



Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud
Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

TESIS

“ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE LA FRUTA *PUNICA GRANATUM*,
GRANADA”

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Químico Farmacéutico

AUTORA: Bch. HINOSTROZA SALGADO, Shirley Jessica

ASESORA: Mg. MINAYA GALARRETA, Angélica

LIMA – PERÚ

2015

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a Dios, a mis padres (Rolando y Mercedes), a mi hermana.

AGRADECIMIENTO

Primeramente doy gracias a Dios por la darme la vida y lograr a realizar este trabajo. A mi madre por su apoyo incondicional en mi formación profesional y personal. A mi hermana por los ánimos de seguir con mis objetivos.

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad donde el cuerpo genera baja concentración de insulina, algunos casos no la genera. Constituye un problema de salud pública a nivel nacional e internacional. Entre las causas más comunes se encuentran la alta ingesta de alimentos inadecuados como gaseosas, dulces, frituras, hamburguesa, entre otros, por falta de información nutricional, antecedentes genéticos, asociados a otras patologías. Desde la antigüedad, las plantas han sido utilizadas como tratamiento para diversas enfermedades. Este estudio tuvo como objetivo determinar la actividad hipoglucemiante de la fruta granada, *Punica granatum*. La metodología realizada fue de tipo descriptivo transversal y de diseño no experimental y se llevó a cabo entre junio a octubre del 2015, con una muestra de 16 ratas albinas. Se utilizaron indicadores de zumo de granada y el nivel de glucosa. En los resultados, se evidencia una disminución de 20.85 mg/dl de glucosa en sangre en el tratamiento B. Se concluye que la fruta *Punica granatum*, granada tiene actividad hipoglucemiante.

Palabras claves: Hipoglucemiante y granada

ABSTRACT

Diabetes is a disease where the body produces low concentration of insulin, sometimes not generated. It is a public health problem at the national and international level. Among the most common causes include high intake of inadequate food like soda, candy, chips, hamburger and others, by lack of nutritional information, background genetic, associated with others pathologies. Since ancient times, plants have been used as a treatment for different diseases. This study aims to determine hypoglycemic activity of pomegranate fruit, *Punica granatum*. The methodology used was descriptive cross and not experimental design, conducted between June to October 2015, with a sample of 16 albino rats. Drawing on pomegranate juice and level of glucose. In the results, a decrease of 20.85 mg / dl blood glucose in the treatment B. It is conclude that the pomegranate fruit has hypoglycemic activity.

Keywords: Hypoglycemic and pomegranate.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| CARÀTULA..... | 1 |
| DEDICATORIA..... | 2 |
| AGRADECIMIENTO..... | 3 |
| RESUMEN..... | 4 |
| ABSTRACT..... | 5 |
| ÍNDICE..... | 6 |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | 9 |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS..... | 10 |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | 11 |
| INTRODUCCIÓN..... | 12 |
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 13 |
| 1. 1 Descripción de la Realidad Problemática..... | 13 |
| 1. 2 Formulación del Problema..... | 13 |
| 1.3.1 Problema General..... | 13 |
| 1. 3 Objetivos de la Investigación..... | 13 |
| 1.3.1 Objetivo General..... | 13 |
| 1.3.2 Objetivos Específicos..... | 13 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 1. 4 | Hipótesis de la Investigación..... | 14 |
| 1.4.1 | Hipótesis General..... | 14 |
| 1.4.2 | Hipótesis Secundarias..... | 14 |
| 1. 5 | Justificación e Importancia de la Investigación..... | 14 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO..... | | 16 |
| 2. 1 | Antecedentes de la Investigación..... | 16 |
| 2.1.1 | Nacional..... | 16 |
| 2.1.2 | Internacional..... | 16 |
| 2. 2 | Bases Teóricas..... | 18 |
| 2.2.1 | Granada..... | 18 |
| 2.2.2 | Diabetes..... | 24 |
| 2. 3 | Definición de Términos Básicos..... | 34 |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN..... | | 36 |
| 3. 1 | Tipo de Investigación..... | 36 |
| 3.1.1 | Método..... | 36 |
| 3.1.2 | Tipo..... | 36 |
| 3.1.3 | Lugar y fecha del experimento..... | 36 |
| 3.1.4 | Diseño..... | 37 |
| 3. 2 | Población y Muestreo de la Investigación..... | 37 |
| 3.2.1 | Población..... | 37 |
| 3.2.2 | Muestra..... | 37 |
| 3. 3 | Variables e Indicadores..... | 38 |
| 3. 4 | Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos..... | 38 |
| 3.4.1 | Técnicas..... | 38 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 3.4.2 | Inducción a la Hiperglucemia..... | 40 |
| 3.4.3 | Fórmulas para el Análisis de Variación Porcentual (%)..... | 41 |
| 3.4.4 | Instrumento de Laboratorio..... | 41 |
| 3.4.5 | Materiales Biológico..... | 42 |
| 3.4.6 | Materiales de Laboratorio..... | 42 |
| 3.4.7 | Otros Materiales..... | 42 |
| | | |
| CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E | | |
| | | |
| | INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS..... | 43 |
| 4. 1 | Resultados..... | 43 |
| 4. 2 | Análisis e Interpretación de Resultados..... | 45 |
| | | |
| | DISCUSIÓN..... | 54 |
| | | |
| | CONCLUSIÓN..... | 56 |
| | | |
| | RECOMENDACIÓN..... | 57 |
| | | |
| | FUENTES DE INFORMACIÓN..... | 58 |
| | | |
| | ANEXOS..... | 62 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA N° 1: Partes de la fruta <i>Punica granatum L.</i> granada..... | 19 |
| FIGURA N° 2: Flores de la <i>Punica granatum L.</i> granada..... | 20 |
| FIGURA N° 3: Fruta de la <i>Punica granatum L.</i> granada..... | 21 |
| FIGURA N° 4: Jaulas para los roedores..... | 39 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico N° 1: Concentración de glucosa en sangre del tratamiento A por cada 2 semanas..... | 46 |
| Gráfico N° 2: Concentración de glucosa en sangre del tratamiento B por cada 2 semanas..... | 47 |
| Gráfico N° 3: Concentración de glucosa en sangre del tratamiento C por cada 2 semanas..... | 48 |
| Gráfico N° 4: Concentración de glucosa en sangre del tratamiento D por cada 2 semanas..... | 49 |
| Gráfico N° 5: Promedio de concentración de glucosa en sangre de los 4 tratamientos por cada 2 semanas..... | 51 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| TABLA N° 1: Principales diferencia entre diabetes tipo 1 y tipo 2..... | 27 |
| TABLA N° 2: Niveles de glucosa por cada ratas y por cada dos semanas..... | 43 |
| TABLA N° 3: Variación Porcentual del peso inicial y final de cada tratamiento.... | 44 |
| TABLA N° 4: Promedios de los niveles de glucemia por cada grupo de tratamiento y por cada dos semanas..... | 45 |
| TABLA N° 5: Cambios promedio en los niveles de glucemia por cada dos semanas por cada grupo de tratamiento..... | 50 |
| TABLA N° 6: Cambios promedio en los niveles de glucemia del grupo Inducido y tratado (B) comparados con el grupo inducido Y no tratado (A) y el grupo control (D)..... | 52 |

INTRODUCCIÓN

La *Punica granatum* es un miembro de la familia Punicaceae, arbusto pequeño, de 3 – 6 metros de altura, el fruto (granada) es una baya con muchas semillas de color rojo.¹ Casi todas las partes de esta planta se utilizan en la medicina tradicional como tratamiento de diversas dolencias como diarrea, hipoglucemiante, bronquitis, para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y entre otros.²

En el Perú, la población sufre de diabetes por diferentes factores; el tratamiento inadecuado puede causar complicaciones a corto plazo como cetoacidosis, pie diabético, hiperglucemia o hipoglucemia y hasta la muerte.²

Esta investigación tiene como objetivo determinar la actividad hipoglucemiante de la fruta *Punica granatum*, granada. Con la finalidad de utilizar la fruta *Punica granatum*, granada, en beneficio de la población así complementar y/o sustituir los medicamentos sintéticos y disminuir los efectos secundarios.

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática

La diabetes es una enfermedad donde el cuerpo no genera la insulina; la ineficiencia de la producción de insulina aumenta el nivel de glucosa en la sangre, por lo tanto, puede encadenar otras patologías.²

El uso de las plantas medicinales data desde la antigüedad, se le ha dado un rol importante como tratamiento para enfermedades porque no tienen muchos efectos secundarios a diferencia de los medicamentos sintéticos.

A la fruta *Punica granatum*, granada, se le atribuye propiedades terapéuticas como antidiarreico, antihelmíntico, hipoglucemiante, antibacteriano, antifúngico, antiviral, también propiedades contra el cáncer, entre otras.²

En el presente estudio se analizó el zumo de la fruta *Punica granatum*, granada, con el fin de comprobar la actividad hipoglucemiante *in vivo* en ratas albinas, para su utilización con fines terapéuticos y así beneficiar nuestra población.

1.2 Formulación del Problema:

1.3.1 Problema General

¿La fruta *Punica granatum*, granada, presentará actividad hipoglucemiante?

1.3 Objetivos de la Investigación:

1.3.1 Objetivo General

Determinar la actividad hipoglucemiante de la fruta *Punica granatum*, granada.

1.3.2 Objetivos Específicos:

- Evaluar el efecto hipoglucemiante del zumo de la fruta *Punica granatum*, granada *in vivo* en ratas albinas hiperglucémicas inducidas.
- Evaluar el efecto hipoglucemiante del zumo de la fruta *Punica granatum*, granada *in vivo* en ratas albinas no inducidas.

