



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES DE
CHIMBOTE

FILIAL TRUJILLO

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

**EFFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE
HOJAS DE *Cynara scolymus* L. (ALCACHOFA) SOBRE
LA GLUCEMIA EN *Rattus rattus* var. *albinus* CON
HIPERGLUCEMIA INDUCIDA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA:

Bach. ZADITH LUCY MALDONADO SÁNCHEZ

ASESOR:

Mgtr. CÉSAR ALFREDO LEAL VERA

TRUJILLO-PERÚ

2018

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

Miembro

Mgtr. César Alfredo Leal Vera

Docente tutor investigador

AGRADECIMIENTO

Agradecer primeramente a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y brindarme aprendizajes, experiencias y felicidad.

Agradecer a mis padres por brindarme su apoyo incondicional, por formarme con buenos valores y motivarme a ser cada día mejor.

Finalmente agradecer a cada uno de los docentes que me brindaron la orientación y ayuda para la realización de esta tesis, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más de lo aprendido en las aulas.

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación y mi carrera profesional está dedicado a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres, Manuel Maldonado e Isabel Sánchez, por haberme apoyado en todo momento, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor incondicional.

A mis dos amores Víctor Luis y mi hija Abigail Benites, por ser ustedes la fuente de inspiración y motivación para lograr alcanzar mi meta.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación es de tipo experimental, de enfoque cuantitativo y corte longitudinal. Se realizó con el objetivo de determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglucemia inducida. Se trabajó con 20 ratas machos de 3 meses de edad con un peso promedio de 200 a 250g. Los animales fueron distribuidos en cuatro grupos de cinco especímenes cada uno. El primer grupo, recibió solución salina fisiológica; el segundo grupo, recibió 100 mg/kg pc de aloxano; el tercer grupo, recibió 250mg/kg pc de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. y el cuarto grupo, recibió 500mg/ kg pc de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. La medición de la glucemia se realizó después de los 7 días de la administración del extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus* L. como resultado se obtuvo que, en los grupos experimentales, la glucemia post inducción con aloxano tuvo un promedio y una desviación estándar de 441.4 ± 23.8 mg/dL y 482.4 ± 54.55 mg/dL luego la glucemia final después de la administración del extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus* L tuvo un promedio y una desviación estándar de 116.9 ± 18.79 mg/dL y 78.0 ± 17.86 mg/dL. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus* L. presento un efecto hipoglucemiante estadísticamente significativo.

Palabras claves: *Cynara scolymus*, aloxano, hiperglicemia.

ABSTRACT

The present research is of experimental type, quantitative approach and longitudinal cut. It was carried out with the objective of determining the hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Cynara scolymus* L. in *Rattus rattus var. albinus* with induced hyperglycemia. We worked with 20 male rats of 3 months of age with an average weight of 200 to 250g. The animals were distributed in four groups of five specimens each. The first group received physiological saline; the second group received 100 mg/kg body weight of aloxane; the third group received 250mg/kg pc of hydroalcoholic extract from the leaves of *Cynara scolymus* L. and the fourth group received 500 mg/kg pc of hydroalcoholic extract from the leaves of *Cynara scolymus* L. The blood glucose measurement was performed after 7days of the administration of the extract of *Cynara scolymus* L. as a result it was obtained that, in the experimental groups, the blood glucose after induction with aloxane had an average and a standard deviation of 441.4 ± 23.8 mg/dL y 482.4 ± 54.55 mg/dL then the final glycemia after the administration of the aqueous extract of *Cynara scolymus* L. had an average and deviation standard of 78.0 ± 17.86 mg/dL It is concluded that the extract of *Cynara scolymus* L showed a statistically significant hypoglycaemic effect.

