>

Fuente: Tapia M (13).

1.2. Composición química

La composición química de la semilla cruda sin cáscara del *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” está conformada por proteínas (17.3g), grasa (17.5 g), carbohidratos (17.3 g) y de ceniza (1.6 g). Estudios realizados en más de 300 genotipos distintos describen que la proteína tiene una variación de 41 % a 51 % y el aceite varía de 14% a 24%.

En la Tabla 2 se puede observar la comparación de la semilla del *Tarwi* por cada 100 g de la porción comestible entre el *Tarwi* cocido con cáscara, *Tarwi* crudo sin cáscara y harina de *Tarwi* de los cuales resaltamos la comparación entre la composición proteica en la harina de *Tarwi* que muestra una cantidad de 49,6 g que el *Tarwi* crudo sin cáscara con 17, 3 g y el *Tarwi* cocido con cáscara de 11,6 g.

Tabla 2.

Composición por 100 g de porción comestible de Lupinus Mutabilis “Tarwi”

Composición	Unidad	Valor		
		Tarwi cocido con cáscara	Tarwi crudo sin cáscara	Tarwi harina
Energía	Cal	152	277	458
Agua	g	69.7	46.3	37.0
Proteína	g	11.6	17.3	49.6
Grasa	g	8.6	17.5	27.9
Carbohidratos	g	9.6	17.3	12.9
Fibra	g	5.3	3.8	7.9
Ceniza	g	0.6	1.6	2.6
Calcio	mg	30	54	93
Fósforo	mg	123	262	440
Hierro	mg	1.4	2.3	1.38
Tiamina	mg	0.01	0.6	-
Riboflavina	mg	0.34	0.4	-
Niacina	mg	0.95	2.1	-
Ácido ascórbico	mg	0.00	4.6	-

Fuente: Suca A (14).

En la Tabla 3 se puede observar la comparación del género *Lupinus* con las demás leguminosas demostrando que tiene mayor variedad proteica en comparación con otras, resaltando que el *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”.

Contiene un 25 % de albúmina y un 75 % de globulinas, ambas proteínas son muy beneficiosas e importantes para el organismo especialmente para proteger a uno de los órganos más importantes como el hígado además que este órgano actúa como la reserva de glucosa y ayuda a mantener los niveles de glucosa en sangre. Así mismo también fabrica glucosa dependiendo de la necesidad del cuerpo.

Tabla 3.

Distribución aproximada de las diferentes clases de proteínas en las leguminosas de acuerdo a la clasificación de Osborne

Leguminosa	Albúmina (%)	Globulinas (%)	Prolaminas (%)	Glutelinas (%)
Soya		90		
Frijol	15-25	50-60		
Garbanzo	8-12	53-60	3-7	19-25
Lupino	25	75		

Fuente: Borja J (15).

En la Tabla 4 se puede observar la comparación del contenido de aminoácidos en cual se aprecia mayor contenido en el *Tarwi* desamargado que en el *Tarwi* crudo. Siendo que estas sustancias son muy importantes para ayudar a descomponer alimentos y producir proteínas, contribuyendo con el crecimiento y reparar los tejidos corporales.

La composición de aminoácidos en los granos de *Tarwi*, así como el patrón dado por la FAO, muestra en contraste en la Tabla 4. Las semillas de *Tarwi* son ricas en lisina y cisteína en comparación con sus similares especies de *Lupinus*.

Tabla 4.

Aminoácidos en el Lupinus Mutabilis “Tarwi”.

Aminoácido	Tarwi desamargado (g/16g N)	Tarwi crudo (g/16g N)	Proteína de referencia FAO
Leucina	7.9	7.0	7.0
Lisina	5.6	5.9	5.5
Isoleucina	5.3	4.8	4.0
Valina	4.5	4.2	5.0
Fenilalanina	4.2	4.3	
Tirosina	3.9	3.6	
Treonina	3.6	3.8	4.0
Cisteína	1.4	1.2	
Triptófano	0.7	0.7	1.0
Metionina	0.5	0.4	2.0

Fuente: Suca A (14).

1.3. Alcaloides en *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”

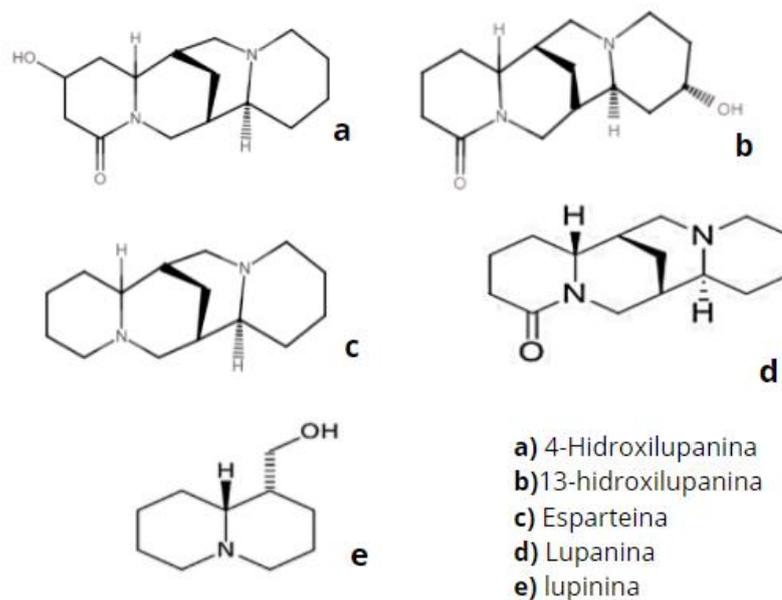
Las semillas de *Tarwi* contienen algunos antinutrientes que limitan su uso directo en la alimentación. Entre ellos se encuentran los alcaloides tóxicos que le confieren un sabor amargo teniendo propósito principal el proteger la planta de insectos, animales y microorganismos que causan enfermedades.

En la Figura 4 podemos identificar la estructura molecular de los alcaloides de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”, la lupanina como el componente más alto de representando el 2,5 % en las semillas crudas, seguida por la Esparteina en que correspondiente al 0,32 % en las semillas crudas. Otros compuestos están presentes en cantidades más pequeñas.

Se informó de la presencia de distintas clases de alcaloides quinolizidínicos que existen en todo grano de *Tarwi*, entre los que resaltan (16).

Figura 4.

Estructura molecular de los alcaloides del *Lupinus Mutabilis Tarwi*.



Fuente: Fernández E (17).

Aparte de los alcaloides están en diferentes fabáceas otros constituyentes dañinos o denominados principios antinutricionales, Estos alcaloides contienen en su estructura un anillo quinolizidinico.

La presencia de alcaloides en el *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" le da cierta toxicidad y le confiere un sabor amargo por ello se realiza el proceso de desamargado, no obstante, no se han hallado en cantidades considerables en el *Tarwi*, se estima que contiene un 0,02% de alcaloides sobrantes luego del desamargado, es lo mínimo admisible para asegurar el consumo de las personas (18).

1.4. Propiedades farmacológicas

Tiene una gran cantidad de albúminas y globulinas. Al comparar la composición química del "Tarwi" con la del trigo y de la quinua, es deducible la relevancia en la alimentación con "Tarwi" que es un excelente alimento para luchar contra la deficiencia nutricional.

Contiene ácidos grasos el “*Tarwi*” prevaleciendo los no saturados como el linolénico, linoleico y oleico, nuestro cuerpo necesita consumir la cantidad necesaria de estos ácidos para una evolución excelente del sistema nervioso central (SNC), para la actividad inmunológica y generalmente para el desarrollo del cuerpo (19).

Generalmente se acepta que las leguminosas contienen un componente importante de isoflavonas, las cuales son reconocidas por su potencial terapéutico, actuando como estrógenos en el equilibrio hormonal de la mujer combatiendo la osteoporosis y sirven como fuente importante de principios antioxidantes (13).

El *Tarwi* presenta en su composición la conglutina- γ que está en el interior de los próticos e interactúa con la insulina, y como resultado de esto se visualiza una reducción de la glucemia. Las aplicaciones de la γ -conglutina, son que se asocia a iones metálicos divalentes como el N y Zn e inclusive a la insulina, aunque no se ha establecido de qué manera, ni el sitio de acción biológica, la γ -conglutina aun cuando no ha sido entregada claramente de forma íntegra.

La γ -conglutina es una glicoproteína que pertenece a la de las 7S globulinas compuesta por dos subunidades de 29 y 17 kda unidas por dos puentes disulfuro. (20).

El mecanismo implicado en el efecto de la γ -conglutina en los niveles sanguíneos de glucosa e insulina continúa en investigación no obstante se ha demostrado que la γ -conglutina puede interactuar con la insulina e incrementar su función en células hepáticas in vitro incrementando la señalización intracelular y el consumo de glucosa (21).

Por otro lado, se conoce que la γ -conglutina es resistente a la digestión gastrointestinal y podría absorberse intacta a la circulación (20).

1.5. Liofilización

1.5.1. Fundamento

El procedimiento de liofilización está basado en un fenómeno conocido como sublimación de un disolvente que puede ser al agua o alguna otra mezcla acuosa orgánica que se encuentra congelada, donde el material congelado sublima de forma directa a vapor sin necesidad de pasar por el estado líquido. De manera habitual al tratarse de alimentos, el disolvente que se quiere eliminar normalmente es el agua.

Ventajas

- Este método es la eliminación completa del agua de un material sin producir ningún cambio ni en su estructura básica ni en su composición.
- El empleo de temperaturas muy bajas, permite aumentar la estabilidad del producto y disminuir la pérdida de sustancias del producto.
- El Producto final liofilizado, tiene estas características: Alta porosidad, solubilidad rápida y completa y condiciones estériles.
- Contenido final de humedad $< 0.5 \%$
- Empleo de vacío: no existe oxidación.

Desventajas

- Costo elevado del equipo
- Consumo energético elevado
- Proceso largo.

El principio de la liofilización se basa en la eliminación directa del agua congelada por sublimación, que es una combinación de calentamiento y reducción de la presión del aire. El secado a temperaturas más bajas conserva los atributos de calidad de los alimentos debido a la reducción

del sabor y el aroma, la contracción estructural mínima y la ausencia de agua, lo que reduce el potencial de crecimiento microbiano (22).

Liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”

El liofilizado de nuestra materia prima *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” que se obtuvo de las semillas que pasaron por un proceso de desamargado, hidratación y liofilización cuyo aspecto es un polvo de color amarillo pálido.

1.5.2. Producto industrializado Tarwicha (leche de tarwi)

1.5.2.1. Definición del producto industrializado Tarwicha

La leche vegetal de *Tarwi* “*Tarwicha*” es producto de la extracción de la sustancia líquida del grano de *Tarwi* cocido, para ello este debe estar totalmente desamargado puesto que la presencia de alcaloides le confiere al producto final un sabor amargo. Esta bebida vegetal de *Tarwicha* se ofrece en sabor a vainilla y sabor a chocolate, en la presentación de 1 litro, es importante mencionar lo que más se resalta del *Tarwicha* es el alto contenido de nutrientes es decir de proteínas, calcio, fibra y carbohidratos, además no contiene colesterol, lactosa o gluten (23).

1.5.2.2. Características del producto

En la Tabla 5 podemos observar la comparación de la composición nutricional de leche de *Tarwi*, leche de vaca y leche materna.

La real academia de la Lengua Española le da el término de leche a un líquido blanco que segregan las mamas de las hembras, el término leche es aceptado entre otras definiciones al líquido blanco que segregan algunos vegetales y al macerado de semillas en agua (24).

Tabla 5.*Comparación nutricional de la leche de Tarwi en 100g*

Características	Leche de tarwi	Leche de vaca	Leche materna
Energía (Kcal)	71.30	59.00	62.00
Humedad (g)	93.60	88.60	88.60
Proteína (g)	3.25	2.90	1.40
Carbohidratos (g)	1.07	4.50	6.89
Grasa (g)	1.82	3.30	3.10
Fibra (g)	0.04	0.00	0.00
Calcio (mg)	50.00	100.00	35.00
Fosforo (mg)	95.00	36.00	15.00
Hierro (mg)	2.50	0.10	0.20

*Fuente: Baldeón P (24).***1.5.2.3. Elaboración de la bebida industrializada Tarwicha**

Para la elaboración de la primera prueba de la bebida vegetal de *tarwi* “tarwicha” la investigadora tomó como modelo para este producto la investigación titulada “Influencia del cultivo láctico sobre las características fisicoquímicas y aceptabilidad general de una bebida fermentada de “*tarwi*” (25). A partir de ese modelo se fueron modificando los ingredientes, la concentración de los mismos y los tiempos de proceso quedando la formulación que fue realizada por la Bachiller de Ingeniería industrial, Dayana Paola Carrasco Ortiz de la universidad Andina del Cusco.

2. PÁNCREAS

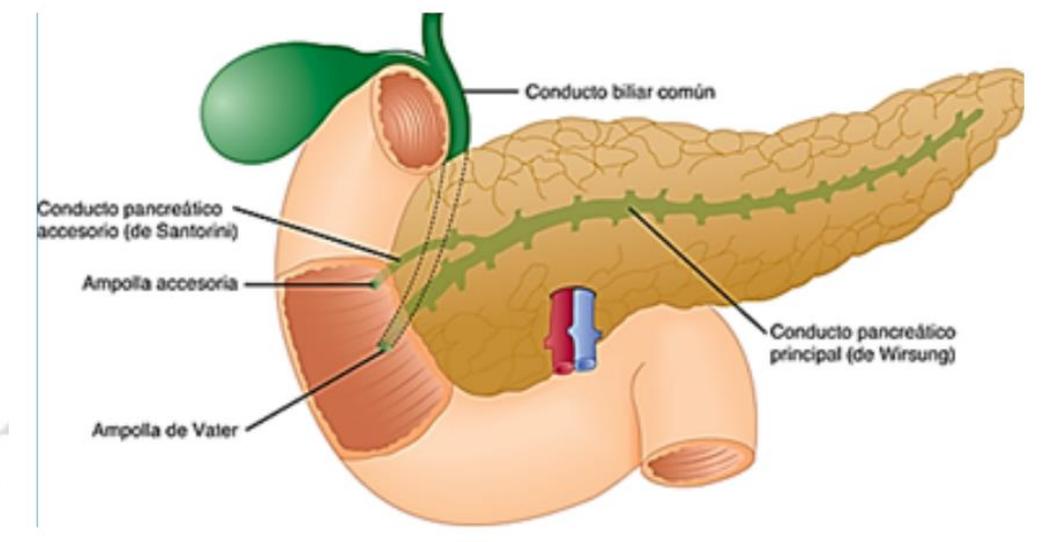
Es una glándula con forma de pera, que está ubicada en una posición profunda en el abdomen a nivel de las primera y segunda vértebras lumbar y por detrás del estómago. Su medida es entre 15 y 23 cm de largo, 4 de ancho y 5 de grueso, con un peso que oscila entre 70 y 150 g. Dividiéndose en cuatro regiones: cabeza, cuello, cuerpo y cola.

2.1. Páncreas exocrino

Es esencial en el procedimiento de la digestión. Elabora y libera enzimas como la lipasa y el glucógeno, que tiene como tarea la descomposición de forma química de los prótidos y grasas consumidos en reducidos fragmentos que pueden ser succionados por el intestino (26).

Figura 5.

Páncreas exocrino.



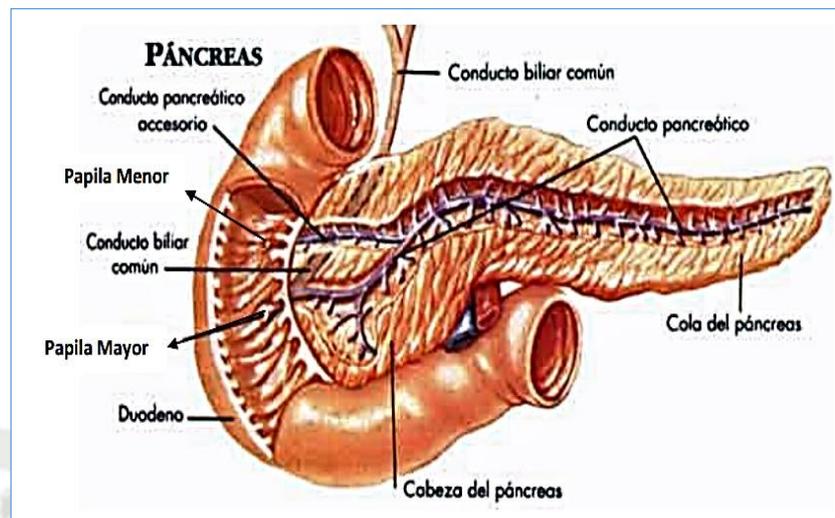
Fuente: Hammer G (27).

2.2. Páncreas endocrino

La insulina es una hormona esencial para regular los niveles de azúcar en sangre. Las células responsables en la producción de estas hormonas no están distribuidas de manera homogénea por todo el páncreas, sino que se concentran en grupos de células que se denominan islotes de Langerhans los que se encargan de producir hormonas como la insulina y el glucagón (26).

Figura 6.

Páncreas endocrino



Fuente: Leiva R (28).

2.2.1. Histología del páncreas endocrino

CÉLULAS BETA (β): Son las más esenciales en el interior del islote, debido a que son responsables de secretar insulina (29).

2.2.1.1. Insulina

Es una hormona fabricada por el páncreas, que colabora en la regulación de los índices de glucosa sanguínea. Es fundamental para el traslado y almacenaje de glucosa en las células, participa en el empleo de glucosa como principio de energía para el cuerpo (30).

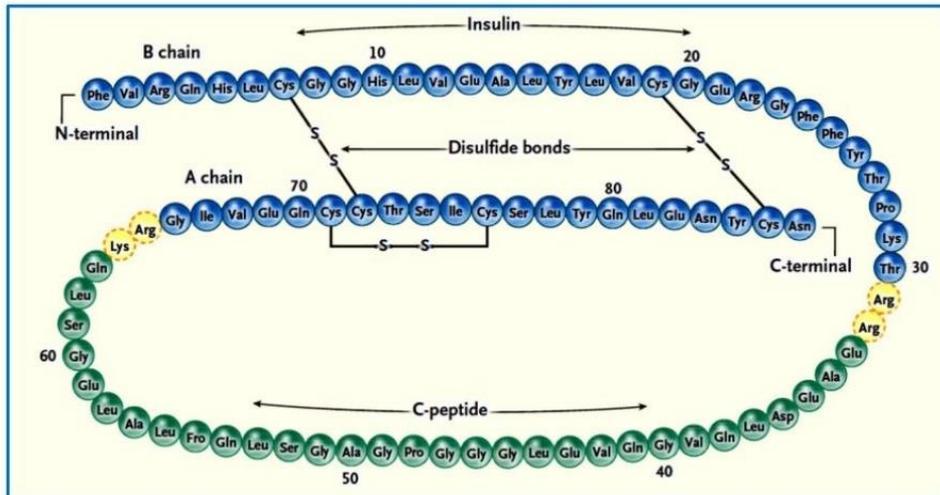
Esta molécula de insulina se compone de la cadena clase B y A, el péptido C no posee tarea evidente, no obstante, se secreta en iguales porciones que la insulina y efectivamente, transita en la sangre por mayor tiempo que la insulina por lo cual marca cuantitativamente la operatividad de las células β . De esta manera, unos índices frecuentes de péptidos C que señalan una secreción aproximadamente común del páncreas (31).

Cuando el páncreas funciona de forma normal puede producir y realizar la liberación diaria de 40 a 50 elementos de insulina.

Asimismo, tiene una gran cantidad de unidades acopiadas y aptas para ser secretadas al momento de ser necesitadas (32).

Figura 7.