1.4 Hipótesis de la Investigación:

1.4.1 Hipótesis General

La fruta *Punica granatum*, granada, presentaría actividad hipoglucemiante.

1.4.2 Hipótesis Secundarias:

- El zumo de la fruta *Punica granatum*, granada tendría efecto hipoglucemiante *in vivo* en ratas albinas hiperglucémicas inducidas.
- El zumo de la fruta *Punica granatum*, granada no tendría efecto hipoglucemiante *in vivo* en ratas albinas no inducidas.

1.5 Justificación e Importancia de la Investigación:

1.5.1 Justificación de la Investigación

Desde la antigüedad, las plantas han sido utilizadas como remedios para curar diversas enfermedades. En la actualidad, las plantas siguen siendo utilizadas en la medicina tradicional por diferentes razones.

En el Perú, la población sufre de diabetes a causa de varios factores como la alimentación, antecedentes genéticos, sedentarismo, asociados a otras patologías.

Por este motivo, se investigó la actividad hipoglucemiante *in vivo* de la fruta *Punica granatum*, granada, en ratas albinas, para poder apreciar su utilidad en beneficio de la población, con el fin de complementar y/ o sustituir los medicamentos sintéticos, de elevado costo en el mercado, disminuir los efectos secundarios de dichos medicamentos.

1.5.2 Importancia de la Investigación

Esta investigación tiene como fin brindar conocimientos científicos fundamentados acerca de la actividad hipoglucemiante de la planta *Punica granatum*, con el fin de poder ser utilizados en pacientes diabéticos cuya enfermedad, en la actualidad, constituye una de las más frecuentes a nivel nacional y mundial.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación:

2.1.1 Nacional

- a. **León Ángela, et al. Efecto antihelmíntico de las plantas *Gentianella thyrsoidea* y *Punica granatum* frente a *Syphacia obvelata* en ratones machos Bal-53. Lima-Perú, 2012.**

Se evaluó el efecto antihelmíntico de las plantas *Gentianella thyrsoidea* y *Punica granatum* sobre el nemátodo de la familia *Oxyuridae Syphacia obvelata*. Se concluyó que las plantas mencionadas presentaron eficacia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de actividad antihelmíntica frente a *Syphacia obvelata* en ratones machos Bal-53.

2.1.2 Internacionales

- b. **Jurenka Julie. Therapeutic Applications of Pomegranate (*Punica granatum L.*). Estados Unidos, 2008.**

La autora recopiló datos generales sobre la fruta *Punica granatum*, granada. Donde estudios en animales han revelado que el extracto de la flor de la fruta granada tiene el efecto hipoglucemiante; inhibiendo la alfa-glucosidasa *in vitro*, disminuyendo la conversión de sacarosa en glucosa. También se ha publicado la fruta granada otras propiedades como antiinflamatorias, anti cancerígeno, antihipertensivos, entre otros.

- c. **Jain Vishal, et al. Isolation and Standardization of Various Phytochemical Constituents from Methanolic Extracts of fruit rinds of *Punica granatum*. India, 2011.**

Sé aisló y estandarizó los diversos componentes fitoquímicos activos presentes en la cáscara de *Punica granatum*. Fueron aisladas e identificadas como punicalina, punicalagina, ácido gálico y ácido elágico.

- d. **S. Radhika, K. H. Smila, R. Mutheshilan. Antidiabetic and Hypolipidemic Activity of *Punica granatum* Linn on Alloxan Induced Rats. India, 2011.**

Tuvo como objetivo evaluar la actividad hipoglucemiante y hipolipemiante de la *Punica Granatum*. La diabetes y hiperlipidemia fue inducida por la inyección intraperitoneal de hidrato de mono alloxan durante 2 días consecutivos. Concluye que la administración de polvo bruto de la cáscara de Punica Granatum redujo la concentración de glucosa y triglicéridos, colesterol.

- e. **Banihani S, Swedan S, Alguraan Z. Pomegranate and type 2 diabetes. Jordania, 2013.**

El extracto de metanol de la semilla y extracto de piel de granada redujeron significativamente el nivel de glucosa por el ácido punícico. También compuestos en la granada tales como punicalagina, elágico, gálico, oleanólico, ursólico y ácido gálico han sido identificados con actividad antidiabéticos.

2.2 Bases Teóricas:

2.2.1 Granada:

a. Hábitat y distribución

La granada es originaria de la cordillera del Himalaya desde el norte de la India a Irán. Se ha cultivado y naturalizado desde tiempos antiguos en toda la región mediterránea de Asia, el norte de África y Europa.⁷

Actualmente la granada es cultivada en España, Marruecos, Egipto, Israel, Irán, Afganistán, Arabia, Pakistán, Arabia Saudita, India, China, Birmania, Estados Unidos de América, México, Argentina y Chile.⁸

b. Identificación botánica

Reino: Plantae

División: Fanerógamas

Clase: Dicotiledóneas

Subclase: Arquiclamídeas

Orden: Myrtales

Familia: Punicaceae

Género: *Punica*

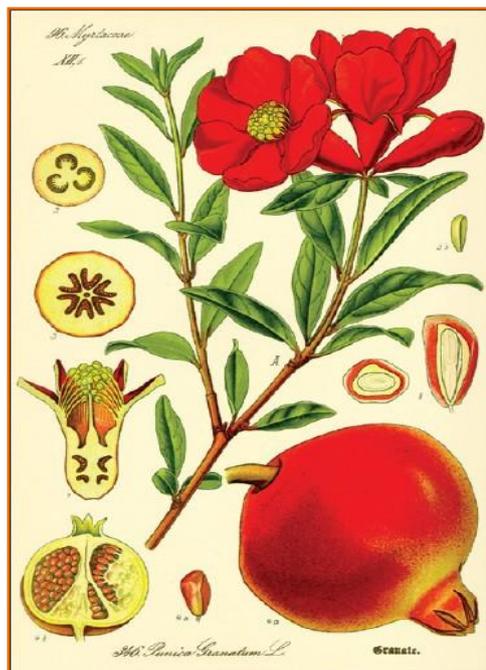
Especie: *Granatum*

FUENTE: Calín A, Carbonell A. La fruta granada cultivada en España. 2011

c. Descripción botánica

Punica granatum L. es un arbusto pequeño, leñoso densamente enramado con una altitud de 3 – 6 metros de altura, de madera dura y corteza escamosa de color gris, oscuro, el tronco lo tiene retorcido, tiene muchas ramas delgadas, cilíndricas con ramificaciones que generalmente terminan en espina y con mucho ramaje.^{3,7}

**FIGURA Nº 1: PARTES DE LA PLANTA *PUNICA GRANATUM L.*
GRANADA**



FUENTE: Bhandari Prasan. Pomegranate (*Punica granatum L.*). 2012

Las hojas son simples, teniendo un ápice obtuso, tienen forma oblonga-lanceolada, se encuentran distribuidas en posiciones opuestas o en espirales de 5 o 6 hojas y se encuentran unidas al tallo del árbol por cortos pedúnculos o rabillo, de color verde oscuras brillante, mide de 1 a 8 cm de largo por 0.5 a 2.5 cm de grosor.^{3, 7, 8}

Las flores son vistosas, robustas, color rojo escarlata o blanco, bisexual, mide cerca de 3 cm de diámetro, nacen de 1 a 5 flores en la punta de la rama y tienen un cáliz tubular que con el tiempo se convierte en la fruta.^{3, 7, 9}

FIGURA N° 2: FLORES DE LA *PUNICA GRANATUM L.*

GRANADA



FUENTE: Osuna L, Tapia E, Aguilar A. Plantas medicinales de la medicina tradicional mexicana para tratar afecciones gastrointestinales. España.

El fruto (granada) es una baya con forma de globo, con una piel delgada, coronado por el cáliz, botánicamente es conocido como balausta (lat. Balaustum, que significa flor de granada). Con muchas semillas, carnosas, comestibles y que son de color rojo, mide de 6 a 14 cm de diámetro.^{3, 8, 11} La granada es un tipo de fruto desarrollado en un ovario ínfero caracterizado por dos verticilos de carpelos basales falsos en el interior del receptáculo. Con el desarrollo del ovario los carpelos más externos son inclinados hacia arriba y superpuestos. Esto resulta en la formación de dos cámaras superiores que ocupan una posición parietal.⁸

El pericarpio del fruto es áspero y correoso, por dentro existen cámaras que están compuestas de una delgada pared llamada carpelo.⁸ En su interior hay divisiones de entre 5 a 8 compartimientos que contienen pequeños sacos de jugo rojo o rosa de sabor ácido-dulce.³

**FIGURA Nº 3: FRUTA DE LA *PUNICA GRANATUM L.*
GRANADA**



FUENTE: Bhandari Prasan. Pomegranate (*Punica granatum L.* 2012

d. Fitoquímica

La composición química y el valor nutricional de la granada, al igual que con otros frutos, se encuentran estrechamente influenciadas por el ambiente y las técnicas de cultivo; dentro de los factores que intervienen en estos hechos destacan: variedad, lugar de cultivo, clima, grado de maduración y técnicas de poscosecha y almacenamiento. En los estudios sobre la composición química de la granada se incluye el análisis de raíz, corteza, hojas, semillas, cáscara, jugo y fruto completo.⁸

De la corteza de la raíz se han aislado alcaloides (peletierina, metil-peletierina, isopeletierina y pseudopeletierina), taninos (ácido granatotánico, y ácido galotánico), un terpeno (ácido ursólico), y un polialcohol (manitol).^{3, 7}

