



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL AGUA ALCALINA  
SUMINISTRADA EN RATAS (RATTUS NOVERGICUS) CON DIABETES  
INDUCIDA DEL BIOTERIO DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE  
AMBATO”.**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciado en Laboratorio Clínico

**Autor:** Fariño Carbajal, Alex Mauricio

**Tutora:** Msc. Bqf. Ramos Ramírez, Martha Cecilia

**Ambato- Ecuador**

**Diciembre, 2014**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutor del Trabajo sobre el tema **“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL AGUA ALCALINA SUMINISTRADA EN RATAS (RATTUS NOVERGICUS) CON DIABETES INDUCIDA DEL BIOTERIO DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO”**, de Alex Mauricio Fariño Carbajal, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre del 2014

LA TUTORA

---

Msc. Bqf. Ramos Ramírez Martha Cecilia

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO**

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación **“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL AGUA ALCALINA SUMINISTRADA EN RATAS (RATTUS NOVERGICUS) CON DIABETES INDUCIDA DEL BIOTERIO DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO”** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de grado.

Ambato, Septiembre del 2014

EL AUTOR

---

Alex Mauricio Fariño Carbajal

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este trabajo de investigación o parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos de en línea patrimoniales de mi tesis, con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Septiembre del 2014

EL AUTOR

---

Alex Mauricio Fariño Carbajal

## **APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación sobre el tema **“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL AGUA ALCALINA SUMINISTRADA EN RATAS (RATTUS NOVERGICUS) CON DIABETES INDUCIDA DEL BIOTERIO DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO”** de Alex Mauricio Fariño Carbajal estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Diciembre del 2014

Para constancia firman

\_\_\_\_\_  
PRESIDENTE/A

\_\_\_\_\_  
1er VOCAL

\_\_\_\_\_  
2do VOCAL

## **DEDICATORIA**

Le dedico primeramente mi trabajo a Dios, quien es el creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando he estado a punto de caer; por haberme dado salud para lograr mis objetivos, y sobre todo por haberme brindado su infinita bondad y amor.

A mis padres, que han estado durante toda mi Carrera y han sido el pilar principal para la culminación de la misma, que con su luz han iluminado mi vida y hacen mi camino más claro. A quienes les debo mi impulso y el deseo de salir adelante.

A mí querida novia quien me ha sabido apoyar y ayudar en todo momento conjuntamente con mis amigos y compañeros que han estado durante toda mi carrera, con su apoyo constante y sus consejos en todo momento.

A mis maestros, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional, en especial a la Msc. Bqf Martha Ramos, por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo.

Alex Fariño Carbajal

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por esta bendición, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el período de estudio.

Alex Fariño Carbajal

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO .....	iii
DERECHOS DEL AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO .....	vii
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS.....	viii
RESUMEN.....	xvii
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I	
EL PROBLEMA .....	2
1.1. TEMA DE INVESTIGACIÓN .....	2
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	2
1.2.1. CONTEXTUALIZACIÓN .....	2
1.2.2. ANÁLISIS CRÍTICO .....	3
1.2.3. PROGNOSIS .....	3
1.2.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	4
1.2.5. PREGUNTAS DIRECTRICES .....	4



1.2.6. DELIMITACIÓN.....	4
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	5
1.3.1. IMPACTO.....	6
1.3.2. FACTIBILIDAD.....	6
1.4. OBJETIVOS .....	6
1.4.1. OBJETIVO GENERAL .....	6
1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	7
CAPÍTULO II	
MARCO TEÓRICO.....	8
2.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....	8
2.1.1. EFECTO DEL AGUA REDUCIDA POR ELECTRÓLISIS (ERW) EN MODELOS EXPERIMENTALES Y EN PACIENTES .....	8
2.2. FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA.....	11
2.2.1. AXIOLÓGICA.....	11
2.2.2. EPISTEMOLÓGICA .....	11
2.3. FUNDAMENTACIÓN LEGAL.....	12
2.3.1. LA LEY DE PROTECCIÓN ANIMAL .....	12
2.4. CATEGORÍAS FUNDAMENTALES .....	13
2.4.1. DIABETES Y TRATAMIENTO .....	13
2.4.1.1. TRATAMIENTOS PARA LA DIABETES .....	17

2.4.1.2.	PUNTOS CLAVE DEL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES ....	17
2.4.1.3.	INYECTARSE INSULINA O USAR UNA BOMBA DE INSULINA	18
2.4.1.4.	DIETA BALANCEADA Y SALUDABLE .....	19
2.4.1.5.	EJERCICIO.....	20
2.4.1.6.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I .....	20
2.4.1.6.1.	FARMACOS.....	21
2.4.1.7.	TRATAMIENTO ADECUADO.....	23
2.4.1.7.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II .....	24
2.4.1.7.1.	FARMACOS.....	24
2.4.2.	TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS PARA LA DIABETES ....	25
2.4.2.1.	PLAN DE ALIMENTACION.....	26
2.4.2.2.	EJERCICIO FÍSICO .....	27
2.4.2.3.	HÁBITOS SALUDABLES .....	28
2.4.3.	AGUA ALCALINA .....	29
2.4.4.	CÉLULAS $\beta$ DEL PÁNCREAS .....	30
2.4.4.1.	INSULINA.....	31
2.4.5.	ALTERACIÓN EN LAS CÉLULAS BETA DEL PANCREAS.....	32
2.4.5.1.	DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA DEL PÁNCREAS .....	33
2.4.5.1.1.	ALOXANO .....	33

2.4.5.2. GLUCOCORTICOIDES.....	34
2.4.5.2.1. METABOLISMO DE ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES..	34
2.4.6. ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE .....	35
2.4.6.1. ETIOLOGÍA .....	35
2.4.6.2. HIPOGLUCEMIA POSTABSORTIVA O DE AYUNO.....	36
2.5. HIPÓTESIS .....	37
2.6. SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPÓTESIS .....	37
2.6.1. Variable dependiente .....	37
2.6.2. Variable independiente.....	37

### CAPÍTULO III

METODOLOGÍA .....	38
3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN .....	38
3.2. MODALIDAD BÁSICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
3.3. NIVEL O TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	39
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA .....	39
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	40
3.5.1. VARIABLE INDEPENDIENTE: Agua alcalina.....	40
3.5.2. VARIABLE INDEPENDIENTE: Actividad Hipoglicemiante .....	41
3.6. PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	42

3.6.1. PROCEDIMIENTO.....	42
---------------------------	----

3.1. PLAN DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN .....	44
--	----

#### CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS .....	45
---	----

4.1. GRUPOS DE TRABAJO .....	45
------------------------------	----

4.2. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO CONTROL “A”	46
---	----

4.4. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO PROBLEMA “1”	47
--	----

4.4. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO PROBLEMA “2”	47
--	----

4.5. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO CONTROL “B”	48
---	----

4.6. GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO CONTROL “A”.....	49
---	----

4.7. GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO PROBLEMA “1” .....	50
---	----

4.8. GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO PROBLEMA “2” .....	51
---	----

4.9. GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO CONTROL “B”.....	52
---	----

4.10. COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	53
---	----

4.10.1.	GRUPO CONTROL “A” .....	53
4.10.2.	GRUPO PROBLEMA “1” .....	54
4.10.3.	GRUPO PROBLEMA “2” .....	55
4.10.4.	GRUPO CONTROL “B” .....	56

## CAPÍTULO V

	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	57
5.1.	CONCLUSIONES .....	57
5.2.	RECOMENDACIONES .....	58

## CAPÍTULO VI

	PROPUESTA.....	60
6.1.	DATOS INFORMATIVOS.....	60
6.3.	JUSTIFICACIÓN .....	61
6.4.	OBJETIVOS .....	62
6.4.1.	OBJETIVO GENERAL .....	62
6.4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	62
6.5.	ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD .....	63
6.5.1.	FACTIBILIDAD ECONÓMICA .....	63
6.5.2.	FACTIBILIDAD SOCIO CULTURAL .....	63

6.5.3. FACTIBILIDAD TECNOLÓGICA.....	64
6.5.4. FACTIBILIDAD ORGANIZACIONAL.....	64
6.5.5. FACTIBILIDAD LEGAL .....	64
6.6. FUNDAMENTACIÓN .....	64
6.6.1 Información sobre animales de laboratorio .....	64
6.6.2. CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN ANIMALES.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	69jError! Marcador no definido.
ANEXOS .....	73

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de variable independiente .....	40
Tabla 2: Operacionalización de variable dependiente .....	41
Tabla 3: Operacionalización de variable independiente.....	42
Tabla 4: División de los grupos de trabajo por género .....	45
Tabla 5: Pesos iniciales y finales del grupo control “A” (comida y agua normal)	46
Tabla 6: Pesos iniciales y finales del grupo problema “1” (comida normal, ALOXANO y agua normal).....	47
Tabla 8: Pesos iniciales y finales del grupo control “B” (comida normal y agua alcalina).....	48
Tabla 9: Glicemias semanales obtenidas del Grupo control “A” (comida y agua normal).....	49
Tabla 10: Glicemias semanales obtenidas del Grupo problema “1” (comida normal, ALOXANO y agua normal) .....	50
Tabla 11: Glicemias semanales obtenidas del Grupo problema “2” (comida normal, ALOXANO y agua alcalina) .....	51
Tabla 12: Glicemias semanales obtenidas del Grupo control “B” (comida normal y agua alcalina) .....	52
Tabla 13: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo control “A” (comida y agua normal) .....	53
Tabla 14: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo problema “1” (comida normal, ALOXANO y agua normal).....	54
Tabla 15: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo problema “2” (Comida normal, ALOXANO y agua alcalina).....	55
Tabla 16: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo control “B” (comida normal y ALOXANO) .....	56
Tabla 17: Cronograma de investigación en animales .....	67
Tabla 18: Plan de monitoreo y evaluación de la propuesta.....	68

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Vestimenta con normas de bioseguridad para trabajar en el Bioterio .....	73
Gráfico 2: Agua purificada y termo con agua alcalina utilizados en la investigación.....	74
Gráfico 3: Extracción sanguínea venosa del sujeto de investigación .....	74
Gráfico 4: Alimentación diaria de las ratas .....	75
Gráfico 5: Agua suministrada a los individuos de trabajo .....	75
Gráfico 6: Jaula en la que permanecieron las ratas durante la investigación ....	76
Gráfico 7: Rata muerta con Diabetes tras 5 semanas de investigación .....	76



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL AGUA ALCALINA SUMINISTRADA EN RATAS (RATTUS NOVERGICUS) CON DIABETES INDUCIDA DEL BIOTERIO DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO”**

**Autor:** Fariño Carbajal, Alex Mauricio

**Tutor:** Msc. Bqf. Ramos Ramírez, Martha

**Fecha:** Septiembre 2014

**RESUMEN**

La elección de este tema de investigación para la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico surge con la necesidad que se encuentra en las personas que padecen de diabetes que año tras año se observa un incremento considerable y su incansable afán de encontrar una mejoría de su salud tratando de evitar los métodos invasivos convencionales.

El método utilizado en la investigación fue un estudio experimental cuantitativo, en el cual se dividió a los sujetos de estudio en cuatro grupos de trabajo, dos grupos control y dos grupos problema los cuales fueron tratados por separado para de esta manera comparar y relacionar los resultados obtenidos durante la investigación.

Se procedió a inducir diabetes en los grupos problema mediante ALOXANO dañando de esta manera las células beta del páncreas, obteniendo como resultado sujetos con diabetes tipo II.

En el proceso de la investigación se tomó los pesos iniciales y finales de las ratas; de igual forma se procedió a medir los niveles de glucosa una vez por semana en

el transcurso de la investigación para llevar los controles de glicemia de los diferentes grupos de trabajo.

Como punto final de la investigación se comparó los niveles de glicemia obtenidos semana a semana de las ratas para observar la efectividad del agua alcalina en las ratas que fueron inducidas diabetes, de igual manera se procedió con el peso inicial y final de los animales.

**PALABRAS CLAVES:** GLUCOSA, ALOXANO, PÁNCREAS, DIABETES, RATAS.

TECHNICAL UNIVERSITY AMBATO

FACULTY OF HEALTH SCIENCES

CLINICAL LABORATORY CAREER

**"HYPOGLYCEMIC EFFECT ALKALINE WATER SUPPLIED IN RATS  
(RATTUS NORVEGICUS) BIOTERIO DIABETES INDUCED  
TECHNICAL UNIVERSITY AMBATO"**

**Author:** Fariño Carbajal, Alex Mauricio

**Tutor:** Msc. Bqf. Ramos Ramírez, Martha

**Date:** September 2014

**SUMMARY**

The choice of this research topic for obtaining a degree in Clinical Laboratory arises with the need to be found in people suffering from diabetes every year and a significant increase in their tireless quest to find an improvement in their observed health trying to avoid conventional invasive methods.

The method used in the research was a quantitative experimental study, in which we divided the study subjects into four working groups, two control groups and two problem groups which were treated separately in this way to compare and relate the results obtained during the investigation.

We proceeded to induce diabetes in the problem groups by ALOXANO thus damaging the beta cells in the pancreas, resulting in subjects with type II diabetes.

In the research process the initial and final weights of the rats was taken; likewise proceeded to measure glucose levels once a week over the course of the investigation to bring blood sugar checks of different working groups.

As a final point of the investigation obtained blood glucose levels every week of the rats to observe the effectiveness of alkaline water in rats were induced

diabetes, just as we proceeded with the initial and final weight of the animals was compared.

**KEYWORDS:** GLUCOSE, ALLOXAN, PANCREAS, DIABETES, RATS

## INTRODUCCIÓN

La presente investigación determina el efecto hipoglucemiante que produce el agua alcalina al ser suministrada en ratas de laboratorio que fueron inducidas diabetes, con la finalidad de dar el primer paso en la investigación en animales.

Este estudio es de gran utilidad puesto que hoy en día la Diabetes Mellitus es una de las enfermedades no transmisibles más comunes a escala mundial y se considera como una epidemia en muchos países desarrollados y recientemente industrializados, especialmente la diabetes tipo 2, que se ha constituido en un problema de salud pública y de alto costo.

Por todo ello esta investigación es de gran utilidad para ayudar a reducir los malestares que se producen al aplicar el convencional tratamiento que las personas con Diabetes Mellitus se suministran, y de alguna manera colaborar con que estas personas lleven un estilo de vida mucho menos complejo.