Estructura química de la insulina

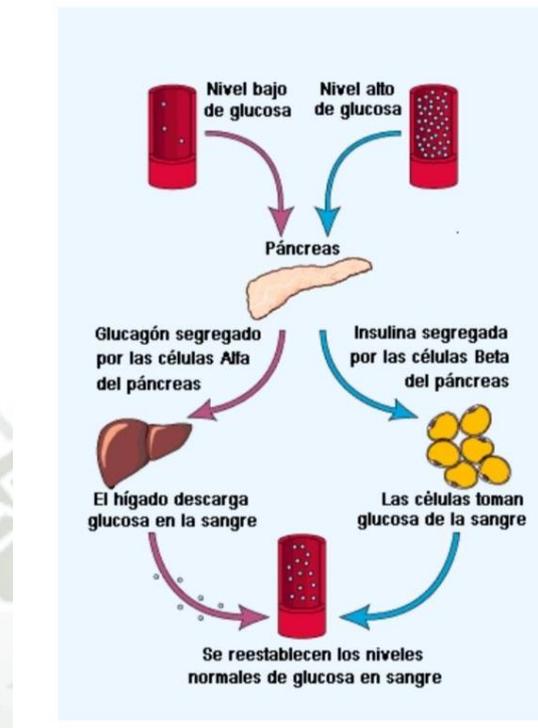


Fuente: Pérez C (33).

A. La función de la insulina sobre la glucosa

La insulina es la principal hormona que regula los niveles de glucosa en sangre. Tiene la función de controlar la velocidad en la cual la glucosa se consume en las células del músculo, tejido graso e hígado.

Existen tipos de células en nuestro organismo que usa la glucosa de una manera diferente que está determinado por el sistema enzimático con las características propias de cada una. El tratamiento de la diabetes consta la interacción de la insulina y otras hormonas con procesos celulares de tres tipos de células (34).

Figura 8.***Función de la insulina sobre la glucosa***

Fuente: Ciencias, Nutrición y Dietética UF (34).

3. EL HÍGADO

El hígado es un órgano fisiológico multifuncional complejo, destacando sus funciones metabólicas, secretoras y excretoras (35). El hígado actúa como un almacén de glucosa en el cuerpo, y ayuda a mantener los niveles de glucosa en sangre circulante de manera pareja y constante. El hígado almacena y también fabrica glucosa dependiendo de las necesidades del organismo es importante mencionar que la necesidad de almacenar o liberar glucosa es señalada principalmente por las hormonas insulina y glucagón (36).

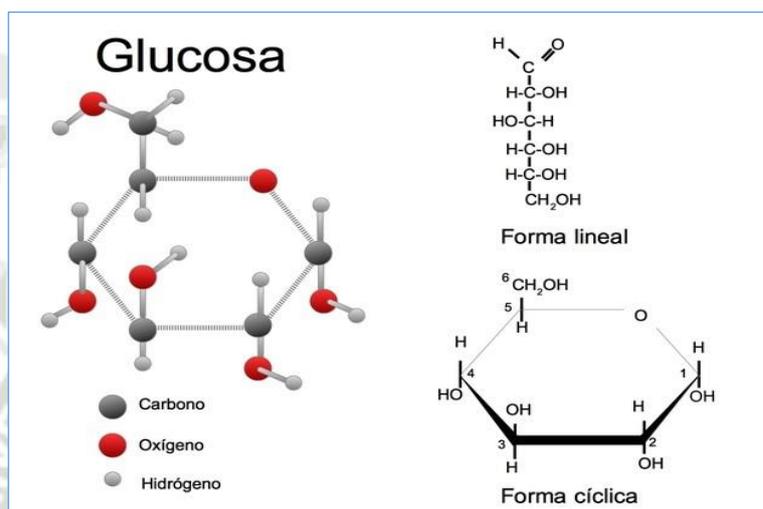
3.1. Glucosa

La glucosa es un monosacárido fundamental en la naturaleza que suministra energía a las células de nuestro organismo, esto hace que el transporte de la glucosa al interior celular constituya un proceso importante para el metabolismo energético y, en consecuencia, para los procesos que mantienen la vida (37).

En la Figura 11 se puede observar fórmula química es $C_6H_{12}O_6$ un es una hexosa y a la vez es una aldosa, el grupo funcional carbonilo está en el borde de la molécula.

Figura 9.

Estructura Molecular de la glucosa



Fuente: Zita A (38).

3.1.1. Fuentes de glucosa

Todo alimento que posea glucosa saludable es parte integrante de los que tienen hidratos de carbono. Estos hidratos de carbono posteriormente pasan por un proceso de descomposición en moléculas de glucosa por el organismo para crear energía.

Aquí se divide en dos grupos:

- Fuentes de glucosa saludables: pastas, pan de grano, los granos enteros y cereales integrales, legumbres, patatas, productos lácteos, verduras, uvas, miel.
- Fuentes de glucosa no saludables: Caramelos, Aperitivos salados, Pasteles, leche entera, Pan blanco, Frituras, Zumo de frutas (39).

4. DIABETES MELLITUS

La diabetes es una enfermedad que ocurre cuando la cantidad de glucosa en la sangre, también conocida como azúcar en la sangre, es demasiado alta. La glucosa en sangre es la principal fuente de energía y proviene de los alimentos (40).

Los constituyentes importantes en el consumo de alimento de una persona son los carbohidratos, grasas y proteínas. Cuando realizamos una ingesta, de los nutrientes se obtenemos la glucosa y esta depende de la insulina para poder ser aprovechada por las células.

La glucosa es el último producto de los carbohidratos la cual tiene tres destinos: almacenarse en forma de glucógeno en hígado y músculos, convertirse en grasa y ser utilizada directamente. El hígado es el único órgano productor de glucosa ya que el glucógeno muscular se utiliza como fuente de energía en el mismo músculo. Por otro lado, la regulación glucémica natural tiene como objetivo asegurar un perfecto equilibrio entre la producción de glucosa y consumo, donde las principales hormonas comprometidas con el control son la insulina y el glucagón.

El órgano encargado de que se realice la regulación glucémica es el páncreas, siendo el responsable de la digestión de grasas, proteínas y carbohidratos, por medio de enzimas (función exocrina) y la regulación del nivel de glucosa en sangre, por medio del glucagón (hormona hiperglucemiante) y la insulina (hormona hipoglucemiante) (41).

4.1. Clasificación de la diabetes

En la Tabla 6 se puede visualizar las diferencias entre la diabetes tipo I y la diabetes tipo II observando detalladamente cómo es que ambos tipos se manifiestan en el organismo según sea el caso (42).

Tabla 6.

Diferencias entre Diabetes tipo I Y II

DIABETES TIPO I	DIABETES TIPO II
Hay una tendencia igual tanto en varones como en mujeres.	Hay una tendencia en mujeres más que en varones.
No obeso	Obesidad o sobrepeso
El cuerpo no produce nada de insulina	Producción de insulina insuficiente
Está diagnosticada en su totalidad	Muchas personas no saben que padecen esta patología.
Provocada por un ataque del propio sistema inmunitario	Muy relacionada con la obesidad, el sedentarismo y factores genéticos.
No existe cura	No existe cura, pero en algunos casos con el tratamiento adecuado puede remitir en personas obesas mediante cirugía bariátrica.
No se puede prevenir	En ocasiones se puede prevenir y retrasar su aparición con una dieta sana y la práctica de ejercicio físico

Fuente: Care AD (42).

4.1.1. Diabetes mellitus tipo I

Es un trastorno grave en el que el páncreas cuya característica principal es la destrucción autoinmune de la célula β , lo que ocasiona falla en la secreción de insulina y una tendencia a cetoacidosis. Tal deficiencia en alto porcentaje es mediada por el sistema inmune, lo cual es evidenciado por la determinación de anticuerpos: Anti GAD (antiglutamato decarboxilasa), anti insulina y contra la célula de los islotes (43).

4.1.1.1. Causas de la diabetes tipo I

Se muestra la clasificación de las causas de la diabetes tipo I:

- Autoinmune: el mismo sistema inmunitario del organismo, que comúnmente batalla contra los agentes patógenos y bacterias dañinas, destroza por equivocación las células del páncreas que elaboran insulina (islotes pancreáticos).
- Ponerse a agentes patógenos y diferentes causas medioambientales.
- Genética (44).

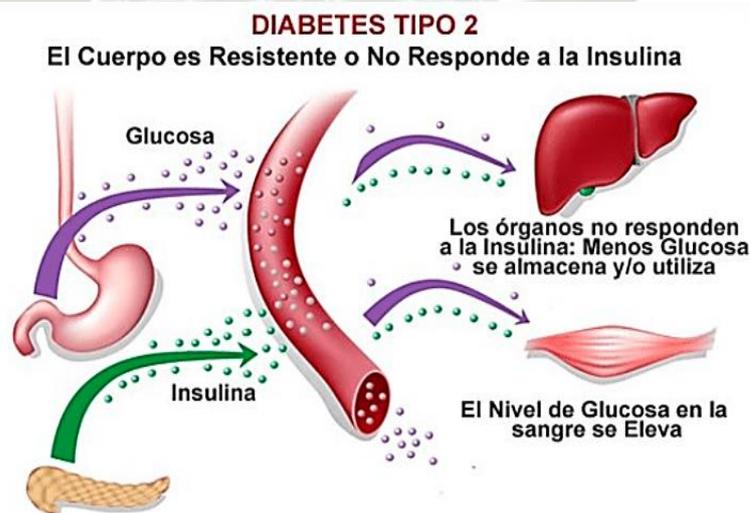
4.1.2. Diabetes mellitus tipo II

En este tipo de diabetes, el páncreas sigue fabricando insulina, pero la insulina es insuficiente y por ello la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo. El páncreas produce hasta un número superior de elementos de insulina para lograr que la glucosa ingrese en cada célula, sin embargo, con el tiempo el páncreas se termina acabando a causa de su empeño desmedido (45).

En la Figura 12 de diabetes tipo 2, se observa que el páncreas produce insulina, pero no de calidad por lo que la insulina no funciona como debería causando resistencia en el cuerpo. La glucosa no entra a las células y se acumula en la sangre. El páncreas produce aún más insulina para lograr que la glucosa ingrese en las células, pero finalmente se agota debido a este esfuerzo excesivo. En consecuencia, los niveles de azúcar en sangre aumentan demasiado, causando efectos nocivos en el organismo.

Figura 10.

El hígado y la diabetes tipo 2



Fuente: Guagnelli M (46).

Causas de la diabetes tipo II

En situaciones comunes, la glucosa proveniente de la metabolización de cada alimento se acumula en el flujo sanguíneo para aproximarse hasta las células de los distintos tejidos, entre los cuales están los músculos y hasta convertirse en energía.

Esta acción se pone en funcionamiento con la ayuda de la actividad de la insulina que se elabora en el páncreas. No obstante, llega el tiempo en el cual las células no responden de forma adecuada ante la existencia de esta hormona. Es lo que se llama RI (resistencia a la insulina) y representa uno de los pasos preliminares al avance de la diabetes tipo II.

El motivo debemos buscarlo en las cualidades de las personas enfermas que padecen esta afección y en las causas universales decisivas como:

- Gordura u obesidad que está determinada por un incremento del perímetro del abdomen.
- Hiperlipidemia, el cual se da por la subida de los índices de colesterol en la sangre.
- Presión arterial alta.
- Nutrición no adecuada que incluye toda dieta hipercalórica y con abundantes grasas saturadas que son grasas dañinas, debiendo consumir grasas poliinsaturadas que son saludables.
- Sedentarismo en el cual se comen más calorías de las cuales son consumidas.
- El llamado SM (síndrome metabólico), que está caracterizado por la existencia de tres o más causas de riesgo cardiovascular.

Sin embargo, de igual manera puede existir un condicionante genético, debido a que los vástagos de individuos que padecen esta clase de diabetes existen una mayor propensión a desarrollarse en ellos. En la primera etapa, la diabetes clase II en general no ocasiona indicios y se realiza la diagnosis después la puesta en marcha de una concienzuda clínica frecuente.

No obstante, se acerca un tiempo en que el cuerpo comienza a manifestar, que la glucosa no se acerque a cantidades necesarias a las células de los distintos tejidos y comience a aglomerarse en la sangre (47).

4.1.1.2. Consecuencias de la diabetes mellitus de tipo II

- Percepción de cansancio.
- Visión borrosa.
- Sed frecuente y requerimiento excesivo de tomar líquidos (polidipsia).
- Apetito en horarios no frecuentes (polifagia).
- A veces se presenta disminución de peso.
- Aumento del requerimiento de miccionar (poliuria)
- Incremento de la cantidad de procedimientos contagiosos y una mayor demora en la sanación de estos.
- Anomalía en la menstruación de las damas no menopáusicas (48).

Con el transcurrir del tiempo, la glucemia provoca inconvenientes como:

- Afecciones del corazón
- Todo accidente cerebrovascular
- Padecimiento de los riñones

- Afecciones de los dientes
- Traumatismo en los nervios (49).

4.1.1.3. Mecanismos implicados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo II:

La etiopatogenia de la diabetes mellitus clase II no está del todo explicada y no se pone en asociación con un único dispositivo patogénico. Están en debate las deficiencias bioquímicas moleculares elementales que la liberan. Suceden 2 procedimientos:

- Un incremento de la RI (resistencia a la insulina) de las células target del tejido del hígado, adiposo o muscular.
- El error de las células elaboradoras de insulina, que pretende contrarrestar esta fortaleza tisular a la actividad de la insulina incrementando la secreción de esta por el páncreas.

Defectos en secretar insulina y deficiencia en su actividad, cohabitan con habitualidad en los mismos pacientes, y es complicado aclarar cuál de estas anomalías es la razón básica de los índices altos de azúcar en la sangre (50).

4.2. Diagnóstico de la diabetes

Está basado en la existencia de acumulaciones de azúcar insólitamente elevadas. Se pone en marcha un descubrimiento sistemático, o cribado, encaminado a los individuos considerados el peligro de diabetes, pero que no manifiestan indicios de la enfermedad.

4.2.1. Determinación de los niveles de glucosa en sangre

Para establecer los índices de glucosa en sangre, se consigue una muestra de sangre antes de consumir alimentos desde la noche previa. No obstante, se puede tomar muestras de sangre después de comer. Entonces, es considerado como común, determinado incremento de azúcar en la sangre (51).

En la Tabla 7 se visualiza los valores anormales de glucosa en sangre relacionando la glicemia, status en el que se encuentra según el valor y su diagnóstico diferencial (52).

Tabla 7.

Valores anormales de glucosa en sangre

Glicemia	Status	Diagnóstico diferencial	Diagnóstico diferencial
<50 mg/dL	Hipoglicemia	Insulinoma o neoplasia extrapancreática	
50 - 120 mg/dL	Euglicemia	Probablemente sano	
121-140 mg/dL	Hiperglicemia leve	Probable intolerancia a la glucosa	
141-200 mg/dL	Hiperglicemia moderada	Probable diabetes mellitus	
>200 mg/dL	Hiperglicemia severa	Probable diabetes mellitus descompensada	

Fuente: Terrés A (52).

4.2.2. Pruebas de detección de la diabetes

Con frecuencia, la glucemia se confirma en el correr de una investigación física cíclica, la verificación cada año de esta afección es en especial fundamental a personas de la tercera edad, debido a que, la regularidad de la diabetes incrementa en estas personas. Se puede presentar diabetes, principalmente de la clase II, y desconocerlo. No obstante, es esencial realizar los exámenes para detectar individuos en peligro de diabetes clase II, abarcando a:

- Individuos con una edad mayor a 45 años.
- Individuos obesos o con sobrepeso.
- Poseer un modo de vida sedentaria.
- Individuos con hipertensión arterial elevada y/o un trastorno lipídico, como el colesterol elevado.
- Poseer enfermedades cardiovasculares.

- Individuos con precedentes de algún familiar que haya padecido diabetes.
- Damas que tuvieron diabetes a lo largo de la gestación o dieron a luz a un niño que tuvo un peso mayor a 4 kg cuando nació.
- Mujeres que tenían ovario poliquístico (53).

4.2.3. Prueba de azúcar en sangre en ayunas. (medición de la glucosa basal)

Se debe tomar una muestra de sangre antes de haber probado el alimento la noche anterior. Un índice de azúcar en sangre antes de comer, inferior a 100 mg/dL (5,6 mmol/l) es habitual. Un índice de azúcar en sangre, antes de comer que arroje entre 100 mg/dL y 125 mg/dL (5,6 mmol/l y 6,9 mmol/l) es considerado prediabetes. Si los índices son de 126 mg/dL (7 mmol/l) o una cantidad mayor en 2 exámenes distintos, se padece diabetes (54).

4.2.4. Prueba de hemoglobina glucosilada (A1C).

Este examen de sangre no necesita no haber ingerido alimentos, indica que el índice de azúcar en la sangre medio en los últimos 2 o 3 meses. Cuantifica el porcentaje de azúcar sanguínea asociada a la hemoglobina, el prótido que traslada oxígeno en los eritrocitos.

Cuanto más elevados sean los índices de azúcar en la sangre de una persona, mayor hemoglobina con azúcar asociada tendrá esta. Un índice de A1C del 6,5 % o una cantidad mayor en 2 exámenes particulares señala que se padece diabetes. Un A1C entre 5,7 % y 6,4 % señala pre-diabetes. Una cantidad menor a 5,7 es considerada habitual.

4.2.5. Prueba oral de tolerancia a la glucosa

Es una prueba de provocación que nos permite cuantificar la eficiencia del cuerpo para la metabolización de la glucosa. Nos brinda información sobre el estado de diabetes latente y distingue a los sujetos metabólicamente sanos de otras personas con alteración de la tolerancia a la glucosa. Un índice de azúcar en la sangre inferior a 140 mg/dL (7.8 mmol/L) es habitual. Un índice mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) luego de 2 horas señala diabetes. Un índice entre 140 mg/dL y 199 mg/dL (7,8 mmol/L y 11,0 mmol/L) señala prediabetes (55).

4.3. Tratamiento de la diabetes

4.3.1. Tratamiento no farmacológico de la diabetes.

La terapia no farmacológica simboliza un soporte esencial al tratar a un paciente que padece diabetes clase II (Diabetes mellitus II) y al resultado se debe tener presente dos métodos clásicos, los cuales son alimentación, modos de vida y ejercicios físicos.

La nutrición, educación y deporte son las bases para tratar eficientemente la diabetes y, con frecuencia, las iniciales sugerencias que se brindan al momento de diagnosticar la diabetes leve. En individuos con obesidad, es esencial bajar de peso (56).

- Disminución de peso
- Nutrición sana
- Realizar ejercicios

Estos pasos contribuyen a preservar el índice de azúcar en la sangre más próximo a lo habitual, lo cual puede demorar o impedir que se agrave más (57).

4.3.2. Tratamiento farmacológico de la diabetes

Los pacientes que sufren esta enfermedad crónica diabetes tipo 2 forman un grupo heterogéneo, por ello las estrategias terapéuticas se deberían individualizarse. La disposición de fármacos permite al equipo de salud considerar diversos factores para la elección de los mismos. El tratamiento debe ser graduado, también pueden ser asociados a otros fármacos, considerando su a sus mecanismos de acción.

Los expertos sugieren diferentes enfoques para el manejo de hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2. Los más resaltantes incluyen intervenciones con metformina y modificaciones en los hábitos de vida.

La Tabla 8 describe los principales principios activos hipoglucemiantes distribuidas en 6 grupos tales como: Inhibidores de las alfas glucosidasas, sulfonilureas, Meglitinida, Biguanidas, Glitazonas, Fibra. Cada uno de estos grupos están contenidos por un listado de nombres de medicamentos que conforman cada grupo según su función (58).