La corteza del tronco contiene taninos (ácido galotánico, ácido punicotánico, ácido elágico, ácido gálico, casuarina, punicalagina, punicalina, puniacorteina).^{3, 10}

Las hojas de granada se han encontrado alcaloides (piridina, estriknina); taninos (corilagina, galoilpunicalina, ácido elágico, granatina A y B); un terpeno (ácido ursólico); flavonoides (cianidina, delphinidina, glucósido de apigenina y glicósidos de luteolina) y un azúcar (manitol).³

Las semillas representan cerca del 20% del peso total del fruto. Contiene fibra cruda, pectina, azúcares, y lignanos; además son ricas en aceite. El aceite de semillas es utilizado como aceite para

pinturas y en la industria cosmética.⁸ También contiene alcaloides (crisantemina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, icarisido D); lípidos (octadecatrienoil glicerol, isopentil – 3- O- octadeca -2- enoil glicerol); ácidos grasos; triperpenos; flavonoides, azúcares (manitol, fosfatidilinositol); dos glicósidos del ácido cinámico, dos taninos.³

Las flores contienen terpenos y flavonoides. En el jugo se ha identificado algunos ácidos hidroxibenzóicos, taninos y terpenos.^{3,8}

La cáscara comprende entre el 30-40% del peso total del fruto.⁸ Contiene la cáscara del fruto mucílagos; lignanos; caroteno; crisantemina; niacina; pectina; ácidos orgánicos; ácidos inorgánicos; taninos el más abundante de la cáscara es la punicalagina; flavonoides y azúcares (fructosa, glucosa y maltosa).³

e. Propiedades farmacológicas

Se han desarrollado numerosas investigaciones científicas que han consolidado las bases de algunos usos tradicionales de la granada.

Las propiedades farmacológicas son las siguientes: antihelmínticas, tenífugas, antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antimicrobianas, astringentes, antidiarreicas, antidisentéricas, depurativas, inmunomoduladoras, ateroscleróticas, enfermedades periodontales, antitusivas, antipiréticas, antidiabéticas y antifertilidad.³ Las propiedades anticarcinógenas de las semillas,

jugo, piel, hojas y flores de la granada y algunos de los fitoquímicos implicados en esta actividad han sido resumidos por Lansky y Newman (2007).^{3,8}

f. Toxicidad

Se indica que la corteza de la raíz de *Punica granatum L.* ingerida a dosis altas produce náuseas, vómitos y mareos. Las acciones tóxicas del pericarpio indican que se debe tener precaución en el manejo de esta planta.

La planta presenta los siguientes compuestos tóxicos: ácidos tánico y gálico, el esteroide oestrona y el alcaloide peletierina.¹²

2.2.2 Diabetes Mellitus:

a. Definición

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizado por una hiperglucemia crónica (aumento de azúcar en sangre) que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La Organización Mundial de Salud (OMS) estima que más de 347 millones de personas padecen diabetes en el mundo y más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios.

La hiperglucemia mantenida predispone a poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces polifagia, visión borrosa, mayor susceptibilidad a la infección y retardo del crecimiento en el niño. Además, puede complicarse con cetosis o con el síndrome

hiperosmolar no cetósico.

b. Clasificación de diabetes

La clasificación propuesta por el Comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), por el comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y acogida por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y por la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología (SEE), que se basa en su etiología y características fisiopatológicas es:

- Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia.

Se caracteriza por la destrucción de las células beta, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune pero existe casos de origen idiopático.^{13,14}

- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta.

Se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante.¹³ Este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Los

síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intenso. Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños.¹⁴

- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG): una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto, y de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro.¹⁴
- Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus causados por: pancreatitis, hipertiroidismo, rubeola, citomegalovirus o inducida por sustancias químicas.

c. Diferencia entre la diabetes tipo 1 y tipo 2

Tabla Nº 1: Principales diferencia entre diabetes tipo 1 y tipo 2

| | DEPENDIENTE DE INSULINA (TIPO 1) | NO DEPENDIENTE DE INSULINA (TIPO 2) |
|---------------------------------|---|--|
| Edad de inicio | Antes de los 40 años | Después de los 40 años |
| Tendencia estacional | Otoño e invierno | Ninguna |
| Antecedentes familiares | Raro | Común |
| Inicio de síntomas | Aguda o subaguda | Lenta |
| Cetoacidosis metabólicas | Frecuente | Rara |
| Obesidad | Rara | Común |
| Insulina | Disminuida o no existe | Variable |
| Receptores de insulina | Normales | Variable |
| Remisión clínica | Breve después del tratamiento | Puede ser prolongada |
| Objetivo de la dieta | Sincronizar la dosis de insulina y la dieta | Reducción de peso, mantener los niveles de glucosa normal y evitar síntomas. |

FUENTE: Amoroso, A Torres H, 2007

d. Valores normales del nivel de glucosa

Hasta 100 miligramos por decilitro (mg/dL) se consideran normales para un examen de glucemia en ayunas.

Las personas con niveles entre 100 y 125 mg/dL tienen una alteración de la glucosa en ayunas, un tipo de prediabetes. Se considera que estos niveles son factores de riesgo para la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.

La diabetes se diagnostica en personas con niveles de glucemia en ayunas que sean de 126 mg/dL o mayores.

e. Prevención

Para ayudar a prevenir la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones se debe¹³:

- Alcanzar y mantener un peso corporal saludable.
- Mantenerse activo físicamente: al menos 30 minutos de actividad regular de intensidad moderada la mayoría de los días de la semana; para controlar el peso puede ser necesaria una actividad más intensa.
- Consumir una dieta saludable que contenga entre tres y cinco raciones diarias de frutas y hortalizas y una cantidad reducida de azúcar y grasas saturadas.
- Evitar el consumo de tabaco, puesto que aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

f. Tratamiento de la diabetes mellitus

a) Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la Diabetes Mellitus comprende principalmente:

Una dieta saludable, ejercicio físico y hábitos saludables; con el objeto de reducir el peso en la Diabetes Mellitus Tipo 2; lo que disminuye la glicemia, el perfil lipídico y la hipertensión arterial así reduce los factores de riesgo cardiovascular.

b) Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 1

En el tratamiento farmacológico, todos los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 son insulino dependientes para la supervivencia.

- Insulina

Es un polipéptido, una hormona producida por las células β de los islotes del páncreas. Produce hipoglucemia porque estimula la captación, utilización y almacenamiento de glucosa, aminoácidos y proteínas e impide la degradación de glucógeno, grasa y proteína; actúa sobre el metabolismo lipídico favoreciendo la lipogénesis, con lo cual disminuyen los niveles de ácidos grasos en plasma; también favorece la formación de proteínas a partir de los aminoácidos.

No se administra por vía oral porque es inactiva por el

tubo digestivo, generalmente se administra por vía subcutánea.

- Tipos de insulina

Se han desarrollado diversas formas farmacéuticas de insulina con duraciones distintas de latencia, tiempo de efecto máximo y duración de éste, condicionadas por modificaciones en algunos aminoácidos de la hormona, el contenido de zinc, la proteína agregada y el amortiguador de la preparación.

De acuerdo con su duración de acción pueden clasificarse en 3 grupos:

- Acción Rápida: insulina Lispro, insulina Regular
- Acción Intermedia: insulina NPH
- Acción Prolongada: insulina glargina

- Acciones farmacológicas

Estimula el almacenaje de la glucosa a nivel hepático en forma de glucógeno y en el tejido adiposo en triglicéridos. En el músculo estimula, el almacenamiento de aminoácidos como proteínas y la obtención de energía a partir de glucosa.

c) Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2

El tratamiento farmacológico está indicado en todo paciente con DM 2 que no haya logrado alcanzar las metas de control metabólico adecuado, a pesar de modificaciones correctas en cambios de estilo de vida. El tratamiento farmacológico es complementario y no suplementario a las medidas no farmacológicas y está dirigido a corregir las causas fisiopatológicas de la enfermedad, es decir la insulinoresistencia y la deficiencia de secreción de insulina.

g. Antidiabéticos Orales

Existen 6 grupos de fármacos orales:

1. Sulfoniureas

Su mecanismo de acción es complejo y se basa principalmente en el estímulo de la secreción pancreática de insulina, por lo que solo son eficaces cuando hay secreción endógena de esta hormona. Se recomienda iniciar en dosis bajas, que serán aumentadas paulatinamente, según la respuesta observada.

Están principalmente indicados en pacientes diabéticos no obesos, la reacción adversa más frecuente de las sulfoniureas es producir hipoglucemia, que en ocasiones requiere asistencia médica por coma o convulsiones especialmente en personas mayores a 65 años. Tenemos:

a. Primera generación

- Gliclazida, una sulfonilurea de segunda generación.
- Acetohexamida
- Clorpropamida
- Tolbutamida
- Tolazamida

b. Segunda generación

- Glipizida
- Gliclazida
- Glibenclamida (gliburida)

c. Tercera generación

- Glimepirida

2. Metiglitinidas

Son fármacos que actúan por estimulación directa de la liberación de insulina principalmente en la primera fase de secreción, por lo que su indicación principal es el control de las hiperglucemias postprandiales. Las reacciones adversas son las hipoglucemias no severas, cefalea y problemas gastrointestinales (diarrea). Entre ellas tenemos:

- Repaglinida: se une a un sitio característico de las células beta en el páncreas y cierra los canales potásicos ATP-

dependientes. Es dependiente de la dosis y de la glucosa.