Para llevar a cabo la investigación fueron necesarias 16 ratas (*Rattus norvegicus*) entre machos y hembras respectivamente repartidas aleatoriamente entre los diferentes grupos de trabajo. Se dividieron dichos sujetos en 4 grupos, 2 grupos control y 2 grupos problema.

A los grupos control se dio agua alcalina y agua potable respectivamente sin el suministro de ALOXANO (sustancia química que produce diabetes), para comprobar que el agua alcalina y el agua normal junto con una dieta balanceada no produzcan efectos adversos al pasar del tiempo.

A los grupos problema se suministró ALOXANO y una vez con diabetes se administró agua potable y agua alcalina respectivamente en cada grupo de trabajo para comprobar la efectividad del agua alcalina al reducir los niveles de glucemia en cada rata de los dos grupos de trabajo.

# **CAPÍTULO I**

## **EL PROBLEMA**

### **1.1. TEMA DE INVESTIGACIÓN**

**EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL AGUA ALCALINA SUMINISTRADA EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON DIABETES INDUCIDA**

### **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.2.1. CONTEXTUALIZACIÓN**

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. Se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencias del exceso de azúcar en la sangre. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios, casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres. La OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030 (Organización Mundial de la Salud, 2012).

En el año 2000, se estimó que el número de personas que sufrían de diabetes en el continente americano era de 35 millones, de las cuales 19 millones vivían en América Latina y el Caribe. Las proyecciones indican que en el 2025 este número se incrementará a 64 millones de los cuáles 62% vivirán en América Latina y el Caribe que representa un aproximado de 40 millones. Los datos estimados de diabetes en la población adulta en Centro América oscilan entre 3% y 6% siendo Nicaragua y Honduras los países de menor prevalencia de diabetes tipo 2 (Rosero, 2010).

En Ecuador, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se mantiene es alrededor de 4.1 a 5% del total de la población. La incidencia/año estimada para el 2015 es de 115.19 casos/100.000 habitantes (Rosero, 2010).

### **1.2.2. ANÁLISIS CRÍTICO**

La línea investigativa se enmarcará en el paradigma racionalista cuantitativo. El problema se basa en las dificultades que día a día acarrea la diabetes, la problemática y los desórdenes que las personas presentan con el paso del tiempo; este proyecto contribuirá con el fin de ayudar a las futuras generaciones en las investigaciones sobre diabetes y su problemática.

### **1.2.3. PROGNOSIS**

De continuar con los tratamientos clásicos para la diabetes la gente tendría que seguirse adaptando a la suministración de fármacos convencionales, pero al llevarse a cabo esta investigación podría ayudar en la prevención de una manera significativa y a que cada persona que padezca diabetes mellitus tipo II puedan

conllevar un estilo de vida menos complicado y mucho más normal con respecto al tipo de alimentación que llevan, su actividad física y su estilo de vida productivo ante la sociedad.

#### **1.2.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿El suministro de agua alcalina en ratas (*Rattus norvegicus*) produce un efecto hipoglucemiante?

#### **1.2.5. PREGUNTAS DIRECTRICES**

- ¿Qué concentraciones de glicemia presentan las ratas de laboratorio con diabetes inducida?
- ¿Cuál es la efectividad del agua alcalina como agente reductor de la concentración de glicemia en los sujetos de investigación?
- ¿Cuál es la función experimental del presente proyecto hacia futuras investigaciones sobre la diabetes y su problemática?

#### **1.2.6. DELIMITACIÓN**

- **Temporal:** Noviembre 2013 - Mayo 2014



- **Espacial:** Tungurahua, Ambato, Bioterio de la Universidad Técnica de Ambato
  
- **Campo:** Laboratorio Clínico
  
- **Area:** Química sanguínea
  
- **Objeto de estudio:** Efecto hipoglicemiante del agua alcalina

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

Los problemas acarreados por la diabetes mellitus tipo II son mucho más frecuentes y complicados, puesto que los pacientes no presentan síntoma alguno, en particular en los estados iniciales de la enfermedad, la diabetes está asociada con el desorden alimentario, sobrepeso, antecedentes familiares, en caso de presentarse síntomas, éstos pueden ser variados y afectar diversos órganos como son ojos, riñones, páncreas, corazón, entre otros.

La importancia de este estudio radica en ayudar a las personas que padecen de esta enfermedad con una propuesta experimental viable que aporte a la comunidad científica con un tratamiento menos invasivo a base de agua alcalina que reemplace el agua común en el consumo diario de los pacientes con diabetes y reduzca sus niveles de glicemia, proponiendo una opción alternante a los complejos métodos de suministro de fármacos que existen hoy en día.

En adición a esto, la factibilidad en cuanto a reactivos biológicos, instalaciones y personal con conocimientos sobre bioterios permiten la ejecución adecuada de este tipo de investigaciones.

### **1.3.1. IMPACTO**

**Social:** Ayudará a mejorar la calidad de vida de las personas

**Económico:** La fuerza de trabajo se vería fortalecida

**Ambiental:** Con el uso de este tipo de terapias se reduciría la producción de desechos generados en las fábricas de drogas de composición compleja.

### **1.3.2. FACTIBILIDAD**

La Universidad Técnica de Ambato en pos del adelanto científico ha desarrollado la infraestructura necesaria para la investigación y experimentación, el denominado bioterio de la Facultad de Ciencias de la Salud es el factor principal que hace posible este proyecto que incursiona en la experimentación científica.

## **1.4. OBJETIVOS**

### **1.4.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar el efecto hipoglucemiante del agua alcalina suministrada en ratas (*Rattus norvegicus*) con diabetes inducida.

### **1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Inducir diabetes en las ratas de laboratorio de los diferentes grupos de trabajo.
  
- Suministrar agua alcalina según la necesidad de los sujetos de la investigación.
  
- Relacionar los niveles de glicemia en los individuos de los grupos de trabajo en el transcurso de la investigación.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS**

##### **2.1.1. EFECTO DEL AGUA REDUCIDA POR ELECTRÓLISIS (ERW) EN MODELOS EXPERIMENTALES Y EN PACIENTES**

Las especies reactivas de oxígeno son responsables del daño oxidante, el cual está estrechamente relacionado a distintas enfermedades crónicas e inflamatorias por lo que se han empleado antioxidantes para prevenir o tratar diversas patologías. Actualmente, el agua reducida por electrólisis (ERW) se utiliza ampliamente por las personas en el este de Asia para el tratamiento de diversas enfermedades. Al respecto, distintas compañías Japonesas como Nihom Trim (Osaka), Water Institute (Atarashii Mizuno Kai, Tokyo) y otras han desarrollado y vendido ERW, como agua de consumo diario. A continuación se revisan las evidencias sobre las propiedades antioxidantes del ERW y las siguientes patologías.

## **DIABETES**

Los individuos reactivos de oxígeno están implicados en las complicaciones metabólicas de la diabetes. Por lo que se ha reconocido que el atrapamiento de especies reactivas de oxígeno es de gran importancia para el control de la diabetes. Se ha demostrado que el uso de ERW en modelos animales con diabetes disminuye los niveles de glucosa así como los niveles de colesterol y de triglicéridos. Interesantemente, el uso de ERW aumentó los niveles de insulina en los ratones genéticamente modificados (C57BL/6J db/db) pero no en los ratones con diabetes inducida por estreptozotocina. Además, el ERW mejoró la tolerancia a la glucosa y preservó la masa de células Beta.

## **DAÑO DE CÉLULAS PANCREÁTICAS**

Se demostró que el ERW previene las siguientes alteraciones inducidas por aloxano en la línea de células  $\beta$  de páncreas de hámster (HIT-T15): generación de especies reactivas de oxígeno, incremento en la concentración de  $\text{Ca}_2^+$  libre citosólico, fragmentación de ADN, disminución en el nivel de ATP intracelular y la disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa.

## **ESTUDIOS EN LÍNEAS CELULARES DE DISTINTOS TIPOS DE CÁNCER**

Se evaluó la actividad del ERW en distintas líneas celulares y etapas de la carcinogénesis. Se encontró que el ERW suplementada con nanopartículas de platino previene la transformación de las células Balb/c 3T3 inducida por 3-metilcolantreno y forbol 12-miristato-13-acetato (PMA), mientras que observaron que el ERW atenuó la liberación de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y disminuyó la transcripción del gen para el factor del crecimiento del endotelio-vascular (VEGF) y la secreción de esta proteína a través de la inactivación de señales extracelulares reguladas por cinasas (ERK) en la línea celular de adenocarcinoma pulmonar A- 549. Estos

resultados tienen implicaciones importantes en el proceso de angiogénesis, el cual es el responsable del 80% al 90% de las muertes en pacientes con cáncer. Encontraron en la línea celular de leucemia HL-60 que el ERW potenció la apoptosis mediada por el tripéptido antioxidante glutatión lo que se asoció a la regulación a la baja de la proteína antiapoptótica Bcl2 y a la translocación de la proteína proapoptótica Bax. Este efecto fue selectivo para las células HL-60 pues no se observó en las células polimorfonucleares obtenidas de sangre periférica. Finalmente, también se observó que la administración de ERW causó retraso en el crecimiento del tumor, disminución de la metástasis y en la cantidad de especies reactivas de oxígeno cuando se inoculó la línea celular de melanoma B<sub>16</sub> a ratones C57BL/6. Lo anterior ha conducido a proponer que el tratamiento con ERW podría tener efectos antitumorales.

## **DAÑO HEPÁTICO**

También se han observado los efectos hepatoprotectores del ERW. Emplearon el modelo de daño hepático inducido con tetracloruro de carbono (CC<sub>14</sub>) y observaron que el tratamiento con ERW disminuyó los niveles en suero de alanina aminotransferasa e incrementó las actividades de SOD (Super Oxido Dismutasa), catalasa y glutatión peroxidasa en hígado. Mientras que encontraron en un modelo de daño ocasionado por etanol que el consumo de ERW incrementó los niveles de alcohol deshidrogenasa tipo I y de acetaldehído deshidrogenasa en el tejido hepático.

En el suero, disminuyeron los niveles de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa. Este efecto protector se asoció al aumento de glutatión y de enzimas antioxidantes (glutatión peroxidasa, glutatión S transferasa, SOD y catalasa) en el tejido hepático. Estos resultados demuestran que el ERW favorece la detoxificación del etanol por mecanismos antioxidantes (Pérez & Pedraza, 2011).

## **2.2. FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA**

### **2.2.1. AXIOLÓGICA**

La presente investigación tuvo un enfoque axiológico puesto que el compromiso al realizar esta indagación no es, sólo el cumplimiento de un requisito previo a la graduación de un futuro profesional de la Patria, que serviría más si no olvidamos el lado humano que se forja y de la ciencia se adquiere, este estudio lleva como fin el lograr mejorar la calidad de vida humana sin esperar remuneración alguna, puesto que el mejor pago será la satisfacción de ayudar a alguien con el conocimiento científico y práctico que se ha obtenido a lo largo de la vida estudiantil y que se ha especializado en la Universidad.

### **2.2.2. EPISTEMOLÓGICA**

La investigación adquirió un enfoque epistemológico porque su realización no hubiese sido un éxito sin el pilar constitutivo y fundamental del conocimiento científico que sin duda es la base para el emprendimiento de cualquier estudio y que de la mano de la ciencia y tecnología se acompaña siempre un avance positivo para quien lo realice y para la sociedad.

## **2.3. FUNDAMENTACIÓN LEGAL**

### **2.3.1. LA LEY DE PROTECCIÓN ANIMAL**

- **Animales de experimentación:** los animales utilizados o destinados a ser utilizados en los procedimientos.
  
- **Animales de experimentación adecuadamente anestesiados:** los animales privados de sensaciones mediante el empleo de métodos efectivos de anestesia, local o general.

**Artículo 47.** Los experimentos con animales vivos, sólo podrán realizarse cuando:

- Estén plenamente justificados en programas de estudio y protocolos de investigación autorizados por autoridades competentes.
  
- Los resultados experimentales deseados no puedan obtenerse por otros procedimientos o alternativas.
  
- Las experiencias sean necesarias para el control, prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades que afecten al ser humano o a los animales.

Los experimentos no puedan ser sustituidos por esquemas, dibujos, películas, fotografías, videocintas, materiales biológicos o cualquier otro procedimiento.



## 2.4. CATEGORÍAS FUNDAMENTALES

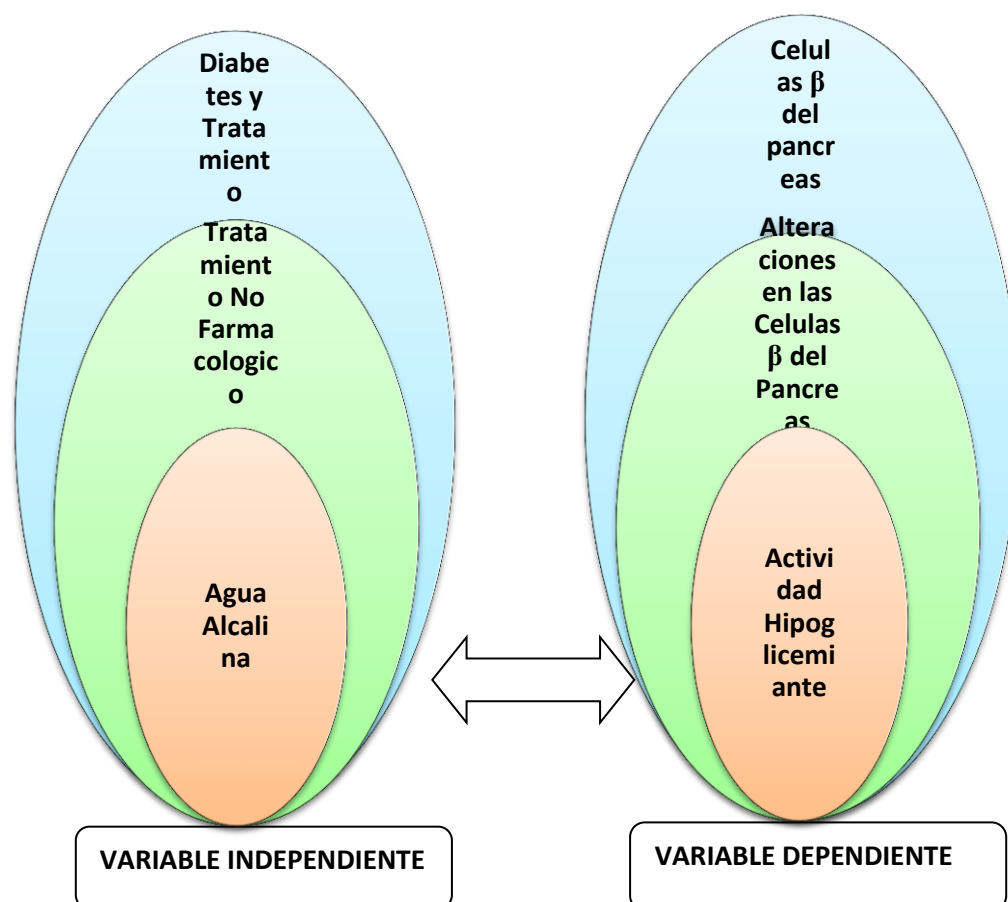


Gráfico 1: Supra-ordinación de variables

### 2.4.1. DIABETES Y TRATAMIENTO

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades no transmisibles más comunes a escala mundial se considera como una epidemia en muchos países desarrollados y recientemente industrializados, especialmente la diabetes tipo 2 (DM2), que se ha constituido en un problema de salud pública y de alto costo, se ha incrementado considerablemente en los últimos años, ocupando uno de los diez primeros lugares como causa de consulta médica y hospitalización a nivel

mundial. La importancia de detectar esta enfermedad radica en las consecuencias, que pueden llegar a ser devastadoras con importantes complicaciones cardiovasculares, renales, oftalmológicas, nerviosas que empeoran el pronóstico funcional y vital trayendo como consecuencia elevación de costos de salud por parte del estado y de la familia, ausentismo laboral e incapacidades por: ceguera y amputación de miembros inferiores (Amoroso & Torres, 2007).