Tabla 8.

Principios activos hipoglicemiantes

Inhibidores de las alfa glucosidasas	Sulfonilureas	Meglitinidas	Biguanidas	Glitazonas	Fibra
Acarbosa	Clorpropamida	Repaglinida	Buformina	Rosiglitazona	Glucomanano
Miglitos	Tolbutamida	nateglinida	Metformina	Pioglitazona	Fibragar
	Glibenclamida				
	Gliclazida				
	Glipizida				
	Gliquidona				
	Glisentida				
	Glimepirida				

Fuente: Grosso C (58).

4.3.2.1. Biguanidas

Poseen resultados antidiabéticos por medio de actividades extra - pancreáticas. Su esencial dispositivo de actividad es incrementando la perceptibilidad a la insulina en tejidos del hígado: reducción de la glucogenólisis que es la liberación hepática de glucosa, y la neoglucogénesis que es la creación de glucosa desde otros bases como aminoácidos o glicerina. De igual manera, incrementa la perceptibilidad a la insulina en tejido periférico esencialmente en el músculo, de forma indirecta y directa por reducción del impacto dañino del índice de azúcar en sangre elevado (59).

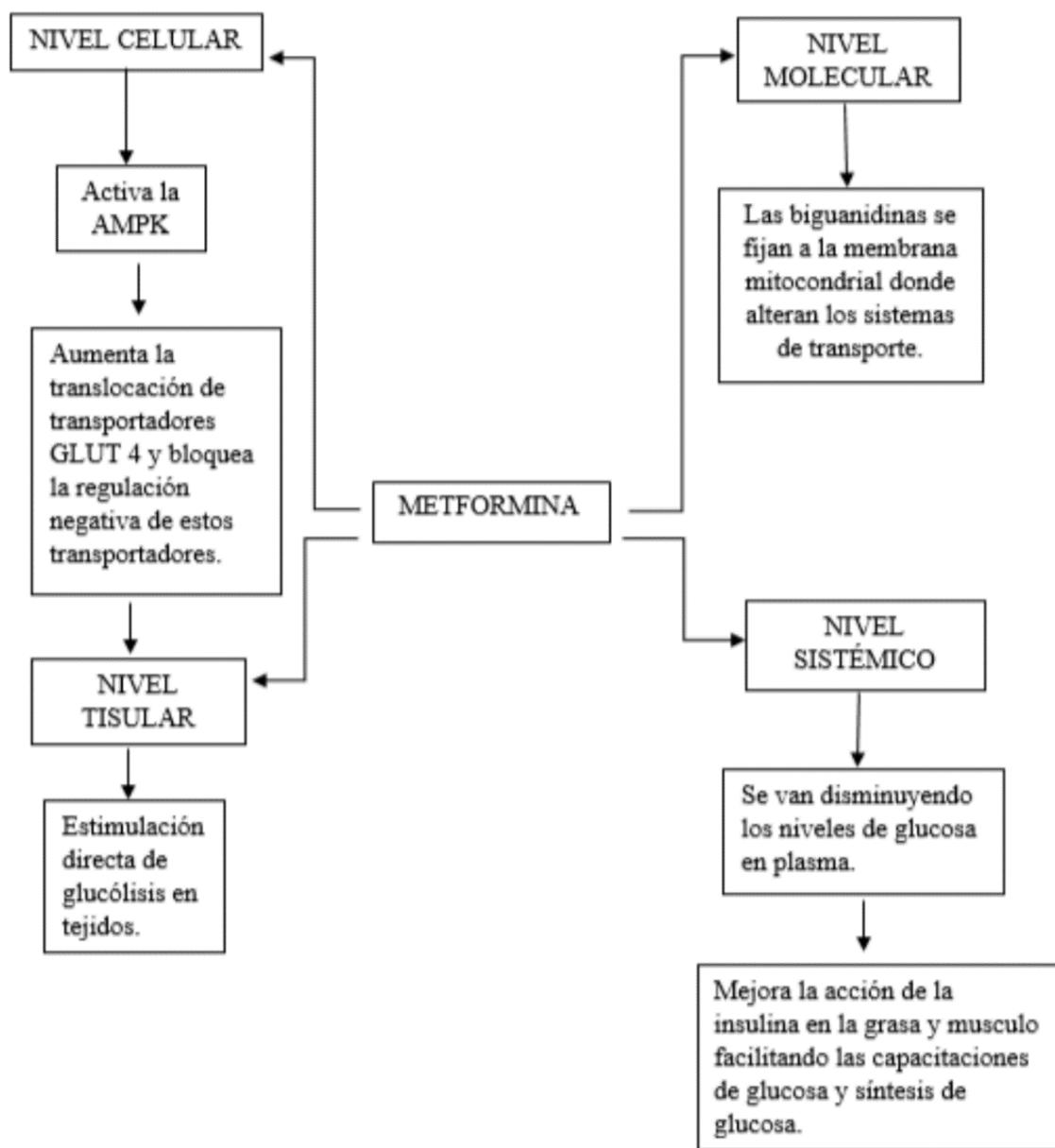
4.3.2.2. Mecanismo de acción de la Metformina

En la Figura 13, se describe en un esquema el Mecanismo de acción de la Metformina observando que su modo de acción es en cuatro niveles:

- Nivel celular
- Nivel tisular
- Nivel molecular
- Nivel sistémico

Figura 11.

Mecanismo de acción de la Metformina



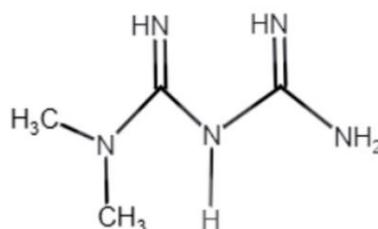
Fuente: Mata M (60).

Efectos secundarios:

- Molestias gastrointestinales
- Náusea
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Hipersensibilidad a Metformina o excipientes
- Acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación
- Hipoxia tisular
- Insuficiencia hepática (61).

Figura 12.

Estructura molecular del fármaco Metformina



1,1- Dimetilbiguanina.

METFORMINA

Fórmula química: C₄H₁₁N₅

Peso molecular (g/mol) : 129,16

Fuente: Gonzáles B. (62).

5. HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia es el término técnico que utilizamos para referirnos a los altos niveles de azúcar en la sangre. El alto nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina o cuando la cantidad de insulina es

muy escasa. La hiperglucemia también se presenta cuando el organismo no puede utilizar la insulina adecuadamente (63).

5.1. Hiperglucemia experimental

Empleada en la actualidad la inducción química a través estreptozotocina en todo animal de experimentación.

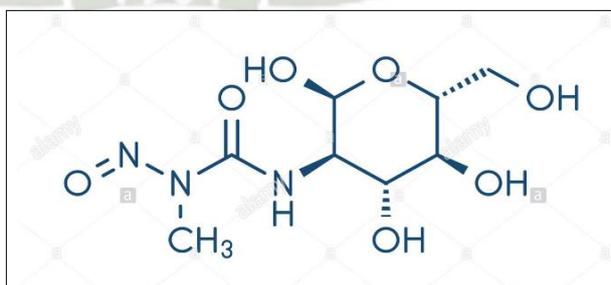
5.1.1. Estreptozocina

Este medicamento destruye selectivamente las células beta de los islotes de Langerhans, exclusiva fuente de insulina en el cuerpo. La perceptibilidad a la estreptozotocina puede cambiar en el género, sometimiento de la cepa, periodo etario, la situación nutricional y desde luego la especie. La ocasión, la cantidad administrada y las vías de administración son concluyentes para la clase de diabetes que se quiere ser inducida.

Aun cuando ninguno de los modelos experimentales reproduce en forma total las singularidades de la afección en personas, se requiere dedicación en la identificación de ellos para que cada resultado que se obtenga de su empleo, sean lo más beneficiosos que se pueda (64).

Figura 13.

Estructura molecular de la estreptozotocina.



Fuente: Scienntifie F (65).

Tiene un peso molecular de 265.22 g/mol ,se metaboliza en hígado y riñón tiene una vida media de 30 a 40 min y su fórmula química es $C_8H_{15}N_3O_7$ (65)

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio fue realizado en el Bioterio de la Universidad Católica de Santa María; y la obtención del liofilizado de leguminosa del *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” en los laboratorios H 103 de Farmacognosia y H 203 Farmacotécnia entre los meses de febrero – marzo del 2020.

2. MATERIALES

2.1. Material vegetal

Se utilizaron semillas de la leguminosa *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”, procedentes de la localidad de Pícol Orcompuco, distrito de San Jerónimo del departamento del Cusco – Perú.

2.2. Material industrializado

El material industrializado fue comprado en la Urb. magisterial 2da etapa Jr. Cuba E-1A, de la ciudad del Cusco, es comercializado con el nombre de “Leche de Tarwi” Tarwicha que técnicamente no es leche sino una bebida obtenida a partir de la trituración del grano de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” mezclado con agua.

2.3. Material biológico

Se emplearon ratas macho Wistar (*Rattus Norvegicus Albinus*) los cuales tenían un peso entre 261-375 g, con 5 meses de edad, procedentes del Bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

2.4. Materiales de laboratorio

2.4.1. Equipos marca y modelo

- Analizador de química analítica Selectra-pro XS

- Liofilizador modelo Triad “LABCONCO”
- Balanza analítica Sartorius
- Balanza electrónica (Pioneer Ohaus)
- Centrífuga Hettich zentrifugen EBA20
- Glucometro, Accu-Check® Performa (Roche)

2.4.2. Instrumentos

- Vasos de precipitado de 50, 100 y 250 mL
- Micropipetas
- Morteros de porcelana (FORTUNA)
- Espátula
- Baguetas
- Tiras reactivas Accu-Check® Performa (Roche)
- Capilares no heparinizados
- Tubos vacutainer rojos

2.4.3. Reactivos marca y calidad

- Etanol 96° Q.P. (Laboratorio HERSIL)
- Estreptozotocina (SIGMA)
- Suero fisiológico al 0.9 % (Laboratorio MEDIFARMA)
- Agua destilada

2.4.4. Material anexo

- Jeringas de 1,3 y 5 mL

- Cánula orogástrica
- Viales ámbar
- Jaulas metálicas
- Guantes quirúrgicos
- Barbijos
- Lápiz marcador
- Papel kraft
- Capilares

2.5. Tratamientos y fármacos

Metformina 850 mg tabletas (Laboratorio MEDIFARMA)

3. MÉTODOS:

3.1. Tratamiento de la unidad vegetal

3.1.1. Selección y recolección de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”

Las vainas de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” fueron recolectadas en el departamento de Cusco, distrito de San Jerónimo, comunidad de Pícol Orcompuco, en el lugar; la planta es empleada como sustituto de algunos cereales por su valor nutritivo. Nuestra materia prima fue recogida de forma manual de su hábitat natural en horas de la mañana se seleccionó semillas de primera en buenas condiciones, sin deterioros y en cantidades suficientes para obtener buenos rendimientos. Como se observa en la Figura 14 en la cual cada vaina contiene semillas parecidas al fríjol, las cuales son blancas, moteadas, jaspeadas.

Figura 14.

Recolección y selección de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi".



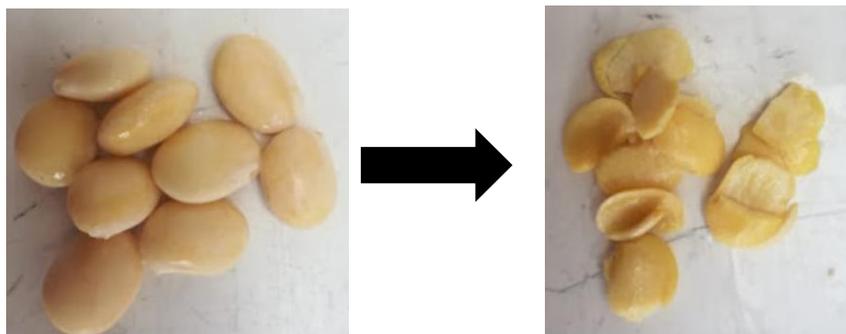
3.1.2. Preparación de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi"

Para asegurar la identidad de la muestra vegetal, un ejemplar del espécimen se llevó al herbario de la Facultad de Ciencias Biológicas del Departamento de Biología de la Universidad Nacional de San Agustín (Unsa) Herbarium Arequipense (HUSA) para su correcta identificación taxonómica y tipificación.

Las semillas de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" recolectadas, se hidrataron con abundante agua cambiándola constante y diariamente para retirar el contenido amargo esto durante un periodo de 7 días, después de ello se procedió a pelar las semillas de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" como se observa en la figura 15 para obtener la vaina interna que posteriormente pasara a ser molida.

Figura 15.

Proceso de pelado del *Lupinus Mutabilis* "Tarwi"



En la Figura 16 se puede observar el envasado de los 50 frascos, los cuales tuvieron un peso promedio de 6.59 g y se procedió a taparlos ligeramente.

Figura 16.

Lupinus Mutabilis “Tarwi” envasado para ser liofilizado



3.1.3. Método de obtención del liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”

Teniendo los frascos con un peso promedio se procedió a llevarlos al liofilizador, iniciando la etapa pre-freezer 22 °C/min a -25°C en donde pasaron por tres segmentos que detallamos a continuación:

Figura 17.

Frascos colocados en la bandeja del liofilizador



Primer segmento:

- De la rampa de 0. 20° C/min a -27°C por el lapso de 10 horas.

Segundo segmento:

- A partir de este segmento a una temperatura de $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ se procedió a subir hasta $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ con la ayuda del vacío, en este segmento se pasó por el proceso de sublimación.

Tercer segmento:

- En este segmento la temperatura de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ paso hasta $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ donde se inició el proceso de remoción del agua por 14 horas.

3.2. Rendimiento del liofilizado

Teniendo la materia prima des amargada se procedió a pesar el frasco vacío con tapa después de ello se le agrega la materia prima en un peso promedio de 6.59 g, pasando las 72 horas se vuelve a pesar el producto liofilizado con estos valores podemos obtener el rendimiento.

$$\% \text{ RE} = \frac{\text{peso A} - \text{peso B}}{\text{peso C}} \times 100$$

A: Muestra liofilizada + vial
B: vial vacío
C: Muestra previa liofilización

3.3. Métodos biológicos

3.3.1. Inducción experimental de hiperglucemia por Estreptozotocina

A 20 ratas se les indujo la hiperglucemia experimental mediante la inyección intraperitoneal de STZ como se observa en la Figura 18, 4 de ellas fueron utilizadas para el piloto probando las siguientes dosis 45 mg/Kg, 50 mg/Kg, 55 mg/Kg posteriormente a los 15 restantes también se les indujo a una dosis de 50 mg/Kg de peso dicha dosis fue optada gracias a la prueba piloto.

La STZ se disolvió en cloruro de sodio al 0.9% inmediatamente antes de su uso, con las debidas precauciones ya que es un producto fotosensible,

se realizaron los cálculos previos para la disolución y se tuvo una relación de 1 mL/Kg de peso para su administración.

Figura 18.

Administración de la Solución de STZ por vía IP



3.3.2. Elaboración y dosificación de tratamientos

- Para realizar la dosificación correcta se pesan los animales de experimentación como se observa en la Figura 19
- Una vez obtenido el liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” se procedió a la pesada del liofilizado en un 1ml de agua destilada evidenciando una rápida solubilidad.
- Para el tratamiento del producto industrializado tarwicha se procedió a retirar de su envase 1 mL y se administró.
- Para el tratamiento de Metformina se trituró la tableta en un mortero de porcelana, se pesó y se realizó la disolución en 1ml de agua destilada, mostrando una buena solubilidad.
- Para el control de la STZ se les administró, 1 mL de agua destilada. Todos estos tratamientos fueron administrados por

vía oral a través de una sonda orogástrica como se observa en la Figura 20.

Figura 19.

Pesada de los animales



Figura 20.

Administración del tratamiento



3.3.3. Obtención de la muestra sanguínea

Para la obtención de las muestras de sangre se hicieron dos procedimientos en el piloto y en el experimental se optó por punción en el ápice de la cola.

- Toma de muestra por punción capilar a nivel del ángulo interno del ojo: La muestra de sangre fue recolectada en tubos rojos con anticoagulante por punción capilar a nivel del ángulo interno del ojo como se observa en la Figura 21. Teniendo que resaltar que este procedimiento fue realizado solo una vez y en nuestro ensayo piloto para saber la diferencia en las mediciones de glucosa, mostrando este método más desventajas como: dolor, irritabilidad en la zona, agresividad, muerte por anemia y no se lograría completar el estudio experimental.

Figura 21.

Toma de muestra por punción a nivel ocular



- Toma de muestra por punción en el ápice de la cola: Se realizó punción en el ápice de la cola hasta obtener una gota homogénea que entre en contacto con el extremo libre de la tira reactiva del glucómetro como se observa en la Figura 22. Los valores obtenidos del glucómetro fueron expresados en mg/dL. La ventaja de esta toma de muestra es que reduce al mínimo el dolor, sufrimiento, y muerte por anemia. Es por ello que este método fue el elegido.

Figura 22.

Toma de muestra por punción en el ápice de la cola



3.4. Etapas de ambientación y alimentación de los animales.

Se utilizaron 25 ratas wistar macho de 5 meses de edad con un peso promedio de 261 g - 375 g, 5 de ellas fueron utilizadas para el proceso piloto y los 20 restantes para la investigación final.

Los animales de experimentación fueron sometidos a un periodo de estandarización por dos semanas previas a la realización del experimento, teniendo en cuenta las condiciones ambientales y su alimentación que consistió en una mezcla de trigo, cebada y agua a demanda.

3.5. Metodología de la investigación piloto

3.5.1. Primera etapa

Se procedió a pesar los animales de experimentación y realizar el respectivo marcaje (Rata cabeza, dorso, cola, pata anterior derecha y pata posterior derecha).

3.5.2. Segunda etapa

Se procedió a la medición de la glucosa basal para tener el debido control de los valores, en esta etapa se probó las dos formas de toma de muestra utilizando dos animales de experimentación (pata anterior derecha y pata posterior derecha) haciendo la comparación se optó por

el método más seguro para nuestra investigación que fue punción en el ápice de la cola.

Seguidamente se procede a la inducción de hiperglucemia con STZ que fue disuelta en suero fisiológico 0.9 %, experimentando con tres dosis de 45 ,50 y 55 mg/kg de peso como se observa a detalle en la Tabla 9 con el objetivo de hallar la dosis más efectiva para la inducción a la diabetes mellitus tipo II.

Tabla 9.

Pruebas para obtener dosis de STZ

Animal experimental	Inducción STZ
Rata cabeza	45mg/kg
Rata dorso	50 mg/kg
Rata cola	55 mg/kg
Rata P. anterior derecha	Testigo STZ
Rata P.posterior derecha	Blanco

3.5.3. Tercera etapa

Se procede a designar el tratamiento a los animales de experimentación como se describe en la Tabla 10, donde observamos el tratamiento con el liofilizado de *Tarwi*, se experimentó con dos dosis de 500 mg/kg y 350 mg/kg de peso y el tratamiento con Metformina a una dosis de 350 mg/kg que fueron administrados en los días 2,5,9,12,17,24.

Para tener un mejor control del proceso de inducción se tuvo un testigo de STZ y un blanco que no recibió tratamiento, pero sí tuvieron controles de glucosa los días 2,5,9,12,17,24.

Tabla 10.

Tratamiento con Lupinus Mutabilis “Tarwi” en animales de experimentación

Animal experimental	Tratamiento
Rata cabeza	Liofilizado de Tarwi 500 mg/kg
Rata dorso	Liofilizado de Tarwi 350 mg/kg
Rata cola	Metformina 350 mg/kg
Rata P. anterior derecha	Testigo STZ
Rata P.posterior derecha	Blanco

3.5.4. Cuarta etapa

Se hizo el respectivo seguimiento al control de peso de cada animal de experimentación como se observa en la Tabla 11 tomando un peso inicial y el resto de las pesadas después de cada día de toma de muestra.