- Mitiglinida: Estimula la secreción de insulina por el cierre de los canales de K (+) ATP-sensibles en las células beta pancreáticas, y la liberación de insulina temprana.

3. Biguanidas

Su mecanismo de acción es inhibir la producción hepática de glucosa, disminuir la glucemia basal, no producen hipoglucemia. La principal indicación es su uso en pacientes con sobrepeso y obesos.

La metformina es la biguanida más disponible en el mundo, típicamente la monoterapia con esta biguanida no se acompaña de hipoglucemia y ha sido usado con seguridad en pacientes con prediabetes, el mayor efecto no glicémico es estabilizar el peso o una leve disminución de peso en relación a otros hipoglicemiantes orales.

4. Inhibidores de la Alfa Glucosamina

Su principal mecanismo de acción es retardar la absorción intestinal de glucosa. Las reacciones adversas fundamentales son: dispepsia, flatulencia y diarrea. Tenemos Acarbosa y Miglitol.

5. Tiazolidinedionas (Glitazonas)

Su mecanismo de acción es influir directamente en los mecanismos intracelulares dando insulinosensibilidad al tejido adiposo, hepático y músculo estriado, potencia la transcripción

de los genes que son activados por la insulina, reduciendo el flujo de glucogenólisis, disminuyendo la lipólisis y liberando ácidos grasos no esterificados por lo que el hígado es el principal órgano blanco. Tenemos Rosiglitazona y Pioglitazona.

2.3 Definición de Términos Básicos

- Alcaloides: aquellos metabolitos secundarios de las plantas sintetizados, generalmente, a partir de aminoácidos.
- Balausta: es un fruto sin carpo indehisciente que procede de un ovario ínfero, donde los carpelos están unidos entre sí y dispuestos en dos estratos.
- Carpelo: Órgano de reproducción femenino de origen foliar que contiene uno o varios óvulos.
- Caroteno: compuesto químico de la familia de los terpenos llamado β -caroteno.
- Cetoacidosis metabólicas: una afección grave que puede producir un coma diabético.
- Cetonuria: Tasa de cuerpos cetónicos en la orina.
- Depurativas: farmacología sustancia, medicamento que sirve para limpiar de impurezas al organismo.
- Diabetes gestacional: Es la presencia de glucemia alta (diabetes) que empieza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo.
- Dispepsia: Trastorno de la digestión que aparece después de las comidas y cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor y flatulencia.
- Fitoquímica: Parte de la bioquímica que se ocupa de los procesos químicos de las plantas.

- Flavonoides: es el término genérico con que se identifica a una serie de metabolitos secundarios de las plantas.
- Hiperglucemia: Aumento anormal de la cantidad de glucosa que hay en la sangre.
- Ífero: ovario situado debajo de los demás verticilos de la flor.
- Idiopática: adjetivo usado primariamente en medicina, que significa de irrupción espontánea o de causa desconocida.
- Lignanós: son metabolitos secundarios de las plantas encontrados en una gran variedad de plantas.
- Mucílagos: Sustancia orgánica de textura viscosa, semejante a la goma, que contienen algunos vegetales.
- Pólidipsia: aumento anormal de la sed.
- Polifagia: Sensación imperiosa e incontenible de hambre que se presenta en determinadas enfermedades.
- Poliurea: Excreción muy abundante de orina.
- Taninos: Sustancia muy astringente, que se extrae de la corteza de algunos árboles.
- Terpeno: un hidrocarburo de 5 átomos de carbono.

CAPÍTULO III:

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Investigación:

3.1.1 Método

Científico: Esta investigación se rige a las exigencias del método científico.

Cuantitativo: Se utilizó el método estadístico cuantitativo para el análisis de los datos sobre el nivel de glucosa en las ratas albinas frente al zumo de la *Punica granatum*, granada.

Analítico: Porque a través del análisis del efecto hipoglucemiante del zumo de la *Punica granatum L.*, granada en ratas albinas se puede confirmar dicho efecto terapéutico.

3.1.2 Tipo

Es descriptiva porque el presente estudio describe la elaboración del zumo de granada, así como también la aplicación en ratas albinas.

Transversal: Se desarrolló en el transcurso de los meses de junio a octubre del 2015.

3.1.3 Lugar y fecha del experimento

Las pruebas fueron realizadas en un bioterio acondicionado para este experimento, ubicado en el distrito de Santa Anita, las evaluaciones se realizaron entre los meses de Julio – Setiembre, 2015.

3.1.4 Diseño

La presente investigación constituye un estudio no experimental debido a que se le indujo hiperglucemia a un grupo de 8 ratas albinas machos por dos semanas, luego se separó en 2 tratamientos (A, B), cada tratamiento conformado por 4 ratas. El tratamiento A, ratas inducidas sin suministro del zumo de granada, tratamientos B, ratas inducidas con la administración del zumo de granada.

A otro grupo de 8 ratas no se indujo hiperglucemia, se separó en 2 tratamientos (C y D), cada tratamiento conformado por 4 ratas. El tratamiento C, ratas no inducidas con la administración del zumo de granada y tratamiento D, ratas no inducidas sin la administración del zumo de granada.

El experimento tuvo una duración de 11 semanas.

Periódicamente cada dos semanas, se procedió a extraer las muestras de sangre de la cola de las ratas para medir el nivel de glucemia, al inicio y final del experimento.

3.2 Población y Muestreo de la Investigación:

3.2.1 Población

- Ratas.
- Fruta *Punica granatum*, granada.

3.2.2 Muestra

- 16 ratas albinas machos.
- 8 kg *Punica granatum*, granada (zumo).

3.3 Variables e Indicadores:

| VARIABLES | DIMENSIONES | INDICADORES |
|--|-------------------|-----------------|
| VARIABLE INDEPENDIENTE (x) <ul style="list-style-type: none">• Fruta granada | 20 ml | Zumo de granada |
| VARIABLE DEPENDIENTE (y) <ul style="list-style-type: none">• Perfil glucémico | Glucosa en sangre | 70-100mg/dl |

3.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos:

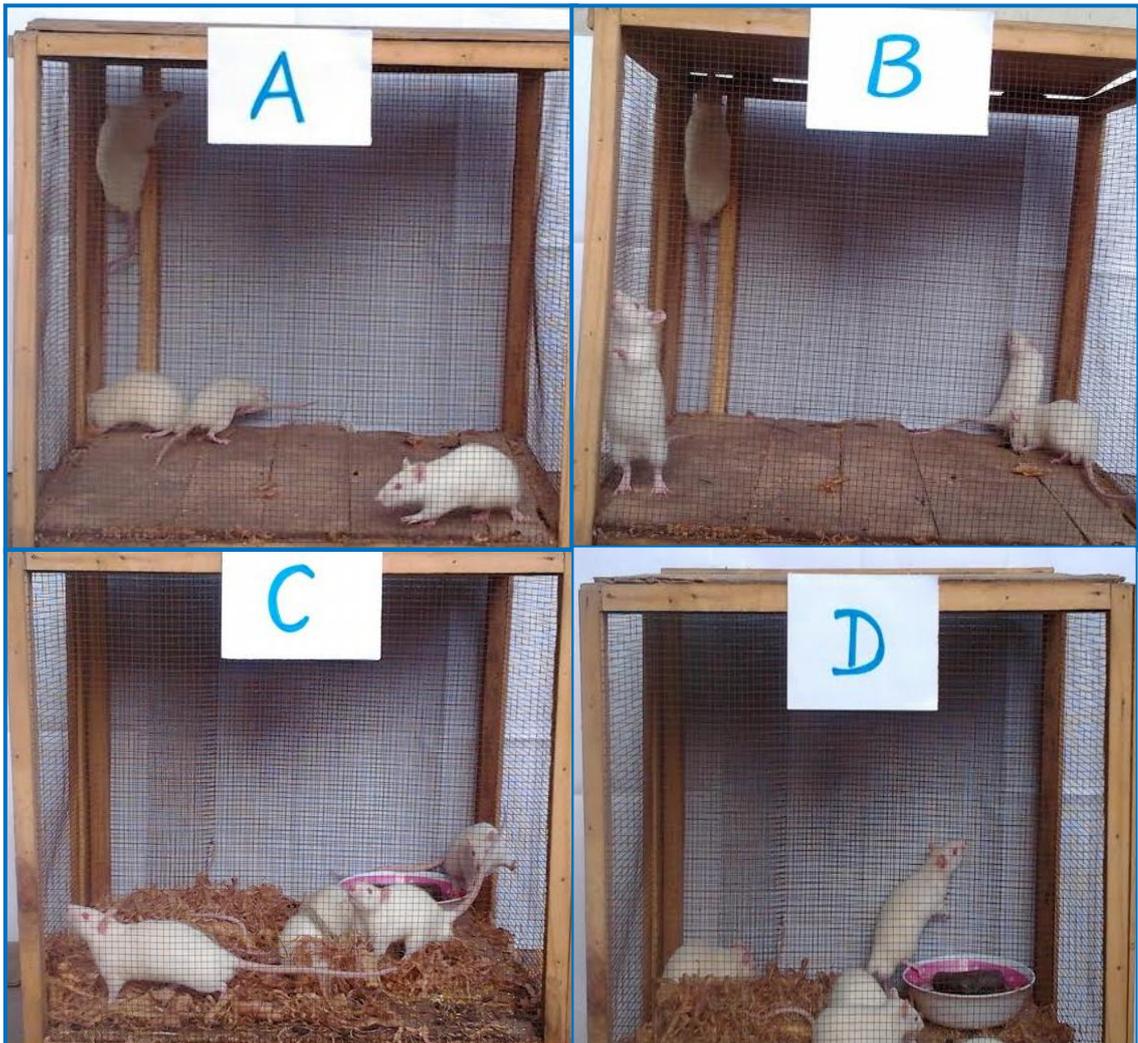
3.4.1 Técnicas

Se emplearon 12 ratas albinas machos Sprague - Dowley con un peso promedio 150 – 200 gramos procedentes del Instituto Nacional de Salud (Chorrillos), se acondicionaron en jaulas individuales en el bioterio de acuerdo al tratamiento.