Su incidencia puede ser entre el 5 y el 6% de la población. A menudo una diabetes benigna no causa ningún síntoma externo durante años, pero es la causa más frecuente y grave de hiperglucemia. En estas condiciones, la entrada de glucosa en las células está disminuida y en consecuencia los niveles en sangre se mantienen elevados (hiperglucemia). Esta deficiencia da lugar a una serie de complicaciones a largo plazo, lo que origina una gran morbilidad y mortalidad (Cuellar & Falabela, 2004).

La DM engloba varios padecimientos crónico degenerativos que actualmente han ido en aumento y constituyen un serio problema de salud pública. La DM tipo 1 y la tipo 2 comparten como característica común la hiperglucemia, ya sea debido a una disminución y deterioro progresivo de la masa de células  $\beta$  en los islotes pancreáticos o a una disminución en la eficacia de los mecanismos de señalización. En la DM 1 existe un daño a las células  $\beta$  pancreáticas por un ataque selectivo del sistema inmunitario que conlleva la generación excesiva y prolongada de radicales libres.

Actualmente, se ha descrito que el páncreas tiene la capacidad de responder a distintos tipos de daño celular con la expresión de un grupo de células que son marcadas con nestina.

Recientemente, se ha relacionado a este linaje celular con la posibilidad de comportarse como células madre pancreáticas. Este trabajo hace una revisión acerca de los conocimientos actuales sobre las células nestina positivas y sus potenciales aplicaciones en el campo de la medicina. La DM tipo 1 afecta a

millones de personas en todo el mundo y su incidencia y prevalencia continúan aumentando. Esta enfermedad se caracteriza por un período prodrómico de duración variable durante el cual se presenta una pérdida selectiva de células  $\beta$ . Se han identificado algunos factores intrínsecos y extrínsecos que podrían estar relacionados, como por ejemplo:

- Existe una concordancia de DM tipo 1 menor de 40% entre gemelos monocigóticos.
- Una incidencia 10 veces más en caucásicos viviendo en Europa.
- Un aumento en la incidencia en los últimos 50 años.

En estudios de migración indican que hay un aumento en la incidencia de la enfermedad en los grupos poblacionales que se han movido de un lugar de baja incidencia a una región de gran incidencia. Esto sugiere que la susceptibilidad genética puede existir, pero que los factores externos juegan un papel al parecer más importante. El mecanismo que inicia el proceso de destrucción inmunológica progresiva e irreversible de las células  $\beta$  no está del todo comprendido (Olvera, Leo, & Hernández, 2008).

Una de las teorías es que existen auto anticuerpos dirigidos de forma específica contra distintos componentes de las células  $\beta$ , linfocitos T con una capacidad regulatoria disminuida o la implicación de algún virus del medio ambiente. Todo esto combinado con una pobre expresión de enzimas antioxidantes pancreáticas, que le confieren una baja resistencia contra insultos oxidativos. Entre los auto-antígenos se encuentran la insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GAD 65), tirosín fosfato, antígeno de insulinoma (IA)-2 e IA-2  $\beta$ , carboxipeptidasa H, antígeno de los islotes pancreáticos (ICA-69), gangliósidos GM, autoantígeno 38-kd y Sox-13. La gravedad en el desarrollo de la DM tipo 1 se relaciona directamente con el número de auto-antígenos presentes por individuo.

Esta destrucción directa hacia la masa de células  $\beta$  provoca que su porcentaje sea apenas de 2% en la DM tipo 1, a diferencia de 40 a 60% que queda en la DM tipo 2, sin embargo, la pérdida es progresiva en el orden de 4 a 10% por año en esta última. Cuando la capacidad para secretar insulina disminuye, se presenta la hiperglucemia, que puede propiciar la acumulación de radicales libres a través de la auto oxidación y de la glucosilación no enzimática de las proteínas. Por tanto, la generación de radicales libres a partir de las citoquinas que se generan en el proceso autoinmune junto con la cronicidad de la enfermedad, hacen que el paciente diabético esté expuesto a un aumento del estrés oxidativo, ocasionando daños a biomoléculas como los lípidos, carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos y macromoléculas del tejido conectivo, interfiriendo de esta manera con la función celular. Hasta hace pocos años se encontró que el tejido pancreático muestra cierta capacidad de regeneración.

Estudios realizados por Rosenberg y Vinik en 1989, ya sugerían esta posibilidad. En distintos ensayos realizados con agentes lesivos pancreáticos mostraron cierta capacidad de regeneración de las células de los islotes de Langerhans.

El tratamiento hasta ahora para la DM tipo 1 es a base de insulina exógena; sin embargo, se han propuesto alternativas para la obtención de células  $\beta$  para sustituir la escasez de este linaje celular a partir de células madre embrionarias o de células madre de tejido adulto como páncreas, hígado, sistema nervioso central, médula ósea, y adipositos, así como también de las células madre del mesénquima (Ueno, Yamada, Watanabe, Mukai, & Hosokawa, 2005).

Las personas que poseen diabetes deben mantener el nivel de glucosa en la sangre lo más cerca posible a niveles normales, o niveles no diabéticos. Esto podría prevenir o posponer las complicaciones relacionadas a la vista, pies, riñones, dientes, sistema cardiovascular, o sistema nervioso. Existen varios tratamientos que pueden ayudar a lograr esta meta, entre ellas están dietas, insulina, bombas de insulina o trasplantes (Luck, 2002).

#### **2.4.1.1. TRATAMIENTOS PARA LA DIABETES**

Las personas que poseen diabetes deben mantener el nivel de glucosa en la sangre lo más cerca posible a niveles normales, o niveles no diabéticos. Esto podría prevenir o posponer las complicaciones relacionadas a la vista, pies, riñones, dientes, sistema cardiovascular, o sistema nervioso. Existen varios tratamientos que pueden ayudar a lograr esta meta, entre ellas están dietas, insulina, bombas de insulina o transplantes (Luck, 2002).

#### **2.4.1.2. PUNTOS CLAVE DEL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES**

Lo primero que hay que saber en relación con el tratamiento para la diabetes es cuáles son los niveles de glucosa en sangre. La glucosa es un azúcar contenida en los alimentos que comemos y, además, el cuerpo la produce y la almacena. Es la principal fuente de energía para las células del cuerpo y llega a cada célula a través del torrente sanguíneo. La glucosa ingresa en las células con la ayuda de una hormona que se denomina "insulina".

Por lo tanto, el plan de tratamiento para una persona que padece diabetes tipo 1 consiste en mantener los niveles de azúcar en sangre dentro de parámetros saludables, y debe garantizar que esas personas podrán crecer y desarrollarse normalmente. Para lograr este objetivo, las personas que padecen diabetes tipo 1 deben ocuparse de lo siguiente:

- ✓ Inyectarse insulina o usar una bomba de insulina todos los días seguir una dieta saludable y balanceada, además de ajustarse a un plan de comidas para diabéticos
  
- ✓ Chequear sus niveles de azúcar en sangre varias veces por día

- ✓ Realizar actividad física regularmente

Seguir el plan de tratamiento puede ayudar a que una persona se mantenga sana, pero no implica una cura para la diabetes. Hasta el momento, no existe una cura para la diabetes. Por lo tanto, las personas que padecen diabetes tipo 1 necesitan estar en tratamiento por el resto de su vida. Es bueno saber que respetar el plan puede ayudar a que las personas se sientan saludables y no tengan problemas de salud asociados a la diabetes a largo plazo (Dowshen, 2013).

#### **2.4.1.3. INYECTARSE INSULINA O USAR UNA BOMBA DE INSULINA**

Las personas que padecen diabetes tipo 1 deben inyectarse insulina o usar una bomba de insulina todos los días como parte del tratamiento. Debido a que su cuerpo ya no puede producir insulina, necesitan incorporar la cantidad suficiente de insulina para que sus niveles de azúcar en sangre se mantengan dentro de parámetros saludables.

Por el momento, el único modo de incorporar la insulina en el cuerpo es mediante inyecciones o usando una bomba de insulina. Si una persona intentara tomar la insulina en forma de píldora, los ácidos y jugos digestivos presentes en el estómago harían que el medicamento se descompusiera, lo que suprimiría su efecto. Por suerte, en la actualidad, las inyecciones de insulina casi no duelen debido a que existen agujas más pequeñas.

Existen distintos tipos de insulina, destinados a diferentes propósitos. Salvo que utilicen una bomba de insulina, la mayoría de las personas que padecen diabetes tipo 1 necesitan más de una inyección de insulina por día para mantener sus niveles de azúcar en sangre bajo control.

Una vez inyectado insulina, no se podrá evitar que haga efecto. Si se inyectan insulina pero olvidan comer, sus niveles de azúcar en sangre pueden bajar demasiado. Por eso, deben intentar no saltarse ninguna comida (Getty, 2013).

#### **2.4.1.4. DIETA BALANCEADA Y SALUDABLE**

A diferencia de las personas que no son diabéticas, las personas que padecen diabetes tipo 1 tienen que prestarle un poco más de atención a su alimentación. Necesitan seguir una dieta balanceada y saludable, además de prestarles más atención a lo que comen y a los horarios en los que comen.

Se debe comer alimentos nutritivos, las personas que padecen diabetes deben mantener un equilibrio entre lo que comen, la cantidad de insulina que se inyectan y su nivel de actividad. Esto es así porque la ingesta de ciertos alimentos y no de otros hará que los niveles de azúcar en sangre aumenten, mientras que la insulina y el ejercicio lograrán que bajen. La proporción en que aumentarán los niveles de azúcar en sangre después de comer dependerá del tipo de nutrientes que contengan los alimentos.

Los tres principales tipos de nutrientes que se encuentran en los alimentos son los carbohidratos, las proteínas y las grasas. Todos ellos aportan energía en forma de calorías. Los alimentos que contienen carbohidratos provocan el mayor aumento en los niveles de azúcar en sangre. Los alimentos que contienen mayormente proteínas y/o grasas no afectan tanto los niveles de azúcar en sangre. Nuestro cuerpo necesita estos tres tipos de nutrientes, en distintas cantidades, para funcionar correctamente.

Además de orientarte sobre qué comer, el plan de comidas te recomendará que restrinjas aquellos alimentos que contengan demasiadas grasas o calorías y que no

contengan vitaminas ni minerales. De todos modos, cualquiera que siga una dieta saludable debe restringir estos alimentos, porque consumirlos en exceso puede llevar al sobrepeso o provocar otros problemas de salud a largo plazo, como enfermedades cardíacas

#### **2.4.1.5. EJERCICIO**

El ejercicio físico regular es parte integral del tratamiento de la diabetes del niño y adolescente. Se recomiendan los ejercicios aeróbicos, el ejercicio ayudará al control diario de la enfermedad ya que su práctica con lleva un descenso de la glucemia y una disminución de las necesidades de insulina por aumento de la sensibilidad a ésta. Además la práctica de deporte en el diabético, al igual que en el niño sano, colaborará en mantener un peso adecuado y en controlar a largo plazo otros factores de riesgo cardiovascular como son el perfil lipídico y la tensión arterial. Sin embargo, el deporte sólo será beneficioso si se realiza en condiciones de óptimo control metabólico (López & Rodríguez, 2006).

#### **2.4.1.6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I**

En el tratamiento farmacológico todos los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 son insulino dependientes para supervivencia, el tratamiento con insulina debe ser iniciado tan pronto como se realice el diagnóstico para prevenir la descompensación metabólica y la cetoacidosis, usualmente dentro de las primeras 24 horas si se demuestra cetonuria. Existe una variedad de preparaciones de insulina que están disponibles actualmente, pero la terapia debe ser



individualizada dependiendo de las necesidades específicas de cada paciente (Claus & Tyler, 2000).

#### **2.4.1.6.1. FARMACOS**

Se pueden clasificar en antidiabéticos orales (las conocidas “pastillas para la diabetes”) y la insulina, hasta ahora sólo disponible en presentación inyectable.