Keywords: *Cynara scolymus*, alloxan, hyperglycemic

CONTENIDO

	Pág.
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	4
2.1 Antecedentes.....	4
2.2 Bases teóricas	7
III. HIPÓTESIS	11
IV. METODOLOGÍA.....	11
4.1 Diseño de la investigación	11
4.2 Población y Muestra	12
4.3 Definición y Operacionalización de variables e indicadores	14
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	15
4.5 Plan de análisis	17
4.6 Matriz de consistencia... ..	18
4.7 Principios éticos.....	19
V. RESULTADOS	20
5.1 Resultados.....	20
5.2 Análisis de resultados	22
VI. CONCLUSIONES	25
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
ANEXOS	30

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 01: Evaluación de la glucemia antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) de 250 mg/kg pc y 500 mg/kg pc en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida 20

TABLA 02: Comparación de la variación de la glucemia entre el antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) de 250 mg/kg pc y 500 mg/kg pc en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida 21

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 01: Certificación de *Cynara scolymus* L.

FIGURA 02: Imagen de la localidad el Carmelo del distrito de Virú

FIGURA 03: Especie vegetal *Cynara scolymus* L.

FIGURA 04: Morfología de la *Cynara scolymus* L.

FIGURA 05: Elaboración del extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus* L.

FIGURA 06: Procedimiento para determinar la concentración del extracto (dosis).

FIGURA 07: Aloxano que se utilizó para la inducción en *Rattus rattus* var. Albinus

FIGURA 08: Inducción de la glucemia en *Rattus rattus* var albinus.

FIGURA 09: Realizando la medición de la glucemia en *Rattus rattus* var albinus.

I. INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales (PM) desde nuestros antepasados han cumplido un papel muy valioso en el crecimiento de nuestra cultura andina. Desde que el hombre llegó a nuestros andes, ha utilizado todas sus riquezas vegetales tanto como una fuente de suplemento alimenticio, para su salud (prevención, enfermedad o salud), etc. reconociendo que las plantas ocupan un rol importante de las creencias y ritos ⁽¹⁾.

Actualmente un 80% de la población mundial recurre a las PM para dar tratamiento en diversas patologías o malestares. Tanto los países desarrollados y los que se encuentran en desarrollo han incrementado el uso de la P.M o productos originados de éstas, estos se usaron más que por una necesidad. En algunos más que en otros se ha usado de manera inapropiada por la falta de conocimiento sobre todo en sus propiedades benéficas y/o tóxicas. Por ese motivo se ha considerado de interés científico la verificación de las propiedades atribuidas a las plantas medicinales ^(2,3).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) tienen muchas funciones importantes en el metabolismo normal, sin embargo, el exceso de ROS puede producir daño oxidativo a las macromoléculas celulares, alterar la función de las proteínas y desencadenar la muerte celular. Algunos trastornos médicos conducen a una sobreproducción de ROS y un estado constante de estrés oxidativo aumentado. Entre ellos, los más destacados son el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 ⁽⁴⁾.

La Diabetes mellitus (DM) en la actualidad es una epidemia y en un desafío de salud global. Las evaluaciones de OMS, de 1995 a la fecha ha aumentado el número de pacientes que viven con dicha enfermedad, actualmente hay más de 347 millones de pacientes con D.M. Según la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son las naciones con mayor cifra de

diabéticos ^(5,6).

La diabetes mellitus (DM), es un síndrome metabólico crónico de base hereditaria, ocasionado por un defecto parcial o completo de insulina que ocurre con descenso de la tolerancia a los hidratos de carbono, hiperglicemia, glucosuria, polidipsia, polifagia, poliuria y alteración del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas, entre otros. Debido al peligro de la misma puede ir cambiando con el tiempo, se considera que la hiperglucemia es un marcador de severidad del estado metabólico ^(7, 8).

La DM está afectando en un porcentaje alto a la población y su prevalencia está en aumento. Por ello, además de tomar las medidas preventivas y el uso de medicamentos dirigidos a poder disminuir la glucemia, es considerable que éstos no presenten muchos efectos adversos. En este sentido, el uso de fitoterapia para el tratamiento de la DM puede ser útil en combinación con la terapéutica convencional, pues hay plantas medicinales con que pueden ayudar a disminuir la glucosa en sangre que ha sido comprobada, son eficaces y con una baja incidencia de efectos adversos en tratamientos ⁽⁹⁾.