Las ratas fueron pesadas al inicio, y luego cada 2 semanas del experimento, se les controló el alimento que consumieron durante las 11 semanas del experimento (julio - setiembre) y se les realizó mediciones del perfil glucémico del ápice de la cola de los roedores, para determinar los valores basales.

Se administró diariamente un vaso del zumo de granada en dos dosis.

FIGURA Nº 4: JAULAS PARA LOS ROEDORES



FUENTE: Elaboración propia

Tratamiento A: ratas inducidas sin administración del zumo de granada.

Tratamiento B: ratas inducidas con administración del zumo de granada.

Tratamiento C: ratas no inducidas con administración del zumo de granada.

Tratamiento D: ratas no inducidas sin administración del zumo de granada.

3.4.2 Inducción a la Hiperglucemia

a. Preparación de la dieta

Se utilizó una dieta preparada por el Instituto Nacional de Salud (I.N.S), Chorrillos, cuya composición es la siguiente:

- Proteína 17% mínimo,
- Grasa 3.0% mínimo,
- Fibra 6.1% mínimo,
- Humedad 14.0% máximo y
- Ceniza 10.0% máximo.

A todas las dietas se les adicionó un 3% de alimentos ricos en azúcares refinadas y grasas (dieta hiperglucémica). La inducción tuvo una duración dos semanas, posteriormente se les suministró los tratamientos con el zumo de la fruta granada.

b. Preparación del zumo de la fruta granada

Se procedió extraer el zumo de la fruta granada por medio del extractor. El zumo de la fruta granada se administró a los animales de experimentación al inicio de la tercera semana hasta el final del experimento en dos dosis.

c. Determinación de la concentración de glucosa en sangre

Los niveles de glucosa en sangre fueron determinados usando un glucómetro digital Prestige Fácil de la marca NIPRO Diagnostic, siguiendo las instrucciones adjuntas al equipo.

Las muestras de sangre fueron colectadas del ápice de la cola del animal desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva, y los valores obtenidos fueron expresados en mg/dl.

Las lecturas se tomaron:

- Antes del inicio del experimento se tomaron muestras de sangre del ápice de la cola de los roedores, para determinar los valores basales del perfil glucémico.
- Periódicamente cada dos semanas, se procedió a extraer las muestras de sangre de la cola de las ratas para medir el nivel de glucosa en sangre al inicio y final del experimento durante un mes.

3.4.3 Fórmulas para el Análisis de Variación Porcentual (%)

- Variación Porcentual de Peso

$$\text{Variación \% de Peso} = \left[\frac{V_2 - V_1}{V_1} \right] \times 100$$

V_1 = Peso Inicial

V_2 = Peso Final

3.4.4 Instrumento de Laboratorio:

- Balanza Analítica
- Extractor
- Glucómetro digital Prestige fácil marca NIPRO diagnostic

3.4.5 Materiales biológico:

- La fruta granada, *Punica granatum*, fueron obtenidas en el mercado de frutas, del distrito La Victoria, provincia de Lima, exportados del departamento de Ica.
- Se emplearon 16 ratas albinas machos Sprague- Dowley.

3.4.6 Materiales de Laboratorio:

- Guantes, mascarilla y gorras quirúrgicas
- Lancetas
- Frascos
- Tiras reactivas Prestige fácil marca NIPRO
- Campo quirúrgico
- Alcohol
- Algodón

3.4.7 Otros Materiales:

- Alimento para ratas
- Jaulas
- Cámara fotográfica
- Bolsas
- Recipientes metálicos

CAPÍTULO IV:

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados:

TABLA N° 2. NIVELES DE GLUCOSA POR CADA RATA Y CADA DOS SEMANAS

| Muestra | tratamiento | semana 0 | semana 3 | semana 5 | semana 7 | semana 9 | semana 11 |
|---------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| rata | | Glucosa 0 | Glucosa 3 | Glucosa 5 | Glucosa 7 | Glucosa 9 | Glucosa 11 |
| 1 | A | 98 | 264 | 278 | 290 | 342 | 376 |
| 2 | A | 96 | 198 | 210 | 235 | 305 | 335 |
| 3 | A | 95 | 245 | 267 | 308 | 356 | 383 |
| 4 | A | 97 | 315 | 324 | 345 | 370 | 400 |
| 5 | B | 97 | 300 | 250 | 200 | 163 | 122 |
| 6 | B | 99 | 256 | 199 | 157 | 120 | 105 |
| 7 | B | 100 | 268 | 224 | 182 | 144 | 103 |
| 8 | B | 95 | 303 | 256 | 211 | 174 | 127 |
| 9 | C | 98 | 105 | 100 | 99 | 98 | 100 |
| 10 | C | 96 | 98 | 97 | 99 | 100 | 98 |
| 11 | C | 100 | 95 | 98 | 97 | 95 | 99 |
| 12 | C | 95 | 97 | 95 | 96 | 97 | 96 |
| 13 | D | 95 | 99 | 99 | 99 | 97 | 95 |
| 14 | D | 96 | 98 | 95 | 97 | 98 | 99 |
| 15 | D | 98 | 96 | 98 | 98 | 99 | 96 |
| 16 | D | 99 | 97 | 96 | 96 | 96 | 98 |

FUENTE: Elaboración propia

TABLA Nº 3. VARIACIÓN PORCENTUAL ENTRE EL PESO INICIAL Y FINAL EN RATAS POR CADA TRATAMIENTO.

| Peso TRATAMIENTO | PESO INICIAL (g) | PESO FINAL (g) | VARIACIÓN PORCENTUAL |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| TRATAMIENTO A | 189 | 380 | 101,05 |
| TRATAMIENTO B | 192 | 228 | 18,75 |
| TRATAMIENTO C | 190 | 196 | 3,16 |
| TRATAMIENTO D | 210 | 218 | 3,8 |

FUENTE: Elaboración propia

Tratamiento A: ratas inducidas sin administración del zumo de granada.

Tratamiento B: ratas inducidas con administración del zumo de granada.

Tratamiento C: ratas no inducidas con administración del zumo de granada.

Tratamiento D: ratas no inducidas sin administración del zumo de granada.

Los datos recogidos del presente estudio representan un paquete de datos en panel (correlacionados) ya que cada rata fue evaluada en repetidas oportunidades. Se estimaron los niveles promedio de glucosa por cada grupo de ratas, cada dos semanas. Para comparar los niveles de glucosa en la semana 0 se utilizó el test de rangos, con el fin de evaluar igualdad de poblaciones Kruskal-Wallis. Al estimar el

cambio promedio en los niveles de glucemia por cada dos semanas de estudio, se utilizó un modelo de regresión lineal para datos en panel.

Se realizó una regresión a cada brazo de tratamiento; y finalmente, se elaboró la regresión lineal para estimar el cambio en los niveles de glucemia del grupo Tratamiento B comparados con el grupo Tratamiento D y Tratamiento A. Cualquier asociación o diferencia se consideró significativa cuando el valor $p < 0.05$.

El análisis estadístico se efectuó utilizando Microsoft Excel (2010) y el paquete estadístico STATA 14 (Stata Corporation, College Station, TX).¹⁵

4. 2 Análisis e Interpretación de Resultados:

TABLA 4. PROMEDIOS DE LOS NIVELES DE GLUCEMIA POR CADA GRUPO DE TRATAMIENTO Y POR DOS SEMANAS

| Semana | Nivel de glucemia (glucosa mg/dL) (DE) | | | | | | | |
|--------|--|---------|---------------|---------|---------------|--------|---------------|--------|
| | Tratamiento A | | Tratamiento B | | Tratamiento C | | Tratamiento D | |
| 0 | 96.50 | (1.29) | 97.75 | (2.21) | 97.25 | (2.22) | 97.00 | (1.83) |
| 3 | 255.50 | (48.40) | 281.75 | (23.36) | 98.75 | (4.35) | 97.50 | (1.29) |
| 5 | 269.75 | (46.86) | 232.25 | (26.16) | 97.50 | (2.08) | 97.00 | (1.83) |
| 7 | 294.50 | (45.80) | 187.50 | (23.59) | 97.75 | (1.50) | 97.50 | (1.29) |
| 9 | 343.25 | (27.94) | 150.25 | (23.67) | 97.50 | (2.08) | 97.50 | (1.29) |
| 11 | 373.50 | (27.57) | 114.25 | (12.04) | 98.25 | (1.71) | 97.00 | (1.83) |

Tratamiento A: ratas inducidas sin administración del zumo de granada.

Tratamiento B: ratas inducidas con administración del zumo de granada.

