

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFEECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE
LA HOJA DE *Juglans regia* (NOGAL) SOBRE LA
GLICEMIA EN *Rattus rattus var. albinus* CON
HIPERGLICEMIA INDUCIDA POR ALOXANO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO
ACADÉMICO DE BACHILLER EN FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

AUTOR:

**RUIZ SANCHEZ, MANUEL GONZALO
ORCID: 0000-0003-3949-360X**

ASESOR

**VASQUEZ CORALES, EDISON
ORCID: 0000-0001-9059-6394**

**TRUJILLO – PERÚ
2020**

**EFFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE
LA HOJA DE *Juglans regia* (NOGAL) SOBRE LA
GLICEMIA EN *Rattus rattus var. albinus* CON
HIPERGLICEMIA INDUCIDA POR ALOXANO**

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Ruíz Sánchez, Manuel Gonzalo
ORCID: 0000-0003-3949-360X
Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Bachiller en Farmacia y
Bioquímica, Trujillo, Perú

ASESOR

Vásquez Corales, Edison
ORCID: 0000-000 1-9059-6394
Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Facultad de Ciencias de
la Salud. Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica. Chimbote,
Perú.

JURADO

Díaz Ortega, Jorge Luis
ORCID: 0000-0002-6154-8913

Ramirez Romero, Teodoro Walter
ORCID: 0000-0002-2809 –709X

Rodas Trujillo, Karem Justhin
ORCID: 0000-0002-8873-8725

FIRMA DE JURADO Y ASESOR

Dr. Jorge Luis Días Ortega
Presidente

Mgtr. Teodoro Walter, Ramirez Romero
Miembro

Mgtr. Karem Justhin, Rodas Trujillo
Miembro

Dr. Edison, Vasquez Corales
Docente tutor investigador

AGRADECIMIENTO

A Dios, quien me ilumino y guio en la vida universitaria para lograr alcanzar mis objetivos propuestos, asi mismo, por la fortaleza espiritual que en los momentos de dificultad y debilidad me apoyó, y puso en mi camino a personas increíbles que me motivarón a seguir en este camino de la vida.

A mis padres, que desde un inicio me guiarón con valores de respeto, perseverancia, humildad, honradez, etc. para el desarrollo de mis capacidades y guiarme por el camino del bien, y ser el pilar fundamental durante mi vida universitaria.

DEDICATORIA

A mis padres, por el apoyo incondicional durante estos años de estudio y apoyar a mi formación profesional.

A mi hermana, por el apoyo moral y la motivación para seguir adelante a pesar de las dificultades que se presentan durante el camino.

A todas las personas que me brindaron su apoyo constante para mejorar a bien con sus consejos, enseñanzas, y experiencias, pues gracias a ello logre culminar el presente trabajo de investigación.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó con el objetivo de determinar el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans regia* (Nogal) con hiperglicemia inducida con aloxano en *Rattus rattus var. albinus*. La metodología utilizada fue de tipo experimental, nivel explicativo y de enfoque cuantitativo. La técnica utilizada fue una guía de registro de datos de los 4 grupos. Se trabajó con 20 especímenes hembras dividido en 4 grupos; donde cada grupo estuvo conformado por 5 especímenes: negativo, positivo, experimental 1 y experimental 2, y se administró aloxano a dosis de 100 mg/kg p.v. al grupo positivo, grupo experimental I y II. Asimismo, se le administró extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* (nogal) mediante una sonda orogastrica a dosis de 200mg/kg pc y 400 mg/kg pc a los grupos experimental I y II. La glicemia basal se tomo el dia 1, con los valores promedio siguientes 107 ± 8.98 ; 109 ± 7.43 ; 111 ± 5.7 y 107 ± 6.20 , y luego de la administración del extracto hidroalcohólico se obtuvo los siguientes resultados 99 ± 6.57 ; 118 ± 11.80 ; 421 ± 55.37 y 397 ± 122.32 respectivamente. Se concluye que a dosis de 400 mg/kg tiene un mayor efecto hipoglucemiante que a dosis de 200 mg/kg pc a los 7 y 14 días.

Palabras claves: Extracto hidroalcohólico, *Juglans regia*, hiperglicemia, Nogal.

ABSTRACT

The present research work was carried out with the objective of determining the effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Juglans regia* (Walnut) with hyperglycemia induced with alloxane in *Rattus rattus* var. *albinus*. The methodology used was experimental, explanatory level and quantitative approach. The technique used was a data registration guide for the 4 groups. And we worked with 20 female specimens divided into 4 groups; where each group was made up of 5 specimens: negative, positive, experimental 1 and experimental 2, and alloxane was administered at a dose of 100 mg / kg b.w. to the positive group, experimental group I and II. Likewise, the hydroalcoholic extract of *Juglans regia* (walnut) was administered by an orogastric tube at doses of 200 mg / kg bw and 400 mg / kg bw to experimental groups I and II. The basal glycemia was taken on day 1, with the following average values 107 ± 8.98 ; 109 ± 7.43 ; 111 ± 5.7 and 107 ± 6.20 , and after the administration of the hydroalcoholic extract the following results were obtained 99 ± 6.57 ; 118 ± 11.80 ; 421 ± 55.37 and 397 ± 122.32 respectively. It is concluded that a dose of 400 mg / kg has a greater hypoglycemic effect than a dose of 200 mg / kg bw at 7 and 14 days.

Key words: Hydroalcoholic extract, *Juglans regia*, hyperglycemia, Walnut.

CONTENIDO

| | |
|--|------|
| EQUIPO DE TRABAJO..... | iii |
| FIRMA DE JURADO Y ASESOR..... | iv |
| AGRADECIMIENTO | v |
| DEDICATORIA | vi |
| RESUMEN..... | vii |
| ABSTRACT..... | viii |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. REVISIÓN DE LA LITERATURA | 6 |
| 2.1.Antecedentes | 6 |
| 2.2.Bases teóricas:..... | 9 |
| III. HIPOTESIS..... | 14 |
| IV. METODOLOGÍA | 15 |
| 4.1.Diseño de la investigación..... | 15 |
| 4.2.Población y muestra | 17 |
| 4.3.Definición y operacionalización de las variables y los indicadores. | 19 |
| 4.4.Técnicas e instrumentos | 20 |
| 4.5.Plan de análisis. | 23 |
| 4.6.Matriz de consistencia. | 24 |
| 4.7.Consideraciones éticas | 25 |
| V. RESULTADOS..... | 26 |
| VI. CONCLUSIONES | 31 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 32 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Juglans regia</i> (Nogal) a dosis de 200 mg/kg pc y 400 mg/kg pc y valores promedio y desviación estándar de glucosa basal, post inducción, al día 7 y al día 14 de inducido el tratamiento..... | 26 |
| Tabla 2: Comparación de las variaciones de la glicemia de los grupos tratados con extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Juglans regia</i> (Nogal) a dosis de 200 mg/kg pc y 400 mg/kg pc luego de 14 días en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglicemia inducida con aloxano..... | 27 |

I. INTRODUCCIÓN

La etnobotánica, viene a ser la interrelación entre las personas y el uso de las plantas del medio en que vivimos. Es por eso que nuestra naturaleza es interdisciplinaria porque abarca la botánica, química, medicina, la farmacología, toxicología, etc. por lo que su estudio implica un amplio rango de enfoques de investigación y sus principales usos también serán diferentes por consiguiente ⁽¹⁾. Así mismo el estudio de las plantas medicinales tiene que ver con la cultura de las personas que lo usan en forma tradicional y logran ver resultados positivos pero donde no se conoce exactamente su mecanismo de acción es por ello que la relación hombre – planta viene desde la historia dando buenos resultados en cuanto a su uso en lo cual interviene diversos medios entre ellos el físico, social y las cualidades inherentes de la planta como tal ⁽²⁾.

