

EFFECTO HIPOGLICEMIANTE DE LOS EXTRACTOS DE *Tabebuia obscura* (TAHUARI OSCURO) SOBRE RATAS CON DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL

José Aranda-Ventura¹, Jorge Villacrés^{1,2}, Rosario Mego¹

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 01-02-16
Aprobado: 27-02-16

Autor corresponsal

José Aranda Ventura
511-965766025
aranven9@yahoo.es

Financiamiento

La preparación del presente artículo no recibió ningún financiamiento

Conflictos de interés

Los autores niegan cualquier conflicto de interés en el presente estudio.

Citar como: Aranda-Ventura J, Villacrés J, Mego R. Efecto hipoglicémico de los extractos de *tabebuia obscura* (tahuari oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. Revista Peruana de Medicina Integrativa.2016;1(1):19-24.

RESUMEN

Objetivo: determinar el efecto del extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (tahuari oscuro) en los valores de glicemia en ratas con diabetes inducida experimentalmente. **Materiales y métodos:** se indujo diabetes experimental con aloxano a 24 ratas macho Holtzman, las cuales fueron distribuidas en cuatro grupos de seis ratas cada uno. El Grupo I recibió 3 mL de agua destilada (control); el Grupo II: glibenclamida 10 mg/kg (control positivo); el Grupo III: *Tabebuia obscura* 100 mg/kg, y el Grupo IV: *Tabebuia obscura* 200 mg/kg. Se determinó la glicemia antes y después de la inducción con aloxano. Luego, se evaluó a la 1 h, 3 h, 6 h, 12 h y 24 h después de administrar las intervenciones. **Resultados:** se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en los promedios, y se encontró correlación lineal en los valores de glicemia de los grupos II, III y IV. El grupo III y el grupo II tuvieron desempeños similares ($p = 0,456$) en lograr disminuir la glicemia; con un coeficiente de correlación intraclase de 0,70. **Conclusiones:** el extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* en dosis de 100 mg/kg tiene un efecto hipoglicémico similar a la glibenclamida a 10 mg/kg en ratas Holtzman macho con diabetes experimental inducida por aloxano.

Palabras clave: Plantas Medicinales; Diabetes Mellitus experimental; Modelos Animales (Descriptores DeCS)

HYPOGLYCEMIC EFFECT OF *Tabebuia obscura*'s EXTRACT (TAHUARI OSCURO) IN A RAT MODEL OF DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Objective: To determine the effect of lyophilized aqueous extract of *Tabebuia obscura* (Bureau & Schum) Sandwith (TO) (Tahuari Oscuro) in blood glucose levels in rats with diabetes mellitus induced by alloxan. **Materials and Methods:** An experimental study. Twenty-four Holtzman male rats were divided into four groups of six rats each. The group I received 3 mL of distilled water (control), Group II: received glibenclamide 10 mg/kg (positive control), Group III: TO 100 mg/kg, Group IV: TO 200 mg/kg. Glycemia was determined before and after diabetes mellitus induction with alloxan; and at 1h, 3h, 6h, 12h and 24h after administering interventions. **Results:** There were found statistical significances ($p < 0.05$) in means, also a linear correlation in the values of glycemia in Groups II, III and IV. The group III and group II had similar performances ($p = 0.456$) in achieving lower glycemia; with an intraclass correlation coefficient of 0.70. **Conclusions:** The lyophilized aqueous extract of TO in a dose of 100 mg/kg had a hypoglycemic effect similar to glibenclamide 10 mg/kg in male Holtzman rats with alloxan-induced diabetes mellitus.

Key words: Plants, Medicinal; Diabetes Mellitus, Experimental; Models, Animal (MeSH)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad endocrinológica multifactorial que tiene como manifestación inicial niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre, tanto en ayunas como posprandial⁽¹⁾. Su importancia en salud pública reside en que se constituye como una enfermedad degenerativa crónica que afecta múltiples órganos (ojos, riñones, sistema nervioso periférico y autónomo) siendo

la primera causa de ceguera, enfermedad crónica renal terminal y amputaciones en adultos⁽²⁾.