Conforme a la OMS podemos manifestar que la prevalencia a nivel universal de la DM en mayores de 18 años ha aumentado del 4,7% en 1980, al 8,5% en 2014; hace 5 años la DM fue la causa de 1,5 millones de las defunciones, 2,2 millones de decesos por hiperglucemia. Según proyecciones de la OMS, la DM será la séptima causa de mortalidad en el 2030⁽¹⁰⁾.

Tenemos que considerar que, para poder ayudar a nuestra población a disminuir las complicaciones, no solo es necesario atribuirles un preparado con nuestra planta medicinal, también tenemos que prevenir el sedentarismo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo y nutrición inapropiada, es decir, fomentar un estilo de vida

saludable, ya sea con un plan alimentario, plan de ejercicio físico, hábitos generales de higiene, plan de autocontrol y con sus controles periódicos ⁽¹¹⁾.

Hay abundantes variedades de vegetales con posible actividad hipoglucemiante, algunas de ellas están siendo ampliamente estudiadas y, aunque es necesario realizar un mayor número de ensayos clínicos controlados, el producto de los trabajos realizados en los últimos años ha sido positivo, por la eficacia que se desprende de ellos y por el escaso efecto tóxico a las dosis recomendadas, por lo que podrían utilizarse durante largos tiempos ⁽¹¹⁾.

Por todo lo antes expuesto el presente trabajo se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida?

Los objetivos de la investigación fueron los siguientes:

Objetivo general:

- Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida.

Objetivos Específicos:

- Evaluar la glucemia antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” a 250mg/kg pc y 500mg/kg pc en *Rattus rattus* var. *Albinus* con hiperglucemia inducida.
- Comparar la variación de la glucemia entre el antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” a 250mg/kg pc y 500mg/kg pc en *Rattus rattus* var. *Albinus* con hiperglucemia inducida.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes:

Salem *et al*, Túnez. 2017, realizaron un estudio sobre los efectos protectores del extracto de hojas de *Cynara scolymus* L. sobre trastornos metabólicos y estrés oxidativo en ratas diabéticas con aloxano; el cual tuvo como objetivo evaluar el efecto protector del extracto de hojas de etanol de *Cynara scolymus* L. en el oxidante inducido por aloxano, la disfunción hepático renal y los cambios histológicos en hígado, riñón y páncreas de diferentes grupos experimentales de ratas. Determinaron la actividad antioxidante por ABTS⁺ y la capacidad total antioxidante (TAC) de todos los extractos de las hojas de *Cynara scolymus* L.⁽¹⁰⁾

Utilizaron cuarenta ratas Wistar machos que fueron inducidas a diabetes con una inyección intraperitoneal de dosis única (ip) de aloxano (150 mg / kg de peso corporal (p/v). Se les administro por vía oral ydiaria el extracto de etanol de *Cynara scolymus* L. en dos dosis (200-400 mg / kg, pc), se usó como fármaco de referencia a la acarbosa

como antidiabético, durante un mes. El extracto de etanol del efecto de *Cynara scolymus* se confirmó por análisis bioquímico y estudio histológico la actividad antioxidante⁽¹⁰⁾.

Los resultados indicaron que el extracto etanólico de hojas de *Cynara scolymus* L. mostró la mayor actividad antioxidante. por ABTS. (499.43 g \pm 39.72 Trolox / g extracto seco) y (128.75 \pm 8.45 mg VC / g extracto seco) para TAC. los resultados mostraron que el extracto de etanol de las hojas de *Cynara scolymus* (200-400 mg/kg) disminuyó significativamente (p <0,001)⁽¹⁰⁾.

