



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Artículo Original

### Efecto del *Allium sativum* sobre la eficacia de metformina en *Rattus norvegicus* con Diabetes Mellitus

Effect of *Allium sativum* on the efficacy of metformin in *Rattus norvegicus* with Diabetes Mellitus

Marcelo Eduardo Carranza-Jordan<sup>1, a</sup>, Irving Castañeda-Guzmán<sup>1, a</sup>, Leonardo Antonio Castillo-Zegarra<sup>1, a</sup>, Fiorela Roxana Castro-Avalos<sup>1, a</sup>, María José Cristina Cerna-Hilario<sup>1, a</sup>, Luis Angel Chavarry-Rodriguez<sup>1, a</sup>, Anggelo Brandy Cieza-Sanchez<sup>1, a</sup>, Pierr Alexis Coral-Torres<sup>1, a</sup>, Carolina Isabel Cortez-Espejo<sup>1, a</sup>, Cristian Martin Cortez<sup>1, a</sup>, José Antonio Cruz-Benites<sup>1, a</sup>, José Carlos Cruz-Rodríguez<sup>1, a</sup>, Analy Ibhey Cruzado-Joaquín<sup>1, a</sup>, Owen Teodoro Cueva-Bacilio<sup>1, a</sup>, Ricardo Mauricio Dávila-Moreno<sup>1, a</sup>, William Martin Gil-Reyes<sup>1, b</sup>.

1. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo (FMUNT), Trujillo, Perú a. Estudiante del tercer año de Medicina Humana de la UNT. b. Médico cirujano. Magister en Gestión de los Servicios de la Salud.

Correspondencia: Leonardo  
Antonio Castillo Zegarra

Dirección: Av. Cahuide Mz: T Lt:  
45 La Esperanza Parte Baja

Código postal: 13012

leonardocastillozegarra@gmail.com

Teléfono: 974688104

Recibido: 01/08/19

Aceptado: 01/10/19

#### RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del extracto de *Allium sativum* L. sobre la eficacia del tratamiento con metformina en *Rattus norvegicus* cepa Holtzman con diabetes mellitus inducida por aloxano. Material y métodos: Se realizó un estudio experimental aleatorizado, donde se utilizaron 48 ratas Holtzman y aloxano como inductor de diabetes mellitus. Los especímenes fueron distribuidos en cuatro grupos: Grupo 0 (G0): Sin ningún tratamiento (control); Grupo 1 (G1): extracto de *Allium sativum* L. 500 mg / kg; Grupo 2 (G2): metformina 100 mg/kg; Grupo 3 (G3): Extracto de *Allium sativum* L. 500 mg/kg más metformina 100 mg/kg. Las sustancias fueron administradas vía oral durante veintiocho días consecutivos, en los que se obtuvieron muestras sanguíneas mediante glucometría. Resultados: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) mediante la prueba ANOVA entre el grupo control (G0) y los grupos experimentales (G1, G2 y G3). La prueba de Duncan demostró una diferencia significativa entre los grupos G2 y G3 ( $p < 0,05$ ). Conclusiones: El extracto de *Allium sativum* L. tuvo un efecto potenciador sobre la metformina en *Rattus norvegicus* cepa Holtzman con Diabetes Mellitus inducida por aloxano. Palabras claves: *Allium sativum*, diabetes mellitus, metformina, glucemia. (Fuente: DeCS)

#### SUMMARY

Objective: To evaluate the effect of *Allium sativum* L. extract on the efficacy of metformin treatment in *Rattus norvegicus* strain Holtzman with diabetes mellitus induced by aloxane. Material and methods: A randomized experimental study was carried out, where 48 Holtzman rats and aloxan were used as an inducer of diabetes mellitus. The specimens were divided into four groups: Group 0 (G0): Without any treatment (control); Group 1 (G1): extract of *Allium sativum* L. 500 mg / kg; Group 2 (G2): metformin 100 mg / kg; Group 3 (G3): Extract of *Allium sativum* L. 500 mg / kg plus metformin 100 mg / kg. The substances were administered orally for twenty-eight consecutive days, in which blood samples were obtained by glucometry. Results: A statistically significant difference was found ( $p < 0,05$ ) by means of the ANOVA test between the control group (G0) and the experimental ones (G1, G2 and G3). The Duncan test showed a significant difference between the G2 and G3 groups ( $p < 0,05$ ). Conclusions: The extract of *Allium sativum* L. had an enhancing effect on metformin in *Rattus norvegicus* strain Holtzman with Diabetes Mellitus induced by aloxan. Key words: *Allium sativum*, diabetes mellitus, metformin, glycemia. (Source: DeCS)