##### **➤ ANTIDIABÉTICOS ORALES**

**Secretagogos:** Estimulan la secreción pancreática de insulina (función hipoglucemiante)

##### **Sulfonilureas:**

✓ Primera generación (cada vez menos utilizadas)

1. Clorpropamida (Diabinese)

2. Tolbutamida (Rastinon)

3. Tolazolamida

4. Acetohexamida

✓ Segunda generación

1. Glibenclamida (Daonil, Euglucón, Norglicem, Glucolon)

2. Gliclazida (Diamicrón)
3. Glimpirida (Amaryl, Roname)
4. Glipizida (Minodiab, Glibenese)
5. Gliquidona (Glurenor)
6. Glisentida (Staticum)
7. Gliburida

**Meglitinidas:**

1. Repaglinida (Novonorm, Prandin)
2. Nateglinida (Starlix)

**Sensibilizadores:** Aumentan la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, función antihiper glucemiante

✓ Biguanidas

1. Metformina (Dianben)
2. Butformina

✓ Tiazolidindionas

1. Rosiglitazona (Avandia)

2. Pioglitazona (Actos)

**Inhibidores de la alfa-glucosidasa:** Retrasan la absorción intestinal de hidratos de carbono.

1. Acarbosa (Glucobay, Glumida)

2. Miglitol (Diastabol, Plumarol)

- ✓ Insulina

#### **2.4.1.7. TRATAMIENTO ADECUADO**

El tratamiento más adecuado para cada persona es aquel que permite lograr los objetivos, presencia o no de hiperglucemia postprandial y las contraindicaciones para la utilización de los fármacos marcados para esa persona con los menores efectos secundarios y la mejor calidad de vida.

Siempre hay que tener en cuenta la edad, la presencia de insuficiencia hepática o renal, obesidad y presencia o no de hiperglucemia postprandial y las contraindicaciones para la utilización de los fármacos.

Se recomienda comenzar el tratamiento oral en la diabetes tipo 2 con hemoglobina glucosilada mayor de 6,5 o glucemia basal superior a 110 mg/dl cuando otras medidas no farmacológicas han fracasado. La insulino terapia se comenzará cuando la hemoglobina glucosilada sea mayor de 7,5 a pesar de la dieta y dosis máximas de fármacos orales (Rigual, 2009).

#### **2.4.1.7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II**

El tratamiento farmacológico está indicado en todo paciente con DM2 que no haya logrado alcanzar las metas de control metabólico adecuado a pesar de modificaciones correctas en cambios de estilo de vida. El tratamiento farmacológico es complementario y no suplementario a las medidas no farmacológicas y está dirigido a corregir las causas fisiopatológicas de la enfermedad, es decir la insulino resistencia y la deficiencia de secreción de insulina (Díaz, 1998).

##### **2.4.1.7.1. FARMACOS**

La mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad, condición que se asocia frecuentemente a la resistencia insulínica; por ello inicialmente se recomienda el uso de sensibilizadores a insulina como:

- ✓ Biguanidas (metformina).

Otro tipo de medicación para un paciente diabético tipo 2, pueden ser los secretagogos de insulina como las sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida, glipizida, glimepiride) o metiglinidas (repaglinida y nateglinida). Estos medicamentos tienen mejor efecto en pacientes cuyo comienzo diabético es menor de 5 años y que tienen una producción endógena de insulina y tendencia a la obesidad.

En el caso de que no se obtenga un control metabólico adecuado es posible utilizar combinaciones de hipoglicemiantes orales con diferentes mecanismos de acción.

La evolución natural de la diabetes tipo 2 es hacia un progresivo deterioro de la función secretora de insulina de la célula beta, de modo que un porcentaje importante de pacientes requerirá en algún momento de su evolución el uso de insulina, medida que inicialmente puede combinarse con hipoglicemiantes orales.

La insulino terapia en la diabetes tipo 2 es una alternativa terapéutica adecuada en aquellos pacientes que no logran un adecuado control con dosis máximas de hipoglicemiantes orales o en caso de un estrés agudo.

Los esquemas terapéuticos de insulina deben permitir un adecuado control metabólico, utilizando insulinas de acción lentas, ultralentas, intermedia, rápida o ultrarrápida, y cuya correcta indicación dependerá del contexto clínico del paciente. Esta responsabilidad cae específicamente en el dominio del especialista o médico (Katzung, 2007).

#### **2.4.2. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS PARA LA DIABETES**

El tratamiento no farmacológico de la Diabetes Mellitus comprende principalmente: Un Plan de Alimentación, Ejercicio Físico y Hábitos Saludables; con el objeto de reducir el peso en la Diabetes Mellitus Tipo 2 lo que disminuye la glicemia, el perfil lipídico y la hipertensión arterial incrementando la sensibilidad a la insulina, es decir reduce los factores de riesgo cardiovascular (Claus & Tyler, 2000).

### **2.4.2.1. PLAN DE ALIMENTACION**

El plan de alimentación es el pilar fundamental del tratamiento de la diabetes. No es posible controlar los signos, síntomas y consecuencias de la enfermedad sin una adecuada alimentación. En líneas generales éste debe tener las siguientes características:

1. Debe ser personalizado y adaptado a las condiciones de vida del paciente. Cada individuo debe recibir instrucciones dietéticas de acuerdo con su edad, sexo, estado metabólico, situación biológica (embarazo, etcétera), actividad física, enfermedades intercurrentes, hábitos socioculturales, situación económica y disponibilidad de los alimentos en su lugar de origen.
2. Debe ser fraccionado, los alimentos se distribuirán en cinco a seis porciones diarias de la siguiente forma: desayuno, colación o merienda, almuerzo, colación o merienda, comida o cena y colación nocturna (ésta última para pacientes que se aplican insulina en la noche). Con el fraccionamiento mejora la adherencia a la dieta, se reducen los picos glucémicos postprandiales, y resulta especialmente útil en los pacientes en insulino terapia.
3. La sal deberá consumirse en cantidad moderada (seis a ocho gramos) y sólo restringirse cuando existan enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal).
4. No es recomendable el uso habitual de bebidas alcohólicas. Cuando se consuman, deben siempre ir acompañadas de algún alimento, ya que el exceso de alcohol puede producir hipoglucemia en personas que utilizan hipoglucemiantes orales o insulina. Está contraindicado en personas con hipertrigliceridemia.

5. Las infusiones como café, té, aromáticas y mate no tienen valor calórico intrínseco y pueden consumirse libremente.
6. Los jugos tienen un valor calórico considerable y su consumo se debe tener en cuenta para no exceder los requerimientos nutricionales diarios. Es preferible que se consuma la fruta completa en lugar del jugo. Los jugos pueden tomarse como sobremesa pero nunca para calmar la sed. La sed indica generalmente deshidratación cuya principal causa en una persona con diabetes es hiperglucemia. En estos casos se debe preferir el agua. Las bebidas energéticas contienen azúcar y no se aconsejan tampoco para calmar la sed.
7. Es recomendable el consumo de alimentos ricos en fibra soluble. Dietas con alto contenido de fibra especialmente soluble (50 g/día) mejoran el control glucémico, reducen la hiperinsulinemia y reducen los niveles de lípidos. (López, 2014 )

#### **2.4.2.2. EJERCICIO FÍSICO**

Se considera como actividad física todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico.

Ejercicio es una subcategoría de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva. El ejercicio deberá cumplir con las siguientes metas:

1. A corto plazo, cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente.
2. A mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 minutos cada vez.

3. A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conservando las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. Se recomienda el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, etcétera).

El ejercicio intenso o el deporte competitivo requieren de medidas preventivas, así:

1. Evaluación del estado cardiovascular en pacientes mayores de 30 años o con diabetes de más de diez años de evolución (hay riesgos mayores en caso de existir retinopatía proliferativa, neuropatía autonómica y otras).
2. Las personas insulino requirentes, por el riesgo de hipoglucemia, deben consumir una colación rica en carbohidratos complejos antes de iniciar el deporte y tener a su disposición una bebida azucarada. Eventualmente el médico indicará un ajuste de la dosis de insulina.
3. No se recomiendan los ejercicios de alto riesgo donde el paciente no puede recibir auxilio de inmediato (alpinismo, aladeltismo, buceo, etcétera).
4. Debe hacerse énfasis en la revisión de los pies antes de cada actividad física.

#### **2.4.2.3. HÁBITOS SALUDABLES**

Es indispensable que toda persona con diabetes evite o suprima el hábito de fumar. El riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares aumenta significativamente y es aun superior al de la hiperglucemia (Ruiz, 2014).



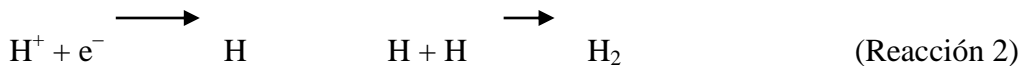
### 2.4.3. AGUA ALCALINA

Durante el proceso de lisis del agua ocurren reacciones de óxido-reducción; la reducción ocurre en el cátodo y la oxidación en el ánodo. A pesar de la estabilidad de la molécula del agua, es posible lizarla produciendo iones hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) y protones ( $\text{H}^+$ ), los cuales migran al ánodo y al cátodo, respectivamente. En el ánodo los  $\text{OH}^-$  pierden electrones para formar ( $\text{OH}^\cdot$ ), los cuales resultan en la producción de  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{O}_2$  (reacción 1) y en el cátodo, los protones ganan electrones para convertirse en hidrógeno atómico (H) que resulta en la producción de  $\text{H}_2$  (reacción 2).

#### Ánodo: (reacción 1)



#### Cátodo: (reacción 2)



Como resultado de la lisis del agua se produce agua alcalina catódica (abundante en hidrógeno disuelto) y agua ácida anódica (abundante en oxígeno disuelto). Esta última se usa ampliamente como antiséptico y se ha demostrado que acelera el proceso de cicatrización en la piel de rata. El agua reducida puede definirse como agua reductora y tiene ciertas características físico-químicas particulares entre las que se encuentran las siguientes: pH alcalino (de 8 a 12), potencial de óxido-reducción negativo (de -100 a .900 mV), baja concentración de oxígeno disuelto (de 4.3 a 3.3 mg/L) y alta concentración de hidrógeno disuelto (de 0.2 a 0.55

mg/L, aproximadamente 200 a 500 veces más que el presente en el agua antes de la lisis). La lisis posee actividad parecida a las enzimas antioxidantes catalasa y superóxido dismutasa (SOD), atrapa a las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) radical hidroxilo (OH), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ácido hipocloroso (HClO) y anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y protege al ácido desoxirribonucleico (ADN), al ácido ribonucleico (ARN), a las proteínas y a los lípidos del daño oxidante. También se ha encontrado que la lisis del agua potencia la actividad de dismutación de O<sub>2</sub><sup>-</sup> del ácido ascórbico. En estudios efectuados para analizar la estabilidad de la actividad de atrapamiento presente en la lisis del agua se demostró que dicha actividad es estable por un mes a 4°C y no se pierde a pesar de su neutralización, de congelamientos repetidos, de deflación con sonicación de mezclado vigoroso, de filtraciones repetidas o esterilización en autoclave cerrada en presencia del trióxido de tungsteno. Sin embargo, la actividad de atrapamiento se pierde cuando el agua reducida se somete a autoclave en un recipiente abierto. Debido a que es volátil, el hidrógeno atómico es la sustancia responsable del atrapamiento en la lisis del agua. La actividad antioxidante de distintas muestras de lisis de agua (muestras comerciales o agua preparada por los mismos autores) disminuía con el tiempo debido a la evaporación del hidrógeno. Por medio de resonancia magnética nuclear (absorción de 17O) se demostró que el tamaño de los agregados de moléculas de agua es menor lo cual le confiere mayor habilidad de penetración (Pérez & Pedraza, 2011).

#### **2.4.4. CÉLULAS B DEL PÁNCREAS**

El páncreas es una glándula elongada anexa al aparato digestivo, tiene una función digestiva exocrina y una función endócrina basada en los islotes de Langerhans, de los 50 a 65 gramos que pesa en páncreas sólo 1 gramo corresponde a tejido insular, los islotes se ven como grupos de células relativamente pálidas diseminadas por el tejido exocrino que se tiñe de oscuro.

El número de islotes va de un cuarto de millón a un millón y tres cuartos, su diámetro aproximado es de 150 micras y son mas numerosas hacia la cola del páncreas, hay tres tipos de células:

- El 60-90% de las células corresponden al tipo beta productoras de insulina
- La mayoría de las demás son alfa productoras de glucagón
- Otro pequeño porcentaje está representado por las delta productoras de somatostatina

Las células beta ocupan la parte central del islote y están rodeadas por las alfa y delta. Los islotes que producen otras hormonas en cantidades muy pequeñas son altamente vascularizados pues reciben proporcionalmente cerca de diez veces más fluido sanguíneo (Jácome, 2005).

#### **2.4.4.1. INSULINA**

La insulina es una substancia (hormona) fabricada por el páncreas, nuestro cuerpo es un conjunto de órganos y cada órgano tiene un trabajo particular que realizar igual que no hay nada en el mundo que trabaje sin energía nuestro cuerpo para funcionar también la necesita. Esta energía la podemos obtener a partir de los alimentos que ingerimos. Generalmente la mitad de lo que comemos contiene hidratos de carbono (azúcares), los cuales, una vez pasan al estómago e intestino, se transforman mediante la digestión en glucosa, que es azúcar más sencillo. Cuando los hidratos de carbono se encuentran en forma de glucosa, pasan a la sangre y es en este momento cuando actúa la insulina. La insulina es necesaria para que la glucosa entre en las células, y así pueda ser utilizada como fuente de energía (Barrio, et al., 2008).

La insulina es un polipéptido (proteína) de 51 aminoácidos y de un peso molecular de 6000. Un dímero porque está compuesta por dos cadenas polipeptídicas. Hormona que es producida y segregada por las células beta, que se encuentran agrupadas en el páncreas (grupos de un millón de células aproximadamente) bajo el nombre de Islotes de Langerhans. Se la denominó insulina por el latín insula, "isla", ya que se produce en los islotes de Langerhans. En el organismo normal, la insulina mantiene la glucosa sanguínea a un nivel satisfactorio (normoglucemia), previene su aumento o lo corrige, e influye en la producción y el consumo de glucosa. Cuando las concentraciones de azúcar en la sangre son bajas, el páncreas libera glucagón, que actúa contrariamente a la insulina, estimulando la degradación de glucógeno y la liberación de glucosa del hígado (Balkan, Steffens, Bruggink, & Strubbe, 1991).

#### **2.4.5. ALTERACIÓN EN LAS CÉLULAS BETA DEL PANCREAS**

El mecanismo que inicia el proceso de destrucción inmunológica progresiva e irreversible de las células beta no está del todo comprendido. Una de las teorías es que existe autoanticuerpos dirigidos de forma específica contra distintos componentes de las células beta, linfocitos T con una capacidad regulatoria disminuida o la implicación de algún virus del medio ambiente.

Todo esto combinado con una pobre expresión de enzimas antioxidantes pancreáticas, que le confieren una baja resistencia contra insultos oxidativos. Entre los autoantígenos se encuentran la insulina, el ácido glutámico descarboxilasa (GAD65), tiroxinfosfato, antígeno de insulinoma, carboxipeptidasa, antígeno de los islotes pancreáticos. La gravedad en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo I se relaciona directamente con el número de autoantígenos presentes en el individuo.

Cuando la capacidad para segregar insulina disminuye, se presenta la hiperglucemia que puede propiciar la acumulación de radicales libres a través de la autooxidación (Olvera, 2008).

#### **2.4.5.1. DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA DEL PÁNCREAS**

La destrucción progresiva de los Islotes de Langerhans puede ocasionar diabetes. Asimismo la diabetes puede sobrevenir como secuela de necrosis pancreáticas agudas, o de pancreatitis subagudas o crónicas a repetición. Un agente destructor de las células beta del páncreas es el ALOXANO (Balkan, Steffens, Bruggink, & Strubbe, 1991).

##### **2.4.5.1.1. ALOXANO**

Agente agresivo, es una sustancia derivada de la pirimidina, que produce una lesión química selectiva de las células beta. Mantenimiento de una elevada concentración de azúcar en sangre por tiempos prolongados. En relación con la acción de este compuesto a nivel pancreático, se postulan dos teorías, una describe la interacción de los metabolitos del Aloxano con el zinc pancreático, responsables de la destrucción de las células beta, mientras que otras observaciones sustentan la teoría de la formación de radicales de oxígeno que desempeñan una función significativa en la acción diabetogénica de esta sustancia (Bonner & Leahy, 1988).

#### **2.4.5.2. GLUCOCORTICOIDES**

Los glucocorticoides son fármacos utilizados de forma frecuente en la práctica clínica para el tratamiento de inflamaciones, alergias o alteraciones inmunológicas. Uno de sus efectos adversos es la elevación de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia) que en pacientes diabéticos puede suponer una descompensación de su enfermedad. Además los glucocorticoides son capaces de desencadenar una diabetes en personas predispuestas dependiendo esto de la edad del paciente, los antecedentes familiares de diabetes o de alteraciones ya conocidas en el metabolismo de los hidratos de carbono (glucemia basal alterada o intolerancia a los hidratos de carbono) (Bonner & Leahiy, 1988).

##### **2.4.5.2.1. METABOLISMO DE ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES**

El mecanismo por el que se produce esta alteración en el metabolismo de la glucosa no está bien definido. Se cree que pueden alterar la acción de la insulina en los tejidos periféricos, disminuyendo la captación de azúcar por el músculo y aumentando la producción de glucosa por el hígado, además de provocar una secreción pancreática errática de insulina. La elevación de la glucemia va a depender de la vía y la frecuencia de administración del glucocorticoide, de la potencia y de la dosis del mismo (Bonner & Leahiy, 1988).

## **2.4.6. ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE**

La hipoglucemia es un síndrome clínico multifactorial que se caracteriza por cifras de glucosa en sangre inferior a 45 mg/dL (2,5 mmol/L), síntomas de neuroglucopenia y alivio con la administración de glucosa.

### **2.4.6.1. ETIOLOGÍA**

Para identificar las causas posibles de hipoglucemia es necesario conocer que existen dos tipos de hipoglucemia.

Se describe la hipoglucemia reactiva idiopática, que en su forma verdadera es muy rara, y la pseudohipoglucemia, que se caracteriza por descargas adrenérgicas o neuroglucopénicas de poca intensidad, de 2 a 5 horas después de ingerir alimentos pero con valores normales de glucosa plasmática.

Es posible encontrar una hipoglucemia reactiva en pacientes con determinados defectos enzimáticos como la intolerancia hereditaria a la galactosa y la fructosa, que se manifiestan desde la infancia.

También se han citado casos de diabetes mellitus no dependiente de insulina como cuadro que predispone a la hipoglucemia reactiva, aunque esta relación no está bien clara.

Hipoglucemia reactiva (posprandial o inducida por los alimentos): Se observa con frecuencia en enfermos a quienes se les realizó gastrectomía, piloroplastia o vagotomía, y como consecuencia, la absorción rápida de la glucosa estimula la liberación de insulina, favorecida también por sustancias insulínotropas intestinales (incretinas) y, al final, aparición de valores excesivamente altos de

insulina. Los síntomas de hipoglucemia aparecen 30 a 120 minutos después de consumir un alimento.

#### **2.4.6.2. HIPOGLUCEMIA POSTABSORTIVA O DE AYUNO**

Su etiología es amplia e incluye prácticamente todas las causas orgánicas, pues es consecuencia de una gran diferencia entre la tasa de producción y de utilización de la glucosa. En la fase postabsortiva la hipoglucemia se puede producir por una o varias de las siguientes alteraciones:

Aumento de la utilización periférica de la glucosa secundaria a una concentración patológica de insulina en plasma de origen endógeno o exógeno.

Falla en la síntesis, en la secreción de las hormonas de contrarregulación, o de ambas

Disminución de la producción hepática de la glucosa por inhibición de las vías metabólicas involucradas en la glucogenolisis.

En general, las hipoglucemias más frecuentes que se presentan en pacientes no diabéticos se producen casi siempre por un exceso de insulina (hipoglucemia espontánea por hiperinsulinismo funcional), en pacientes habitualmente inestables, dinámicos, tensos y ansiosos; a los que se le asocian manifestaciones de hiperactividad del sistema nervioso autónomo como hiperacidez e hipermotilidad intestinal. Los síntomas aparecen de 2 a 4 horas después de la ingestión de alimentos.

Los tumores de las células beta del páncreas (insulinomas) producen la hipoglucemia por secreción exagerada de insulina. Pueden ser benignos o



malignos, presentándose la hipoglucemia antes del desayuno o de 2 a 4 horas después de una comida.

Los errores del metabolismo llevan a la hipoglucemia por déficit absoluto o relativo en la producción de glucosa y son más frecuentes en niños; mientras que la hipoglucemia que se presenta por el alcoholismo, casi siempre se asocia al ayuno durante su ingestión (Lipsett, 2008).

## **2.5. HIPÓTESIS**

**H1:** El agua alcalina tiene efecto hipoglucemiante en las ratas (*Rattus novergicus*) con diabetes inducida.

**Ho:** El agua alcalina no tiene efecto hipoglucemiante en las ratas (*Rattus novergicus*) con diabetes inducida.

## **2.6. SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPÓTESIS**

### **2.6.1. Variable dependiente**

Actividad Hipoglucemiante

### **2.6.2. Variable independiente**

Agua Alcalina

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN**

Por el tipo de relación entre las variables del problema formulado, la investigación será predominante cuantitativa, privilegia técnicas atribuibles porque existe una relación directa entre el investigador y los objetos de estudio. Alineada en revelación de hipótesis porque nos muestra la situación del problema a futuro.

#### **3.2. MODALIDAD BÁSICA DE LA INVESTIGACIÓN**

Este proyecto implica investigación de campo porque es el estudio de los hechos en el lugar donde se produce el problema a ser investigado.

Es también experimental puesto que a través de la presente investigación se obtendrán datos comprobados, y se procederá a analizarlos y sacar una conclusión lógica y científica de los mismos.

### 3.3. NIVEL O TIPO DE INVESTIGACIÓN

**Exploratorio:** Porque desarrollara nuevos procedimientos, creando hipótesis, inspeccionará variables de nivel investigativo.

**Descriptivo:** Muchas investigaciones de este nivel tienen interés de acción social, clasifica elementos y estructura modelos de comportamiento, según convincentes sabidurías.

**Asociación de variables:** Porque va a medir el grado de relación entre variables.

### 3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población constará de 16 ratas (*Rattus norvegicus*) del Bioterio de la Universidad que serán utilizadas en la investigación.

### 3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

#### 3.5.1. VARIABLE INDEPENDIENTE: Agua alcalina

CONCEPTUALIZACIÓN	CATEGORÍAS	INDICADORES	ÍTEMES BÁSICOS	TÉCNICAS INSTRUMENTOS
<p>Consiste en la separación de los elementos que forman un compuesto aplicando electricidad. Durante este proceso ocurren reacciones de óxido-reducción; la reducción ocurre en el cátodo y la oxidación en el ánodo. Como resultado de la electrólisis del agua se produce agua alcalina catódica (abundante en OH disuelto) con un pH alcalino (de 8 a 12)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Agua de consumo diario</li> <li>➤ Agua con OH<sup>-</sup> libre (alcalina)</li> <li>➤ Agua con O<sub>2</sub><sup>-</sup> (ácida)</li> </ul>	<p>pH de 7.2 a 7.9</p> <p>pH de 8 a 12</p> <p>pH de 5 a 8</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ¿Cuál es la efectividad del agua alcalina como agente reductor de la concentración de glicemia en los sujetos de investigación?</li> <li>➤ ¿Qué efecto presenta el agua alcalina en los grupos control y grupos problema de trabajo?</li> </ul>	<p>Observación</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ficha de campo</li> <li>➤ Cuaderno de apuntes</li> </ul>

Tabla 1: Operacionalización de variable independiente

**3.5.2. VARIABLE INDEPENDIENTE: Actividad Hipoglicemiante**

CONCEPTUALIZACIÓN	CATEGORÍAS	INDICADORES	ÍTEMES BÁSICOS	TÉCNICAS INSTRUMENTOS
<p>La hipoglucemia es un síndrome clínico multifactorial que se caracteriza por cifras de glucosa en sangre inferior a 45 mg/dL (2,5 mmol/L), síntomas de neuroglucopenia y alivio con la administración de glucosa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Glicemia normal</li> <li>➤ Hipoglicemia</li> <li>➤ Hiperglicemia</li> </ul>	<p>80 – 120 mg/dL</p> <p>&lt; 80 mg/dL</p> <p>&gt; 120 mg/dL</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ¿El valor de glicemia en los sujetos de trabajo del bioterio se mantendrán en los parámetros normales?</li> <li>➤ ¿Existirán individuos con glicemia elevada a pesar de los métodos utilizados para reducir la glucemia?</li> </ul>	<p>Observación</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ficha de campo</li> <li>➤ Cuaderno de apuntes</li> </ul>

**Tabla 2: Operacionalización de variable dependiente**

### **3.6. PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Para la recolección de la información, se aplicará técnicas de investigación e instrumentos de recolección, tanto para información secundaria como primaria, los mismos que se detallan a continuación:

➤ **Información secundaria.**

Análisis de documentos (lectura científica): Esta técnica, consiste en recolectar información existente sobre el problema objeto de estudio, encontrando que en la ESPOCH de la ciudad de Riobamba se han realizado varios estudios sobre la diabetes y su problemática, de tal manera que fue una base científica para la elaboración del presente proyecto.

➤ **Información primaria.**

**Observación:** El presente proyecto consistirá básicamente en obtener, comparar y analizar los diferentes datos que se obtengan en el transcurso de la investigación para de esta manera llegar a un correcto análisis de los mismos.

#### **3.6.1. PROCEDIMIENTO**

- Tomar el peso inicial de cada sujeto de trabajo antes de comenzar la investigación, además de una toma inicial de glucosa para comparar los resultados posteriores.

- Dividir a los 16 sujetos de trabajo al azar en 4 grupos.
  
- ✓ Grupo Control “A”: Suministrar una dieta estándar paletizada para ratas y agua a voluntad, sin administrar ningún tratamiento ni enfermedad alguna.
  
- ✓ Grupo Control “B”: Suministrar una dieta paletizada para ratas y agua alcalina a voluntad, sin administrar ninguna patología.
  
- ✓ Grupo Problema “1”: Proporcionar una dieta paletizada para ratas y agua a voluntad, inducir diabetes.
  
- ✓ Grupo Problema “2”: Proporcionar una dieta paletizada para ratas y agua alcalina a voluntad, inducir diabetes.
  
- Se administró ALOXANO en el grupo problema “1” y en el grupo problema “2” con una dosis de 60 mg/Kg peso de cada sujeto de trabajo intraperitonealmente con un máximo de 2mL por inyección. (cada rata recibe una sola dosis).
  
- Tomar una muestra para determinar la Glucemia de los individuos de trabajo cada semana a partir del primer día de la investigación en los diferentes grupos en los que fueron divididos.
  
- Relacionar y comparar los valores de glucemia de cada grupo de trabajo obtenidos a lo largo de la investigación.
  
- Relacionó y comparó el peso inicial y el peso final de cada rata integrante de los diferentes grupos de trabajo.

### **3.1. PLAN DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Todos los datos obtenidos en la investigación se procesaron según los diferentes grupos en los que se ha dividido el campo de trabajo, comparando los pesos iniciales y finales de cada grupo y las glicemias diferenciando bien cada grupo control y grupo problema.



## CAPITULO IV

### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1. GRUPOS DE TRABAJO

GRUPO	NUMERO DE RATA	GENERO
Grupo control "A"	1	Macho
	2	Hembra
	3	Hembra
	4	Macho
Grupo problema "1"	1	Hembra
	2	Macho
	3	Hembra
	4	Hembra
Grupo problema "2"	1	Hembra
	2	Macho
	3	Hembra
	4	Macho
Grupo control "B"	1	Hembra
	2	Hembra
	3	Macho
	4	Hembra

Tabla 4: División de los grupos de trabajo por género

### Análisis e Interpretación

Se distribuyó a los grupos de trabajo aleatoriamente, contando con 16 ratas divididas en 4 grupos con 4 integrantes por grupo. Se contó con 6 machos y 10 hembras distribuidas en los diferentes grupos control y grupos problema.

- **Grupo control “A”:** 2 hembras, 2 machos
- **Grupo problema “1”:** 3 hembras, 1 macho
- **Grupo problema “2”:** 2 hembras, 2 machos
- **Grupo control “B”:** 3 hembras, 1 macho

#### 4.2. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO CONTROL “A”

GRUPO	NUMERO DE RATA	GENERO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)
Grupo control “A”	1	Macho	275	405
	2	Hembra	225	360.5
	3	Hembra	212.5	340
	4	Macho	262.5	385.5
PESO MEDIO			243.75	372.75

Tabla 5: Pesos iniciales y finales del grupo control “A” (comida y agua normal)

### Análisis e Interpretación

El grupo control presenta una media inicial de peso de 243.75g, que en relación a la media de peso final de 372.75g existe un incremento de 129g en el transcurso de 5 semanas de trabajo, el cual es un incremento considerable en relación a la comida y agua suministrada.

**4.4. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO PROBLEMA “1”**

GRUPO	NUMERO DE RATA	GENERO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)
Grupo problema “1”	1	Hembra	200	255
	2	Macho	250	300
	3	Hembra	225	270
	4	Hembra	187.5	235
PESO MEDIO			215.63	265

**Tabla 6: Pesos iniciales y finales del grupo problema “1” (comida normal, ALOXANO y agua normal)**

**Análisis e Interpretación**

El grupo problema presenta una media inicial de peso de 215.63g, que en relación a la media de peso final de 265g existe un incremento de 49.37g en el transcurso de 5 semanas de trabajo, el cual es un incremento muy pobre en relación a la comida y agua suministrada.

**4.4. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO PROBLEMA “2”**

GRUPO	NUMERO DE RATA	GENERO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)
Grupo problema “2”	1	Hembra	237.5	365.5
	2	Macho	275	400.5
	3	Hembra	175	310
	4	Macho	275	400.5
PESO MEDIO			240.63	369.13

**Tabla 7: Pesos iniciales y finales del grupo problema “2” (comida normal, ALOXANO y agua alcalina)**

### Análisis e Interpretación

El grupo problema presenta una media inicial de peso de 240.63g, que en relación a la media de peso final de 369.13g existe un incremento de 128.5g en el transcurso de 5 semanas de trabajo, el cual es un incremento considerable en relación a la comida y agua suministrada.

#### 4.5. PESO DE LOS INDIVIDUOS DE TRABAJO DEL GRUPO CONTROL

“B”

GRUPO	NUMERO DE RATA	GENERO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)
Grupo control “B”	1	Hembra	200	340
	2	Hembra	212.5	345.5
	3	Macho	225	360
	4	Hembra	225	365
PESO MEDIO			215.63	352.63

**Tabla 8: Pesos iniciales y finales del grupo control “B” (comida normal y agua alcalina)**

### Análisis e Interpretación

El grupo control presenta una media inicial de peso de 215.63g, que en relación a la media de peso final de 352.63g existe un incremento de 137g en el transcurso de 5 semanas de trabajo, el cual es un incremento considerable en relación a la comida y agua suministrada.

#### 4.6.GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO CONTROL “A”

GRUPO	NUMERO DE RATA	GLICEMIA SEMANAL				
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5
Grupo control “A”	1	71	80	77	82	76
	2	91	96	94	100	96
	3	88	87	90	88	89
	4	86	89	92	91	90

Tabla 9: Glicemias semanales obtenidas del Grupo control “A” (comida y agua normal)

GLICEMIA MEDIA (mg/dL)				
SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5
84	88	88.25	90.25	87.75

#### Análisis e interpretación:

El Grupo control “A” presenta una media de glicemia en la primera semana de estudio de 84 mg/dL que en relación a la última semana que presentan una media de glicemia de 87.75 mg/dL nos demuestra existe variación del 4.46% entre las glicemias en 5 semanas de estudio, que no son estadísticamente una variación importante. Con esto nos damos cuenta que la comida y agua suministrada no altera la glucosa de los individuos.

#### 4.7.GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO PROBLEMA “1”

GRUPO	NUMERO DE RATA	GLICEMIA (mg/dL)				
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5
Grupo problema “1”	1	75	120	252	340	450
	2	80	132	258	354	502
	3	114	162	267	378	511
	4	87	136	254	369	496

Tabla 10: Glicemias semanales obtenidas del Grupo problema “1” (comida normal, ALOXANO y agua normal)

MEDIA GLICEMIA (mg/dL)				
SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5
89	137.5	257.75	360.25	489.75

#### Análisis e interpretación:

El Grupo problema “1” presenta una media de glicemia en la primera semana de estudio de 89 mg/dL que en relación a la última semana que presentan una media de glicemia de 489.75 mg/dL nos demuestra que existe una variación del 450.28% entre las glicemias en 5 semanas de estudio que estadísticamente es una variación considerable. Con esto nos damos cuenta que al administrar ALOXANO sin ningún tipo de tratamiento posterior, el tiempo de vida de los sujetos en estudio disminuye considerablemente, muriendo las 4 ratas en el transcurso de la semana 5 con una glicemia muy elevada.

#### 4.8. GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO

##### PROBLEMA “2”

Tabla 11: Glicemias semanales obtenidas del Grupo problema “2” (comida normal, ALOXANO y agua alcalina)

GRUPO	NUMERO DE RATA	GLICEMIA (mg/dL)				
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5
Grupo problema “2”	1	126	189	321	200	135
	2	96	145	260	134	108
	3	122	176	285	184	138
	4	79	140	269	130	106

	MEDIA GLICEMIA (mg/dL)				
SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	
105.75	162.5	283.75	162	121.75	

##### Análisis e interpretación:

El Grupo problema “2” presenta una media de glicemia en la primera semana de estudio de 105.75 mg/dL que en relación a la última semana que presentan una media de glicemia de 121.75 mg/dL nos demuestra que existe una variación del 15.13% entre las glicemias en 5 semanas de estudio que estadísticamente no es una variación importante. Con esto nos damos cuenta que al administrar ALOXANO con agua alcalina como tratamiento posterior a la diabetes presentada en la semana 3 con una media de glicemia de 283.75, el nivel de glucosa en los sujetos de estudio se mantiene en rangos inferiores a los considerados como problema, sin morir ninguna rata al cabo de la 5ta semana de estudio.

#### 4.9.GLICEMIA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO CONTROL “B”

GRUPO	NUMERO DE RATA	GLICEMIA (mg/dL)				
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5
Grupo control “B”	1	97	95	99	97	102
	2	92	100	98	99	96
	3	83	87	90	85	88
	4	84	81	86	90	92

**Tabla 12: Glicemias semanales obtenidas del Grupo control “B” (comida normal y agua alcalina)**

	MEDIA GLICEMIA (mg/dL)				
SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	
89	90.75	93.25	92.75	94.5	

#### **Análisis e interpretación:**

El Grupo control “B” presenta una media de glicemia en la primera semana de estudio de 89 mg/dL que en relación a la última semana que presentan una media de glicemia de 94.5 mg/dL nos demuestra que existe una variación del 6.17% entre las glicemias en 5 semanas de estudio que estadísticamente no es una variación considerable. Con esto nos damos cuenta que la comida y el agua alcalina suministrada no altera la glucosa de los individuos, sin morir ninguna rata tras las 5 semanas de estudio.



## 4.10. COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

### 4.10.1. GRUPO CONTROL “A”

ANOVA de un factor					
		gl	Media cuadrática	F	Sig.
GRUPO CONTROL “A”	Inter-grupos	4	20,575	,333	,851
	Intra-grupos	15	61,750		
	Total	19			

**Tabla 13: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo control “A” (comida y agua normal)**

COMPARACIONES MÚLTIPLES			
Variable dependiente		(I) semana	Sig.
GRUPO CONTROL “A”	Bonferroni	SEMANA 1	1,000
		SEMANA 2	1,000
		SEMANA 3	1,000
		SEMANA4	1,000
		SEMANA 5	1,000

### **Análisis e interpretación**

En la prueba de ANOVA de un factor nos basamos en el cumplimiento de la regla:  $p < 0,05$  (Tamhane) son estadísticamente diferentes; mientras que  $p > 0,05$  (Bonferroni) son estadísticamente iguales.

En el Grupo control “A” no existe diferencia estadística entre la primera y la quinta medición de glucosa en los sujetos de trabajo ( $F(4,15)=0,333$  ,  $p > 0.05$ ), por lo tanto los niveles de glicemia se mantienen constantes en el transcurso de las 5 semanas de trabajo.

#### 4.10.2. GRUPO PROBLEMA “1”

ANOVA de un factor					
		gl	Media cuadrática	F	Sig.
GRUPO PROBLEMA “1”	Inter-grupos	4	106852,825	318,062	,000
	Intra-grupos	15	335,950		
	Total	19			

**Tabla 14: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo problema “1” (comida normal, ALOXANO y agua normal)**

COMPARACIONES MÚLTIPLES			
Variable dependiente		(l) semana	Sig.
GRUPO PROBLEMA “1”	Tamhane	SEMANA 1	,076
		SEMANA 2	,003
		SEMANA 3	,001
		SEMANA4	,000
		SEMANA 5	,000

#### **Análisis e interpretación**

En la prueba de ANOVA de un factor nos basamos en el cumplimiento de la regla:  $p < 0,05$  (Tamhane) son estadísticamente diferentes; mientras que  $p > 0,05$  (Bonferroni) son estadísticamente iguales.

En el Grupo problema “1” no existe diferencia estadística en la primera medición de glucosa en los sujetos de trabajo ( $F(4,15) = 318,062$ ,  $p > 0,05$ ) mientras que de la segunda a la quinta medición de glucosa los valores de los individuos son diferentes estadísticamente ( $F(4,15) = 318,062$ ,  $p < 0,05$ ), por lo tanto los niveles de glicemia se alteran tras la inducción de ALOXANO y se siguen elevando en el transcurso de las 5 semanas de trabajo hasta llevarlas a la muerte.

### 4.10.3. GRUPO PROBLEMA “2”

ANOVA de un factor					
		gl	Media cuadrática	F	Sig.
GRUPO PROBLEMA “2”	Inter-grupos	4	21279,175	34,531	,000
	Intra-grupos	15	616,233		
	Total	19			

**Tabla 15: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo problema “2” (Comida normal, ALOXANO y agua alcalina)**

COMPARACIONES MÚLTIPLES			
Variable dependiente		(l) semana	Sig.
GRUPO PROBLEMA “2”	Tamhane	SEMANA 1	,124
		SEMANA 2	,005
		SEMANA 3	,001
		SEMANA4	,352
		SEMANA 5	1,000

### Análisis e interpretación

En la prueba de ANOVA de un factor nos basamos en el cumplimiento de la regla:  $p < 0,05$  (Tamhane) son estadísticamente diferentes; mientras que  $p > 0,05$  (Bonferroni) son estadísticamente iguales.

En el Grupo problema “2” no existe diferencia estadística en la primera medición de glucosa en los sujetos de trabajo ( $F(4,15) = 34,531$ ,  $p > 0,05$ ), en la segunda medición y tercera medición de glicemia los valores de los individuos son diferentes estadísticamente ( $F(4,15) = 318,062$ ,  $p < 0,05$ ), mientras que en la cuarta y quinta medición de glucosa nuevamente los valores de glicemia son iguales estadísticamente ( $F(4,15) = 34,531$ ,  $p > 0,05$ ), por lo tanto se cumple la Hipótesis alterna (H1) notando que los niveles de glicemia se alteran tras la inducción de ALOXANO y vuelven a disminuir cuando se suministra agua alcalina a los individuos de trabajo.

#### 4.10.4. GRUPO CONTROL “B”

ANOVA de un factor					
		gl	Media cuadrática	F	Sig.
GRUPO CONTROL “B”	Inter-grupos	4	11,500	,260	,899
	Intra-grupos	15	44,200		
	Total	19			

**Tabla 16: ANOVA de un Factor y comparaciones múltiples del grupo control “B” (comida normal y ALOXANO)**

COMPARACIONES MÚLTIPLES			
Variable dependiente		(l) semana	Sig.
GRUPO CONTROL “B”	Bonferroni	SEMANA 1	1,000
		SEMANA 2	1,000
		SEMANA 3	1,000
		SEMANA4	1,000
		SEMANA 5	1,000

#### **Análisis e interpretación**

En la prueba de ANOVA de un factor nos basamos en el cumplimiento de la regla:  $p < 0,05$  (Tamhane) son estadísticamente diferentes; mientras que  $p > 0,05$  (Bonferroni) son estadísticamente iguales.

En el Grupo control “B” no existe diferencia estadística entre la primera y la quinta medición de glucosa en los sujetos de trabajo ( $F(4,15) = 0,260$ ,  $p > 0.05$ ), por lo tanto los niveles de glicemia se mantienen constantes en el transcurso de las 5 semanas de trabajo.

## **CAPITULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1. CONCLUSIONES**

- Al inicio de la investigación los sujetos de trabajo del grupo control “A” presentan un nivel de glucosa y un peso normal, al mantener una dieta a base de comida normal y agua purificada mantiene los niveles de glicemia y su peso constante en el transcurso del tiempo que dura el proyecto.
  
- Al comenzar la investigación el grupo problema “1” presenta un nivel de glicemia y un peso normal; al suministrar ALOXANO y mantener una dieta de comida normal y agua purificada los niveles de glucosa aumentan considerablemente y al no tratar el incremento de glicemia en el transcurso de cinco semanas los sujetos de investigación mueren, siendo así que demostramos que el ALOXANO provoca diabetes en los individuos de la investigación.
  
- En el grupo problema “2” las ratas de trabajo presentan inicialmente una glicemia y un peso normal; al suministrar ALOXANO los niveles de glicemia aumentan considerablemente, y al mantener una dieta a base de comida normal

y “agua alcalina” los niveles de glucosa disminuyen nuevamente; siendo así que demostramos que al suministrar “agua alcalina” el los individuos que tienen diabetes podemos disminuir sus concentraciones de glicemia.

- Los sujetos de trabajo del grupo control “B” presentan un nivel de glucosa y un peso normal inicialmente, al mantener una dieta a base de comida normal y “agua alcalina” mantiene los niveles de glicemia y su peso constante en el transcurso del tiempo en el que dura el proyecto. Demostrando así que el “agua alcalina” no presenta efectos adversos al que esperamos en la investigación.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda que la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato mantenga y promueva la investigación en los alumnos con la adecuación del bioterio que sería un aporte muy importante en la formación de los futuros profesionales para fomentar el interés de las prácticas in vivo y de experimentación con enfoque investigativo y aporte a la comunidad.
- Un aporte fundamental en la formación de los alumnos de la carrera sería el estudio de una problemática que cada día acarrea más víctimas en su brazo como lo es la Diabetes Mellitus se convierte en una contribución importante para ser puesto a consideración de estudio a los estudiantes de la Facultad y la Carrera.
- Basado en los resultados de la investigación realizada se puede considerar oportuna la investigación con animales más grandes, puesto que el primer paso investigativo para la diabetes y el efecto hipoglicemiante que el agua alcalina produce fue planteado en éste proyecto.

- Tomar en consideración el manual de procedimientos que se plantea en la presente investigación y que sea difundido de la mejor manera en el entorno científico de los profesionales de la salud.

## **CAPITULO VI**

### **PROPUESTA**

#### **6.1. DATOS INFORMATIVOS**

**6.1.1 Título:** Fomentación de la investigación del uso del agua alcalina en animales superiores.

**6.1.2 Institución Ejecutora :** Bioterio de la Universidad Técnica de Ambato

**6.1.3 Beneficiarios:** Estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud.

**6.1.4 Ubicación:** Barrio Ingahurco del cantón de Ambato en la Provincia de Tungurahua.

**6.1.5 Tiempo estimado para la ejecución.**

**Inicio:** Enero 2014 **Final:** Abril 2014

**6.1.6 Equipo técnico responsable:**

➤ Investigador

➤ Auxiliar

**6.1.7 Costo:** 600\$



## **6.2. Antecedentes de la Propuesta**

Los modelos animales se utilizan ampliamente en la investigación de la diabetes. Los primeros estudios utilizaron perros pancreatectomizados para confirmar el papel central del páncreas en la homeostasis de la glucosa, culminando con el descubrimiento y la purificación de la insulina. Hoy en día, la experimentación animal es polémica y está sujeta a restricciones legales y éticas que varían en todo el mundo. La mayoría de los experimentos se llevan a cabo en roedores, aunque algunos todavía se realizan en animales más grandes.

Es importante reconocer que algunas personas consideran la experimentación animal como un medio injustificado de buscar conocimiento sobre la diabetes mellitus humana.

Un animal es incapaz de dar su consentimiento informado y no se beneficia directa o indirectamente de los estudios. En el otro extremo, unos pocos médicos científicos argumentan que deberían tener libertad para realizar los experimentos que consideren adecuados con un poco o nada de interferencia externa.

Es importante tener en cuenta que las restricciones legales y la rigurosidad con las que se aplican las leyes que rodean a la experimentación animal varían considerablemente en todo el mundo e incluso dentro de Europa.

## **6.3. JUSTIFICACIÓN**

Aún persisten múltiples incógnitas acerca de los acontecimientos que dan lugar a la disfunción de la célula  $\beta$ , tanto a nivel fisiológico como molecular, la comprensión de los mismos es imprescindible para el avance en la prevención y tratamiento de la diabetes, que ya afecta a cerca de 150 millones de personas en todo el mundo.

Todavía hay muchos impedimentos para el estudio de la diabetes en seres humanos. Éstos incluyen heterogeneidad genética, una esperanza de vida larga, una amplia diversidad de estilos de vida, relativa inaccesibilidad a tejidos y órganos y, por supuesto, consideraciones de tipo ético, es por esto que el uso de modelos animales soslaya algunos de estos problemas, pero, obviamente, la extrapolación de resultados de animales al hombre (y viceversa) conlleva cierto riesgo. No obstante, las ventajas inherentes a la experimentación animal han permitido obtener gran cantidad de información valiosa acerca de la patogénesis de la enfermedad.

Es por eso la importancia de conocer y saber de los métodos y técnicas que conlleva la experimentación con animales, para poder obtener resultados válidos y útiles para una experimentaciones futuras,

## **6.4. OBJETIVOS**

### **6.4.1. OBJETIVO GENERAL**

Fomentar la investigación del uso del agua alcalina en animales superiores y humanos para que despierte el interés de futuras generaciones.

### **6.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.** Fomentar el interés del trabajo experimental en animales con el uso del agua alcalina.
- 2.** Brindar información precisa sobre la inducción de diabetes y el suministro de agua alcalina en animales superiores.
- 3.** Colaborar con un cronograma que sea aporte científico en la experimentación que sirva de base para futuras investigaciones.

## **6.5. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD**

Es una propuesta factible por cuanto se cuenta con los recursos necesarios para realizar un cronograma, que será de gran aporte para las futuras generaciones que despierte el interés de la investigación en el bioterio de nuestra Universidad.

Además de crear conciencia en el trabajo experimental y la necesidad de utilizar agua alcalina en animales superiores, se debe fomentar el interés en clases tanto de los maestros como de los futuros profesionales que se están formando.

### **6.5.1. FACTIBILIDAD ECONÓMICA**

Para la realización y aplicación de la propuesta se cuenta con los recursos: Humanos, Tecnológicos y Económicos que demanda su ejecución por cuanto existe el presupuesto el mismo que es asumido por el investigador.

Esto permitirá asimilar con facilidad las técnicas que requieren para que se fomente el interés hacia los experimentos realizados en el Bioterio, tratando en lo posible mejorar día a día con los experimentos con los animales para solucionar de mejor manera problemas médicos que pueden presentarse.

### **6.5.2. FACTIBILIDAD SOCIO CULTURAL**

De acuerdo a esto podemos puntualizar que el apoyo cultural existente en los estudiantes que laboran en el Bioterio de la Universidad Técnica de Ambato, es amplia por tratarse de estudiantes que tengan un alto nivel de cultura que estén conscientes de su realidad existente y que están dispuestos aplicar las recomendaciones propuestas para mejorar sus experimentos con animales y garantizar sus resultados.

### **6.5.3. FACTIBILIDAD TECNOLÓGICA**

Se dispone del equipo y herramientas requeridas para el desarrollo e implantación de la propuesta, además de los conocimientos y de las habilidades en el manejo de métodos y técnicas necesarias para el desarrollo de la misma.

### **6.5.4. FACTIBILIDAD ORGANIZACIONAL**

Existe en el Bioterio de la Universidad Técnica de Ambato personal especializado lo que facilitará llevar a cabo las recomendaciones y normas para lograr que los experimentos cumplan con los parámetros de calidad y de esta forma garanticen sus resultados.

### **6.5.5. FACTIBILIDAD LEGAL**

Se cumplirá el Artículo 47 con experimentos con animales vivos cuando estén plenamente justificados en programas de estudio y protocolos de investigación, autorizados por autoridades competentes, cuando los resultados experimentales deseados no puedan obtenerse por otros procedimientos o alternativas, cuando las experiencias sean necesarias para el control, prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades que afecten al ser humano o a los animales, o cuando los experimentos no puedan ser sustituidos por esquemas, dibujos, películas, fotografías, videocintas, materiales biológicos o cualquier otro procedimiento.

## **6.6. FUNDAMENTACIÓN**

### **6.6.1 Información sobre animales de laboratorio**

El cuidado, la utilización apropiada y el trato humanitario de los animales empleados en investigación, pruebas de laboratorio y educación requieren de un conocimiento especializado de los ambientes, procesos y procedimientos

relacionados con su uso y cuidado. Ello también implica el establecimiento de condiciones de infraestructura y ambientes de trabajo propios y específicos. En la actualidad, en la mayoría de los países que cuentan con esta ciencia y tecnología desarrolladas se exige que dichas condiciones sean certificadas y categorizadas según competencias y necesidades. Por eso, es importante la formulación de un programa de aseguramiento de la calidad que incluya control sanitario y genético, y entrenamiento y validación permanente de procesos y procedimientos de laboratorio (dentro de ellos, el conocimiento de la etología de cada especie animal utilizada).

Se debe planear un adecuado ambiente físico y social, hospedaje, espacio y manejo para el albergue de los animales, considerando factores como:

- La especie, raza o cepa de animales y sus características individuales tales como sexo, edad, tamaño, conducta y salud.
- La habilidad de los animales para integrar grupos con sus semejantes, a través de la vista, olfato y posible contacto, ya sea que los animales se mantengan aislados o en grupos.
- El diseño y construcción del alojamiento.
- La disponibilidad y adecuación de elementos enriquecedores del medio ambiente.
- Las metas del proyecto y el diseño experimental (por ejemplo: producción, crianza, investigación, pruebas de laboratorio y educación).
- La intensidad de la manipulación animal y el grado de alteración, cambio o patología que puedan causar los procedimientos.
- La presencia de materiales peligrosos o que causen enfermedad.
- La duración del período de permanencia de los animales.

Esto implica que el diseño de las áreas de albergue, las zonas de trabajo y las áreas de almacenamiento, lavado, esterilización y desplazamiento deben ser cuidadosamente diseñadas por personal experto en el tema. El equipo de trabajo, además de ser idóneo, debe contar con el apoyo de un CICUAL (Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio), que vele porque cada proyecto de investigación cumpla con los requisitos adecuados y humanitarios de trato y manejo de los animales, y garantice la capacitación y entrenamiento requeridos por los investigadores y el personal que se aproxime a los animales.

## 6.6.2. CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN ANIMALES

FASES	METAS	ACTIVIDADES	RECURSOS	PRESUPUESTO	RESPONSABLE	TIEMPO
<b>INVESTIGACIÓN EN RATAS</b>	Conocer las propiedades hipoglucemiantes del agua alcalina	Suministrar agua alcalina a los diversos grupos de trabajo y comparar los niveles de glicemia	Humanos Animales Agua Alcalina ALOXANO	500.00 \$	Facultad Ciencias de la Salud y Estudiantes	1 año
<b>CONEJILLO DE INDIAS</b>	Darnos cuenta de la efectividad del agua alcalina como agente reductor de glicemia	Suministrar diversos agentes que dañen el páncreas de tal manera que se pueda corroborar la propiedad hipoglicemiante del agua alcalina	Humanos Animales Agua Alcalina ALOXANO GLUCOCORTICOIDES	1000.00 \$	Facultad Ciencias de la Salud y Estudiantes	1 año
<b>CONEJOS</b>	Conocer dosis de administración y proporciones del agua alcalina	Probar en los diferentes grupos de trabajo la dosis de agua alcalina diaria en la que los sujetos deben ingerirla	Humanos Animales Agua Alcalina en diferentes dosis ALOXANO	1000.00 \$	Facultad Ciencias de la Salud y Estudiantes	1 año
<b>MONOS</b>	Probar diferentes concentraciones de agua alcalina ante diversos niveles de glicemia	Manejar diversos niveles de alcalinidad del agua y conocer la concentración necesaria para reducir los niveles de glucosa en sangre	Humanos Animales Agua Alcalina en diferentes concentraciones de pH ALOXANO	6000.00	Facultad Ciencias de la Salud y Estudiantes	3 años
<b>OTROS MAMIFEROS</b>	Reducir medicación en hombres con suministro de agua alcalina	Probar la efectividad de agua alcalina en la concentración y dosis correcta para el uso humano	Humanos Animales Agua Alcalina ALOXANO	1000.00	Facultad Ciencias de la Salud y Estudiantes	3 años

Tabla 17: Cronograma de investigación en animales

### 6.7. PLAN DE MONITOREO Y EVALUACION DE LA PROPUESTA

<b>FASES</b>	<b>METAS</b>	<b>ACTIVIDADES</b>	<b>RECURSOS</b>	<b>PRESUPUESTO</b>	<b>RESPONSABLE</b>	<b>TIEMPO</b>
<b>FOMENTAR INTERÉS</b>	Incentivar a los estudiantes para la investigación en animales	Promover charlas sobre el cuidado y tratamiento de animales	Humanos	100.00 \$	Investigador	4 meses
<b>BRINDAR INFORMACIÓN</b>	Aportar con los conocimientos básicos sobre el cuidado y proceso con animales de laboratorio	Repartir volantes a los estudiantes de la Facultad Ciencias de la Salud	Humanos	400.00 \$	Investigador	6 meses
<b>CRONOGRAMA</b>	Aportar un cronograma fácil y preciso con datos para investigación en animales	Desarrollar un proceso sencillo para las investigaciones en animales de laboratorio	Humanos	100.00 \$	Investigador	2 meses

**Tabla 18: Plan de monitoreo y evaluación de la propuesta**



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA

1. Henry, J. B. (2007). Equilibrio entre la detección del error y el rechazo falso. En *El Laboratorio y el Diagnóstico Clínico* (págs. 151-155). Madrid: MARBAN LIBROS, SL.
2. Terres, A. (2011). Quality Control. En *World association of Societies of Patology and Laboratory Medicine* (pág. 720). Walworth: QM Editorial.
3. Yañez, M. (2009). Reglas de Westgard. En *Instructivo de uso multirreglas de Westgard* (págs. 411-421). Cordoba: RECOBECOS.

## LINKOGRAFÍA

4. Amoroso, A., & Torres, H. (2007). Insulino Resistencia, Prediabetes, Diabetes y Riesgo Cardiovascular. Riobamba: IEES, 344.

[http://www.med.ufro.cl/clases\\_apuntes/medicina-interna/gastroenterologia/docs/15-higado-y-pruebas-hepaticas.pdf](http://www.med.ufro.cl/clases_apuntes/medicina-interna/gastroenterologia/docs/15-higado-y-pruebas-hepaticas.pdf)

5. Balkan, B., Steffens, A., Bruggink, E., & Strubbe, J. (1991). Hyperinsulinemia and glucose tolerance in obese raton food intake and route of administration,44-50.

<http://equipo7laboratorioclinico.blogspot.com/2013/03/urea.html>

6. Barrio, R., García, B., Gómez, A., González, I., Hermoso, F., López, M., y otros. (2008). Lo que debes saber sobre la diabetes en la edad pediátrica. España: Gobierno de España. Recuperado el 29 de Mayo 2013.

[http://www.seep.es/privado/gdiabetes/libro\\_diabetes\\_infantil.pdf](http://www.seep.es/privado/gdiabetes/libro_diabetes_infantil.pdf)

7. Bonner, W., & Leahy, J. (1988). Induced rat models of noninsulin dependent diabetes. London: Libbey.  
  
[http://www.qcnet.com/Portals/60/PDFs/BasicQCBklt\\_Sp\\_May11.pdf](http://www.qcnet.com/Portals/60/PDFs/BasicQCBklt_Sp_May11.pdf)
8. Claus, E., & Tyler, R. (2000). Farmacognosia. Medellin: Ciencia y Técnica, 45-86.  
  
<http://geosalud.com/Nutricion/trigliceridos.htm>
9. Cuellar, F., & Falabela, F. (2004). Fundamentos de Medicina. Medellin: Cecs, 198-211.  
  
<http://www.hannainst.es/biblioteca/index.php?pg=0&CodApartado=30&CodTema=199>
10. Díaz, S. (1998). Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus . Interamericana, 270-280.  
  
<http://ri.biblioteca.udo.edu.ve/bitstream/123456789/2208/1/27%20Tesis.%20QU9%20M186.pdf>
11. FarmaciaAcasa. (2103). Tiras One Touch Ultra Glucemia 50 Unidades. Recuperado el 3 de Junio de 2013.  
  
<http://www.farmaciaacasa.com/touch-ultra-glucemia-tiras-unidades-p-8930.html>
12. Kaplan, A. (1984). Sprinreact. Recuperado el 2 de Junio de 2013.  
  
[http://www.spinreact.com.mx/public/\\_pdf/1001190.pdf](http://www.spinreact.com.mx/public/_pdf/1001190.pdf)
13. Luck, O. (2002). Métodos de estudio de productos naturales. Investigación Fitoquímica, 213.  
  
<http://es.convdocs.org/docs/index-51698.html?page=14>

14. Olvera, C., Leo, G., & Hernández, H. (2008). Páncreas y células beta, mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. Boletín médico del Hospital Infantil de México. Recuperado el 4 de Mayo del 2013,.  
  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000400009](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400009).
15. Organizacion Mundial de la Salud. (2012). Diabetes datos y cifras. Recuperado el 28 de Mayo de 2013.  
  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
16. Pérez, E., & Pedraza, J. (2011). Propiedades antioxidantes del agua reducida por electrólisis y del hidrógeno. Revista Especializada en Ciencias de la Salud,14(1),5-13. Recuperado el 28 de Mayo de 2013.  
  
[http://www.pixelasa.com/vertientes\\_local/noticias\\_s\\_01\\_2011/archivos/Agua.pdf](http://www.pixelasa.com/vertientes_local/noticias_s_01_2011/archivos/Agua.pdf).
17. Rosero, M. (2010). Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de canela (Cinnamomum Zeylanicum), en ratas (Rattus novergicus) con hiperglicemia inducida. Riobamba, Chimborazo, Ecuador.  
  
[http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturavalidacion-1\\_15035.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturavalidacion-1_15035.pdf)
18. Ueno, H., Yamada, Y., Watanabe, R., Mukai, E., & Hosokawa, M. (2005). Nestin-positive cells in adult pancreas express amylase and endocrine precursor cells. London, 31, 126.  
  
[http://aplicaciones.msp.gob.ec/upload/upload/00000558\\_2009\\_00000558.pdf](http://aplicaciones.msp.gob.ec/upload/upload/00000558_2009_00000558.pdf)

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS DE BASES DE DATOS U.T.A

19. **EBRARY.** Cespedes Quevedo, M. C., Calzada Medina, Y., Fernandez Pino, D., & Gomez Gutierrez, V. (2009). Impaco del proceso enseñanza aprendizaje sobre la glucosa. Recuperado el 11 de Noviembre del 2014. En: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13\\_1\\_09/san01109.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_1_09/san01109.htm).
20. **EBRARY.** Cordova Aguilar, E. (2009). La Fammilia de la Glucosa. Biomolecula Energetica. Recuperado el 11 de Noviembre del 2014. En: [site.ebrary.com/lib/utasp/docDetail.action?docID=10577077&adv.x=1&p00=control+calidad+interno&f00=all&p01=Control+De+Calidad=subject&p0](http://site.ebrary.com/lib/utasp/docDetail.action?docID=10577077&adv.x=1&p00=control+calidad+interno&f00=all&p01=Control+De+Calidad=subject&p0).
21. **EBRARY.** Herrera, F., & Vergara Schmalbach, T. J. (2010). La Gestion de la Insulina. Recuperado el 11 de Noviembre del 2014. En: [site.Ebrary.com/lib/utasp/docDetail.action?docID=10317455&adv.x=1&p00=glucosa&f00=all&p01=Glucosa&fo1=subject](http://site.Ebrary.com/lib/utasp/docDetail.action?docID=10317455&adv.x=1&p00=glucosa&f00=all&p01=Glucosa&fo1=subject).
22. **EBRARY.** Planas, Mercè Pérez-Portabella, Cleofé (2010). Fisiopatología aplicada a la nutrición. Recuperado el 8 de Diciembre del 2014. En: <http://site.ebrary.com/lib/utasp/docDetail.action?docID=10552984&ppg=46&p00=aloxano>
23. **EBRARY.** Marchena Morera, Hiussymin González Hermida, Alina Esther Fragoso Cordero, Yanet (2009). Remisión tardía en diabetes mellitus tipo 1. Recuperado el 8 de Diciembre del 2014. En: <http://site.ebrary.com/lib/utasp/docDetail.action?docID=10337484&p00=diabetes>.

## ANEXOS

### ANEXO 1

**Gráfico 1: Vestimenta con normas de bioseguridad para trabajar en el Bioterio**



## ANEXO 2

Gráfico 2: Agua purificada y termo con agua alcalina utilizados en la investigación



## ANEXO 3

Gráfico 3: Estracción sanguínea venosa del sujeto de investigación



## ANEXO4

Gráfico 4: Alimentación diaria de las ratas



## ANEXO 5

Gráfico 5: Agua suministrada a los individuos de trabajo



## ANEXO 6

Gráfico 6: Jaula en la que permanecieron las ratas durante la investigación



## ANEXO 7

Gráfico 7: Rata muerta con Diabetes tras 5 semanas de investigación





ANEXO 8

**GUIA PRACTICA DE  
INDUCCIÓN DE  
DIABETES EN RATAS  
DE LABORATORIO**

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
Inducción de diabetes mellitus en ratones .....	4
INYECCIÓN INTRAPERITONEAL .....	5
Características de la técnica.....	5
Problemas potenciales y refinamiento de la técnica.....	5
Extracción de Sangre Venosa .....	6
Posibles efectos adversos .....	7
Toma de muestra .....	9

## INTRODUCCIÓN

Los modelos animales se han utilizado ampliamente en la investigación de la diabetes. Los primeros estudios utilizaron perros pancreatectomizados para confirmar el papel central del páncreas en la homeostasis de la glucosa, culminando con el descubrimiento y la purificación de la insulina. Hoy en día, la experimentación animal es polémica y está sujeta a restricciones legales y éticas que varían en todo el mundo. La mayoría de los experimentos se llevan a cabo en roedores, aunque algunos todavía se realizan en animales más grandes.

Es importante reconocer que algunas personas consideran la experimentación animal como un medio injustificado de buscar conocimiento sobre la diabetes mellitus humana. Hay quienes tienen la firme convicción de que es moralmente indefendible para la humanidad someter a animales a procedimientos experimentales que les causen algún grado de incomodidad, ya que un animal es incapaz de dar su consentimiento informado y no se beneficia directa o indirectamente de los estudios. En el otro extremo, unos pocos médicos científicos argumentan que deberían tener libertad para realizar los experimentos que consideren adecuados con un poco o nada de interferencia externa. Es importante tener en cuenta que las restricciones legales y la rigurosidad con las que se aplican las leyes que rodean a la experimentación animal varían considerablemente en todo el mundo e incluso dentro de Europa.

### **Inducción de diabetes mellitus en ratones**

La experimentación animal tiene una larga historia en el campo de la investigación de la diabetes esto se fundamenta en que existe mucha semejanza en las manifestaciones clínicas y metabólicas de la diabetes experimental y la diabetes humana.

La inducción de la diabetes experimental usando productos químicos que destruyen selectivamente las células  $\beta$  pancreáticas es muy conveniente y simple de utilizar. Por esta razón, el aloxano se utiliza extensamente para inducir diabetes experimental en animales.

La inducción de la diabetes mellitus en el ratón, se realizó mediante una inyección intraperitoneal de aloxano al 2% en suero fisiológico, en una dosis de 250 mg/kg.

El aloxano (2,4,5,6-tetraoxipirimidina) y el producto de su reducción, ácido dialúrico, establecen un ciclo redox con la formación de radicales superóxido. Estos 40 radicales experimentan una dismutación a peróxido de hidrógeno. Luego, los radicales hidroxilos altamente reactivos son formados por la reacción de Fenton. La acción de la especie oxígeno reactiva junto a un aumento masivo y simultáneo en la concentración citosólica de calcio causa la destrucción rápida de las células  $\beta$  del páncreas.

Los fenómenos consecutivos a la inyección del aloxano pasan por tres fases y se traducen en oscilaciones del perfil glicémico.

En las primeras cuatro horas inmediatas a la inyección, se comprueba un aumento de la glicemia que es seguido en la segunda fase por un descenso progresivo y prolongado de la misma. En la tercera fase se manifiestan los signos de la

diabetes: hiperglicemia, glucosuria, cetosis, los cuales se completan, en general, después de las 48 horas de la inyección de aloxano.

## **INYECCIÓN INTRAPERITONEAL**

La inyección intraperitoneal se utiliza para administrar volúmenes relativamente grandes de sustancias solubles. Su utilización es muy común en pequeños roedores.

### **Características de la técnica**

- ❖ La penetración debe cesar tan pronto como el fluido inyectado comience a fluir libremente en la cavidad abdominal.
- ❖ Se debe medir la profundidad de penetración de la aguja.
- ❖ Introduzca la aguja con un ángulo de 30°, ligeramente a la izquierda de la línea media del ombligo, a medio camino de la sínfisis pubiana y el apéndice xifoides del esternón.

### **Problemas potenciales y refinamiento de la técnica**

- ✓ Las sustancias irritantes pueden resultar fatales.
- ✓ Producen dolor, fibrosis y adherencias.
- ✓ Algunos disolventes acuosos pueden producir inflamación de los bordes de los lóbulos hepáticos.
- ✓ No se puede asegurar que la dosis se esté administrando en la cavidad en lugar del intestino, vejiga, músculo u otro órgano.
- ✓ Pueden dañarse vasos sanguíneos



## **Extracción de Sangre Venosa**

### **Introducción:**

El volumen de sangre extraído de un animal, normalmente será determinado por el protocolo que a su vez, dependerá de aspectos tales como la sensibilidad de las pruebas que se utilizarán posteriormente.

Es importante que las técnicas científicas sean refinadas constantemente para que sólo se necesiten pequeños volúmenes de muestra de sangre. No obstante, aún puede haber ocasiones en las que el pequeño tamaño del animal sea crítico debido al volumen o frecuencia de las muestras de sangre requeridas (por ejemplo los ratones), el muestreo frecuente incrementa el estrés en el animal y si es necesario, el científico deberá considerar la posibilidad de canulación. Incluso a corto plazo, esta técnica es una alternativa preferible a la punción venosa repetida.

### **Volúmenes del orden de 0.1 ml**

Se puede pinchar una vena superficial para obtener sangre destinada a realizar valoraciones hematológicas o químicas que requieran solamente 50-200  $\mu$ l (aproximadamente equivalente a 1-4 gotas). Normalmente no se necesita anestesia ya que el estrés asociado sería probablemente mayor que la incomodidad de un pinchazo de aguja o de una punción con un pequeño objeto esterilizado puntiagudo.

## **Equipamiento**

Hay que utilizar una aguja o lanceta esterilizada para pinchar la piel y el vaso sanguíneo subyacente.

No es recomendable utilizar una hoja de escalpelo (bisturí) ya que su uso es impreciso y puede ocasionar una mutilación accidental del animal o de la persona, si el animal no está adecuadamente sujeto.

## **Lugar**

Para familiarizarse con la ubicación de una vena, se recomienda encarecidamente estudiar primero la anatomía correspondiente en los animales muertos, para evitar tener que realizar repetidas entradas fallidas a la hora de encontrar un vaso sanguíneo.

Un lugar habitual para practicar la punción venosa en un animal pequeño es la vena coccígea o de la cola. En pequeños roedores, la extremidad de la cola puede ser amputada y en el caso de los ratones a diferencia de las ratas no parece implicar la eliminación de ninguna vértebra coccígea. El corte de la cola tiene que realizarse una sola vez o dos como máximo.

La utilización de las almohadillas plantares para la obtención de sangre no es aceptable debido a la sensibilidad de la zona y el riesgo de infección, ya que los Animales de Laboratorio habitualmente se guardan cerca, o en lechos contaminados por orina y heces. La infección puede causar cojera y sufrimiento innecesario.

## **Posibles efectos adversos**

Existen cuatro efectos adversos:

1. Hemorragias
2. Hematomas
3. Trombosis
4. Estrés causado por una manipulación inadecuada.

El tratamiento adecuado depende del lugar, de la causa y del animal en particular.

- La hemorragia debida a una hemostasia pobre, no es un problema habitual, a menos que el animal tenga un defecto de coagulación y en algunos casos, una presión suave continua durante unos minutos, puede ser todo lo que se necesite para parar el sangrado.
- Los Hematomas se deben al sangrado subcutáneo en el momento de la punción venosa o son provocados por el propio animal al lamerse o rascarse una vez devuelto a su jaula o corral. Se debe controlar al animal después de unos 30 minutos y si es necesario, tomar las medidas adecuadas.
- La trombosis (coágulo) y la flebitis (inflamación de la vena), se producen habitualmente por técnicas incorrectas o restos de una sustancia irritante (por ejemplo productos químicos basados en alcohol) alrededor de la vena.
- El nivel correcto de sujeción, es el que permite tomar una muestra satisfactoria al primer intento sin causar pánico innecesario en el animal, en cuyo caso, otros animales próximos pueden alarmarse, lo que llevaría a complicaciones tanto científicas (por ejemplo, elevación de la glucosa en sangre, presión sanguínea).



## **Toma de muestra**

El animal debe estar suavemente sujeto por un manipulador experimentado, siempre que sea posible, deberá ser conocido por los animales. No hay tampoco que sobrevalorar el papel clave desempeñado por la persona que sujeta al animal y evidencia la vena.

La vena debe localizarse claramente (si se tienen dudas, es mejor no hacerlo y buscar ayuda) y la punción llevada a cabo decididamente mejor que con vacilaciones. Puede que el animal muestre signos de incomodidad por ejemplo, puede chillar, pero se le debe tranquilizar, tratándole con suavidad y Hablándole.

Puede que se necesite alguna presión próxima al lugar de oclusión del retorno venoso con el fin de obtener suficiente volumen de sangre. La gota de sangre formada puede retirarse con un tubo capilar o con una micropipeta con punta de plástico.

Después de haber sacado la sangre, se debe mantener una presión suave pero firme sobre el lugar durante unos 30 segundos, lo que detendrá rápidamente cualquier sangrado. También hay varios preparados hemostáticos de alginato de calcio, fibrillas de colágeno y esponja gelatinosa que pueden servir de ayuda si persiste el sangrado.