Tabla 11.

Pesos de los animales de experimentación en la metodología de investigación piloto

Día	RATA CABEZA	RATA DORSO	RATA COLA	R. P. ANTERIOR DERECHA	R. P. POSTERIOR IZQUIERDA
DIA 1	284	282	279	283	274
DIA 2	284	281,5	278,5	282,5	273
DIA 5	290	279	276,5	280	271,5
DIA 9	295	276,5	275	278,5	269
DIA 12	299	274,5	272,5	276	267,5
DIA17	302	272,2	269,5	273,5	265
DIA 24	308	269,2	267	270,5	261,5

3.5.5. Promedios generales de glucosas

Teniendo el valor de la medición basal (día 1) y una vez realizada la inducción; pasada las 3 horas se realizó el primer control de glucosa post STZ (día 1) y posteriormente en los días 2,5,9,12,17,24, como se observa en la Tabla 12 los resultados de las mediciones.

Después de los 24 días de tratamiento se realizó el respectivo análisis de resultados mostrados en el anexo 1, gracias al modelo piloto se pudo obtener el procedimiento más adecuado de toma de muestra que fue punción en el ápice de la cola por lo que es un procedimiento más cómodo para el animal de experimentación, se eligió la dosis adecuada para la inducción de hiperglicemia de 50 mg/kg de peso haciendo el análisis, muestra un mejor efecto comparado con las otras dosis probadas.

Tabla 12.

Resultados de las concentraciones de glucosa del día 1 al día 24 con los diferentes tratamientos en la metodología de la investigación piloto

Días	Rata cabeza- Liofilizado de Tarwi 500 mg/kg	Rata dorso- Liofilizado de Tarwi 350 mg/kg	Rata cola- Metformina 350 mg/kg	Pata anterior derecha-Testigo STZ	Pata posterior izquierda- Blanco
DIA 1 (basal)	76	83	96	95	91
DIA 1 (después de las 3 horas)	215	220	392	393	90
DIA 2	335	432	250	395.2	92
DIA 5	417	409	235	405	95
DIA 9	352	357	216	412	89
DIA12	246	234	171	416	92
DIA17	144	136	142	425	100
DIA 24	125	128	120	Murió	98

Para el liofilizado de *Tarwi* la dosis efectiva fue de 350 mg/kg de peso mostrando un efecto hipoglucemiante iniciando con una medición basal de 83mg/dL, la medición más alta después de la inducción fue

de 432mg/dL al día 2, llegando a una medición 128 mg/dL al día 24 de tratamiento.

Para el liofilizado de *Tarwi* a una dosis de 500 mg/kg de peso muestra un efecto hipoglucemiante iniciando con una medición basal de 76 mg/dL, la medición más alta después de la inducción 417 mg/dL al día 5, llegando a una medición de 125 mg/dL al día 24, a esta dosis se observa que ocasiona obesidad y dolor abdominal provocando un rampeo en el animal de experimentación.

3.6. Metodología de la investigación

Se procedió a la formación de los grupos experimentales los cuales fueron elegidos completamente al azar y codificados de igual manera, marcándose con fucsina en diferentes segmentos del cuerpo, es así que fueron distribuidos en jaulas acondicionadas.

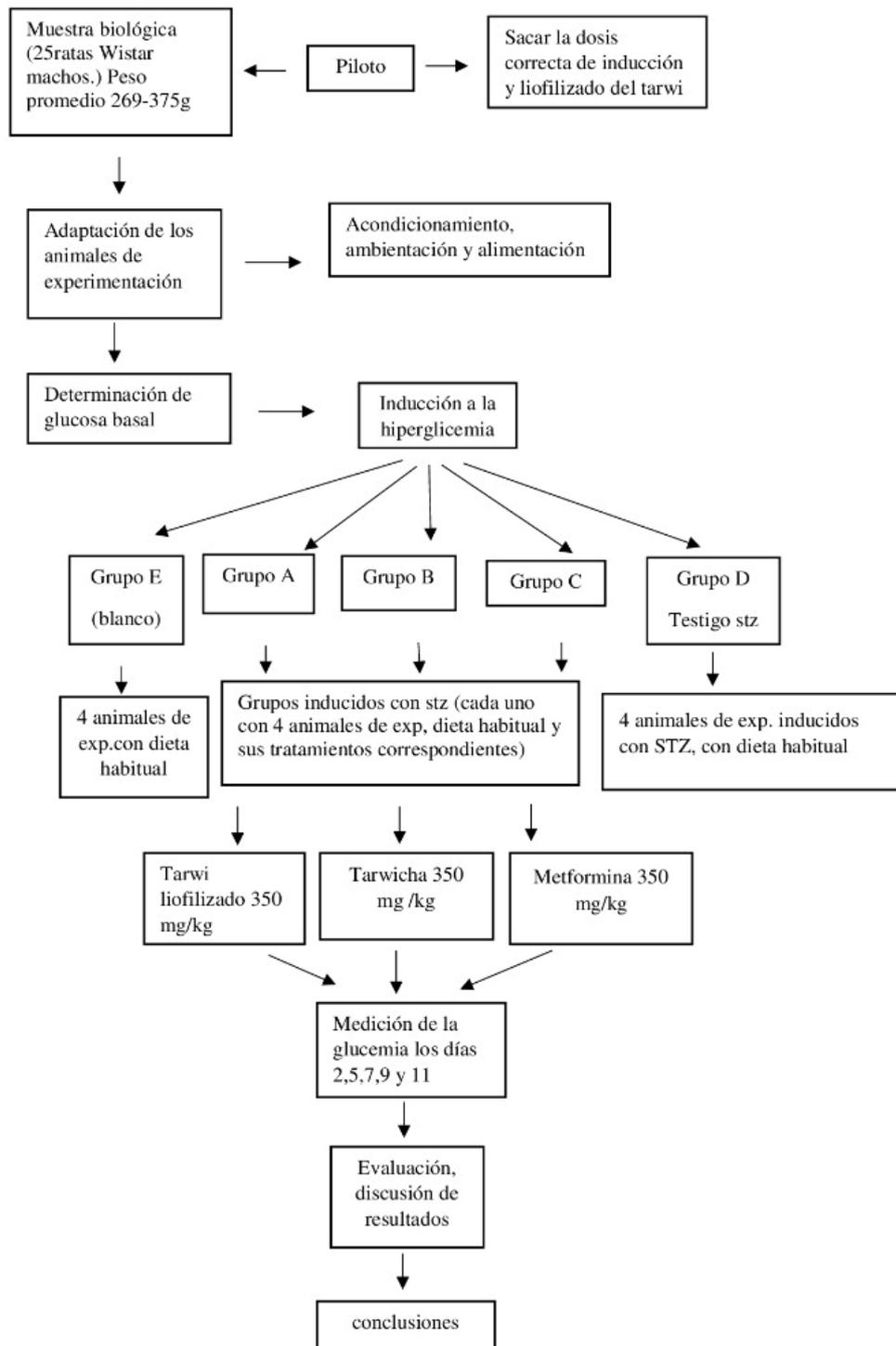
- Grupo A (grupo tratado con liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”: Formado por 4 ratas macho Wistar, las cuales se les indujo a una diabetes tipo II con STZ a una dosis de 50 mg/kg de peso, al día dos se inició con la administración por vía oral del liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” a una dosis de 350 mg/kg basado en su peso en un volumen de 1mL, así mismo se les hizo los respectivos controles de glucosa en sangre hasta el cúmulo del estudio. Siendo las tomas de muestra basal (día 1), post STZ a las 3h (día 1) y los días 2,5,7,9 y 11 con el debido control de su peso y en horas de la mañana antes de su alimentación habitual.
- Grupo B (grupo tratado con el producto industrializado): Formado por 4 ratas macho Wistar, las cuales se les indujo a una diabetes mellitus tipo II, con STZ a una dosis de 50 mg/kg de peso, al día dos se inició con la administración del producto industrializado *Tarwicha* o llamado “leche” de *Tarwi* a una dosis de 350 mg/kg de peso en un volumen de 1.16 mL, siguiendo la metodología de la investigación se realizó los respectivos controles de glucosa hasta el cúmulo del estudio, siendo las tomas de muestra al día 2,5,7,9 y 11 con los pesajes correspondientes sobre su peso y en horas de la mañana antes de su alimentación habitual .

- Grupo C (control positivo, grupo tratado con Metformina): Formado por 4 ratas macho wistar, a las cuales se les indujo a una diabetes tipo II con STZ a una dosis de 50 mg/kg de peso, al día dos se inició con la administración por vía oral de Metformina a una dosis 350 mg/kg de peso a un volumen de 1ml que fue reajustado durante el estudio basado en su peso, luego se realizó las respectivas mediciones de glucosa en sangre hasta el culminó del estudio .Siendo las tomas de muestra al día 2,5,7,9 y 11 con los pesajes correspondientes sobre su peso y en horas de la mañana antes de su alimentación habitual.
- Grupo D (Grupo testigo de la STZ): Formado por 4 ratas macho wistar las cuales sirvieron de control de la inducción, se les indujo la diabetes tipo II, con STZ a una dosis de 50 mg/kg de peso este grupo fueron tratadas solamente con agua y se les realizó los respectivos controles de glucosa en sangre hasta el culmino del estudio. Siendo las tomas de muestra al día 2,5,7,9 y 11 con los pesajes correspondientes sobre su peso y en horas de la mañana antes de su alimentación habitual.
- Grupo E (Blanco, control negativo): Formado por 4 ratas macho wistar, las mismas que sirvieron de control negativo a las cuales no se les indujo a la diabetes tipo II, que fueron tratadas solamente con agua y se les realizó los respectivos controles de glucosa en sangre hasta el culmino del estudio. Siendo las tomas de muestra al día 2,5,7,9 y 11 con los pesajes correspondientes sobre su peso y en horas de la mañana antes de su alimentación habitual.

En la Figura 23 se describe el esquema de diseño experimental en el que se explica al ensayo al que fueron sometidos, los 25 animales de experimentación, 5 ratas wistar macho para el ensayo piloto y 20 ratas wistar macho para el ensayo total, teniendo que pasar por un acondicionamiento ambiental, alimenticio y pesajes e inducidos a hiperglucemia con STZ, distribuidos en 5 grupos los cuales se les aplicara los tratamientos descritos.

Figura 23.

Esquema de diseño experimental



3.7. Programación de tomas de muestra

Se tomaron las muestras de sangre por las mañanas, el día 0 que vendría a ser la medición basal, después de ello se procede a la inducción con STZ, a las 3 h de haber sido inducido se realizó el primer control de la inducción, al día dos se inició con los tratamientos en los diferentes grupos experimentales y se realizó las tomas de muestra los días 2,5,7,9,11 antes de administrar el tratamiento observando visualmente en la pantalla la lectura correspondiente al valor de la glucosa.

3.7.1. Medición de la glucemia por punción capilar

Se obtuvo por punción capilar a nivel del ángulo interno del ojo mediante un tubo rojo y para acelerar el proceso se llevó a baño maría a 37°C luego se centrifugó a 3500 rpm. Se observan tres fases extrayendo la fase superior que es el plasma con el que se va a trabajar.

El plasma es colocado en una cubeta que fue llevado al equipo selectra modelo PROxs como se observa en la Figura 24 previamente programado para la medición de glucosa, durante un tiempo promedio de 35 minutos al cabo de su finalización se obtuvieron los resultados.

Figura 24.

Equipo utilizado para la medición bioquímica "Selectra modelo-PROxs"



3.7.2 Medición de la glucemia por punción en el ápice de las colas

La medición de los niveles de glucosa en los animales de experimentación se realizó con un glucómetro digital Accu-Chek® Active y tiras reactivas Accu-Chek Active de los laboratorios Roche como se muestra en la imagen.

Figura 25.

Glucómetro digital Accu-Chek® Active



Se preparó el glucómetro insertando el chip, después de ello se colocó la tira reactiva en el medidor, cuando el símbolo de la gota de sangre parpadea, se efectuó la punción en el extremo de la cola del animal de experimentación.

La gota de sangre se puso en contacto con el extremo de la tira reactiva hasta que el medidor emite una señal de que la sangre fue suficiente, el resultado de la medición apareció en la pantalla. Siendo este equipo, elegido para las mediciones de los niveles de glucosa en el ensayo piloto como en el ensayo total.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron ordenados para después ser procesados, para lo cual se hizo uso de las siguientes pruebas estadísticas.

4.1 Análisis de varianza (ANOVA)

Las comparaciones de los niveles séricos de glucosa se realizaron mediante la prueba de comparación estadística de ANOVA. Este análisis se utiliza para determinar si existe o no diferencias estadísticas significativas en los resultados de los grupos experimentales considerando un nivel de confianza al 95 %.

4.1 Prueba Tukey

Sirve para probar todas las diferencias entre medias de tratamientos de una experiencia donde la única exigencia es que el número de repeticiones sea constante en todos los tratamientos. Este método sirve para comparar las medidas de los tratamientos, quiere decir para evaluar las hipótesis además calcula el valor crítico de todas las comparaciones por pares y se obtiene el error estándar de cada promedio.

Se calcula la diferencia de medidas al realizar las comparaciones con el valor crítico y poder obtener las conclusiones deseadas.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIONES

1. Identificación del material vegetal

Se llevaron las semillas de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” a la Facultad de Ciencias Biológicas del Departamento de Biología, *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la UNSA con la finalidad realizar su tipificación e identificación taxonómica siendo el resultado la leguminosa *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” de la especie *Sweet*.

2. Obtención del liofilizado de la leguminosa de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”

El resultado fue un liofilizado de naturaleza propia de la leguminosa, de consistencia sólida, de color amarillo pálido y de olor sui generis como se observa en la siguiente imagen.

Figura 26.

Liofilizado de la leguminosa de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”



2.1. Características organolépticas

Tabla 13.

Características organolépticas del liofilizado *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” y del producto industrializado *leche de tarwi* - Tarwicha

Resultado	Liofilizado de la leguminosa de Tarwi	“Leche de Tarwi”
Color	Amarillo pálido	Amarillo pálido
Olor	<i>Sui generis</i>	Vainilla
Aspecto	Polvo	Líquido
Consistencia	Sólida	Líquida

Figura 27.

Producto industrializado “Tarwicha”



3. Rendimiento del liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”

Se evaluó el porcentaje de rendimiento después de haber obtenido el liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”, con los pesos obtenidos antes y después del proceso, en el anexo 2 se detallan estos pesos.

Tabla 14.

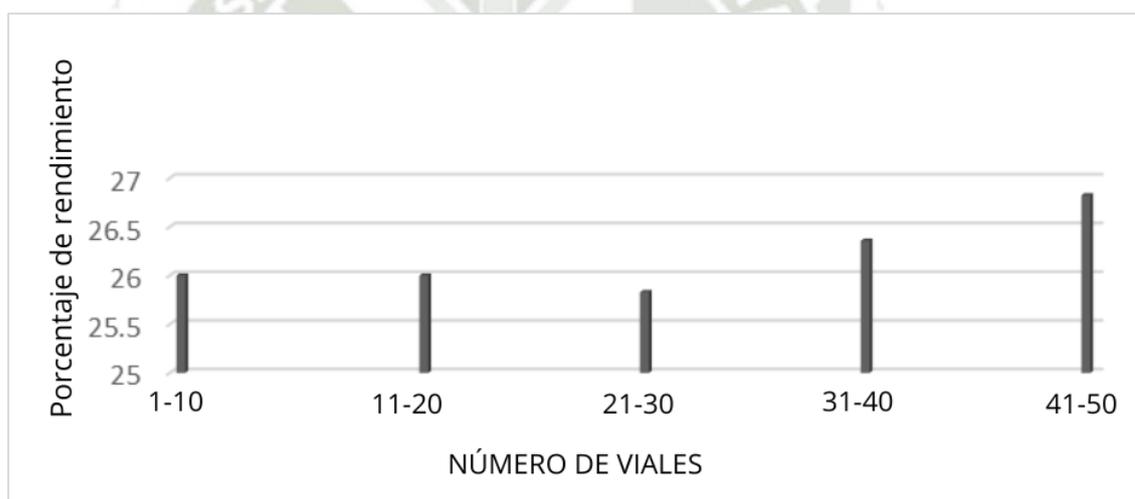
Porcentaje de rendimiento de Lupinus Mutabilis “Tarwi”

Numero de viales	Promedio del liofilizado	Porcentaje promedio de rendimiento
50	1.72 g	26.11 %

En la Tabla 14 puede observar el peso promedio resultante de los 50 viales liofilizados realizados bajo las mismas condiciones de desarrollo experimental, pre freezer la cual comienza a una temperatura de 22°C hasta llegar a -25°C que se requiere en el proceso, luego se continua con los tres segmentos: primer segmento, de la rampa de 0.20 °C /min a -27°C por el lapso de 10 h, segundo segmento a partir de aquí la temperatura está a unos -27 °C subiendo a -5 °C, tercer segmento la temperatura de -5°C pasa a 15 °C donde se inicia el proceso de remover el agua por 14 horas, recalcamos que los 50 viales están bajo las mismas condiciones que son las adecuadas para obtener un mejor rendimiento.

Figura 28.

Porcentaje de rendimiento del liofilizado *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”.



En la Figura 28 de barras se está representando los viales, se puede observar un resultado promedio del 26.11% de rendimiento, donde representamos los 50 viales y se observa que es parcialmente uniforme teniendo una desviación estándar de 0.84 Estando entre el siguiente rango: el rendimiento más alto es el vial número 39 con un porcentaje de rendimiento de 28.81 % y el rendimiento más bajo del vial número 26 con un porcentaje de rendimiento de 25.68%.

3.1 Pesos promedio de animales de experimentación por cada grupo de distribución

Se hizo el respectivo seguimiento al control de peso de cada animal de experimentación, de acuerdo a los grupos establecidos aleatoriamente, tomando un peso inicial y el resto de las pesadas después de cada día de toma de muestra, sacando un promedio de las pesadas de cada grupo establecido.

La Tabla 15 muestra cómo han ido reaccionado los animales de experimentación según los diferentes tratamientos, mostrando que el grupo A correspondiente al liofilizado del *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” inicia con un peso de 304.5 mg que se mantiene en un rango normal disminuyendo ligeramente hasta llegar a un peso final de 293.5 mg en comparación al grupo B del producto procesado leche de Tarwi, “Tarwicha” el cual inicia con un peso de 330.7 mg bajando ligeramente de peso hasta llegar a un peso final de 317.7 mg, el mismo comportamiento se observa en el grupo C Metformina iniciando con un peso de 356 mg y terminando con un peso de 341 mg.

Tabla 15.