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico de alta prevalencia a nivel mundial que afectó, en el año 2014, al 8,5% (422 millones de personas) de la población adulta. En el Perú, el estudio PERUDIAB 2012 indicó una prevalencia del 7% en adultos de 25 años; y en la población infantil, no se han realizado estudios epidemiológicos de prevalencia, pero se sabe que los principales factores de riesgo son el sobrepeso y la obesidad (1). La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por hiperglucemia crónica, causada por defectos hereditarios o adquiridos, que resultan en resistencia a la acción de la insulina y una disminución de su secreción por las células  $\beta$  pancreáticas (2). A largo plazo, se asocia a daño de diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y los vasos sanguíneos por una vía de estrés oxidativo (3-5).

La metformina es un fármaco antihiperglucemiante muy utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Inhibe la respiración celular por acciones específicas en el complejo I mitocondrial, con lo que incrementa la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK) y disminuye la concentración de AMPc y la señalización de la PKA implicada en la señalización del glucagón. La AMPK activada estimula la captación de glucosa y reduce la gluconeogénesis. El resultado es el aumento de glucógeno en el músculo estriado, menor producción de glucosa hepática y aumento de la sensibilidad a la insulina con reducción en la glucemia (6-8).

Es bien sabido que un tratamiento farmacológico concomitante o cualquier suplemento dietético tomado junto a los medicamentos puede afectar significativamente la acción de los medicamentos. Es así que, en los

últimos años, diversos estudios han tenido como objetivo encontrar alternativas naturales que mejoren los tratamientos clásicos contra la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones (9-11). De esta manera se ha documentado que *Allium sativum* L. exhibe propiedades antidiabéticas, hipotensoras, antioxidantes e hipolipemiantes debido a sus compuestos que contienen cisteína como la S-alil cisteína. Esta actúa sobre el gen iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) y disminuye sus elevados niveles en la diabetes mellitus tipo 2, con lo cual disminuye la producción de radicales libres y conduce a una regulación indirecta de glucosa. Otras vías de la S-alil cisteína disminuyen las bacterias de la microbiota, Lachnospiraceae y aumenta las Ruminococcaceae que degradan una amplia variedad de polisacáridos (5, 12, 13).

Diversos estudios han buscado proponer al *Allium sativum* L. como un candidato de uso conjunto a la metformina para el alivio de los síntomas de la diabetes mellitus tipo 2 (14, 15, 7). Poonam Tripathi y colaboradores estudiaron el efecto de la coadministración de extracto de *Allium sativum* L. y metformina en glucosa sanguínea de ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. Este estudio comparó el efecto de alta y baja dosis de metformina junto a la administración de extracto de *Allium sativum* L.. El efecto potenciador de *Allium sativum* L. fue evidente en ambas dosis de metformina; pero con una dosis baja, disminuía progresivamente la glucosa sanguínea (16). Nasrin Ziamajidi y colaboradores demostraron las propiedades hipoglucemiante y antioxidantes del *Allium sativum* L. en la lesión hepática de diabetes mellitus tipo 2, a través de la disminución de la expresión de iNOS (5). Además, Wang y colaboradores demostraron que *Allium sativum* L., en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, reduce el nivel de glucemia en ayunas y disminuye significativamente la fructosamina y

la hemoglobina glicosilada frente a los grupos control (17). Hester y colaboradores, estudiaron el efecto antidiabético potenciador de *Allium sativum* L., cúrcuma y jengibre en tratamiento con metformina de la diabetes mellitus tipo 2. Demostraron que la administración conjunta, fomenta un efecto neuroprotector a trastornos relacionados con el hipocampo como resultado de la actividad antioxidante (18).

Ante ello, en el presente trabajo se demostró el efecto potenciador de *Allium sativum* L. en el tratamiento con metformina para la diabetes mellitus en *Rattus norvegicus* cepa Holtzman inducidas por aloxano mediante la medición de glucosa sanguínea.

### Material y Métodos

Se diseñó un estudio de tipo experimental aleatorizado utilizando como población a 48 especímenes de *Rattus norvegicus* cepa Holtzman [270 ± 20] g de 6 a 8 semanas de edad, obtenidos del Instituto Nacional de Salud (INS) de la ciudad de Lima, Perú. Los animales tuvieron un periodo de aclimatación de 7 días en una habitación ubicada en Calle La Cornalina, Urb. Los Cedros, Mz. C Lote 21. adecuada a las condiciones ambientales necesarias: 21 ± 2 °C, humedad de 40%, ciclos de luz y oscuridad de 12 horas, alimentadas con ración adquirida en el INS y agua *ad libitum*. Durante este periodo se realizaron pruebas conductuales para prevenir conductas anómalas (agresividad o estrés) que perjudicaran el experimento (13, 19, 20).

