

EFECTO DEL EXTRACTO HIDROETANÓLICO DE *Geranium ruizii* Hieron SOBRE LA HIPERGLICEMIA INDUCIDA EN *Rattus rattus* VARIEDAD ALBINUS

Jorge Luis Díaz-Ortega, Santiago M Benites, Cecilia V Romero y Evangelyn C. Alcilja

RESUMEN

La diabetes mellitus conlleva daño renal, visual y amputación en los pacientes, por ello los modelos experimentales permiten conocer las propiedades antidiabéticas de los productos de la flora. El propósito del estudio fue evaluar el efecto del extracto hidroetanólico (EHE) de *Geranium ruizii* Hieron procedente de Otuzco, La Libertad (Perú) sobre la hiperglicemia inducida en *Rattus rattus* variedad albinus. Se utilizaron dos grupos inducidos a hiperglicemia con aloxano, uno denominado control positivo y el otro tratado con dosis única de EHE de *Geranium ruizii* Hieron 400mg·kg⁻¹ de peso por vía oral; y un tercer grupo denominado control negati-

vo tratado con solución fisiológica, siendo la evaluación de las glicemias a las 0, 2, 4, 6, 8 y 10h. El control negativo se mantuvo en normoglicemia, el control positivo en hiperglicemia entre 198 a 568mg·dl⁻¹; y en el grupo tratado con EHE de *Geranium ruizii* Hieron la glicemia disminuyó significativamente entre 94 a 250mg·dl⁻¹ (p= 0,023). Mediante ANOVA, se determinó que la variación del grupo aloxano + EHE de *Geranium ruizii* Hieron dista en -141,2 ±38,74mg·dl⁻¹ frente al control positivo (p= 0,039). Se concluye que el EHE de *Geranium ruizii* Hieron disminuye la hiperglicemia en *Rattus rattus* variedad albinus.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por presentar niveles altos de glucosa en la sangre (hiperglicemia). La causa de esta afección se debe a un funcionamiento incorrecto del páncreas que normalmente produce la hormona insulina o por una respuesta inadecuada del organismo ante esta hormona. Según el Instituto nacional de Estadística (INEI, 2020) en el 2019, en el Perú el 3,9% de la población de 15 a más años de edad fue diagnosticado con DM, siendo la población femenina más afectada con 4,3% respecto a la masculina con 3,4%.

Geranium ruizii Hieron “Pasuchaca” es una hierba perenne nativa del Perú perteneciente a la familia Geraniaceae, muy utilizada en el consumo popular para el tratamiento de

la diabetes. Los metabolitos activos identificados en el género *Geranium* son flavonoides glicosidados como quercetina, kempferol, ramnetina (Camacho *et al.*, 2008). Para la mayoría de las preparaciones de plantas con propiedades anti-diabéticas, los pobladores peruanos, utilizan las hojas, toda la planta, tallos y finalmente las flores con menos frecuencia (Bussman y Sharon 2015).

Esta planta se distribuye en la sierra del Perú, encontrándose en los departamentos de Cajamarca, La Libertad, Arequipa, Cerro de Pasco y Ancash (Fernández *et al.*, 2014). Investigaciones a nivel experimental con modelos de inducción de hiperglicemia con aloxano, han encontrado que tratamientos con extractos acuoso o hidroalcohólicos de *Geranium dielsianum knuth* con dosis entre 250 – 300mg·kg⁻¹ de

peso, durante 3 semanas muestran efecto hipoglicemiante (Gutiérrez, 2016; Herrera *et al.*, 2015; Dávila *et al.*, 2015).

En la DM tipo 1 participan mecanismos autoinmunitarios para la destrucción de las células beta pancreática conllevando a deficiente producción de insulina (Mohamed, 2016).

La baja producción de insulina no permitirá la presencia de transportadores de glucosa – 4 (GLUT-4) en el músculo esquelético y en células adiposas, estableciéndose una hiperglicemia persistente después de la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos (Mendoza *et al.*, 2005). En la DM tipo 2, se sintetiza insulina en forma normal, sin embargo, no puede utilizarla para la regulación del metabolismo de la glucosa, debido a mutaciones en las proteínas de la cascada de señalización post

unión insulina-receptor (Saini, 2010).