Pesos promedio de los animales de experimentación de cada grupo de acuerdo con su distribución

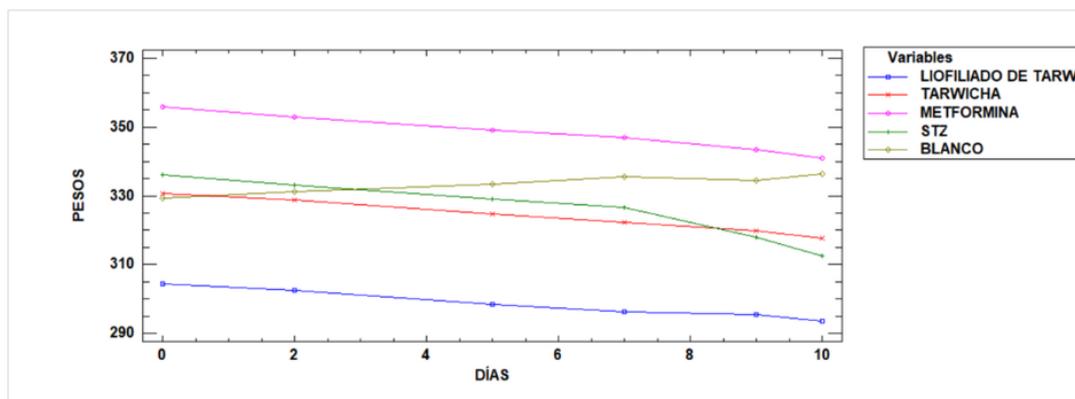
GRUPOS	PESO INICIAL			PESO POST		
	DIA 1	DIA 2	DIA 5	DIA 7	DIA 9	DIA 11
GRUPO A LIOFILIZADO TARWI	304,5	302,5	298,5	296,3	295,5	293,5
GRUPO B TARWICHA	330,7	328,7	324,7	322,2	319,7	317,7
GRUPO C METFORMINA 350 mg	356	353	349	347	343,5	341
GRUPO D STZ	336	333	329	326,5	318	312.6
GRUPO E BLANCO	329,3	331,3	333,5	335,5	334,5	336,5

En el caso del grupo D testigo de STZ inicia con un peso de 336 mg llegando al onceavo día con un peso de 312.6, este promedio realizado solo con dos animales de experimentación con el siguiente marcaje (pata posterior derecha y cabeza

posterior izquierda) ya que en el proceso de la investigación se mueren en el noveno día dos animales de experimentación como se detalla en el anexo 4.

Figura 29.

Evolución de los pesos promedio en (mg) en los diferentes grupos experimentales



De acuerdo a la Figura 29 podemos observar que los grupos A, B y C no muestran un descenso marcado de peso lo cual se puede deducir según la evaluación de pesos que el grupo A tratado con, liofilizado de *Tarwi* con una desviación estándar de 4.26 y el grupo B “leche de *Tarwi*, *Tarwicha*” con una desviación estándar de 5.07 comparado con el grupo C tratado con Metformina con una desviación estándar de 5.65 está teniendo una variabilidad similar comparado con el grupo D testigo de STZ con una desviación estándar de 8.96 donde observamos un descenso marcado de peso en los animales de experimentación y por lo tanto mayor variabilidad.

4. Evaluación del efecto hipoglucémico

Una vez comprobada la hiperglucemia inducida en los animales de experimentación, después de 24 horas de la administración de STZ, se continuó con la administración de los diferentes tratamientos: Liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” a una dosis de 350 mg/Kg, leche de “*Tarwi*” (*Tarwicha*) a una dosis de 350 mg/Kg, Metformina a una dosis de 350 mg/Kg durante 11 días.

5. Análisis estadístico de los grupos experimentales

Para realizar este estudio estadístico se realizó por el análisis de varianza ANOVA, lo cual nos ayudó a identificar si existen diferencias significativas en los resultados,

de la misma manera se utilizó la prueba de Tukey para evidenciar si existe diferencia significativa entre los grupos experimentales de la investigación.

5.1 Evaluación de la glucosa basal

Las mediciones de los niveles de concentración de glucosa basal se realizaron para determinar la condición de normo glucemia de las unidades experimentales, para establecer los parámetros comparativos de referencia.

En la Tabla 16 se observa la comparación de la concentración de glucosa basal de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 92.50 mg/dL a 97.25 mg/dL

Tabla 16.

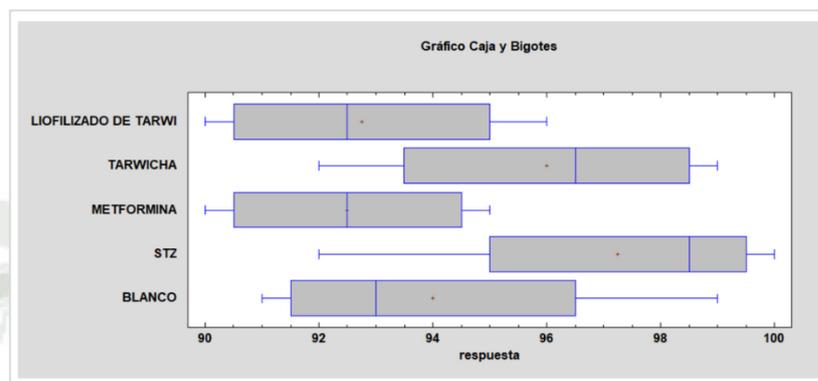
Comparación de la concentración de glucosa basal de los grupos de experimentación.

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA mg/dL	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Tarwi liofilizado	4	92.50	2.75379
Tarwicha	4	96.00	3.16228
Metformina	4	92.50	2.38048
Stz	4	97.25	3.59398
Blanco	4	94.00	3.55903
valor F	1,75		
valor P	0,19		

El análisis estadístico de ANOVA descompone la varianza de la glucosa basal en dos componentes: un componente entre grupos y otro dentro de grupos siendo que la razón F que en este caso es igual a 1.75 es el cociente entre el estimado entre grupos y dentro de grupos puesto que el valor P de la razón F es \geq que 0.05, por lo tanto no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en un nivel de confianza del 95% lo cual nos indica que hay una estandarización de las unidades experimentales para iniciar la investigación.

Figura 30.

Comparación de la concentración de glucosa basal (mg/dL) entre los diferentes grupos



En la Figura 30 de caja de bigotes se puede apreciar la comparación en la gráfica de los diferentes grupos experimentales, en general muestran un valor mínimo de 90 mg/dL y un valor máximo de 100 mg/dL no se observan datos anómalos en la distribución que puedan afectar el análisis de la muestra para el inicio de la investigación.

La inducción se llevó a cabo con la dosis correcta en nuestra investigación tal como lo muestra el estudio de “Estrés oxidativo y diabetes por estreptozotocina (stz) influencia de los polifenoles presentes en el vino tinto”-Cordoba España, para ello, se utilizaron ratas Wistar hembras a las que se inyectó STZ a dosis única vía intraperitoneal (50mg/kg) y VT diluido en el agua de bebida

Se organizaron dos grupos controles y tres grupos de animales diabéticos (un grupo inyectado con STZ, otro tratado con VT previamente a la inducción diabética con STZ y un tercero tratado simultáneamente con VT y STZ). Transcurridos 30 días, se procedió a la obtención de muestras de suero, plasma y orina transcurridos 30 días, se procedió a la obtención de muestras de suero, plasma y orina obteniendo los siguientes resultados los animales inyectados con STZ se encontraron aumentos significativos en los niveles de glucemia, hemoglobina glucosilada y fructosamina, así como descenso significativo de insulina plasmática (66).

5.2 Evaluación glucosa POST-STZ a las 3h

Una vez que los niveles de glucosa fueron evaluados a las 3h de haber realizado la inducción con STZ, con el motivo de observar en la investigación como van reaccionando los animales de experimentación a la inducción a diabetes tipo II, a partir de estos resultados se decide dar el tratamiento al día siguiente (día 2).

Tabla 17. Comparación de la concentración de glucosa post- STZ a las 3h de los grupos de experimentación.

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA mg/dL
Tarwi liofilizado	4	195.25
Tarwicha	4	195.75
Metformina	4	194.75
Stz	4	194.75
Blanco	4	93.25
valor F	546.88	
valor P	0.000	

En la Tabla 17 se observa la comparación de la concentración de glucosa Post – STZ a las 3h. de los grupos de experimentación en los cuales observamos los valores que están entre un rango de 93.25 mg/dL a 195.75 mg /dL.

El análisis estadístico de ANOVA descompone la varianza de post STZ a (3h) en dos componentes: un componente, entre grupos y otro dentro de grupos siendo la razón F, que en este caso es igual a 546.88, es el cociente entre el estimado entre grupos y dentro de grupos puesto que el valor p de la prueba F es menor que <0.05 , existe una diferencia estadísticamente significativa al 95 % de confianza a consecuencia de ello se requiere realizar la prueba Tukey.

Tabla 18.

Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) a las 3h. entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey

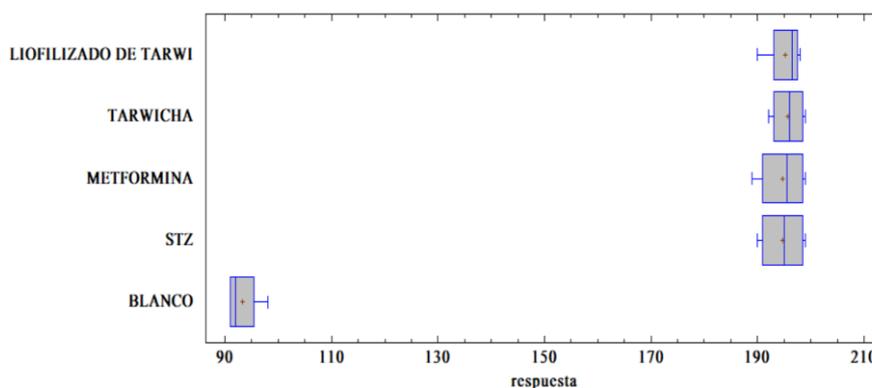
Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)		-0,5
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)		0,5
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)		0,5
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	102,0
Tarwicha (B) - Metformina (C)		1,0
Tarwicha (B) - STZ (D)		1,0
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	102,5
Metformina (C) -STZ (D)		0
Metformina (C) - Blanco (E)	*	101,5
STZ (D) - Blanco (E)	*	101,5

En esta comparación múltiple mostrada en la Tabla 18 para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, en la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza, frente al grupo E que es el blanco señalado con asteriscos que difiere con los demás grupos experimentales, lo cual nos indica que la inducción se realizó de manera correcta.

Figura 31.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a las 3 horas de inducción entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos.

Gráfico Caja y Bigotes



En la Figura 31 de caja de bigotes se puede apreciar la comparación en la gráfica de los diferentes grupos experimentales, en general, donde el grupo E (Blanco) muestra un valor mínimo de 91 mg/dL y un valor máximo de 98 mg/dL que difiere con los demás grupos (A,B,C y D) que muestran un valor mínimo 190 mg/dL y un valor máximo de 199 mg/dL , mostrando gráficamente que la inducción fue llevada de manera correcta, no se observan datos anómalos en la distribución que puedan afectar el análisis de la muestra para el inicio de la investigación.

5.3 Evaluación glucosa al día 5

Los niveles de glucosa fueron evaluados al quinto día, con el motivo de observar el proceso respuesta de los animales de experimentación a los diferentes tratamientos.

Se evaluó la inducción de la glucosa al día 5 a un nivel de confianza del 95% por el análisis estadístico de ANOVA.

Tabla 19.

Evaluación de glucosa al día 5

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA mg/dL
Tarwi liofilizado	4	364.25
Tarwicha	4	367.75
Metformina	4	214.0
STZ	4	428.74
Blanco	4	95.25
valor F	187.62	
valor P	0.0000	

En la Tabla 19 se observa la comparación de glucosa al día (5) de tratamiento de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 95.25 mg/dL a 428,74 mg /dL.

El análisis estadístico de ANOVA descompone la varianza (Día 5) en dos componentes: un componente, entre grupos y otro dentro de grupos siendo la razón F, que en este caso es igual a 187.62, es el cociente entre el estimado entre

grupos y dentro de grupos puesto que el valor p de la prueba F es menor que <0.05 , existe una diferencia estadísticamente significativa al 95 % de confianza a consecuencia de ello se requiere realizar la prueba Tukey.

Tabla 20.

Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) al día 5 entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey

Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)		-3.5
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)	*	150.25
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)	*	-64.5
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	269.0
Tarwicha (B) - Metformina (C)	*	153.75
Tarwicha (B) - STZ (D)	*	-61.0
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	272.5
Metformina (C) - STZ (D)	*	-214.74
Metformina (C) - Blanco (E)	*	118.75
STZ (D) - Blanco (E)	*	333.5

En la Tabla 20 el contraste de esta comparación múltiple para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, con la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza en los siguientes grupos experimentales.

En la presente investigación el grupo A (Liofilizado de *Tarwi*) y el grupo B (producto procesado *Tarwicha*) no muestran una diferencia significativa al quinto día de tratamiento por lo cual se analiza que están teniendo un comportamiento similar en respuesta a la hiperglucemia inducida.

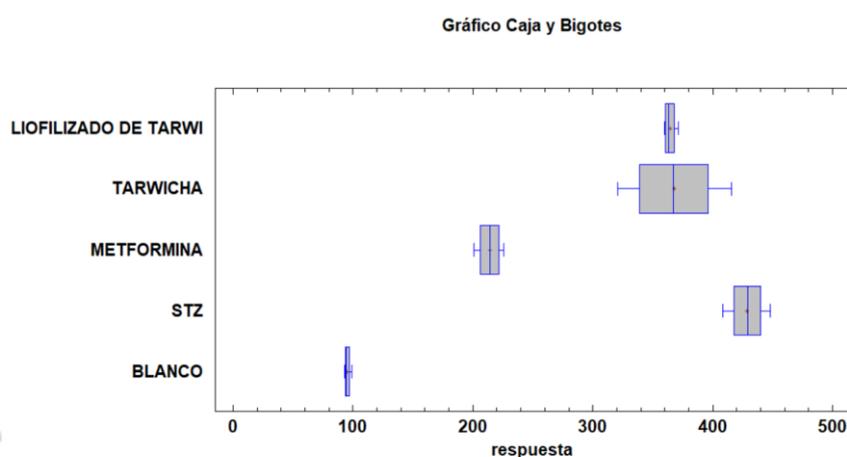
El grupo A (Liofilizado de *Tarwi*) y el grupo B (producto procesado *Tarwicha*) tienen una diferencia significativa en comparación al grupo C (Metformina) puesto que al ser un medicamento tiene una mejor acción frente a la hiperglucemia en el quinto día de tratamiento.

El grupo C (Metformina) y el grupo D (SZT) tienen una diferencia significativa este resultado da a conocer que la dosis elegida de Metformina para los animales de experimentación fue la correcta.

Al día 5 de nuestra experimentación, los niveles promedio de glucosa para los grupos de evaluación con tratamiento alcanzaron valores entre 221 mg/dL y 416 mg /dL.; comparando estos valores con el día 2 de evaluación donde se registraron promedios entre 391 mg/dL y 457.0 mg /dL, se puede mencionar que hubo una reducción de la hiperglucemia del día 2 al día 5.

Figura 32.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los cinco días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos.



En la Figura 32 de caja de bigotes se puede apreciar la comparación en la gráfica de los diferentes grupos experimentales, en general, donde el grupo E(Blanco) muestra un valor mínimo de 93 mg/dL y un valor máximo de 99 mg/dL, el grupo C (Metformina) muestra un valor mínimo de 201 mg/dL y un valor máximo de 226 mg/dL analizando los valores gráficos deducimos que con este tratamiento empieza la reducción de los niveles de concentración de glucosa, el grupo A (Liofilizado de *Tarwi*) y el grupo B (*Tarwicha*) muestra un valor mínimo 331 mg/dL un valor máximo de 416 mg/dL , gráficamente no muestran una respuesta similar frente a la inducción de hiperglucemia, no se observan datos anómalos en la distribución que puedan afectar el análisis de la muestra para el inicio de la investigación.

5.4 Evaluación glucosa POST-STZ (día 11)

Los niveles de glucosa fueron evaluados al día 11 de tratamiento, con el motivo de observar en la investigación como es la respuesta de los animales de experimentación a los diferentes tratamientos, el nivel de confianza fue al 95% por el análisis estadístico de ANOVA.

Tabla 21.

Evaluación de glucosa al día 11

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA
Tarwi liofilizado	4	170.25
Tarwicha	4	222.0
Metformina	4	91,25
STZ	4	437.0
Blanco	4	94.0
valor F	1822.28	
valor P	0.0000	

En la Tabla 21 se observa la comparación de la concentración de glucosa Post STZ día (11) de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 91.25 mg/dL a 222 mg /dL.

En el análisis estadístico de ANOVA se descompone la varianza del (Día 11) en dos componentes un componente entre grupos y un componente dentro de grupos donde la razón F, que en este caso es igual a 1822.28 es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado de dentro de grupos puesto que el valor p de la prueba F resultó < 0.05 , por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa al 95.0% de confianza por lo cual se realiza la prueba de Tukey.

En la Tabla 22 el contraste de esta comparación múltiple para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, en la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza en los grupos a comparación.

Tabla 22.

Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) al día 11 entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey

Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)	*	-51.75
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)	*	79.0
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)	*	-266.75
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	76.25
Tarwicha (B) - Metformina (C)	*	130.75
Tarwicha (B) - STZ (D)	*	-215.0
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	128.0
Metformina (C) -STZ (D)	*	-345.75
Metformina (C) - Blanco (E)		-275
STZ (D) - Blanco (E)	*	343.0

En la investigación según el análisis de datos existe diferencia significativa en los siguientes grupos experimentales Grupo A (liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “Tarwi”), Grupo B (Tarwicha), Grupo C (Metformina), Grupo D (STZ) mostrando una respuesta diferente frente a la hiperglucemia inducida.

El grupo C (Metformina) el cual es un fármaco de primera opción para tratar la diabetes mellitus tipo II comparado con el Grupo E (Blanco) no hay diferencia significativa por motivo que sus valores de concentración de glucosa se acercan a la concentración basal.

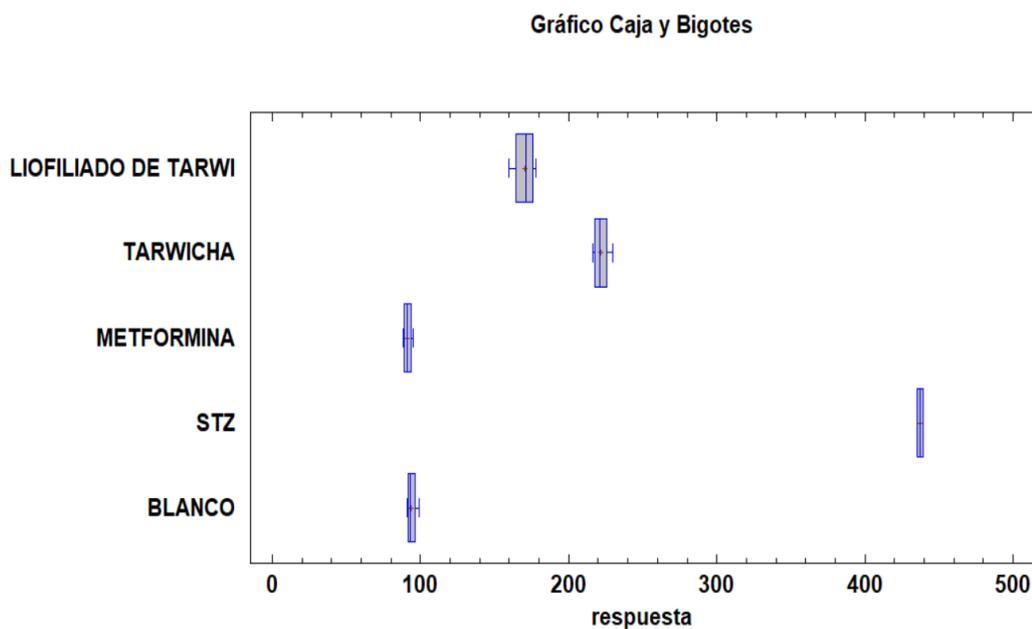
Al día 11 de nuestra investigación, los niveles promedio de glucosa para los grupos con tratamiento alcanzaron valores entre 90 mg/dL a 230 mg /dL; comparando estos valores con el día 5 de evaluación donde se registraron promedios entre 201 mg/dL y 416 mg /dL, se puede observar que hubo una reducción de la hiperglucemia del día 2 al 11.