El extracto se obtuvo a partir de 500 g de *Allium sativum* L. entero y no procesado de la empresa Supracorp S.A.C cuya planta fue analizada taxonómicamente en el Herbarium Truxillense. La muestra fue llevada al laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, para su

selección. Los bulbos (50 g) fueron pelados y homogenizados en 70 ml de solución salina fría y estéril al 0,9% con ayuda de una licuadora durante 15 min. Dicha mezcla se filtró 3 veces en una gasa estéril. El volumen del extracto resultante se completó hasta 100 mL con solución salina al 0,9% obteniendo una concentración de 500mg/ml. El extracto se conservó a -20°C (16). La dilución de metformina 0,003 M se realizó en el laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNT diluyendo clorhidrato de metformina 500g Tableta Recubierta, laboratorio TEVA, en 100 ml de solución salina al 0,9%. Considerando una dosis de 100 mg/kg, elegida en base a informes anteriores, cuidando que sea adecuada para el control de la glucosa en sangre sin toxicidad (21). Para la inducción de diabetes mellitus, se inyectó vía intraperitoneal dos dosis de Aloxano (75 mg/kg) disuelto en buffer citrato 0,3M en un intervalo de 2 días (22-24). Los niveles de glucosa se midieron a las 48 horas y se consideró como diabéticas a las ratas con glicemia mayor o igual a 200 mg/dL. Las ratas tuvieron un periodo de ayuno de 12 horas previas a la inducción de diabetes mellitus (25).

Solo 36 especímenes machos *Rattus norvegicus* cepa Holtzman desarrollaron diabetes mellitus, y formaron parte del estudio, siendo distribuidos aleatoriamente en 4 grupos: G0 (grupo control) grupo sin tratamiento, G1 (grupo experimental 1) grupo con el extracto de *Allium sativum* L. a 500 mg/kg, G2 (grupo experimental 2) grupo con el medicamento metformina, 100 mg/kg, G3 (grupo experimental 3), grupo con *Allium sativum* L. (500 mg/kg) más metformina (100 mg/kg).

La administración del tratamiento respectivo se realizó vía oral a cada rata, mediante una

jeringa de tuberculina conectada a una sonda nasogástrica modificada, por un periodo de 4 semanas, una vez al día. Se determinaron los niveles de glucosa de todos los animales mediante el uso de un Glucómetro Kit Accu-chek performa una vez por semana. Las muestras de sangre fueron colectadas tras realizar un pequeño corte en el tercio medio de la cola (26,27), previa inmovilización y asepsia con etanol de 96° G.L., desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva. Antes de cada extracción de glicemia, se pesaron a las ratas de los cuatro grupos. Finalizado el proceso experimental, se llevó a cabo el protocolo de eutanasia mediante la administración vía intraperitoneal de pentobarbital sódico (Halatal®) a una dosis de 100mg/kg evitando dolor o sufrimiento en los especímenes de investigación (28).

Para interpretar los resultados de la investigación se utilizaron tablas de datos y resumen de indicadores como la media, desviación estándar. Así mismo se utilizaron figuras adecuadas para presentar los resultados de la investigación. Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de muestras repetidas. Se usó también la prueba de Duncan, debido a que muestra una mayor sensibilidad. Para ambas pruebas se consideró un nivel de significancia de 0,05. Además, se contó con el apoyo de una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013 y un software estadístico IBM SPSS Statistics 25.0.

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de ética en Investigación de la Facultad de Medicina

## Resultados

Al realizar el análisis de datos se obtuvo los análisis de varianza (ANOVA) y pruebas de

Duncan de los promedios de glucemia de los grupos G0, G1, G2 y G3 durante las 4 semanas de experimentación. En la semana 1, el ANOVA con un  $p < 0.05$ , muestra que el grupo G1 tuvo el mayor promedio de glicemia (Tabla 1). En la semana 2, la prueba ANOVA con un  $p < 0.05$  muestra que el grupo G0 tuvo el mayor promedio de glucemia y el grupo G2, presentó el menor promedio de glicemia con un valor de 222,56 mg/dL (Tabla 3). En la semana 3 y 4, el grupo G3 es el que presentó menor promedio de glucemia según la prueba ANOVA (Tabla 5 y 7).