Uno de los métodos para inducir DM experimental es la inducción química por aloxano, que causa necrosis selectiva de las células beta de los islotes pancreáticos al generar especies reactivas de oxígeno, y ampliamente usado en animales tales como conejos, ratas, ratones y perros (Lezen, 2008).

El objetivo de la investigación fue determinar el efecto del extracto hidroetanólico (EHE) de *Geranium ruizii* Hieron sobre la hiperglicemia inducida en *Rattus rattus* var. albinus.

Metodología

Material vegetal

Se utilizó *Geranium ruizii* Hieron procedente de Otuzco,

PALABRAS CLAVE / Aloxano / Diabetes Mellitus / Geranium / Hiperglicemia /

Recibido: 03/02/2022. Modificado:13/01/2023. Aceptado:14/01/2023.

Jorge Luis Díaz-Ortega (Autor de correspondencia). Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad César Vallejo (UCV), Trujillo, Perú. Investigador RENACYT, Escuela Profesional de Nutrición, UCV, Trujillo, Perú. Dirección: Mz 1' Lote 1 Urb. Vista

Hermosa, Trujillo, Perú. e-mail: jdiaz@ucv.edu.pe.
Santiago M Benites. Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma del Perú, Lima, Perú. Vicerrector de investigación de la Universidad Autónoma del Perú, Lima, Perú.

Cecilia V Romero. Doctora en Medicina, Universidad Nacional de Trujillo (UNT), Perú. Docente investigador RENACYT, Escuela Profesional de Medicina, UNT, Trujillo, Perú.

Evangelyn C. Alcilja. PhD en Ciencias de Sistemas e

Ingeniería Eléctrica, Michigan State University (MSU), East Lansing, MI, EE.UU. Directora fundadora del programa del Laboratorio de Nano-Biosensores, MSU, MI, EE.UU.

EFFECT OF HYDROETHANOLIC EXTRACT OF *Geranium ruizii* Hieron ON INDUCED HYPERGLYCEMIA IN *Rattus rattus* VARIETY ALBINUS

Jorge Luis Díaz-Ortega, Santiago M Benites, Cecilia V Romero and Evangelyn C. Alocilja

SUMMARY

Diabetes mellitus leads to renal and visual damage and amputation in patients; therefore, experimental models allow to know the antidiabetic properties of flora products. The purpose of this study was to evaluate the effect of the hydroethanolic extract (HEE) of *Geranium ruizii* Hieron from Otuzco, La Libertad (Peru) on induced hyperglycemia in *Rattus rattus* variety albinus. Two groups induced to hyperglycemia with alloxane were used; one called positive control and the other treated with a single dose of HEE of *Geranium ruizii* Hieron 400mg·kg⁻¹ b.w. orally; and a third group called negative control treated with

physiological solution, with the evaluation of glycemia at 0, 2, 4, 6, 8 and 10 hours. The negative control remained in normoglycemia, the positive control in hyperglycemia between 198 to 568mg·dl⁻¹; and in the group treated with *Geranium ruizii* Hieron HEE, glycemia decreased significantly from 94 to 250mg·dl⁻¹ ($p= 0.023$). Through ANOVA, it was determined that the variation of the alloxane + HEE group of *Geranium ruizii* Hieron differed by $-141.2 \pm 38.74\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ compared to the positive control ($p= 0.039$). It is concluded that HEE of *Geranium ruizii* Hieron decreases hyperglycemia in *Rattus rattus* variety albinus.

EFEITO DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Geranium ruizii* HIERON NA HIPERGLICEMIA INDUZIDA EM *Rattus rattus* VARIEDADE ALBINUS

Jorge Luis Díaz-Ortega, Santiago M Benites, Cecilia V Romero e Evangelyn C. Alocilja

RESUMO

O diabetes mellitus leva a danos renais, visuais e amputações nos pacientes, portanto os modelos experimentais nos permitem conhecer as propriedades antidiabéticas dos produtos da flora. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do extrato hidroetanólico (EHE) de *Geranium ruizii* Hieron de Otuzco, La Libertad (Peru) na hiperglicemia induzida em *Rattus rattus* variedade albinus. Foram utilizados dois grupos de hiperglicemia induzida com aloxana, um denominado controle positivo e outro tratado com dose única de EHE de *Geranium ruizii* Hieron 400mg·kg⁻¹ de peso por via oral; e um terceiro grupo denominado controle