En la Figura 33 de caja de bigotes se puede apreciar la comparación en la gráfica de los diferentes grupos experimentales, en general, donde el grupo E(Blanco) muestra un valor mínimo de 91 mg/dL y un valor máximo de 99 mg/dL, el grupo C (Metformina) muestra un valor mínimo de 88 mg/dL y un valor máximo de 92 mg/dL analizando el gráficos deducimos que el grupo tratado con Metformina

llega a las concentraciones de glucosa basal y cumple de manera adecuada su respuesta frente a la hiperglucemia inducida.

Figura 33.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los once días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos.



El grupo A (Liofilizado de *Tarwi*) muestra un valor mínimo 160 mg/dL un valor máximo de 178 mg/dL comparado con el grupo B (*Tarwicha*) que muestra un valor mínimo 216 mg/dL un valor máximo de 230 mg/dL, gráficamente se observa que hay una mejor respuesta a la hiperglucemia experimental en el grupo A. No se observan datos anómalos en la distribución que puedan afectar el análisis de la muestra para el inicio de la investigación.

5.5 Evaluación de los niveles de glucosa durante todo el tratamiento

Tabla 23.

Evolución de los niveles de glucosa promedio (mg/dL) de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento

DÍAS	TRATAMIENTOS				
	Liofilizado	Tarwicha	MET	STZ	Blanco
BASAL	92.75	96	92.5	97.25	94
3H	195.25	195.75	194.75	194.75	93.25
día 2	404.75	417	402.25	413.5	95.5
día 5	364.25	367.75	214	428.75	95.25
día 7	316.75	332.5	146.75	412.5	94.5
día 9	230.75	268.25	134	425.5	94
día 11	170.25	222	91.25	437	94
promedios	253.53	271.32	182.21	344.17	94.35

En la Tabla 23 se observa cómo funcionan los diferentes tratamientos en los grupos experimentales.

En el grupo A tratado con el liofilizado de *Tarwi*, responden de manera efectiva, a la inducción teniendo un valor basal de 92.75 mg/dL y llegando a un valor de 404.75 mg/dL en el día 2, aplicado el tratamiento llega a un valor de 170.25 mg/dL de concentración de glucosa en sangre al día 11.

El grupo B tratado con el producto procesado *Tarwicha*, responden de manera efectiva a la inducción teniendo un valor basal de 96 mg/dL y llegando a un valor de 417 mg/dL en el día 2, aplicado el tratamiento llega a un valor de 222 mg/dL de nivel de glucosa en sangre al día 11.

El grupo C tratado con Metformina utilizado como control positivo, responde de manera efectiva a la inducción teniendo un valor basal de 92.5 mg/dL y llegando a un valor de 402.24 mg/dL en el día 2, aplicado el tratamiento llega a un valor de 91.25 mg/dL de nivel de glucosa en sangre al día 11.

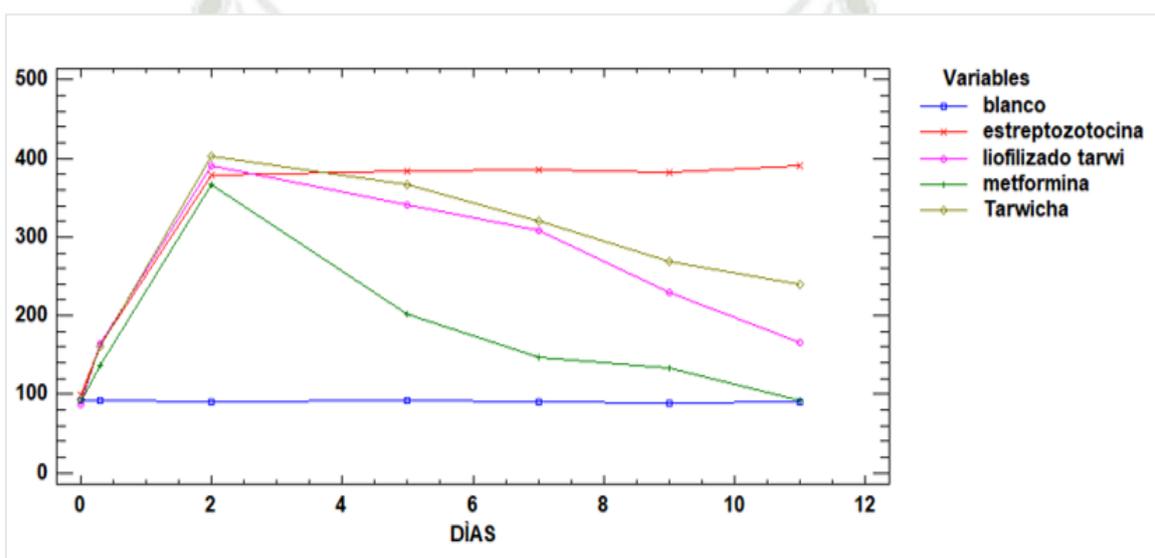
En el grupo D inducido con STZ sin tratamiento, responde de manera efectiva la inducción teniendo un valor basal de 97.25 mg/dL y llegando a un valor de 437

mg/dL de nivel de glucosa en sangre al día 11, muriendo dos animales de experimentación en el día 9.

El grupo E que es el blanco la concentración promedio de glucosa en sangre es de 94 mg/dL manteniéndose estable con una concentración en sangre.

Figura 34.

Evolución de los niveles de glucosa promedio (mg/dL) de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento.



En la Figura 34 se observa la comparación de los resultados de la presente investigación del día 1 al día 11. La inducción en los diferentes grupos experimentales fue llevada de manera adecuada como lo demuestra el grupo testigo de la STZ que llega a un valor de 437 mg/dL al día 11, es importante resaltar que a este valor solo llega dos animales de experimentación los otros dos mueren en el día nueve de proceso.

Comparando la respuesta de los grupos experimentales a los diferentes tratamientos se observa en la Figura 36 que el grupo A muestra una mejor respuesta que el grupo B a la hiperglucemia, teniendo el grupo A liofilizado de *Tarwi* el siguiente valor 170 mg/dL al día 11 de tratamiento y el grupo B producto procesado *Tarwicha* teniendo el siguiente valor 222 mg/dL al día 11, los dos tratamientos comparados con la medición basal 94 mg/dL al día 11.

Comparando el grupo A (liofilizado de *Tarwi*), grupo B (*Tarwicha*) con el grupo C (*Metformina*) que inicia con una medición basal de 92.5 mg/dL, en el proceso de inducción con STZ llega a una concentración de 402.25 mg/dL posterior a ello recibió el tratamiento llegando a una concentración de glucosa en sangre 91.25 mg/dL al día 11, los valores son cercanos al grupo A liofilizado de *Tarwi* con un valor de concentración de glucosa en sangre de 170.25 mg/dL al día 11, es por ello que se decide realizar la medición del área bajo la curva de cada grupo experimental y la prueba estadística Anova.

Tabla 24.

Comparación del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento

	TRATAMIENTOS				
	Liofilizado	Tarwicha	MET	STZ	Blanco
Área bajo la curva (ABC)	82891.127	87673.501	57220.129	108401.252	25149.750
Desviación Estándar	12605	12854	9970	14361	3140

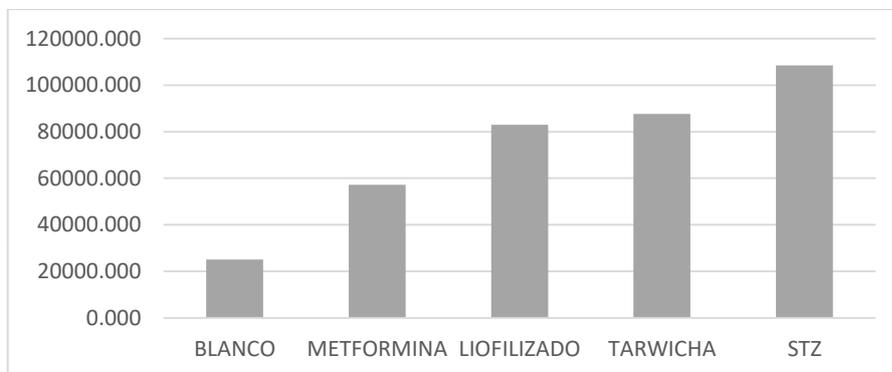
En el análisis de datos mostrados en la Tabla 24 del área bajo la curva del día 0 al día 11 de los diferentes tratamientos, se muestra que la inducción con STZ llega a su concentración máxima al día 2 de tratamiento, desde ese punto en adelante se observa la caída de la curva que representa la efectividad de los diferentes tratamientos frente a la hiperglucemia inducida.

En el que indica que una mejor respuesta a la hiperglucemia se muestra cuando se observa una caída de la curva en menos tiempo, por lo que se afirma que la efectividad de tratamientos se da en el siguiente orden:

Metformina, liofilizado, *Tarwicha* como se puede observar en la Figura 35 en la cual la barra representa la medida del área bajo la curva.

Figura 35.

Comparación de las medidas del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento mediante barras.



Evaluación de la glucosa por promedios de los diferentes grupos experimentales

Los niveles de glucosa fueron evaluados los días 1,2,5,7,9 y 11 sacando los promedios de las concentraciones de glucosa en los grupos de experimentación, con el motivo de observar en la investigación la respuesta a los diferentes tratamientos de los animales de experimentación. En la Tabla 24 se observa la comparación de la concentración de glucosa promedio del día 1 al día 11 de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 94.35 mg/dL a 271.53 mg /dL.

Tabla 25.

Evaluación de los promedios de glucosa en todo el tratamiento

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA mg/dL
Tarwi liofilizado	4	253.53
Tarwicha	4	271.32
Metformina	4	182.21
Stz	4	344.17
Blanco	4	94.35
valor F	5.66	
valor P	0,0016	

En el análisis estadístico de ANOVA se descompone la varianza del día 1 al día 11 en dos componentes un componente entre grupos y un componente dentro de grupos donde la razón F, que en este caso es igual a 5.66133 es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado de dentro de grupos puesto que el valor p de la prueba F resultó < 0.05 , por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa al 95.0% de confianza por lo cual se realiza la prueba de Tukey.

Tabla 26.

Comparación de las concentraciones de glucosa (mg/dL) del día 1 al día 11 entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos por el test de Tukey

Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)		-17.7857
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)		71.3214
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)		-90.6429
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	159.179
Tarwicha (B) - Metformina (C)		89.1071
Tarwicha (B) - STZ (D)		-72.8571
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	176.934
Metformina (C) -STZ (D)	*	-361.964
Metformina (C) - Blanco (E)		87.8571
STZ (D) - Blanco (E)	*	249.821

En esta comparación múltiple mostradas en la Tabla 25 para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, en la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza en los grupos a comparación.

En la investigación según el análisis de datos no existe una diferencia significativa en los siguientes grupos experimentales Grupo A (liofilizado de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi"), Grupo B (Tarwicha) y grupo C (Metformina), según el análisis de datos estadísticos muestra que a un nivel de confianza del 95% los tres grupos respondieron adecuadamente bajando los niveles de concentración de glucosa en sangre.

El Grupo A (liofilizado de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi"), Grupo B (Tarwicha) comparado con el grupo D (STZ) según el análisis de datos estadísticos muestra que a un nivel de confianza del 95% existe una diferencia significativa puesto

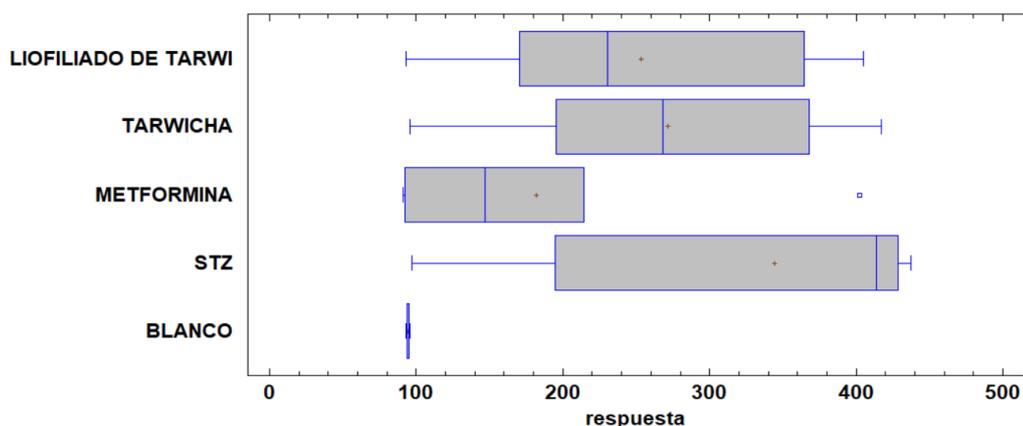
que ninguno de los grupos llegó a los valores basales de glucosa en sangre con los que inició la investigación pero si tienen actividad hipoglucemiante tal como lo evidencia en el estudio titulado “Fracciones peptídicas de semillas de *Lupinus mutabilis* “Tarwi” con propiedades antioxidantes e inhibidoras de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPPIV)” en el cual una de las dianas terapéuticas de interés es la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), responsable de degradar las incretinas, hormonas intestinales secretadas tras la ingesta de comida y que estimulan la secreción de insulina, las proteínas de leguminosas han sido objeto de numerosos estudios al que se le atribuye su posible acción hipoglucemiante. conteniendo un alto porcentaje de proteínas (50%), que podrían servir como fuente de péptidos con actividad antioxidante e inhibidora de DPPIV (67).

El grupo C (Metformina) comparado con el Grupo E (Blanco) no existe una diferencia significativa al 95% puesto que sus valores de concentración de glucosa en sangre llegan a la concentración basal con la que se inició la investigación.

Figura 36.

Niveles de glucosa promedio (mg/dL) de los diferentes grupos experimentales durante el tratamiento.

Gráfico Caja y Bigotes



En la Figura 35 de caja de bigotes se puede apreciar la comparación en la gráfica de los diferentes grupos experimentales del día 1 al día 11, donde el grupo E (Blanco) comparado con el grupo C (Metformina) analizando el gráfico deducimos que el grupo tratado con Metformina llega a las concentraciones de glucosa basal y cumple de manera adecuada su respuesta frente a la hiperglucemia inducida.

El grupo A (Liofilizado de *Tarwi*) comparado con el grupo B (Tarwicha) muestra gráficamente y se observa que los dos tratamientos están respondiendo de forma similar. No se observan datos anómalos en la distribución que puedan afectar el análisis de la muestra para el inicio de la investigación.

Dadas las observaciones en la presente investigación se evidencia que nuestra materia prima liofilizado (*Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”) de concentración de 350 mg/Kg de peso es efectiva necesitando un periodo más amplio de tratamiento para aproximarse más a los valores basales ya que se observó una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre.

Se comprueba que esta leguminosa es útil para bajar los niveles de concentración de glucosa en sangre, respecto al producto industrializado (“*Tarwicha*” leche de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”) que si muestra una acción para bajar los niveles de concentración de glucosa en sangre sin embargo el análisis estadístico muestra una menor acción frente a la hiperglucemia comparado con el liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*”

Tal como lo muestra el estudio realizado por Canelas Espinoza en el 2018 “Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante de fibra dietética presente en *Quinoa* (*chenopodium quinoa*), *Amaranto* (*amaranthus caudatus*) y *Tarwi* (*Lupinus Mutabilis*) en modelos experimentales” en la que trabajo con tres semillas diferentes, observando en los tres casos que se presentan efecto hipoglucemiante poniendo énfasis en la composición y fibra dietaría en cada uno de ellos. Por consiguiente, obtuvieron mejores resultados en su actividad hipoglucemiante, que realizaron en el trabajo de investigación, ejecutando un extracto acuoso de cada una de las semillas que investigó, haciendo una cuantificación y determinación de la cantidad de fibra dietaría, mediante la curva de tolerancia a la glucosa. Por lo tanto y de acuerdo con los resultados obtenidos

en el presente trabajo de investigación se acepta la hipótesis del estudio la cual nos indica que el *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” tiene un efecto hipoglucemiante es decir que ayuda con la disminución de la concentración de glucosa en sangre (68).



CONCLUSIONES

1. Se logró demostrar la actividad hipoglucemiante de la especie vegetal *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” como producto liofilizado ya que fue comparado con un control positivo que fue el fármaco Metformina de 850 mg, demostrando que es capaz de disminuir los niveles de glucosa en sangre iniciando con una glucosa basal de 92.75 mg/dL, antes de la inducción. Para luego obtener una concentración de 404.75 mg/dL después de ejecutarse la inducción y con el tratamiento que fue suministrado, los niveles disminuyeron a una concentración de 170.25 mg/dL así mismo es importante resaltar que su actividad es menor que las del grupo Metformina y en la comparación múltiple que se realizó con el test de Tukey no existe diferencia significativa al 95% de confianza.
2. Se demostró la actividad hipoglucemiante del producto Tarwicha ya que fue comparado con el medicamento Metformina de 850 mg demostrando que es idónea para disminuir los niveles de glucosa en sangre iniciando con una glucosa basal de 96 mg/dL y posteriormente se adquirió una concentración de 417 mg/dL una vez realizado la inducción. Y con el tratamiento que fue empleado, sus niveles de glucosa en sangre bajaron a 271.32 mg/dL no obstante sus niveles de glucosa en sangre son menores que las del grupo Metformina.
3. Se elaboró un plan piloto con el cual se pudo obtener la dosis de inducción correcta para provocar una diabetes mellitus tipo II, experimentando con tres dosis: 45, 50 y 55 mg/kg de peso y según el análisis de los resultados de la prueba se obtuvo que a una dosis de 50 mg/kg de peso los animales de experimentación alcanzan niveles de glucosa en sangre adecuados, llegando a un promedio de 417 mg/dL para nuestro modelo experimental.
4. Se preparó un plan piloto obteniendo la dosificación adecuada del liofilizado de la especie vegetal *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” en la cual probamos el liofilizado en las siguientes dosis: 350 y 500 mg/kg de peso, según el análisis de nuestros resultados concluimos de la dosificación elegida fue la de 350 mg/kg de peso puesto que a esta dosis no observamos, efectos adversos en los animales de experimentación.

5. Se realizó una comparación de los efectos hipoglucemiantes entre los grupos experimentales: A liofilizado de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi", B producto Tarwicha, C Metformina, el grupo D (testigo) STZ y E grupo (blanco) de los cuales se realizó un análisis estadístico mediante la prueba de ANOVA y el test de Tukey, esto evidencio que si existe diferencia significativa al 95% de confianza entre los grupos. Así mismo se comprobó los resultados efectuándose un análisis de datos mediante el ABC (área bajo la curva), evidenciando su orden de efectividad, obteniendo el primer lugar la Metformina, el liofilizado de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi", producto Tarwicha, STZ, y el blanco.



RECOMENDACIONES

Se recomienda para futuros estudios de la materia prima *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” que al finalizar el tratamiento se podría incluir dentro del esquema experimental la evaluación de resultados histopatológicos de hígado y del páncreas para observar lesiones o degradaciones de las células beta para comprobar que si le damos el respectivo tratamiento a la materia prima no ocasiona ningún daño porque se eliminan sus alcaloides.

Para futuros estudios incluir dentro de las pruebas bioquímicas marcadores que nos indiquen daño hepático y pancreático puesto que estos órganos se ven afectados al no tener un buen funcionamiento a causa de la diabetes tipo 2

Se recomienda estudiar las variedades que nos ofrece el género *Lupinus* y de esta manera determinar y comparar la actividad hipoglucemiante teniendo un estudio profundo y amplio de esta especie vegetal así mismo resaltar sus propiedades farmacológicas frente a la diabetes mellitus.