Con respecto a las pruebas de Duncan, durante la semana 1, los grupos G2 y G3 mostraron diferencias estadísticas, siendo el grupo G2 el del menor promedio de glicemia (Tabla 2). En la semana 2, los grupos G2 y G3 no mostraron diferencias estadísticas significativas; sin embargo, el grupo G2 conservó menor promedio de glicemia (Tabla 4). En la semana 3, la prueba de Duncan demuestra que el grupo G3 presentó menor promedio de glicemia, pero conservó similitud estadística con el grupo G2 (Tabla 4). Por último, el grupo G3 siguió siendo el de menor promedio de glicemia con un valor de 125,70 mg/dL y presentó diferencia estadística significativa con el grupo G2, demostrando así, el efecto potenciador del *Allium sativum* L. sobre la metformina con un valor de  $p < 0.05$ .

Como aporte, se encontró que el peso de las ratas del grupo G2, ratas tratadas con metformina, presentaban valores más **estables en el tiempo, a diferencia de los grupos tratados con el extracto de *Allium sativum* L., como el grupo G1 y G3.**

**TABLA 01.**

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS GRUPOS G0, G1, G2 Y G3 EN LA SEMANA 1

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9	349,89	120,95
Metformina (100 mg/kg)	9	285,70	92,10
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	390,96	119,20
Grupo Control	9	247,63	19,69
<b>ANOVA</b>			
Fo		11,776	
p		0,0000011	

**TABLA 02.**

PRUEBA DE DUNCAN PARA COMPARAR LOS NIVELES DE GLUCEMIA ENTRE EL GRUPO G0, G1, G2 Y G3 EN LA SEMANA 1

Grupo	ni	Grupos para alfa = 0.05	
		G1	G2
Grupo Control	9	247,63	
Metformina (100 mg/kg)	9	285,70	
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9		349,89
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9		390,96

**TABLA 03.**

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS GRUPOS G0 ,G1 ,G2 Y G3 EN LA SEMANA 2

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9	253,59	53,42
Metformina (100 mg/kg)	9	222,56	33,53
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	236,59	51,27
Grupo Control	9	254,52	25,74
<b>ANOVA</b>			
Fo		3,458	
p		0,0191126	

**TABLA 04.**

PRUEBA DE DUNCAN PARA COMPARAR LOS NIVELES DE GLUCEMIA ENTRE LOS GRUPOS G0, G1,G2 ,G3 EN LA SEMANA 2

Grupo	ni	Grupos para alfa = 0.05	
		G1	G2
Metformina (100 mg/kg)	9	222,56	
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	236,59	236,59
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9		253,59
Grupo Control	9		254,52



**TABLA 05.**

ANÁLISIS DE VARIANZA TRE LOS GRUPOS G0, G1, G2 Y G3 EN LA SEMANA 3

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9	229,56	24,86
Metformina (100 mg/kg)	9	177,93	29,80
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	169,89	34,54
Grupo Control	9	292,63	36,59
<b>ANOVA</b>			
Fo		85,790	
p		<0,001	

**TABLA 06.**

PRUEBA DE DUNCAN PARA COMPARAR LOS NIVELES DE GLUCEMIA ENTRE LOS GRUPOS G0, G1, G2 G3 EN LA SEMANA 3

Grupo	ni	Grupos para alfa = 0.05		
		G1	G2	G3
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	169,89		
Metformina (100 mg/kg)	9	177,93		
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9		229,56	
Grupo Control	9			292,63