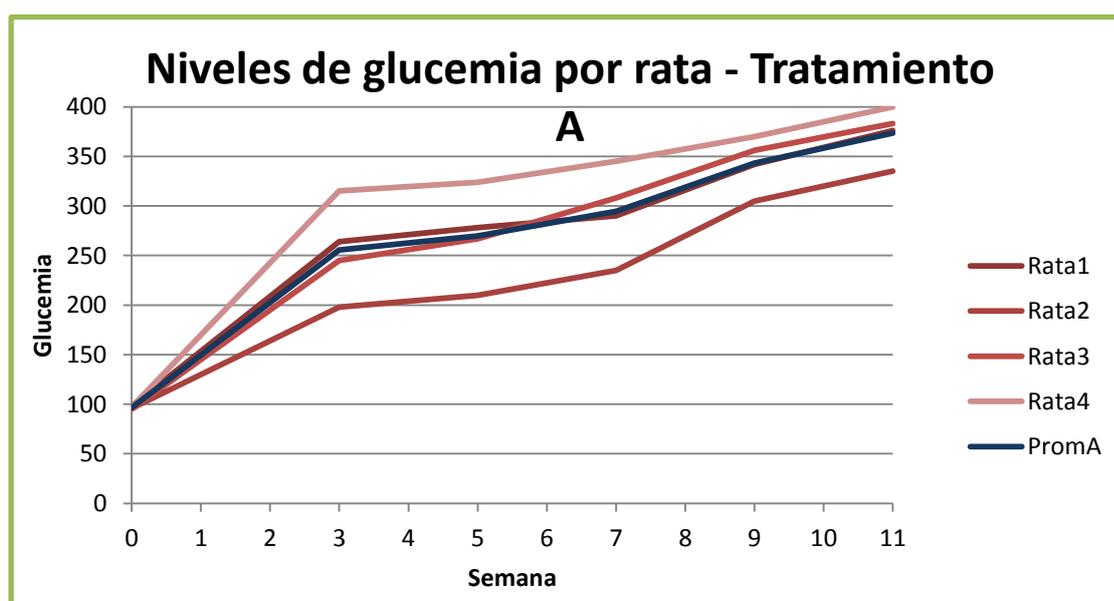
Tratamiento C: ratas sin inducir con administración del zumo de granada.

Tratamiento D: ratas sin inducir sin administración del zumo de granada.

(DE: Desviación estándar)

En la semana 0 todos los niveles de glucosa eran estadísticamente iguales ($p=0.84$, según el test de rangos para evaluar igualdad de poblaciones Kruskal-Wallis); por ello, y porque el efecto de la inducción en los niveles de glucosa se evidencia en la Semana 3, los valores de las semana 0 no se tomaron en cuenta.

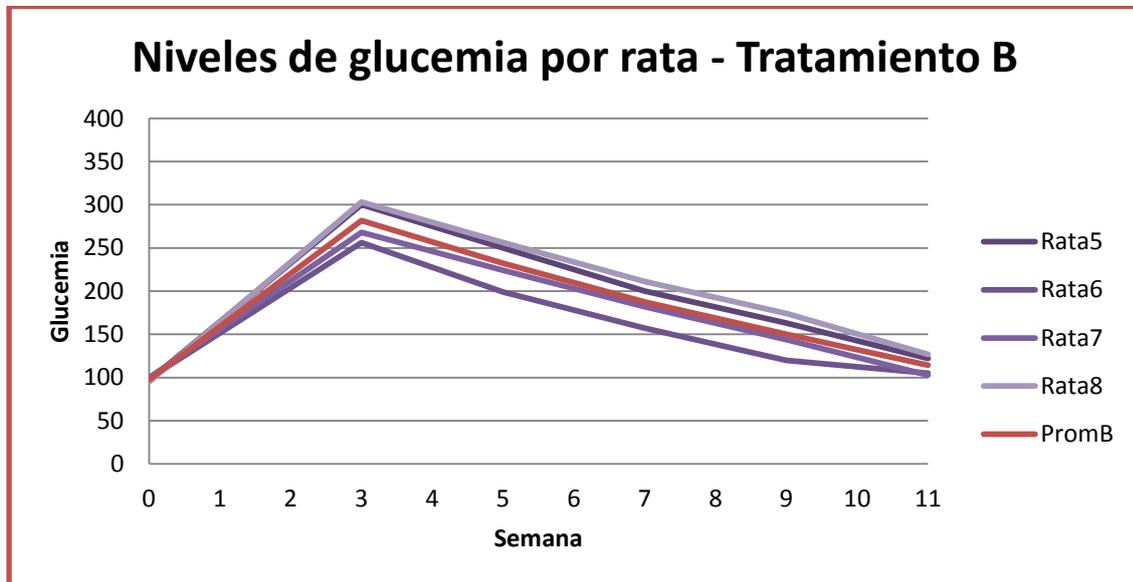
GRÁFICO Nº 1: CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE DEL TRATAMIENTO A POR RATAS INDUCIDAS (MG/DL)



FUENTE: Elaboración propia.

Se examinó que hay un aumento de nivel de glucosa (mg/dl) en ratas inducidas sin administración del zumo de granada por cada semana. El nivel de glucosa alto es de 400 mg/dl de la rata 4, en la 11^{va} semana.

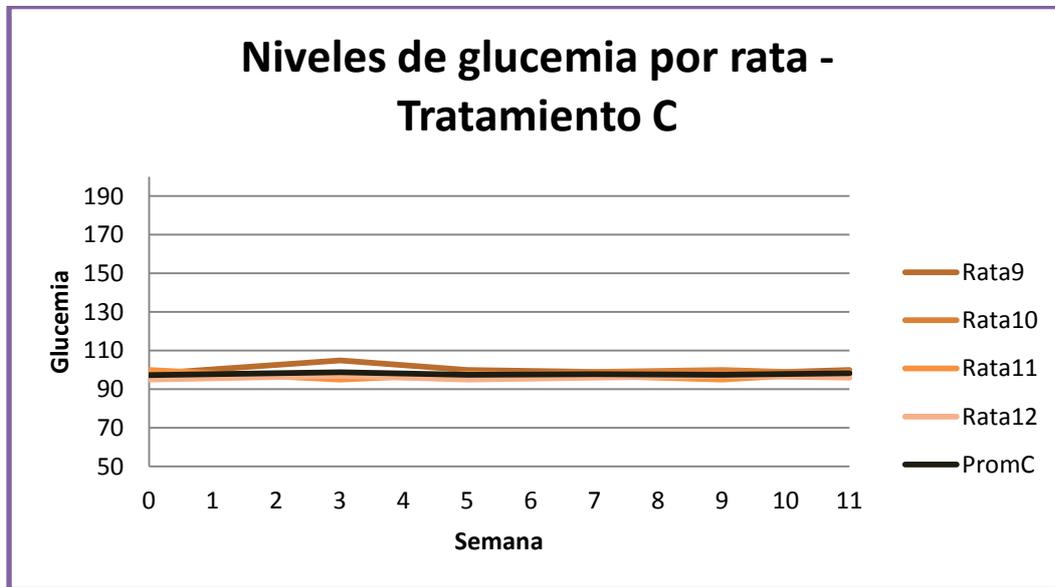
**GRÁFICO Nº 2: CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE DEL
TRATAMIENTO B POR RATAS INDUCIDAS CON SUMINISTRO
DEL ZUMO DE GRANADA (MG/DL)**



FUENTE: Elaboración propia.

Se vio desde la semana 3 que hay una disminución de nivel de glucosa en ratas inducidas con administración del zumo de granada. El nivel de glucosa bajo es 127 mg/dl de la rata 8, en la 11^{va} semana.

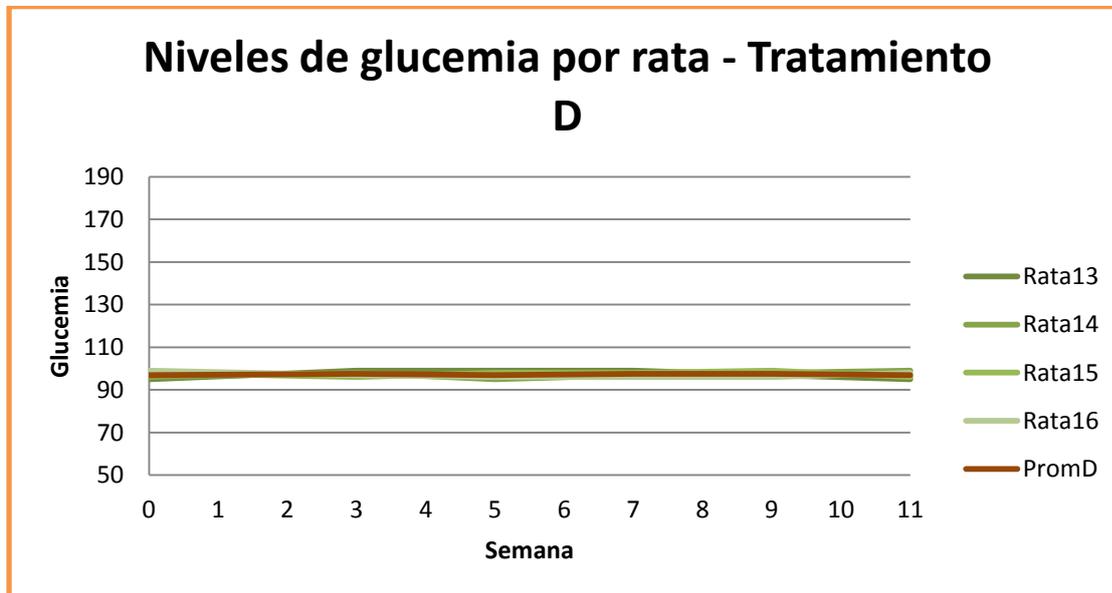
GRÁFICO Nº 3: CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE DEL TRATAMIENTO C POR RATAS NO INDUCIDAS CON SUMINISTRO DEL ZUMO DE GRANADA (MG/DL)



FUENTE: Elaboración propia.