Se recomienda comparar la actividad hipoclucemiante del *Lupinus Mutabilis* “Tarwi” con otras especies vegetales, que tengan alguna acción farmacológica en la diabetes mellitus.

REFERENCIA

1. De salud OP. Diabetes [Internet]. Organización panamericana de salud. 2021 [citado el 6 de otoño de 2021]. Disponible en: <https://mjl.clarivate.com/search-results>
2. De la salud OM. Diabetes datos y cifras [Internet]. Organización mundial de la salud. 2021 [citado el 3 de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Leiva A, Martínez F. Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en Chile. 2018;35 núm.2(mar./abr.):0212–1611.
4. Scidev. Medicina tradicional y moderna hechos y cifras [Internet]. Servicio de información y noticias científicas. 2010 [citado el 7 de enero de 2010]. Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Medicina-tradicional-y-moderna-hechos-y-cifras>
5. Leon J. Plantas alimenticias andinas. Lima: Instituto Interamericano de Ciencias Agrícolas Zona Andina; 1964.
6. Lescano J. Genética y mejoramiento de cultivos altoandinos : quinua, kañihua, tarwi, kiwicha, papa amarga, olluco, mashua y oca. Puno: Programa Interinstitucional de Waru Waru : Convenio, INADE/PELT - COTESU, Producciones CIMA); 1994.
7. Guzman A, Gusqui R. Manejo Integrado del cultivo de chocho (*Lupinus mutabilis* sweet) [Internet]. Ecuador: Aranda & Co Estudio Gráfico; 2015. Disponible en: http://www.congope.gob.ec/wp-content/uploads/2017/10/Cultivo_de_chocho_manual.pdf
8. Casa M. “INCIDENCIA DE LA CONTAMINACION MICROBIOLOGICA SOBRE LA TEXTURA DEL GRANO DE CHOCHO DESAMARGADO “(*Lupinus mutabilis* Sweet)” [Internet]. [Ecuador]: UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO; 2007. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/906>
9. Caicedo C, Peralta E. El cultivo de Chocho, *Lupinus Mutabilis* Sweet fitonutricion, enfermedades y plagas en el ecuador [Internet]. Ecuador: Instituto Nacional Autonomo De Investigaciones Agropecuarias; 2001. Disponible en: <https://repositorio.iniap.gob.ec/bitstream/41000/444/4/iniapsbt103.pdf>
10. Benito R. Optimización del secado del Tarwi (*Lupinus Mutabilis*) por combinación de microondas y aire caliente [Internet]. [Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2015. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/8208/Tesis%20DoctoradoX%20-%20Viviano%20P.%20Ninaquispe%20Zare.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Chirinos M, editor. Tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet) una planta con potencial nutritivo y medicinal [Internet]. Vols. 3, Núm. 3. Revista Bio Ciencias; 2014. Disponible en: <http://revistabiociencias.uan.edu.mx/index.php/BIOCIENCIAS/article/view/139/195>

12. Taco N, Zuñiga D, editores. Efecto de la inoculación de plantas de Tarwi con cepas de Bradyrhizobium spp. aisladas de un lupino silvestre, en condiciones de invernadero [Internet]. Vol. 27(1). Scielo; 2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v27n1/1727-9933-rpb-27-01-35.pdf>
13. Tapia M. EL TARWI, LUPINO ANDINO Tarwi, Tauri o Chocho (Lupinus mutabilis Sweet) [Internet]. Perú: Corporación Gráfica Universal SAC; 2015. Disponible en: <http://fadvamerica.org/wp-content/uploads/2017/04/TARWI-espanol.pdf>
14. Suca A, editor. Potencial del tarwi (Lupinus mutabilis Sweet) como futura fuente proteínica y avances de su desarrollo agroindustrial [Internet]. Vol. ol. 18, N.º 2. Rev. Per. Quím. Ing. Quím.; 2015. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/quim/article/view/11791/10546>
15. Borja J. OBTENCIÓN DE PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE Lupinus mutabilis (“tarwi”) MEDIANTE PROTEASAS DE Bacillus sp [Internet]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor De San Marcos ; 2014. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/3924/Borja_lj.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Villacrés E, Peralta E. Propiedades y aplicaciones de lo alcaloides del Choho (Lupinus Mutabilis Sweet) [Internet]. Instituto Nacional Agronomo de Investigacion agropecuaria, editor. Ecuador: Grafistas Quito Ecuador; 2009. Disponible en: <https://repositorio.iniap.gob.ec/bitstream/41000/453/4/iniapsbt133.pdf>
17. Fernandez E. Determinación del contenido de antinutrientes en tres variedades de chocho (Andino INIAP 450, Guaranguito INIAP 451 y Criollo) [Internet]. [Ecuador]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/14472/Tesis%20Final.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Fernández E. Determinación del contenido de antinutrientes en tres variedades de Chocho (Andino, INIAP450, Guaranguito, INIAP 451 y Criollo) [Internet]. [Ecuador]: Universidad Pontificia Católica del Ecuador; 2017. Disponible en: <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/296/Efecto%20de%20la%20adiccion%20de%20los%20derivados.pdf?sequence=1>
19. Holguín C, Huertas F. “ESTUDIO DE RENTABILIDAD DE LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE YOGURT FRUTADO ENRIQUECIDO CON TARWI (lupinus mutabilis) EN LA CIUDAD DE PIURA” [Internet]. [Piura]: Universidad nacional de Piura; 2019. Disponible en: <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/1868/IND-HOL-HOL-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Rumiya A, James P, editores. Efecto de la germinación sobre la nutrición y Perfil de proteínas del altramu dulce australiano (Lupinus angustifolius L.) [Internet]. Vol. 3. Scientific Research; 2012. Disponible en: https://www.scirp.org/pdf/FNS20120500004_27342596.pdf

21. Sandoval R, Vargas B, editores. Proteína gamma conglutina de lupino: efecto sobre los genes Slc2a2, Gck y Pdx-1 expresión y niveles de GLUT2 en ratas diabéticas [Internet]. Vol. 28. Revista Brasileira de Farmacognosia; 2018. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/YsC3SqRVNwYXc79bP9sMsnC/?format=pdf&lang=en>
22. Fuentes E, Carrillo M, editores. Aplicación de la liofilización en la conservación de microemulsiones usadas en alimentos funcionales y nutraceuticos [Internet]. Vol. 9. Eumed.net; 2018. Disponible en: <file:///C:/Users/PeruSystem/Downloads/Dialnet-AplicacionDeLaLiofilizacionEnLaConservacionDeMicro-7337190.pdf>
23. Villacrés E, Rubio A. Usos alternativos del Chocho [Internet]. Ecuador: <https://repositorio.iniap.gob.ec/bitstream/41000/298/1/iniapscbd333.pdf>; 2006. Disponible en: <https://repositorio.iniap.gob.ec/bitstream/41000/298/1/iniapscbd333.pdf>
24. Baldeón P. Procesamiento del Chocho (Lupinus Mutabilis Sweet) para la obtención de leche y yogurt como alimentos alternativos de consumo humano [Internet]. [Ecuador]: Universidad de Guayaquil; 2012. Disponible en: http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/1928/1/TESIS_CHOCHO_PDF.pdf
25. Zumaeta L. INFLUENCIA DEL CULTIVO LÁCTICO SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y ACEPTABILIDAD GENERAL DE UNA BEBIDA FERMENTADA DE TARWI (Lupinus mutabilis) [Internet]. [Perú]: UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO; 2016. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/2890/1/RE_IND.ALIM_LES LY.ZUMAETA_CULTIVO.LACTICO_DATOS.PDF
26. Carrato A. PÁNCREAS. Guía para pacientes y familiares [Internet]. España: Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC); 2017. Disponible en: http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GU%C3%8DA_P%C3%81NCREAS-con-portada.pdf
27. Hammer G, McPhee S. Fisiopatología de la enfermedad [Internet]. Estados Unidos : McGraw-Hill; 2015. Disponible en: file:///C:/Users/PeruSystem/Downloads/CAP%C3%8DTULO%2015_%20Trastornos%20del%20p%C3%A1ncreas%20exocrino.pdf
28. Leiva R. Páncreas y cuidados en la Diabetes Mellitus [Internet]. [España]: Universidad de Cantabria; 2014. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/5241/LeivaIdigorasR.pdf;sequence=1>
29. Rocca F, Plá J. Diabetes Mellitus [Internet]. Uruguay: El departamento de publicaciones SMU; 1963. Disponible en: <https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/historicos/dm/cap3.pdf>
30. Antúnez P. Deficiencia de acción insulina [Internet]. Organización panamericana de salud. 2018 [citado el 9 de verano de 2021]. Disponible en:

<https://www3.paho.org/relacsis/index.php/es/foros-relacsis/foro-becker-fci-oms/61-foros/consultas-becker/902-deficiencia-de-accion-insulina#:~>

31. España A. “EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL NOPAL(*Opuntia sp*) EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II” [Internet]. 2001. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/47705/RodriguezAngelinaEspa%C3%B1a.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Jibaja C. Producción de Insulina a partir de organismos bacterianos: *Escherichia coli* [Internet]. [Piura]: Universidad nacional de Piura; 2017. Disponible en: <https://docplayer.es/73028196-Universidad-nacional-de-piura.html>
33. Pérez C. “EL DESARROLLO DE LA INSULINA DURANTE SUS PRIMEROS CINCUENTA AÑOS DE HISTORIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA” [Internet]. [Portugal]: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y la Universidade de Tras-Os-Montes e Alto Douro (Portugal); 2018. Disponible en: <http://buleria.unileon.es/bitstream/handle/10612/9109/Tesis%20de%20Carlos%20P%C3%A9rez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
34. de Ciencias. Nutrición y Dietética. UF. Guía de Alimentación y Salud Diabetes Alimentación en las enfermedades: Diabetes [Internet]. UNED. Facultad de Ciencias. Nutrición y Dietética. 2022 [citado el 4 de junio de 2022]. Disponible en: https://www2.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/enfermedades/diabetes/manual_produccion_de_ins.htm
35. Manterola C, Del Sol M, editores. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. Fundamentos para las Resecciones Hepáticas [Internet]. Vol. 4. Scielo; 2017. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v35n4/0717-9502-ijmorphol-35-04-01525.pdf>
36. University of California, San Francisco. El hígado y el azúcar en sangre [Internet]. University of California, San Francisco. 2022 [citado el 1 de 2022]. Disponible en: <https://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/comprencion-de-la-diabetes-tipo-2/como-procesa-el-azucar-el-cuerpo/el-higado-y-el-azucar-en-sangre/#:~>
37. Castrejón V, R. C, editores. MECANISMOS MOLECULARES QUE INTERVIENEN EN EL TRANSPORTE DE LA GLUCOSA [Internet]. Vol. 2. Revista de Educación Bioquímica; 2007. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2007/reb072b.pdf>
38. Zita A. Salud Glucosa [Internet]. <https://www.todamateria.com/glucosa/>. 2022 [citado el 2 de otoño de 2022]. Disponible en: <https://www.todamateria.com/glucosa/>
39. Díaz J, Martínez O, editores. Los alimentos como fuente de mono y disacáridos: aspectos bioquímicos y metabólicos [Internet]. Vol. 28. Scielo; 2013. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001000002#:~:text=La%20glucosa%20est%C3%A1%20presente%20en,pol%C3%ADmero%20no%20digestible%20\(celulosa\).](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001000002#:~:text=La%20glucosa%20est%C3%A1%20presente%20en,pol%C3%ADmero%20no%20digestible%20(celulosa).)

40. Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales. ¿Qué es la diabetes? [Internet]. Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales. 2016 [citado el 12 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es>
41. Velásquez S VR, editor. Modelado del control de la regulación de Glucosa [Internet]. Vol. 17. Scielo; 2013. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-48212013000100002
42. Care AD. ¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS BÁSICAS ENTRE LA DIABETES TIPO 1 Y LA DIABETES TIPO 2? [Internet]. Ascensia Diabetes Care. 2021 [citado el 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.diabetes.ascensia.es/blog/blog-detail-one/>
43. Rojas E, Molina R, editores. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS [Internet]. Vol. 10. Venezuela: Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo; 2012. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375540232003.pdf>
44. Miramontes M. Tabla N° 6: Diferencias entre Diabetes tipo I Y II (46) [Internet]. [España]: Universidad de Vigo; 2012. Disponible en: <http://www.investigacion.biblioteca.uvigo.es/xmlui/bitstream/handle/11093/326/Trastornos%20alimentarios%20en%20pacientes%20diab%C3%A9ticos%20tipo%20I.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
45. Children's Wisconsin. Diabetes tipo 2: ¿Qué es? [Internet]. Children's Wisconsin. 2022 [citado el 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://kidshealth.org/ChildrensHospitalWisconsin/es/kids/type2.html>
46. Guagnelli M. Diabetes tipo 2, la más común [Internet]. Endocrinología, Pediatría, Adolescentes y temas de interés. 2020 [citado el 2 de otoño de 2022]. Disponible en: <https://endocrinologopediatra.mx/diabetes-tipo-2-la-mas-comun/>
47. Panama M. Diabetes Mellitus: Causas, síntomas, últimos hallazgos [Internet]. Medstetic Panama. 2017 [citado el 4 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.medsteticpanama.com/diabetes-mellitus-causas-sintomas-ultimos-hallazgos/>
48. Rubin A. Diabetes Para Dummies [Internet]. Canada: Wiley publishing; 2007. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=gHJubqRvcIC&printsec=frontcover&dq=CUALES+PUEDEN+SER+LAS+CONSECUENCIAS+DE+LA+DIABETES+TIPO+2&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwib9v--wor3AhXoSjABHUtRBMgQ6AF6BAGLEAI#v=onepage&q=CUALES%20PUEDEN%20SER%20LAS%20CONSECUENCIAS>
49. Mariño A, Vences M, editores. Factores de riesgo que inciden en la presencia de diabetes [Internet]. Vol. 2 núm.4. Saberes del Conocimiento; 2018. Disponible en: <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/351>

50. Mediavilla J. ERAPÉUTICA. EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. *Revista de medicina integral*. 2002;39(2002):25–35.
51. Brutsaert E. DIABETES MELLITUS Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm>
52. Terrés A AL, editor. Glicemia. Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica en población mexicana [Internet]. Vol. 46 núm.3. *Revista Mexicana de Patología Clínica*; 1999. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-1999/pt993b.pdf>
53. REVISTA DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES ALAD, editor. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019 [Internet]. Vol. 11 núm.1. *Revista de la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES*; 2019. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
54. Clinic M. Diabetes [Internet]. Mayo Clinic. 2022 [citado el 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/diabetes/diagnosis-treatment/drc-20371451#:~>
55. Reinauer H, Kanagasabapathy A. Diagnóstico y Monitorización de la Diabetes Mellitus desde el Laboratorio [Internet]. España: Momento Médico Iberoamericana; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42642/9241590483_spa.pdf;jsessionid=D49F623899196D1F31C067E920DB7940?sequence=1
56. Brajkovich I, Izquierdo M, editores. RATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO: ASPECTOS NUTRICIONALES, ESTILO DE VIDA Y ACTIVIDAD FÍSICA. CIRUGÍA BARIÁTRICA [Internet]. Vol. n 10. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*; 2012. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v10s1/art08.pdf>
57. Biblioteca de Guías de práctica clínica del sistema nacional de salud. Tratamiento no farmacológico Diabetes Mellitus [Internet]. Biblioteca de Guías de práctica clínica del sistema nacional de salud. 2013 [citado el 4 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/diabetes-tipo-2-tratamiento-no-farmacologico/>
58. Grosso C. Tratamiento de la Diabetes tipo 2 [Internet]. Argentina: Editorial Akadia; 2011. Disponible en: http://www.fepreva.org/curso/curso_conjunto_abcba/ut_15.pdf
59. Fernández I, editor. Actualización en antidiabéticos orales [Internet]. Vols. 25–No 2. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*; 2001. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200102-01.pdf>

60. Mata M, editor. Metformina y diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Vol. 40. Núm. 3. Elsevier; 2008. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-metformina-diabetes-mellitus-tipo-2-13116631>
61. De medicamentos y productos sanitarios AE. FICHA TECNICA METFORMINA STADA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. 2017 [citado el 4 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69709/FT_69709.pdf
62. González B. Fármacos Geroprotectores, ¿mito o realidad? [Internet]. [España]: Universidad La Laguna; 2019. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/16004/Farmacos%20geroprotectores,%20%20C2%BFmito%20o%20realidad.pdf?sequence=1>
63. Cho N, Rhys W. ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID NOVENA EDICION 2019 [Internet]. Comité del Atlas de la Diabetes de la FID.; 2019. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
64. Bequer L, Gómez T. Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes. Revista Biomédica [Internet]. 2016;36(2016):230–8. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2686/3139>
65. Scienntific F. Estreptozotocina, al ≥ 97 %, MP Biomedicals™ [Internet]. Fisher scienntific. 2022 [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/streptozotocin-97-mp-biomedicals-2/11437640>
66. Barcos M. Estrés oxidativo y diabetes por estreptozotocina (stz) influencia de los polifenoles presentes en el vino tinto [Internet]. [España]: Universidad de Córdoba ; 2005. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=70146>
67. Intiquilla A, Jiménez-Aliaga K, Serrano-Cervantes L, De la Cruz JM, Zavaleta AI, Hernández-Ledesma BCO. Fracciones peptídicas de semillas de Lupinus mutabilis (tarwi) con propiedades antioxidantes e inhibitoras de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPPIV) [Internet]. 2018. Available from: <http://hdl.handle.net/10261/195112>
68. Canelas Espinoza VP. Evaluación de la actividad hipoglicemiante de fibra dietética presente en quinua (chenopodium quinoa), amaranto (amaranthus caudatus) y tarwi (lupinus mutabilis) en modelos experimentales [Internet]. Umsa.bo. 2018 [citado el 8 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/18301/TM-1935.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ANEXOS

ANEXO N°1

TABLA 27. MEDICIONES DE GLUCOSA DEL DÍA 1 AL DÍA 24 ENSAYO PILOTO

ANIMAL EXPERIMENTACIÓN	STZ	TRATAMIENTOS	DOSIS	Dosis de inducción 50 mg/kg	PESOS	BASAL (DÍA 1)	MEDICIÓN EN EL ESPECTRO	3H. DESPUÉS DE LA INDUCCIÓN (DÍA 1)	DÍA 2	DÍA 5	DÍA 9	DÍA 12	DÍA 17	DÍA 24
Rata cabeza	X	Liofilizado de tarwi	500mg	0.71 mL	284	76		215	335	417	352	246	144	125
Rata dorso	X	Liofilizado de Tarwi	350 mg	0.70 mL	282	83		220	432	409	357	234	136	128
Rata cola	X	Control SZT	-	0.69 mL	279	95		393	395.2	405	412	416	425	murió
Pata anterior derecha	X	Metformina	350mg	0.70 mL	283	98	86,4	392	250	235	216	171	142	120
Pata posterior izquierda		Blanco	-	0.68 mL (suero)	274	91	84,36	90	92	94.2	89	92	100	98