**TABLA 07.**

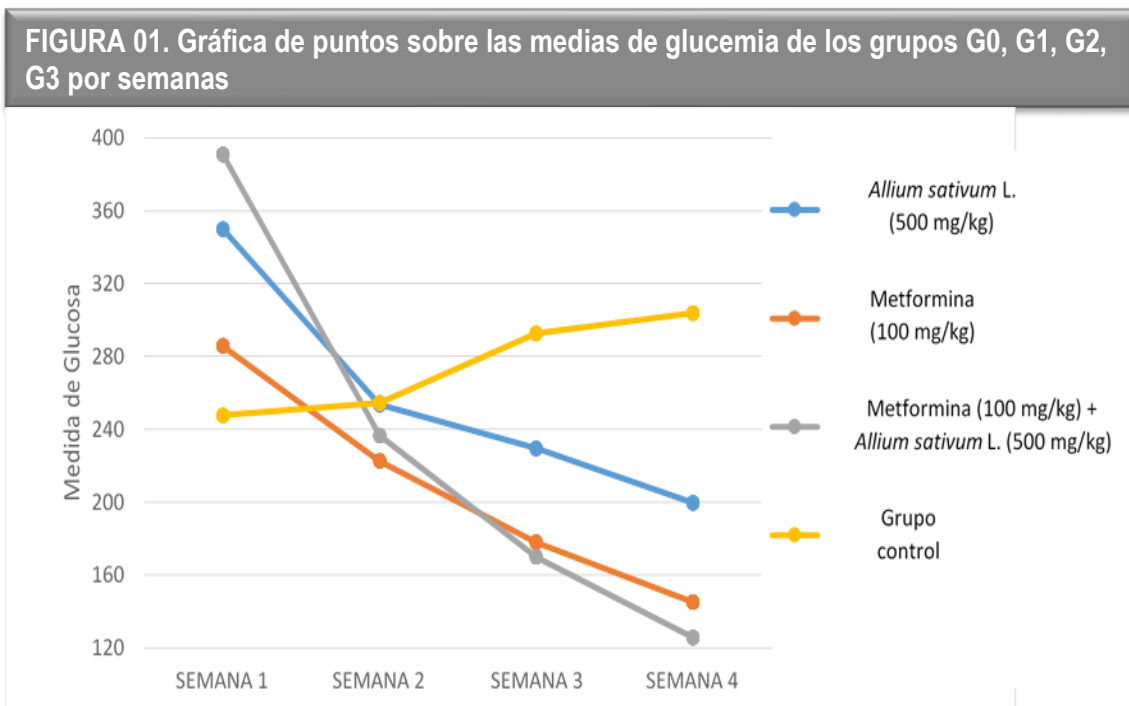
ANÁLISIS DE VARIANZA ENTRE LOS GRUPOS G0 ,G1,G2 Y G3 EN LA SEMANA 4

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9	199,63	23,49
Metformina (100 mg/kg)	9	145,07	20,53
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	125,70	16,64
Grupo Control	9	303,81	32,33
<b>ANOVA</b>			
Fo		300,266	
p		<0,001	

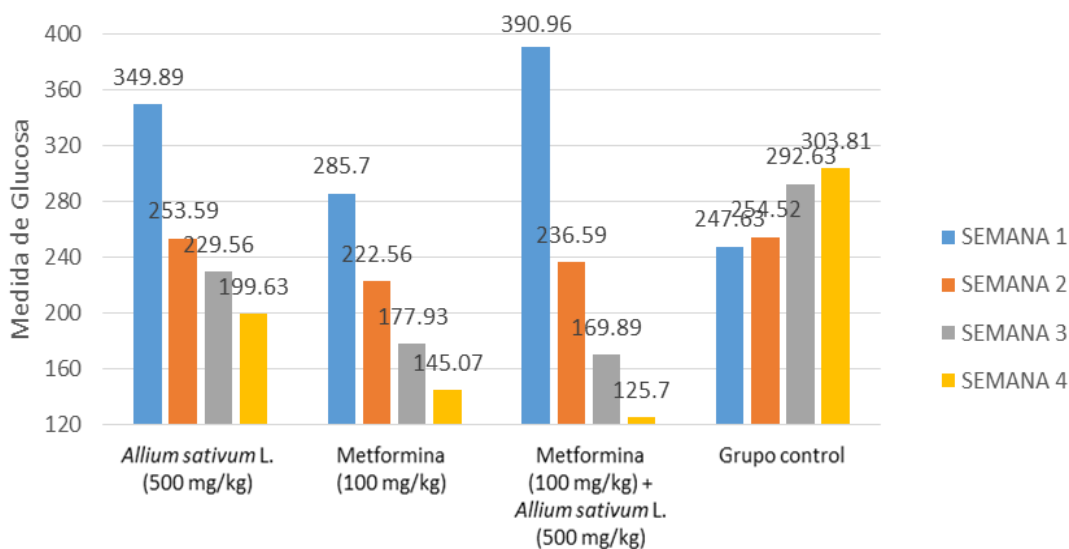
**TABLA 08.**

PRUEBA DE DUNCAN PARA COMPARAR LOS NIVELES DE GLUCEMIA ENTRE LOS GRUPOS G0, G1, G2 Y G3 EN LA SEMANA 4

Grupo	ni	Grupos para alfa = 0.05			
		G1	G2	G3	G4
Metformina (100 mg/kg) + Extracto de <i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg)	9	125,70			
Metformina (100 mg/kg)	9		145,07		
<i>Allium sativum</i> L. (500 mg/kg).	9			199,63	
Grupo Control	9				303,81



**FIGURA 02. Gráfica de barras sobre las medias de glucosa de los grupos G0, G1, G2, G3 por grupos.**



**ERROR ESTANDAR**

Semana 1: 23,27620	Semana 1: 17,72477	Semana 1: 22,94050	Semana 1: 3,78863
Semana 2: 10,2802	Semana 2: 6,45328	Semana 2: 9,86653	Semana 2: 4,95431
Semana 3: 4,78433	Semana 3: 5,73536	Semana 3: 6,64748	Semana 3: 7,04142
Semana 4: 4,52160	Semana 4: 3,95088	Semana 4: 3,20248	Semana 4: 6,22238

## Discusión

En el presente estudio se encontró que la administración de extracto de *Allium sativum* L. junto con metformina como tratamiento contra la diabetes mellitus tiene un mayor efecto hipoglucemiante que administrar solamente metformina, esto se evidenció utilizando la pruebas ANOVA y de Duncan con un  $p < 0,05$ . Esta observación coincide con los resultados encontrados en estudios previos de *Allium sativum* L. con metformina donde se obtuvieron valores significativos con respecto al control glucémico (17).

Se utilizó aloxano para inducir la hiperglicemia en las ratas. Este es un compuesto químico que tiene la propiedad de dañar las células beta del páncreas mediante especies reactivas de oxígeno y de esta manera ocasionar una deficiencia de insulina (23).

En el presente estudio se encontró que, durante la primera semana, *Allium sativum* L. no tuvo un efecto hipoglucemiante significativo. Estos resultados contradicen lo reportado en un estudio realizado por Hossain et. al. donde se obtuvieron efectos hipoglucemiantes significativos de *Allium sativum* L. desde los primeros 7 días de tratamiento (11).

La disminución progresiva de los niveles de glucosa en el grupo tratado con *Allium sativum* L. y metformina, en las cuatro semanas de estudio, representan las variaciones más significativas en comparación con los otros 3 grupos de estudio. Esto demuestra que el uso concomitante de *Allium sativum* L. y metformina brindan un mayor efecto en la reducción de la glucosa que el uso independiente de cada uno de estos. Aún no se ha detallado un modelo molecular específico para la interacción de *Allium sativum* L. y metformina, que explique este efecto potenciador. Sin embargo, Shane plantea que algunos compuestos

del *Allium sativum* L. como la alicina y el disulfuro de alilpropilo aumentan la biodisponibilidad de la metformina. La mayoría de estos compuestos son tiosulfatos, donde sus grupos SH alargan el tiempo de vida media de la insulina al interactuar con los residuos cisteína de esta proteína. Además, pueden aumentar los niveles de catalasa y la actividad de glutatión peroxidasa, así mismo, disminuyen la actividad de los factores necesarios para la síntesis de lípidos al reducir el grupo tiol en la coenzima A y HMG CoA reductasa mediante la oxidación de NADPH (29).

El grupo de ratas tratadas con metformina también presentó una reducción de glucosa significativa; sin embargo, su efecto hipoglucemiante fue superado, en la cuarta semana, por el grupo al que se le administró también *Allium sativum* L. Los resultados obtenidos en el grupo de ratas tratadas solo con metformina confirman el gran efecto antihiperglucemiante de este fármaco en la diabetes mellitus, descrito por muchas investigaciones como la de Rodulfo y colaboradores (7). Ello se debe a que la metformina presenta una gran carga positiva que le facilita su difusión pasiva a través de la membrana plasmática del hepatocito. En el interior de la célula es conducida hasta la mitocondria por el transportador de cationes orgánicos (OCT1) y es acumulada dentro de la matriz mitocondrial. Allí se encarga de inhibir la respiración celular por acciones específicas en el complejo I mitocondrial para alterar el metabolismo energético. Esta reducción energética activa indirectamente la proteína cinasa dependiente de AMPc, la cual estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa, el metabolismo no oxidativo y reduce la lipogénesis y la gluconeogénesis. El resultado neto de esas acciones es un incremento en la glucogénesis muscular, menores tasas de producción de glucosa hepática y un aumento de



la sensibilidad a la insulina con reducción en la glucemia (6-8).

La disminución de la glucosa no fue significativa en el grupo al que se le administró solo *Allium Sativum* L.; sin embargo, la ligera disminución obtenida se podría fundamentar en que *Allium sativum* L. tiene compuestos que contienen cisteína, como la S-alil cisteína que presenta un efecto hipoglucemiante, hipolipemiante y antioxidante (12). La S-alil cisteína actúa sobre el gen iNOS disminuyendo los elevados niveles de su expresión en la diabetes mellitus tipo 2 con lo cual disminuye la producción de radicales libres y conduce a una regulación indirecta de la glucosa y lípidos (5). También se sabe que tiene un efecto inhibidor de la glucólisis y es un estimulante directo de la secreción de insulina pero el mecanismo aun es desconocido (12).

En conclusión, el tratamiento conjunto de *Allium sativum* L. y metformina, proporciona a la comunidad una nueva alternativa de tratamiento para la diabetes mellitus debido a su elevado efecto hipoglucemiante en comparación al uso independiente de metformina.

## Referencias Bibliográficas

1. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Ann Glob Heal* [Internet]. 2015;81(6):765–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.018>
2. Almalki D, Alghamdi S, Al-Attar A. Comparative Study on the Influence of Some Medicinal Plants on Diabetes Induced by Streptozotocin in Male Rats. *BioMed Research International* [Internet]. 2019 [cited 24 June 2019]; 2019:1-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415286/>
3. Safiriyu A, Semuyaba I, Lawal S, Buhari M, Tiyo E, Kalange M et al. Comparative Study of the Effects of Metformin and Garlic Extract on Hippocampal Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, Ca<sup>2+</sup>ATPase and Glutamine Synthetase Activities in Type II Diabetic Wistar Rat. *Journal of Biomedical Science and Engineering* [Internet]. 2018 [cited 24 June 2019]; 11(09):254-262. Disponible en: [https://file.scirp.org/Html/3-9102495\\_87599.htm](https://file.scirp.org/Html/3-9102495_87599.htm)
4. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Apr 04];37 Suppl 1(Supplement 1):

- S81-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>
5. Ziamajidi N, Behrouj H, Abbasalipourkabar R, Lotfi F. Ameliorative Effects of *Allium sativum* Extract on iNOS Gene Expression and NO Production in Liver of Streptozotocin + Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2017[cited 24 June 2019];33(2):147-153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5891448/>
  6. Goodman L, Gilman A, Bunton L, Chabner B, Knollmann B. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13th ed. México: McGraw-Hill; 2014.
  7. Rodulfo J, Blanco T, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI [Internet]. *Svmi.web.ve*. 2019 [cited 5 April 2019]. Available from: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/409>
  8. Hernández Yero A, Torres Herrera O, Carrasco Martínez B, Nasiff Hadad A, Castelo Elías-Calles L, Pérez Pérez L et al. [Internet]. *SciELO.sld.cu*. 2019 [cited 5 April 2019]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v22n1/end080111.pdf>
  9. Kushwaha S, Shah SK, Patel N, Tyagi CK. Effects of hydroalcoholic extract of *Allium sativum* on STZ induce hyperglycemia. 2016;5(8):106–10. 1. 3.
  10. Oboh G, Ademiluyi A, Agunloye O, Ademosun A, Ogunsakin B. Inhibitory Effect of Garlic, Purple Onion, and White Onion on Key Enzymes Linked with Type 2 Diabetes and Hypertension. *Journal of Dietary Supplements* [Internet]. 2018 [cited 30 June 2019];16(1):105-118. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522359>
  11. Hossain M., Islam M, Islam M. Comparative study of antihyperglycemic and antihypercholesteromic effect of aqueous extract of *Allium sativum* (Garlic) and *Zingiber officinale* (Ginger) in alloxan induced rats. *Int J Anim Resour*. 2016;2025(1):11–81
  12. Singh R. Garlic : A spice with wide medicinal actions Garlic : A spice with wide medicinal actions. 2019; 8:1349–55.
  13. Zhai, B., Zhang, C., Sheng, Y., Zhao, C., He, X., Xu, W., Huang, K., Luo, Y.. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Scientific Reports*. 2018; 8(1).
  14. Rahimi-Madiseh M, Heidarian E, Kheiri S, Rafieian-Kopaei M. Effect of hydroalcoholic *Allium ampeloprasum* extract on oxidative stress, diabetes mellitus and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 2017; 86:363–7.
  15. S. Adel, E. Samy, A. Ahmad, M. Ahmad Mostafa. Effect of Garlic (*Allium Sativum*) Water Extract and Vitamin E on Alloxan - Nicotinamide Adult Male Diabetic Rat. 2015 Vol.44 Número 4, páginas 497-510
  16. Poonam Tripathi, Prem Prakash Gupta, Vijay Kumar Lal. Effect of Co-administration of *Allium sativum* extract and Metformin on Blood glucose of Streptozotocin induced diabetic rats. *J Intercult Ethnopharmacol* 2013; 2(2):81-84
  17. Wang J, et al. Effect of garlic supplement in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res*.

- 2017;61(1)1377571. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642189/>
18. Hester F, et al. The Anti-Diabetic Potential of Thermally Treated Garlic, Turmeric, and Ginger in Pre-Diabetic Male Wistar Rat Model. *Food Nutr Sci.* 2018;09(04)
  19. Aranda Ventura, J. Villacres. Efecto hipoglicemiante de los extractos de *Tabebuia obscura* (Tahari oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. *REVISTA PERUANA DE MEDICINA INTEGRATIVA.* 2016; 1(1):19-24.
  20. Bowe, Franklin, Z.J, Hauge, A.C, Metabolic Phenotyping Guideline's: Assessing glucose homeostasis in rodent models. *Journal of endocrinology.* 2014; 222(3): 13-25.
  21. Quaille MP, Melich DH, Jordan HL, Nold JB, Chism JP, Polli JW, et al. Toxicity and toxicokinetics of metformin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2019 Jun 30]; 243(3):340–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X09004992>
  22. Vilchez H, Pineda M, Villanueva L, Pulido V. Actividad Hipoglucemiante de los Extractos de *Smilax szechuanensis* "yacón" y *Vitis vinifera* "uva" en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano. *ARNALDOA* [Internet]. 2018 [cited 7 April 2019]; 25(2). Available from: <http://journal.upao.edu.pe/Arnaldoa/article/view/880>
  23. Inocente M, Guija E, Zarzosa E, Loja B, Eloy J. Efecto hipoglicemiante de los extractos acuoso y etanólico de *Psidium guajava* L. (Guayaba) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. *Horiz Med* [Internet]. 2015 [cited 7 April 2019]; 15(2):8. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v15n2/a07v15n2.pdf>
  24. Campuzano-Bublitz MA, Rolón LE, Vera LM, Kennedy ML. Efecto del consumo de pulpa de *Carica papaya* sobre la glicemia y peso de ratones normo e hiperglicémicos por aloxano [Internet]. Vol. 68. 2018 [cited 2019 Jun 30]. Available from: <https://search.proquest.com/openview/26ad3a6607d6a59a6aa6f92c98495e18/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2032499>
  25. Herrera Calderón O, Chinchay Salazar R, Palomino Ormeño E, Arango Valencia E, Arroyo J. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *anales* [Internet]. 10jul.2015 [citado 2019 Jul 1];76(2):117-22. Available from: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anal/article/view/11135>
  26. Zou W, Yang Y, Gu Y, Zhu P, Zhang M, Cheng Z et al. Repeated Blood Collection from Tail Vein of Non-Anesthetized Rats with a Vacuum Blood Collection System. *Journal of Visualized Experiments* [Internet]. 2017 [cited 30 June 2019];(130). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286462>
  27. Morton, D.B., Abbot, D., Close, B.S., Ewbank, R., Gask, D., Heath, M., et al. Extracción de Sangre en los Mamíferos y Aves de Laboratorio. *Laboratory Animals.* 1993; 27: 1-22.
  28. Fuentes Paredes F de M, Mendoza Yanavilca RA, Rosales Fernández A, Cisneros Tarmeño RA. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: Raton [Internet]. Instituto nacional de salud. 2008. 1–54 p. [cited 2019 Apr 17]. Available from: [www.ins.gob.pe/insvirtual/images/.../GUIA\\_ANIMALES\\_RA\\_TON.pdf](http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/.../GUIA_ANIMALES_RA_TON.pdf)
  29. Shane-McWhorter L. Biological Complementary Therapies: A Focus on Botanical Products in Diabetes. *Diabetes Spectr* [2001 Oct 1 [cited 2019 Jun 30];14(4):199-208. Available from: <http://spectrum.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaspect.14.4.199>

Citar como: Carranza-Jordan ME, Castañeda-Guzmán I, Castillo-Zegarra LA, Castro-Avalos FR, Cerna-Hilario MJC, Chavarry-Rodríguez LA et al. Efecto del *Allium sativum* sobre la eficacia de metformina en *Rattus norvegicus* con Diabetes Mellitus. *Rev méd Trujillo* 2019;14(4)199-208