

Regulación de los niveles de glucosa mediante la inducción de extracto acuoso de *Pseudoelephantopus spicatus**

Aqueous extract of *Pseudoelephantopus spicatus* regulates blood glucose levels

ACEVEDO-CORREA, DIOFANOR¹; MANTILLA-ESCALANTE, DIANA-CAROLINA²; DURAN-LENGUA, MARLENE³; GONZÁLEZ-VIDES, GUILLERMO⁴; MENDOZA GÓEZ, LUIS-EDUARDO⁵

Historial del artículo

Recibido para evaluación: 2 de Noviembre 2022

Aprobado para publicación: 9 de Agosto 2023

* Proyecto de investigación de origen: Regulación de los niveles de glucosa mediante la inducción de extracto acuoso de *Pseudoelephantopus spicatus*. Proyectos de investigación de convocatoria interna Universidad de Cartagena. Finalización: diciembre 31 de 2019.

- 1 Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, Escuela de Nutrición y dietética, Grupo de investigación GIND. Ph.D. Ingeniería. Cartagena de Indias, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1364-7044>
- 2 Universidad Nacional Abierta y Distancia, Escuela de Ciencias básicas, Tecnología e Ingeniería, Grupo de investigación en etnofarmacología, productos naturales y alimentos "GIEPRONAL, Semillero de investigación SOCAN. Ph.D. Ciencias de la alimentación. Cartagena de Indias, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5520-827X>
- 3 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación FARMABAC. Ph.D. Ciencias Biomédicas. Cartagena de Indias, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1104-6675>
- 4 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación FARMABAC. Cartagena de Indias, Colombia.
- 5 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación FARMABAC. Cartagena de Indias, Bolívar.

Correspondencia: diofanor.acevedo@unisinu.edu.co lmendezag@unicartagena.edu.co

Cómo citar este artículo

ACEVEDO-CORREA, DIOFANOR; MANTILLA-ESCALANTE, DIANA-CAROLINA; DURAN-LENGUA, MARLENE; GONZÁLEZ-VIDES, GUILLERMO; MENDOZA GÓEZ, LUIS-EDUARDO. Regulación de los niveles de glucosa mediante la inducción de extracto acuoso de *Pseudoelephantopus spicatus*. Revista Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial, v. 22, n. 1, 2024, p. 40-52. Doi: <https://doi.org/10.18684/rbsaa.v22.n1.2024.2244>

RESUMEN

En la actualidad, el campo de la fitofarmacología ha demostrado el potencial antidiabético de distintas plantas tradicionales, entre las que se encuentra el *Pseudoelephantopus spicatus* (amargón) sin embargo, los estudios que demuestran el efecto hipoglucemiante de esta planta son poco conocidos. Por ello, en el presente estudio se evaluó su efecto regulador de la glicemia en un modelo de rata Wistar. Los experimentos se realizaron como prueba piloto y se validaron en una cinética de 0, 1, 2, 6 y 24 horas mediante cinco grupos experimentales (control, diabéticos inducidos con alloxan, diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con extracto de *P. spicatus* con dosis de 250 y 500 mg/kg). Los tratamientos se aplicaron durante 1, 5 y 21 días y los datos obtenidos se validaron por ANOVA/Neuman-Keuls ($p < 0,05$) usando el paquete estadístico GraphPad Prism V.5. Los resultados demostraron que el alloxan a 120 mg/kg indujo la diabetes mellitus en el 100 % de las ratas. El extracto a 250 y 500 mg/kg logró una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre en comparación con las ratas diabéticas $p < 0,05$, sin mostrar diferencias significativas entre las dosis. La reducción de los niveles de glucosa en sangre provocada por la metformina a 500 mg/kg y las distintas dosis del extracto no mostraron diferencias significativas. Según los resultados del estudio, el extracto de *P. spicatus* induce un efecto hipoglucémico en las ratas.

ABSTRACT

Currently, the field of phytopharmacology has demonstrated the antidiabetic potential of several traditional plants, including *Pseudoelephantopus spicatus* (amargon); however, studies demonstrating the hypoglycemic effect of this plant are little known. Therefore, in the present study, its glycemia-regulating effect was evaluated in a Wistar rat model. The experiments were performed as a pilot test and were validated in a kinetic of 0, 1, 2, 6 and 24 hours using five experimental groups (control, diabetics induced with alloxan, diabetics treated with metformin and diabetics treated with *P. spicatus* extract with doses of 250 and 500 mg/kg). The treatments were applied for 1, 5 and 21 days and the data obtained were validated by ANOVA/Neuman-Keuls ($p < 0.05$) using the GraphPad Prism V.5. statistical package. The results showed that alloxan at 120 mg/kg induced diabetes mellitus in 100 % of the rats. The extract at 250 and 500 mg/kg achieved a significant reduction in blood glucose levels compared to diabetic rats, showing no significant difference between doses. The reduction in blood glucose levels caused by metformin at 500 mg/kg $p < 0,05$, and the different doses of the extract showed no significant differences. According to the results of the study, the extract of *P. spicatus* induces a hypoglycemic effect in rats.

PALABRAS CLAVE:

Pseudoelephantopus spicatus;
Fitofarmacología; Diabetes mellitus tipo 2; Metformina; Amargón; Glucosa; Hipoglucemia; Farmacocinética; Salud pública; Compuestos bioactivos.

KEYWORDS:

Pseudoelephantopus spicatus;
Phytopharmacology;
Diabetes mellitus type 2; Metformin; Amargon; Glucose; Hypoglycemia; Pharmacokinetics; Public health; Bioactive compounds.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica que presenta una creciente prevalencia a nivel mundial (Barber *et al.*, 2022) y se estima que para el 2025, cerca del 5,4 % de la población mundial padezca DM2, lo cual representa un grave problema de salud pública (Xu *et al.*, 2022). La DM2 se caracteriza por un desequilibrio en la producción y utilización de insulina, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en la sangre (Ma *et al.*, 2019). Actualmente, el manejo de la DM2 se basa en cambios en el estilo de vida (Becker *et al.*, 2023) y en el uso de medicamentos antidiabéticos, como los inhibidores de la glucosidasa, los secretagogos de insulina, los agentes sensibilizadores de insulina, los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del GLP-1 (Przybyłek, 2020; Gilbert and Pratley, 2020; Mastrototaro and Roden, 2021), sin embargo, estos tratamientos pueden tener efectos secundarios y ser costosos, lo que limita su accesibilidad, especialmente en países de regiones tropicales (Huang *et al.*, 2022). Por lo tanto, es necesario explorar nuevas alternativas terapéuticas como las terapias fitofarmacológicas, que sean más accesibles y tengan un perfil de efectos secundarios más favorable.