Se encontró que no hay reducción del nivel de glucosa (mg/dl) en ratas no inducidas con administración del zumo de granada. Los niveles de glucosa se mantienen con un rango de 97 mg/dl por cada dos semanas.

**GRÁFICO Nº 4: CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE DEL
TRATAMIENTO D POR RATAS NO INDUCIDAS SIN
SUMINISTRO DEL ZUMO DE GRANADA (MG/DL)**



FUENTE: Elaboración propia.

Se determinó que no hay cambios de nivel de glucosa en ratas no inducidas sin administración del zumo de granada.

TABLA N° 5. CAMBIOS PROMEDIO EN LOS NIVELES DE GLUCEMIA POR CADA DOS SEMANAS POR CADA GRUPO DE TRATAMIENTO

| Semana | Nivel de glucemia (glucosa mg/dL) (DS) | | | | | | | |
|----------------|--|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|
| | Tratamiento A | | Tratamiento B | | Tratamiento C | | Tratamiento D | |
| <i>Cambio†</i> | | | | | | | | |
| <i>Prom.</i> | 15.48 | (1.21) | -20.85 | (0.62) | 0.025 | (0.11) | 0.010 | (0.08) |
| <i>(ES)</i> | | | | | | | | |
| <i>p</i> | <0.001 | | <0.001 | | 0.808 | | 0.909 | |

FUENTE: Elaboración propia.

Cambio† promedio en los niveles de glucemia por cada dos semanas de estudio, se efectuó mediante el estimado por un modelo de regresión lineal ajustado por la correlación de datos por las medidas repetidas que se hicieron a cada animal.

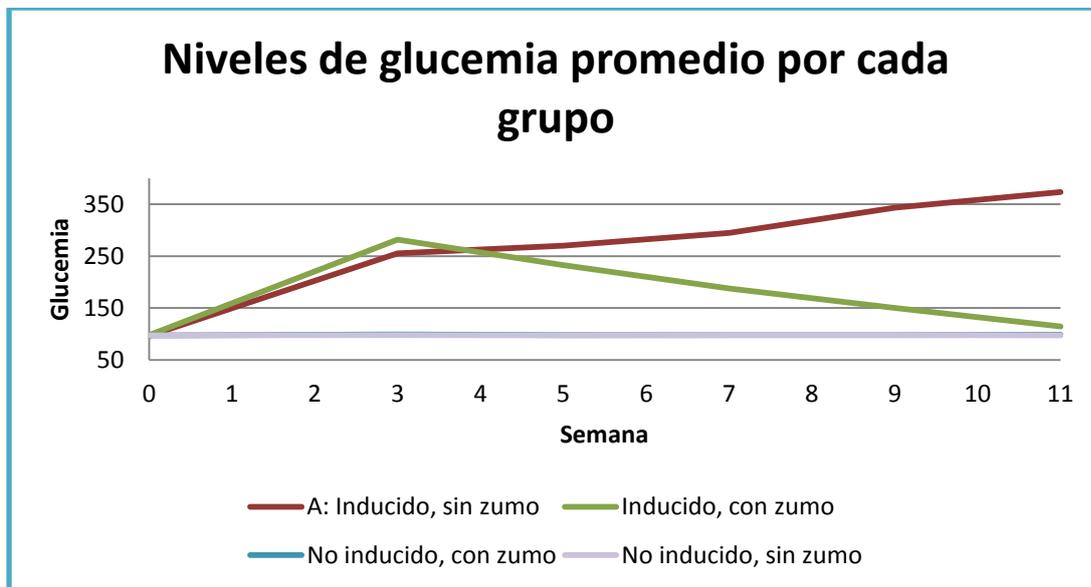
Tratamiento A: ratas inducidas sin administración del zumo de granada, Tratamiento B: ratas inducidas con administración del zumo de granada, Tratamiento C: ratas sin inducir con administración del zumo de granada, Tratamiento D: ratas sin inducir sin administración del zumo de granada. (EE: Error estándar).

El zumo de granada no tiene ningún efecto sobre los niveles de glucemia en las ratas no inducidas (Tratamiento C) ($p=0.808$). En el grupo D (controles) tampoco hay cambios ($p=909$).

A partir de la semana 3, se evidencia un aumento de 15.48 mg/dl de glucosa en sangre en las ratas inducidas y que no recibieron zumo de granada (Grupo A). Este aumento fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

A partir de la semana 3, se evidencia una disminución de 20.85 mg/dl de glucosa en sangre en las ratas inducidas y que sí recibieron zumo de granada (Grupo B). Esta disminución fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

GRÁFICO Nº 5: PROMEDIO DE CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE DE LOS 4 TRATAMIENTOS EN RATAS



FUENTE: Elaboración propia.

Tratamiento A: ratas inducidas sin administración del zumo de granada, Tratamiento B: ratas inducidos con administración del zumo de granada, Tratamiento C: ratas sin inducir con administración del zumo de granada, Tratamiento D: ratas sin inducir sin administración del zumo de granada.

Se observa el promedio de nivel de la glucosa por cada tratamiento, cada dos semanas, donde se evidencia que en el tratamiento B hay una disminución de nivel de glucemia 114,25 mg/dl, a comparación con el tratamiento A.

TABLA N° 6. CAMBIOS PROMEDIO EN LOS NIVELES DE GLUCEMIA DEL GRUPO INDUCIDO Y TRATADO (B) COMPARADOS CON EL GRUPO INDUCIDO Y NO TRATADO (A) Y EL GRUPO CONTROL (D)

| Semana a | Cambio promedio en glucemia | | | | | |
|-------------|-----------------------------|--------|----------|---------|---------|----------|
| | B vs D | | | B vs A | | |
| | Cambio† | (EE) | <i>p</i> | Cambio† | (EE) | <i>p</i> |
| 3 | -- | | | -- | | |
| 5 | -49.45 | (3.47) | <0.001 | -80.45 | (8.91) | <0.001 |
| 7 | -94.45 | (3.70) | <0.001 | -156.15 | (9.52) | <0.001 |
| 9 | -131.35 | (4.07) | <0.001 | -224.35 | (10.46) | <0.001 |
| 11 | -167.30 | (4.53) | <0.001 | -291.30 | (11.66) | <0.001 |

FUENTE: Elaboración propia.

Cambio† promedio en los niveles de glucemia cada 2 semanas, estimados por un modelo de regresión lineal ajustado por la correlación de datos, y por las medidas repetidas que se hicieron a cada animal.

Tratamiento A: ratas inducidas sin administración de zumo de granada, Tratamiento B: ratas inducidas con administración de zumo de granada, Tratamiento D: ratas sin inducir sin administración de zumo de granada. (ES: Error estándar).

Las ratas que fueron inducidas y recibieron zumo de granada tuvieron reducciones significativas con respecto a las ratas control (grupo D). Cuando se compararon con las ratas que fueron inducidas, estos cambios tuvieron mayor magnitud. Todos los cambios fueron estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

- El autor S. Radhika indujo la hiperglucemia e hiperlipidemia por la inyección intraperitoneal de hidrato de mono alloxan por dos días consecutivos a las ratas, aumentando los niveles de glucosa y triglicéridos. En esta investigación, en la tabla N° 2 y el gráfico N° 1, se evidencia un aumento del nivel de glucosa en ratas con una dieta solo en azúcares, por 2 semanas.
- En la tabla N° 3, se evidencia una reducción del peso corporal final en el tratamiento B: ratas inducidas con la administración del zumo de granada en comparación con el tratamiento A: ratas inducidas sin la administración del zumo de granada. Esto podría deberse a que la fruta granada también tiene el efecto hipolipemiente como lo afirma el autor S. Radhika, en su investigación donde se redujeron los niveles de triglicéridos, y de colesterol con la administración del polvo de la cáscara de la fruta granada, *Punica granatum*.
- Según la tabla N° 5, se aprecia una disminución de 20.85 mg/dl de glucosa en sangre en ratas inducidas con administración del zumo de granada, cada dos semanas. Esta disminución del nivel de glucemia sería a causa de estos compuestos tales como punicalagina, elágico, gálico, oleanólico, ursólico y ácido gálico, como afirma el autor Banihani S. en su investigación.
- Según la tabla N° 5 y gráfico N° 3, no hay una disminución de niveles de glucosa en sangre, en ratas no inducidas con administración del zumo de granada. Por lo que se puede afirmar que las personas pueden consumir la fruta granada en su dieta normal sin tener efectos hipoglucémicos.
- Según la tabla N° 6, se aprecia una disminución de los niveles de glucemia en sangre, en ratas inducidas con administración del zumo de granada.

Significa que la fruta granada tiene la actividad hipoglucemiante como también lo afirma el autor S. Radhika en su investigación, donde se redujo la concentración de glucosa por la administración de la cáscara de la *Punica granatum*.

CONCLUSIONES

- Se concluye que la *Punica granatum*, granada, presenta actividad hipoglucemiante con una eficacia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).
- Se determina que la *Punica granatum*, granada produce un efecto hipoglucémico *in vivo* en ratas albinas hiperglucémicas inducidas.
- En el transcurso de la investigación, la *Punica granatum*, granada, no produce un efecto hipoglucémico *in vivo* en ratas albinas no inducidas con una eficacia estadísticamente no significativa ($p < 0,808$).