Ahora veamos lo es la fitoterapia como una alternativa para prevenir, curar enfermedades de forma complementaria al tratamiento farmacológico; como consecuencia del desarrollo de medicamentos sintéticos que muchas veces son perjudiciales para la salud que en vez de mejorar empeoran la calidad de vida del paciente, por lo que ahora se viene investigando principalmente a los vegetales que se han demostrado que presentan efectos positivos frente a una enfermedad que en cierta forma una planta o vegetal presenta numerosos principios activos que muchos son desconocidos aun en el tratamiento complementario en pacientes que reciben algún tipo de preparado de estas plantas los cuales en un futuro se tendrá un gran valor terapéutico en la población ⁽³⁾.

En Chile, se les conoce como “fitofármacos”, dado que son un producto farmacológicamente activo. Por lo tanto, se les exige demostrar su calidad, seguridad y eficacia⁽⁴⁾.

En cierto, que vivimos en un país con una biodiversidad variada que muchos de otros países carecen de los números climas con los que contamos en nuestra región es por ello que tenemos una diversidad de plantas medicinales que muchas de ellas aun no se han estudiado y que son un gran potencial para incentivar la investigación y lograr más avances científicos en nuestra sociedad. Así mismo, muchos expertos del mercado financiero mencionan que China cuenta con 5,000 variedades de plantas y a las cuales lo exportan obteniendo una jugosa ganancia de US\$ 800 millones al año, mientras que Perú tiene 40,000 variedades y solo exporta el valor de US\$ 10 millones al año, entonces es necesario aprovechar la flora de nuestro país⁽⁵⁾.

Una de las enfermedades crónicas de hoy en día es la diabetes la cual se produce porque el páncreas no produce la suficiente insulina necesaria para el organismo. La diabetes de tipo 2 es cuando hay una utilización ineficaz de la insulina que el cuerpo produce. Este tipo de diabetes tipo 2 representa la mayor parte de casos en el mundo y se debe en su mayor parte a un peso corporal excesivo y la falta de actividad física que se debe realizar cada día ⁽⁶⁾.

La hiperglucemia es el aumento de glucosa sobre los niveles normales en sangre⁽⁷⁾.

En relación al conocimiento de la Diabetes mellitus en medicina humana y veterinaria ha sido posible mediante el uso de animales modelo, como roedores y caninos; mediante la destrucción selectiva experimental de las células beta de los islotes pancreáticos provocado por varios agentes; aloxano es uno de los principales

sustancias químicas utilizadas en este tipo de estudios de laboratorio por destruir de forma específica las células beta ⁽⁸⁾.

La nuez es el fruto del nogal (*Juglans regia*). Y pertenece a la familia de las juglandáceas la cual contiene unas 59 especies de árboles, todos ellos con hojas pinnadas ⁽⁹⁾.

El Nogal es un árbol oriundo de Europa que crece espontáneamente en la parte sur del mismo continente, pero también su cultivo en otras partes del mundo como en nuestro país su cultivo se da en la parte sierra del Perú donde el clima es apropiado para este tipo de árbol el cual necesita para sobrevivir, el nogal puede llegar a medir hasta los 30 metros de altura, del cual se puede utilizar sus hojas y sus frutos; los cuales presentan en su interior una nuez que son muy nutritivas, y de las hojas se pueden elaborar preparados caseros para dolencias de las personas de la comunidad, su cosecha de sus frutos es principalmente en otoño ⁽¹⁰⁾.

El cultivo del nogal (*Juglans regia*) en Perú se siembra y cosecha en las zonas de la sierra central y sur del Perú que estén entre los 2700 msnm. a 3200 msnm. En su mayor parte en la sierra centro - sur y sierra sur del Perú ⁽¹¹⁾. El fruto del nogal presenta entre 4 cm a 5 cm de longitud, de forma entre globular oval y cáscara cárpica lisa ⁽¹²⁾.

El 90% de las grasas que contiene el nogal son insaturadas, en su mayor parte también poliinsaturadas. Conteniendo ácidos grasos esenciales para el cuerpo como el omega 3 el cual logra reducir los niveles de colesterol del organismo, así mismo, cuenta con omega 6 el cual logra reducir el riesgo de padecer arterioesclerosis en edad avanzada y además, de mejorar la circulación sanguínea. Así mismo, los frutos

de nogal pueden consumirse directamente en forma de nuez la cual ayuda a reducir los niveles de glucosa en personas diabeticas y en hipertensas mucho mejor ⁽¹³⁾.

De otro lado, el aloxano es utilizado en las investigaciones experimentales para inducir a diabetes a los animales de experimentación generando la necrosis de las celulas beta del higado y asi incrementar los niveles de glucosa en sangre en *Rattus rattus*. Por otro lado, se ha demostrado que el aloxano induce a la produccion de peroxido de hidrogeno y en pocas cantidades radicales libres ⁽¹⁴⁾.

Visto lo anterior, la presente investigación tiene como fin contribuir a la ciencia mediante la utilización de plantas de nuestro entorno social que muchas veces son desconocidas por la prolación que se usan para curar, prevenir, tratar, alguna enfermedad.

El uso terapéutico de plantas medicinales, como sustitutas de las medicinas farmacéuticas, se aplica desde la antigüedad para curar o aliviar las enfermedades. Para el caso de las poblaciones rurales, el acceso a los medicamentos farmacológicos se torna restringido por múltiples razones, como el traslado a una farmacia, los costos altos, los aspectos culturales, el difícil acceso a centros de salud, entre otros, optando siempre por la medicina herbaria que está a su alcance ⁽²⁾.

La incorporación de las plantas medicinales en la Atención Primaria de Salud (APS), constituye un gran desafío. Según la OMS, el uso de las plantas medicinales constituye una terapia más natural, más inocua, efectiva, de un costo racional y asequible a las poblaciones. Para establecer el uso seguro y eficaz es necesaria la correcta identificación taxonómica de las especies y el origen de las mismas ⁽⁵⁾.

Por lo expuesto se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál será el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans regia* (nogal) sobre la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida por aloxano?

Objetivo General

- Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans regia* (nogal) sobre la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida por aloxano.

Objetivos específicos

- Evaluar la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglicemia inducida antes y después de administrar el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans regia* (nogal) a diferentes dosis.
- Comparar el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans regia* (nogal) a 200 mg/kg y 400 mg/kg sobre la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglicemia inducida por aloxano.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes

Azad F, et al ⁽¹⁵⁾ en el año 2006 Irán, en su investigación determinaron la actividad hipoglucémica del extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* en ratas normales y diabéticas *Ratas wistar* en dos grupos normales y diabéticos (inducidos en dosis de 60 mg/kg; pc de estreptozotocina). La metodología fue experimental, cuantitativa, longitudinal. Los grupos se subdividieron en grupos de 6 que recibieron extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* hojas por vía oral. Donde el extracto se administró 48 horas después de la inyección de estreptozotocina. La glucosa en sangre se determinó en un intervalo de 24 horas usando un glucómetro (One touch). El extracto hidroalcohólico de hojas de *Juglans regia* se administró en dosis de 125, 250, 500, 1000 mg / kg dos veces al día disminuyendo significativamente el nivel de glucosa en sangre, 24 horas después de la primera administración del extracto y estos los efectos fueron persistentes durante 72, 48, 24 horas respectivamente. Concluyendo que el extracto de hojas de *Juglans regia* tiene efectos hipoglucemiantes significativos en el ratas diabeticas, pero no tiene efecto en ratas normales.

Madani H, et al. ⁽¹⁰⁾ en el año 2009 Irán, en el estudio se investigaron el efecto preventivo del extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* sobre la actividad de AST y ALT en ratas diabéticas inducidas por aloxano. La metodología usada fue de tipo experimental, cuantitativo. Se tuvo 18 ratas *Wistar blancas* machos, con pesos corporales de 180 a 220 g a los cuales se asignaron al azar en tres grupos con seis ratas por grupo: control no diabético; control diabético y diabético tratadas con

extracto hidroalcohólico de hojas de *Juglans regia*). Para inducir la diabetes, se administró aloxano en dosis única 120 mg/kg pc, por vía intraperitoneal. Al inicio y al final de las 2 y 6 semanas del período experimental, las ratas se mantuvieron en ayunas durante 8 h, y luego se recogieron muestras de sangre en ayunas en tubos heparinados. Los resultados indican una diferencia significativa en el nivel de AST y ALT en el grupo diabético en comparación con los otros grupos ($P < 0.05$). Concluyendo que estos resultados muestran que el extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* hojas puede ayudar la prevención de la diabetes.

Jelodar G, et al.⁽¹⁶⁾ En el año 2007 en el estudio que desarrollaron determinaron el efecto hipoglucémico de la hoja de nuez (*Juglans regia* L.). El tipo de investigación fue experimental, longitudinal donde se indujo a 20 ratas *Sprague Dawley* adultas y los animales se dividieron en cuatro grupos; tres de ellos recibieron una dieta completa, el cuarto grupo diabético no tratado (control positivo) y un grupo no diabético (control negativo) recibieron una dieta estándar. Los resultados de este estudio indican que solo la hoja de nogal pudo reducir significativamente la glucosa en sangre en comparación con el grupo diabético no tratado (9.029 v. 14.358 mmol / l) ($P < 0.05$). Los resultados de este estudio indicaron que solo la hoja de nogal pudo reducir significativamente la glucosa en sangre en comparación con el grupo diabético no tratado (9.029 v. 14.358 mmol / l) ($P < 0.05$).

Asgary, et al. ⁽¹⁷⁾ en su investigación evaluarón el efecto antidiabético del extracto etanólico de la hoja de nuez. 24 Wistar macho se dividieron en cuatro grupos: ratas no diabéticas, ratas diabéticas inducidas por aloxan sin tratamiento, ratas diabéticas

inducidas por aloxano tratadas con extractos etanólicos de *Juglans regia* (200 mg / kg), y ratas diabéticas inducidas por aloxano con glibenclamida (0,6 mg / kg). La glicemia en ayunas disminuyó significativamente en ratas diabéticas tratadas con *J. regia* y ratas diabéticas tratadas con glibenclamida. El nivel de insulina aumentó y la hemoglobina glicosilada disminuyó significativamente en los grupos diabéticos que recibieron glibenclamida o *J. regia* en comparación con el grupo diabético sin tratamiento. El estudio histológico reveló que el tamaño de los islotes de Langerhans aumentaba en consecuencia en comparación con las ratas diabéticas sin tratamiento. Los efectos de la administración de glibenclamida o extracto de *J. regia* en todos los parámetros discutidos anteriormente no mostraron diferencias, y ambos tendieron a llevar los valores a valores casi normales. Sus resultados muestran que el extracto etanólico de las hojas de *J. regia* tiene un efecto antidiabético dramático en ratas inducidas por diabetes.

Davila ⁽¹⁸⁾ en el año 2015 tuvo como propósito investigar el efecto antidiabético de las hojas de *J. regia* en un modelo animal inducido por diabetes tipo 1. Se seleccionaron cuatro grupos de animales. Los animales del grupo I fueron alimentados con una dieta normal. Los animales de los grupos II, III y IV recibieron estreptozotocina. La técnica utilizada para determinar la glicemia en sangre fue a través de la vena caudal previo ayuno de 12 horas. Los animales de los grupos III y IV se trataron con extracto de hoja de *J. regia* 200 y 400 mg / kg de peso corporal durante 28 días. Se concluye que el extracto de hoja de *J. regia* puede usarse potencialmente para controlar la diabetes tipo 1.

2.2. Bases teóricas:

***Juglans regia* (nogal)**

El nogal europeo (*Juglans regia*), es un árbol de copa bastante ancha, y tiene una forma globular y abombada. Alcanza hasta más de 25 metros de altura, su tronco se ramifica a escasa distancia del suelo en numerosas ramas bastante fuertes arqueadas hacia arriba, También su ramificación de numerosas más pequeñas con apariencia retorcida y curvada. Cuando la planta esta en su juventud su corteza es lisa y gris, mientras que en la adultez se vuelve estriada y surcada, marrón a gris claro. Sus brotes brillantes y yemas rechonchas, muy anchas, marrones oscuras o casi negruzcas. Las hojas del nogal son opuestas, pinnadas, longitud de 20 a 45 cm; 5 a 9 pares de folíolos de hasta 15 cm de diámetro, elíptico lanceolados, peciolados; siendo los folíolos del ápice los mayores mientras que los demás presentan decrecimiento en su tamaño hacia la base y por lo general son brillantes, enteros o sólo nítidamente dentados ⁽¹⁹⁾.

Componentes activos

En las hojas encontramos derivados naftoquinónicos como la juglona (5 – hidroxinaftoquinona), hidrojaglona y sus glucósidos, plumbagina. En hojas secas o viejas solo se encuentran pocas cantidades de dichos componentes. Sin embargo en las hojas encontramos flavonoides, principalmente en el quercetol y kenferol, y los derivados de los mismos; ácidos fenólicos (p - OH-benzoico, p-cumárico, caféico, vainílico, clorogénico, etc.); además poca concentración de aceite esencial⁽²⁰⁾.

Taxonomía de *Juglans regia*

Nombre científico: *Juglans regia* L, Familia: Juglandaceae , Nombre común: Nogal, noguera, Origen: Europa del este y en Asia específicamente en Persia, Forma biológica: Árbol de 15 a 30 metros de altura, de 1 a 1.5 m de diámetro normal, caducifolio, Fenología: Los meses cuando florece es entre marzo a mayo⁽²¹⁾. La maduración de los frutos es en los meses de septiembre a noviembre.

***Juglans regia* (nogal)**

Nombre científico: *Juglans regia*

Reino: Plantae

Orden: Fagales

Familia: Juglandaceae

Genero: Juglans

Especie: *Juglans regia* L.

Hojas

Las hojas son colectadas en época de floración y antes de que aparezca el fruto, y debe ser recolectada en la mañana para aprovechar en gran parte todos sus principios activos con lo que cuenta. Otoño y principios del invierno ⁽²²⁾.

Hipoglucemia

Segun la OMS define la hipoglucemia (bajo nivel de "azúcar" en sangre) como una concentración sanguínea de glucosa inferior 70 mg/dl ⁽²³⁾.

Extracto

Producto sólido o espeso obtenido por evaporación de un zumo o de una disolución de sustancias vegetales o animales. Extracto acuoso, alcohólico, etéreo ⁽²⁴⁾.

Planta medicinal

Pertenece a la medicina desde los inicios de la civilización. Este concepto, está vinculado al latim de medicina la cual permite: prevenir, curar, aliviar las enfermedades de los humanos. Las plantas medicinales son todas aquellas que se emplean en el tratamiento de alguna afección producida. Las partes o extractos de la planta son utilizados para la elaboración de cremas, infusiones, comprimidos, ungentos y otras presentaciones. Hay miles de plantas que por sus características y sus propiedades, ya han pasado a ser llamadas plantas medicinales porque contribuyen a mejorar la salud ⁽²⁵⁾.

Propiedades terapéuticas

Hojas: tienen propiedades antitumorales gracias a su compuesto químico llamado juglona el cual puede disminuir el riesgo de cáncer, así mismo, las nueces proporcionan un alto contenido de vitamina E en forma de gamma-tocoferol el cual ayuda en la salud cardiovascular especialmente de los varones. Incluso popularmente se conoce algunas otras propiedades como propiedades para enfermedades del útero, vejiga, inflamaciones de los ovarios, angina de pecho, dermatosis, entre otras más ⁽²⁶⁾.

Toxicidad

No se han demostrado aun algun tipo de toxicidad a lo largo del tiempo. Son raros los casos en los que se ha encontrado dermatitis de contacto en humanos que son sensibles a juglona que posee el nogal ⁽²⁷⁾.

Fisiología del páncreas

El páncreas es un organoexocrino que se encarga de sintetizar, almacenar y liberar enzimas que se encuentran en el estomago. En el cual se puede distinguir dos tipos de tejido: Exocrino y endocrino, la parte endocrina constituye el 1 a 2 % del páncreas adulto donde encontraremos los islotes de Langerhans la cual esta constituida por dos tipos de células: las células alfa secretan glucagón, mientras que las células beta producen y secretan insulina en un 60 a 75 % , finalmente las células delta producen somatostatina ⁽²⁸⁾.

Fisiopatología de la diabetes:

La diabetes mellitus (DM) es asociada usualmente al metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos, y los aminoácidos producidos por el desbalance que se tiene de la velocidad y de los requerimientos de insulina en ser humano ⁽²⁹⁾.

Diabetes mellitus tipo 1

Este tipo es usualmente una enfermedad crónica la cual se caracteriza por el déficit de insulina la cual causa una pérdida de las células beta en el páncreas y generando así un aumento de la glucemia ⁽³⁰⁾.

Diabetes mellitus tipo 2

En este caso las células beta del páncreas producen una cantidad normal de insulina, pero no ejerce una acción de gran manera dentro de los tejidos. Entonces se incrementará el riesgo de enfermedad cardiovascular a nivel de micro y macro vascular ⁽³¹⁾.

Aloxano

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, que son las responsables de la destrucción de las células beta. Y la segunda teoría de la formación de radicales de oxígeno que desempeñan una función significativa en la acción diabetogénica de esta sustancia ⁽³²⁾.

Diabetes inducida por aloxano

El aloxano es un análogo tóxico de la glucosa que se almacena principalmente en las células beta del páncreas en el GLUT2. La oxidación del ácido dialúrico produce radicales libres lo cual se convierten en un súper oxido, peróxidos de hidrógenos y en su producto final en una reacción catalizada por hierro que serían los radicales hidroxilo, entonces estos son los encargados de dañar a las células beta, quienes en su estado que se encontraran tendrán una menor capacidad antioxidante, lo que produce la diabetes inducida por un tóxico como lo es el aloxano que es dependiente de insulina ⁽³³⁾.

III. HIPOTESIS

Hipótesis alternativa (Hi):

- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Juglans regia* (nogal) si tiene efecto sobre la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperclucemia inducida por aloxano.

Hipótesis Nula (Ho):

- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Juglans regia* (nogal) no tiene efecto sobre la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglicemia inducida por aloxano.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación

El presente trabajo de investigación corresponde al tipo experimental, de nivel explicativo, enfoque cuantitativo y corte longitudinal.

Donde el esquema de la investigación es:

| | | |
|---------|---------|----|
| G1..... | X1..... | O1 |
| G2..... | X2..... | O2 |
| G3..... | X3..... | O3 |
| G4..... | X4..... | O4 |

Donde:

G1: El grupo negativo

G2: El grupo positivo

G3: El grupo experimental I

G4: El grupo experimental II

X1: Agua ad libitum

X2: Agua ad libitum + Aloxano

X3: Agua ad libitum + Aloxano + Extracto hidroalcohólico 200 mg/kg pc

X4: Agua ad libitum + Aloxano + Extracto hidroalcohólico 400 mg/kg pc

Para lo cual se formarán los siguientes grupos:

Grupo Blanco o negativo:

Conformado por 5 espécimenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* con un peso entre 90g a 100g, a las cuales solo se le administró alimento balanceado y agua a libre demanda. Se les tomo la glicemia en ayunas con un glucómetro accu-chek performance, tiras reactivas accu- chek performance, se les midio la glicemia a las (8:00 am – 10:00 am) el día 1,7 y 14 de experimentación.

Grupo Control o positivo:

Conformado por 5 especímenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* con un peso entre 90g a 100g, a las cuales solo se les administró alimento balanceado y agua a libre demanda; se les administró 0.5 mg/ kg de aloxano a cada animal por dos veces para obtener el efecto de hiperglicemia, de los cuales se les midió la glicemia en ayunas (8:00 am – 9:00 am) con un glucómetro marca acu-check performance con sus respectivas tiras reactivas, se pinchó la cola del animal y se obtuvo una gota de muestra de sangre durante los días de experimentación además se les sondeó 0.5 ml de agua destilada.

Grupo experimental 1:

Conformado por 5 especímenes de *Rattus rattus var. albinus* con un peso que variaron de 90 a 100g, se indujo a hiperglicemia utilizando como agente diabetogénico aloxano con dosis de 0.5 mg/kg de peso, y se les administró el extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* (nogal) a dosis de 200 mg/kg por 1, 7 y 14 días, a los cuales se les dio alimento balanceado y agua a libre demanda, además se midió la glicemia en ayunas (8: 00 am – 9:00 am), con un glucómetro marca acu-check performance con sus respectivas tiras reactivas, se pinchó la cola del animal y se obtuvo una gota de muestra de sangre para determinar su nivel de glicemia.

Grupo Experimental 2:

Conformado por 5 especímenes de *Rattus rattus var. albinus* con un peso que variaron de 90 a 100g, se indujo a hiperglicemia utilizando como agente diabetogenico aloxano con dosis de 0.5 mg/kg pc por dos veces, y se les administó el extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* (nogal) a dosis de 400 mg/kg por 1,7 y 14 días, a los cuales se les dió alimento balanceado y agua a libre demanda, además se midió la glicemia en ayunas (8: 00 am – 9:00 am), con un glucómetro marca acucheck performance con sus respectivas tiras reactivas, y se pinchó la cola del animal y se obtuvo un gota de muestra de sangre para medir su glicemia.

4.2. Población y muestra

Población biológica

Estuvo conformada por 20 espécimenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* hembras de 2 a 3 meses teniendo un peso promedio entre 90 y 100 g adquiridas en el bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo.

Muestra biológica:

Estuvo conformado por 20 espécimenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* hembras que fueron adquiridas del Instituto Nacional de Salud Lima con todos los requisitos de bioseguridad en el manejo de animales de experimentación.

Población vegetal

Estuvo conformada por la especie vegetal *Juglans regia* (Nogal) cultivada en la Provincia de San Marcos – Cajamarca.

Muestra vegetal

Estuvo conformada por 500 mg las hojas de *Juglans regia* (Nogal) en el caserío de Montesorco distrito Pedro Galvez – Cajamarca.

Criterios de inclusión:

- Hojas de *Juglans regia* (Nogal) enteras y que se encuentren en muy buen estado.
- Hojas de *Juglans regia* (Nogal) que tengan un tamaño homogéneo.

Criterios de exclusión:

- Hojas de *Juglans regia* (Nogal) dañadas y que se encuentren en mal estado.
- Hojas de *Juglans regia* (Nogal) que se encuentren en mal estado.

Inducción de hiperglicemia experimental con Aloxano

Se indujo aloxano a dosis de 100mg/kg pc para producir hiperglicemia en las ratas de estudio.

4.3. Definición y operacionalización de las variables y los indicadores.

| Variable | Definición conceptual | Definición Operacional | Indicadores | Escala de medicion |
|--|---|---|--|----------------------|
| Independiente: Extracto hidroalcohólico de la hoja de <i>Juglans regia</i> (Nogal). | Es el conjunto de componentes químicos que encontramos presente en las hojas de <i>Juglans regia</i> (Nogal) y que fue extraído a base de agua y alcohol. | Se obtuvo por la técnica de maceración el extracto de hojas secas de <i>Juglans regia</i> (Nogal) | Dosis: 200 mg/kg pc y 400 mg/kg pc. | Cuantitativa nominal |
| Dependiente: Efecto hipoglucemiente | Efecto que se logra al disminuir los niveles de glucosa, cuando se encuentran sobre los valores normales por daño hepático con aloxano. | Se cuantificó midiendo los niveles de glucemia en ayunas, sacando sangre de la cola del animal y se midió con el glucómetro acu-checkk performance. | Glicemia en sangre en ayunas expresada en mg/dl. | Cuantitativa razón |

4.4. Técnicas e instrumentos

Las técnicas que se utilizaron fueron:

Recolección

Se recolectó las hojas en el mes de febrero del 2018 teniendo un promedio de 500 mg hojas en el caserío de Montesorco, provincia de San Marcos, departamento de Cajamarca, las hojas se recolectaron de la parte aérea de la planta con el propósito de preservar la especie vegetal.

La selección

Con la muestra recolectada se procedió a seleccionarlas con el fin de seleccionar las hojas que presenten alguna deformación.

Secado

El punto exacto del secado se determinó según la fractura de las partes vegetales. Las hojas secadas finalmente se trituraron y pasaron por un tamiz con poros de 0,2 mm⁽³³⁾.

Molienda

Se realizó mediante la molienda en un mortero hasta tamaño de partícula adecuado y el material se almacenó adecuadamente en frasco de color ámbar para preservar los principios activos así como evitar la luz directa, humedad hasta su utilización.

Preparación del extracto de *Juglans regia*

Todo el material vegetal recolectado, secado y triturado, de forma independiente fue colocado en un vaso de precipitación. Se mezcló 100 g de material vegetal con 700 ml de alcohol y 300 ml de agua destilada (proporción 1:3) y se dejó macerar por 7 días para lograr extraer los principios activos ⁽³⁴⁾ de las hojas de Nogal. Finalmente se filtró el preparado utilizando papel filtro, embudo, un matraz que permitió la succión y extrajo todos los principios activos, por último el preparado extraído se dejó evaporar por 2 días al aire libre, con la ayuda de un ventilador para lograr más rápido el secado y se evapora el alcohol. Luego de los dos días que se obtuvo el extracto en forma de cristales que fue recogido en un frasco ámbar para lograr su conservación del mismo que fue refrigerado en la parte inferior de la refrigeradora.

Procedimiento para determinar la concentración del extracto

Se pesó 0.200 mg y 0.400 mg del extracto en una cápsula previamente tarada correctamente esterilizada y luego se disolvió en 20 ml de agua destilada para la administración al grupo experimental I, II respectivamente.

Proceso de aclimatación de los especímenes

Después de adquirir los especímenes se realizó la aclimatación que fueron 5 días, se colocó en 4 jaulas en grupo de 5 especímenes bajo las mismas condiciones ambientales (temperatura ambiental 22.5 ± 2.5 °C) se administró a cada espécimen alimento balanceado y agua a libre demanda⁽³⁵⁾.

Inducción de hiperglicemia con Aloxano

Después de los 5 días de aclimatación, se procedió a medir la glucemia basal en ayuno previo de 12 horas, luego se indujo hiperglicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* mediante la administración de Aloxano 100 mg/kg pc, transcurridas las 48 horas se determinó la glicemia con ayuno previo y se separó a las ratas que tenían una glucemia mayor de 160 mg/dl para el estudio ⁽³⁶⁾.

Administración del extracto hidroalcohólico de *Juglans regia*

Después de la inducción con aloxano, se administró el extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* a una dosis de 200 mg/kg pc y 400 mg/kg pc con una sonda orogástrica ⁽³⁷⁾, por 7 y 14 días consecutivos, luego se midió la glucemia en ayunas para determinar su nivel de glicemia de los 20 especímenes.

Medición de la glucosa

Se realizó antes y después de la inducción y de la administración del extracto realizando una pequeña incisión en la cola de la rata previa desinfección de la zona de punción, donde se extrajo una hoja directamente en la tira reactiva del glucómetro AccuCheck Active Advance ®.

4.5. Plan de análisis.

Para el plan de análisis se utilizó en programa SPSS y también a la prueba ANNOVA y TUKEY para determinar las variaciones que pueda existir en cada uno de los grupos de estudio, para la comparación de los valores de glucemia entre los grupos negativo, positivo, experimental I y II que fueron inducidos a hiperglicemia y a los cuales se le administró el extracto hidroalcohólico de *Juglans regia (nogal)*, se utilizó un nivel de confianza del 95% y un error de 5%.

4.6. Matriz de consistencia.

| Título de la investigación | Formulación del Problema | Objetivos | Hipótesis | Metodología y diseño | Variables | Definición operacional | Indicadores y escala de medición | Plan de análisis |
|--|---|--|--|--|--|--|--|---|
| Efecto del extracto hidroalcohólico de la hoja de <i>Juglans regia</i> (Nogal) sobre la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglicemia inducida con aloxano.. | ¿Cuál será el efecto el extracto hidroalcohólico de la hoja de <i>Juglans regia</i> (Nogal) sobre la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglicemia inducida por aloxano?. | <p>Objetivo General -Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico de la hoja de <i>Juglans regia</i> (nogal) sobre la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglicemia inducida por aloxano.</p> <p>Objetivos específicos -Evaluar la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglicemia inducida antes y después de administrar el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Juglans regia</i> (nogal) a diferentes dosis.</p> <p>-Comparar el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Juglans regia</i> (nogal) a 200 y 400 mg/kg sobre la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglicemia inducida por aloxano.</p> | <p>Hipótesis alternativa: El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Juglans regia</i> (nogal) si tiene efecto sobre la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperclucemia inducida por aloxano.</p> <p>Hipótesis nula: El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Juglans regia</i> (nogal) no tiene efecto sobre la glicemia en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperclucemia inducida por aloxano.</p> | Experimental de nivel explicativo y de enfoque cuantitativo. | <p>Variable Independiente</p> <p>Extracto hidroalcohólico de la hoja de <i>Juglans regia</i> (Nogal)</p> <p>Variable dependiente</p> <p>Efecto hipoglucemiante</p> | <p>Extracto preparado de las hojas de nogal por medio de la maceración en agua y alcohol.</p> <p>Se midió los niveles de glucemia con un glucómetro.</p> | <p>Dosis: 200 mg/kg pc 400 mg/kg pc</p> <p>Glucemia en sangre en ayunas mg/dl.</p> | Los resultados se procesarán en el programa informático SPSS y se someterán a la prueba ANOVA y TUKEY |

4.7. Consideraciones éticas

Para el presente trabajo se consideró los principios descritos en el código de ética para la investigación, versión 002 de la ULADECH ⁽³⁸⁾.

Protección a los animales: los animales en toda la investigación es el fin y no el medio, para ello se necesita cierto grado de protección, el cual se terminará de acuerdo al riesgo en que incurran y la probabilidad que se obtenga un beneficio. En el ámbito de la investigación es en las cuales se trabaja con animales.

Beneficiencia y no maleficiencia: se debe asegurar el bienestar de los animales que participan en la investigación. En este sentido, la conducta del investigador debe corresponder a las siguientes reglas generales: no causar daño, disminuir los posibles efectos adversos y maximizar los beneficios

Justicia: el investigador deberá ejercer el juicio razonable, ponderable y tomar las precauciones necesarias para que asegure de que sesgos y las limitaciones de sus capacidades y conocimientos no den lugar o toleren prácticas injustas

V. RESULTADOS

5.1. Resultados

Tabla 1 Efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de Juglans regia (Nogal) a dosis de 200 mg/kg pc y 400 mg/kg pc y valores promedio y desviación estándar de glucosa basal, post inducción, al día 7 y al día 14 de inducido el tratamiento.

| Grupos | Basal | Post inducción con aloxano GLICEMIA mg/dl | Glicemia Día 7 mg/dl | Glicemia Día 14 mg/dl | Significancia valor P |
|--|------------|--|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Grupo negativo (Agua + alimento) | 107 ± 8.98 | 109 ± 7.58 | 185 ± 30.73 | 99 ± 6.57 | |
| Positivo (aloxano 100 mg/kg pc) | 109 ± 7.43 | 302 ± 50.25 | 400 ± 41.10 | 118 ± 11.80 | |
| Experimental I (<i>Juglans regia</i> a 200 mg/kg pc) | 111 ± 5.07 | 441 ± 50.21 | 476 ± 55.03 | 421 ± 55.37 | 0.02 |
| Experimental II (<i>Juglans regia</i> a 400 mg/kg pc) | 107 ± 6.20 | 468 ± 118.00 | 493 ± 94.72 | 397 ± 122.32 | |

***PRUEBA ANOVA (p<0.05)**

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 2 Comparación de las variaciones de la glicemia de los grupos tratados con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans regia* (Nogal) a dosis de 200 mg/kg pc y 400 mg/kg pc luego de 14 días en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia inducida con aloxano.

| GRUPOS | Día 14 | Significancia P |
|--|--------------|-----------------|
| Control negativo (agua y alimento) | 99 ± 6.57 | |
| vs | y | |
| Control positivo (aloxano 100 mg/kg pc) | 118 ± 11.80 | 0.00 |
| Control negativo (agua y alimento) | 99 ± 6.57 | |
| Vs | y | |
| Experimental 1 (<i>Juglans regia</i> 200 mg/kg pc) | 421 ± 55.37 | 0.203 |
| Control negativo (agua y alimento) | 99 ± 6.57 | |
| Vs | y | |
| Experimental 2 (<i>Juglans regia</i> 400 mg/kg pc) | 397 ± 122.32 | 0.020 |
| Control positivo (aloxano 100 mg/kg pc) | 118 ± 11.80 | |
| Vs | y | |
| Experimental 1 (<i>Juglans regia</i> 200 mg/kg pc) | 421 ± 55.37 | 0.232 |
| Control positivo (aloxano 100 mg/kg pc) | 118 ± 11.80 | |
| Vs | y | |
| Experimental 2 (<i>Juglans regia</i> 400 mg/kg pc) | 397 ± 122.32 | 0.075 |
| Experimental 1 (<i>Juglans regia</i> 200 mg/kg pc) | 421 ± 55.37 | |
| Vs | y | |
| Experimental 2 (<i>Juglans regia</i> 400 mg/kg pc) | 397 ± 122.32 | 0.000 |

***Prueba post – hoc Tukey (Diferente p<05: similares p>0.05)**

Fuente: Datos propios de la investigación

5.2. Análisis de resultados

Los resultados en la investigación experimental realizada se muestran en la tabla 1 donde observamos que los valores de glicemia después de ser administrado el degenerador enzimático (aloxano 0.1 mg/kg) a los grupos estándar y experimentales I y II fueron 302 ± 50.25 , 441 ± 50.21 y 468 ± 118.00 respectivamente lo cual indica que estos valores están sobre los niveles normales de glicemia entonces existe una relación directa con la administración de aloxano. Según Justil C.⁽³³⁾ menciona que el aloxano causa la necrosis de las células β del páncreas y origina la generación de radicales libres, con rol importante en la patogénesis de la diabetes mellitus, incluso se ha demostrado que el aloxano induce la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y algunos radicales libres tales, como el oxígeno singlete (O_2) y el hidroxilo (OH^-), que produce daño seguido de la muerte celular.

Se realizó el análisis de la varianza (ANNOVA) para comparar los grupos de trabajo que se observa en la tabla 1 que se tiene una significancia de 0.02 lo que se comprueba que hay una diferencia significativa entre entre los cuatro grupos de estudios (negativo, positivo, experimental I que recibió dosis de 200 mg/kg pc y experimental II que recibió una dosis de 400 mg/kg pc), entonces se acepta la hipótesis alternativa (H_i) donde el extracto de las hojas de *Juglans regia* (Nogal) tiene efecto hipoglucemiante en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglicemia inducida por aloxano.

Así mismo, en la tabla 2 se muestra la comparación entre los grupos de estudio donde los valores de la glicemia de los grupos que fueron tratados con extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* (Nogal), fueron los grupos experimentales I y II, lo cual se observa que a dosis de 400 mg/kg se obtuvo valores de 421 ± 55.37 y 397 ± 122.32 respectivamente, lo cual demuestra que existe una disminución de glicemia después de la administración de 14 días, con una diferencia de 20 mg/dl en dosis de 200 mg/kg y una diferencia de 71 a una dosis de 400 mg/kg a su glicemia inicial pos inducción de aloxano, esto se sustenta en la investigación de Azad F, et al.⁽¹⁵⁾ quien menciona que la hoja de nogal tiene efectos hipoglucemiantes significativos en ratas diabéticas, pero no tiene efecto en ratas normales. También Madani H, et al.⁽¹⁰⁾ demostró que resultados muestran que el extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* hojas puede ayudar la prevención de la diabetes.

Rabiei K.⁽³⁹⁾ et al. 2018 en su investigación de doble ciego, determinó que a dosis 200 mg/d de extracto de hoja de *J. regia* no tuvieron un efecto significativo sobre el nivel de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, el extracto de hoja de *J. regia* reducía de forma eficaz el peso corporal y la presión arterial. Lo que queda evidencia que en *Rattus rattus var. Albinus* sí tiene un efecto hipoglucemiante mientras que en las personas presentan otro tipo de efectos. Datos que difieren a los de Hosseini, S. et al. 2014 quienes en su investigación determinaron el efecto hipoglucemiante de *Juglans regia* del extracto acuoso en pacientes diabéticos demostraron que el extracto acuoso de *J. regia* afecta favorablemente los niveles sanguíneos de glucosa, insulina y HbA1C en pacientes diabéticos tipo 2.

Así mismo, Hosseini, S. et al. ⁽⁴⁰⁾ en el año 2014 menciona que el compuesto responsable del efecto hipoglucémico del extracto de las hojas de *Juglans regia* puede ser debido a las sustancias fenólicas, como el ácido gálico y el ácido cafeoilquínico y que los ácidos fenólicos, los flavonoides son los dos grandes grupos de compuestos fenólicos que existentes en las hojas de *J. regia*. El ácido cafeoilquínico y el ácido cumaroilquínico son los principales ácidos fenólicos en las hojas de *J. regia*.

Además, Davood N. ⁽⁴¹⁾ en el año 2020 realizó hallazgos que sugieren que el extracto de hoja de *J. regia* ejerce efectos preventivos contra la disfunción diabética en los testículos, lo que podría deberse a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. El nivel de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo) y el estado antioxidante mejorado en los testículos de ratas diabéticas se detectaron después de la administración de extracto de hoja de *J. regia*. quienes sugieren que el extracto de hoja de *J. regia* ejerce efectos preventivos contra la disfunción diabética en los testículos, lo que podría deberse a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas.

VI. CONCLUSIONES

- El extracto de hojas de *Juglans regia* (Nogal) presentó efecto reductor sobre la glicemia en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglicemia inducida con aloxano.
- Se logró determinar que el efecto de *Juglans regia* (Nogal) sobre la hiperglicemia inducida con aloxano en *Rattus rattus var. albinus* a dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg se obtuvo la disminución de los niveles de glicemia en los grupos experimental I y II con una diferencia significativa demostrando que tiene un efecto hipoglucemiante.
- El extracto de *Juglans regia* (Nogal) a una dosis de 400mg/kg pc presentó una mayor disminución de la glicemia al finalizar el experimento a comparación de la concentración de 200 mg/kg pc de extracto de nogal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carapia L, Vidal F. Etnobotánica: el estudio de la relación de las plantas con el hombre [Internet]. México: Inecol; 2020 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/ct-menu-item-25/ct-menu-item-27/17-ciencia-hoy/373-etnobotanica-el-estudio-de-la-relacion-de-las-plantas-con-el-hombre>.
2. Gallegos M. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. An Fac Med. [Internet]. 2016 [citado el 23 de octubre de 2020];77(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400002
3. Gallegos M, Gallegos D. Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de enfermedades de la piel en comunidades rurales de la provincia de Los Ríos – Ecuador. An la Fac Med [Internet]. 2017 [citado el 23 de octubre de 2020];78(3):315. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Lobos C. Farmacovigilancia en la Fitoterapia [Internet]. Chile: Instituto de Salud Pública; 2018 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/11/images/parte05.pdf>
5. Situación de las plantas medicinales en Perú [Internet]. Lima: OPS-OMS; 2018 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50479/OPSPER19001_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Diabetes [Internet]. OMS; 2020 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
7. Bequer L, Gómez T, Molina J. Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes. Biomédic [Internet]. 2016 [citado el 23 de octubre

- de 2020];36(2). Disponible en:
<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2686>
8. Hurtado P, Jurado B, Ramos E, Calixto M. Evaluación de la actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico estandarizado de hojas de *Juglans Neotropica* Diels (nogal peruano). Rev Soc Quím Perú [Internet]. 2015 [citado el 23 de octubre de 2020];81(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2015000300010
 9. Murcia J. Hoyos I. Nogal. Características y aplicaciones de las plantas. [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://www.zonaverde.net/juglansregia.htm>
 10. Hossein M, Parivash R. Effects of hydroalcoholic extract of *Juglans regia* leaves on activity of ast and alt enzymes in alloxan- induced diabetic rats [Internet]. 2009 [citado el 23 de octubre de 2020];15(2):213–8. Disponible en: <https://www.sid.ir/En/Journal/ViewPaper.aspx?ID=141382>
 11. Cultivo del nogal (*Juglans regia*) en el Perú [Internet]. Perú: Agroforum; 2020 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.agroforum.pe/fruticultura/cultivo-del-nogal-juglans-regia-peru-15672/>
 12. Toro E, Roldán I. State of the art, propagation and conservation of *Juglans neotropica* diels., in andean zones. Madera Bosques [Internet]. 2018 [citado el 23 de octubre de 2020];24(1). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-04712018000100401&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 13. Cubana de Alimentación Nutrición R, María Ramírez Botero C, Orfilia Román Morales M. Revisión temática sobre los alimentos con actividad hipolipemiente. Rev Cubana Aliment Nutr. 2018; 28(2):417–56. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2018/can1821.pdf>

14. Abboud R, Ribeiro I, Silva V, Corrêa L, Boaventura G, Chagas M. Guarana (Paullinia cupana) consumption improves hepatic and renal parameters in alloxan-induced diabetic rats. Nutr Hosp [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre de 2020]; 37(2):343–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02759>
15. Azad F, Garjani A, Motevalian N. Estudio de la actividad hipoglucémica del extracto hidroalcohólico de *Juglans regia* en ratas normales y diabéticas [Internet]. 2006 [citado el 23 de octubre de 2020];(2). Disponible en: <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=65536>
16. Effect of Walnut Leaf, Coriander And Pomegranate On Blood Glucose And Histopathology Of Pancreas Of Alloxan Induced Diabetic Rats. AJOL [Internet]. 2007 [citado el 23 de octubre de 2020];4(3). Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajtcam/article/view/31223>
17. Asgary S, Parkhideh S, Solhpour A, Madani H, Mahzouni P, Rahimi P. Effect of ethanolic extract of *Juglans regia L.* on blood sugar in diabetes-induced rats. J Med Food. 2008;11(3):533–8.
18. Davila G. Efecto antidiabético de las hojas de *J. regia* en un modelo animal inducido por diabetes tipo 1. [Internet]. [Tesis Académica]. Iquitos: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2018 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/wsgcq>
19. Nogal (*Juglans regia*): Características, cultivo y cuidados. Su fruto, las nueces, propiedades y beneficios [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://naturaleza.paradais-sphynx.com/plantas/arboles/nogal-juglans-regia-nueces.htm>
20. Naftoquinonas [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtual/libros/quimica/pigmentos/Naftoquinonas.htm>

21. Omshanti A. Relaciones de diversidad arbórea y el suelo en la gradiente altitudinal del valle de Chmachamayo. [Tesis académica]. Lima: Universidad Nacional Agraria; 2007.

22. Sánchez A, Ledesma MG. Técnicas de recolecta de plantas y herborización.

23. Hipoglucemia: American Diabetes Association [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://archives.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hipoglucemia.html>

24. Contreras E, Muñoz A, Salvá B. Evaluación del extracto de cáscara de sanky en la estabilidad de carne de llama. Rev Investig Altoandinas [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre de 2020];22(2). Disponible en: <https://huajsapata.unap.edu.pe/index.php/ria/article/view/22>

25. Maldonado C, Paniagua N, Bussmann R, Zenteno F, Fuentes A. La importancia de las plantas medicinales, su taxonomía y la búsqueda de la cura a la enfermedad que causa el coronavirus (COVID-19). Ecología en Bolivia [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre de 2020];55(1). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1605-25282020000100001

26. Moya M, Escudero V. Las plantas medicinales en el control de nemátodos gastrointestinales en cabras: Potencial de las plantas que crecen en la región de Coquimbo, Chile Rev Bras Plantas Med [Internet]. 2015 [citado el 23 de octubre de 2020];17(3):480–94. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722015000300480&lng=en&nrm=iso&tlng=es

27. Moreno M, Gutiérrez A, Contreras C. ¿Los protocolos experimentales son un símil real de la diabetes humana?. Ciencia UAT [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre de 2020];14(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-78582020000100051&lng=es&nrm=iso&tlng=es

28. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and management of acute pancreatitis, *Gastroenterology Research and Practice* [Internet]. 2018 [citado el 23 de octubre de 2020];2018. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2018/6218798/>

29. Carrillo R, Bernabé A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2019 [citado el 28 de octubre de 2020];36(1):26. Disponible en <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/4027>

30. García E. Actualización en Diabetes Tipo I. Curso de Actualización Pediatría [Internet]. Madrid: Lúa Ediciones; 2017 [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/397-404_actualizacion_diabetes_tipo_1.pdf

31. González A, Vera A, Villaseca P, Müller H. Type 2 diabetes mellitus as a challenge for chronic disease care models in Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. 2019 [citado el 23 de octubre de 2020];147(3):361–6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000300361&lng=es&nrm=iso&tlng=es

32. Olvera C, Leo G, Hernandez H. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2008 [citado el 23 de octubre de 2020];65(4). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400009

33. Justil C, Angulo P, Justil H, Arroyo J. Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano. *Rev Inv Vet Perú* [Internet]. 2015 [citado el 23 de octubre de 2020];26(2):206–12. Disponible en: <https://revistasinvestigación.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/11008>

34. Guerra R, Gómez L, Castillo U, Toloza G, Sánchez J, Avalos N, et al. Efecto analgésico, caracterización fitoquímica y análisis toxicológico del extracto etanólico de hojas de *Pereskia lychnidiflora*. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2018 [citado el 23 de octubre de 2020]; 35(4):581. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3532>

35. Fernandez R, Batista Z, De Lucca M, Ruano A, García M, Rivera M, et al. El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2016 [citado el 23 de octubre de 2020];33(2):288. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2169>

36. Herrera O, Chinchay R, Palomino E, Arango E, Arroyo J. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii Hieron.* (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas [Internet]. 2015 [citado el 23 de octubre de 2020];76(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37941081002>

37. Velázquez A, Reyes B, Álvarez J, Rodríguez J. Efecto hipoglucémico de extractos de *Acrocomia mexicana* en ratas Wistar. Rev Mex Cienc Farm [Internet]. 2013 [citado el 23 de octubre de 2020];44(1). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000100005

38. CÓDIGO DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN VERSIÓN 002 CHIMBOTE-PERÚ [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2020]. Disponible en: www.uladech.edu.pe

39. Rabiei, K., Ebrahimzadeh, MA, Saeedi, M. et al. Efectos de un extracto hidroalcohólico de hojas de *Juglans regia* (nuez) sobre la glucosa en sangre y los principales factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2: un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. Complemento BMC Altern Med 18, 206 (2018). [Internet]. [citado el 24 de diciembre de 2020]. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2268-8>

40. Hosseini, Saeed y col. "El efecto hipoglucemiante de *Juglans regia* hoja extracto acuoso en pacientes diabéticos: un primer ensayo en humanos". *Daru: revista de la Facultad de Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas de Teherán*, vol. 22,1 19. 21 de enero de 2014, doi: 10.1186 / 2008-2231-22-19
41. Davood Nasiry, Ali Reza Khalatbary, Hassan Ahmadvand & Fereshteh Beigom Talebpour Amiri (2020) Efectos de la suplementación con extracto de hoja de *Juglans regia* L. en las funciones testiculares en ratas diabéticas, *Biotechnic & Histochemistry*, 96: 1, 41-47, DOI: [10.1080 / 10520295.2020 .1755893](https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1755893). [Internet]. [citado el 24 de diciembre de 2020] <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/10520295.2020.1755893?scroll=top&needAccess=true>

ANEXOS

**ANEXO 01: UBICACIÓN DEL LUGAR DEL CUAL SE EXTRAJO LA PLANTA
(CASERIO MONTESORCO, PROVINCIA DE SAN MARCOS,
DEPARTAMENTO DE CAJAMARCA - PERÚ)**



FUENTE: GOOGLE MAPS, DISPONIBLE EN:

<https://www.google.com/maps/@-7.3317362,-78.1506873,15z>

ANEXO 02: CERTIFICACIÓN E IDENTIFICACION TAXONÓMICA DE LA PLANTA *Juglans regia* (Nogal)

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- Reino: Plantae
- Clase: Magnoliopsida
- Subclase: Magnoliidae
- Super Orden: Rosanae
- Orden: Fagales
- Familia: Juglandaceae
- Género: *Juglans*
- Especie: *Juglans regia* L.
- Nombre común: "nogal común"

Muestra alcanzada a este despacho por MANUEL GONZALO RUIZ SANCHEZ, identificado con DNI: 47603550, con domicilio legal en José Félix Aldao 833, La Esperanza, Trujillo. Estudiante de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica los Angeles de Chimbote (ULADECH), cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Investigación Taller IV: "Efecto del extracto hidroalcohólico de la hoja de *Juglans regia* "nogal" sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia inducida con aloxano".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 31 de enero del 2020



Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

ANEXO 03: RECOLECCIÓN Y SECADO DE LAS HOJAS DE NOGAL

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA



LAVADO DE LAS HOJAS



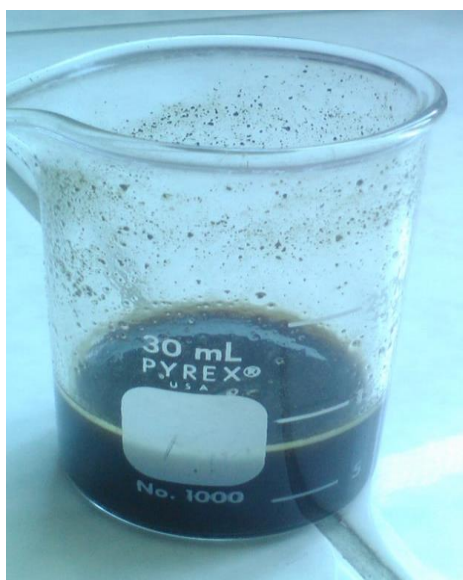
SECADO DE LAS HOJAS DE NOGAL AL AIRE LIBRE



ANEXO 04: GRUPOS DE RATAS: NEGATIVO, POSITIVO, EXPERIMENTAL 1 Y EXPERIMENTAL 2.



ANEXO 05: PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE NOGAL



FUENTE: FOTOS TOMADAS EN LABORATORIO

ANEXO 06: GRUPOS DE RATAS: NEGATIVO, POSITIVO, EXPERIMENTAL 1 Y EXPERIMENTAL 2.



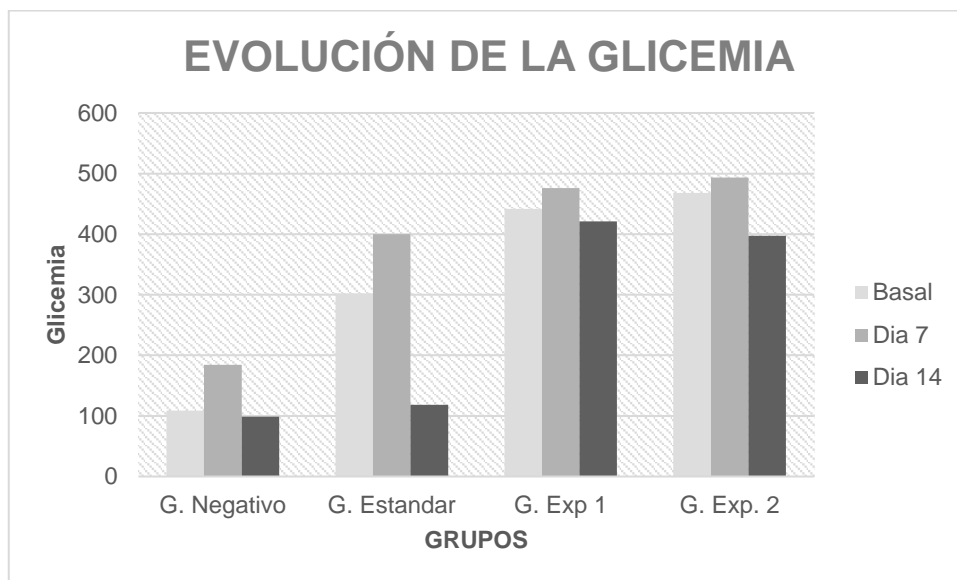
FUENTE: FOTOS TOMADAS EN LABORATORIO

**ANEXO 06: ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO DE *Juglans regia* (nogal)
A LAS RATAS DE EXPERIMENTACION**



FUENTE: FOTOS TOMADAS EN LABORATORIO

ANEXO 05: GRÁFICO DE LA EVOLUCION DE LA GLICEMIA DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EXPERIMENTACIÓN EN LOS DIAS 7 Y 14



ANEXO 06: PROMEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (DE) DE CADA UNO DE LOS DIAS PARA CADA TRATAMIENTO, TAMBIÉN SE MUESTRA LA PRUEBA ANAVA DE LOS TIEMPOS DE LOS TRATAMIENTOS.

| | TIEMPO | | | |
|-------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------|
| | Basal | Dia 7 | Dia 14 | ANAVA / p |
| CONTROL NEGATIVO | 109,00 ± 7,58 | 184,60 ± 30,73 | 98,80 ± 6,57 | 0,00 |
| CONTROL POSITIVO | 399,00 ± 60,89 | 532,25 ± 36,21 | 275,40 ± 81,00 | 0,00 |
| EXPERIMENTAL I | 441,40 ± 50,21 | 476,00 ± 55,03 | 421,20 ± 55,37 | 0,33 |
| EXPERIMENTAL II | 468,20 ± 118,00 | 493,40 ± 94,72 | 397,20 ± 122,32 | 0,61 |

ANEXO 07: RESULTADOS DE LA PRUEBA TUKEY.

| TIEMPO | CONTROL NEGATIVO | CONTROL POSITIVO | EXPERIMENTAL I | EXPERIMENTAL II |
|---------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|
| Basal | X | X | X | X |
| Dia 7 | X | X | X X | X X |
| Dia 14 | X | X X | X X X X | X X X X |