La fitofarmacología es un campo emergente que se centra en el estudio de las biomoléculas presentes en las plantas, las cuales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas, incluida la DM2 (Chaki *et al.*, 2022). Las plantas poseen mecanismos de acción como la inhibición de la α -glucosidasa y la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), el aumento de la expresión de GLUT-4 y PPAR, y la actividad antioxidante (Song *et al.*, 2021).

La planta *Pseudelephantopus spicatus* es una hierba perenne que se encuentra en la región amazónica, posee rizomas y un tallo estriado, y sus hojas son de forma ovada a lanceolada, alternas y pecioladas. Las especies relacionadas con el *P. spicatus* contienen una amplia variedad de compuestos beneficiosos, como beta carotenos, xantofilas, clorofilas, vitaminas C y D, vitaminas del complejo B, colina, hierro y silicio (Baca and Ramirez, 2019). Esta planta ha demostrado tener propiedades terapéuticas, incluyendo ser cicatrizante, antiinflamatoria y útil en el tratamiento de mordeduras de serpiente y se ha comprobado que tiene propiedades antifúngicas (Pumallanqui and Salazar, 2021). Se le atribuyen propiedades hipoglucemiantes de manera empírica en regiones tropicales con acceso limitado a terapias convencionales, sin embargo su efecto a nivel experimental aún no ha sido probado. Por lo anterior, en el presente estudio se busca analizar el efecto del extracto acuoso de *P. spicatus* sobre los niveles de glucemia en un modelo de rata Wistar, como terapia alternativa para el tratamiento de la DM2.

MÉTODO

Recolección e identificación de muestras vegetales

Plantas conocidas como Amargón procedentes del departamento de la Guajira (Colombia) fueron identificadas taxonomicamente por el herbario de la Universidad de Antioquia de Medellín (Colombia) como *Pseudoelephantopus spicatus* HUA166133. El material vegetal de esta especie se lavó con agua destilada y luego fueron secadas a temperatura ambiente. Posteriormente, el material seco fue triturado en un molino VEVOR, con tamiz número 3, obteniendo un producto pulverizado. Finalmente, el material obtenido se almacenó en un frascos de boca ancha evitando su exposición a la luz solar. Los valores de dilución se establecieron de 30 a 50 g de planta fresca/L (250 mL/día) y de 10 a 20 g de planta seca/L de agua (200 mL/día).

Análisis fitoquímico

La identificación de los compuestos bioactivos o metabolitos secundarios presentes en *P. spicatus*, se realizó mediante pruebas químicas. La prueba de alcaloides se realizó utilizando reactivos de Wagner, Dragendorff y Mayer (Kancherla *et al.*, 2019). Las moléculas cardiotónicas y acetogeninas se ensayaron mediante el reactivo de Keede, el reactivo de Baljet, el reactivo de Salkowaki, la reacción de Liebermann-Buchar y la reacción de Ke-

ller Kiliani (Araújo *et al.*, 2013). La presencia de aldehídos y centonas se midió mediante la reacción fosfomolibdica (Lo y Chu, 1944). Las quinonas se midieron mediante el azul de metileno y el acetato de magnesio (Lamdino *et al.*, 2022); los ésteres mediante nitroprusiato de sodio-hidróxido de sodio; los flavonoides mediante la prueba de Shinoda y las antocianinas mediante la reacción ácida (Jain *et al.*, 2006). Los taninos, las aminas aromáticas y las triptaminas se hicieron reaccionar con cloruro férrico (Haida *et al.*, 2021), las saponinas por la prueba de la espuma (Góral and Wojciechowski, 2020) y las cumarinas volátiles por la prueba de la gota (López-Castillo *et al.*, 2013).

Modelo Experimental

Los experimentos se realizaron con ratas Wistar, machos sanos, procedentes del Instituto Nacional de Salud de Bogotá (Colombia). Estos ejemplares se mantuvieron bajo condiciones controladas, con ciclos de luz/oscuridad de 12/12 horas, a una temperatura entre 18 y 21 °C. Así mismo, tuvieron acceso a agua y comida durante los periodos no experimentales. Durante la adaptación, se realizó un control del peso a las ratas, entre los días 0, 2, 7, 14, 21 y 28, aquellas que alcanzaron un peso entre 200 y 250 g, fueron seleccionadas para los tratamientos experimentales, estos mismo se realizaron entre los días 1, 5 y 21. Las ratas fueron clasificadas en cinco grupos experimentales, con cinco ejemplares para cada grupo (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de Grupos experimentales.

Grupo experimental	Tratamiento (mg/kg)	n
Grupo Control (GC)	Solución salina	5
Ratas diabéticas inducidas con alloxan (DR)	Alloxan (120)	5
Ratas diabéticas inducidas con metformina (DR+M)	Alloxan (120) + metformina (500)	5
Ratas diabéticas tratadas con extracto de <i>P. spicatus</i> (DR+PS250)	Alloxan (120) + extracto de <i>P. spicatus</i> (250)	5
Ratas diabéticas tratadas con extracto de <i>P. spicatus</i> (DR+PS500)	Alloxan (120) + extracto de <i>P. spicatus</i> 500)	5

Para la inducción de DM2 en ratas se utilizó alloxan (monohidrato de alloxan, Ref A7413, Merck, Darmstadt, Alemania) por vía intraperitoneal (Ravi *et al.*, 2012). Los tratamientos experimentales: solución salina, metformina (GENFAR, Cali, Colombia) (Asdaq *et al.*, 2021) y extracto acuoso de *P. spicatus* fueron inducidos por vía oral. La determinación y concentración de la glucosa en sangre se realizó tomando muestras en la vena caudal a las 0, 1, 2, 6 y 24 horas después del tratamiento, mediante el método enzimático de glucosa/oxidasa utilizada en glucómetros comerciales GlucoQuick G30a, DIABETRICS (Barranquilla, Colombia).

Para la evaluación de la inducción de la DM2 se tomaron muestras iniciales de glucosa en sangre. Una vez completada la fase de adaptación, se administró alloxan por vía intraperitoneal a razón de 120 mg/kg antes de la suspensión de la alimentación durante 18 horas. Se administraron 4 cm³ de dextrosa oral al 10 % cada hora; después de 6 horas de la administración de alloxan para prevenir la aparición de hipoglucemia, como posible respuesta a la liberación masiva de insulina secundaria a la lesión insular.

En una cohorte de ratas n=25, se validaron los datos utilizando una cinética de 0, 1, 2, 6 y 24 horas sobre el efecto del tratamiento agudo al que se sometieron las ratas los días 1, 5 y 21.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media ± SEM. La significación estadística ($p < 0,05$) de los grupos experimentales se evaluó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) no paramétrico de una vía tras todas las comparaciones por pares mediante la prueba de Neuman-Keuls. El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism V.5 (San Diego, CA, EE. UU.).

Aspectos éticos

Los experimentos con animales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena (Facultad de Medicina), con el código de resolución 01842 de 2019. Antes de los experimentos, las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de ketamina/xilazina y luego sacrificadas por dislocación cervical.

RESULTADOS

Los resultados fitoquímicos mostraron un contenido abundante de aldehídos y cetonas, aminas aromáticas y triptaminas, flavonoides y taninos, y poca presencia de compuestos cardiotónicos y acetogeninas. No se detectaron ésteres, quinonas, saponinas ni cumarinas volátiles (cuadro 2). Los compuestos identificados están relacionados con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y reguladoras de la función endotelial (Saleh *et al.*, 2021).

Cuadro 2. Análisis fitoquímico preliminar de extractos de *P. spicatus*.

Compuesto	Prueba de caracterización	Observación	Resultado (*)
Alcaloides	Dragendorff	No presentó cambios	-
	Mayer	No presentó cambios	-
	Wagner	No presentó cambios	-
Cardiotónicos Acetogeninas	Baljet	No presentó cambios	-
	Kedde	No presentó cambios	-
	Salkowaki	No presentó cambios	-
	Keller-Kiliani	No presentó cambios	-
	Rx. Liebermann- Buchard	Rojizo	+
Aldehídos y cetonas	2,4-dinitrophenylhydrazina	Amarillo-naranja	+++
	Ácido Phosphomolibdico	Azul	+++
Aminas aromáticas y triptaminas	Cloruro férrico/ferrocianuro de potasio	Manchas azules	+++
	Vainillina/hidróxido de potasio	Fluorescencia amarilla clara	++
Ester	Legal test	Manchas amarillas	-
Quinonas	Reduced methylene blue	No presentó cambios	-
	Magnesium acetate	No presentó cambios	-
Flavonoides	Shinoda test	No presentó cambios	+
	Leucoantocianins test	No presentó cambios	++
Taninos	Reactivo de cloruro de gelatina	Precipitate formation	+++
	Cloruro férrico Rx	Precipitate formation	+++
Saponinas	Foam test	No presentó cambios	-
Cumarinas volátiles	Prueba de caída	No presentó cambios	-

(+++) **Abundante; (++) Moderado; (+) Leve; (-) Ausencia.**

En otros estudios realizados con extractos de *P. spicatus* se han identificado biomoléculas como esteroides y/o triterpenoides, flavonoides, alcaloides, glicósidos y compuestos fenólicos, los cuales pueden estar confiriéndoles las capacidades funcionales a la planta (Baca and Ramirez, 2019), como puede ser el efecto hipoglucemiante.

Inducción y control de la diabetes

Las ratas tuvieron un peso de 280 g y sus valores basales de glicemia inicial antes de la inducción fueron $93,4 \pm 8,23$ mg/dL. El suministro de alloxan provocó una reducción de peso en los ejemplares oscilando entre 100 g para luego subir a los 290 g que tenían en estado basal (figura 1A). Así mismo, se obtuvieron valores hiperglicémicos mayores a los 280 mg/dL (figura 1B), manteniéndose elevados incluso después de 28 días.

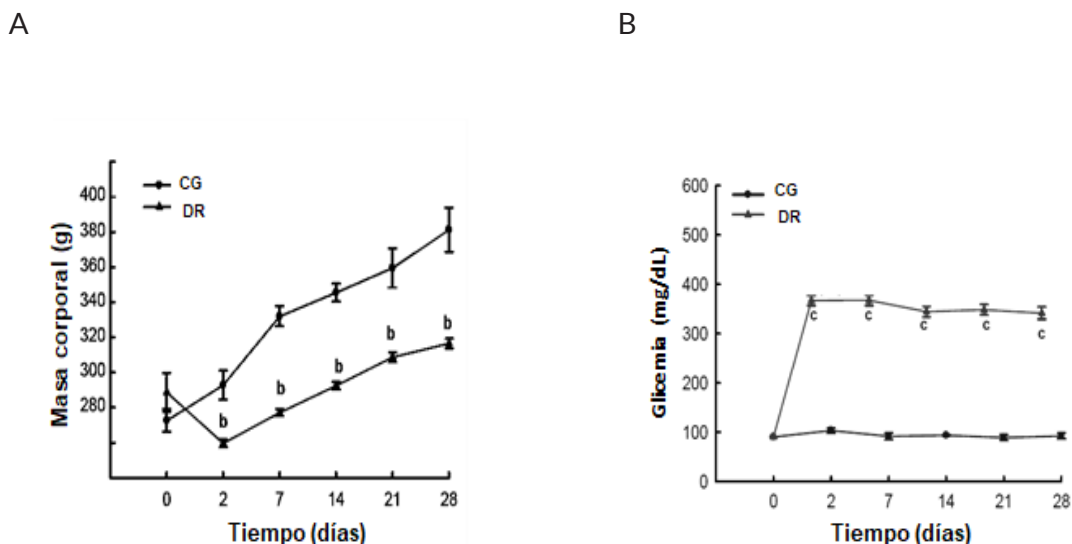


Figura 1. Esta figura debe tener un nombre inicial antes de empezar con la descripción. A. Control de masa corporal en ratas. B. Inducción de hiperglicemia en ratas durante 28 días, n=10; CG: Grupo control, n=5; DR: Ratas diabéticas, n=5. Las letras diferentes representan una diferencia estadística significativa.

Efecto del tratamiento con *P. spicatus* en ratas inducidas por la diabetes

Los tratamientos se aplicaron durante 1, 5 y 21 días, donde se evaluó la diferencia en el efecto de los tratamientos sobre los niveles de glucosa en sangre (figura 2). Como era de esperar, el GC mantuvo los niveles de glucosa en niveles normales entre los tres días de aplicación, cuyos valores deben estar entre 70 y 110 mg/dL (Figuroa *et al.*, 2016), mientras que el grupo DR reportó niveles de glucosa por encima de 200 mg/dL, sin ninguna diferencia entre los días de aplicación del tratamiento. Por el contrario, el grupo DR+M presentó diferencias ($p < 0,05$) entre los días 1 y 5 frente a los 21 días. Asimismo, la aplicación del extracto con *P. spicatus* también mostró diferencias entre los días de tratamiento, reportando una reducción de la glucosa en sangre el día 21 para ambas dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg.

La presencia de compuesto fenólicos en el extracto de *P. spicatus spicatus* podría ser la causa de la disminución de glucemia, ya que un estudio realizado por Arroyo *et al.* (2009) afirman que un tipo de glicósido de flavona demostró actividad hipoglucemiante, así como otros compuestos bioactivos identificados en el extracto como los flavonoides. Estudios mostraron que los flavonoides tienen resultados positivos en el control del nivel de glucosa en sangre en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina y previenen aún más las complicaciones de la diabetes. Se cree que el futuro desarrollo de fármacos basados en flavonoides proporcionará efectos significativos sobre la diabetes mellitus y las complicaciones de esta enfermedad (Yen *et al.*, 2021).

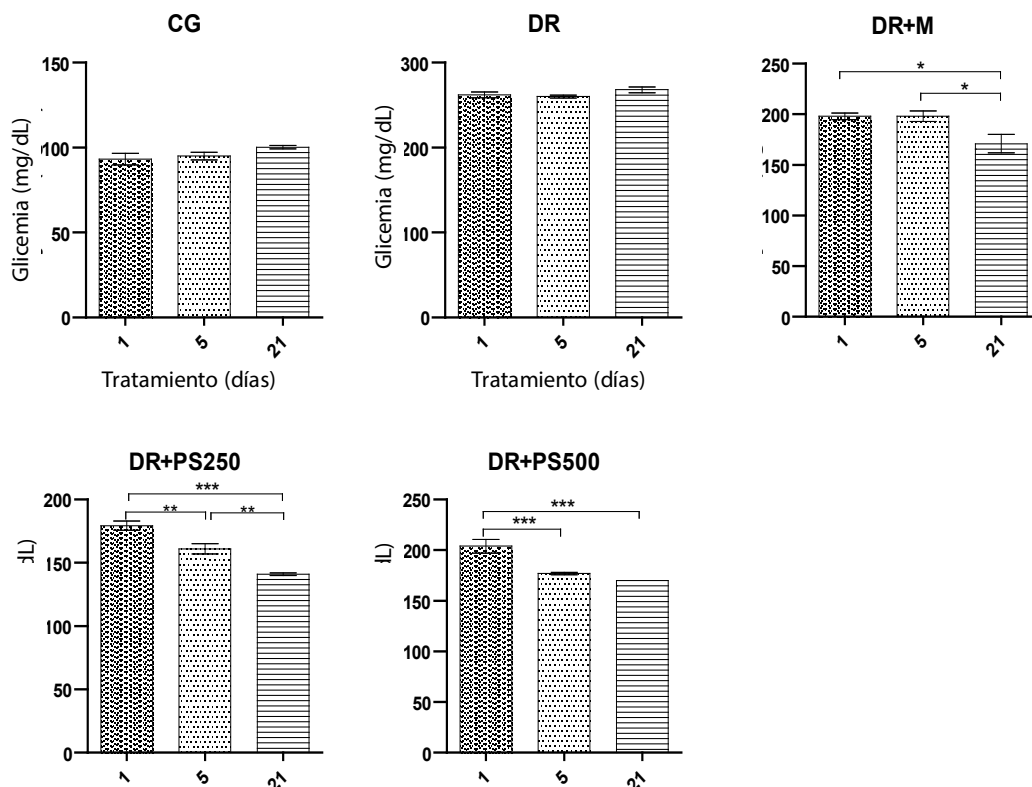


Figura 2. Análisis de la glicemia en ratas sobre la aplicación del tratamiento en los días 1, 5 y 21. Los datos representan la media y la desviación estándar, analizados mediante ANOVA de una vía utilizando el test de Newman-Keuls. $p \leq 0,005$ se considera estadísticamente significativo. Grupo Control (CG), Ratas diabéticas inducidas con alloxan (DR), Ratas diabéticas inducidas con metformina (DR+M), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS + 250), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS + 500).

La literatura reporta estudios recientes con el uso de plantas con resultados efectivos con efectos hipoglucémicos, tanto en modelos animales como humanos, que se refieren a plantas como la *Curcuma longa*, cuya molécula bioactiva, la curcumina, tiene diferentes efectos farmacológicos y biológicos que han sido descritos tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* (Machado *et al.*, 2022). En cuanto a su efecto hipoglucemiante, se demostró que en modelos animales, el extracto de curcumina inhibe el desarrollo de la diabetes, evita la muerte de las células β y disminuye la resistencia a la insulina cuando se aplica a una dosis de 30-90 mg/kg en ratas (Pivari *et al.*, 2019)

Otra variedad de planta que demuestra un efecto sobre la DM2 es la canela, *Cinnamomum zeylanicum*, cuya investigación realizada en humanos, en dosis de 500 mg/kg 2 veces al día durante 3 meses disminuyó los índices glucémicos y lipídicos (Zare *et al.*, 2019), esta dosis es similar a la reportada por los resultados de este estudio, aunque es importante mencionar que nuestro estudio es evaluado en un modelo de rata y que se generó un efecto antidiabético en 250 mg/kg y en un tiempo menor a un mes.

Otro estudio similar que evalúa el efecto sobre la DM2 a través de la inducción de un tratamiento herbal es el de *Trigonella foenum-graecum* realizado en pacientes diabéticos con una dosis de 25 g, 2 veces al día durante un mes, demostrando la supresión de los niveles de glucosa y lípidos (Geberemeskel *et al.*, 2019).

También se evaluó el efecto entre los grupos experimentales en cada uno de los días de aplicación de las distintas dosis. Los resultados reportados en la figura 3 muestran que en el día 1, los extractos de *P. spicatus* producen un efecto hipoglucémico en las ratas diabéticas, tanto el extracto de 250 g como el de 500 g reportan diferencias significativas con las ratas control y diabéticas; cabe destacar que la dosis de 500 mg/kg no presenta diferencias

con las ratas tratadas con metformina. En el grupo de inducción al tratamiento de 5 días, los resultados muestran que hay diferencias entre todos los grupos experimentales, mientras que, a los 21 días, los resultados son similares al día 1, donde no hay diferencias entre los extractos de *P. spicatus*.

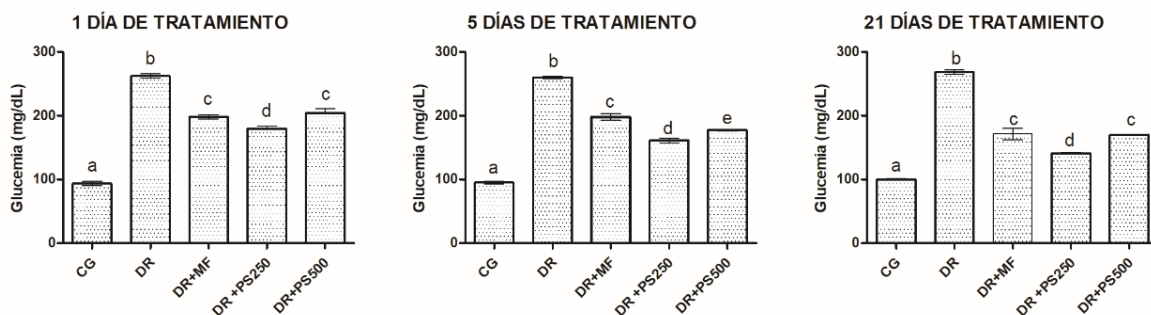


Figura 3. Análisis de la glicemia en ratas en los diferentes días de tratamiento vs grupos experimentales n=25; 5. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía utilizando la prueba de Newman-Keuls, Letras diferentes significan diferencias significativas. Grupo Control (CG), Ratas diabéticas inducidas con alloxan (DR), Ratas diabéticas inducidas con metformina (DR+M), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS + 250), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS + 500).

Cinética

La figura 4-A muestra la cinética de los efectos del tratamiento cuando se aplica durante 1 día. Los resultados muestran que no hubo diferencias en los niveles de glucosa entre los distintos tiempos para CG y DR+M, mientras que en el caso de DR se produjo una disminución de la glucosa luego de 1 y 2 horas, para luego alcanzar valores constantes por encima de los 30 mg/dL a las 6 horas. En el caso de las ratas tratadas con *P. spicatus*, mostraron una reducción de la glucosa después de 6 horas, asimismo, se puede observar que el efecto agudo entre los grupos interrelacionados, a excepción de las dosis de los extractos que no tuvo diferencias significativas (figura 4-B).

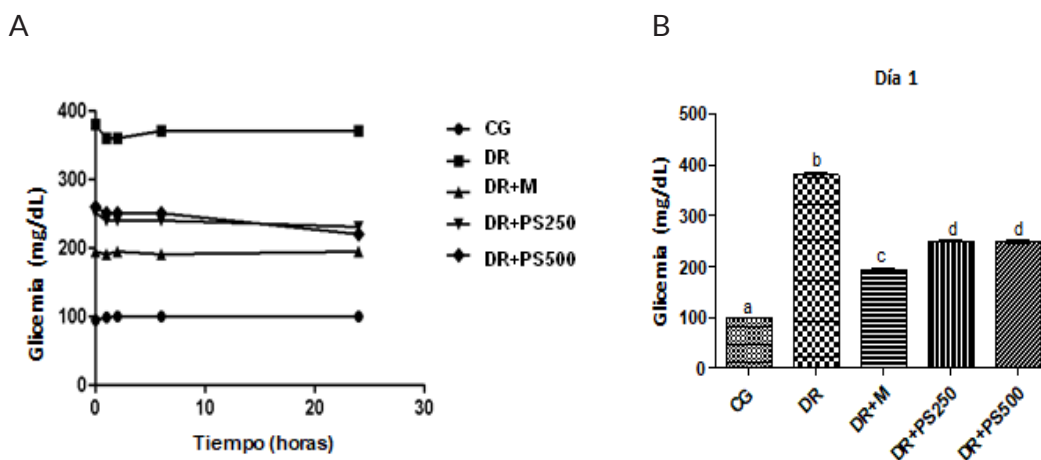


Figura 4. Efecto agudo entre los grupos de tratamiento aplicados durante 1 día. A. Cinética (0, 1, 2, 6 y 24 horas) B. Análisis de los niveles de glucosa en sangre entre los grupos experimentales. Letras diferentes significan diferencias significativas. Grupo Control (CG), Ratas diabéticas inducidas con alloxan (DR), Ratas diabéticas inducidas con metformina (DR+M), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS + 250), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS + 500).

La figura 5-A muestra los efectos de la cinética sobre el tratamiento aplicado durante 5 días. El GC y el DR+M no mostraron diferencias en el índice glucémico a diferentes tiempos, el DR+M muestra un ligero aumento a las 6 horas, para alcanzar de nuevo el mismo nivel basal. Los tratamientos con PS disminuyen los niveles de glucosa a medida que avanza el número de horas, siendo el *P. spicatus* + 250 el tratamiento que muestra los niveles de glucosa más bajos. En la figura 5-B, se muestra que la administración de metformina a 500 mg/kg provocó una reducción significativa de los niveles de glucosa, que se correlaciona con la relación farmacocinética/farmacodinámica de esta sustancia (-46 mg/dL) $p < 0,001$. Asimismo, la administración regular por vía oral e intraperitoneal del extracto acuoso de PS a la dosis de 250 mg/kg redujo significativamente los niveles basales de glucosa en sangre de las ratas diabéticas y no se evidenció ninguna elevación de la glucosa en sangre por encima de los niveles basales previos $p < 0,001$. La aplicación del extracto a 500 mg/kg mostró un efecto similar al esperado a la mitad de la dosis, especialmente en el tratamiento crónico, en el que se refleja que no hubo diferencias en comparación con la dosis aplicada durante un día, ya que también hubo diferencias entre los grupos experimentales, excepto entre los tratamientos *P. spicatus* + 250 y *P. spicatus* + 500.

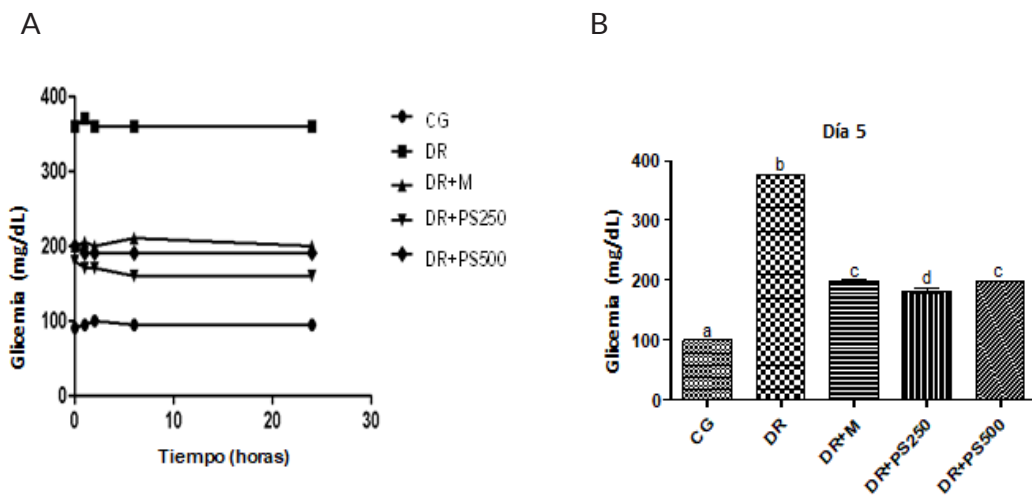


Figura 5. Efecto agudo entre los grupos de tratamiento aplicados durante 5 días. A. Cinética (0, 1, 2, 6 y 24 horas) B. Análisis de los niveles de glucosa en sangre entre los grupos experimentales. .Letra diferentes significan diferencias significativas. Grupo Control (CG), Ratas diabéticas inducidas con alloxan (DR), Ratas diabéticas inducidas con metformina (DR+M), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS250), Ratas diabéticas tratadas con extracto de *P. spicatus* (DR+PS500).

La figura 6-A muestra el efecto tras 21 días de tratamiento. El GC mantiene sus niveles de glucosa en sangre constantes en el tiempo y el RD muestra una disminución de los niveles de glucosa en sangre respecto a los niveles basales. Asimismo, los grupos tratados con metformina y PS disminuyen los niveles de glucosa en sangre con respecto a los niveles basales, siendo el RD+M el tratamiento con el valor más bajo de glucosa en sangre en 24 horas. La figura 6-B muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la RD+M y las dos dosis del extracto acuoso de PS, y tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg del extracto. Este concepto puede darnos claridad sobre el posible mecanismo farmacodinámico de esta planta.

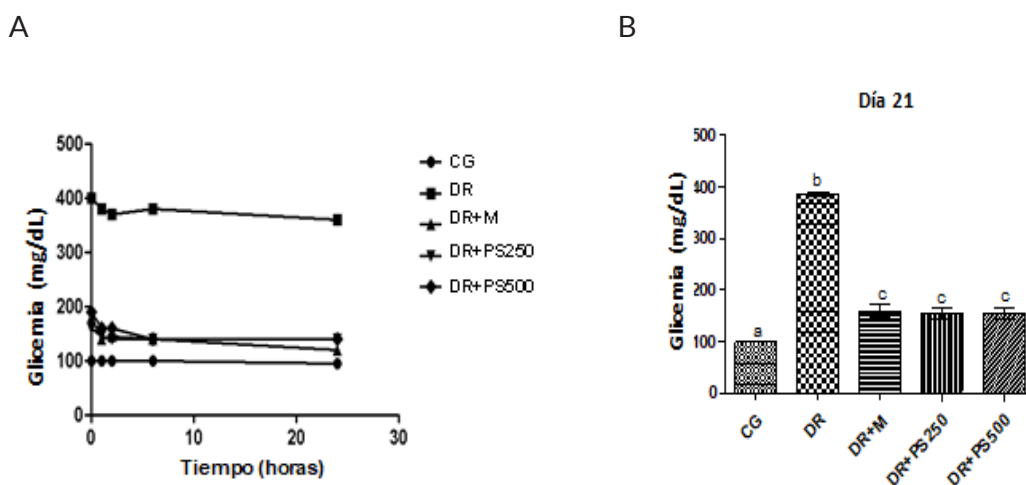


Figura 6. Efecto agudo entre los grupos de tratamiento aplicados durante 21 días. A. Cinética (0, 1, 2, 6 y 24 horas) B. Análisis de los niveles de glucosa en sangre entre los grupos experimentales.

Los resultados demuestran la eficacia del uso de *P. spicatus* en dosis de 250 y 500 mg/kg en ratas macho Wistar con diabetes mellitus, cuando se compara con el grupo control. Ambas dosis tuvieron su acción a partir de la primera hora, con una respuesta hipoglucemiante sostenidas hasta incluso después de 6 horas.

Actualmente, la metformina, obtenida de *Galega officinalis* y el oligosacárido acarbosa, producido por la fermentación de *Actinoplanes utahensi*, son fármacos antidiabéticos de origen natural (Chinsembu, 2019), cuyo efecto fue comprobado en esta investigación y que no presentó diferencias con la *P. spicatus* con la inducción de 21 días de tratamiento.

En cuanto a los estudios realizados en *P. spicatus*, históricamente son los países de la región de Oriente Medio que han utilizado las hierbas medicinales para tratar diferentes enfermedades, entre ellas la diabetes, incluyendo plantas de las familias de las Asteraceae a las que pertenece la *P. spicatus* (Abu-Odeh y Talib, 2021).

Abu-Odeh y Talib (2021), analizaron el efecto de las plantas con actividad antidiabética, con un estimado de 250.000 plantas, dentro de las cuales menos de 2.500 han sido estudiadas para determinar su eficacia farmacológica contra la diabetes (Geberemeskel *et al.* 2019), debido a la falta de seguridad y farmacocinética en los estudios. Según lo anterior, el principal problema de este tipo de estudios es la falta de análisis farmacocinéticos que permitan ver la viabilidad del producto para su uso farmacéutico.

Los estudios realizados sobre los efectos biológicos de la *P. spicatus* están poco caracterizados y algunos son de carácter ancestral. Por otro lado, hay que tener en cuenta la molécula activa presente en las plantas, que otorga el efecto biológico para tratar la DM2: la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, terpenoides y cumarinas es la responsable del carácter antidiabético de las plantas medicinales. Los principios activos derivados de las plantas funcionan a través de muchos mecanismos antidiabéticos, que incluyen la inhibición de las actividades de la α -glucosidasa, la α -amilasa y la proteína tirosina fosfatasa 1B (Kumar *et al.*, 2021).

En general, el presente estudio puede servir para demostrar los efectos de la *P. spicatus*, debido a sus compuestos bioactivos, aunque sería necesario identificar exactamente qué molécula causa el efecto hipoglucémico. También, se demostró que el extracto acuoso de *P. spicatus* a 250 y 500 mg/kg logró una reducción significativa de los niveles de glicemia en sangre en comparación con las ratas diabéticas tratadas y no tratadas, pero estos datos deberían ser llevados a cohortes animales de mayor tamaño muestral, así como su validación en hembras, y lo más importante, realizar estudios extrapolables en humanos, teniendo en cuenta la necesidad de abordar nuevas terapias para contrarrestar la DM2.

CONCLUSIONES

El extracto de *P. spicatus* en dosis de 250 y 500 mg/kg tuvo un efecto hipoglucémico similar al tratamiento con metformina. Con ambos tratamientos se logró una reducción significativa de los niveles de glicemia en sangre de las ratas macho, por lo tanto, es necesario avanzar en más estudios que demuestren la molécula bioactiva presente en la *P. spicatus*, causante del efecto antidiabético, así como el efecto sobre las biomoléculas implicadas en el metabolismo de los glúcidos.

REFERENCIAS

- ABU-ODEH, ALAA M.; WAMIDH. TALIB. Middle East Medicinal Plants in the Treatment of Diabetes: A Review. *Molecules*, v. 26, n. 3, 2021, p. 740-742.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES26030742>.
- ARAÚJO, LARISSA; SILVA, SARAH L.; GALVÃO, MARCOS; FERREIRA, MAGDA; ARAÚJO, EVANI; RANDAU, KARINA; SOARES, LUIZ. Total Phytosterol Content in Drug Materials and Extracts from Roots of *Acanthospermum Hispidum* by UV-VIS Spectrophotometry. *Revista Brasileira de Farmacogenia*, v. 23, 2013, p. 736-742.
- ASDAQ, SYED-MOHAMMED-BASHEERUDDIN; LOKARAJA, ABDULHAKHEEM; ALAMRI, WALAA; ALSANIE, MAJID-ALHOMRANI; ABDULRAHMAN, HADI-ALMUTIRI; SREEHARSHA, NAGARAJA; MOHD, IMRAN. Potential Interaction of Fresh Garlic with Metformin during Ischemia-Reperfusion Induced Cardiac Injury in Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 4, 2021, 9739089.
<https://doi.org/10.1155/2021/9739089>.
- BACA, GERALDINDE; RAMÍREZ, MAYCI. Efecto cicatrizante del gel a base del extracto etanólico de las hojas *Pseudoelephantopus spicatus* (matapasto) en ratones albinos. Tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico, 2019. <http://209.45.52.21/bitstream/handle/unid/45/9%20Baca%20Flores%20y%20Ramirez%20Nu%c3%b1ez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- BARBER, THOMAS; STEFAN-KABISCH, HARPAL; RANDEVA, ANDREAS-PFEIFFER; MARTIN, WEICKERT. Implications of Resveratrol in Obesity and Insulin Resistance: A State-of-the-Art Review *Nutrients* 2022, v. 14, n. 14, 2022, p.2870.
<https://doi.org/10.3390/NU14142870>.
- BECKER, OLIVIA; GONSOROWSKI, AVA; SCHMIESING, CASANDRA. An Assessment of Surgical Weight Management Compared to Pharmacological Therapies for Treatment of Type 2 Diabetes. *Northwestern Review*, v. 1, 2023, p. 44-51.
<https://doi.org/researchprojects2023/44/>.
- CHAKI, RITUPARNA; NILANJAN, GHOSH; SUBHASH C., MANDAL. Phytopharmacology of Herbal Biomolecules. *Herbal Biomolecules in Healthcare Applications*, v. 1, 2022, p. 101-19.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85852-6.00026-3>.
- CHINSEMBU, KAZHILA C. Diabetes Mellitus and Nature's Pharmacy of Putative Antidiabetic Plants. *Journal of Herbal Medicine* v. 15, 2019, 100230.
<https://doi.org/10.1016/J.HERMED.2018.09.001>.
<https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2165>.
- FIGUEROA, MARÍA DEL CONSUELO; RIVERA, MÓNICA; SOSA, ERIK; SAAVEDRA, FRANCISCO; MEJÍA, RICARDO. Perfil glicémico durante el ayuno en ratas macho-Wistar con diabetes tipo 2. *Revista del Hospital Juárez de México*, v. 83, 2016, p.23-30
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68728>.
- GEBEREMESKEL, GENET-ALEM; YARED, GODEFA-DEBEBE; NIGISTY, ABRAHA-NGUSE. Antidiabetic Effect of Fenugreek Seed Powder Solution (*Trigonella Foenum-Graecum* L.) on Hyperlipidemia in Diabetic Patients. *Journal of Diabetes Research*. v. 5, 2019, 8507453.
<https://doi.org/10.1155/2019/8507453>.

- GILBERT, MATTHEW P.; RICHARD, PRATLEY. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 2020, p. 178.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00178>.
- GÓRAL, ILONA; KAMIL, WOJCIECHOWSKI. Surface Activity and Foaming Properties of Saponin-Rich Plants Extracts. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 279, 2020, 102145.
<https://doi.org/10.1016/J.CIS.2020.102145>.
- HAIDA, SARA; BAKKOUCHE, KALTOUM; KRIBII, ABDELAZIZ; KRIBII, ABDELAHIM. Chemical Composition of Essential Oil, Phenolic Compounds Content, and Antioxidant Activity of *Cistus monspeliensis* from Northern Morocco. *Biochemistry research international*, v. 2021, 6669877.
<https://doi.org/10.1155/2021/666987>.
- HUANG, ZI-RUI; LI-YUAN, ZHAO; FU-RONG, ZHU; YUN, LIU; JIAN-YONG, XIAO; ZHI-CHAO, CHEN; XU, CONG; YING, HUANG; BIN, LIU. Anti-Diabetic Effects of Ethanol Extract from Sanghuangporous *Vaninii* in High-Fat/Sucrose Diet and Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Modulating Gut Microbiota. *Foods*, v. 11, n. 7, 2022, p. 974.
<https://doi.org/10.3390/FOODS11070974/S1>.
- JAIN, SINGHAL. Comparative Study of Ethanol Extract of Leaves of *Tephrosia Purpurea Pers* and the Flavonoid Isolated for Hepatoprotective Activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* v. 68, n. 6, 2006, p. 740.
<https://doi.org/10.4103/0250-474X.31006>.
- KANCHERLA, NAGARAJU; DHAKSHINAMOOTHY, ANUSHA; CHITRA, K; KOMARAM, RABI. Preliminary Analysis of Phytoconstituents and Evaluation of Anthelmintic Property of *Cayratia auriculata* (In Vitro). *Maedica*, v14, n4, 2019, p. 350–356.
<https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.4.350>
- KUMAR, SHUBHAM; ANU, MITTAL; DINESH, BABU; AMIT, MITTAL. Herbal Medicines for Diabetes Management and Its Secondary Complications. *Current Diabetes Reviews*, v. 17, n. 4, 2021, p. 437–456.
<https://doi.org/10.2174/1573399816666201103143225>.
- LANDINO, LISA; SHUCKROW, ZACHARY; MOONEY, ALEXANDER; LAUDERBACK, CLARE; LORENZI, KRIESTEN. Photo-oxidation and Photoreduction of Catechols by Chlorophyll Metabolites and Methylene Blue. *Chemical Research in Toxicology*, v. 35, n. 35, 2022, p.1851-1862.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00142>
- LO, CHIEN-PEN; LUCY, JU; YUNG, CHU. Qualitative Study of Color Reaction of Phosphomolybdic Acid. *Industrial and Engineering Chemistry - Analytical Edition*, v. 16, n. 10, 1944, p. 637.
https://doi.org/10.1021/I560134A016/ASSET/I560134A016.FP.PNG_V03.
- LÓPEZ-CASTILLO, NÉSTOR; ROJAS-RODRÍGUEZ, ALMA D.; PORTA, BRENDA M.; CRUZ-GÓMEZ, JAVIER. Process for the Obtention of Coumaric Acid from Coumarin: Analysis of the Reaction Conditions. *Advances in Chemical Engineering and Science*, v. 2013, n. 03, 2013, p. 195–201.
<https://doi.org/10.4236/ACES.2013.33025>.
- MA-QUANTAO, YAQI-LI; PENGFEI-LI, MIN-WANG; JINGKANG-WANG, ZIYAN-TANG; TING-WANG, LINGLONG-LUO; CHUNGUO, WANG; BAOSHENG, ZHAO. Research Progress in the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Intestinal Flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 117, 2019, p. 1243-1246
<https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2019.109138>.
- MACHADO, DOUGLAS; OLIVEIRA, ELOIZA; SILVA-VENTURA, SARA; FERNANDES VATTIMO, FATIMA. The Effect of Curcumin on Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats. *Nutrients*, v. 14, n. 14, 2022, p. 2798.
<https://doi.org/10.3390/NU14142798>.
- MASTROTOTARO, LUCIA; RODEN, MICHAEL. Insulin Resistance and Insulin Sensitizing Agents. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 125, 2021, 154892
<https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2021.154892>.
- PIVARI, FRANCESCA; MINGIONE, ALESSANDRA; BRASACCHIO, CATERINA; SOLDATI, LAURA. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*, v. 11, n. 8, 2019, p. 1837.
<https://doi.org/10.3390/NU11081837>.

- PRZYBYŁEK, MACIEJ. Application 2D Descriptors and Artificial Neural Networks for Beta-Glucosidase Inhibitors Screening. *Molecules*, v. 25, n. 24, 2020, p. 5942.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245942>.
- PUMALLANQUI, MAY LEE. SALAZAR, STEFANIA. Efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de *Pseudelephantopus spicatus* (mata pasto) en ratas albinas. Tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico. 2021. <https://repositorio.uma.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12970/499/EFFECTO%20ANTIULCEROSO%20DEL%20EXTRACTO%20ETAN%20c3%93LICO%20DE%20LAS%20HOJAS%20DE%20Pseudelephantopus%20spicatus%20%28Mata%20pasto%29%20EN%20RATAS%20ALBINAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- RAVI, BINDHU. Evaluation of Antidiabetic Potential of Oyster Mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in Alloxan-Induced Diabetic Mice, v. 35, n. 1, 2012, p. 101-109.
<https://doi.org/10.3109/08923973.2012.710635>.
- SALEH, HAIDY; YOUSEF, MOHAMED; ABDELNASER, ANWAR. The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF-kB-Mediated Inflammation. *Frontiers in Immunology*, v.12, 2021, p. 606069.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606069>
- SONG, QINGHE; LIU, JUNJUN; DONG, LIYUAN; WANG, XIAOLEI; ZHANG, XIANDANG. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v 140, 2021, p.111750.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111750>.
- XU, SUYUN; YANPING, WANG; JINJU, WANG; WEITAO, GENG. Kombucha Reduces Hyperglycemia in Type 2 Diabetes of Mice by Regulating Gut Microbiota and Its Metabolites. *Foods*, v. 11, n. 5, 2022, p. 754.
<https://doi.org/10.3390/FOODS11050754>.
- YEN, FOO; SHU-QIN, CHAN; TAN-SHI-XUAN, SHARRYL; JIA-YING, PUAH; YI-LE, HONG; DARMARAJAN, THIVIYA; GUNASEKARAN, BASKARAN; SALVAMANI, SHAMALA. Hypoglycemic Effects of Plant Flavonoids: A Review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
<https://doi.org/10.1155/2021/2057333>.
- ZARE, ROGHAYEH; AZADEH, NADJARZADEH; MOHAMMAD-MEHDI, ZARSHENAS; MESBAH, SHAMS, MOJTABA, HEYDARI. Efficacy of Cinnamon in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 2, 2019, p. 549-56.
<https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2018.03.003>.