La Federación Internacional de Diabetes estimó que para el año 2015 existían 415 millones de personas con diabetes a nivel mundial, y que el 9,4% de la población de América Latina está afectada por esta enfermedad⁽³⁾. En Perú, la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) del año 2014 informa que el 3,2% de la población mayor o igual

¹ Instituto de Medicina Tradicional (IMET). Seguro Social de Salud (EsSalud). Iquitos-Perú

² Facultad de Agronomía. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana (UNAP). Iquitos-Perú

a 15 años de edad fue diagnosticada con diabetes *mellitus*, de ellos, el 70,3% recibió tratamiento farmacológico ⁽⁴⁾.

Los estándares de manejo de diabetes publicados en el año 2016 mencionan que el 23% de casos de mala adherencia estuvo asociado con no control de valores de presión arterial, lípidos en sangre y de HbA1. Por ello, se deben establecer estrategias de salud pública para que los tratamientos hipoglicemiantes estén al alcance de toda la población y respeten las diferencias étnicas, culturales, sexuales y socioeconómicas ⁽⁵⁾.

En este contexto, es importante la investigación científica en recursos naturales que tienen usos ancestrales y son socialmente aceptados por la población. Bakr Shori realizó una revisión del efecto hipoglicemiante y antioxidante *in vitro* de 50 plantas medicinales alrededor del mundo con resultados promisorios para el futuro de la terapéutica de la DM2 ⁽⁶⁾. Así mismo, en nuestro país se han realizado estudios preclínicos sobre el efecto hipoglicemiante de algunas plantas de uso tradicional, encontrándose efectos en el uso de extractos de *Psidium guajava* L (guayaba) ⁽⁷⁾, *Lepidium meyenii* Walp (maca) ⁽⁸⁾, *Smilax sonchifolius* (yacon) ⁽⁹⁾, *Geranium ayavacense* W ⁽¹⁰⁾ y *Geranium ruizii* Hieron ⁽¹¹⁾ (ambos conocidos como pasuchaca); en comparación con el uso de glibeclamida en animales de experimentación.

Una de las plantas más comúnmente utilizadas en la región de la selva peruana es la *Tabebuia obscura* (tahuari oscuro), planta de la familia de Bignoniaceae, a la cual también pertenecen especies como *Tabebuia impetiginosa* y *Tabebuia serratifolia* que tienen uso tradicional para diabetes, fiebre, leishmaniosis, infecciones del tracto urinario, diarrea, gonorrea, alergias, artritis, cáncer, anemia, entre otros ^(12,13). Así mismo, se ha reportado que dentro de los componentes de los extractos de *Tabebuia impetiginosa* y *Tabebuia pentaphylla* se han encontrado naftoquinonas, quininas, furanonaftoquinonas, ácido benzoico, ciclopentanodialdehído y flavonoides ^(14,15), lo que podría explicar los posibles efectos terapéuticos antes mencionados.

Por ello, el objetivo de este estudio es determinar el efecto del extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (tahuari oscuro) en los valores de glicemia en ratas con diabetes inducida experimentalmente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Muestras del árbol denominado tahuari negro procedente del Jardín Botánico del Instituto de Medicina Tradicional (IMET) de EsSalud, localizado en Iquitos- Loreto; se identificaron en el Herbarium Amazonense-AMAZ con

el nombre científico de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (número de herbarium 34119).

Preparación del extracto

Se utilizó la corteza de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith la cual fue limpiada, cortada y secada a una temperatura de 37 – 40 °C; este producto se colocó en un equipo deshumidificador durante 72 h. Seguidamente, se procedió a la elaboración del extracto acuoso consistente en 20 g de corteza en 1000 mL de agua destilada, la cual, se sometió al proceso de cocción llevándose a sequedad las $\frac{3}{4}$ partes del contenido de agua a una temperatura entre 60-70 °C, para posterior filtrado y congelación a temperatura de -35 °C. Este producto se llevó a liofilizar a una temperatura de -40 °C con una presión de 1,33 x 10⁻³ MBARR durante 120 h.

Caracterización del extracto

Para el presente estudio, el Departamento de Farmacognosia del IMET- EsSalud, realizó un tamizaje fitoquímico determinándose una lista de metabolitos secundarios a través del extracto acuoso. Así mismo, se realizó una cromatografía de gases con espectrometría de masa en un equipo de Agilent Technologies 7890A. Se utilizó una columna capilar Agilent 122 -5532 DB 5MS, de 30 m, diámetro interior de 0,25 mm. La temperatura del inicial del horno fue de 100 °C /3 min, seguida de una rampa de 20 °C/3 min hasta 300 °C /19 min. La temperatura máxima del horno fue de 325 °C. Se utilizó una inyección Split y el flujo del gas Helio, fue de 2 ml/min. Los fragmentos para los analitos se registraron con los parámetros para un barrido (*scan*) de 50 a 500 m/z. Este procedimiento y los análisis de los metabolitos secundarios se realizaron en el Instituto de Investigación de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Nacional Agraria La Molina.