Villiger *et al.*, 2015, Potencial inhibidor *in vitro* de *Cynara scolymus*, *Silybum marianum*, *Taraxacum officinale* y *Peumus boldus* en enzimas clave relevantes para el trastorno metabólico, Boldocynara®, un producto de suplemento dietético patentado que consta de plantas *Cynara scolymus*, *Silybum marianum*, *Taraxacum officinale* y *Peumus boldus*, que se usa para promover las funciones del hígado y la vesícula biliar. El objetivo del presente estudio fue analizar desde una perspectiva diferente el producto mediante la investigación del potencial “*in vitro*” de Boldocynara® como producto combinado. y sus extractos individuales sobre enzimas clave relevantes para el trastorno metabólico. El extracto de *Peumus boldus* mostró actividades inhibitoras pronunciadas en la enzima α -glucosidasa (80% de inhibición a 100 μ g / ml, IC 50: 17,56 μ g / ml). *Silybum marianum* tuvo actividades inhibitoras moderadas de la lipasa pancreática (PL) (30% a 100 μ g / ml) mientras que *Cynara scolymus* L. mostró una actividad inhibidora moderada de ACE (31% a 100 μ g / ml). La combinación tuvo efectos de moderados a débiles en las enzimas probadas. En

conclusión, nuestros resultados indican un potencial moderado del suplemento dietético Boldocynara® y sus ingredientes únicos para la prevención de trastornos metabólicos ⁽¹¹⁾.

Kuczmannová et Al., Eslovaquia. 2016, en el estudio sobre las Comparación de actividades antidiabéticas de infusiones acuosas de *Agrimonia eupatoria* L. y *Cynara cardunculus*L. posibles actividades de protección en parámetros relacionados con la DM seleccionados en un modelo de rata DM inducida por estreptozotocina y en una serie de *in vitro* experimentos. Las ratas machos se dividieron en cuatro grupos: grupo control, grupo diabético no tratado, grupos diabéticos tratados con AE y CC. Durante un período de cinco semanas, se controlaron los cambios en la glucosa en sangre y el peso corporal. Luego, las ratas se sacrificaron y se sometieron a la evaluación de los cambios en la reactividad de las aortas y la medición de la actividad de la butirilcolinesterasa ⁽¹²⁾.

Para completar el panel de experimentos, se evaluó la actividad de la α - glucosidasa *in vitro*. Los resultados demostraron que ambos extractos probados ejercen actividades antidiabéticas similares. Sin embargo, una mejor actividad antioxidante del extracto de *A. eupatoria* indica su mayor potencial clínico en la prevención y / o terapia adyuvante de desarrollar complicaciones cardiovasculares relacionadas con la DM y enfermedades asociadas con el estrés oxidativo ⁽¹²⁾.

2.2. BASES TEÓRICAS:

Fitoterapia

Ciencia basada en el estudio de extractos de origen natural y su uso como medicamentos o agentes promotores de la salud. La fitoterapia es distinta de la homeopatía y la medicina antroposófica, ya que evita mezclar plantas y sustancias bioactivas sintéticas. La fitoterapia es considerada por algunos como medicina alternativa. Los efectos medicinales y biológicos de muchos componentes vegetales, como los alcaloides, la morfina y la atropina, por ejemplo, se han demostrado a través de estudios clínicos. Sin embargo, existe un debate sobre la eficacia y el lugar de la fitoterapia en las terapias médicas ⁽¹³⁾.

Droga Vegetal

Es una fracción de la planta que se emplea con el objetivo terapéutico, ya que contiene compuestos químicos capaces de desempeñar una actividad farmacológica. Por supuesto, esta definición no excluye que la droga puede ser compuesta de toda la planta; representa la parte de la planta (seca o fresca) que contiene el mayor número de principios activo ⁽¹⁴⁾.

Principio Activo

Toda sustancia o mezcla de sustancias de diferente origen: humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico o afines, a la cual contiene actividad farmacológica específica o que, sin poseerla la adquiera al ser administrada al organismo ⁽¹⁵⁾.

Extracto hidroalcohólico

Extracto con olor característico, obtenido a partir de materia prima desecada de origen vegetal, por maceración o percolación en contacto con etanol, seguida de la eliminación de dicho solvente por un procedimiento físico. Estos procesos pueden ser sometidos a determinadas operaciones para eliminar algunos de sus componentes y así mejorar notablemente la calidad del producto deseado ⁽¹⁵⁾

ALCACHOFA (*Cynara scolymus* L.)