negativo tratado com solução fisiológica, sendo a avaliação da glicemia em 0, 2, 4, 6, 8 e 10h. O controle negativo foi mantido na normoglicemia, o controle positivo na hiperglicemia entre 198 e 568mg·dl⁻¹; e no grupo tratado com EHE de *Geranium ruizii* Hieron, a glicemia diminuiu significativamente entre 94 e 250mg·dl⁻¹ ($p= 0,023$). Por meio de ANOVA, determinou-se que a variação do grupo aloxano + EHE do *Geranium ruizii* Hieron foi de $-141,2 \pm 38,74\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ em relação ao controle positivo ($p= 0,039$). Conclui-se que o EHE de *Geranium ruizii* Hieron diminui a hiperglicemia em *Rattus rattus* variedade albino.

Departamento de La Libertad (Perú) ciudad ubicada a una altitud de 2640 m.s.n.m., y analizada taxonómicamente en el Herbarium Truxillense de la Universidad Nacional de

Trujillo (Figura 1). El material biológico se trasladó al laboratorio del Instituto de Ciencia y Tecnología de la Universidad César Vallejo. Se pesó 2kg de la planta consistente en raíz,

tallo y hojas, se dejó en remojo con hipoclorito de sodio al 0,1% durante 10min.; y luego se lavó con agua potable dos veces, se cortaron trozos más pequeños mg·dl⁻¹ para finalmente llevarlo a desecación en bandejas en estufa Memmert a 40°C durante tres días, para luego pulverizarlo en un molino y guardarlo en recipientes de vidrio ámbar (Aranda *et al.*, 2014; Fernández *et al.*, 2014).

un 80% del volumen inicial (Doroteo, 2013). Se determinó el contenido de sólidos totales de la solución evaporada con un refractómetro digital ATAGO Pal- α obteniéndose un valor de 36° Brix a partir de la cual se prepararon dosis de 400mg·kg⁻¹ de peso.

Inducción de diabetes mellitus en Rattus rattus variedad albinus

Obtención del extracto hidroetanólico de Geranium ruizii Hieron

Se pesó 30 g del pulverizado de *Geranium ruizii* Hieron y se maceró con 300mL de alcohol etílico al 80% durante 7 días. Luego se filtró con papel Whatman 40 y se llevó a rotavapor Isolab a 55°C y 150rpm, para su evaporación parcial en

Se utilizó 15 ejemplares *Rattus rattus* var. albinus macho procedentes del Bioterio de la Universidad Cayetano Heredia, con pesos entre 200 a 250g. Los ejemplares de *Rattus rattus* var. albinus, se dividieron en tres grupos de 5 ratas, un grupo denominado el grupo control positivo, inducidas a hiperglicemia experimental (G1) con aloxano monohidratado,



Figura 1. *Geranium ruizii* Hieron procedente de Otuzco (Perú).

Spectrum, New Brunswick, Canadá; un grupo tratado con el EHE de *Geranium ruizii* Hieron, después de inducción con aloxano (G2), y un grupo control negativo que integró ratas sin tratamiento (G3). Se determinó su glucosa basal y posteriormente se administró a los especímenes del grupo G1 y G2, una dosis única de 85mg·kg⁻¹ de aloxano, disuelto en buffer citrato 0,1 M pH 4,5 (Lenzen, 2008), por vía intraperitoneal. Se incluyó a animales con hiperglicemia con valores 126mg·kg⁻¹ (American Diabetes Association, 2020) después de 24h de la inyección con aloxano en los grupos G1 y G2, y con previo ayuno de 12 horas antes de la toma de la muestra.

Administración del extracto hidroetanólico de *Geranium ruizii* Hieron

Del EHE de *Geranium ruizii* Hieron se prepararon soluciones con dosis de 400mg·kg⁻¹ de peso y se administraron por vía oral a través de sonda orogástrica a los especímenes del grupo G2 en tanto que al grupo control G3 se le administró 0,6mL de solución salina fisiológica 0,9%. La dosis empleada en el presente estudio se basó en una dosis intermedia de las empleadas por Aranda *et al.* (2014) con la finalidad de evitar alguna toxicidad.