Animales de experimentación

Se utilizó 24 ratas machos albinas cepa Holtzman, con edades entre las 13 a 17 semanas y un peso mayor de 200 g. Los animales fueron aclimatados durante 7 días en el Bioterio del IMET –EsSalud, a una temperatura entre 26-29 °C, con una humedad entre 45-75%, y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h. Se les mantuvo con libre acceso al agua y alimentos. El manejo de los animales de laboratorio se hizo cumpliendo estrictamente con las normas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio, respetando los derechos universales de los mismos de acuerdo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica ⁽¹⁶⁾.

Inducción de diabetes experimental

Se indujo diabetes mediante la administración vía intraperitoneal de aloxano al 5%, a una dosis de 135 mg/kg.

Dos días después se procedió a tomar una prueba de glucosa basal, donde se consideró diabetes experimental a todos los animales de experimentación con valores de glicemia mayor o igual a 200 mg/dL. Los animales fueron asignados de manera aleatoria dentro de cuatro grupos de seis ratas en cada uno: Grupo I: agua destilada 3 mL (control negativo); Grupo II: glibenclamida 10 mg/kg (control positivo); Grupo III: *Tabebuia obscura* 100 mg/kg, y Grupo IV: *Tabebuia obscura* 200 mg/kg.

Exámenes auxiliares

Se determinó valores de glicemia a las 0 h, 1 h, 3 h, 6 h, 12 h y 24 h posteriores a la administración de las sustancias en los grupos mencionados anteriormente. Estos valores fueron determinados a partir de una muestra de sangre obtenida con un capilar de la región de la cola (a nivel de la vena caudal); la cual fue procesada mediante el método GOD-PAP, prueba enzimática colorimétrica para la glucosa- método con desproteinización. Se leyó la absorbancia en un espectrofotómetro (JENWAY 6400) a una longitud de onda de 500 nm.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como medias y desviaciones estándar. Los datos obtenidos fueron

evaluados mediante el uso del coeficiente de correlación de Spearman, análisis de varianzas de dos factores con varias muestras por grupo (ANOVA) y t de Student en el programa estadístico SPSS® versión 20 en español. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Al realizar el tamizaje fitoquímico del extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith se encontró, principalmente, presencia de alcaloides, azúcares reductores, fenoles y taninos; flavonoides y glicósidos. Los resultados de la cromatografía de gases con espectrometría de masa se explican en la Tabla 1.

Los animales de experimentación tuvieron un peso promedio de $250,73 \pm 27,39$ g con glicemias basales promedio de $96,15 \pm 10,46$ mg/dL. Al realizar las intervenciones, se observó diferencia significativa entre los promedios de los valores de glicemia obtenidos en los distintos puntos de corte en los grupos de glibenclamida, *Tabebuia obscura* 100 mg/kg y 200 mg/kg. Así mismo, se obtuvieron resultados significativos en estos tres grupos al realizar los análisis de correlación lineal (Tabla 2).

Tabla 1. Interpretación de la cromatografía de gases con espectrometría de masa del extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith

Pico	Probabilidad	% área	Molécula	Forma molecular	Peso molecular	Familia química
1	58,8	7	6-acetil-a-d-manosa	$C_{16}H_{22}O_{11}$	390,34	Carbohidrato
2	60,4	18,5	Bencenoetanol, 4-hidroxi	$C_8H_{10}O_2$	138,16	Fenolico
3	91,1	45,4	Acido benzoico, 3,4-dimetoxi	$C_9H_{10}O_4$	182,17	Acido carboxílico aromático
4	20,8	8,2	1H-purina-2-amina, 8-metoxi-N-metil	$C_6H_7N_5O$	165,15	Alcaloide/purina
5	48,5	14,5	Oxazol , 5-hexil-2,4-dimetil	$C_{11}H_{19}NO$	181,27	Alcaloide/oxazol
6	70,3	2,9	Acido benzoico 3,4,5-trimetoxi	$C_{10}H_{12}O_5$	212,19	Acido aromático
7	10,1	3,2	L-alanina, N-ciclohexil carbonilo-metil ester	$C_{11}H_{19}NO_3$	213,27	Ester