La alcachofa es una planta perenne robusta que crece hasta 2 m de altura. Tiene hojas grandes, simples a pinnatífidas que van en arcos hacia espinas puntiagudas. Hoy en día, la mayoría de los géneros cultivados carecen de espinas. Las cabezas de flores impresionantes tienen un diámetro de 8 a 15 cm. Los receptáculos carnosos están llenos de flores tubulares azul-violetas y están rodeados por hojas romas de cáscara dispuestas como tejas. El fruto es un aquenio ovalado, de papilas plumadas ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

TAXONOMÍA ⁽¹⁷⁾

- Nombre científico: *Cynara scolymus* L.
- Nombre común: alcachofa, alcaucil, morilla, alcaucique, alcancil, chayote; etc.
- Familia: Asteráceas

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Entre los 22 compuestos principales, se detectaron 11 ácidos cafeoilquínicos y 8 flavonoides. La cuantificación de compuestos individuales se llevó a cabo mediante calibración externa. Apigenin 7-*o*-glucuronide resultó ser el principal flavonoide en todas las muestras investigadas. El ácido 1,5-di-*o*-cafeoilquínico representó el principal ácido hidroxicinámico, siete compuestos polifenólicos activos se han purificado a partir de alcachofa, y la elucidación estructural permite suponer su alta actividad antioxidante. Dos de estos compuestos, la apigenina-7-rutinósido y la narirutina, se encontraron únicos para las cabezas de alcachofa, esto representa el primer informe de estos compuestos en la porción comestible de esta planta ⁽¹⁵⁾.

Usos Terapéuticos:

Alcachofa (*Cynara scolymus* L.) y extractos de hojas de alcachofa (ALE) tienen una larga historia como parte tradicional de la dieta mediterránea, así como en la medicina popular para el tratamiento de trastornos dispépticos, anemia, diabetes, estreñimiento, proteger el hígado, disminuir el colesterol en la sangre además se considera diurética y fuente nutricional de minerales, vitaminas y fibra. Y su contenido en calorías hace que sea útil en dietas adelgazantes ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Diabetes Mellitus

Es una patología que se caracteriza por la resistencia a la insulina y, en consecuencia, la hiperglucemia. La hiperglucemia causa un aumento del flujo de glucosa a través de las vías del poliol y la hexosamina, una mayor formación de productos finales de glicación avanzada, activación de la proteína quinasa C, disfunción mitocondrial y, por consiguiente, acumulación de ROS. Esto conduce al daño celular y al desarrollo de complicaciones diabéticas como neuropatía, nefropatía y retinopatía, así como a daño hepático ⁽¹⁵⁾.

Efecto de *Cynara scolymus* L sobre los valores de glicemia inducida con aloxano:

El aloxano es un análogo tóxico de la glucosa que se acumula preferentemente en las células beta pancreáticas a través del transportador de glucosa GLUT2. En presencia de tioles intracelulares, especialmente glutatión, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) en una reacción redox cíclica con su producto de reducción, el ácido dialúrico ⁽¹⁴⁾.

La autooxidación del ácido dialúrico genera radicales superóxido, peróxido de hidrógeno y, en una etapa final de reacción (catalizada por hierro) radical hidroxilo. Estos radicales hidroxilos son, en última instancia, responsables de la muerte de las células beta, que tienen una capacidad de defensa antioxidante particularmente baja, y del consiguiente estado de la "diabetes inducida por aloxano" dependiente de la insulina. También inhibe selectivamente la secreción de insulina inducida por la glucosa a través de su capacidad para inhibir la glucocinasa del sensor de glucosa de las células beta ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La presencia de ácidos hidroxicinámicos cafeilquinicos y flavonoides como la Apigenina-7-rutinósido y la narirutina permite suponer su alta actividad antioxidante, la cual podría inhibir considerablemente la apoptosis de las células de los islotes pancreáticos y aumentar la secreción de insulina de las células pancreáticas en ratas diabéticas. Además, se ha observado en presencia de flavonoides la inactivación de la caspasa 3 (proteína apoptótica en los islotes pancreáticos de ratas diabéticas) ⁽¹⁶⁾.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis Afirmativa:

- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” tendrá efecto sobre los niveles de glucemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida.