Medición de la glicemia

Para la medición de las glicemias en los especímenes del grupo tratado con EHE de *Geranium ruizii* Hieron, control positivo y negativo, se realizó una punción en la punta de la cola, presionándose hasta formar una gota de sangre y se colocó en la tira reactiva para glucómetro Accu Chek® Performa Nano, Roche Diabetes Care, Mannheim, Alemania. Las mediciones se realizaron a las 0, 2, 4, 6, 8 y 10 horas en todos especímenes de *Rattus rattus* var. albinus con 12 horas de ayuno.

Análisis estadístico

Se utilizó el Programa SPSS ver 26.0, y se determinó

previamente que los datos presentaban una distribución normal con la prueba de Shapiro-Wilk. Se aplicó la Prueba t de Student para la comparación antes y después del tratamiento en cada grupo y la prueba ANOVA para la comparación de la variación de la glicemia entre los grupos, con prueba Post hoc Games Howell, debido a la no homogeneidad de varianzas (Sauder, 2019) con un nivel de significancia de 0,05.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el comité de Ética de la UCV con expediente CEC-UCV-007-2018. Se consideraron los principios de reducción en el número de especies a utilizar, a través de grupos pequeños y garantizar el menor sufrimiento posible a través del principio del refinamiento, acorde con Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio por el Ministerio de Salud/Instituto Nacional de Salud (2008). Al final del experimento a los animales de los grupos G1 y G2 se les realizó la eutanasia con pentobarbital sódico con sobredosis de 100mg·kg⁻¹ de peso (López *et al.*, 2007).

Resultados

En la Figura 2 se observa que las glicemias de los 5 especímenes de *Rattus rattus* var. albinus del grupo control negativo en el tiempo de 0h (basal) se mantuvo entre 87 y 105mg·dl⁻¹, en tanto que a las 10 horas la glicemia se estableció entre los 91 y 110mg·dl⁻¹, con un aumento significativo de la glicemia promedio de 97,2 ±6,61 a 101,8 ±7,52mg·dl⁻¹ (p=0,005) pero manteniéndose en la normoglicemia.

En la Figura 3 se observa que en el grupo control positivo con hiperglicemia inducida por aloxano se presentan glicemias basales comprendidas entre 213 a 531mg·dl⁻¹ respectivamente, alcanzando al término de las 10 horas valores entre 198 a 568mg·dl⁻¹. Dos especímenes indicados con líneas

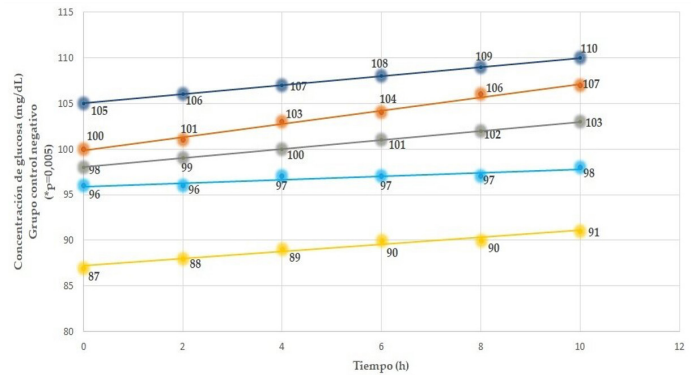


Figura 2. Glicemia en *Rattus rattus* var. albinus del control negativo durante 10 horas.

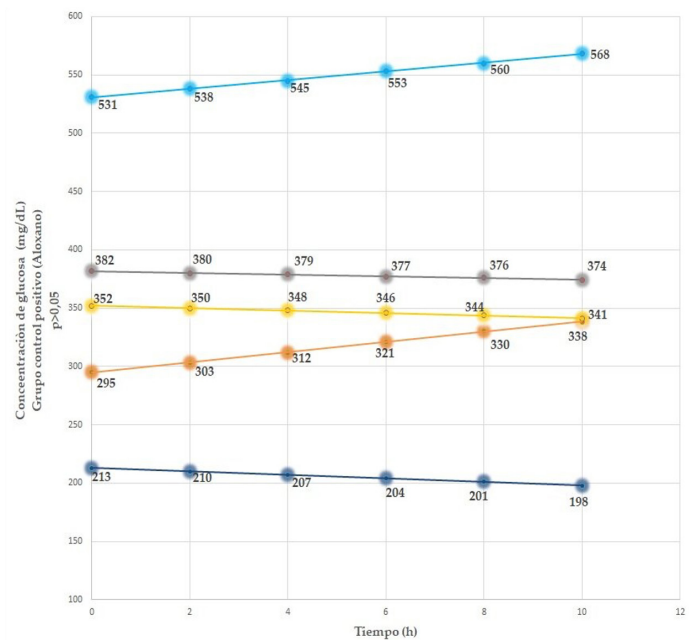


Figura 3. Glicemia en *Rattus rattus* var. albinus del grupo control positivo antes y después de la administración de aloxano, durante 10 horas.