Tabla 2. Comparación de promedios de valores de glicemia en función a las horas de intervención y entre grupos de estudio

Grupo	Basal	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	valor p comparación de medias*	valor p correlación lineal**
Agua destilada	$256,7 \pm 44,2$	$262,9 \pm 36,4$	$254,7 \pm 27$	$262,8 \pm 27$	$262,2 \pm 27,2$	$252,2 \pm 32,5$	0,052	0,468
Glibenclamida	$263,7 \pm 34,4$	$274,1 \pm 29,5$	$263,3 \pm 44,7$	$254,5 \pm 50,8$	$200,3 \pm 47,6$	$126,2 \pm 58,8$	< 0,001	0,005
<i>Tabebuia obscura</i> 100 mg/kg	$234,1 \pm 19,5$	$236,7 \pm 23,8$	$209,4 \pm 38,6$	$191,6 \pm 53,3$	$153,8 \pm 66,6$	$116,3 \pm 24,7$	< 0,001	0,005
<i>Tabebuia obscura</i> 200 mg/kg	$267,2 \pm 35,4$	$275,6 \pm 31,7$	$267,7 \pm 48,4$	$264,9 \pm 42,4$	$254,5 \pm 62,7$	$217,2 \pm 79,4$	< 0,001	0,042

* ANOVA de medidas repetidas

** Coeficiente de correlación de Spearman

Al realizar el ANOVA de dos factores con varias muestras por grupo, se observó diferencias significativas al comparar el grupo glibenclamide con el grupo *Tabebuia obscura* 200 mg/kg (Gráfico 1). También se realizó un análisis adicional de correlación intraclase (CIC) donde la comparación entre glibenclamide y *Tabebuia obscura* 100 mg/kg obtuvo un CIC de 0,70 y la comparación entre glibenclamide y *Tabebuia obscura* 200 mg/kg obtuvo un CIC de 0,53.

DISCUSIÓN

Este estudio pone en evidencia que el extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith a la dosis de 100 mg/kg tiene un buen efecto hipoglicemiante en ratas macho albinas con diabetes *mellitus* experimental. Se presentaron diferencias significativas en los niveles de glicemia después de su administración, pero sobre todo mostró un desempeño similar a la glibenclamide a las 24 h.

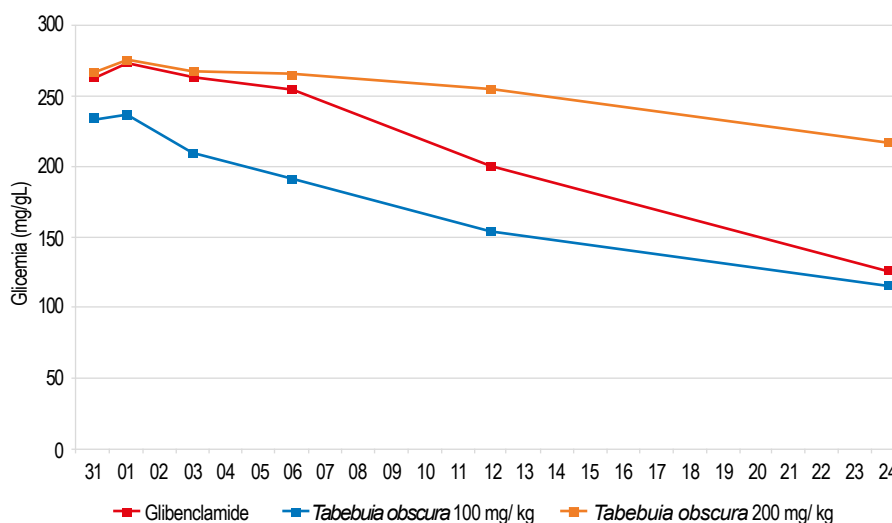
Este extracto obtuvo el promedio más bajo de glicemia a las 24 h en comparación con los demás grupos con un coeficiente de correlación intraclase elevado, lo que nos quiere decir que los datos pueden ser confiables, independientemente de la variabilidad entre los animales de experimentación. Con la dosis de 200 mg/kg de *Tabebuia obscura* no se presentó el efecto dosis-respuesta, aunque hay una leve tendencia a disminuir la glicemia, no es suficiente para establecer una diferencia significativa con respecto al placebo, esto se explica por la alta variabilidad de los valores de glicemia para este grupo de datos y un coeficiente de correlación intraclase bajo.

Si bien no se han encontrado estudios anteriores sobre la administración de extractos de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith en ratas con diabetes experimental; se ha publicado que la familia Bignoniaceae es una de las familias botánicas que contribuyen con más especies antidiabéticas en todos los países (17,18). Así, tenemos como ejemplo a la *Jacaranda caucana*, y *Jacaranda mimosifolia*, las cuales también han demostrado actividad antioxidante (19,20); también a la *Tecoma stans*, de la cual se ha demostrado efectos antidiabéticos a nivel de la inhibición de la enzima alfa-glucosidasa, así como el aumento de la captación de glucosa por la célula mediante el aumento de actividad de la insulina (21-23).

Dentro de los componentes se encontró ácido verátrico (ácido benzoico, 3,4-dimetoxi), el cual ha sido investigado en estudios anteriores en sus propiedades antioxidantes mediante la inhibición de la producción de óxido nítrico (NO) (24,25); así mismo, se ha probado en animales de experimentación la posibilidad de su papel regulador de los niveles de presión arterial (26). Estos hallazgos permiten abrir la posibilidad de que el extracto de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith tenga propiedades antioxidantes que apoyen a la mejoría en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Esto se corresponde con la presencia de alcaloides, los cuales estarían coadyuvando con el efecto antioxidante e hipoglicémico. Por ejemplo, Jung *et al.* mencionan que los alcaloides quinolizidine del *Lupinus perennis* realzan la liberación de insulina inducida por la glucosa, desde los islotes celulares aislados de ratas (27). Por otro lado, Díaz encontró compuestos fenólicos similares a los de este estudio en la caracterización del extracto de las hojas de *Tagetes elliptica*, los cuales ejercían acción antioxidante y antibacteriana (28).

Gráfico 1. Efecto hipoglicemiante de los extractos acuosos liofilizados de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith en comparación con glibenclamide 10 mg/kg



Finalmente, postulamos que la presencia de flavonoides en el extracto acuoso de la corteza de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith podría ser la causa de su efecto hipoglicemiante, ya que existen estudios sobre un tipo de glicósido de flavona (derivados de flavonoide) que demostró actividad hipoglicemiante, debido a que estaría ligado a los receptores proliferadores de peroxisomas (PPARs) o antagonistas de receptores del glucagón, inhibidor dipeptidil peptidasa IV y activador de los receptores de insulina⁽²⁹⁾. Así mismo, se ha postulado que los flavonoides podrían evitar la glicosilación de la hemoglobina bloqueando a los radicales libres^(30,31).

Este estudio presenta la limitación de haber sido realizado mediante la producción de diabetes experimental en un modelo animal, lo cual tiene la desventaja de no imitar a la perfección el desarrollo de la diabetes *mellitus* en humanos y sus complicaciones; además, el modelo de inducción de diabetes con aloxano no puede producir resistencia a la insulina⁽³²⁾. Por todo ello, los resultados de este estudio no son extrapolables aún a la población; sin embargo, se recomienda la realización de futuros estudios donde se confirme la capacidad hipoglicemiante de la *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith (TO) en otros modelos animales, con una selección más estricta de los sujetos de experimentación para lograr

mejores coeficientes de correlación intraclase que le den más fiabilidad a los resultados del estudio.

Concluimos en que el extracto acuoso liofilizado de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith en dosis de 100 mg/kg de peso tiene un efecto hipoglicemiante similar a la glibenclamide a 10 mg/kg en ratas Holtzman macho con diabetes experimental inducida por aloxano.

Agradecimientos

A los internos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana (UNAP); que están brindando su apoyo voluntario al departamento de Farmacología: Nerio Pelegrino, Pantaleón Del Águila; Romel Tuesta Villacorta; Charles Frank Domínguez Sangama; Jaime Luis Alberto Neves Saavedra; Ramón "El Grande" Ampudia Guerrero; y Teddy Américo Torrejón Ríos.

Al doctor en Tecnología Bioquímica Farmacéutica Víctor Sotero Solís y la doctora en Ciencias de los Alimentos y Nutrición Experimental Dora García de Sotero, por su colaboración en la interpretación del cromatograma.

Al Q.F. Henry Delgado Wong, por su colaboración en la preparación de los extractos y supervisar la administración de los mismos a los animales de experimentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Surampudi PN, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Mt Sinai J Med [Internet]. 2009 Jun [cited 2016 Feb 11];76(3):216–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19421965>
- Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA [Internet]. American Medical Association; 2015 Sep 8 [cited 2015 Sep 9];314(10):1052–62. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2434688&resultClick=24>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. International Diabetes Federation. Bruselas: International Diabetes Federation; 2015 [cited 2016 Feb 11]. 144 p. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú. Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2014. [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2015 [cited 2016 Feb 11]. 145 p. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1212/Libro.pdf
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. Diabetes Care [Internet]. 2016 Jan 1;39(Supplement 1):S4–5. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S4.short
- Shori AB. Screening of antidiabetic and antioxidant activities of medicinal plants. J Integr Med [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Jan 11];13(5):297–305. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095496415601935>
- Inocente-Camones MA, Guija-Poma E, Zarzosa-Norabuena E, Loja Herrera B, Ponce-Pardo JE. Efecto hipoglicemiante de los extractos acuoso y etanólico de *Psidium guajava* L. (Guayaba) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Horiz Med (Barcelona) [Internet]. Universidad de San Martín de Porres. Facultad de Medicina Humana; [cited 2016 Feb 11];15(2):41–8. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2015000200007&lng=es&nrm=iso&tling=es
- Rodrigo ME, Valdivieso R, Suárez S, Oriondo R, Oré R. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. An la Fac Med [Internet]. UNMSM. Facultad de Medicina; [cited 2016 Feb 11];72(1):7–11. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000100002&lng=es&nrm=iso&tling=es
- L. AJC, V. LMF, M. NR. Pamida y metformina como hipoglicemiantes orales y el extracto acuoso de las hojas de *Smilax sonchifolius* (Poepp) Rob. "Yacón" por hiperglicemia experimental en *Rattus norvegicus* var. albina [Internet]. Ciencia e Investigación. 2006 [cited 2016 Feb 11]. p. 41–6. Available from: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/5101>
- Aranda-Ventura J, Villacrés J, Mego R, Delgado H. Effect of extracts of *Geranium ayavacense* W. (Pasuchaca) on glycemia on rats with experimental diabetes mellitus. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. Instituto Nacional de Salud; [cited 2016 Feb 9];31(2):261–6. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000200010&lng=en&nrm=iso&tling=en
- Herrera Calderón O, Chinchay Salazar R, Palomino Ormeño E, Arango Valencia E, Arroyo J. Efecto hipoglicemiante del

- extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. An la Fac Med [Internet]. UNMSM. Facultad de Medicina; 2015 Jul 10 [cited 2016 Feb 11];76(2):117. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
12. Instituto de Medicina Tradicional. Plantas medicinales de la Amazonía peruana. Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS), editor. Iquitos: Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS); 1995. 216-217 p.
 13. Taylor L. The Healing Power of Rainforest Herbs: A Guide to Understanding and Using Herbal Medicinals [Internet]. Square One Publishers; 2005 [cited 2016 Feb 11]. 519 p. Available from: https://books.google.com.pe/books/about/The_Healing_Power_of_Rainforest_Herbs.html?id=WvJFAAAAYAAJ&pgis=1
 14. Koyama J, Morita I, Tagahara K, Hirai K. Cyclopentene dialdehydes from *Tabebuia impetiginosa*. Phytochemistry [Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Feb 11];53(8):869–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820794>
 15. Sharma PK, Khanna RN, Rohatgi BK, Thomson RH. Tecomaquinone-III: A new quinone from *Tabebuia pentaphylla*. Phytochemistry [Internet]. 1988 Jan [cited 2016 Feb 11];27(2):632–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0031942288831613>
 16. The World Medical Association. WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research [Internet]. Ferney-Voltaire: The World Medical Association; 2006 [cited 2016 Feb 19]. Available from: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/a18/>
 17. Gutiérrez ERE, Cisneros RN, González MAB, Molina AS, Garciglia RS. Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas [Internet]. Biológicas Revista de la DES Ciencias Biológico Agropecuarias Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2013 [cited 2016 Feb 22]. p. 45–52. Available from: <http://www.biologicas.umich.mx/index.php/biologicas/article/view/125>
 18. Andrade-Cetto A, Heinrich M. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. J Ethnopharmacol [Internet]. 2005 Jul 14 [cited 2016 Feb 22];99(3):325–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964161>
 19. Fonnegra R, Jiménez SL. Plantas medicinales aprobadas en Colombia [Internet]. 2nd ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 2007 [cited 2016 Feb 22]. 368 p. Available from: https://books.google.com.pe/books/about/Plantas_medicinales_aprobadas_en_Colombi.html?id=K8eI-7ZeFpsC&pgis=1
 20. Elusiyan CA, Olugbade TA. New glucose esters from the fresh leaves of *Jacaranda mimosaeifolia*. Nat Prod Commun [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Feb 22];6(12):1893–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312732>
 21. Mostacero J. Plantas medicinales del Perú: taxonomía, ecogeografía, fenología y etnobotánica [Internet]. Lima: Asamblea Nacional de Rectores; 2011 [cited 2016 Feb 22]. 909 p. Available from: https://books.google.com.pe/books/about/Plantas_medicinales_del_Per%C3%BA.html?id=LndrMwEACAAJ&pgis=1
 22. Aguilar-Santamaría L, Ramírez G, Nicasio P, Alegría-Reyes C, Herrera-Arellano A. Antidiabetic activities of *Tecoma stans* (L.) Juss. ex Kunth. J Ethnopharmacol [Internet]. 2009 Jul 15 [cited 2016 Feb 22];124(2):284–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397980>
 23. Alonso-Castro AJ, Zapata-Bustos R, Romo-Yañez J, Camarillo-Ledesma P, Gómez-Sánchez M, Salazar-Olivo LA. The antidiabetic plants *Tecoma stans* (L.) Juss. ex Kunth (Bignoniaceae) and *Teucrium cubense* Jacq (Lamiaceae) induce the incorporation of glucose in insulin-sensitive and insulin-resistant murine and human adipocytes. J Ethnopharmacol [Internet]. 2010 Jan 8 [cited 2016 Feb 22];127(1):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818843>
 24. Choi W-S, Shin P-G, Lee J-H, Kim G-D. The regulatory effect of veratric acid on NO production in LPS-stimulated RAW264.7 macrophage cells. Cell Immunol [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Feb 22];280(2):164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399843>
 25. Choi W-S, Seo Y-B, Shin P-G, Kim W-Y, Lee SY, Choi Y-J, et al. Veratric acid inhibits iNOS expression through the regulation of PI3K activation and histone acetylation in LPS-stimulated RAW264.7 cells. Int J Mol Med [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Feb 22];35(1):202–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352364>
 26. Saravanakumar M, Raja B. Veratric acid, a phenolic acid attenuates blood pressure and oxidative stress in L-NAME induced hypertensive rats. Eur J Pharmacol [Internet]. 2011 Dec 5 [cited 2016 Feb 22];671(1-3):87–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937012>
 27. Jung M, Park M, Lee HC, Kang Y-H, Kang ES, Kim SK. Antidiabetic agents from medicinal plants. Curr Med Chem [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Feb 18];13(10):1203–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16719780>
 28. Díaz Uribe JL. Estructura química del extracto acuoso y etanólico de las hojas de *Tagetes elliptica* Sm. “Chincho”, actividad antibacteriana y antifúngica en la aplicación de un alimento andino [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Programa Cybertesis PERÚ; 2014 [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4242>
 29. Arroyo J, Martínez J, Ronceros G, Palomino R, Villarreal A, Bonilla P, et al. Efecto hipoglucemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamide. An la Fac Med [Internet]. UNMSM. Facultad de Medicina; [cited 2016 Feb 11];70(3):163–7. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 30. Asgary S, Naderi G, Sarrafzadegan N, Ghassemi N, Boshtam M, Rafie M, et al. Anti-oxidant effect of flavonoids on hemoglobin glycosylation. Pharm Acta Helv [Internet]. 1999 Feb [cited 2016 Feb 23];73(5):223–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10085787>
 31. Hosseini M, Asgary S, Najafi S. Inhibitory potential of pure isoflavonoids, red clover, and alfalfa extracts on hemoglobin glycosylation. ARYA Atheroscler [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Feb 23];11(2):133–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4568198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 32. Radenkovi M, Stojanovi M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. J Pharmacol Toxicol Methods [Internet]. 2015 Nov 17 [cited 2016 Feb 23];78:13–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596652>