Hipótesis Nula:

- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” no tendrá efecto sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida.

IV. METODOLOGÍA:

4.1. Diseño de la investigación:

El trabajo de investigación fue de tipo experimental, de enfoque cuantitativo y corte longitudinal.

4.2. Población y muestra

Población vegetal

Estuvo formada por las plantas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” cultivadas en la localidad de el Carmelo del distrito de Virú, fue examinada e identificada en el herbario de la Universidad Antenor Orrego. (Anexo 1)

Muestra vegetal

Estuvo constituida por las hojas de *Cynara scolymus* L. de las plantas cultivadas en la localidad de el Carmelo del distrito de Virú.

Criterios de inclusión

- Hojas sanas, libre de plagas.
- Hoja no maltratada, completas para ser trabajadas.
- Hojas libres de impurezas, limpias.

Criterios de exclusión

- Hojas infestadas.
- Hojas laceradas o incompletas.
- Hojas contaminadas con impurezas que hacen que no sean aptas para la actividad experimental.

Material biológico

Estuvo formado por 20 ratas machos de un peso entre 200-250g. adquiridas en la Universidad Nacional Agraria La Molina, de Lima.

Las ratas fueron sometidas a condiciones de aclimatación y acondicionamiento por siete días, estuvieron bajo observación permanente. Fueron distribuidos en cuatro grupos:

- Grupo 1 (BLANCO): Formado por 5 especímenes a los que se les administró solución salina fisiológica más agua y alimento ad libitum.
- Grupo 2(CONTROL): Formado por 5 especímenes con hiperglicemia experimental por aloxano a dosis de 100 mg/kg. de peso vivo más agua y alimento ad libitum
- Grupo 3 (EXPERIMENTAL): Formado por 5 especímenes con hiperglicemia experimental por aloxano a dosis de 100 mg/kg. de peso vivo y después de 48 horas se le administró el extracto de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) a concentración de 250 mg/kg de peso corporal diariamente mediante una sonda nasogástrica diseñada para *Rattus rattus* por siete días además de agua y alimento ad libitum.
- Grupo 4 (EXPERIMENTAL): Formado por 5 especímenes con hiperglicemia experimental por aloxano a dosis de 100 mg/kg. de peso vivo y después de 48 horas se le administró el extracto de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) a concentración de 500 mg/kg de peso corporal diariamente mediante una sonda nasogástrica diseñada para *Rattus rattus* por siete días además de agua y alimento ad libitum.

Criterios de inclusión

- Especímenes adquiridos de un bioterio certificado.
- Especímenes sanos, libres de enfermedades.
- Especímenes con pesos apropiados para la experimentación.

Criterios de exclusión

- Especímenes adquiridos de cualquier lugar.
- Especímenes contaminados, enfermos no aptos para realizar trabajos experimentales.
- Especímenes no evaluados para trabajos experimentales.

Inducción de hiperglucemia experimental con Aloxano

Se indujo la hiperglucemia utilizando aloxano para producir el daño se utiliza la dosis de 100mg/kg pc.

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escalada de Medición
Independiente: Extracto hidroalcohólico de <i>Cynara scolymus</i> L. "alcachofa".	Es el conjunto de compuestos químicos que se encuentran presentes en las hojas de esta Planta y que son extraídos por solvente agua/alcohol ⁽¹³⁾ .	Se obtuvo por lixiviación de las hojas secas de <i>Cynara scolymus</i> L.	Dosis: 250mg/kg pc 500mg/kg pc	Cuantitativa nominal
Dependiente: Efecto Hipoglucemiante	Es el efecto logrado al disminuir los niveles de glucemia tras la inducción de daño pancreático con Aloxano ⁽⁸⁾	Se calcula midiendo la glucemia basal tras la administración de <i>Cynara scolymus</i> L. (alcachofa) en forma de extracto ⁽⁹⁾	Glucemia expresada en mg/dL	Cuantitativa de razón

4.4. Técnica e instrumento de recolección de datos:

Las técnicas que se utilizaron son:

Recolección

El material vegetal (hojas) se recolectó en el sector el Carmelo, provincia de Virú, región la Libertad, de una misma población, las hojas se recolectaron de la parte aérea de la planta con el fin de preservar la especie.