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar consejería nutricional sobre la importancia de consumir en la dieta la fruta granada entre la población.
- Se sugiere realizar investigaciones sobre las propiedades fitoquímicas de la fruta granada para descubrir cuál es el principio activo, que le da el efecto hipoglucemiante.
- Sería conveniente realizar más estudios sobre la fruta granada como efecto hipoglucemiante en pacientes diabéticos.
- Se sugiere realizar investigaciones sobre las propiedades hipolipemiantes de la fruta granada.

FUENTES DE INFORMACIÓN

- 1) Estévez Medina Arcenio. Medicina Tradicional Dominicana. [Sitio en internet].
Disponible en:
http://lamedicinatradicionaldominicana.blogspot.com/2012_06_01_archive.html. [Consulta: 30 de setiembre de 2014].
- 2) Ventura Sobrevilla Janeth. Elaboración de una jalea adicionada con fitoquímicos de cáscara de *Punica granatum L.* con posible utilidad para el control de la diabetes mellitus [Tesis Doctoral]. 2012. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, México.
- 3) Jurenka Julie. Therapeutic Applications of Pomegranate (*Punica granatum L.*). Alter Med Rev [en línea] 2008 [Consulta: 8 de octubre de 2014]; 13 (2): 128 – 144. Disponible en: <http://www.altmedrev.com/publications/13/2/128.pdf>
- 4) Jain Vishal; G Muruganathan; M Deepak; Viswanatha GL; Manohar D. Isolation and Standardization of Various Phytochemical Constituents from Methanolic Extracts of fruit rinds of *Punica granatum*. Chin J Nat Méd. 2011; 9 (6): 414-420.
- 5) S. Radhika, K. H. Smila, R. Mutheshilan. Antidiabetic and Hypolipidemic Activity of *Punica granatum Linn* on Alloxan Induced Rats. World J of Med Sciences. 2011; 6 (4): 178-182.
- 6) Banihani S, Swedan S, Alguraan Z. Pomegranate and type 2 diabetes. Nutr. Res. 2013; 33 (5): 341-348.
- 7) León Ángela, G. Esther, Miraval Edgar, Quiñones Dante, Pichardo Rafael, Gonzales Mercedes et al. The Biologist (lima). 2012; 10 (2): 166.
- 8) Alanís Ríos, Alma D. Evaluación de la Actividad Antibacteriana de algunas plantas medicinales, usadas en la Medicina Tradicional Mexicana, contra

- enterobacterias causantes de diarrea y disentería: Estudio Farmacológico y Químico del pericarpio de *Punica granatum L.* (granada) [Tesis Doctoral]. 2006. Instituto Politécnico Nacional Escuela superior de Medicina, México.
- 9)** Lim T.K. Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 5. Springer Science & Business Media; 2013.
- 10)** Bhandari Prasan. Pomegranate (*Punica granatum L.*). Ancient seeds for modern cure? Review of potential therapeutic applications. Int J Nutr Pharmacol Neuro Dis [en línea] 2012 [Consulta: 8 de octubre de 2014]; 2 (3): 171 – 184. Disponible en: <http://www.ijnpnd.com/article.asp?issn=2231-0738;year=2012;volume=2;issue=3;spage=171;epage=184;aulast=Bhandari>.
- 11)** Zolla Carlos, Argueta Arturo, Mata Soledad. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana [en línea]. México: Biblioteca Digital de la medicina tradicional mexicana, 2009.
<<http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/atlas.php?letra=P&mo=moe&nombre=botanico/>> [consulta: 22 sep. 2014].
- 12)** Osuna Lidia, Tapia Esther, Aguilar Abigaíl. Plantas medicinales de la medicina tradicional mexicana para tratar afecciones gastrointestinales. España: Editorial Universitat de Barcelona, 2005.
- 13)** Asociación Americana de Diabetes. Prevención de enfermedades metabólicas. 2005. EE.UU. American Diabetes Asociación.
- 14)** Organización Mundial de la Salud (en línea) Estados Unidos.
<http://www.who.int/es/>
- 15)** STATA Data Analysis and statistical Software (en línea) México.
<http://www.stata.com/>

- 16)**Watson Ronald, Preedy Víctor, Zibadi Sherma. Polyphenols in Human Health and Disease. India: Editorial Academic Press, 2013.
- 17)**Carbonell Ángel, Quintao Vanessa. Los beneficios de la granada: contra el envejecimiento y las enfermedades [artículo de periódico en línea]. Diario El Comercio 2013 22 feb; Secc Gastronomía. Disponible en:
<<http://elcomercio.pe/gastronomia/nutricion/beneficios-granada-contra-envejecimiento-enfermedades-noticia-1540824>> [consulta: 22 sep. 2014].
- 18)**Peña Núñez Blanca, Morejón R Zulema, García H Ana, Morón Francisco. Estandarización y tamizaje fitoquímico de extractos de fruto de *Punica granatum* L. Rev Cubana Plant Med. [Artículo en línea]. 2008 [Fecha de acceso: 24 de setiembre de 2014]; 13 (4). Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962008000400014&lng=es&nrm=iso>.
- 19)**Pamplona Roger Jorge. Alimentos que curan. España: Safeliz, S.L., 1995.
- 20)**Meza Noelia. Grupo Botica Magistral. [Sitio en internet]. Disponible en:
http://www.botica.com.py/informes/index.php?title=P%C3%A1gina_principal.
[Consulta: 1 de octubre de 2014].
- 21)**Melgarejo Pablo, Hernández Francisca, Legua Pilar. El Granado: I Jornadas nacionales sobre el granado. [Sitio en internet]. Disponible en:
<http://dpvm.umh.es/docs/publicaciones/i%20jornadas%20nacionales%20sobre%20el%20granado.pdf>
- 22)**Mehdi Zarei, Majid Azizi, Zeinolabedin Bashir-Sadr. EDP Sciences [en línea] 2011[Consulta: 6 de octubre de 2014]; 66(2). Disponible en:
<http://www.fruitsjournal.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8244094>.

- 23)** Moghaddasi sharrif, Haddad Hamed. Chemical composition of the plant *Punica granatum L* (pomegranate) and its effect on heart and cancer. *J. Med. Plants Res.* [en línea] 2012 [Consulta: 6 de octubre de 2014]; 6 (40): 5306 - 5310. Disponible en: <http://www.academicjournals.org/JMPR>
- 24)** Ehrlich Steven. Pomegranate. [Sitio en internet] Disponible en: <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb/pomegranate>. [Consulta: 7 de octubre de 2014].
- 25)** Gernot Katzer's Spice Pages. Pomegranate. [Sitio en internet]. Disponible en: http://gernot-katzers-spice-pages.com/engl/Puni_gra.html. [Consulta: 7 de octubre de 2014].
- 26)** Stuartxchange. Philippine medicinal plants. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.stuartxchange.com/Granada.html>. [Consulta: 8 de octubre de 2014].
- 27)** Village Market. Herbs and supplements. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.villagemarketcollegedale.com/ns/DisplayMonograph.asp?storeID=B2C573B902D043C9861A5A0D929B6E84&DocID=bottomline-pomegranate>. [Consulta: 8 de octubre de 2014].
- 28)** Lim T.K. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 5*. Springer Science & Business Media; 2013.
- 29)** Wang Rufeng, Ding Yi, Liu Ruining, Xiang Lan, Du Lijun. Pomegranate: Constituents, Bioactivities and Pharmacokinetics. *Fruit, Veg. and Cer. Sci. and Biotech.* 2010; 4(2): 77-87.

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

TESIS: Actividad hipoglucemiante de la fruta *Punica granatum*, granada.

| PROBLEMA GENERAL | OBJETIVO GENERAL | HIPÓTESIS GENERAL | TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN | MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN | VARIABLES | POBLACIÓN Y MUESTRA |
|---|---|--|--|---|--|---|
| ¿La fruta <i>Punica granatum</i> , granada, presentará actividad hipoglucemiante? | Determinar la actividad hipoglucemiante de la fruta <i>Punica granatum</i> , granada, en ratas albinas. | HIPÓTESIS GENERAL: La fruta <i>Punica granatum</i> , granada, presentará actividad hipoglucemiante en ratas albinas. | TIPO DE INVESTIGACIÓN Transversal Descriptiva | MÉTODOS Analítico Científico Cuantitativo | Variable independiente Fruta granada Indicador Zum de granada | POBLACIÓN - Ratas - Fruta <i>Punica granatum</i> , granada |
| | OBJETIVOS ESPECÍFICOS O.E.1: Evaluar el efecto hipoglucemiante del zumo de la fruta <i>Punica granatum</i> , granada in vivo en ratas albinas hiperglucémicas inducidas. O.E.2: Evaluar el efecto hipoglucemiante del zumo de la fruta <i>Punica granatum</i> , granada in vivo en ratas albinas no inducidas. | HIPÓTESIS SECUNDARIAS H.S.1: El zumo de la fruta <i>Punica granatum</i> , granada tendría efecto hipoglucemiante in vivo en ratas albinas hiperglucémicas inducidas. H.S.2: El zumo de la fruta <i>Punica granatum</i> , granada no tendría efecto hipoglucemiante in vivo en ratas albinas no inducidas. | NIVEL DE INVESTIGACIÓN Descriptiva | DISEÑO DE INVESTIGACIÓN No experimental | Variable dependiente Perfil glucémico Indicador 70-100mg/dl | MUESTRA Muestra biológica - 16 Ratas albinas machos - 8 kg de <i>Punica granatum</i> , granada. |

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 2: Fotos tomadas del campo de investigación



FUENTE: Elaboración propia



FUENTE: Elaboración propia