azul claro y naranja aumentaron su glicemia, en tanto que los otros tres representados en las líneas azul oscuro, amarillo y gris presentaron una disminución muy ligera de la glicemia; pero todos en hiperglicemia, no existiendo diferencia entre la glicemia promedio basal del grupo 355 ±118mg·dl⁻¹ con la final 364 ±133mg·dl⁻¹, a través de la prueba t de Student.

En la Figura 4 se observa que en el grupo de *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia y tratado con EHE de *Geranium ruizii* Hieron, las

glicemias basales están entre 204 a 375mg·dl⁻¹, y a las 10h entre 94 a 250mg·dl⁻¹. Tres especímenes representados en líneas de color azul oscuro, azul claro y gris, disminuyen su glicemia en menor grado que los otros dos especímenes representados con línea amarilla y naranja que tienden más a la normoglicemia; sin embargo el promedio basal del grupo se reduce de 304 ±62,2 a 172 ±71,2mg·dl⁻¹ de manera significativa (p=0,023).

En la Figura 5 y Tabla I se observa que la variación de la glicemia después de 10 horas

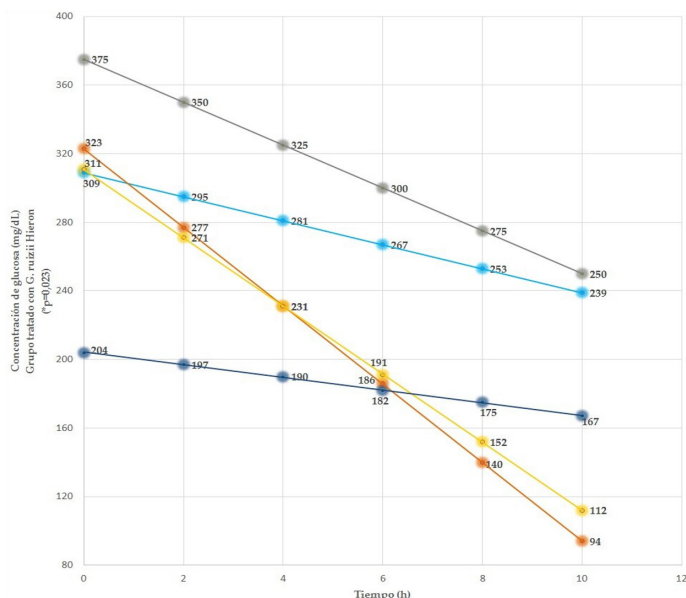


Figura 4. Glicemia en grupo de *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia inducida antes y después del tratamiento con EHE de *G. ruizii* Hieron, durante 10 horas.

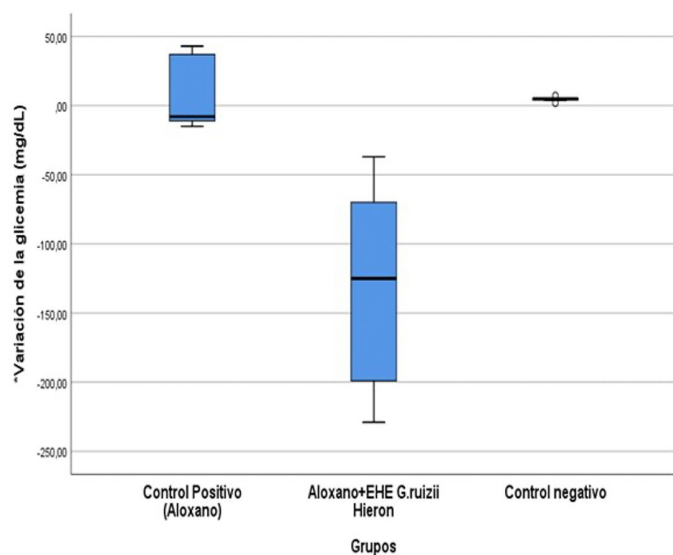


Figura 5. Comparación de la variación de la glicemia en *Rattus rattus* var. albinus de los grupos control negativo, control positivo (aloxano) y tratado con EHE de *G. ruizii* Hieron.

de observación en el grupo de *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia inducida tratado con EHE de *Geranium ruizii* Hieron dista de la variación del grupo control negativo ($-137 \pm 36,6 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$; $p = 0,043$) y del positivo ($-141 \pm 38,7 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$; $p = 0,034$) de manera significativa ($*p < 0,05$) demostrándose el efecto hipoglicemiante con

respecto al control y diferenciarlo de la recuperación de la glicemia a valores normales por los especímenes después de la administración con aloxano.

Discusión

El ligero aumento de la glicemia en el grupo control negativo de la Figura 2 se

explica por el aumento del glucagón durante el ayuno temprano y que establece la activación de la glucogenólisis en el tejido hepático, y la gluconeogénesis durante el ayuno tardío promoviéndose la síntesis de glucosa a partir de ácidos grasos, glicerol, lactato y alanina (Albero *et al.*, 2014; Lieberman y Peet, 2013).

La hiperglicemia en el control positivo de la Figura 3 se debe a que aloxano ocasiona necrosis en las células β productoras de insulina, al generar radicales libres que afectan a enzimas glucolíticas especialmente glicoquinasa, afectando la producción de ATP (Adenosin trifosfato) en dichas células, inhibiéndose de esta manera la secreción de insulina (Radenkovic *et al.*, 2016).

La reducción de la glicemia observada en la Figura 4 en el grupo tratado con el EHE de *Geranium ruizii* Hieron en dosis $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de peso ha sido observado también en el estudio de Herrera *et al.* (2015) con la misma planta pero procedente de Recuay de la Región Ancash aunque evaluado en menor dosis y mayor tiempo de evaluación de la glicemia hasta las 48h. Este efecto probablemente se debe a flavonoides en el género *Geranium*, que podrían presentar un rol insulinomimético en la homeostasis de la glucosa (Herrera *et al.*, 2015) incluso observado en un estudio desarrollado por Gonzales *et al.* (2021) quienes determinaron efecto hipoglicemiante de una dosis de $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ p.c de *Geranium ayavacense* L. en 120 minutos después de una carga de carbohidratos en ratas.

Como se observa en la Figura 4 y Tabla 1, el EHE de *Geranium ruizii* Hieron promueve una marcada actividad hipoglicemiante al finalizar las 10h de observación en los especímenes de *Rattus rattus* var. albinus con diabetes inducida al compararlo con la variación del control positivo tratado con aloxano y la variación del control negativo tratado con solución salina fisiológica, análisis

no incluidos por Aranda (2014), Herrera *et al.* (2015) y por Davila *et al.* (2015) con modelos de evaluación hasta las 24h, 96h y 21 días respectivamente, en los cuáles podría existir un riesgo de recuperación por los especímenes de experimentación y no por el efecto del mismo extracto obtenido de la planta. Según Bell (2015) algún componente del extracto podría reducir la fijación de la insulina a las proteínas plasmáticas dando como resultado una hormona libre lo que permite un aumento de la utilización periférica de la glucosa a nivel del tejido muscular; e inhibe la glucogénesis hepática aumentada en los diabéticos al aumentar la fijación de la insulina a sus receptores.

Así mismo los flavonoides presentes en *Geranium ruizii* Hieron, no solo pueden actuar como eliminadores directos de radicales libres como los generados por aloxano, sino que pueden inducir factores de transcripción como el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) o la caja de horquilla O (conocida como FOXO, del inglés; Forkhead box) relacionados con la protección frente al stress oxidativo (Pallauf *et al.*, 2017). En estudios computacionales y simulación de dinámica molecular se ha encontrado por ejemplo que Kaempferol y acetoneitrilo presentes en *Geranium schiedeanum* pueden activar a NrF2 (Bello y Morales, 2017). NrF2 favorece la expresión génica de glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, tioredoxina y glutarredoxina que intervienen en la protección de la oxidación de las proteínas (Jaganjac *et al.*, 2020). En el caso de FOXO participa en la inducción de otras enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa y catalasa (Boddupalli *et al.*, 2012). Los flavonoides pueden estimular al receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) que estimula la transcripción del gen que codifica el transportador de glucosa-4 (GLUT4), necesario para el ingreso de dicho nutriente

COMPARACIÓN DE LA VARIACIÓN DE LA GLICEMIA ENTRE GRUPOS CONTROL NEGATIVO, GRUPO CONTROL POSITIVO (ALOXANO) Y GRUPO TRATADO CON EHE *Geranium Ruizzii* HERION EN EL MODELO EXPERIMENTAL DE INDUCCIÓN DE DIABETES CON ALOXANO

Grupos Comparados		Diferencia de la variación de la glicemia (mg·dl ⁻¹)		Desviación estándar	Post hoc Games Howell Significancia (p)
G3	vs	G1	-4,6	12,7	0,931
		G2	137	36,6	0,043*
G1		G3	4,6	12,7	0,931
		G2	141	38,7	0,034*
G2		G3	-137	36,6	0,043*
		G1	-141	38,7	0,034*

G1: Grupo control positivo (aloxano); G2: Grupo tratado (Aloxano + EHE *G. ruizii* Hieron); G3: Grupo control negativo (solución salina fisiológica).

en la célula muscular y que podría contribuir en la sensibilidad a la insulina (Sandoval *et al.*, 2009; Scazzocchio, *et al.*, 2011).

Como limitaciones, poco número de unidades de análisis, y no haber utilizado un medicamento comparativo para verificar eficacia. Como fortaleza, se muestra la respuesta individual de cada ejemplar de experimentación, si bien hay efecto hipoglicémico por *G. ruizii* Hieron, esta difiere entre los especímenes, así mismo la observación en el presente diseño experimental de 0 a 10h permite un seguimiento comparativo adecuado frente al grupo control positivo, ya que se ha observado recuperación de la glicemia a valores normales después de 24h de la administración de aloxano como se evidencia en el estudio de Castañeda *et al.* (2008) y que fue similar al tratamiento de la hiperglicemia experimental con extractos de alcaloides de *Geranium ruizii* Hieron en dosis de 250mg·kg⁻¹ y 500mg·kg⁻¹, lo que podría conllevar a conclusiones sesgadas del verdadero efecto de la planta o sus principios, como lo sucedido probablemente en el estudio de Herrera *et al.* (2015) que establecen mejor efecto hipoglicémico a 150mg·dl⁻¹ que a 300mg·dl⁻¹.

Geranium ruizii Hieron en la dosis de 400mg·dl⁻¹ puede ser una opción interesante en el

tratamiento de la diabetes con el uso de tinturas, cápsulas en personas, sin embargo se debe verificar el tiempo de la administración de dichos productos y que podría estar alrededor de las 10 horas en cada toma.

Conclusión

Se concluye que el EHE de *Geranium ruizii* Hieron en dosis de 400m·kg⁻¹ p.c, disminuye la hiperglicemia inducida en *Rattus rattus* var. albinus.

REFERENCIAS

Albero R, Sanz A, Playán J (2004) Metabolismo en el ayuno. *Endocrinología y Nutrición* 51(4): 139-148.

American Diabetes Association (2020) Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(January): S14-S31.

Aranda-Ventura J, Villacrés J, Mego R, Delgado H (2014) Effect of extracts of *Geranium ayavacense* W. (Pasuchaca) on glycemia on rats with experimental diabetes mellitus. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 31(2): 261-266.

Bello M, Morales-González J (2017) Molecular recognition between potential natural inhibitors of the Keap1-Nrf2 complex. *International Journal of Biological Macromolecules* 105: 981-992.

Bell C (2015) Natural Products. Pasuchaca. *Agora Revista Científica* 2(1): 139-141.

Boddupalli S, Mein J, Lakkanna S, James D (2012). Induction of phase 2 antioxidant enzymes by broccoli sulforaphane: perspectives in maintaining the antioxidant activity of vitamins A, C, and E. *Frontiers in Genetics* 3: 1-15.

Bussmann R, Sharon D (2015). *Medicinal plants from the Andes and the Amazon. The magical and medicinal flora of northern Peru*. Trujillo (Perú). Graficart.

Camacho A, Gayosso J, Torres J, Muñoz J, Alarcón E, López R, Barron B (2008). Antioxidant constituents of *Geranium bellum* rose. *J Mex Chem Soc* 52(2): 103-107.

Castañeda B, Castro de la Mata R, Manrique R, Ibañez L, Fujita R, Barnett J, Mendoza E (2008) Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicémico. *Horizonte Médico (Lima)* 8(1): 6-34.

Dávila J, Espino A, Minchan P (2015) Evaluation of the antioxidant and hypoglycemic activity of the aqueous extract of *Geranium ruizii* "pasuchaca" in diabetes mellitus induced in *Rattus rattus* var. Albinus, Cajamarca - 2014. *Perspectiva* 16(18): 191-202.

Doroteo V, Díaz C, Terry C, Rojas R (2013) Compuestos fenólicos y actividad antioxidante in vitro de 6 plantas peruanas. *Rev Soc Quím Perú* 79(1): 13-20 .

Fernández G, Quiñones M, Tolentino J, Chambi Y, Ayme J, Bonilla P (2014). Determinación estructural de compuestos fenólicos del extracto hidroalcohólico de *Geranium rukii* Hieron. *Ciencia y Desarrollo (Tacna)* 18(1): 7-12.

Gonzales L, Chotón M, Chico J (2021) Efecto hipoglicémico de las hojas y flores de *Geranium ayavacense* L. "pasuchaca" sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. albinus. *Dekamu Agropec* 2(1): 15-24.

Gutiérrez M (2016) *Efecto del extracto acuoso del Geranium dielsianum knuth (pasuchaca) en la hiperglicemia inducida experimentalmente con estreptozotocina, en Rattus norvegicus, Arequipa 2016*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional San Agustín, Perú].

Herrera O, Chinchay R, Palomino E, Arango E, Arroyo (2015) Hypoglycemic effect of *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) ethanolic extract on alloxan-induced hyperglycemia in rats. *Anales de la Facultad de Medicina* 76(2): 117-122.

Instituto Nacional de Estadística e Informática (2020) *Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles*. Lima. INEI.

Jaganjac M, Milkovic L, Sunjic SB, Zarkovic, N (2020) The nrf2, thioredoxin, and glutathione system in tumorigenesis and anticancer therapies. *Antioxidants* 9(11): 1-41.

Lenzen S (2008) The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51: 216-226.

Lieberman M, Peet A (2013) *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 4a ed. Madrid. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins.

López Y, Sifontes S, Infante J, Díaz D, Obaya M, Álvarez E, Sosa E, Hernández T, Pérez V, Valdés Y, García I, Torres V, Parajón E, Ponce A, González N, Argamasilla M (2005) Evaluación de la toxicidad por dosis única de la vacuna antidiabética-antitetánica en ratas Sprague-Dawley. *VacciMonitor* 14(2): 1-6.

Mendoza K, Márquez R, Donado A, Echenique O, Mendoza D, Pérez M (2005) Fundamentos biomoleculares de la diabetes mellitus. *Duazary* 2(2): 135-142.

Ministerio de Salud/Instituto Nacional de Salud (2008) *Guía y cuidado de animales de laboratorio: Ratón*. Lima. Gráfica Técnica.

Mohamed A (2016) Molecular and Immunological Mechanisms of B-Cell Death in Type 1 Diabetes Mellitus. *Research Journal of Biology* 4(2): 10-16.

Pallauf K, Duckstein N, Hasler M, Klotz LO, Rimbach G (2017) Flavonoids as Putative Inducers

- of the Transcription Factors Nrf2, FoxO, and PPAR γ . *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017: 4397340.
- Radenkovic M, Stojanovic M, Prostran M (2016) Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods* 78(1): 13–31.
- Saini V (2010) Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 1(3): 68–75.
- Sandoval A, Manzur F, Gómez D, Gómez C (2009) Receptores nucleares y metabolismo de lípidos: implicaciones cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol* 16(1): 29–34.
- Sauder DC, DeMars CE (2019) An Updated Recommendation for Multiple Comparisons. *Adv Methods Pract Psychol Sci* 2(1): 26–44.
- Scazzocchio B, Vari R, Filesi C, D'Archivio M, Santangelo C, Giovannini C, Lacovelli A, Silecchia G, Li Voltti G, Galvano F, Masella R (2011) Cyanidin-3-O-b-Glucoside and Protocatechuic Acid Exert Insulin-Like Effects by Upregulating PPAR γ Activity in Human Omental Adipocytes. *Diabetes* 60(9): 2234–2244.