ANEXO N°2

TABLA 28. MÉTODO GRAVIMÉTRICO

N°	VIAL VACIO	VIAL + MUESTRA	MUESTRA	VIAL + LIOFILIZADO	LIOFILIZADO	% DE RENDIMIENTO
1	10.77	17.40	6.63	12.48	1.71	25.79
2	10.61	17.14	6.53	12.29	1.68	25.73
3	11.02	17.80	6.78	12.76	1.74	25.66
4	10.25	16.99	6.74	12.03	1.78	26.41
5	10.90	17.61	6.71	12.63	1.73	25.78
6	10.98	17.60	6.62	12.72	1.74	26.28
7	10.71	17.30	6.59	12.40	1.69	25.64
8	11.15	18.01	6.86	12.91	1.76	25.66
9	10.90	17.61	6.71	12.63	1.73	25.78
10	10.61	17.14	6.53	12.29	1.68	25.73
11	10.84	17.51	6.67	12.55	1.71	25.64
12	10.43	16.85	6.42	12.08	1.65	25.70
13	10.45	16.88	6.43	12.10	1.65	25.66
14	10.61	17.14	6.53	12.29	1.68	25.73
15	10.85	17.53	6.68	12.57	1.72	25.75
16	10.61	17.14	6.53	12.29	1.68	25.73
17	10.82	17.48	6.66	12.53	1.71	25.68
18	10.77	17.40	6.63	12.48	1.71	25.79
19	10.84	17.51	6.67	12.55	1.71	25.64
20	10.28	18.22	6.94	12.02	1.78	25.65
21	10.90	17.10	6.20	12.63	1.73	27.90
22	10.90	17.10	6.71	12.63	1.73	25.78
23	10.45	16.88	6.43	12.10	1.65	25.66
24	10.76	17.38	6.62	12.46	1.70	25.68
25	10.61	17.14	6.53	12.29	1.68	25.73
26	10.47	17.26	6.79	12.14	1.67	24.59
27	10.61	17.14	6.53	12.29	1.68	25.73
28	10.59	17.11	6.52	12.27	1.68	25.77
29	10.30	16.64	6.34	11.93	1.63	25.71
30	10.72	17.32	6.60	12.42	1.70	25.76
31	10.66	17.22	6.56	12.35	1.69	25.76
32	10.72	16.58	6.55	12.45	1.73	26.41
33	10.66	16.47	6.57	12.34	1.68	25.57
34	10.82	16.74	6.57	12.50	1.68	25.57
35	10.65	17.20	6.55	12.33	1.68	25.65
36	10.65	17.20	6.55	12.33	1.68	25.65
37	10.30	16.87	6.57	12.17	1.87	28.46
38	10.54	17.03	6.49	12.21	1.67	25.73

39	10.17	16.73	6.56	12.06	1.89	28.81
40	10.43	16.56	6.55	12.13	1.70	25.95
41	10.76	16.57	6.56	12.57	1.81	27.59
42	10.82	16.55	6.58	12.58	1.76	26.75
43	10.20	16.74	6.54	12.06	1.86	28.44
44	10.28	16.81	6.53	12.06	1.78	27.26
45	10.28	16.85	6.57	12.07	1.79	27.25
46	10.41	16.70	6.59	12.17	1.76	26.71
47	10.49	16.69	6.50	12.19	1.70	26.15
48	10.48	17.06	6.58	12.22	1.74	26.44
49	10.90	17.10	6.71	12.63	1.73	25.78
50	10.88	16.62	6.65	12.60	1.72	25.86
PROMEDIO	10.64	17.11	6.59	12.36	1.72	26.11
D.S.						0,84860971



ANEXO N°3

TABLA 29. Inducción a hiperglucemia con STZ a los animales de experimentación

Grupos experimentales	Peso (g)	Peso (kg)	50 mg-1Kg	dosis por peso	20 mg-1ml	Volumen final
GRUPO A	Liofilizado de Tarwi		STZ	x	estándar	y
cabeza	269	0,269	50	13,45	20	0,6725
dorso	270	0,27	50	13,5	20	0,675
cola	338	0,338	50	16,9	20	0,845
PAD	341	0,341	50	17,05	20	0,8525
PROMEDIO	304.5					
GRUPO B	Tarwicha					
ppd	356	0,356	50	17,8	20	0,89
cabeza y dorso	261	0,261	50	13,05	20	0,6525
pai	342	0,342	50	17,1	20	0,855
ppi	364	0,364	50	18,2	20	0,91
PROMEDIO	330.75					
GRUPO C	Metformina					
dorso cola	373	0,373	50	18,65	20	0,9325
cabeza dorso cola	363	0,363	50	18,15	20	0,9075
cabeza a.d.	323	0,323	50	16,15	20	0,8075
cabeza p.d.	365	0,365	50	18,25	20	0,9125
PROMEDIO	356					
GRUPO D	STZ					
Pata posterior derecha	317	0,317	50	15,85	20	0,7925
cabeza anterior izquierda	355	0,355	50	17,75	20	0,8875
cabeza posterior izquierda.	319	0,319	50	15,95	20	
4 patas	353	0,353	50	17,65	20	
PROMEDIO	336					
GRUPO E	Blanco					
patas cruzadas	286	0,286	50	14,3	20	0,715
patas cruzadas cabeza	327	0,327	50	16,35	20	0,8175
patas cruzadas dorso	375	0,375	50	18,75	20	0,9375
patas cruzadas cola	329.2	0,329	50	16,45	20	0,8525
PROMEDIO	329.3					

ANEXO N°4

**TABLA 30. MEDICIONES DE GLUCOSA DEL DÍA 1 AL DÍA 11 MODELO
EXPERIMENTAL**

Grupos experimentales	Día 1 BASSAL	3H POST STZ	DIA 2	DIA 5	DIA 7	día 9	DIA 11
GRUPO A (LIOFILIZADO DE TARWI)							
cabeza	90	190	399	360	313	230	169
dorso	96	197	405	361	339	246	160
cola	94	198	418	371	314	226	174
PAD	91	196	397	365	301	221	178
PROMEDIO	92.75	195.25	404.75	364.25	316.75	230.75	170.25
GRUPO B (TARWICHA)							
PPD	98	194	391	357	321	243	216
cabeza y dorso	99	192	457	416	370	299	222
PAI	92	198	422	377	339	285	230
PPI	95	199	398	321	300	246	220
PROMEDIO	96	195.75	417	367.75	332.5	268.25	222
GRUPO C (METFORMINA)							
dorso cola	91	193	400	226	164	127	92
cabeza dorso cola	90	189	416	217	157	174	90
cabeza anterior derecha	94	198	399	212	137	126	95
cabeza posterior derecha	95	199	394	201	129	109	88
PROMEDIO	92.5	194.75	402.25	214	146.75	134	91.25
GRUPO D (STZ)							
Pata posterior derecha	98	190	398	408	379	421	435
cabeza anterior izquierda	100	199	428	448	393	murió	
cabeza posterior izquierda	92	198	418	427	417	430	439
cuatro patas	99	192	410	432	461	murió	
PROMEDIO	97.25	194.75	413.5	428.75	412.5	425.5	437
GRUPO E (BLANCO)							
patas cruzadas	94	93	93	93	92	92	91
patas cruzadas cabeza	91	91	94	94	93	93	92
patas cruzadas dorso	92	91	95	95	94	93	94
patas cruzadas dorso	99	98	100	99	99	98	99
PROMEDIO	94	93.25	95.5	95.25	94.5	94	94

ANEXO N°6**EVALUACIÓN GLUCOSA AL DIA 2**

Se realizó la evaluación de los niveles de glucosa al segundo día de aplicada la inducción con STZ.

Tabla 32.*Evaluación de glucosa al día 2*

Tratamiento	Casos	Media mg/dL
Tarwi liofilizado	4	404.75
Tarwicha	4	417,0
Metformina	4	402,25
STZ	4	413.5
Blanco	4	95.5
valor F	318.78	
valor P	0.0000	

En la Tabla 30 y la Figura 36 de caja de bigotes se observa la comparación de la concentración de glucosa Post -STZ al día 2 de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 95.5 mg/dL a 413.5 mg /dL.

El análisis estadístico de ANOVA descompone la varianza del (Día 2) en dos componentes, un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 318.78, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos puesto que el valor p de la prueba F es <0.05 , existe una diferencia estadísticamente significativa entre grupos con un nivel del 95.0 % de confianza.

Tabla 33.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los 2 días, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos

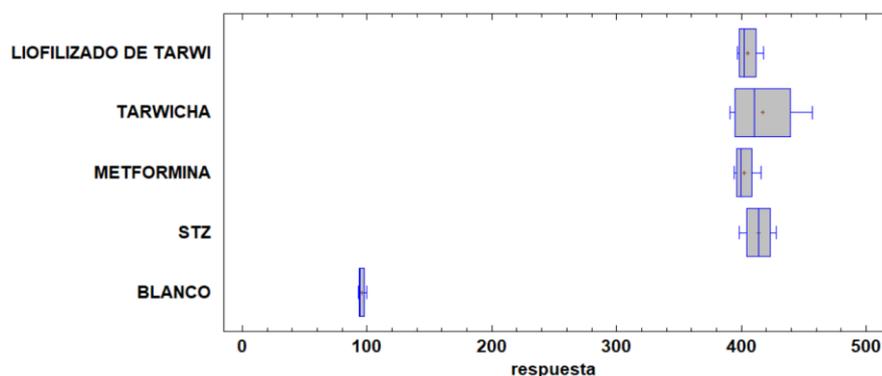
Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)		-12.25
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)		2.5
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)		-8.75
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	309.25
Tarwicha (B) - Metformina (C)		14.75
Tarwicha (B) - STZ (D)		3.5
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	321.5
Metformina (C) -STZ (D)		-11.25
Metformina (C) - Blanco (E)	*	306.75
STZ (D) - Blanco (E)	*	318.0

En esta comparación múltiple mostrada en la Tabla 31 para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, en la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza entre el grupo E que es el blanco y los demás grupos: grupo A (liofilizado de *Tarwi*), grupo B (producto industrializado *Tarwicha*), grupo C (Metformina), grupo D (inducido con STZ) lo cual evidencia que la inducción se llevó de manera adecuada.

Figura 37.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los dos días de inducción, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos.

Gráfico Caja y Bigotes



ANEXO N° 7

EVALUACIÓN GLUCOSA AL DIA 7

Posteriormente los niveles de glucosa fueron evaluados al séptimo día de aplicada la STZ, con el motivo de observar en la investigación como van reaccionando los animales a los distintos tratamientos, el nivel de confianza fue al 95% por el análisis estadístico de Anova.

Tabla 34

Evaluación de glucosa post - STZ día 7

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA mg /dL.
Tarwi liofilizado	4	316.75
Tarwicha	4	332.5
Metformina	4	146.75
STZ	4	412.5
Blanco	4	94.5
valor F	132,93	
valor P	0.0000	

En la Tabla 32 y la Figura 37 de caja de bigotes se observa la comparación de la concentración de glucosa Post STZ día (7) de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 94.5 mg/dL a 332 mg /dL.

En el análisis estadístico de ANOVA descompone la varianza de (DIA7) en dos componentes, un componente entre grupos y un componente dentro de grupos, p resultó <0.05 , por lo tanto, existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel del 95.0 % de confianza.

Tabla 35.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) al día siete, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos

Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)		-15.75
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)	*	170.0
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)	*	-95.75
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	222.25
Tarwicha (B) - Metformina (C)	*	185.75
Tarwicha (B) - STZ (D)	*	-80.0
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	338.0
Metformina (C) -STZ (D)	*	-265.75
Metformina (C) - Blanco (E)	*	52.25
STZ (D) - Blanco (E)	*	318.0

En esta comparación múltiple mostrada en la Tabla 33 para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, en la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza en los grupos a comparación.

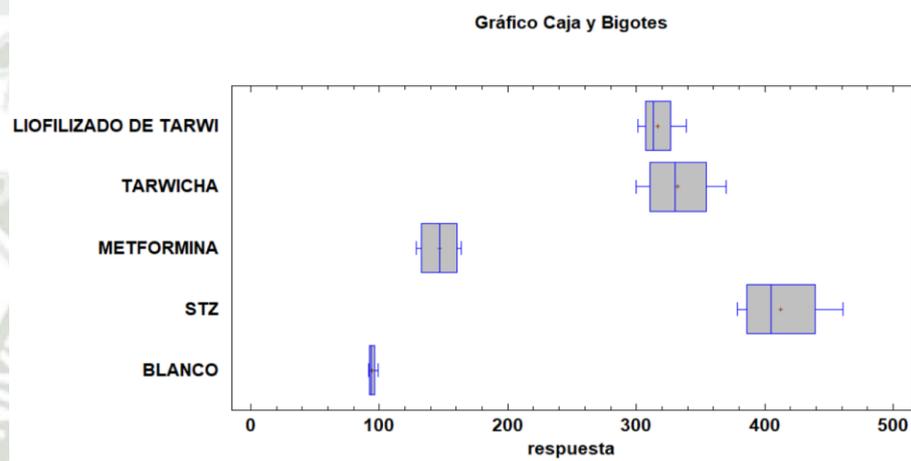
En nuestro estudio el grupo A (liofilizado de *Tarwi*) y el grupo C (Metformina) tienen una diferencia significativa lo cual nos indica que el Liofilizado del *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” no está teniendo la misma eficacia que el medicamento Metformina al día 7 de tratamiento, de la misma manera es importante resaltar que el grupo A (liofilizado de *Tarwi*) y el grupo D (inducido con STZ) existe una diferencia significativa lo cual evidencia que el liofilizado de *Lupinus Mutabilis* “*Tarwi*” está mostrando según el análisis estadístico un efecto hipoglucemiante.

El grupo B (producto procesado Tarwicha) y el grupo C (Metformina) tienen una diferencia significativa lo cual nos indica que el producto procesado Tarwicha no está teniendo la misma eficacia que el medicamento Metformina al día 7 de tratamiento, es necesario resaltar que el grupo B (producto procesado Tarwicha) y el grupo D (inducido con STZ) no tienen una diferencia significativa lo cual nos indica que el producto industrializado Tarwicha no

muestra eficacia para bajar los niveles de glucosa en sangre según el análisis estadístico.

Figura 38.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los siete días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos



ANEXO N° 8**EVALUACIÓN GLUCOSA POST-STZ (DÍA 9)**

Los niveles de glucosa fueron evaluados al noveno día de aplicada la STZ, para observar en la investigación la reacción de los animales de experimentación al tratamiento, con un nivel de confianza de 95% para el análisis estadístico de Anova.

Tabla 36*Evaluación de glucosa al día 9*

TRATAMIENTO	CASOS	MEDIA
Tarwi liofilizado	4	230.75
Tarwicha	4	268,25
Metformina	4	134,0
STZ	4	425.5
Blanco	4	94.0
valor F	117.71	
valor P	0.0000	

En la Tabla 34 y la Figura 38 de caja de bigotes se observa la comparación de la concentración de glucosa Post STZ día (9) de los grupos de experimentación de los cuales observamos los valores que están entre un rango de 94.0 mg/dL a 382.0 mg /dL

En el análisis estadístico de ANOVA descompone la varianza de (Día 9) en dos componentes, un componente entre grupos y un componente dentro de grupos, p resultó <0.05 , por lo tanto, existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel del 95.0 % de confianza.

Tabla 37.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL), al día nueve entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos

Contraste	Sig.	Diferencia
Liofilizado de Tarwi (A) - Tarwicha (B)	*	-37.5
Liofilizado de Tarwi (A) - Metformina (C)	*	96.75
Liofilizado de Tarwi (A) - STZ (D)	*	-194.75
Liofilizado de Tarwi (A) - BLANCO (E)	*	136.75
Tarwicha (B) - Metformina (C)	*	134.25
Tarwicha (B) - STZ (D)	*	-157.25
Tarwicha (B) - Blanco (E)	*	174.25
Metformina (C) -STZ (D)	*	-291.5
Metformina (C) - Blanco (E)	*	40.0
STZ (D) - Blanco (E)	*	331.5

En esta comparación múltiple mostrada en la Tabla 35 para determinar qué medidas son significativamente diferentes entre grupos, en la prueba de Tukey podemos observar que hay una diferencia significativa al 95% de confianza en los grupos a comparación, en el análisis podemos observar que hay diferencia significativa entre grupos:

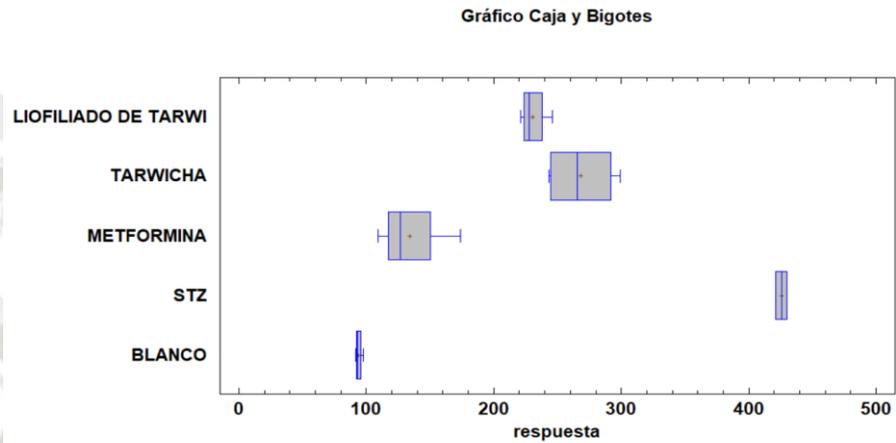
En esta investigación, el grupo A (liofilizado de *Tarwi*) en comparación al grupo C (Metformina), no está teniendo la misma efectividad y el grupo A (liofilizado de *Tarwi*) comparado con el grupo D (inducido STZ) hay una diferencia significativa lo cual nos indica que si existe un efecto hipoglucemiante.

El grupo B (producto procesado *Tarwicha*) en comparación al grupo C (Metformina), no está teniendo la misma efectividad, el grupo B comparado con el grupo D (inducido STZ) al día nueve recién muestra una diferencia lo cual nos indica que si existe un efecto hipoglucemiante.

El grupo C (Metformina) y el grupo E (blanco) no muestran diferencia significativa lo cual nos indica que los valores del grupo C, que fueron inducidos a una hiperglicemia y tratados con Metformina, están en un rango normal de glucosa en sangre.

Figura 39.

Comparación de la concentración de glucosa (mg/dL) a los nueve días de tratamiento, entre los grupos experimentales a diferentes tratamientos.





UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA
HERBARIUM AREQVIPENSE (HUSA)



CONSTANCIA N° 054-2019-HUSA

El Director del *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

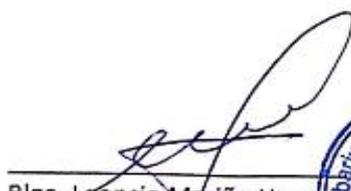
HACE CONSTAR:

Que las semillas presentadas por **Valerí Yuleysi, Abarca Escalante y Ysis Cibeles, Caterlano Concha** egresada de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Farmaceuticas, Bioquimicas y Biotecnologicas de la Universidad Católica de Santa María, para la ejecución de su Tesis "**Actividad hipoglucemiante del extracto de *Lupinus mutabilis*" tarwi**" en ratas con diabetes tipo II inducido". La muestra fue traída al Laboratorio de Botánica al estado fenológico fresco, para su determinación en el *Herbarium Arequipense* (HUSA) y corresponde a la siguiente clasificación y especie.

Reino	Plantae
Division	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Rosidae
Orden	Rosales
Familia	Fabaceae
Subfamilia	Faboideae
Genero	<i>Lupinus</i>
Especie	<i>Lupinus mutabilis</i> Sweet

Se expide la presente a solicitud del interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 2 de julio del 2019.


Blgo. Leoncio Mariño Herrera
DIRECTOR

Herbarium Arequipense (HUSA)

Avenida Daniel Alcides Carrión s/n mercado

Teléfono: (054) 237755 / 993659045

Apartado Postal: 0028

AREQUIPA – PERÚ



EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN CON DIABETES TIPO II INDUCIDA CON ESTREPTOZOTOCINA

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	8%
2	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
3	oa.upm.es Fuente de Internet	1%
4	www.repositorio.usac.edu.gt Fuente de Internet	1%
5	produccioncientifica.ucm.es Fuente de Internet	1%
6	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
7	repositorio.uma.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	zagan.unizar.es Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado