



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**



**EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL YOGUR PROBIÓTICO CON  
HARINA DE TARWI (LUPINUS MUTABILIS SWEET) EN RATAS  
WISTAR CON DIABETES TIPO 2 INDUCIDOS CON  
ESTREPTOZOTOCINA - PUNO, 2024**

**TESIS**

**PRESENTADA POR:**

**Bach. YENY ROSA HUALPA MAMANI**

**Bach. BETSY MIRIAM GUTIERREZ AGUILAR**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

**LICENCIADA EN NUTRICIÓN HUMANA**

**PUNO – PERÚ**

**2024**



NOMBRE DEL TRABAJO

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL YOGU  
R PROBIÓTICO CON HARINA DE TARWI (  
Lupinus Mutabilis Sweet) EN RATAS W

AUTOR

YENY ROSA HUALPA MAMANI BETSY M  
IRIAM GUTIERREZ AGUILAR

RECUENTO DE PALABRAS

28436 Words

RECUENTO DE CARACTERES

155919 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

134 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.8MB

FECHA DE ENTREGA

Oct 15, 2024 8:01 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Oct 15, 2024 8:03 AM GMT-5

● 16% de similitud general

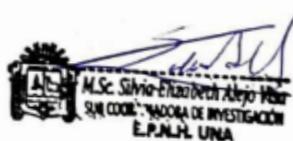
El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 12% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 10% Base de datos de trabajos entregados
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 14 palabras)

  
Dr. WILBER PAREDES UGARTE  
DOCENTE  
E.P. NUTRICIÓN HUMANA  
UNA - PUNO

  
M.Sc. Silvia Elizabeth Alegre Matar  
SU COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN  
E.P.A.L. UNA



## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo en primer lugar, a Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, por concederme la dicha de alcanzar esta meta y guiar mis pasos continuamente durante todos los días.*

*A mis padres, por su amor, apoyo y aliento en todo momento. Gracias por ser mi fuente de inspiración y por enseñarme el valor del esfuerzo, la perseverancia y la pasión por perseguir mis sueños con determinación, virtudes que me han acompañado en este camino. Por su invaluable, presencia que han sido un bálsamo en los momentos más difíciles.*

*A mi hermano, por inculcarme determinación, persistencia y valentía, mostrándome su apoyo incondicional y motivacional, guiándome con sabiduría a lo largo de este viaje académico. Su comprensión ha sido mi fuerza en este camino.*

*A todos ellos, dedico la presente investigación con mucha gratitud por ser mi brújula y mi luz en este viaje de aprendizaje y crecimiento.*

***Yeny Rosa Hualpa Mamani***



## DEDICATORIA

*Con profunda gratitud, dedico esta tesis a Dios, cuya sabiduría y guía han sido el pilar en cada paso de mi vida, y a mis padres, quienes con su apoyo constante han sido fundamentales en este recorrido académico.*

*A Dios, por brindarme la fortaleza necesaria para enfrentar cada desafío, la esperanza en los momentos de incertidumbre, y la inspiración para avanzar con perseverancia.*

*A mis padres, por su valiosa presencia que fue como un mapa que revela caminos ocultos, guiándome con sabiduría a través de los desafíos y abriendo nuevas posibilidades en cada paso.*

*Esta tesis simboliza el cierre de una fase crucial en mi formación como profesional en nutrición humana, llena de retos y aprendizajes. Con ilusión y determinación, me preparo para continuar este camino, comprometida a contribuir al bienestar de la sociedad.*

***Betsy Miriam Gutierrez Aguilar***



## AGRADECIMIENTOS

*Agradecemos a Dios, cuya amorosa guía y bendiciones han sido nuestra luz en este camino académico. Su presencia constante nos ha brindado la fortaleza y el valor necesarios para superar cada obstáculo, llenándonos de inspiración para alcanzar este logro.*

*También agradecemos a la Universidad Nacional del Altiplano, especialmente a la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Nutrición Humana, por la formación profesional recibida.*

*Expresamos nuestra profunda gratitud a nuestro director/asesor de tesis, D.Sc. Wilber Paredes Ugarte, por su invaluable orientación, paciencia y apoyo constante a lo largo de todo el proceso de investigación.*

*Asimismo, queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a los miembros del jurado de tesis. Finalmente, extendemos nuestra gratitud a todas las personas que, de una forma u otra, han contribuido a la realización de esta investigación.*

***Yeny Rosa Hualpa Mamani***  
***Betsy Miriam Gutierrez Aguilar***



# ÍNDICE GENERAL

	Pág.
<b>DEDICATORIA</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	
<b>ÍNDICE GENERAL</b>	
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b>	
<b>ACRÓNIMOS</b>	
<b>RESUMEN .....</b>	<b>14</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO I</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>20</b>
<b>1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>22</b>
1.5.1. Objetivo general.....	22
1.5.2. Objetivos específicos .....	22
<b>CAPÍTULO II</b>	
<b>REVISIÓN DE LITERATURA</b>	
<b>2.1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>23</b>
2.1.1. Antecedentes Internacionales .....	23
2.1.2. Antecedentes Nacionales .....	26



2.1.3. Antecedente Local .....	29
<b>2.2. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>30</b>
2.2.1. Probiótico.....	30
2.2.1.1. Clasificación de los probióticos .....	30
2.2.1.2. Propiedades y beneficios de los probióticos .....	31
2.2.1.3. Incorporación de probióticos en yogur .....	37
2.2.1.4. Yogur natural .....	38
2.2.1.5. Yogur probiótico .....	39
2.2.2. Tarwi (lupinus mutabilis sweet) .....	40
2.2.2.1. Clasificación taxonómica del tarwi.....	40
2.2.2.2. Propiedades y beneficios del tarwi.....	42
2.2.2.3. Derivado del tarwi.....	46
2.2.2.3.1. Harina de tarwi.....	47
2.2.2.3.2. Composición química .....	47
2.2.3. Diabetes .....	48
2.2.3.1. Fisiología del páncreas.....	48
2.2.3.2. Tipos de diabetes.....	55
2.2.3.2.1. Diabetes tipo 1 .....	55
2.2.3.2.2. Diabetes tipo 2 .....	55
2.2.3.2.3. Diabetes experimental.....	62
2.2.4. Ratas wistar.....	64
2.2.4.1. Clasificación taxonómica de las ratas wistar .....	65
2.2.4.2. Características generales .....	65
2.2.4.3. Aspectos reproductivos .....	66
2.2.4.4. Métodos de sujeción.....	66



2.2.4.5. Vías de administración para ratas .....	67
2.2.5. Estreptozotocina.....	69
2.2.5.1. Origen y estructura.....	69
2.2.5.2. Mecanismo de acción.....	70
<b>2.3. MARCO CONCEPTUAL .....</b>	<b>70</b>

### **CAPÍTULO III**

#### **MATERIALES Y MÉTODOS**

<b>3.1. TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>75</b>
<b>3.2. LUGAR DE ESTUDIO.....</b>	<b>75</b>
<b>3.3. POBLACIÓN .....</b>	<b>75</b>
<b>3.4. MUESTRA.....</b>	<b>75</b>
<b>3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....</b>	<b>76</b>
<b>3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>76</b>
<b>3.7. MÉTODOS, TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS .....</b>	<b>77</b>
<b>3.8. DISEÑO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>85</b>
<b>3.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>3.10. DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>86</b>

### **CAPÍTULO IV**

#### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

<b>4.1. FORMULACIÓN Y ELABORACIÓN DEL YOGUR PROBIÓTICO CON HARINA DE TARWI (<i>LUPINUS MUTABILIS SWEET</i>) .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2. EVALUACIÓN DEL PESO Y CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA BASAL, INICIAL, DURANTE Y FINAL EN RATAS WISTAR CON DIABETES TIPO 2.....</b>	<b>88</b>



<b>4.3. EFECTO HIPOGLUCEMIANTE A DIFERENTES DOSIS DE TRATAMIENTO EN RATAS WISTAR CON DIABETES TIPO 2.....</b>	<b>106</b>
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>113</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>114</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>116</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>126</b>

**ÁREA : NUTRICIÓN HUMANA**

**TEMA : TRANSFORMACIÓN E INNOVACIÓN DE RECURSOS**

**ALIMENTARIOS CON FINES NUTRICIONALES Y DE SALUD**

**FECHA DE SUSTENTACIÓN: 16 de octubre del 2024**



## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b> Composición química del yogur de leche entera .....	39
<b>Tabla 2</b> Clasificación taxonómica del tarwi, <i>lupinus mutabilis</i> .....	40
<b>Tabla 3</b> Composición por 100 gramos de harina de tarwi ( <i>lupinus mutabilis sweet</i> )	47
<b>Tabla 4</b> Características organolépticas del yogur probiótico con harina de tarwi .....	87
<b>Tabla 5</b> Pesos promedio de los animales de experimentación de cada grupo en ratas wistar con diabetes tipo 2.....	89
<b>Tabla 6</b> Análisis por ANOVA de la glucosa basal en ratas wistar con diabetes tipo 2 .....	93
<b>Tabla 7</b> Análisis por ANOVA de la glucosa inicial en ratas wistar con diabetes tipo 2 .....	95
<b>Tabla 8</b> Concentraciones de la glucosa (mg/dl) inicial entre grupos por el test de tukey .....	96
<b>Tabla 9</b> Análisis por ANOVA de la glucosa durante el tratamiento en ratas wistar con diabetes tipo 2 .....	99
<b>Tabla 10</b> Concentraciones de la glucosa (mg/dL) durante la administración del tratamiento entre grupos por el test de Tukey .....	100
<b>Tabla 11</b> Análisis por ANOVA de la glucosa final en ratas wistar con diabetes tipo 2 .....	103
<b>Tabla 12</b> Concentraciones de la glucosa (mg/dL) final entre el grupo control y grupos experimentales por el test de Tukey.....	103
<b>Tabla 13</b> Concentración de la glucosa basal, inicial, durante y final en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales.....	106



## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> Fotografía referencial de la rata Wistar macho .....	65
<b>Figura 2</b> Flujograma del proceso de elaboración de yogur probiótico con harina de tarwi .....	80
<b>Figura 3</b> Diseño experimental .....	85
<b>Figura 4</b> Yogur probiótico con harina de tarwi .....	88
<b>Figura 5</b> Pesos promedio de los animales de experimentación de cada grupo en ratas wistar con diabetes tipo 2.....	90
<b>Figura 6</b> Concentración de la glucosa basal en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales .....	94
<b>Figura 7</b> Concentración de la glucosa inicial (post inducción) en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales.....	96
<b>Figura 8</b> Concentración de la glucosa durante el tratamiento en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales.....	100
<b>Figura 9</b> Concentración de la glucosa final en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales .....	104
<b>Figura 10</b> Comparación del efecto hipoglucemiante entre el grupo control y los grupos experimentales .....	108



## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
<b>ANEXO 1.</b> Ficha de adaptación .....	126
<b>ANEXO 2.</b> Ficha de recolección de datos para los niveles de glucosa (Esta ficha se llenó para cada una de las 12 ratas wistar por grupo de investigación).....	127
<b>ANEXO 3.</b> Ficha de recolección de datos para peso corporal. (Esta ficha se llenó para cada una de las 12 ratas wistar por grupo de investigación) .....	128
<b>ANEXO 4.</b> Constancia de aprobación de comité institucional de ética en investigación .....	129
<b>ANEXO 5.</b> Recolección de datos de peso de los animales de experimentación por grupos .....	130
<b>ANEXO 6.</b> Recolección de datos de concentración de glucosa de los animales de experimentación por grupos .....	131
<b>ANEXO 7.</b> Panel fotográfico del yogur probiotico con harina de tarwi .....	132
<b>ANEXO 8.</b> Panel fotográfico de hiperglucemia inducida y administracion de yogur probiotico con harina de tarwi .....	133
<b>ANEXO 9.</b> Declaración jurada de autenticidad de tesis.....	134
<b>ANEXO 10.</b> Declaración jurada de autenticidad de tesis.....	135
<b>ANEXO 11.</b> Autorización para el depósito de tesis en el Repositorio Institucional....	136
<b>ANEXO 12.</b> Autorización para el depósito de tesis en el Repositorio Institucional....	136



## ACRÓNIMOS

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

SM: Síndrome metabólico

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

VLDL: Lipoproteínas de Muy Baja Densidad

HOMA-IR: Modelo de Evaluación Homeostática de Resistencia a la Insulina

IR: Resistencia a la insulina

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados

IGF-1: Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1

mg/dL: Miligramos de azúcar por decilitro

pH: Potencial de Hidrógeno

p: Valor P (significación estadística)

ANOVA: Análisis de Varianza

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

GC: Grupo control

GEI: Grupo Experimental I

GEII: Grupo Experimental II



## RESUMEN

El presente estudio tuvo por objetivo "Determinar el efecto hipoglucemiante del yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis* sweet) en ratas Wistar inducidas a diabetes tipo 2 con estreptozotocina". La metodología utilizada fue de tipo experimental, con una población biológica de 12 ratas macho de 5 meses de edad, distribuidas aleatoriamente en 3 grupos, compuesto por 4 ratas cada uno: un grupo control y dos grupos experimentales. Después de un periodo de aclimatación y acondicionamiento por 7 días, se administró estreptozotocina a una dosis de 50 mg/kg por vía intraperitoneal y se trataron los grupos experimentales con yogur probiótico con harina de tarwi en dosis de 350 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, por vía oral. Se midió la glucosa en diferentes etapas: basal, post-inducción, después de los tratamientos (días 7, 14, 21 y 28). Los resultados mostraron que el grupo tratado con una dosis de 500 mg/kg/día redujo la concentración de glucosa en un 71%, mientras que la de 350 mg/kg/día logró una reducción del 56%, ambos con significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Se concluye que el yogur probiótico con harina de tarwi mostró una actividad hipoglucemiante significativa a una dosis de 500 mg/kg/día y una menor eficiencia a 350 mg/kg/día.

**Palabras Clave:** Diabetes Mellitus Tipo 2, Harina de Tarwi, Hipoglucemiante, Probiótico, Yogur.



## ABSTRACT

The objective of the present study was to "Determine the hypoglycemic effect of probiotic yogurt with Tarwi flour (*Lupinus mutabilis* sweet) in Wistar rats induced to type 2 diabetes with streptozotocin." The methodology used was experimental, with a biological population of 12 5-month-old male rats, randomly distributed into 3 groups, composed of 4 rats each: a control group and two experimental groups. After an acclimatization and conditioning period for 7 days, streptozotocin was administered at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally and the experimental groups were treated with probiotic yogurt with tarwi flour at doses of 350 mg/kg/day and 500 mg/kg/day, orally. Glucose was measured at different stages: baseline, post-induction, after treatments (days 7, 14, 21 and 28). The results showed that the group treated with a dose of 500 mg/kg/day reduced glucose concentration by 71%, while the group treated with 350 mg/kg/day achieved a reduction of 56%, both with statistical significance ( $p < 0.05$ ). It is concluded that probiotic yogurt with tarwi flour showed significant hypoglycemic activity at a dose of 500 mg/kg/day and lower efficiency at 350 mg/kg/day.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Tarwi Flour, Hypoglycemic, Probiotic, Yogurt.



# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica y prevalente que afecta al 6,1 % a nivel global donde el 96 % corresponde a diabetes mellitus tipo 2(DM2) (1). Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre el 30% y 40% de las personas con diabetes en las Américas desconocen su condición, lo que representa un desafío significativo para el sistema de salud pública (2). En el Perú la DM2 constituye la séptima causa de muerte (3). Esta patología se caracteriza por una hiperglucemia persistente, resultante de una combinación de resistencia a la insulina y una disfunción de las células betas pancreáticas (4). Esta condición está asociada con diversas complicaciones, como enfermedades cardiovasculares, neuropatías y nefropatías, que impactan significativamente la calidad de vida de los pacientes (2).

El manejo de la DM2 generalmente incluye cambios en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, en conjunto con terapias farmacológicas (5). Sin embargo, la búsqueda de tratamientos alternativos y complementarios para mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones asociadas es de gran interés en la comunidad científica y médica.

En este contexto, los probióticos han emergido como una intervención potencialmente beneficiosa debido a sus efectos positivos en la salud intestinal y el metabolismo. En particular, han demostrado propiedades que pueden influir favorablemente en el control de la glucosa en sangre (6). Por otro lado, el tarwi (*Lupinus mutabilis Sweet*), es una leguminosa andina rica en proteínas y compuestos bioactivos como globulinas, ha sido objeto de estudios por sus propiedades nutricionales y su efecto hipoglucemiante (7).



Por ello, la presente investigación innova una alternativa coadyuvante para el tratamiento de la diabetes, que tuvo como objetivo determinar el efecto hipoglucemiante del yogur probiótico con harina de tarwi en ratas Wistar inducidas a diabetes tipo 2 mediante estreptozotocina. Para alcanzar este objetivo, se formuló y elaboró el yogur probiótico con harina de tarwi y se midió su efecto hipoglucemiante en el modelo animal mencionado. Este estudio no solo busca aportar evidencia científica sobre los beneficios del yogur probiótico con harina de tarwi en el control de la DM2, sino también explorar alternativas accesibles y naturales para el manejo de esta enfermedad. Sumado a ello, los hallazgos de esta investigación podrían tener implicaciones importantes para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos que mejoren la salud y el bienestar de las personas con DM2.

El presente trabajo está organizado en capítulos; donde en el capítulo I incluye generalidades conteniendo introducción, planteamiento del problema, hipótesis, justificación y objetivos de la investigación; en el capítulo II se encuentra la revisión literaria en el cual se tiene antecedentes, marco teórico y marco conceptual; se describe en el capítulo III los materiales y métodos de la investigación donde se incluye el tipo, lugar, población y muestra del estudio; se plasman en el capítulo IV los resultados y discusión; las conclusiones y recomendaciones se encuentran en el capítulo V; y finalmente en el capítulo VI se enumera las referencias bibliográficas.

## **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1.1. Selección, definición y formulación del problema**

Al día de hoy, se destaca que una de las enfermedades crónicas degenerativas más prevalentes es la diabetes, afectando a más de medio billón de personas en todo el mundo. Según las estimaciones más actualizadas, la tasa de



prevalencia global es del 6,1%, situando a la diabetes dentro de las diez principales razones de fallecimiento y discapacidad. A nivel de macrorregión, se observa la tasa más elevada con el 9,3% en el norte de África y Oriente Medio, y se proyecta que esta cifra aumentará al 16,8% para el año 2050. Además, se estima que la tasa en América Latina y el Caribe alcanzarán el 11,3%. En tanto; a nivel mundial casi todos los casos fueron de diabetes mellitus tipo 2(DM2) bordeando el 96% (1,2,8).

Sumado a ello, la diabetes en el Perú constituyó la séptima causa de muerte para el 2023, cabe agregar que, seis de cada 100 personas mayores de 15 años presentan dicha enfermedad (8). Asimismo, el INEI (Instituto Nacional de Estadística e Informática) registró 5.5% de prevalencia a nivel nacional; y por área geográfica, la proporción más elevada de individuos con diabetes mellitus fue en la Costa con 6,8%, mientras que en la Sierra es menor con 3,0% y en la Selva es moderada con 4,1%, siendo la DM2 la más común con 95%, según el sistema de vigilancia en diabetes para el año 2023, considerándose un gran problema de salud pública en el Perú (3). Agregando a ello, según IPRESS (Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud) registró en el primer trimestre del 2024; 6982 casos de diabetes en el Perú y 134 en el departamento de Puno, siendo la diabetes mellitus tipo 2 en gran magnitud, cabe recalcar que solo fueron casos notificados (9).

En tanto la DM2 es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina y una disminución en la producción de insulina por parte del páncreas (10). Asimismo dentro de los 16 factores de riesgo estudiados se encuentra principalmente el índice de masa corporal (IMC) elevado, representando el 52.2% de la discapacidad y mortalidad por DM2 (1). Además esta patología es atribuida al envejecimiento de la población, genética y a los



estilos de vida contemporáneos que fomentan la inactividad física y hábitos alimenticios poco saludables. Una dieta que es alta en calorías, particularmente en carbohidratos refinados y grasas saturadas, puede ser un factor contribuyente al desarrollo de la diabetes. Sumado a ello, el síndrome metabólico y el consumo excesivo de azúcares y alimentos procesados pueden incrementar la resistencia a la insulina (11,12).

En tanto, el manejo inadecuado de la DM2 puede tener consecuencias significativas a largo plazo en varios sistemas del cuerpo (13). Incluye mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares; nefropatía diabética; retinopatía diabética; la neuropatía diabética afecta los nervios periféricos; también puede afectar los nervios que controlan la función autónoma; daña a los nervios y puede reducir el flujo sanguíneo en los pies, esto aumenta el riesgo de infecciones y úlceras que, en casos graves, pueden llevar a la amputación; aumenta el riesgo de enfermedades dentales; afecta la función gastrointestinal, causando problemas como gastroparesia; el alto nivel de glucosa en sangre puede debilitar el sistema inmunológico (12,14,15).

Por otro lado, para poder diagnosticar y tratar requiere una serie de servicios hospitalarios, cuya terapia se basa en el uso de los medicamentos antidiabéticos, que a lo largo ocasiona una serie de efectos secundarios (4). Ante esta situación, se proponen alternativas que beneficien la salud de las personas sin comprometer otros órganos ni causar efectos secundarios.

Por las consideraciones anteriores y la observación de la realidad surgen las siguientes interrogantes:



## 1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.2.1. Pregunta general

¿Tendrá efecto hipoglucemiante el yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) en ratas wistar con diabetes tipo 2 inducidos con estreptozotocina - Puno, 2024?

### 1.2.2. Preguntas específicas

- ¿Cómo es la formulación y elaboración del yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*)?
- ¿Cuáles son los pesos y las concentraciones de glucosa basal, inicial, durante y final en ratas wistar con diabetes tipo 2?
- ¿Existen diferencias en el efecto hipoglucemiante según las dosis de administración de yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) en ratas wistar con diabetes tipo 2?

## 1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

El yogur probiótico con harina de tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) tiene efecto hipoglucemiante en ratas wistar con diabetes tipo 2 inducidos con estreptozotocina - Puno, 2024.

## 1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El impacto de la diabetes mellitus tipo 2 genera una creciente preocupación por su prevalencia a nivel mundial afectando a millones de personas. Esta enfermedad repercute significativamente a nivel socioeconómico en el país, aunque su valoración aún no se ha llevado a cabo. Es una de las principales causas de hospitalizaciones prolongadas, ausentismo laboral, discapacidad y mortalidad debido a las complicaciones agudas y



crónicas. Además, representa la condición más común en las consultas externas de endocrinología, siendo la responsable del 95% de los pacientes atendidos por esta enfermedad. Se caracteriza por la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, lo que impide que las células utilicen adecuadamente la glucosa, provocando un aumento de los niveles de azúcar en sangre y alterando el metabolismo energético del cuerpo.

Esta investigación es relevante porque permitió conocer el efecto hipoglucemiante del yogur probiótico con harina de tarwi en ratas Wistar con diabetes inducida por estreptozotocina. Por lo que, servirá como referencia para futuras investigaciones y contribuirá a ampliar los conocimientos existentes. Metodológicamente, sienta las bases para estudios futuros que utilicen diseños experimentales similares, promoviendo también investigaciones sobre alimentos que incluyan bacterias beneficiosas y conglutina- $\gamma$ , las cuales se combinaron en esta investigación para potenciar los efectos reductores de la glucosa en sangre.

Los resultados de este estudio proporcionan valiosa información sobre las propiedades nutracéuticas del producto, lo que podría contribuir significativamente a la búsqueda de soluciones terapéuticas innovadoras y accesibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones. Nuestro producto, caracterizado por su procesamiento mínimo, preserva sus propiedades físico-químicas y nutricionales, ofreciendo una alternativa natural y menos invasiva como tratamiento coadyuvante. Además, al no contener ingredientes típicos de productos ultraprocesados, se convierte en una opción excelente para reducir los niveles de glucosa en sangre de manera efectiva y segura.



## **1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.5.1. Objetivo general**

Determinar el efecto hipoglucemiante del yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) en ratas wistar con diabetes tipo 2 inducidos con estreptozotocina - Puno, 2024.

### **1.5.2. Objetivos específicos**

- Formular y elaborar el yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*).
- Evaluar el peso y la concentración de glucosa basal, inicial, durante y final en ratas wistar con diabetes tipo 2.
- Comparar el efecto hipoglucemiante según las dosis de administración del yogur probiótico con harina de Tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) en ratas wistar con diabetes tipo 2.



## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

#### 2.1. ANTECEDENTES

##### 2.1.1. Antecedentes Internacionales

**Savytska M. et al. (2023)** Realizado en Ucrania, cuyo estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos versus placebo sobre la función de las células  $\beta$  en personas con diabetes tipo 2 (DT2). Se realizó un estudio clínico controlado y aleatorizado con 68 pacientes con DM2. La metodología fue doble ciego, donde los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos; uno multiprobióticos vivos y otro con placebo durante 8 semanas. Para comparar los resultados entre ambos grupos utilizó el análisis de covarianza. Dentro de los resultados, la suplementación con multiprobióticos vivos mostró una ligera mejora significativa de la función de las células  $\beta$  y una reducción del nivel de glucosa en ayunas ( $13,03 \pm 3,46$  frente a  $10,66 \pm 2,63$  mmol/L y  $234,63 \pm 62,36$  frente a  $192,07 \pm 47,46$  mg/dL;  $p < 0,001$ ). Concluyendo que el tratamiento con probióticas mejoraron modestamente la función de las células  $\beta$  en pacientes con diabetes tipo 2 (16).

**Pei-Shanet et al. (2021)** Estudio realizado en China, el objetivo fue evaluar el impacto del suplemento probiótico multi-cepa Probioglu™ sobre los parámetros como glucosa, lípidos, inflamación y la masa de las células  $\beta$  en ratas con diabetes tipo 2 inducida por estreptozotocina (STZ). Se dividieron en cinco grupos: uno de control, otro tratado con STZ, y tres con diferentes dosis de Probioglu™ 1×, 5×, y 10× el cual indica el nivel de multiplicación de la dosis



estándar del probiótico administrada a las ratas. Durante ocho semanas, se monitorearon glucosa, insulina, resistencia a la insulina y marcadores inflamatorios. También analizó la masa de las células  $\beta$  histológicamente. Los resultados mostraron mejoras significativas en la tolerancia a la glucosa, niveles de insulina y una reducción en la resistencia a la insulina en los grupos tratados con Probioglu™. El tratamiento con probióticos aumentó la masa de células  $\beta$  y disminuyó su apoptosis, al tiempo que mejoró los indicadores de estrés oxidativo. En conclusión, Probioglu™ demostró tener efectos protectores en ratas diabéticas, mejorando la función de las células  $\beta$  pancreáticas y reduciendo la inflamación, lo que sugiere que podría ser una opción terapéutica prometedora para la diabetes tipo 2 (17).

**Idu. et al. (2021)** Realizado en Nigeria, el estudio analizó el efecto del extracto etanólico de *Stachytarpheta jamaicensis* en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ) que seguían una dieta alta en grasas. Se alimentaron ratas Wistar con una dieta alta en grasas (HFD) durante tres semanas, tras lo cual se indujo la hiperglucemia con dosis bajas de STZ. Las ratas se distribuyeron en cinco grupos: uno de control (HFD + STZ), uno que recibió HFD + STZ + glibenclamida, y tres más que recibieron HFD + STZ junto con diferentes dosis del extracto. Los resultados indicaron que las ratas tratadas con el extracto y con glibenclamida presentaron una disminución significativa en los niveles de glucosa en sangre en comparación con el grupo de control. Además, el extracto ayudó a mejorar la pérdida de peso y los cambios histopatológicos en el hígado, riñón y páncreas provocados por la diabetes. En conclusión, estos hallazgos sugieren que *S. jamaicensis* podría ser una alternativa valiosa en el tratamiento de la diabetes (18).



**Kobyliak N. et al. (2020).** Realizado en Ucrania, el objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de una combinación de multiprobióticos con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 como complemento de la terapia antidiabética estándar en resistencia a la insulina (IR). El cual aplicó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego de un solo centro para recibir "Symbiter-Omega" (combinación de multiprobióticos con AGPI omega-3) o placebo durante 8 semanas administrado en forma de bolsita. El resultado principal primario fue el cambio en el modelo homeostático 2 para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA2-IR). Demostrando que la mezcla de probióticos con AGPI omega-3 conduce a una reducción significativa de HOMA2-IR ( $p = 0,018$ ) y a una mejora de la sensibilidad a la insulina (% S) ( $p = 0,010$ ) después de 8 semanas de tratamiento. Concluyendo ECA demostró que el probiótico de múltiples cepas enriquecido con suplementos de AGPI omega-3 una vez al día durante 8 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 conduce a una reducción significativa de la IR con la obesidad en pacientes con diabetes tipo 2 (19).

**Gutierrez M., Mamani D. y Gonzales E (2019).** Realizado en Bolivia, el objetivo de la investigación fue evaluar el impacto de los granos de *Amaranthus caudatus* (amaranto), *Linum usitatissimum* (linaza) y *Lupinus mutabilis* (tarwi) en la hiperglicemia inducida por aloxano en animales de experimentación. Este estudio experimental utilizó una dosis de 2000 mg/kg de peso corporal para cada extracto hidroetanólico adquirido de los granos de *A. caudatus*, *L. usitatissimum* y *L. mutabilis*. Los resultados mostraron una disminución en los niveles de glucosa plasmática en comparación con los niveles de glucosa tras la inducción de la diabetes, observándose un descenso notable a las 2 y 4 horas posteriores al tratamiento. En particular, el extracto de *L. mutabilis* redujo la glucosa plasmática



de 310 mg/dl a 167 mg/dl. Se concluyó que los diversos extractos disminuyeron los niveles de glucemia en comparación con los grupos inducidos con diabetes (20).

**Nolasco et al. (2020)** Realizado en México, tuvo como objetivo principal evaluar el efecto hipoglucemiante de los componentes no polares de la kombucha en un modelo de diabetes inducida por estreptozotocina. Se utilizaron 96 ratas Wistar machos, con un peso corporal entre 120 y 170 g, que fueron distribuidas en cuatro grupos: un grupo control que recibió solución salina estéril, un grupo control de tratamiento que recibió estreptozotocina, un grupo tratado con kombucha y otro tratado con los componentes no polares de la kombucha. Los resultados indicaron que los niveles de insulina variaron entre 2.67 y 3 mU/mL. El grupo control mostró niveles de glucosa de 129.58 y 130.17 mg/dL durante los muestreos, mientras que el grupo de tratamiento control presentó un aumento significativo a 481.58 mg/dL en los días 7, 14 y 21. En contraste, los grupos que recibieron kombucha y los componentes no polares evidenciaron una disminución en los niveles de glucosa durante el mismo periodo ( $p < 0.001$ ). En conclusión, los componentes no polares de la kombucha demostraron su capacidad para reducir la concentración de glucosa y mantener los niveles de insulina, sugiriendo un potencial efecto regenerador en las células del páncreas (21).

### 2.1.2. Antecedentes Nacionales

**Abarca V. y Cateriano Y. (2023)** Realizado en Arequipa, el objetivo de la investigación fue evaluar la capacidad hipoglucemiante del liofilizado de *Lupinus Mutabilis*, también conocido como "Tarwi", en un modelo experimental de hiperglucemia inducido por Estreptozotocina (STZ) en animales de



experimentación. Se llevaron a cabo distintos tratamientos en grupos de ratas, utilizando una dosis de 350 y 500 mg/kg. La hiperglucemia fue inducida mediante STZ con una dosis de 50 mg/kg. Los datos recopilados fueron analizados mediante el test estadístico de Anova y el test de Tukey, cuyos resultados revelan que el grupo tratado con liofilizado de tarwi redujo 404.8 mg/dl a 170.3 mg/dl y el grupo tratado con tarwicha de 417mg/dl a 222mg/dl ambos al décimo primer día de tratamiento. Dentro de las conclusiones afirma que el consumo de *Lupinus Mutabilis* "Tarwi" liofilizada y la leche de Tarwicha reducen los niveles de glucosa en sangre en animales de experimentación (22).

**Trujillo C. (2020)** Realizado en Trujillo, tuvo por objetivo evaluar el efecto hipoglucemiante de las semillas de *Lupinus mutabilis* en comparación con la Glibenclamida en ratas *Rattus rattus* var *albinus* con hiperglucemia. En este estudio se dividieron 15 ratas en tres grupos (5 ratas por grupo), durante un período de 10 días, se administraron dosis de 200 mg/kg/día del extracto acuoso de las semillas de *Lupinus mutabilis* y 5 mg/kg/día de Glibenclamida. Los resultados revelaron que la glibenclamida redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre a 215 mg/dl, seguido del grupo tratado con extracto de *Lupinus mutabilis*, que presentó una disminución de 148 mg/dl en relación con los niveles iniciales de glucosa después de la administración de aloxano. Concluyendo que el producto a base de extracto acuoso (semillas de *Lupinus mutabilis*) tiene un efecto hipoglucemiante en ratas *Rattus rattus* var *albinus*, según los resultados en el estudio in vivo (23).

**Vargas et al. (2020)** Realizado en Chiclayo, cuyo objetivo fue comparar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Moringa oleifera* (moringa), *Smallanthus sonchifolius* (yacón) y metformina en ratas albinas de la especie



*Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida. Incluyó 24 ratas machos de la cepa Holtzman, inducidas a través de una inyección intraperitoneal de aloxano a una dosis de 130 mg/kg de peso corporal. Distribuidos en cuatro grupos: un grupo control (sin tratamiento), uno que recibió metformina (14 mg/kg), otro que recibió *M. oleifera* (200 mg/kg) y un grupo que recibió *S. sonchifolius* (140 mg/kg), administraron los tratamientos por vía orogástrica durante 15 días. Los resultados revelaron una disminución significativa de la glicemia en los grupos tratados con *M. oleifera* ( $p = 0,009$ ), *S. sonchifolius* ( $p = 0,002$ ) y metformina ( $p = 0,002$ ), con niveles de 313 mg/dL, 281,5 mg/dL y 415 mg/dL, respectivamente. A las 24 horas y a los cuatro días de tratamiento no se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados y el control ( $p > 0,05$ ); sin embargo, a partir del octavo día ( $p < 0,05$ ) y hasta el quincuagésimo día ( $p < 0,01$ ), los grupos tratados mostraron niveles de glicemia más bajos en comparación con el grupo control. En conclusión, el extracto acuoso de *S. sonchifolius* y *M. oleifera*, así como la metformina, demostraron tener un efecto hipoglucemiante similar en ratas con diabetes inducida (24).

**Neyra-Rivera et al. (2021)** Realizado en Lima, con el objetivo de evaluar el efecto hipoglicemiante de la canela *Cinnamomun verum* en ratas inducidas a hiperglicemia con estreptozocina. Se adquirieron 36 ratas machos del Instituto Nacional de Salud, cepa Holtzman. Con pesos promedio de 295 y su administración a ratas hiperglucémicas. Los resultados detallan que la disminución de la glucosa se observó desde el día 12, en el grupo tratado con 100 mg/kg de extracto de canela, que mostró una baja considerable (109.00 mg/dl). Sin embargo, en el día 19, los niveles de glucosa se incrementaron ligeramente en los tres grupos tratados con canela, siendo menor el incremento en el grupo de 100



mg/kg (124.67 mg/dl) y mayor en el grupo de 60 mg/kg (186.17 mg/dl). Para el día 26, los niveles de glucosa del grupo de 100 mg/kg volvieron a aumentar (160.33 mg/dl), mientras que en los grupos de 60 mg/kg y 150 mg/kg disminuyeron (144.17 mg/dl y 158.83 mg/dl, respectivamente). Finalmente, el día 33, todos los grupos tratados con canela experimentaron una reducción en sus niveles de glucosa, siendo el grupo de 60 mg/kg el que presentó la menor glucemia (59.83 mg/dl), seguido por el de 100 mg/kg (112.17 mg/dl) y el de 150 mg/kg (143.50 mg/dl). En conclusión, el extracto acuoso de canela presentó un efecto hipoglucemiante notable, lo que sugiere su potencial uso en la gestión de la glucosa sanguínea (25).

### 2.1.3. Antecedente Local

**Laura Y. y Torres W. (2018)** Realizado en Puno, el objetivo de la investigación fue evaluar el impacto hipoglucemiante de la variedad negra de mashua (*Tropaeolum tuberosum Ruiz*) en ratas wistar diabéticas inducidas por aloxano, utilizando un enfoque experimental. Los extractos acuosos liofilizados se administraron oralmente en dosis de 100 mg/kg/d, 72 horas después de inducir la diabetes experimental con aloxano al 5% (vía subcutánea) en ratas wistar adultas de ambos sexos, con un peso promedio de 246 gramos y un ayuno previo de 12 horas. Se realizaron mediciones de glucosa en diferentes momentos: basal, post-inducción (hiperglucemia), después de los tratamientos respectivos y al final. En los resultados, el grupo tratado con el extracto acuoso liofilizado de mashua negra a una dosis de 100 mg/kg/d logró reducir de manera significativa la concentración de glucosa en un 51.1%, equiparando los valores al grupo control positivo, y estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). En conclusión se evidencia que el extracto acuoso liofilizado de mashua negra

(*Tropaeolum tuberosum Ruiz*) exhibe una actividad hipoglucemiante estadísticamente significativa a una dosis de 100 mg/kg/d (26).

## 2.2. MARCO TEÓRICO

### 2.2.1. Probiótico

Se definen según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped”. La historia del uso de probióticos se remonta a tiempos antiguos, con la fermentación de alimentos como una práctica común en muchas culturas. Sin embargo, el reconocimiento científico de los beneficios para la salud de los probióticos ha ganado mayor atención en las últimas décadas (27).

#### 2.2.1.1. Clasificación de los probióticos

Los probióticos comprenden una variedad de géneros y especies de bacterias y levaduras. Entre los más utilizados se encuentran (6):

- **Lactobacillus:** Incluye especies como *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* y *L. casei*, conocidas por su capacidad para fermentar la lactosa y producir ácido láctico.
- **Bifidobacterium:** Incluye especies como *Bifidobacterium bifidum* y *B. longum*, predominantes en el intestino de los recién nacidos y asociadas con beneficios digestivos e inmunológicos.



- **Saccharomyces:** Principalmente *Saccharomyces boulardii*, una levadura que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de diarreas.

#### 2.2.1.2. Propiedades y beneficios de los probióticos

Los probióticos actúan a través de varios mecanismos bioquímicos que benefician la salud del huésped (28):

##### a) Producción de ácidos orgánicos

- **Ácido Láctico:** Los probióticos como *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus rhamnosus* fermentan carbohidratos (como lactosa y otros azúcares no digeridos) para producir ácido láctico el cual disminuye el pH del ambiente intestinal, creando un entorno ácido. Este ambiente ácido tiene múltiples efectos beneficiosos. Un pH bajo impide el crecimiento de bacterias patógenas como *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella sp.*, que prefieren ambientes menos ácidos. Las bacterias beneficiosas, como las especies de *Bifidobacterium*, prosperan en un entorno ácido, lo que favorece su proliferación y contribuye al equilibrio de la microbiota intestinal (28,29).
- **Ácido Acético:** Algunas cepas de probióticos, como ciertas especies de *Bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*, también producen ácido acético. Al igual que el ácido láctico, el ácido acético contribuye a la acidificación del entorno intestinal



que ayudan a inhibir el crecimiento de bacterias patógenas, también puede influir en el metabolismo energético del huésped, afectando la producción de ácidos grasos de cadena corta (3).

**b) Producción de bacteriocinas:** Las bacteriocinas son proteínas o péptidos antimicrobianos producidos por ciertas cepas de probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, producen bacteriocinas como parte de su estrategia para competir con otros microorganismos en el entorno intestinal, se puede inducir en respuesta a la presencia de patógenos o a cambios en el entorno intestinal, como fluctuaciones en el pH o la presencia de sustratos específicos. Las bacteriocinas pueden formar poros o canales en la membrana celular de las bacterias patógenas. La formación de estos poros altera la integridad de la membrana, causando una pérdida de componentes intracelulares esenciales y, eventualmente, la muerte de la bacteria patógena (28,29). Algunas bacteriocinas interfieren con la síntesis de macromoléculas esenciales, como proteínas y ácidos nucleicos, en las bacterias patógenas lo que impide su crecimiento y reproducción (30).

**c) Modulación del sistema inmunológico**

- Estimulación de Células Inmunitarias: Los probióticos interactúan con el sistema inmunológico a través de la estimulación de diversas células inmunitarias. Activan los macrófagos al unirse a receptores tipo Toll (TLR) en su superficie, mejorando su capacidad fagocítica y la producción



de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias para una respuesta inmune equilibrada. Además, influyen en la maduración y activación de células dendríticas, que presentan antígenos a los linfocitos T, facilitando la respuesta inmune adaptativa y la regulación de la tolerancia inmune. Los probióticos también promueven la proliferación y activación de linfocitos T reguladores (Tregs), los cuales son esenciales para mantener la tolerancia inmune y prevenir respuestas exageradas, contribuyendo así a la regulación de la respuesta inmune y la homeostasis intestinal (28,31).

- **Producción de Citoquinas:** Los probióticos modulan la producción de citoquinas en el sistema inmunológico al influir en la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-1 $\beta$ , mediante la activación de células inmunitarias y la regulación de vías de señalización intracelular. Aunque estas citoquinas son esenciales para combatir infecciones, un exceso puede causar inflamación crónica. Los probióticos ayudan a regular su producción, previniendo inflamación excesiva y daño tisular. Además, promueven la producción de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF- $\beta$ , que son cruciales para contrarrestar la inflamación y mantener un equilibrio inmune saludable, apoyando la resolución de la inflamación y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas (32,33).

#### **d) Adhesión a la mucosa intestinal**



- **Inhibición de Patógenos:** Compiten con bacterias patógenas por los sitios de adhesión en la mucosa intestinal, reduciendo la colonización y la infección por patógenos (29).
  - **Fortalecimiento de la Barrera Intestinal:** Mejoran la integridad de la barrera intestinal al reforzar las uniones estrechas entre las células epiteliales, disminuyendo la permeabilidad intestinal y previniendo la translocación bacteriana. Péptidos secretados por bacterias como *Lactobacillus rhamnosus GG*, específicamente p40 y p75, han demostrado la capacidad de prevenir la apoptosis celular inducida por citoquinas al activar la proteína quinasa B (PKB/Akt) y al inhibir la fibra quinasa activada por mitógenos p38 (28,32).
- e) Producción de metabolitos beneficiosos (34)**
- **Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC):** Producen AGCC como el acetato, propionato y butirato, que sirven como fuente de energía para el enterocito del colon, mejoran la absorción de agua y electrolitos, y tienen propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas. Estos ácidos inhiben la síntesis de colesterol en el hígado.
  - **Vitaminas y Coenzimas:** Algunas cepas de *Lactobacillus* pueden sintetizar vitaminas del grupo B y K, contribuyendo a la nutrición del huésped.



- f) Degradación de componentes dañinos:** Los probióticos pueden descomponer aminas biogénicas, como histamina y tiramina, que se producen por la descomposición de proteínas y pueden ser tóxicas. Además, los probióticos reducen la formación de nitrosaminas, compuestos potencialmente carcinogénicos que se generan a partir de nitratos y nitritos en alimentos. Al disminuir la concentración de estos compuestos nocivos, los probióticos ayudan a reducir su potencial tóxico y contribuyen a una mejor salud digestiva (35,36).
- g) Competencia por nutrientes:** En el intestino, hay una cantidad limitada de nutrientes disponibles en el lumen, donde tanto los microorganismos beneficiosos como los patógenos buscan alimentarse. Los probióticos, al colonizar el intestino, compiten directamente con los patógenos por estos recursos, como azúcares simples, aminoácidos y otras moléculas necesarias para el crecimiento microbiano. Al ocupar el espacio y consumir los nutrientes disponibles, los probióticos limitan la capacidad de los patógenos para proliferar (29).
- h) Equilibrio de la microbiota intestinal:** Los probióticos ayudan a mantener o restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y suprimiendo la proliferación de microorganismos perjudiciales, como Clostridium y Escherichia coli. La microbiota puede verse alterada por factores como el uso de antibióticos, el estrés o una dieta poco saludable. Mediante este mecanismo reduce la duración



y severidad de la diarrea, especialmente en casos de diarrea asociada al uso de antibióticos o infecciones gastrointestinales. Promueven el movimiento intestinal regular al equilibrar la flora intestinal y aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que mejora la motilidad intestinal (29,32).

- i) **Disminución de los niveles de colesterol:** Algunas cepas de probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, han demostrado ser efectivas en la reducción del colesterol total y LDL (colesterol "malo"). Este efecto se debe a varios mecanismos, entre ellos la descomposición de sales biliares, que limita su reabsorción y obliga al cuerpo a utilizar más colesterol para sintetizar nuevas sales biliares. Además, ciertos probióticos tienen la capacidad de captar y asimilar colesterol, reduciendo su disponibilidad en el intestino. Los probióticos también pueden modular el metabolismo lipídico, afectando la expresión genética relacionada con la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumentando la excreción de colesterol, lo que contribuye a su reducción en el organismo (33,35)
  
- j) **Efecto reductor de la glucosa en sangre:** Los probióticos pueden desempeñar un papel importante en el control glucémico al mejorar la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Estas bacterias fermentan las fibras dietéticas en ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, que mejoran la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa.



Los AGCC también estimulan la liberación de GLP-1, una hormona que potencia la secreción y acción de la insulina, facilitando un mejor control de los niveles de azúcar en sangre (6,37–39).

Además, los probióticos pueden reducir la resistencia a la insulina al disminuir la inflamación sistémica, uno de los factores clave en la diabetes tipo 2. Al reducir los niveles de endotoxinas como los lipopolisacáridos (LPS), que interfieren con la señalización de la insulina, y fortalecer la barrera intestinal, se previene la entrada de bacterias dañinas y endotoxinas al torrente sanguíneo. Esto reduce la inflamación crónica, lo que mejora la respuesta del cuerpo a la insulina y su capacidad para regular los niveles de glucosa (6,37–39).

Los probióticos también modulan la inflamación sistémica al equilibrar la respuesta inmunitaria, aumentando la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y reduciendo las proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6. Este equilibrio reduce la inflamación crónica que agrava la resistencia a la insulina y otros problemas metabólicos asociados a la diabetes. Además, los probióticos pueden mejorar el perfil lipídico al influir en la expresión de genes relacionados con el metabolismo de los lípidos, reduciendo la síntesis de triglicéridos y colesterol en el hígado, lo que favorece una mejor salud metabólica en general (6,37–39).

### **2.2.1.3. Incorporación de probióticos en yogur**



El yogur se consume en muchas culturas alrededor del mundo y está disponible en una variedad de sabores y texturas. Es un alimento lácteo fermentado que se produce mediante la fermentación bacteriana de la leche. La leche se describe como la secreción natural proveniente de las glándulas mamarias de animales lecheros, obtenida mediante uno o varios ordeños, sin que se le agregue ni se le retire nada, y destinada tanto al consumo directo como a la producción de derivados lácteos. Durante el proceso de elaboración del yogur, se añaden cepas específicas de bacterias que convierten la lactosa de la leche en ácido láctico. Esto da como resultado una textura cremosa y un sabor ácido característico del yogur (40).

#### **2.2.1.4. Yogur natural**

Contiene las bacterias típicas de la fermentación láctea, principalmente *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, que se utilizan para convertir la lactosa en ácido láctico. Aunque estas bacterias son beneficiosas, su función principal es la fermentación y muchas de ellas no sobreviven en el sistema digestivo. Contribuye a la salud ósea gracias a su contenido de calcio y proteínas, y puede ayudar en la digestión de la lactosa en personas con cierta intolerancia.

Se produce fermentando la leche con los cultivos bacterianos tradicionales durante un tiempo determinado, sin la adición de bacterias probióticas. Tiene un sabor ligeramente ácido, que es característico del proceso de fermentación láctica. Es más común y generalmente más económico (41).

#### 2.2.1.4.1. Composición química

El yogur es un alimento balanceado en macronutrientes y rico en calcio, con un contenido moderado de energía. Sus proteínas de alta calidad (3.5 g) y grasas saludables (3.3 g) lo hacen ideal para una dieta equilibrada. Además, es una buena fuente de minerales como el calcio, esencial para la salud ósea, y el fósforo, que participa en procesos celulares. Su bajo contenido en carbohidratos (4 g) lo convierte en una opción adecuada para personas que controlan su ingesta de azúcares. Este perfil nutricional refuerza el valor del yogur como un alimento funcional en la dieta diaria (42).

**Tabla 1**

*Composición química del yogur de leche entera*

<b>Yogur de leche entera</b>	<b>100 g</b>
Energía	61
Proteínas	3,5
Grasa	3,3
Carbohidratos	4
Cenizas	0.7
Calcio	121

Fuente: MINSA (2017) (42)

#### 2.2.1.5. Yogur probiótico

El yogur probiótico es un tipo de yogur que contiene bacterias vivas y beneficiosas, conocidas como probióticos, que al ser consumidas en cantidades adecuadas, promueven beneficios para la salud. Además de los



cultivos lácticos habituales en el yogur, como el *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, el yogur probiótico incluye otras cepas probióticas como *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium*. Estos probióticos están diseñados para sobrevivir en el tracto digestivo y ofrecer beneficios adicionales para la salud intestinal.

Puede tener una textura más cremosa o diferente dependiendo de los probióticos añadidos, aunque el sabor es generalmente similar al del yogur natural. Puede ser más costoso debido a la inclusión de cultivos probióticos y su potencial valor añadido en términos de salud (41,43,44).

### **2.2.2. Tarwi (*lupinus mutabilis* sweet)**

El tarwi (*Lupinus mutabilis*) es una leguminosa nativa de la región andina, reconocida por su alto valor nutricional, especialmente por su contenido elevado de proteínas y grasas saludables. Ha sido cultivado por las civilizaciones andinas durante más de 3000 años, y es una planta resistente que se adapta bien a las alturas (7,45).

#### **2.2.2.1. Clasificación taxonómica del tarwi**

El tarwi, perteneciente al género *Lupinus* y a la familia *Fabaceae*, es una leguminosa importante en la biodiversidad andina. Su clasificación dentro de la tribu *Genisteae* y la subfamilia *Faboideae* resalta su relación con otras leguminosas, plantas conocidas por su capacidad para fijar nitrógeno en el suelo, lo que las convierte en cultivos beneficiosos para la agricultura sostenible (46).

### **Tabla 2**



*Clasificación taxonómica del tarwi, lupinus mutabilis*

---

<b>TAXONOMÍA</b>	
Orden	Fabales
Suborden	Leguminosae
Familia	Fabaceae
Subfamilia	Faboideae
Tribu	Genisteae
Género	Lupinus
Especie	Lupinus mutabilis Sweet

---

Fuente: Tapia (2015) (46)



#### 2.2.2.2. Propiedades y beneficios del tarwi

El tarwi, también conocido como chocho, cuenta con diversas propiedades que ofrecen beneficios significativos para la salud. García, en sus investigaciones, destaca algunas de estas propiedades y cómo contribuyen al bienestar (47):

- **Alto contenido proteico:** El tarwi es una excelente fuente de proteínas vegetales, ya que contiene entre un 30% y un 40% de proteínas en su composición. Esto lo convierte en una alternativa nutritiva ideal para vegetarianos, veganos y para quienes desean incrementar su consumo de proteínas. Diversos estudios han confirmado que las proteínas del tarwi poseen todos los aminoácidos esenciales en proporciones adecuadas, comparables a las proteínas de origen animal. Esto es crucial para mantener una buena salud y una función corporal óptima, especialmente para deportistas y personas activas que necesitan proteínas para la reparación y el crecimiento muscular. Inclusive se ha reportado que la digestibilidad de las proteínas mejora hasta un 96 % después del proceso de fermentación. (48)

Las proteínas del tarwi ralentizan la digestión y la absorción de carbohidratos, lo que ayuda a prevenir picos rápidos en los niveles de glucosa en sangre después de las comidas. Además, las proteínas aumentan la secreción de insulina, mejorando el control de la glucosa (49,50).



- **Fuente de aminoácidos esenciales:** El tarwi proporciona una variedad de aminoácidos esenciales, como lisina, metionina y triptófano, fundamentales para el crecimiento, la reparación de tejidos y el funcionamiento adecuado del organismo (7).
- **Alto contenido de fibra:** El tarwi, al ser rico en fibra dietética, favorece la salud del sistema digestivo, previene el estreñimiento y contribuye a estabilizar los niveles de glucosa en sangre. Su contenido de fibra insoluble aumenta el volumen de las heces y agiliza el tránsito intestinal, lo que resulta beneficioso para las personas con estreñimiento y promueve una regularidad intestinal adecuada. Además, su fibra soluble ralentiza la absorción de azúcares, útil para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir el colesterol LDL (colesterol "malo") (28). La fibra soluble en el tarwi se fermenta en el colon, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que mejoran la sensibilidad a la insulina. Asimismo la fibra aumenta la saciedad al retrasar el vaciado gástrico y estimular la liberación de hormonas intestinales como el péptido YY (PYY) y la glucagón-like péptido 1 (GLP-1), que promueven la sensación de plenitud (51).
- **Contenido mineral:** El tarwi contiene minerales esenciales como calcio, hierro, magnesio, fósforo y zinc, importantes para la salud ósea, la función muscular, la formación de glóbulos rojos y el sistema inmunológico (52).



- **Bajo contenido de grasas saturadas:** Es bajo en grasas saturadas, ideal para una alimentación equilibrada y saludable, reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares y ayudando en el control del peso corporal (47,51).
- **Potencial antioxidante:** Con compuestos antioxidantes como polifenoles y vitamina E, el tarwi protege contra el daño causado por radicales libres y el estrés oxidativo, beneficioso para la salud cardiovascular, cognitiva y la prevención de enfermedades crónicas como el cáncer (53–55). El estrés oxidativo es un factor clave en la patogénesis de la diabetes y sus complicaciones, por lo que su reducción puede mejorar el control glucémico y la salud general (56).
- **Los ácidos grasos esenciales:** El omega-3 presente en el tarwi tienen efectos antiinflamatorios. Reducen la producción de citoquinas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$  e IL-6) y aumentan la liberación de citoquinas antiinflamatorias, mejorando la sensibilidad a la insulina. También mejoran el perfil lipídico al reducir los niveles de triglicéridos y aumentar el colesterol HDL, lo que es beneficioso para la salud cardiovascular de los pacientes con diabetes (52,57).
- **Las globulinas:** Las globulinas son las principales proteínas presentes en el tarwi (*Lupinus mutabilis*), una leguminosa rica en nutrientes que ha despertado interés por sus efectos beneficiosos para la salud, incluyendo sus propiedades hipoglucemiantes. Estas



proteínas juegan un papel clave en la reducción de los niveles de glucosa en sangre, lo que resulta especialmente relevante para el manejo de la diabetes tipo 2 (52).

El efecto hipoglucemiante de las globulinas del tarwi se debe a varios mecanismos:

- Inhibición de las enzimas digestivas: Las globulinas del tarwi pueden inhibir parcialmente la actividad de enzimas como la  $\alpha$ -amilasa y la  $\alpha$ -glucosidasa, responsables de la descomposición de los carbohidratos en azúcares simples. Al inhibir estas enzimas, se ralentiza la digestión y absorción de glucosa, lo que ayuda a prevenir picos de glucosa en sangre después de las comidas (58).
- Mejora de la sensibilidad a la insulina: Las proteínas del tarwi también pueden influir en la secreción y sensibilidad a la insulina, lo que facilita la utilización de la glucosa por las células. Esto mejora la capacidad del cuerpo para regular los niveles de glucosa en sangre, reduciendo la resistencia a la insulina, una característica común en la diabetes tipo 2.
- Regulación del metabolismo de carbohidratos: Las globulinas del tarwi contribuyen a mejorar el metabolismo de los carbohidratos, lo que ayuda a reducir la absorción de glucosa en el intestino. Además, al ser una fuente rica en proteínas de alta calidad, el tarwi puede inducir una mayor liberación de péptidos



incretinas, que estimulan la secreción de insulina y mejoran el control glucémico.

- **Conglutina- $\gamma$ :** Es una proteína vegetal que se encuentra principalmente en las semillas del lupino. Se clasifica dentro de las proteínas globulares y pertenece a la familia de las vicilinas, que son proteínas de reserva en las plantas. La conglutina- $\gamma$  es una proteína globular rica en aminoácidos esenciales y tiene una estructura terciaria que le permite interactuar con otras moléculas, incluyendo hormonas como la insulina. Estudios preliminares han mostrado que la conglutina- $\gamma$  puede tener un efecto hipoglucemiante, es decir, que podría ayudar a disminuir los niveles de glucosa en sangre. Este efecto parece estar mediado por su capacidad para mimetizar o potenciar la acción de la insulina. Aunque el mecanismo exacto aún no está completamente esclarecido, se ha sugerido que podría tener aplicaciones en el manejo de la diabetes tipo 2 (53,59).
- **Control del Peso:** La combinación de proteínas, fibra y ácidos grasos esenciales en el tarwi ayuda a controlar el apetito y promover la saciedad, lo que puede ayudar en el control del peso. El manejo del peso es crucial en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2 (58,60).

### 2.2.2.3. Derivado del tarwi

Los derivados del tarwi son productos obtenidos a partir del procesamiento de las semillas de *Lupinus mutabilis*, estos pueden



presentarse en diversas formas, dependiendo del método de procesamiento utilizado, y están diseñados para conservar o mejorar las propiedades nutricionales y funcionales de las semillas. Entre ellos se encuentran la harina de tarwi, y se utiliza tanto en la preparación de alimentos como en suplementos nutricionales. También se incluye el aceite de tarwi, rico en ácidos grasos insaturados, que encuentra aplicación en la industria alimentaria y cosmética. Además, está la proteína aislada de tarwi, utilizada como suplemento proteico, y el tarwi fermentado, que se emplea en la elaboración de yogures y bebidas probióticas (53,61,62).

#### **2.2.2.3.1. Harina de tarwi**

La harina de tarwi es el resultado de moler las semillas de tarwi después de haber sido procesadas para eliminar los compuestos amargos (alcaloides). Esta harina es rica en proteínas, fibra, y otros nutrientes esenciales, lo que la hace ideal para fortificar alimentos o ser utilizada en productos como panes, pastas, bebidas y productos especializados como el yogur probiótico (61).

#### **2.2.2.3.2. Composición química**

Consta de un grano andino obtenido de la molienda del tarwi o chocho ecológico cocido, sin preservantes ni aditivos. Contiene mayor cantidad de proteínas que la soya, aproximadamente 40% por cada 100 gr. Posee un buen contenido de omega 9 (ácido oleico) y de omega 3 (ácido linoleico). Ayuda a regular la glucosa en sangre debido a que posee menos cantidad de carbohidratos que otras menestras y es libre de gluten.

### **Tabla 3**



*Composición por 100 gramos de harina de tarwi (lupinus mutabilis sweet)*

Composición	Unidad	Harina de tarwi
Energía	Kal	490
Proteínas	g	48
Grasa	g	26
Carbohidratos	g	20
Fibra	g	15

Fuente: KERA super foods, MINSA (2017) (42)

### 2.2.3. Diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta la forma en que el cuerpo utiliza la glucosa (azúcar) presente en la sangre como fuente de energía. En condiciones normales, después de comer, los alimentos se descomponen en glucosa y otros nutrientes que son absorbidos por el torrente sanguíneo. La glucosa es la principal fuente de energía para las células del cuerpo y es transportada a través de la sangre a diferentes tejidos y órganos. En la diabetes mellitus, hay un desequilibrio en la regulación de la glucosa debido a la falta de insulina o a la resistencia a la insulina. Con la falta de insulina o la resistencia a la insulina, la glucosa no puede ingresar eficientemente a las células y se acumula en la sangre, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en sangre, conocidos como hiperglucemia (63).

#### 2.2.3.1. Fisiología del páncreas

El páncreas se compone de dos tipos principales de tejidos: uno de ellos es el tejido acinar, responsable de la liberación de jugos digestivos



hacia el duodeno, y el otro son los islotes de Langerhans. Dentro de estos islotes se producen al menos cuatro polipéptidos con funciones regulatorias. Entre ellos se encuentran dos hormonas fundamentales, la insulina y el glucagón, que son cruciales para el control del metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas. La somatostatina, conocida también como la hormona del crecimiento, regula la secreción de las células de los islotes, mientras que el polipéptido pancreático parece estar involucrado principalmente en la regulación de la secreción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) hacia el intestino (63).

#### **2.2.3.1.1. Insulina y sus efectos metabólicos**

La insulina, producida por el páncreas, juega un papel clave en el metabolismo de la glucosa y la regulación de los niveles de azúcar en la sangre. Es una hormona formada por dos cadenas polipeptídicas: la cadena A, con 21 aminoácidos, y la cadena B, con 30 aminoácidos. Esta hormona es sintetizada y secretada por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos y ejerce varios efectos en el organismo. (63).

- a) **Producción de Insulina:** La producción de insulina en el cuerpo humano está regulada por un proceso fisiopatológico complejo que involucra varios pasos y factores. Es estimulada principalmente por la glucosa en sangre. Cuando una persona consume alimentos que contienen carbohidratos, estos se descomponen en glucosa durante la digestión. La glucosa entra en el torrente sanguíneo y estimula a las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos a secretar insulina. Las células  $\beta$  del páncreas son responsables de sintetizar y liberar



insulina. Estas células poseen receptores de glucosa en su membrana celular que detectan el aumento de glucosa en sangre. Cuando los niveles de glucosa son altos, las células  $\beta$  se activan para producir y secretar insulina (64,65).

**b) Funciones de la insulina (63):**

- **Regulación de la Glucosa:** La insulina es esencial para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre (glucemia). Actúa facilitando la entrada de glucosa desde la sangre hacia las células, donde se emplea como fuente primaria de energía en procesos metabólicos como la glucólisis, la glucogenogénesis y la respiración celular. En las células musculares, la insulina estimula la captación de glucosa, lo que es crucial para el rendimiento físico y la recuperación muscular después del ejercicio.
- **Almacenamiento de Glucosa:** La insulina también promueve el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, principalmente en el hígado y en los músculos. El glucógeno es una reserva de energía que se utiliza cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen, como durante el ayuno o la actividad física prolongada.
- **Inhibición de la Glucogénesis:** Una de las funciones clave de la insulina es inhibir la producción excesiva de glucosa en el hígado, proceso conocido como glucogénesis. Esto ayuda a prevenir que los niveles de azúcar en sangre se eleven



demasiado después de las comidas, manteniendo así la homeostasis glucémica.

- **Interviene en el metabolismo de las grasas y de las proteínas:**

Metabolismo de las Grasas (Lípidos):

- **Lipogénesis:** La insulina estimula la conversión de glucosa en ácidos grasos en un proceso llamado lipogénesis. Estos ácidos grasos pueden ser posteriormente almacenados como triglicéridos en el tejido adiposo para su uso como reserva energética a largo plazo.
- **Inhibición de la Lipólisis:** La lipólisis es el proceso mediante el cual se descomponen los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol para liberar energía. La insulina inhibe la lipólisis, lo que significa que reduce la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia la sangre, favoreciendo así el almacenamiento de grasa.

Metabolismo de las Proteínas:

- **Síntesis Proteica:** La insulina tiene un efecto anabólico al estimular la síntesis de proteínas en los tejidos del cuerpo. Esto es crucial para el crecimiento, mantenimiento y reparación de tejidos como músculos, piel y órganos.
- **Inhibición de la Proteólisis:** La proteólisis es la degradación de proteínas en aminoácidos para su uso como fuente de energía o para la síntesis de nuevas proteínas. La insulina



inhibe la proteólisis, lo que significa que reduce la descomposición de proteínas y favorece la conservación de masa muscular.

c) **Regulación de la Insulina:** La liberación de insulina está regulada por la concentración de glucosa en sangre. Cuando los niveles de glucosa son altos, como después de una comida, se libera más insulina para facilitar la absorción de glucosa por las células (63,65,66).

d) **Otros factores que pueden afectar la liberación de insulina incluyen:**

- **Regulación hormonal:** Además de la glucosa, otras hormonas también pueden modular la producción de insulina. Por ejemplo, las incretinas como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y la glucagón-like peptide-2 (GIP) son liberadas por el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos y aumentan la secreción de insulina. Varias hormonas y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), pueden modular la secreción de insulina de manera indirecta.
- **Sistema Nervioso Autónomo:** El sistema nervioso autónomo también juega un papel en la regulación de la secreción de insulina. La estimulación del sistema nervioso parasimpático (vagal) tiende a aumentar la secreción de insulina, mientras que la estimulación del sistema nervioso simpático puede reducirla.



- **Aminoácidos:** La presencia de aminoácidos en la sangre, especialmente aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, arginina, lisina y alanina, también puede estimular la secreción de insulina.

#### 2.2.3.1.2. El glucagón y sus funciones

El glucagón es una hormona formada por 29 aminoácidos y producida principalmente por las células alfa del páncreas. Se ha destacado principalmente por su papel en la homeostasis de la glucosa en el organismo (63).

a) **Producción y Liberación de Glucagón:** El glucagón se produce y se almacena en las células alfa de los islotes pancreáticos. Su liberación está regulada por varios factores, siendo el principal la baja concentración de glucosa en sangre (hipoglucemia). Otros estímulos para la liberación de glucagón incluyen la acción del sistema nervioso simpático y la presencia de aminoácidos y ácidos grasos en la sangre (63).

b) **El Glucagón fomenta la hiperglucemia por diversas vías (63):**

- Estímulo de la glucogenólisis: El glucagón actúa sobre el hígado para favorecer la descomposición del glucógeno almacenado en glucosa, que luego se libera al torrente sanguíneo, aumentando así los niveles de glucosa en la sangre.
- Estímulo de la gluconeogénesis: El glucagón también estimula la producción de glucosa a partir de precursores no glucídicos,



como aminoácidos y ácidos grasos, mediante un proceso llamado gluconeogénesis. Esto proporciona otra fuente de glucosa para mantener los niveles adecuados en la sangre.

- **Inhibición de la glucólisis:** El glucagón inhibe la glucólisis, que es la vía metabólica que descompone la glucosa en energía. Al hacerlo, evita que la glucosa se utilice de manera inmediata como fuente de energía, favoreciendo su liberación al torrente sanguíneo.
  - **Estímulo de la lipólisis:** Además de su efecto sobre el metabolismo de la glucosa, el glucagón también estimula la lipólisis en el tejido adiposo, lo que libera ácidos grasos para ser utilizados como combustible en situaciones de necesidad energética.
- c) **Regulación recíproca del glucagón con la Insulina:** La acción del glucagón y la insulina está regulada de manera recíproca para mantener la homeostasis glucémica. Mientras que la insulina reduce la glucemia estimulando la captación de glucosa por los tejidos, el glucagón la aumenta liberando glucosa almacenada en el hígado. Cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan (por ejemplo, después de una comida), las células beta del páncreas liberan insulina en respuesta. Por el contrario, cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen (por ejemplo, durante el ayuno o el ejercicio), las células alfa del páncreas liberan glucagón para elevar la glucosa en sangre. Esta regulación equilibrada entre



glucagón e insulina es esencial para evitar desequilibrios en los niveles de glucosa en sangre y mantener un metabolismo energético adecuado (67,68).

### **2.2.3.2. Tipos de diabetes**

#### **2.2.3.2.1. Diabetes tipo 1**

La diabetes tipo 1 se considera una enfermedad autoinmune, lo que significa que el sistema inmunológico del cuerpo ataca por error sus propias células y tejidos. Las células beta del páncreas, que se encuentran en los islotes de Langerhans, son específicamente atacadas y destruidas por el sistema inmunológico. Cuando estas células son destruidas, el páncreas no puede producir suficiente insulina, lo que conduce a niveles elevados de glucosa en sangre, conocidos como hiperglucemia.

A menudo se desarrolla de manera repentina, generalmente en la infancia o la juventud (aunque también puede ocurrir en adultos). Debido a la destrucción de las células beta, las personas con diabetes tipo 1 requieren inyecciones de insulina exógena para controlar sus niveles de glucosa en sangre. La insulina no puede ser producida naturalmente en suficientes cantidades por el cuerpo (69).

#### **2.2.3.2.2. Diabetes tipo 2**

Se caracteriza por una disminución relativa en la función de la insulina o un aumento en la resistencia a su acción. Es el tipo más común de diabetes, representando aproximadamente el 90% - 95% de todos los casos de diabetes. Tiende a manifestarse de manera gradual y poco



evidente. El desarrollo de la diabetes tipo 2 puede estar antecedido por la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (70).

- a. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico:** La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son conceptos estrechamente relacionados que tienen un impacto significativo en la salud y pueden aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (71). La resistencia a la insulina es una condición en la cual las células del cuerpo no responden de manera eficiente a la insulina que comienza a nivel de los receptores de insulina en la superficie de las células. Estos receptores son proteínas que, cuando se activan por la unión de la insulina, desencadenan una cascada de señalización intracelular que permite la entrada de glucosa en la célula y regula varios procesos metabólicos. Los receptores de insulina pueden estar disminuidos en número o función, lo que reduce la capacidad de las células para responder a la insulina de manera adecuada. La activación de los receptores de insulina normalmente desencadena la fosforilación de proteínas clave en la vía de señalización de la insulina, como la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la proteína quinasa B (Akt). En la resistencia a la insulina, estas vías de señalización intracelular pueden estar alteradas o inhibidas, lo que reduce la respuesta celular a la insulina y afecta la captación y metabolismo de la glucosa. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes tipo 2, ya que puede provocar una mayor demanda de



insulina por parte del páncreas para mantener los niveles de glucosa en un rango normal (64,66).

## **b. Factores de riesgo asociados a la diabetes tipo 2**

- **Factores Genéticos:** Los factores genéticos juegan un papel crucial en la predisposición a la diabetes tipo 2, ya que la enfermedad tiene una fuerte componente hereditaria. Las personas con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollarla. Esto se debe a que existen múltiples genes asociados con la regulación de la secreción de insulina, la acción de la insulina y el metabolismo de la glucosa. Variantes en genes como TCF7L2 e IRS1 afectan la capacidad del páncreas para producir insulina y la efectividad de la insulina en los tejidos, respectivamente. El proceso natural de envejecimiento está asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2, especialmente personas mayores de 45 años. Esto se debe a cambios en la composición corporal, como la redistribución de la grasa hacia el abdomen, así como una disminución en la eficiencia de la función pancreática e insulínica con la edad. Además, la interacción entre los factores genéticos y ambientales, como la dieta y el estilo de vida, es crucial para el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Aunque la predisposición genética aumenta la susceptibilidad, el riesgo puede ser modificado por el entorno y las elecciones personales. Factores como la nutrición, el ejercicio y la exposición a toxinas también influyen en la expresión génica



y en el desarrollo de la enfermedad, lo que subraya la importancia de un enfoque integral para la prevención y manejo de la diabetes tipo 2 (12,72).

- **Factores ambientales:** Los factores ambientales juegan un papel crucial en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, con influencias que pueden comenzar desde etapas tempranas de la vida. La exposición a toxinas y productos químicos durante el embarazo o la infancia, como pesticidas y metales pesados, puede afectar negativamente el metabolismo de la glucosa y la función de la insulina. Estas exposiciones pueden predisponer a un individuo a la diabetes tipo 2 en la adultez al alterar la programación metabólica y provocar inflamación crónica.

Las personas que viven en áreas con acceso limitado a alimentos nutritivos y oportunidades para la actividad física, o que enfrentan estrés socioeconómico, tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Estos factores pueden contribuir a la obesidad, la resistencia a la insulina y otros problemas metabólicos, subrayando la importancia de abordar tanto los factores ambientales como los genéticos en la prevención y manejo de la diabetes tipo 2 (73).

- **Hábitos de vida;** Los hábitos de vida juegan un papel crucial en el desarrollo de la diabetes tipo 2, especialmente en el contexto de los estilos de vida modernos. La falta de actividad física es un factor importante, ya que el sedentarismo reduce la capacidad del cuerpo para utilizar la glucosa de manera eficiente. La



actividad física regular, en contraste, mejora la sensibilidad a la insulina y ayuda a mantener un peso saludable, reduciendo así el riesgo de desarrollar la enfermedad (12).

La dieta también tiene un impacto significativo en el riesgo de diabetes tipo 2. Las dietas modernas, ricas en azúcares añadidos y grasas procesados, contribuyen al aumento de peso y a la obesidad, ambos factores de riesgo importantes para la enfermedad. Además, los alimentos procesados suelen contener aditivos, conservantes y grasas trans, que pueden tener efectos negativos en la salud metabólica. El consumo excesivo de grasas saturadas también puede llevar a la obesidad y a la acumulación de grasa visceral, lo que incrementa el riesgo de resistencia a la insulina (74,75).

La obesidad, especialmente la grasa abdominal, está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina, un mecanismo clave en el desarrollo de la enfermedad (74,76).

### **c. Diagnóstico de DM tipo 2**

- **Niveles de Glucosa en Ayunas en Plasma Venoso:** Se considera diabetes tipo 2 si los niveles de glucosa en ayunas en plasma venoso son iguales o superiores a 126 mg/dL, confirmados en dos ocasiones. La abstinencia se define como un período sin ingesta calórica de al menos 8 horas, y la persona puede no presentar síntomas (2,77).



- **Presencia de Síntomas de Hiperglucemia o Crisis Hiperglucémica:** Se diagnostica cuando hay síntomas de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, junto con una medición casual de glucosa en plasma venoso de 200 mg/dL o más. Los síntomas de hiperglucemia incluyen poliuria (micción excesiva), polidipsia (sed excesiva) y pérdida de peso inexplicada. (2,77).
  - **Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG):** Se realiza una medición de la glucosa en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dL dos horas después de una carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra. Estos criterios son fundamentales para el diagnóstico adecuado de la diabetes tipo 2 y se utilizan en combinación con la evaluación de otros factores de riesgo y antecedentes médicos (2,77).
- d. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2**
- **Tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus**
    - **Alimentación Equilibrada:** El manejo nutricional es fundamental en la atención médica de pacientes diabéticos, ya que ayuda a controlar niveles de glucosa y lípidos en sangre, mantener un peso saludable y asegurar un desarrollo óptimo. Un nutricionista juega un papel clave en la creación de un plan de alimentación personalizado que se adapte a las necesidades y preferencias del paciente. Este plan debe incluir hidratos de carbono de fuentes naturales (verduras,



frutas, cereales integrales), lípidos monoinsaturados (aceites vegetales) y proteínas de legumbres, pescado y carnes magras, evitando alimentos procesados con grasas añadidas, azúcares y sodio. (75).

- **Ejercicio Regular:** Un programa regular de ejercicios es fundamental en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se recomienda realizar al menos 150 minutos de actividad física moderada por semana. Actividades como caminar, nadar, andar en bicicleta y otras formas de ejercicio aeróbico ayudan a mantener un peso saludable, mejorar la sensibilidad a la insulina y controlar los niveles de glucosa en sangre. Además del ejercicio aeróbico, también se recomienda incluir ejercicios de fuerza y flexibilidad en la rutina de ejercicios para obtener beneficios adicionales para la salud.
- **Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2:** En el primer nivel de atención comienza con el uso de medicamentos orales de primera elección, según lo establecido por el PNUME vigente, como la metformina o la glibenclamida (12).
  - **Metformina:** Es el medicamento de primera línea (Recomendación A) para tratar la DM-2 en monoterapia, debido a su eficacia comprobada. Ayuda a reducir el peso corporal y disminuye el riesgo cardiovascular. Su principal acción es reducir la producción de glucosa en el hígado,



además de mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Los efectos secundarios más comunes de la metformina son de tipo gastrointestinal, y la acidosis láctica es un efecto raro cuando se usa en dosis terapéuticas, similar a otros tratamientos antidiabéticos.

- **Glibenclamida:** Medicamento que promueve la liberación de insulina desde el páncreas sin importar la concentración de glucosa en la sangre. Los efectos secundarios más comunes de las sulfonilureas incluyen la hipoglucemia y el incremento de peso.

#### 2.2.3.2.3. Diabetes experimental

La diabetes experimental en ratas Wistar se refiere a la inducción y estudio de la diabetes mellitus en este tipo de roedores los cuales son un modelo común en la investigación biomédica debido a su tamaño, facilidad de manejo y características genéticas estables (78–81):

- a. **Inducción de Diabetes:** La diabetes en ratas Wistar a menudo se induce mediante la administración de sustancias químicas como la estreptozotocina (STZ) o el aloxano, que destruyen las células beta del páncreas responsables de la producción de insulina. Esto resulta en hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre) y resistencia a la insulina, características de la diabetes tipo 1 y tipo 2, respectivamente.



**b. Principales métodos de Diagnóstico (82):**

- **Medición de Niveles de Glucosa en Sangre:** La glucosa en sangre se mide generalmente mediante punciones en la cola para obtener muestras y utilizando glucómetros. Se consideran valores superiores a 200 mg/dl como indicativos de diabetes.
- **Pruebas de Tolerancia a la Glucosa:** La prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) en ratas de 5 meses de edad se lleva a cabo administrando una dosis estándar de glucosa de 2 g/kg de peso corporal, y midiendo los niveles de glucosa en sangre a intervalos regulares. Un aumento significativo en los niveles de glucosa después de la administración indica una disfunción en la regulación de la glucosa.

**c. Modelo de Estudio:** Este modelo permite a los investigadores estudiar patologías, evaluar nuevos fármacos o terapias y explorar la eficacia de intervenciones dietéticas o nutricionales. A través de diversas mediciones, como niveles de glucosa en sangre, peso corporal y cambios en la salud general.

**d. Consecuencias de la Diabetes Experimental:** La administración incorrecta de la dosis de fármacos que inducen diabetes puede llevar a la muerte del modelo experimental. Esto se debe a que una dosis excesiva de estas sustancias, como la estreptozotocina, puede causar daño severo en las células beta del páncreas y provocar una hiperglucemia aguda, lo que compromete la salud general del organismo. Por otro lado, una dosis insuficiente podría no lograr el



efecto deseado de inducción de diabetes, lo que afectaría la validez del estudio.

Las complicaciones de la diabetes experimental en ratas Wistar imitan las observadas en humanos. Incluyen complicaciones metabólicas, complicaciones vasculares y neurológicas. Además puede alterar la función renal.

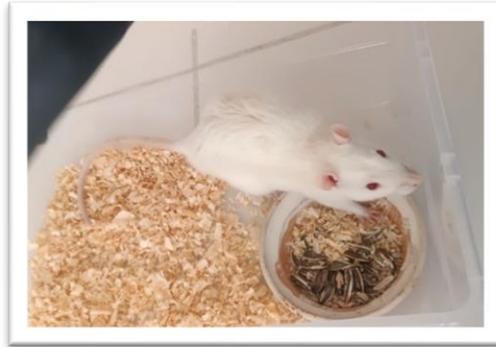
- e. **Relevancia en Investigación:** La diabetes experimental en ratas Wistar proporciona un enfoque controlado para investigar la fisiopatología de la diabetes, sus complicaciones y la eficacia de nuevos tratamientos en un entorno preclínico antes de llevar a cabo estudios en humanos. Esto es crucial para desarrollar intervenciones seguras y efectivas en el manejo de la diabetes mellitus.

#### 2.2.4. Ratas wistar

La rata Wistar es una cepa de rata comúnmente utilizada en investigaciones científicas debido a su fácil manejo, reproducción confiable y similitud con algunos aspectos fisiológicos y genéticos de los humanos (83).

## Figura 1

*Fotografía referencial de la rata Wistar macho*



### 2.2.4.1. Clasificación taxonómica de las ratas wistar

- Reino: Animalia
- Filo: Chordata
- Clase: Mamífero
- Orden: Rodentia
- Familia: Muridae
- Género: Rattus
- Especie: Rattus norvegicus (84)

### 2.2.4.2. Características generales

Las ratas Wistar suelen tener un tamaño mediano en comparación con otras cepas de ratas, con un peso adulto. El color del pelaje varía, pero generalmente son de color gris a marrón. Su pelaje es denso y suave. La esperanza de vida de las ratas Wistar es de aproximadamente 2-3 años, aunque esto puede variar según las condiciones de vida y la atención



veterinaria. Son animales sociales y curiosos, con una estructura jerárquica en su grupo. Son activos y tienden a ser dóciles en comparación con otras cepas de ratas (84).

#### **2.2.4.3. Aspectos reproductivos**

Las ratas Wistar alcanzan la madurez sexual entre las 5 y 6 semanas de edad. Tienen un ciclo estral de aproximadamente 4-5 días, durante el cual son receptivas para la reproducción. El período de gestación de las ratas Wistar es de aproximadamente 21-23 días. Las ratas Wistar suelen tener camadas grandes, con un promedio de 6-12 crías por camada. Las madres ratas Wistar son buenas cuidadoras y proporcionan cuidado materno a sus crías, incluyendo amamantar y mantener el nido limpio.

Las ratas Wistar son ampliamente utilizadas en investigaciones biológicas y médicas debido a su disponibilidad, comportamiento predecible y similitudes fisiológicas con los humanos en áreas como la reproducción, metabolismo y respuesta inmune. Sin embargo, es importante tener en cuenta que cualquier uso de animales en investigación debe cumplir con estándares éticos y legales para garantizar su bienestar y minimizar el sufrimiento (83).

#### **2.2.4.4. Métodos de sujeción**

Debe realizarse de manera cuidadosa y respetando el bienestar animal, el método de sujeción adecuado para ratas Wistar en contextos de investigación (85):



- Antes de manipular las ratas usar guantes. Se deben seguir las prácticas de higiene y asepsia adecuadas para evitar la contaminación cruzada entre los animales y el hombre
- La técnica de sujeción varía según el propósito de la manipulación (por ejemplo, administración de tratamientos, toma de muestras, procedimientos quirúrgicos, etc.). Para manipulaciones simples, como la administración de medicamentos o la toma de muestras de sangre, se puede utilizar una técnica de sujeción suave y sin estrés. Es importante sujetar a la rata de manera firme pero suave, evitando aplicar presión excesiva que pueda causar incomodidad o lesiones al animal. Se puede sujetar suavemente la piel del cuello o la base de la cola para mantener el control del animal durante los procedimientos.
- Es recomendable entrenar a las ratas Wistar para acostumbrarse a la manipulación humana y al proceso de sujeción desde una edad temprana. La adaptación gradual al manejo humano ayuda a reducir el estrés y la ansiedad en los animales durante los procedimientos posteriores.
- Es fundamental seguir las normativas éticas y legales establecidas para el uso de animales en investigación. Se debe garantizar el bienestar, evitando cualquier forma de dolor, estrés o sufrimiento innecesario durante los procedimientos.

#### **2.2.4.5. Vías de administración para ratas**



- a) **Vía Oral:** La administración oral implica la entrega de sustancias a través de la boca y su paso por el tracto gastrointestinal. Se utiliza para administrar medicamentos en forma de soluciones, suspensiones, cápsulas, tabletas o mezclas en el agua o alimentos. Es importante tener en cuenta la absorción gastrointestinal, el metabolismo hepático y la posible variabilidad en la ingesta de la sustancia por parte de las ratas.
  
- b) **Vía Subcutánea (SC):** La administración subcutánea implica la inyección de sustancias debajo de la piel, en el tejido subcutáneo. Se utiliza para administrar medicamentos, soluciones, suspensiones o células directamente en el tejido subcutáneo. Es una vía común para la administración de fármacos que requieren una liberación lenta y constante en la circulación sanguínea.
  
- c) **Vía Intravenosa (IV):** La administración intravenosa implica la inyección directa de sustancias en una vena, permitiendo una rápida entrada en la circulación sanguínea. Se utiliza para administrar medicamentos, soluciones o agentes que requieren una acción rápida y controlada en el organismo. Requiere habilidades técnicas para realizar la técnica de forma segura y minimizar el riesgo de complicaciones.
  
- d) **Vía Intraperitoneal (IP):** La administración intraperitoneal implica la inyección de sustancias en la cavidad peritoneal, que contiene los órganos abdominales. Se utiliza para administrar medicamentos, células o sustancias que requieren una distribución



amplia en la cavidad abdominal. La absorción puede ser más lenta que la vía intravenosa, pero ofrece una distribución amplia de la sustancia en la cavidad peritoneal.

- e) **Otras Vías:** Además de las vías mencionadas, también se pueden utilizar otras vías de administración en ratas Wistar, como la vía intramuscular, la vía intranasal, la vía intracerebral, entre otras, según las necesidades específicas del estudio o tratamiento (83,85).

### 2.2.5. Estreptozotocina

La estreptozotocina es un agente quimioterapéutico que se utiliza principalmente en la investigación médica y en modelos experimentales para inducir diabetes en animales de laboratorio (86).

#### 2.2.5.1. Origen y estructura

La estreptozotocina es un compuesto químico derivado de la bacteria *Streptomyces achromogenes*. Es un análogo de la glucosa, cuya estructura química se asemeja a la de esta molécula, permitiéndole ingresar a las células beta del páncreas a través de los mismos transportadores que utiliza la glucosa. Estructuralmente, la estreptozotocina es una molécula compuesta por una cadena de seis átomos de carbono (un hexosa) unidos a una unidad de nitrosourea. Esta unidad de nitrosourea es la responsable de su actividad quimioterapéutica al actuar como agente alquilante, lo que significa que puede unirse a diversas moléculas dentro de las células y modificar su función.



La capacidad de la estreptozotocina para ser reconocida por los transportadores de glucosa y su actividad como agente alquilante son características importantes que la hacen útil en la investigación de la diabetes y en la inducción experimental de la enfermedad en modelos animales de laboratorio (86).

#### 2.2.5.2. Mecanismo de acción

- **Acción como agente alquilante:** La estreptozotocina es un agente alquilante que puede unirse covalentemente a moléculas biológicas como el ADN, ARN y proteínas mediante la transferencia de grupos alquilo. Esta capacidad de modificar la estructura de las moléculas biológicas es fundamental en su actividad antitumoral y en la inducción de la diabetes experimental (86).
- **Daño a las células beta del páncreas:** En el contexto de la diabetes experimental, la estreptozotocina se utiliza para inducir la destrucción selectiva de las células beta del páncreas, responsable de producir insulina. Este daño se produce principalmente debido a la alquilación del ADN dentro de las células beta, lo que interrumpe la síntesis de proteínas y activa mecanismos celulares que conducen a la muerte celular programada (apoptosis) de las células beta. Como resultado, se reduce la producción de insulina y se desarrolla un estado similar a la diabetes en modelos animales de investigación (86).

### 2.3. MARCO CONCEPTUAL



- **Bacterias:** Son microorganismos unicelulares que pertenecen al reino Monera. Son procariotas, lo que significa que no tienen un núcleo definido ni otros orgánulos membranosos en sus células. Se encuentran en casi todos los ambientes del planeta, desde el suelo y el agua hasta el interior de organismos vivos (6,28).
- **Probiótico:** Son microorganismos vivos, principalmente bacterias beneficiosas, que se consumen para mejorar la salud del sistema digestivo y el bienestar general. Estos microorganismos están presentes de forma natural en ciertos alimentos fermentados, como el yogur, el kéfir, el chucrut y el miso, y también se encuentran disponibles en forma de suplementos dietéticos (6).
- **Antiinflamatorio:** Es una sustancia o medicamento utilizado para reducir la inflamación en el cuerpo, que es una respuesta del sistema inmunológico a lesiones, infecciones o irritaciones. Los antiinflamatorios ayudan a aliviar el dolor, la hinchazón, el enrojecimiento y otros síntomas asociados con la inflamación (28,32).
- **Antioxidante:** Es una molécula que protege a las células del daño causado por los radicales libres, sustancias inestables generadas por procesos metabólicos o factores externos como la contaminación y el tabaco. Los antioxidantes pueden ser naturales, presentes en alimentos como frutas y verduras, o sintéticos, disponibles en suplementos y medicamentos (53).
- **Harina de tarwi:** Se obtiene a partir del tarwi (*Lupinus mutabilis*), una leguminosa andina también conocida como chocho o altramuza. El tarwi es valorado por su alto contenido de proteínas y grasas saludables, lo que lo convierte en un alimento nutritivo y versátil (45).



- **Globulinas:** Las globulinas son un tipo de proteínas presentes en el plasma sanguíneo y en otras partes del cuerpo. Forman parte de las proteínas plasmáticas junto con las albúminas y otras moléculas. Las globulinas son una clase de proteínas presentes en muchos alimentos y organismos vivos, incluyendo el tarwi (7,51).
- **Conglutinas- $\gamma$ :** Son proteínas relacionadas con el sistema inmunológico que pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas. Su función principal es unirse a patógenos, como bacterias y virus, ayudando a su eliminación a través de la conglutinación o agregación de complejos inmunitarios. Esto facilita el reconocimiento y destrucción de los microorganismos por parte del sistema inmune, contribuyendo a la defensa innata del organismo frente a infecciones bacterianas (52).
- **Páncreas:** El páncreas es un órgano importante del sistema digestivo y endocrino ubicado en el abdomen, detrás del estómago. Tiene funciones tanto digestivas como hormonales clave para el funcionamiento adecuado del cuerpo (64).
- **Islotes de Langerhans:** Son estructuras microscópicas ubicadas en el páncreas, específicamente en la porción endocrina del órgano. Estos islotes son responsables de la producción y liberación de varias hormonas importantes que regulan los niveles de glucosa en sangre y desempeñan roles clave en el metabolismo (64).
- **Células  $\beta$  pancreáticas:** Las células beta pancreáticas son un tipo de células especializadas que se encuentran en los islotes de Langerhans, pequeñas estructuras en el páncreas. Estas células desempeñan un papel fundamental en el sistema endocrino al ser responsables de la producción y liberación de insulina, una hormona clave en la regulación del metabolismo de la glucosa (64).



- **Insulina:** La insulina es una hormona sintetizada por el páncreas, que desempeña un papel crucial en el metabolismo de la glucosa. Su función principal consiste en regular las concentraciones de glucosa en sangre al facilitar su absorción por las células del organismo, donde se utiliza como fuente de energía o se almacena como glucógeno en el hígado y los músculos (64).
- **Diabetes:** La diabetes es una enfermedad crónica que se distingue por la presencia de niveles elevados de glucosa en la sangre, lo cual puede deberse a una producción insuficiente de insulina por parte del organismo (diabetes tipo 1), a una resistencia a la acción de esta hormona (diabetes tipo 2), o a una combinación de ambas condiciones (63) .
- **Glucosa:** La glucosa es un tipo de azúcar presente en la sangre y constituye la principal fuente de energía para las células del cuerpo. Como monosacárido, está formada por una única molécula de azúcar. Su presencia es esencial para el correcto funcionamiento del organismo, ya que suministra la energía requerida para las actividades cotidianas y el metabolismo celular. (64).
- **Hipoglucemia:** es una condición que se manifiesta por niveles reducidos de glucosa en sangre, comúnmente definida como una concentración inferior a 70 mg/Dl. Esto puede ocurrir en personas que tienen diabetes y toman medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre, como la insulina o algunos hipoglucemiantes orales (12).
- **Hiper glucemia:** En personas con diabetes, la hiper glucemia ocurre cuando el cuerpo no puede utilizar eficazmente la insulina (hiper glucemia por resistencia a la insulina) o cuando no se produce suficiente insulina para procesar la glucosa adecuadamente (hiper glucemia por deficiencia de insulina) (5).



- **Estreptozotocina:** Es un compuesto químico que se utiliza en investigaciones médicas para inducir diabetes en modelos animales de laboratorio, como ratas y ratones. Actúa destruyendo selectivamente las células beta del páncreas, que son las encargadas de producir insulina. Esto provoca una disminución en la producción de insulina (86).
- **Agente hipoglucemiante:** El término "hipoglucemiante" se refiere a cualquier sustancia o tratamiento que reduce o ayudan a controlar los niveles de glucosa en sangre, sea aumentando la producción de insulina, mejorando la sensibilidad a la insulina, reduciendo la absorción de glucosa en el intestino o disminuyendo la producción de glucosa por el hígado (52).
- **Cultivo láctico:** Los cultivos lácticos son bacterias utilizadas en la fermentación de productos lácteos, como yogurt y queso, que convierten la lactosa en ácido láctico, dando lugar a un sabor ácido y una textura firme. Este proceso disminuye el pH del alimento, lo que actúa como conservante natural al inhibir microorganismos dañinos, además de aportar beneficios probióticos para la salud intestinal (41).



## CAPÍTULO III

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio de investigación es de tipo experimental, debido a que, se evaluó el efecto hipoglucemiante del yogur probiótico con harina de tarwi en ratas wistar inducidas a diabetes tipo 2 con estreptozotocina.

#### 3.2. LUGAR DE ESTUDIO

La investigación se realizó en la Escuela Profesional de Nutrición Humana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional del Altiplano de la región, provincia y distrito de Puno entre los meses de agosto - septiembre del 2024.

- Bioterio y laboratorio para experimentación animal de la Escuela Profesional de Nutrición Humana de la UNA Puno.
- Laboratorio de transformación y procesamiento de alimentos de la Escuela Profesional de Nutrición Humana de la UNA Puno.

#### 3.3. POBLACIÓN

La población biológica se constituyó por ratas Wistar (*Rattus Norveg Albinus*) con una edad promedio de 5 meses del sexo macho, los cuales tenían un peso entre 270 - 370 gramos, provenientes de la Universidad Católica de Santa María.

#### 3.4. MUESTRA

Para el cálculo de tamaño de la muestra, se realizó por muestreo no probabilístico por conveniencia. Se seleccionaron doce (12) ratas de la cepa wistar. Los animales de

experimentación fueron distribuidos aleatoriamente en tres (03) grupos, cada uno compuesto por cuatro (4) unidades. Los grupos se conformaron; un grupo control y dos grupos experimentales.

### 3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### 3.5.1. Criterio de inclusión

- Ratas Wistar con una edad de 5 meses.
- Ratas Wistar clínicamente saludables.
- Ratas Wistar con un peso promedio saludable.
- Ratas Wistar que provengan exclusivamente de una camada.

#### 3.5.2. Criterio de exclusión

- Ratas Wistar que presenten alguna forma de enfermedad.
- Ratas Wistar que haya sido involucrado en una investigación previa.
- Ratas Wistar que experimentaron fallecimiento tras la inducción o durante el proceso de aclimatación.
- Ratas Wistar del género hembra.

### 3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Tabla 4**

*Operacionalización de variables*

<b>VARIABLES</b>	<b>DIMENSIONES</b>	<b>INDICADOR</b>		<b>ÍNDICE</b>
<b>Independiente:</b> Agente hipoglucemiante	Dosificación de tratamiento	Agua destilada	Grupo control	1ml/día
		Yogur probiótico con harina de Tarwi	Grupo Experimental I	350 mg/kg de peso/día
			Grupo Experimental II	500 mg/kg de peso/día
<b>Dependiente:</b> Efecto hipoglucemiante	Concentración de glucosa	Niveles de glucosa post inducción		$\geq 250$ mg/dL
		Nivel de glucosa en ayunas post tratamiento		$\leq 250$ mg/dL



### 3.7. MÉTODOS, TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la ejecución del presente proyecto de investigación se dividió en dos etapas las cuales se detallan a continuación:

#### 3.7.1. Primera Etapa: Formulación y elaboración del yogur probiótico.

**Método:** Fermentación láctica

**Técnicas:** Culinaria

**Equipos y materiales:** Lactómetro, estufa, balanza analítica, balanza digital, estufa, cocina, refrigeradora, vasos de precipitado de 50, 350 y 500 ml, espátula, coladores, paletas de madera, mesa de trabajo, ollas, cucharón, vasos, platos, vasos descartables, termómetro, lactodensímetro, tela de quesería, alcohol al 75%, lugol, botiquín de primeros auxilios.

**Material alimentario:** Leche, harina de tarwi de la marca KERA super foods, cultivo de bacterias lácticas y probióticos de la marca SACCO LYOFAS (YAB 4.52BB).

**Procedimiento:** Elaboración del yogur

- **Materia prima:** Adquisición de leche, harina de tarwi, cultivo láctico y probióticos garantizando que todos los productos cumplan con los estándares de calidad e inocuidad.
- **Recepción:** La materia destinada a la elaboración de yogur, se sometió a un control de calidad para detectar posibles adulteraciones. La leche se



sometió a análisis de densidad y pH, además se realizó pruebas de lugol y alcohol.

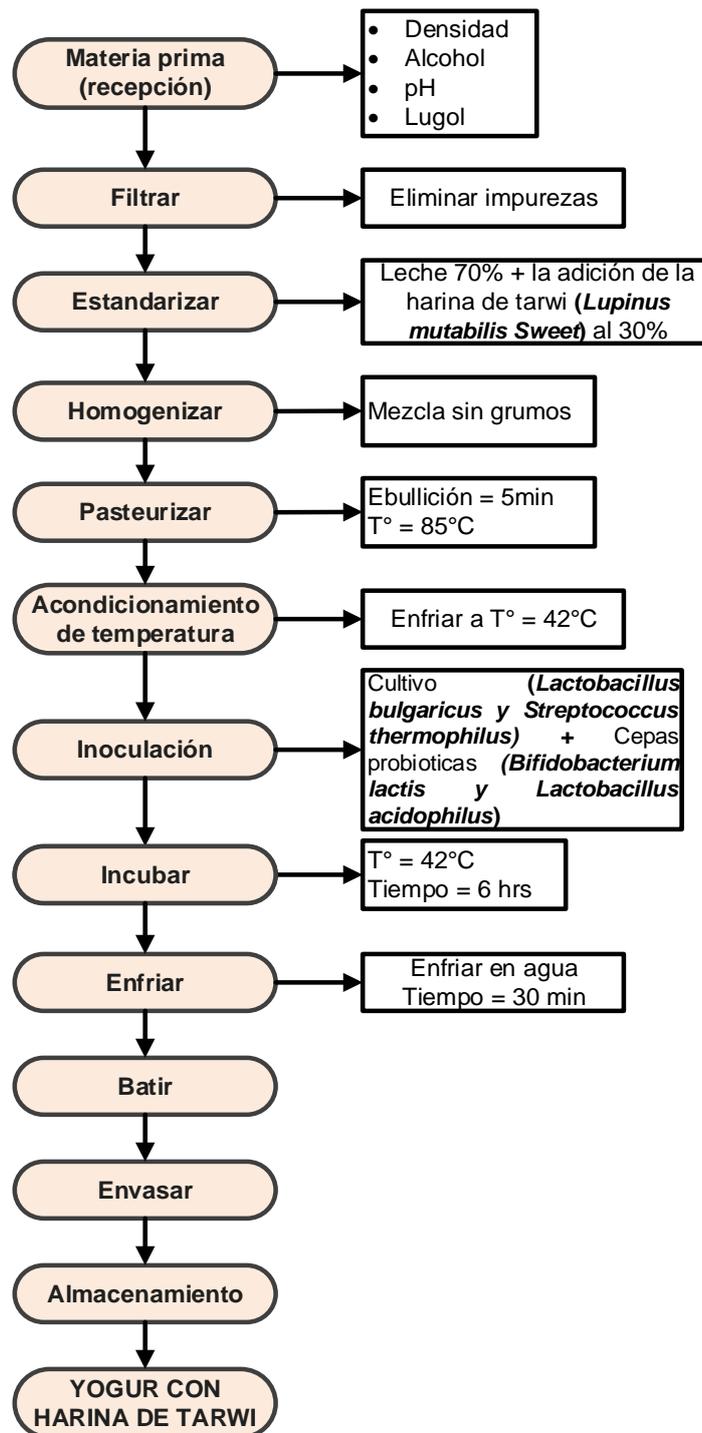
- Filtrado: La leche fue filtrada con el objeto de retirar las impurezas macroscópicas que pueda contener con la ayuda de una tela o campo.
- Estandarizar: Leche al 70% y harina de tarwi al 30%.
- Homogenizar: Mezclar la leche y la harina de tarwi hasta obtener una mezcla homogénea y libre de grumos.
- Pasteurizar: Se realizó el tratamiento térmico (ebullición), colocando la leche en un recipiente y llevándola a hervir sobre la cocina. Una vez alcanzado el punto de ebullición, se cubrió el recipiente y se mantuvo tapado durante 5 minutos. Es decir, se pasteurizó la leche en un rango de 85°C por 5 min. Con la finalidad de destruir los microorganismos patógenos presentes en la leche.
- Acondicionamiento de temperatura: Se realizó un baño termostático de agua fría hasta conseguir la temperatura de 42°C.
- Inoculación: Se añadió el cultivo láctico (Mezcla de cepas de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* adicionadas con cepas probióticas; *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*) con la ayuda de una probeta de 10ml/1lt.
- Incubación (fermentación): La mezcla se dejó reposar a una temperatura de 42°C durante 6 hrs (87).



- Enfriado: Transcurrido el tiempo de fermentación se enfrió la mezcla de 8 a 10°C.
- Batido: Consiste en la ruptura del yogur para conseguir una masa homogénea o consistencia cremosa.
- Envasado: El envasado se realizó a una temperatura máxima de 15 °C.
- Almacenamiento: El yogur se almacenó durante 5 días a 4 °C, temperatura de refrigeración, para desarrollar el aroma y sabor característicos, además de potenciar sus propiedades beneficiosas (88,89).

**Figura 2**

*Flujograma del proceso de elaboración de yogur probiótico con harina de tarwi*



Nota: Elaboración propia

### 3.7.2. Segunda etapa: Administración de yogur probiótico con harina de

*Tarwi* (*Lupinus mutabilis sweet*) en ratas wistar inducidos a diabetes

tipo 2



**Métodos:** Analítico

**Técnicas:** Observación experimental

**Equipos e instrumentos:** Jeringas descartables de tuberculina N° 25, agujas descartables 1ml, hoja de bisturí, algodón 96%, glucómetro, balanza digital, balanza analítica, lancetas, jaulas individuales, bebederos, rejillas, rack en acero inoxidable y papel toalla.

**Material biológica:** Ratas de la cepa wistar, sexo macho.

**Material de bioseguridad:** Guantes quirúrgicos N° 7 y 8, guantes desechables, mandil de laboratorio, mascarillas y gorros descartables.

**Insumos químicos y farmacológicos:** Reactivo de estreptozotocina, tiras reactivas (Accu - Chek), glucosa al 5%, suero fisiológico 0.9 %, agua destilada y alcohol medicinal.

**Instrumento:** Los datos recolectados de la observación y toma de niveles de glucosa, fueron anotados en una ficha de recolección de datos derivados del experimento, registrados por grupos de experimentación. (ANEXO 2 y 3).

**Procedimiento:**

Se compone de cuatro fases que se detallan en el siguiente apartado:

#### **3.7.2.1. Fase adaptativa**

- a) **Manejo y cuidado de las ratas:** Las ratas Wistar pasaron por un periodo de aclimatación y acondicionamiento de 7 días, con el fin de que se adaptaran a su entorno y tuvieran el peso adecuado para ser incluidas en el estudio. Durante este periodo, los animales estuvieron bajo observación constante para detectar cualquier cambio en su comportamiento, así como posibles enfermedades,



heridas o muertes. Fueron alojados en jaulas con acceso libre en alimentación. Las condiciones de laboratorio se mantuvieron en parámetros estándar, con una temperatura de  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , una humedad relativa del  $50 \pm 15\%$  y un ciclo de iluminación de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. El proceso completo de la investigación duró 38 días. Los animales de experimentación se pesaron utilizando una balanza digital.

- b) **Alimentación habitual:** A los animales de experimentación se les proporcionó su dieta habitual (que consistió en una mezcla de trigo, cebada y semillas de girasol) y agua a libre demanda cada 24 horas, con el fin de mantener su salud.
- c) **Manejo de lecho o jaulas:** Las ratas Wistar se alojaron en jaulas de material liso y etiquetero (rotulador) de acero inoxidable, diseñadas para facilitar la limpieza y prevenir contaminaciones. Además, cada uno se mantuvo en jaulas individuales, lo que permitió un control adecuado del consumo de alimentos durante las tres fases del estudio experimental. Para mantener la higiene y prevenir enfermedades, el lecho de las jaulas se cambió a diario.

#### 3.7.2.2. Fase Pre-experimental

- a) **Inducción experimental de estreptozotocina:** La inducción a diabetes en los animales de estudio se realizó mediante la administración intraperitoneal (IP) de estreptozotocina (50 mg/kg) que fue disuelta en suero fisiológico 0.9 %. Posterior a la administración se les mantuvo en jaulas con acceso libre a alimentos y se mantuvieron hidratados con glucosa al 5% durante



24 horas, para prevenir la hipoglucemia. Después de 48 horas de inducción, se recogieron muestras de sangre a través de una punción en la punta de la cola y se determinó la glucosa mediante tiras reactivas, las ratas con glucosa  $>250$  mg/dL fueron seleccionadas para el estudio. Para la medición de la glucosa se empleó un glucómetro modelo Accu Check Performa marca Abbot. ®.

### 3.7.2.3. Fase experimental

a) **Tratamiento de los grupos:** Para el estudio experimental se utilizó 12 ratas machos de la cepa wistar, distribuidas en 3 grupos, los cuales se detalla a continuación:

- **Grupo control (GC):** Estuvo formado por 4 ratas machos de la cepa wistar, tratados con agua destilada a una dosis de 1 ml/d mediante jeringa, además de alimentación y agua a libre demanda.
- **Grupo experimental I (GEI):** Estuvo compuesto por 4 ratas machos de la cepa Wistar con hiperglucemia. A los dos días de la inducción, se inició el tratamiento, que consistió en la administración de yogur probiótico elaborado con harina de tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) a una dosis de 350 mg/kg/d por peso, cuya administración fue por vía oral, mediante una jeringa, además de alimentación y agua a libre demanda.
- **Grupo experimental II (GEII):** Estuvo formado por 4 ratas machos de la cepa Wistar con hiperglucemia. A los dos días de la inducción, se inició el tratamiento con yogur probiótico



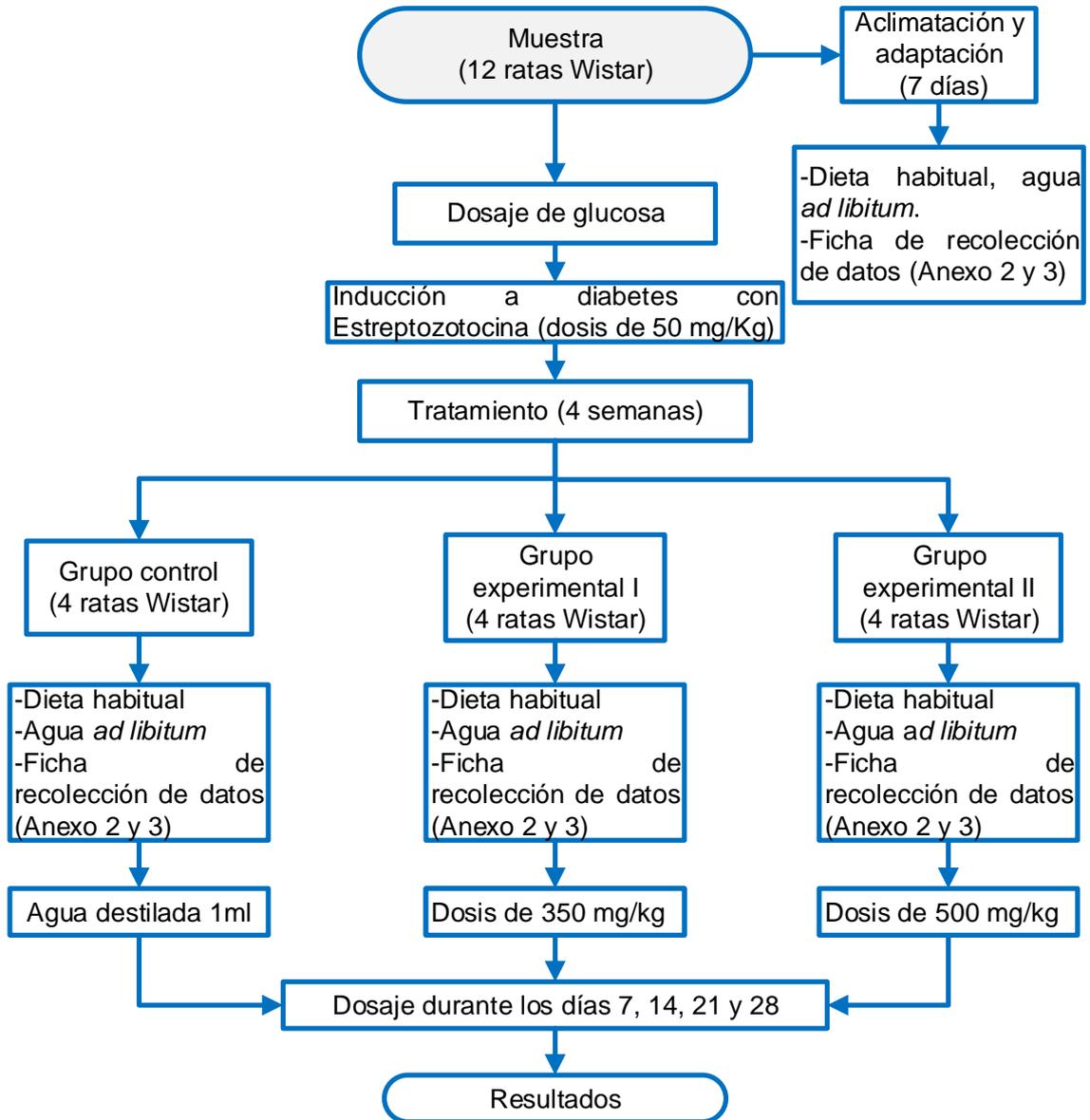
elaborado con harina de tarwi (*Lupinus mutabilis sweet*) a una dosis de 500 mg/kg/d por peso, de administración fue por vía oral, mediante una jeringa, además de alimentación y agua a libre demanda.

- b) **Peso corporal:** Se realizó un control en la balanza digital a todas las ratas wistar, para determinar la variación de pesos y verificar que durante el pos tratamiento se encuentren estable, el control de peso se realizó por semana de manera secuencial, mismo que fue registrado en la fichas de recopilación. (ANEXO 3)
- c) **Determinación de la concentración de glucosa:** La medición de la glucosa basal se realizó el primer día de experimentación, tras un ayuno de 12 horas de las ratas Wistar. Luego de la semana de aclimatación y adaptación, se llevó a cabo la inducción a diabetes, y 48 horas después se midió la glucosa inicial post-inducción (hiperglucemia). Posteriormente, los dosajes se realizaron en los días 7, 14, 21 y, finalmente, al día 28. Todos los animales fueron sometidos a un ayuno de 12 horas antes de cada toma de muestra para el respectivo dosaje de glucosa. La concentración de glucosa fue registrada en las fichas de identificación. (ANEXO 2)

### 3.8. DISEÑO EXPERIMENTAL

Figura 3

*Diseño experimental*



### 3.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación pasó por un riguroso análisis previa a su ejecución por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Nacional del Altiplano en el cual hace constar que la presente de investigación fue aprobado con el código N° 057/CIEI UNA-Puno. (ANEXO 4)



Todos los animales fueron tratados con humanidad siguiendo el principio de las 3R, acatando dos de ellas (Reducir y Refinar, exceptuando Reemplazar) (90). El cual es reducción porque se minimiza la cantidad de animales experimentales y refinamiento porque se mejora las prácticas experimentales para minimizar el estrés y mejorar el bienestar animal (91). Además se cumplió con la Ley peruana N° 30407 sobre Protección y Bienestar Animal (92).

### **3.10. DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- Los resultados obtenidos fueron procesados y clasificados en una hoja de cálculo del programa Excel 2016. Donde se calculó el promedio y desviación estándar como medidas de tendencia central, que son representados mediante cuadros y gráficos.
- Se realizó el análisis comparativo de los niveles de glucosa en sangre mediante la aplicación de la prueba estadística de ANOVA, con el objetivo de determinar la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los distintos grupos experimentales, con un grado de confianza del 95%. Además, se empleó la prueba de comparación de medias de Tukey para evaluar la significancia de todas las diferencias existentes entre los tratamientos.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. FORMULACIÓN Y ELABORACIÓN DEL YOGUR PROBIÓTICO CON HARINA DE TARWI (*LUPINUS MUTABILIS SWEET*)

##### 4.1.1. Obtención del yogur probiótico con harina de tarwi

El producto fue de consistencia cremosa y espesa, resultado de la combinación de la fermentación láctica con la fibra y proteínas presentes en la harina de tarwi. Su color es un tono amarillo pálido cremoso con ligeros matices beige, que provienen de la harina de tarwi. El olor es fresco y ligeramente ácido, típico de un yogur natural, pero con un suave aroma a legumbre debido a la presencia del tarwi. Este olor es agradable y complementa el perfil sensorial del producto. Posee un aspecto homogéneo, con una superficie suave y ligeramente brillante. Al revolverlo, mantiene su espesor sin formar grumos, lo que indica una buena integración de los ingredientes. En general, su apariencia es apetecible y refleja su composición nutritiva.

##### Tabla 5

*Características organolépticas del yogur probiótico con harina de tarwi*

<b>Características organolépticas</b>	<b>Yogur probiótico con harina de tarwi</b>
Color	Amarillo pálido
Olor	Característico al tarwi con leche acidificada
Aspecto	Homogéneo
Consistencia	Cremoso

Nota: Elaboración propia

#### **4.1.1. Producto:**

El yogur fue elaborado a partir de cultivos probióticos y harina de tarwi, cuya formulación se optimizó para garantizar la viabilidad de los probióticos durante el almacenamiento y su capacidad para ejercer un efecto hipoglucemiante en los animales de experimentación.

#### **Figura 4**

*Yogur probiótico con harina de tarwi*



Nota: Propio

#### **4.2. EVALUACIÓN DEL PESO Y CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA BASAL, INICIAL, DURANTE Y FINAL EN RATAS WISTAR CON DIABETES TIPO 2.**

##### **4.2.1. Pesos promedio de animales de experimentación por cada grupo**

Para el control de peso se realizó un seguimiento continuo de cada animal de experimentación, según los grupos asignados. Además, se registró un peso inicial y luego se tomaron mediciones semanales, se calculó un promedio de las mediciones para cada grupo establecido.

**Tabla 6**

*Pesos promedio de los animales de experimentación de cada grupo en ratas wistar con diabetes tipo 2*

GRUPOS	Peso Inicial	Peso Pre-STZ	Durante tratamiento			Peso Final
			Día 7	Día 14	Día 21	
<b>Grupo Control</b>	321	323.3	316.5	310.6	304.3	305.9
<b>Grupo Experimental I</b>	314.4	316.4	312.3	309.8	308.0	307.2
<b>Grupo Experimental II</b>	321.7	324.9	320.4	318.3	317.9	317.5

Nota: Elaboración propia obtenido del tamizaje

En la presente tabla 6, se aprecia la evolución del peso de los animales de experimentación durante el estudio. Los grupos mostraron una tendencia general a la disminución del peso, aunque con algunas diferencias relevantes entre ellos.

El grupo control (GC) inició con un peso promedio de 321 mg y mostró una disminución más pronunciada, llegando a 310.6 mg al día 21 del experimento. Sin embargo, es importante señalar que en este grupo se reportó la muerte de dos animales durante el transcurso de la investigación, específicamente en los días 28 y 35 como se detalla en el Anexo 04. La mortalidad en el grupo control podría atribuirse a factores externos o al curso natural de la diabetes en los animales.

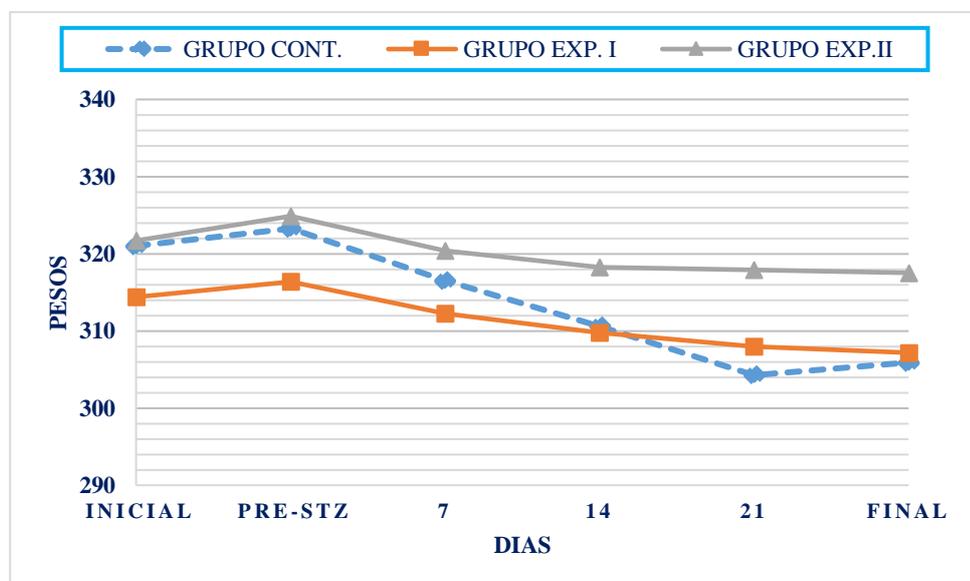
En tanto, el grupo experimental I (GEI) comenzó con un peso promedio de 314.4 mg y finalizó con 307.2 mg, lo que representa una moderada disminución atribuible a las condiciones experimentales. De manera similar, en el grupo experimental II (GEII), el peso inicial de 321.7 mg disminuyó ligeramente a 317.5 mg al final del estudio. Esta leve variación sugiere que el tratamiento fue eficiente

en el manejo del peso en ratas Wistar con diabetes tipo 2, ayudando a estabilizarlo y reduciendo así la pérdida significativa de peso típica de esta enfermedad. Estos resultados confirman la seguridad y efectividad del tratamiento, demostrando su capacidad para controlar la glucemia sin comprometer el bienestar general de los animales.

En conjunto, estos resultados sugieren que tanto GEI como GEII presentan una mayor estabilidad en el peso de los animales en comparación con el grupo control, lo cual podría indicar un efecto protector del tratamiento aplicado. La variación en el peso entre los grupos experimentales y el control es uno de los aspectos clave a tener en cuenta para evaluar la eficiencia del efecto reductor de glucosa en sangre del yogur probiótico con harina de tarwi.

### Figura 5

*Pesos promedio de los animales de experimentación de cada grupo en ratas wistar con diabetes tipo 2*



Nota: Elaboración propia generado con Microsoft Excel.



En la figura 5, el análisis de pesos, se establece que el GEI, administrado con una dosis de 350 mg/kg/d, mostró una desviación estándar de 3.6, y el GEII, con 500 mg/kg/d, una desviación estándar de 2.8, en comparación con el GC, que no recibió tratamiento y presentó una desviación estándar de 7.9. Esto indica una mayor pérdida de peso y variabilidad en los animales del GC.

La pérdida de peso en modelos de diabetes mellitus tipo 2 inducidos por estreptozotocina (STZ) es un fenómeno ampliamente documentado en la literatura, y diversos estudios han investigado los mecanismos subyacentes y los posibles tratamientos para mitigar este efecto. El estudio de Idu *et al.* (2021) subraya que la pérdida de peso en modelos diabéticos es consecuencia del catabolismo exacerbado de lípidos y proteínas, debido a la disminución de la insulina o a la resistencia a esta hormona. Estos hallazgos coinciden con investigaciones previas Santos (2022) que destacan que en condiciones de diabetes, los tejidos no logran utilizar adecuadamente la glucosa como fuente de energía, lo que lleva al uso de las reservas de grasa y proteínas como compensación. Randle *et al.* (1963) propusieron la teoría del "ciclo de los ácidos grasos", que explica cómo en la diabetes se prioriza la oxidación de ácidos grasos sobre la glucosa, contribuyendo así al catabolismo y a la consecuente pérdida de peso (18,64,93).

En este contexto, el estudio de Pei-Shan *et al.* (2021) añade una dimensión importante al analizar cómo los probióticos pueden moderar la variabilidad en la pérdida de peso en ratas diabéticas. Su investigación sugiere que los probióticos pueden ejercer un efecto protector al mejorar el ambiente intestinal y, posiblemente, influir en la resistencia a la insulina o en la absorción de nutrientes,



lo que contribuye a estabilizar el peso corporal en modelos experimentales. Estos resultados son relevantes al compararse con el presente estudio que analiza el yogur probiótico con harina de tarwi, que también muestra efectos beneficiosos en la estabilización del peso en ratas diabéticas. Pan *et al.* (2024) sugieren que la microbiota intestinal está implicada en la modulación del metabolismo energético y la inflamación sistémica en la diabetes, lo que puede explicar el impacto positivo de los probióticos en el control del peso (17,94).

Por otro lado, el estudio de Wahono *et al.* (2023), que reportó una pérdida de peso más significativa (35.6 gramos) tras la administración de 75 mg/kg de STZ, pone de relieve las variaciones que pueden observarse en los modelos experimentales. Esta disparidad en los resultados respecto a la pérdida de peso observada en el estudio propio (5.1 gramos) puede explicarse no solo por la dosis de STZ administrada, sino también por diferencias en el manejo dietético y en las características genéticas o de desarrollo de los modelos animales. Rehman (2023) en su revisión sobre el uso de STZ para inducir diabetes en animales, señaló también que el estado fisiológico de los animales antes de la inducción juegan un papel clave en la magnitud de los efectos metabólicos observados, incluido el grado de pérdida de peso (95,96).

Además de los estudios mencionados, Singh *et al.* (2024) destacó que la manipulación del peso corporal en modelos animales diabéticos puede ser compleja, ya que intervienen múltiples factores como el control glicémico, el metabolismo energético y las vías hormonales. Los efectos de tratamientos naturales, como los mencionados por Idu *et al.* (2021) con *Stachytarpheta jamaicensis*, subrayan la importancia de considerar terapias complementarias que



puedan abordar no solo la hiperglucemia, sino también otros aspectos metabólicos asociados con la diabetes, como la pérdida de peso (18,97).

#### 4.2.2. Concentración de glucosa en ratas wistar con diabetes tipo 2

**Tabla 7**

*Análisis por ANOVA de la glucosa basal en ratas wistar con diabetes tipo 2*

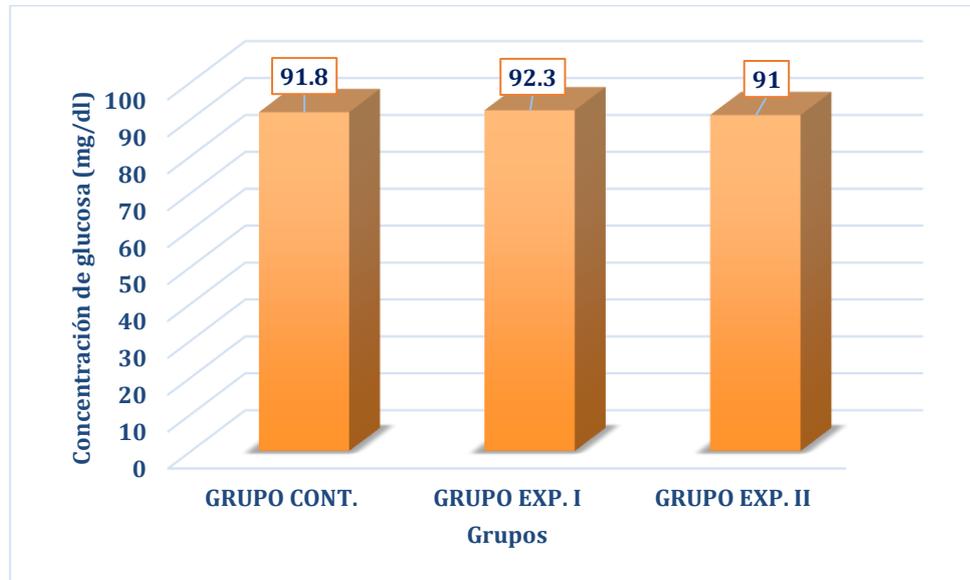
GRUPOS	CASOS	MEDIA mg/dl	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<b>Grupo Cont.</b>	4	91.8	± 3.2
<b>Grupo Exp. I</b>	4	92.3	± 3.3
<b>Grupo Exp. II</b>	4	91	± 3.4
<b>valor F</b>	0.15		
<b>valor P</b>	0.85		

Nota: Elaboración propia generado por la prueba de ANOVA

Según el análisis estadístico mediante ANOVA , donde el valor P asociado a la razón F es  $\geq$  a 0.05, donde significa que no existen diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de glucosa basal entre los tres grupos, con un nivel de confianza del 95%.

## Figura 6

*Concentración de la glucosa basal en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales*



Nota: Elaboración propia generado con Microsoft Excel

En la figura 6, se puede observar la concentración de glucosa basal del grupo control y grupos experimentales, donde en general muestran un valor mínimo de 90 mg/dL y un valor máximo de 95 mg/dL.

Estos hallazgos son consistentes con los valores reportados en el estudio de Abarca y Cateriano (2023) donde se muestra valores de glucosa basal similares, reforzando la validez del enfoque experimental utilizado en la investigación. Esta similitud con estudios recientes sugiere que los valores de glucosa basal en los grupos de ratas son representativas y comparables con otros trabajos (22).

Se encuentra una variación interesante en el estudio de Laura (2018), donde reportaron niveles de glucosa basal ligeramente más bajos, con un promedio de 86.94 mg/dL. Esto podría atribuirse a factores como la edad, el tipo de ratas (albinas) y las condiciones de manejo en el laboratorio. Vélez et al. (2015)

hace hincapié en la necesidad de estandarizar estos factores para reducir las diferencias en los niveles de glucosa, lo que sugiere que la edad y el manejo de los animales pueden influir en los resultados (26,98).

Naidoo y Khathi (2024), abordan la influencia de la dieta y el entorno en la homeostasis de glucosa en modelos animales, explicando las pequeñas variaciones observadas en los niveles de glucosa basal entre estudios. También Kottaisamy *et al.* (2021), revela en particular, que cuando se administra una dieta alta en grasas, los parámetros glucémicos tienden a mostrar mayores fluctuaciones. Esto resalta la importancia de controlar la dieta en los modelos experimentales para evaluar con precisión la homeostasis de la glucosa y los efectos de las intervenciones terapéuticas (99,100).

### Tabla 8

*Análisis por ANOVA de la glucosa inicial en ratas wistar con diabetes tipo 2*

GRUPOS	CASOS	MEDIA mg/dl	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Grupo Cont.	4	384	± 9.4
Grupo Exp. I	4	382.8	± 7.1
Grupo Exp. II	4	383.5	± 8.4
Valor F	0.023		
Valor P	0.977		

Nota: Elaboración propia generado por la prueba de ANOVA

En la tabla 7, se puede observar que en el análisis estadístico con ANOVA, valor P de la razón F es  $\geq$  que 0.05, por lo tanto esto significa que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de glucosa inicial en los tres grupos, ya que el valor p es mucho mayor que el nivel típico de significancia (0.05), trabajando con el nivel de confianza de 95%.

**Tabla 9**

*Concentraciones de la glucosa (mg/dl) inicial entre grupos por el test de tukey*

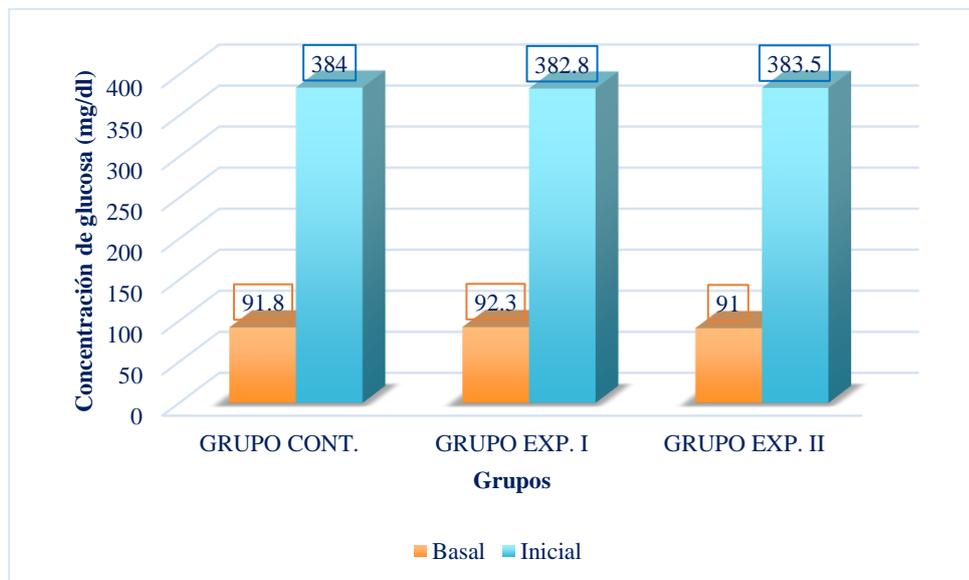
<b>Contraste</b>	<b>Sig.</b>	<b>Diferencia</b>
<b>Grupo Cont. - Grupo Exp. I</b>		1.2
<b>Grupo Cont. - Grupo Exp. II</b>		0.5
<b>Grupo Exp. I - Grupo Exp. II</b>		-0.7

Nota: Elaboración propia generado por el test de tukey

En la presente tabla 9, se presenta una comparación múltiple para identificar qué medidas son significativamente distintas entre los grupos. En la prueba de Tukey, se observa que no hay diferencias significativas con un nivel de confianza del 95%, lo que indica que la inducción se llevó a cabo correctamente.

**Figura 7**

*Concentración de la glucosa inicial (post inducción) en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales*



Nota: Elaboración propia generado con Microsoft Excel.

En la figura 7, se puede observar la concentración de glucosa basal y valores de la glucosa inicial del grupo control y grupos experimentales, donde en



general la glucosa inicial muestra un valor mínimo de 382 mg/dL y un valor máximo de 384 mg/dl, por lo tanto, a pesar de pequeñas variaciones entre los grupos, con diferencias de menos de 2 mg/dl, la homogeneidad en los valores de glucosa después de la inducción a diabetes experimental garantiza que cualquier cambio en los niveles de glucosa durante el tratamiento será atribuible directamente al efecto del tratamiento y no a variaciones en el estado inicial de las ratas.

La inducción con estreptozotocina (STZ) en esta investigación se llevó a cabo en ratas de 5 meses de edad y con un peso superior a 200 g, tal como lo indica el estudio de Vargas-Tineo *et al.* (2020). Además, se evidencia una amplia variación en las vías de administración de STZ para inducir diabetes mellitus experimental en ratas Wistar, incluyendo las vías intraperitoneal (IP), subcutánea e intravenosa. Vélez *et al.* (2015) destaca que la vía IP es la más efectiva en comparación con las demás, como se observa en la presente investigación y en la prueba piloto realizada por Abarca y Cateriano (2023), donde se concluyó además, que la dosis óptima para inducir a diabetes experimental tipo 2 es de 50 mg/kg (22,24).

El estudio de Vélez *et al.* (2015), cuyo propósito fue identificar la dosis más adecuada de estreptozotocina para inducir diabetes tipo 2 en ratas, señala que una dosis menor a 50 mg/kg genera una hiperglucemia no sostenida, mientras que una dosis superior a 65 mg/kg puede ser letal para las ratas pocos días después de la inducción, dependiendo de la vía de administración (101).

En el presente estudio, los niveles iniciales de hiperglucemia superan los 250 mg/dl, lo cual coincide con la investigación de Abarca y Cateriano (2023),



donde la administración inducida se encuentra por encima de los 200 mg/dl. Estos resultados muestran que la glucosa elevada en la sangre es sostenida, provocada por la administración de estreptozotocina, un compuesto que destruye selectivamente las células  $\beta$  del páncreas, causando una reducción significativa en la secreción de insulina (22).

Por otro lado, la diferencia entre aloxano y estreptozotocina (STZ) para inducir diabetes en modelos animales se basa principalmente en los mecanismos por los cuales estos agentes afectan las células  $\beta$  pancreáticas. Según Macdonald et al. (2017), el aloxano provoca un aumento temporal en los niveles de glucosa debido a su rápida descomposición, lo que limita su capacidad para causar un daño prolongado en las células  $\beta$ . Esto lo convierte en una opción menos efectiva para estudios de largo plazo, ya que la hiperglucemia tiende a no ser sostenida. En comparación, la STZ es más estable y causa una destrucción más duradera de las células  $\beta$ , lo que provoca una hiperglucemia más persistente y hace que sea preferida en modelos experimentales de diabetes tipo 2 (102).

Otros estudios también respaldan esta diferencia. De acuerdo con Bequer et al. (2016), la STZ penetra en las células  $\beta$  pancreáticas mediante el transportador de glucosa GLUT2 y genera especies reactivas de nitrógeno que destruyen las células  $\beta$  de manera más estable, lo que explica su efectividad en la inducción de hiperglucemia crónica. En cambio, el aloxano, como señalan Kim (2024), genera especies reactivas de oxígeno que causan un daño más agudo y transitorio en las células  $\beta$ , lo que conduce a una hiperglucemia de menor duración (103,104). Además, Nolasco et al. (2020) resalta que la especificidad de la STZ para las células  $\beta$  la hace preferida para estudios que requieren la inducción de diabetes estable y de largo plazo, mientras que el aloxano, al no ser tan específico

y causar daño oxidativo en otros tejidos, puede generar resultados menos consistentes en estudios prolongados. En un contexto similar, como sugiere Neyra-Rivera et al. (2021), la STZ es más eficaz cuando se busca evaluar la efectividad de terapias hipoglucemiantes en modelos crónicos de diabetes, donde es crucial la estabilidad a largo plazo de la hiperglucemia (21,25).

Por tanto, aunque ambos compuestos son útiles para inducir diabetes experimental, la elección entre aloxano y STZ depende de los objetivos del estudio y del tipo de diabetes que se desea modelar. Para nuestro estudio, que requiere un modelo de diabetes con hiperglucemia estable y sostenida, se escogió la STZ.

**Tabla 10**

*Análisis por ANOVA de la glucosa durante el tratamiento en ratas wistar con diabetes tipo 2*

GRUPOS	CASOS	Concentración de glucosa (mg/dl)		
		MEDIA mg/dl		
		Día 7 / DE*	Día 14 / DE*	Día 21 / DE*
<b>Grupo Cont.</b>	4	423.3 ± 20.5	433 ± 23.1	439.8 ± 31.5
<b>Grupo Exp. I</b>	4	318.5 ± 7.5	199 ± 7.1	178 ± 5.6
<b>Grupo Exp. II</b>	4	299 ± 9.5	160.5 ± 8.5	129 ± 7.51
<b>Valor F</b>		17.27	437.66	323.78
<b>Valor P</b>		0.0008	0.0001	0.0001

\*DE (desviación estándar)

Nota: Elaboración propia generado por la prueba ANOVA

En la presente tabla 9, se observan las concentraciones de glucosa durante el tratamiento del grupo control y experimentales. Según el análisis de varianza (ANOVA) con un nivel de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ) revela que existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 11**

*Concentraciones de la glucosa (mg/dL) durante la administración del tratamiento entre grupos por el test de Tukey*

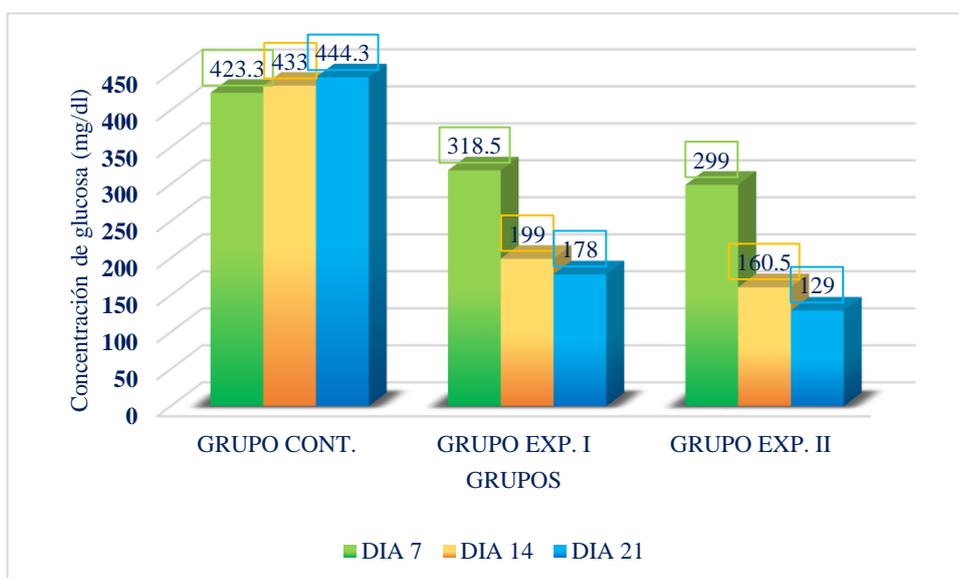
Contraste	Sig.	Diferencia		
		Día 7	Día 14	Día 21
<b>Grupo Cont. - Grupo Exp. I</b>	*	104.8	234	261.8
<b>Grupo Cont. - Grupo Exp. II</b>	*	124.3	272.5	310.8
<b>Grupo Exp. I - Grupo Exp. II</b>	*	19.5	38.7	49

Nota: Elaborado propia en base a tukey

En la tabla 11, se presenta una comparación múltiple que permite identificar las medidas que son significativamente diferentes entre los grupos. Según la prueba de Tukey, se evidencia una diferencia significativa entre los grupos, indicando que tienen respuestas distintas ante la hiperglucemia inducida.

**Figura 8**

*Concentración de la glucosa durante el tratamiento en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales*



Nota: Elaboración propia generado con Microsoft Excel.



En la figura 8, se puede observar un efecto notablemente hipoglucemiante de la intervención con yogur probiótico y harina de tarwi en los grupos experimentales. El grupo experimental I mostró una disminución de la concentración de glucosa desde 318.5 mg/dL hasta 178 mg/dL, mientras que el grupo experimental II experimentó una reducción aún más significativa, pasando de 299 mg/dL a 129 mg/dL. Estos resultados coinciden con investigaciones anteriores que han demostrado los efectos positivos de los probióticos y el tarwi en el control de la diabetes mellitus.

Además, el estudio de Estrada-Riega et al. (2019) menciona que la inflamación crónica de bajo grado se ha asociado con la resistencia a la insulina, un precursor común de la diabetes tipo 2, asimismo ha evidenciado que la intervención con probióticos reduce marcadores inflamatorios, lo que puede contribuir a una mejor regulación de la glucosa. El estudio de Bacardi-Sarmiento (2021), encontró que el uso de probióticos disminuyó significativamente los niveles de proteína C-reactiva (un marcador de inflamación). De acuerdo a Lima (2023), los probióticos pueden afectar la secreción de hormonas relacionadas con el metabolismo, como el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), que tiene un efecto positivo en la regulación del apetito y la glucosa (33,38,39).

Asimismo, la harina de tarwi (*Lupinus mutabilis*) ha sido objeto de estudio en relación con su efecto hipoglucemiante y sus componentes bioactivos. Zambrana et al. (2018), informa que la fibra de la harina de tarwi, no solo ayuda a regular los niveles de glucosa en sangre, sino que también poseen propiedades que pueden contribuir a la salud metabólica general. Muñoz et al. (2018), reporta que la fibra soluble presente en la harina de tarwi juega un papel crucial al ralentizar la absorción de carbohidratos en el intestino delgado. Esto resulta en



una liberación más gradual de glucosa en el torrente sanguíneo, evitando picos abruptos que pueden ser perjudiciales para las personas con diabetes. Este mecanismo de acción es fundamental para el manejo de la diabetes, ya que el control de los niveles de glucosa es esencial para prevenir complicaciones a largo plazo, como enfermedades cardiovasculares y neuropatías (51,58).

Además, la harina de tarwi contiene proteínas de alta calidad, incluyendo globulinas y conglutinas, que no solo contribuyen a la saciedad, sino que también pueden tener un efecto positivo sobre la regulación del azúcar en sangre. Según Aguilar (2023) estas proteínas pueden ayudar a modular la respuesta glicémica tras las comidas, lo que es particularmente relevante para el manejo de la diabetes. Del mismo modo, las proteínas pueden estimular la secreción de insulina y mejorar la sensibilidad a esta hormona. Pantoja-Tirado (2020), en su estudio reporta que el consumo de harina de tarwi también se ha asociado con una reducción de la inflamación. Estos múltiples mecanismos destacan el potencial de la harina de tarwi como un alimento funcional en la dieta de personas con diabetes, lo que podría facilitar un mejor control de la glucosa y contribuir a la salud metabólica general (7,61).

Por otro lado, los resultados del grupo control, que no recibió tratamiento y cuya glucosa aumentó de manera continua hasta alcanzar 439.8 mg/dL al día 28, teniendo en cuenta que 2 animales de experimentación murieron en el día 28 y 35 resaltan la importancia de las intervenciones dietéticas y el tratamiento en el manejo de la diabetes. Este incremento constante en los niveles de glucosa respalda la hipótesis de que sin una intervención adecuada, la diabetes puede progresar, lo que es consistente con las observaciones de O'Brien et al. (2019), que demostraron que la falta de tratamiento conduce a un deterioro en el control

glucémico. Esto se debe a que en la DM2, la resistencia a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta pancreáticas impiden la regulación adecuada de la glucosa en sangre, lo que lleva a niveles persistentemente altos de glucosa.

**Tabla 12**

*Análisis por ANOVA de la glucosa final en ratas wistar con diabetes tipo 2*

GRUPOS	CASOS	MEDIA mg/dl	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<b>Grupo Cont.</b>	4	435	$\pm 4.24$
<b>Grupo Exp. I</b>	4	163.75	$\pm 6.15$
<b>Grupo Exp. II</b>	4	110	$\pm 8.58$
<b>Valor F</b>	1594.90		
<b>Valor P</b>	0.0002		

Nota: Elaboración propia generado por la prueba ANOVA

En la presente tabla 12, según se observa en el análisis estadístico con ANOVA, valor P de la razón F es  $\geq$  que 0.05, por lo tanto esto significa que hay diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de glucosa final en los tres grupos, ya que el valor p es mucho mayor que el nivel típico de significancia (0.05), trabajando con el nivel de confianza de 95%.

**Tabla 13**

*Concentraciones de la glucosa (mg/dL) final entre el grupo control y grupos experimentales por el test de Tukey*

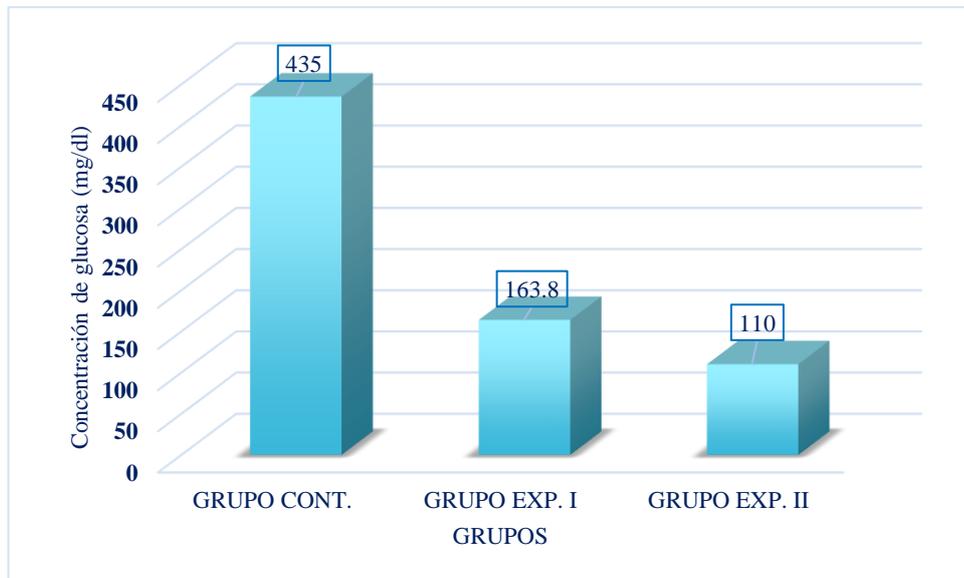
Contraste	Sig.	Diferencia
<b>Grupo Cont. - Grupo Exp. I</b>	*	271.2
<b>Grupo Cont. - Grupo Exp. II</b>	*	325
<b>Grupo Exp. I - Grupo Exp. II</b>	*	53.8

Nota: Elaboración propia generado por el test de tukey

En la tabla 13 se presenta una comparación múltiple que permite identificar las diferencias significativas entre los grupos. Según los resultados de la prueba de Tukey, se observa que el grupo control (GC) tiene concentraciones de glucosa significativamente más altas que los grupos experimentales I (GEI) y II (GEII). Además, el GEI muestra concentraciones de glucosa significativamente superiores a las del GEII.

### Figura 9

*Concentración de la glucosa final en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales*



Nota: Elaboración propia generado con Microsoft Excel

El presente gráfico 9, muestra una diferencia significativa en los niveles de glucosa entre el grupo control y los grupos experimentales al día 35. Mientras que el grupo control presentó niveles de glucosa que oscilaron entre 432 mg/dL y 438 mg/dL, los grupos experimentales mostraron una notable reducción: el grupo experimental I tuvo niveles de glucosa entre 158 mg/dL y 172 mg/dL, mientras que el grupo experimental II alcanzó niveles aún más bajos, entre 102 mg/dL y 109 mg/dL. Estos hallazgos son consistentes con la investigación de Abarca y



Cateriano (2023) que resalta el impacto positivo de intervenciones dietéticas y el uso de ingredientes funcionales en la regulación de la glucosa (22).

La diferencia significativa en los niveles de glucosa observada entre los grupos sugiere que las intervenciones realizadas en los grupos experimentales son efectivas para mejorar el control glucémico. Según un estudio de Castañeda et al. (2021), la incorporación de alimentos funcionales y probióticos en la dieta puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir los niveles de glucosa en sangre, contribuyendo a la prevención de complicaciones asociadas con la diabetes. El estudio de Urango (2009) en particular, demuestra que los alimentos ricos en fibra y compuestos bioactivos, como los que se encuentran en la harina de tarwi y el yogur probiótico, son eficaces en la reducción de la glucosa postprandial, un aspecto crucial en la gestión de la diabetes (27,105).

Además, la investigación de Camacho-Cruz et al. (2022) destaca que la implementación de intervenciones dietéticas específicas puede influir en la composición de la microbiota intestinal, lo que a su vez afecta la homeostasis de la glucosa. La capacidad de los probióticos para regular el metabolismo y mejorar la función de las células  $\beta$  del páncreas es otro mecanismo relevante que se ha evidenciado en la investigación de Savytska *et al.* (2023) (16,28).

Sumado a ello, investigaciones en modelos humanos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) realizadas por Kobyliak (2020) y Shujie (2022), confirman la eficacia de los probióticos en la reducción de los niveles de glucosa. Igualmente, la investigación realizada por Trujillo et al. (2020), demuestra las propiedades antidiabéticas del tarwi, mejorando la secreción de insulina y aumentando la sensibilidad a esta hormona, lo que amplía el efecto reductor de la glucosa.

Además, Ballon et al. (2021) encontraron que el tarwi mejora el perfil lipídico, lo que es beneficioso en pacientes con DM2 (19,23,106,107).

A diferencia del grupo control, que no recibió ninguna intervención, mostró niveles de glucosa persistentemente altos. Esto refuerza la idea de que la DM2, si no se maneja adecuadamente a través de cambios en la dieta y el estilo de vida, tiende a progresar, lo que se correlaciona con el estudio de Sánchez et al. (2022) que sugiere que la falta de intervención dietética puede llevar a un deterioro en el control glucémico (108).

#### **4.3. EFECTO HIPOGLUCEMIANTE A DIFERENTES DOSIS DE TRATAMIENTO EN RATAS WISTAR CON DIABETES TIPO 2**

Después de 48 horas de inducción a diabetes experimental se procedió con la administración de los distintos tratamientos: del yogur probiótico con harina de tarwi a una dosis de 350mg/kg y 500 mg/kg durante 4 semanas.

**Tabla 14**

*Concentración de la glucosa basal, inicial, durante y final en ratas wistar con diabetes tipo 2 del grupo control y grupos experimentales*

GRUPOS	Concentración de glucosa (mg/dl)					
	Basal	Inicial	Durante tratamiento			Final
			Día 7	Día 14	Día 21	
<b>Grupo Cont.</b>	91.8	384	423.3	433	439.8	435
<b>Grupo Exp. I</b>	92.3	382.8	318.5	199	178	163.8
<b>Grupo Exp. II</b>	91	383.5	299	160.5	129	110

Nota: Obtenido de la prueba de glucosa



En la presente tabla 14, se muestra la concentración de glucosa en ratas Wistar con diabetes tipo 2, comparando un grupo control con dos grupos experimentales (Grupo Exp. I y Grupo Exp. II) en diferentes momentos del tratamiento. Se reportan las mediciones basales, iniciales, y las concentraciones de glucosa durante el tratamiento. Según el análisis estadístico con ANOVA, el valor P de la razón F que es  $\geq 0.05$ , por lo tanto esto significa que hay diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de glucosa en los tres grupos, ya que el valor p es mucho mayor que el nivel típico de significancia (0.05), trabajando con el nivel de confianza de 95%.

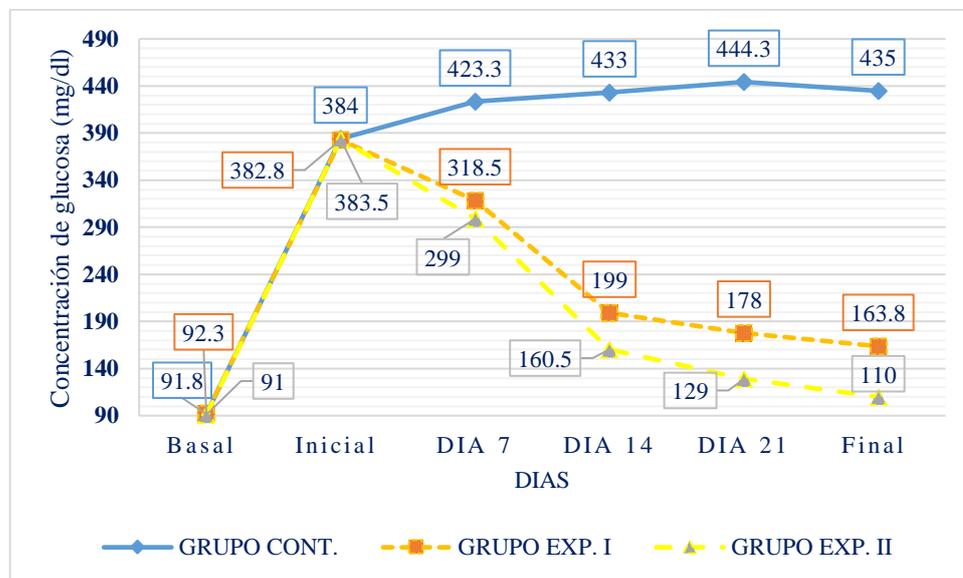
Por otra parte, en el grupo control, la concentración de glucosa se mantiene alta y estable a lo largo del tiempo, con valores que aumentan ligeramente desde el inicio hasta el final, lo que coincide con los hallazgos previos reportados por Gutierrez et al., Trujillo y Otto et al. Este patrón es característico de la progresión natural de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no tratada. Este incremento en los niveles de glucosa es una indicación clara de que el agua destilada no afecta el metabolismo de la glucosa y, por lo tanto, actúa como un control neutro, así lo indica Gonzales-Llontop et al. (2020). La comparación con los grupos experimentales tratados refuerza la conclusión de que las reducciones en la glucemia observadas en los grupos experimentales son atribuibles exclusivamente al tratamiento administrado (yogur probiótico con harina de tarwi), no a factores externos o confusos. Por otro lado, los grupos experimentales muestran una tendencia clara de reducción en los niveles de glucosa (20,23,24,109).

El GEI experimenta una disminución progresiva desde el día 7 hasta el final del tratamiento, mientras que el GEII presenta la mayor reducción, alcanzando los valores de glucosa más bajos en comparación con los otros grupos. Estos resultados sugieren que el tratamiento aplicado a los grupos experimentales tiene un efecto hipoglucemiante significativo, siendo más eficaz en el GEII.

El producto elaborado en la presente investigación, no causó efectos adversos notables en los roedores, lo cual es consistente con la investigación de Trujillo (2020), que sugiere que las leguminosas como el tarwi tienen efectos benéficos sobre la salud metabólica sin los riesgos asociados a los fármacos convencionales. Asimismo, el estudio de Savytska et al. (2023) no reporta efectos secundarios tras la administración de probióticos en ratas diabéticas. Esto sugiere que el uso del producto elaborado podría ser una opción más segura en el control de la glucosa (16,23).

### Figura 10

*Comparación del efecto hipoglucemiante entre el grupo control y los grupos experimentales*



Nota: Elaboración propia generado con Microsoft Excel

El gráfico 10 compara el efecto hipoglucemiante entre el grupo control y los grupos experimentales. El grupo control experimentó un aumento continuo de los niveles de glucosa, con un aumento máximo del 15.7% esto resalta la ausencia de un efecto hipoglucemiante en comparación con los grupos experimentales. Este comportamiento es coherente con el estudio de Gonzales-Llontop et al. (2020), que también utiliza agua



destilada en grupos control para evaluar extractos vegetales en ratas diabéticas, donde no se observaron cambios significativos en los niveles de glucosa (109).

El GEI tratado con una dosis de 350 mg/kg/día, mostró una reducción significativa en los niveles de glucosa: iniciando con 382.8 mg/dl reduciendo 16.8% al día 7, 48.0% al día 14, 53.5% al día 21 y una disminución total del 57.2% al término del tratamiento. El GEII tratado con una dosis de 500 mg/kg/día, mostró una reducción mayor que el GEI en los niveles de glucosa a lo largo del estudio. Desde un valor inicial de 383.5 mg/dl, la glucosa disminuyó progresivamente: un 22% al día 7, un 58.1% al día 14, y un 66.4% al día 21, hasta alcanzar una reducción total del 71.3% al final del tratamiento. Al comparar ambos grupos, el GEII mostró reducciones significativamente mayores en cada punto de medición. Al día 7, la diferencia entre ambos fue del 5.2%, pero esta brecha creció a lo largo del estudio, llegando al 14.1% al final del tratamiento. Estos datos sugieren un efecto dosis-dependiente, donde una mayor dosis de 500 mg/kg/día es más efectiva para reducir los niveles de glucosa que la dosis de 350 mg/kg/día.

La rápida y notable reducción de la glucosa en sangre observada en el GEII de nuestro estudio coincide con los resultados de Pei-Shan et al. (2021), que sugieren que las dosis más altas de probióticos (5× y 10×) son más efectivas para mejorar la tolerancia y reducir los niveles de glucosa. Estos hallazgos también son consistentes con los de Abarca y Cateriano (2023), quienes indicaron que las dosis más elevadas pueden inducir mejoras más rápidas en la regulación de la glucosa, gracias a una mayor interacción con los receptores de insulina y una respuesta pancreática más eficiente. Esta tendencia, enfatiza la importancia de la dosificación en los tratamientos con productos naturales, ya que una dosis adecuada maximiza los beneficios sin comprometer la seguridad del



tratamiento. Por el contrario, dosis demasiado altas podría provocar efectos secundarios indeseables(17,22).

El efecto hipoglucemiante observado en la presente investigación fue más rápido que en el estudio realizado por Pei-Shan (2021) donde los grupos tratados con diferentes concentraciones del suplemento probiótico también mostraron reducciones en los niveles de glucosa, pero en un marco temporal más largo (8 semanas), alcanzando hasta un 33% de mejora en la resistencia a la insulina y una disminución en los niveles de glucosa en ayunas. Esta mayor rapidez en la reducción de glucosa observada en nuestro estudio podría atribuirse a la administración del producto después de 5 días de almacenamiento a temperaturas adecuadas, así como a la adición de un 30% de harina de tarwi. Estos factores probablemente potenciaron el efecto hipoglucemiante del producto, contribuyendo así a una respuesta más rápida y efectiva en la regulación de los niveles de glucosa en sangre (17).

Los resultados obtenidos en el presente estudio también son consistentes con los hallazgos reportados por Nolasco et al. (2020), quienes también utilizaron un modelo similar para estudiar los efectos de los componentes no polares de la kombucha en ratas Wistar diabéticas. Se observó una disminución significativa en los niveles de glucosa en sangre en los grupos experimentales tratados, lo que destaca la efectividad de las intervenciones naturales para el control de la glucosa. Sin embargo, mientras que nuestra investigación revela una reducción significativa en los niveles de glucosa con el tratamiento a base de yogur probiótico con harina de tarwi, el estudio de Nolasco et al. (2020) se centra en el potencial efecto regenerador de las células pancreáticas atribuido a los componentes no polares de la kombucha. Esta diferencia sugiere que aunque ambos tratamientos son efectivos pueden actuar a través de mecanismos diferentes. Además demostró que la administración diaria del producto hipoglucemiante produce una



reducción significativa en los niveles de glucemia, el cual corrobora nuestros hallazgos (21).

Este estudio difiere con el trabajo de Neyra-Rivera et al. (2021), sobre el extracto acuoso de canela, que también demostró eficacia en reducir los niveles de glucosa en ratas, pero con diferencias en la metodología y resultados. En dicho estudio, las ratas tratadas con 150 mg/kg de extracto redujeron 192.83 mg/dl al día 12. El cual es un resultado comparable a nuestra investigación, donde las ratas tratadas con 350 mg/kg/día de yogur probiótico con harina de tarwi, cuya dosis resultó ser superior al extracto acuoso de canela, experimentaron una disminución similar de 183.8 mg/dl al día 14. Sin embargo, su trabajo reportó efectos secundarios en los animales, como dilatación sinusoidal, congestión vesicular, edema y dilatación venular (25).

Los resultados del GEII, tratado con 500 mg/kg/día de yogur probiótico con harina de tarwi, mostraron una reducción de los niveles de glucosa de 383.5 mg/dL a 110 mg/dL, comparable con los resultados obtenidos del tratamiento con glibenclamida en el estudio de Trujillo (2020). En dicho estudio, con una dosis de 200 mg/kg/día de tarwi, se observó un descenso significativo de la glucemia de 148 mg/dL, aunque menos pronunciado y rápido en comparación con la glibenclamida, que con 5 mg/kg/día logró una reducción de 215 mg/dL en solo 10 días, alcanzando niveles mucho más bajos (96.8 mg/dL al cuarto día y 84.2 mg/dL al décimo día). Estos resultados también son similares a los hallazgos de Treviño (2024), el cual demostró que *Brickellia eupatorioides* tiene un efecto hipoglucemiante significativo a una dosis de 100mg/kg de peso, con una reducción notable en los niveles de glucosa de 478.8 mg/dL a 385.3 mg/dL seis horas después de la administración del extracto etanólico en ratas diabéticas. Este efecto fue similar al producido por la glibenclamida un fármaco conocido por su capacidad para reducir los niveles de glucosa (23,110).



No obstante, es importante considerar la seguridad a largo plazo. Minsa (2016) informa que la glibenclamida aunque es efectiva puede causar hipoglucemia severa debido a su fuerte estimulación de insulina, especialmente en pacientes con malnutrición o insuficiencia renal. En cambio, el yogur probiótico con harina de tarwi, al ser de origen natural, podría tener menos efectos adversos, ya que su acción es más gradual y menos propensa a causar hipoglucemia. Por ende se destaca el uso de tratamientos naturales como alternativas a los fármacos convencionales, mostrando efectos comparables en la reducción de los niveles de glucosa en modelos animales con diabetes (14).



## V. CONCLUSIONES

- El yogur probiótico con harina de tarwi mantuvo la viabilidad de las cepas probióticas, optimizando su valor nutricional. La adición del 30 % de harina de tarwi mejoró el perfil proteico sin alterar negativamente la textura y el sabor. Los procesos estandarizados de fermentación y formulación aseguran la reproducibilidad del producto para futuras investigaciones.
- El grupo control presentó una pérdida de peso del 5%, mientras que el GEI y el GEII mostraron reducciones del 3% y 2%, respectivamente. Esto también se reflejó en los niveles de glucosa, donde el GEII mostró una disminución mayor de 273.5 mg/dl, en comparación con el GEI, que redujo sus niveles en 219 mg/dl. Por el contrario, el grupo control experimentó un aumento de 51 mg/dl.
- El yogur probiótico con harina de tarwi ejerce un efecto hipoglucemiante significativo en ratas Wistar inducidas a DM2, con una reducción del 56 % en la concentración de glucosa final en la dosis de 350 mg/kg/d. Asimismo se observa una disminución aún mayor del 71% en la dosis de 500 mg/kg/d, además de un 75% en comparación con el grupo control.



## VI. RECOMENDACIONES

- Realizar investigaciones exhaustivas sobre las propiedades nutracéuticas del yogur probiótico con harina de tarwi, enfocándose en los beneficios específicos que aporta en el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estas investigaciones permitirían profundizar en los mecanismos de acción del producto, evaluando cómo sus componentes probióticos y la harina de tarwi interactúan para mejorar la regulación del azúcar en sangre.
- Monitorear el peso y los niveles de glucosa en las ratas constantemente para prevenir episodios de hipoglucemia, garantizando así su supervivencia y calidad de vida. Además, se sugiere realizar un análisis histopatológico del páncreas de las ratas Wistar para evaluar el impacto del tratamiento y detectar posibles alteraciones tisulares, lo cual contribuiría a una comprensión más profunda de los efectos del experimento a nivel celular.
- Desarrollar estudios clínicos en personas con diabetes mellitus tipo 2 para evaluar la eficiencia y seguridad del yogur probiótico con harina de tarwi, determinando la dosis óptima, duración del tratamiento y beneficios a largo plazo en el control de la glucemia, así como su impacto en otros parámetros metabólicos, con el objetivo de considerarlo como tratamiento complementario en el manejo de la diabetes tipo 2.
- Se sugiere añadir un edulcorante al producto elaborado para mejorar sus características organolépticas, como el sabor y la aceptabilidad, y así favorecer la adherencia de los sujetos al tratamiento en estudios futuros. Es crucial seleccionar un edulcorante que no altere los niveles glucémicos, para preservar el efecto hipoglucemiante observado en el estudio.



- Optimizar las condiciones del bioterio y del laboratorio para estudios futuros en animales de experimentación, controlando la exposición a la luz solar directa en las mañanas. También es fundamental abordar la falta de jaulas adecuadas y suficientes. Por ello, se sugiere adquirir jaulas de alta calidad y dispositivos especializados, así como incorporar un veterinario para supervisar la salud y el manejo ético de los animales. Esto garantizará la integridad y calidad de las investigaciones, además de asegurar el bienestar animal.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seattle. Los casos de diabetes a nivel mundial se dispararán de 529 millones a 1.3 mil millones para el año 2050 [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. Washington, D.C; 2023. Available from: [https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/images/news\\_release/2023/Spanish\\_GBD\\_2021\\_Diabetes\\_News\\_Release.pdf](https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/images/news_release/2023/Spanish_GBD_2021_Diabetes_News_Release.pdf)
2. Organización Panamericana de la Salud-Asociación Americana de Diabetes. Diabetes [Internet]. OPS-ADA. 2023. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades no Transmisibles y Transmisibles, 2023. In: INEI. 2024. p. 1–228.
4. Hirst W. Diabetes Atlas. Federación Internacional de la Diabetes. 2014;3(59):76.
5. Medina-Chávez J, Colín-Luna J, Mendoza-Martínez P, Santoyo-Gómez D, Cruz-Aranda J. Recomendaciones para el manejo del paciente con hiperglucemia o diabetes mellitus y COVID-19. *Med Int Méx.* 2020;36(3):344–56.
6. Rappaccioli Salinas R, Zaror Loaiciga V, Herrera Jaramillo S. Probióticos: desafíos, revisión y alcance. *Rev Medica Sinerg.* 2021 Jun 1;6(6):e686.
7. Aguilar R. Lupinus Mutabilis Sweet: una revisión de sus propiedades nutricionales y tecnofuncionales, y su aplicación en la elaboración de productos horneados. Universidad de Valladolid. Escuela Técnica Superior de Ingenierías Agrarias; 2023.
8. Sistema de vigilancia en Diabetes. Día Mundial de la Diabetes: enfermedad pasó a ser la séptima causa de muerte en el Perú [Internet]. *El Peruano.* 2023. p. 3. Available from: <https://www.elperuano.pe/noticia/227641-dia-mundial-de-la-diabetes-enfermedad-paso-a-ser-la-septima-causa-de-muerte-en-el-peru#:~:text=11%2F11%2F2023>
9. Sistema de Vigilancia de Diabetes del Centro Nacional de Epidemiología P y C de E. Sala situacional de diabetes, Peru 2024 [Internet]. MINSA. 2024. Available from: [https://app7.dge.gob.pe/maps/sala\\_diabetes/](https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_diabetes/)
10. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes, 2020 [Internet]. 2020. p. 33. Available from: [https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/NDSR\\_2020\\_Spanish-](https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/NDSR_2020_Spanish-)



508.pdf

11. Torres M, Canchari A, Lozano T, Calizaya-Milla Y, Javier-Aliaga D, Saintila J. Hábitos alimentarios, estado nutricional y perfil lipídico en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2. *Nutr clín diet hosp.* 2020;2(40):35–142.
12. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención [Internet]. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT. 2016. p. 1–66. Available from: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
13. Flores-Hernández S, Acosta-Ruiz O, Hernández-Serrato MI, Delgado-Rodríguez S, Reyes-Morales H. Calidad de la atención en diabetes tipo 2, avances y retos de 2012 a 2018-19 para el sistema de salud de México. *Salud Publica Mex.* 2020 Nov 24;62(6, Nov-Dic):618–26.
14. Flores K, Quiñonez K, Flores D, Cárdenas C. Utilidad de hemoglobina glicosilada en diabetes tipo 2. *RECIAMUC.* 2020 Jul 30;4(3):118–26.
15. Isla P. Diabetes Mellitus : La Pandemia Del Siglo XXI. *Rev Científica Enfermería.* 2012;(5):13.
16. Savytska M, Kyriienko D, Komisarenko I, Kovalchuk O, Falalyeyeva T, Kobyljak N. Probiotic for Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Ther.* 2023 Nov 15;14(11):1915–31.
17. Pei-Shan H, Hsieh-Hsun H, Ping TS, Shih-Hung H, Wen-Yang L, Jui-Fen C, et al. Multi-strain probiotic supplement attenuates streptozotocin-induced type-2 diabetes by reducing inflammation and  $\beta$ -cell death in rats. Greene MW, editor. *PLoS One.* 2021 Jun 24;16(6):e0251646.
18. Idu M, Owe–Obaseki E, Benjamin G. Anti-diabetic effect of *Stachytarpheta jamaicensis* on low dose streptozotocin-induced diabetic rats fed on a high-fat diet. *Clin Phytoscience.* 2021 Dec 7;7(1):95.
19. Kobyljak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Molochek N, Savchuk O, Kyriienko D, et al. Probiotic and omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance, improves glycemia and obesity parameters in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Obes Med.* 2020 Sep;19:100248.



20. Gutierrez M, Mamani D, Gonzales E. Evaluación de los extractos de *Amaranthus caudatus* (Amaranto), *Lupinus mutabilis* (Tarwi) y *Linum usitatissimum* (Linaza), sobre la hiperglicemia inducida por aloxano en ratones. *Rev Con-Ciencia*. 2019;7(2):21–8.
21. Nolasco G, Rodríguez K, García L. Efecto hipoglucemiante de componentes no polares del extracto de kombucha en un modelo de diabetes en ratas. *Majorensis*. 2020;1(16):47–54.
22. Abarca V, Cateriano Y. Evaluación del efecto hipoglucemiante de *lupinus mutabilis* “tarwi” en animales de experimentación con diabetes tipo ii inducida con estreptozotocina. Universidad Católica de Santa María; 2023.
23. Trujillo C. Efecto hipoglucemiante de la semilla *Lupinus mutabilis* comparada con Glibenclamida en *Rattus rattus var albinus*. Universidad Cesar Vallejo; 2020.
24. Vargas-Tineo OW, Segura-Muñoz DM, Becerra-Gutiérrez LK, Amado-Tineo JP, Silva-Díaz H. Efecto hipoglicemiante de *Moringa oleifera* (moringa) comparado con *Smallanthus Sonchifolius* (yacón) en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020 Sep 24;37(3):478–84.
25. Neyra-Rivera C, Espinoza-Portilla D, Soriano-Chavez G, Fabian-Medina D, Gutierrez E, Bolarte M. Efecto hipoglicemiante de la canela *cinnamomun verum j. Presl* en ratas inducidas a hiperglicemia con estreptozocina. *Med Natur*. 2021;15:1576–3080.
26. Laura Y, Torres W. “Efecto hipoglucemiante de dos variedades de mashua (*tropaeolum tuberosum ruiz* y pavón): negra y amarilla en ratas wistar diabéticas inducidas por aloxano, Puno 2016.” Universidad Nacional del Altiplano; 2018.
27. Castañeda C, Castañeda C. Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación. *Rev Cuba Pediatr*. 2021;93(1).
28. Camacho-Cruz J, Castañeda-Gutierrez L, Mongui-Gutierrez D, Martin-Ramirez A, Espinosa Orozco A, Castillo Chiquiza JS, et al. Probióticos: una mirada al mecanismo de acción y aplicaciones clínicas en Pediatría. *Salud Uninorte*. 2022 Dec 5;38(03):891–918.
29. Corrales, D., Arias J. Los probióticos y su uso en el tratamiento de enfermedades. *Rev Ciencias Biomédicas*. 2020;9(1):54–66.
30. Bustamante G, Alvarado P. Efecto del sobrenadante del cultivo de *Lactobacillus sp.* sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Salmonella enteritidis*. *REBIOLEST*. 2015;1(3):33–41.



31. Ruiz-Briseño M, Sánchez-Reyes K, Alvarez-Zavala M, et al. Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota. *Rev Med MD*. 2018;9(4):337–40.
32. Rueda GH, Pinto-Sánchez MI. Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica? *Acta gastroenterológica Latinoam*. 2021 Dec 13;51(4):394–402.
33. Bacardi-Sarmiento E. Efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre la microbiota intestinal. *EsTuSalud*. 2021;3(3):20.
34. Márquez-Villalobos F, López-Lemus H, Reyes-Escogido L, Ramírez-Emiliano J. Uso de Probióticos para el Control de la Hipercolesterolemia. *Arch Med*. 2017;13(2).
35. González-Regueiro JA, Higuera-De La Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. Vol. 84, *Revista de Gastroenterología de México*. 2019.
36. Orozco L. Impacto del microbioma intestinal y los probióticos en la obesidad y la diabetes: Revisión bibliográfica. 2020;12.
37. Sánchez X, Jiménez C, Osorio A, Corzo L, Martínez J. Composición bromatológica y cuantificación de compuestos fenólicos en malta de cebada. *Investig Cient y Agrotecnológicas para la Segur Aliment*. 2018;389–94.
38. Estrada-Riega I, Vizzuett-Cienfuegos K, Cruz-Vidaños J, Ortega-Pérez A, García-Domínguez, RI Garduño-Alanís A. Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Jua Mex*. 2019;86(4):202–4.
39. Lima R. Efecto de un plan de alimentación con probióticos sobre la hemoglobina glucosilada de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Centro de Salud Saucillo. 2023.
40. Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la Agricultura. Norma general para el uso de términos lecheros. *Codex alimentarius*. 2023.
41. Vazuez L. Elaboración de yogurt natural firme utilizando como materia prima leche reconstituida. Argentina; 2019.
42. Ministerio de Salud. Tablas peruanas de composición de los alimentos [Internet]. MINSAL. Lima; 2017. p. 141. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4565836/Tablas-peruanas.pdf?v=1684253633>
43. Chugá W, Martínez R, Cerón S, Játiva D, Chamorro B, Chirán G, et al.



- Transferencia de embriones en bovinos en la provincia de Carchi. SATHIRI. 2021 Dec 23;16(2):98–106.
44. Cabrera A. Evaluación de la influencia del consumo de yogur probiótico en pacientes oncológicos. Universidad de la Habana; 2023.
  45. Suca G, Suca C. Potencial del tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet) como futura fuente proteínica y avances de su desarrollo agroindustrial. *Rev Per Quím Ing Quím.* 2015;18(2):55–71.
  46. Salas-Valero LM, Tapia-Blácido DR, Menegalli FC. Biofilms based on canihua flour (*Chenopodium pallidicaule*): design and characterization. *Quim Nova.* 2014;38(1):14–21.
  47. Jacobsen S-E, Mujica A. El tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet.) y sus parientes silvestres. *Botánica Económica los Andes Cent.* 2006;458–82.
  48. Ávila S, Huamán A, Ureta L, Vásquez J. Caracterización del tarwi (*Lupinus mutabilis*) y diseño de un prototipo de desamargador para la reducción de alcaloides. *jafs.* 2022;3(1):53–60.
  49. Arnoldi A, Boschini G, Zanoni C, Lammi C. The health benefits of sweet lupin seed flours and isolated proteins. *J Funct Foods.* 2015 Oct;18:550–63.
  50. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet.* 2007 Dec;370(9603):1907–14.
  51. Zambrana S, Lundqvist LCE, Mamani O, Catrina S-B, Gonzales E, Östenson C-G. *Lupinus mutabilis* Extract Exerts an Anti-Diabetic Effect by Improving Insulin Release in Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Nutrients.* 2018 Jul 20;10(7):933.
  52. Álvarez del Pozo AM, Montes Vaca EA. Propiedades hipoglucemiantes del chocho *Lupinus mutabilis*. *Rev Ecuat Med Cienc Biol.* 2018 Nov 15;39(2).
  53. Briceño L. Caracterización fisicoquímica, tocoles, carotenoides y capacidad antioxidante de 20 genotipos de tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet). [Perú]: Repositorio; 2024.
  54. Oré P. Obtención de hidrolizados proteicos del tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet) con capacidad de quelación de hierro y actividad antioxidante. Universidad Nacional Agraria la Molina; 2024.
  55. Manrique K, Intiquilla A, Palma-Albino C, Aliaga KJ, Zavaleta AI, Izaguirre V, et



- al. Actividad antioxidante e inhibición de la enzimaconvertidora de angiotensina I (ECA I) de hidrolizadosproteicos de *Lupinus mutabilis* (Tarwi). 2020.
56. Aguinda A. Valorización de la Calidad Nutricional y Funcional de Alimentos Tradicionales de la Población Ecuatoriana. Ambato, Colombia; 2019.
57. Andor B, Danciu C, Alexa E, Zupko I, Hogeia E, Cioca A, et al. Germinated and Ungerminated Seeds Extract from Two *Lupinus* Species: Biological Compounds Characterization and In Vitro and In Vivo Evaluations. Ríos JL, editor. Evidence-Based Complement Altern Med. 2016 Jan 20;2016(1).
58. Muñoz EB, Luna-Vital DA, Fornasini M, Baldeón ME, Gonzalez de Mejia E. Gamma-conglutin peptides from Andean lupin legume (*Lupinus mutabilis* Sweet) enhanced glucose uptake and reduced gluconeogenesis in vitro. *J Funct Foods*. 2018 Jun;45:339–47.
59. Orona-Tamayo D, Valverde ME, Paredes-López O. Bioactive peptides from selected latin american food crops – A nutraceutical and molecular approach. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 Jul 4;59(12):1949–75.
60. O’Sullivan T, Rapp M, Fan X, Weizman O-E, Bhardwaj P, Adams NM, et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. *Immunity*. 2016 Aug;45(2):428–41.
61. Pantoja-Tirado L, Prieto-Rosales G, Aguirre E. Caracterización de la harina de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.) y la harina de tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet) para su industrialización. *TAYACAJA*. 2020 Jun 30;3(1).
62. Quiroga C. Optimización del Proceso de Desamargado del Grano de Tarwi (2021-). *CIAA*. 2021;
63. Guyton A, Hall J. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. En Hall J,. *Tratado de fisiología médica: Duodécima edición*. el sevier. 2012;939–50.
64. Santos Lozano E. Resistencia a Insulina: Revisión de literatura. *Rev Med Hondur*. 2022 Jun 29;90(1):63–70.
65. Gonzalez-Mujica F. Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación. *Academia Biomedica Digital*. 2017;
66. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna, Jesús Olivares-Reyes A, Olivares-Reyes J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización *Gaceta Médica de México Artículo de Revisión Correspondencia*. Vol. 153, *Gac Med Mex*. 2017.
67. Hædersdal S, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Revisiting the role of glucagon



- in health, diabetes mellitus and other metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jun 17;19(6):321–35.
68. Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 Mar;15(1):45–53.
69. Zhang Q, Wu Y, Lu Y, Fei X. Eficacia y seguridad de la metformina y de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa en adultos con diabetes tipo 1: una revisión sistemática y metaanálisis en red. *Rev Clínica Española*. 2020 Jan;220(1):8–21.
70. León-Ariza HH, Rojas Guardela MJ, Coy Barrera AF. Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2023 May 19;10(2).
71. García Mendoza MV, Garcés Paredes E, Pazmiño Moya SM, Prado Mendoza JP, Moreira Pincay MS. Resistencia a la insulina: sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico. *Anatomía Digit*. 2023 Sep 15;6(3.3):6–25.
72. Chen J, Ning C, Mu J, Li D, Ma Y, Meng X. Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*. 2021 May 10;476(5):2219–32.
73. García Y, Casanova D, Raymond G. Factores asociados a la no adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicentro Electrónica*. 2022;26(6):412–35.
74. Castillo-Merino Y, Acuña-Acebo M-D-R, Pinargote-Chancay R-R. Factores de riesgos diabetes mellitus tipo 2 en población urbana. *Rev Arbitr Interdiscip Ciencias la Salud Salud y Vida*. 2020 Sep 1;4(8):64.
75. Bratta D, Ayala Y. Efecto de la dieta cetogénica en la prevención del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Revisión narrativa. *GICOS*. 2023;9(1):60–71.
76. Nobrega SC de, Cornejo V, Leal-Witt MJ, Durán-Agüero S. Efecto de la dieta nórdica en el control de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: Revisión sistemática. *Rev Chil Nutr*. 2021 Aug;48(4):640–9.
77. Ramírez-López LX, Aguilera AM, Rubio CM, Aguilar-Mateus ÁM. Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. *Rev Colomb Cardiol*. 2022 Feb 25;28(1).
78. Rodríguez González VM, Minjares Fuentes JR, Martínez García JJ, Olivas Calderón EH, González Laredo RF, Rocha Guzmán NE, et al. Fenólicos totales y capacidad antioxidante de gel de Aloe barbadensis Miller pasteurizado y su efecto



- anti-hiperglucémico en ratas Wistar diabéticas. *TECNOCENCIA Chihuahua*. 2023 May 11;17(1):e1168.
79. Al-awar A, Kupai K, Veszelka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1–12.
80. Rossetto M, Rivoira M, Pérez A, Fretes R, Mukdsi J, Plavnik L, et al. Naringina mejora la función renal en un modelo de diabetes mellitus experimental. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2018 Oct 2;27–8.
81. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016 Mar;78:13–31.
82. Bowe JE, Franklin ZJ, Hauge-Evans AC, King AJ, Persaud SJ, Jones PM. Metabolic Phenotyping Guidelines: Assessing glucose homeostasis in rodent models. *J Endocrinol*. 2014 Sep;222(3):G13–25.
83. Vargas B, Ambriz D, Navarro M, Trejo A, Rodríguez G et al. Manejo de animales del bioterio de la UAM-I. 2018.
84. Ramírez S. Criterios de selección para animales de laboratorio: una guía práctica para investigadores. *Rev Sanid Milit*. 2024 Jul 8;56(1).
85. Mourelle A, Herrero E, Ricca M. Recomendaciones para manipulación y sujeción de ratas y ratones de laboratorio. *Spei Domus*. 2013;9(19):39–47.
86. Grieb P. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr 7;53(3):1741–52.
87. Ruiz J, Ramírez A. Elaboración de yogurt con probióticos (*Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus acidophilus*) e inulina. *Rev Fac Agron*. 2009;26(2):223–42.
88. Zapata I, Sepúlveda-Valencia U, Rojano B. Efecto del Tiempo de Almacenamiento sobre las Propiedades Físicoquímicas, Probióticas y Antioxidantes de Yogurt Saborizado con Mortiño (*Vaccinium meridionale* Sw). *Inf tecnológica*. 2015;26(2):17–28.
89. Massoud R, Fadaei V, Khosravi-Darani K, Nikbakht H. Improving the Viability of Probiotic Bacteria in Yoghurt by Homogenization. *J Food Process Preserv*. 2015 Dec;39(6):2984–90.
90. Russell W, Burch R. The Principles of Humane Experimental Technique. *Med J Aust*. 1960 Mar;1(13):500–500.



91. Ozorio J. Principios eticos de la investigacion en seres humanos y en animales. *Medicina (B Aires)*. 2000;60(2):255–8.
92. Piscoya-Arbañil J. Principios éticos en la investigación biomédica. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2018;31(4):159–64.
93. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963 Apr;281(7285):785–9.
94. Pan Y, Bu T, Deng X, Jia J, Yuan G. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus: a focus on the gut-brain axis. *Endocrine*. 2024 Jan 16;84(1):1–15.
95. Wahono A, Harnanik T, Pasaribu IA, Adiwino R, Octavianda Y. Laboratory and clinical findings in mouse models of diabetic nephropathy induced with streptozotocin. *BMC Endocr Disord*. 2023 Nov 22;23(1):254.
96. Rehman H ur, Ullah K, Rasool A, Manzoor R, Yuan Y, Tareen AM, et al. Comparative impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Sci Rep*. 2023 May 16;13(1):7921.
97. Singh R, Gholipourmalekabadi M, Shafikhani SH. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 20;15(1):7921.
98. Vélez S, Gómez L, Tapia D, Guerrero E MJ. Estandarización del modelo de diabetes experimental inducida por estreptozotocina en ratas sprague-dawley. *Rev méd cient*. 2015;28(1):4–1.
99. Naidoo K, Khathi A. Effects of Gossypetin on Glucose Homeostasis in Diet-Induced Pre-Diabetic Rats. *Molecules*. 2024 Sep 17;29(18):4410.
100. Kottaisamy C, Raj DS, Prasanth V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Lab Anim Res*. 2021 Aug 24;37(1):23.
101. Velez F. “Actividad cicatrizante in vivo de los extractos metanólicos de justicia chlorostochya y plectranthus amboinicus en ratones diabéticos inducidos mediante estreptozotocina.” Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2015.
102. Macdonald I, Mohammed A, Adeboye A. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (B Aires)*. 2017;53(6):365–74.
103. Bequer L, Gómez T, Molina JL, Artiles D, Bermúdez R, Clapés S. Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes.



- Biomédica. 2016 May 23;36(2):230.
104. Kim J-M. Induction of Diabetes Mellitus Using Alloxan in Sprague Dawley Rats. *Cureus*. 2024 Jun 28;
  105. Urango, Marchena LA Montoya PG, Cuadros QM, Henao D, Zapata P, López ML. Efecto de los compuestos bioactivos de algunos alimentos en la salud. *Perspect Nutr Humana*. 2009;11(1):27–38.
  106. Wang S, Ren H, Zhong H, Zhao X, Li C, Ma J, et al. Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study. *Gut Microbes*. 2022 Dec 31;14(1).
  107. Ballon W, Gutierrez M, Castillo C, Mamani D, Grados-Torrez R, Gonzáles E. Efecto de un Producto natural a base de Amaranto, Quinua y Tarwi sobre el Perfil Lipídico en Pacientes con Obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Con-Ciencia*. 2021 Aug 16;9(1):27–44.
  108. Sánchez B, Vega V, Vidal M, Gómez N. Factores de riesgo asociados con la diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores. *AVFT*. 2022;41(8):564–7.
  109. Gonzales-Llontop L, Chotón-Calvo M, Chico-Ruíz J. Hypoglycemic effect of *Geranium ayavacense* L. “pasuchaca” and *Stachis arvensis* L. “subssacha” on glycemia in rats. *Manglar*. 2020 Dec 31;17(4):341–5.
  110. Treviño S. Evaluación de la actividad hipoglucemiante de *gochnatia hypoleuca*, *brickellia eupatorioides* y *citrus limettioides* en ratas wistar tratadas con aloxano. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2024.

## ANEXOS

ANEXO 1. Ficha de adaptación

	Basal	07/08/24	Inducción	Inicial	Durante el tratamiento				Final
					17/08/24	24/08/24	31/08/24	07/08/24	
Fecha/días	01/08/24		08/08/24	10/08/24	17/08/24	24/08/24	31/08/24	07/08/24	
				Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	
Aclimatación y adaptación	X	X							
Inducción con estreptozotocina (50mg/kg) a DM2			X						
Dosaje de glucosa en sangre	X			X	X	X	X	X	
Medición de peso	X		X		X	X	X	X	
Agua destilada 1ml (GC)				X	X	X	X	X	
Yogur probiótico				X	X	X	X	X	
con harina de tarwi				X	X	X	X	X	



**ANEXO 2.** Ficha de recolección de datos para los niveles de glucosa (Esta ficha se llenó para cada una de las 12 ratas wistar por grupo de investigación)

**Fecha de ingreso:** .....

**Fecha de culminación:** .....

**Grupo de investigación:**.....

**Sexo:**..... **Edad:**.....

**Sustancia y/o alimento:**.....

**Dosis:**.....

Nº de rata	Glucosa basal pre adm. de STZ	Glucosa inicial post adm. de STZ a las 48 hrs	Glucosa durante y final en ratas wistar			
			Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
01						
02						
03						
04						



**ANEXO 3.** Ficha de recolección de datos para peso corporal. (Esta ficha se llenó para cada una de las 12 ratas wistar por grupo de investigación)

**Grupo de investigación:**.....

**Sexo:**..... **Edad:**.....

**Sustancia y/o alimento:**.....

**Dosis:**.....

**Resultados:**

<b>Nº de rata</b>	<b>Fecha de medición del peso corporal</b>	<b>Peso (gr)</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
<b>01</b>			
<b>02</b>			
<b>03</b>			
<b>04</b>			



#### ANEXO 4. Constancia de aprobación de comité institucional de ética en investigación



Universidad Nacional del Altiplano – Puno  
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN  
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



#### CONSTANCIA N° 057/CIEI UNA-Puno

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno (CIEI UNA-Puno), hace constar que el proyecto de investigación que se señala a continuación fue APROBADO por el pleno de los miembros de CIEI UNA-Puno en reunión ordinaria de fecha 17 de julio de 2024.

**Título del Proyecto :** “EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL YOGUR PROBIÓTICO CON HARINA DE TARWI (LUPINUS MUTABILIS SWEET) EN RATAS WISLAR CON DIABETES TIPO 2 INDUCIDOS CON ESTREPTOZOTOCINA- PUNO, 2024”

**Código de inscripción :** 083-CIEI UNA Puno.

**Investigador principal:** Bach. Yeny Rosa Hualpa Mamani  
Betsy Miriam Gutiérrez Aguilar.

**Co-investigadores :** Dr. Wilber Paredes Ugarte

La aprobación incluyó la evaluación de los **documentos finales** siguientes:

1. Proyecto de Investigación; recibido en fecha: 16 de mayo 2024.
2. Consentimiento Informado; recibido en fecha 16 de mayo 2024.

La APROBACIÓN, considera el cumplimiento de los estándares éticos nacionales e internacionales a los cuales se acoge la Universidad Nacional del Altiplano, los lineamientos científicos y éticos, el balance riesgo –beneficio, la calificación del equipo investigador y las características de confidencialidad y reserva de los datos obtenidos, entre otros.

Las enmiendas, eventualidades o cualquier cambio en las características del presente Proyecto de Investigación, deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador principal reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará el informe respectivo al término de éste.

La APROBACIÓN tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **17 de julio 2025**, pudiendo ser renovada, previa evaluación del estado del Proyecto de Investigación por lo menos 30 días previo a la fecha de vencimiento.

Puno, 17 de julio de 2024



*Dr. Edmundo Gerardo Moreno Terrazas*  
Dr. Edmundo Gerardo Moreno Terrazas  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación  
UNA-Puno

C.c. Archivo  
2024



**ANEXO 5.** Recolección de datos de peso de los animales de experimentación por grupos

Grupos	Peso Inicial	Peso pre STZ	Peso Post STZ			Peso Final
			Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
GC	299.1	292.2	286.1	279.5	275.7	269.2
	364	369.6	361.3	355.8	349.8	342.6
	320.2	326.6	319.7	314.9	Murió	-
	300.6	304.7	299	292.3	287.3	Murió
<b>Promedio</b>	<b>321</b>	<b>323.3</b>	<b>316.5</b>	<b>310.6</b>	<b>304.3</b>	<b>305.9</b>
GEI	355.8	356.7	352.5	350.4	348.9	348.1
	296	298.6	295	293.8	291.8	291
	335.8	338.3	333.8	331.3	328.3	327.6
	270	271.9	267.7	263.7	263	262
<b>Promedio</b>	<b>314.4</b>	<b>316.4</b>	<b>312.3</b>	<b>309.8</b>	<b>308.0</b>	<b>307.2</b>
GEII	281.3	286.2	281.5	279.5	279.1	279
	368.7	370.1	366.1	364.3	364	363.6
	308.6	310.4	305.3	303	302.5	301.8
	328.2	332.8	328.6	326.2	325.9	325.7
<b>Promedio</b>	<b>321.7</b>	<b>324.9</b>	<b>320.4</b>	<b>318.3</b>	<b>317.9</b>	<b>317.5</b>

**ANEXO 6.** Recolección de datos de concentración de glucosa de los animales de experimentación por grupos

Grupos	Dosis de tratamiento	Concentración de glucosa (mg/dl)					
		Basal	Inicial	Durante tratamiento			Final
				Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
GC	Agua destilada 1ml/d	93	374	408	410	414	432
		87	380	410	422	430	438
		94	396	448	460	Murió	-
		93	386	428	440	475	Murió
<b>Promedio</b>		<b>91.8</b>	<b>384.0</b>	<b>423.5</b>	<b>433.0</b>	<b>439.7</b>	<b>435.0</b>
GEI	350mg/kg/d	88	384	319	201	180	165
		92	379	315	195	175	160
		96	376	312	192	172	158
		93	392	328	208	185	172
<b>Promedio</b>		<b>92.3</b>	<b>382.8</b>	<b>318.5</b>	<b>199.0</b>	<b>178.0</b>	<b>163.8</b>
GEII	500mg/kg/d	87	375	291	152	121	102
		92	395	310	172	139	121
		90	381	296	158	127	108
		95	383	299	160	129	109
<b>Promedio</b>		<b>91</b>	<b>383.5</b>	<b>299</b>	<b>160.5</b>	<b>129</b>	<b>110</b>

## ANEXO 7. Panel fotográfico del yogur probiótico con harina de tarwi



**Fotografías N° 01:** Pruebas de control de calidad



**Fotografías N° 02:** Proceso de elaboración del yogur probiótico con harina de tarwi



**Fotografías N° 03:** Incubación del yogur probiótico con harina de tarwi

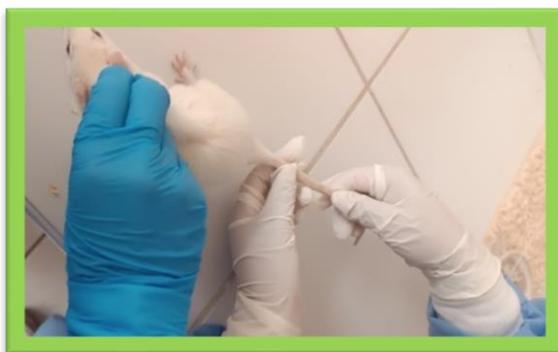
## ANEXO 8. Panel fotográfico de hiperglucemia inducida y administracion de yogur probiotico con harina de tarwi



**Fotografías N° 04:** Inducción a diabetes en ratas wistar



**Fotografías N° 05:** Administración de yogur probiotico con harina de tarwi en dosis de 350 mg/kg/d y 500 mg/kg/d



**Fotografías N° 06:** Medición de concentración de glucosa en ratas wistar



## ANEXO 9. Declaración jurada de autenticidad de tesis



Universidad Nacional  
del Altiplano Puno



Vicerrectorado  
de Investigación



Repositorio  
Institucional

### DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo YENY ROSA HUALPA HAHANI  
identificado con DNI 75362822 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

NUTRICIÓN HUMANA

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

"EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL YOGUR PROBIÓTICO CON HARINA DE TARWI  
(LUPINUS MUTABILIS Sweet) EN RATAS WISTAR CON DIABETES TIPO 2  
INDUCIDOS CON ESTREPTOZOTOCINA - PUNO, 2024"

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

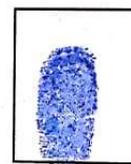
Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 14 de Octubre del 2024

FIRMA (obligatoria)



Huella



## ANEXO 10. Declaración jurada de autenticidad de tesis



Universidad Nacional  
del Altiplano Puno



Vicerrectorado  
de Investigación



Repositorio  
Institucional

### DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, yo Betsy Miriam Gutierrez Aguilar,  
identificado con DNI 74939960 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado  
Nutrición Humana

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

"Efecto hipoglucemiante del yogur probiótico  
con harina de tarwi (Lupinus mutabilis Sweet)  
en ratas Wistar con diabetes tipo 2 inducidos con  
estrepto zotocina - Puno, 2024"  
Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 14 de octubre del 2024

FIRMA (obligatoria)



Huella



## ANEXO 11. Autorización para el depósito de tesis en el Repositorio Institucional



Universidad Nacional  
del Altiplano Puno



Vicerrectorado  
de Investigación



Repositorio  
Institucional

### AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo YENY ROSA HUALPA HAYANI  
identificado con DNI 75362822 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

NUTRICION HUMANA  
informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

" EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL YOGUR PROBIÓTICO CON HARINA DE FARO (LUPINUS MUTABILIS SWEET) EN RATOS WISTAR CON DIABETES TIPO 2 INOCUOS CON ESTREPTOZOTOCINA - PUNO, 2024 "

para la obtención de  Grado,  Título Profesional o  Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 14 de Octubre del 2024

FIRMA (obligatoria)



Huella



## ANEXO 12. Autorización para el depósito de tesis en el Repositorio Institucional



Universidad Nacional  
del Altiplano Puno



Vicerrectorado  
de Investigación



Repositorio  
Institucional

### AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Betsy Miriam Gutierrez Aguilar,  
identificado con DNI 74934960 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

Nutrición Humana

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

"Efecto hipoglucemante del yogur probiótico con harina de tarwi (Lupinus Mutabilis Sweet) en ratas Wistar con diabetes tipo 2 inducidas con estreptozotocina - Puno, 2024"

para la obtención de  Grado,  Título Profesional o  Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

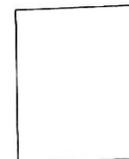
Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 14 de octubre del 2024

FIRMA (obligatoria)



Huella