Selección

Una vez realizada la recolección de la muestra se procedió a hacer la selección con el objetivo de realizar una separación de las partes deterioradas.

Desecación

Para evitar cualquier tipo de alteración que pudiera afectar a la composición de la planta, las hojas seleccionadas se colocaron sobre papel Kraft en un lugar fresco y seco, luego se pasaron a bolsas hechas de papel Kraft y se llevaron a estufa a una temperatura inferior a 40° C.

Molienda

Una vez desecado el material vegetal, se procedió a su molienda en mortero hasta tamaño de partícula adecuado. El material obtenido, se almacenó adecuadamente en frascos ámbar en un lugar desprovisto de humedad y luz directa, hasta su posterior utilización.

Preparación del extracto de *Cynara scolymus* L. “alcachofa”

Para la preparación se empleó el método de extracción por lixiviación, se utilizó cantidad suficiente de etanol de 70° G.L. para 100 g de la muestra seca, molida y tamizada. Siguiendo los siguientes pasos:

Primer paso: Se humedeció las hojas secas, molida y tamizada luego se procedió a colocar en el percolador pyrex con la cantidad apropiada del menstruo y se deja en maceración por 24 horas.

Segundo paso: Transcurrido el tiempo de maceración se abrió la llave de paso del percolador y se procedió a lixiviar a una velocidad moderada de goteo (1 ml / min), hasta recolectar en una probeta el 75% del extracto fluido, este se guarda en un frasco ámbar y se procede a eludir el resto del extracto fluido hasta agotamiento, culminado el proceso de extracción este extracto se coloca en Baño María hasta concentrar el 25% restante para completar el 100%; es decir si se colocó 100 gramos de muestra se deben obtener 100 ml de extracto fluido según USP.

Se procedió a guardar el extracto fluido en un frasco de vidrio ámbar.

Procedimiento para determinar la concentración del extracto

Del extracto fluido se toma una alícuota de 20ml que se transfiere a una cápsula previamente tarada, seguido se evapora sobre Baño María, se deseca en estufa a 105°C durante 3 horas, se enfría y se pesa.

Inducción de la hiperglucemia experimental con Aloxano

Después de los siete días de aclimatización, se procedió a medir la glucemia basal con ayuno previo de 12 horas, se indujo hiperglucemia en *Rattus rattus* var. albinus, mediante la administración de aloxano. por vía intraperitoneal 100mg/kg/pc.

Los animales que tenían glucemias mayores a 165mg/dL después de 48 horas de administrado el aloxano se consideraron aptas y fueron incluidos en el estudio experimental ⁽¹⁹⁾.

Administración del extracto de *Cynara scolymus* L.

Después de la inducción con aloxano, se procedió a la administración del extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus* L. a dosis de 250 mg/kg pc y 500 mg/kg pc. Con una sonda nasogástrica por siete días luego se midió la glucemia en ayunas.

Medición de glucemia

Se realizó antes y después de la inducción y administración de los extractos haciendo una pequeña incisión en el ápice de la cola hasta obtener una gota homogénea y aplicar directamente sobre la tira reactiva del glucómetro AccuCheck Active Advance ® del laboratorio Roche.

4.5 Plan de Análisis:

El presente estudio fue sometido a la prueba de ANOVA unifactorial, y post hoc TUKEY aplicando el paquete estadístico SPSS 20.0 para encontrar la significancia de los cuatro grupos de estudio blanco, control, y grupos de experimentación con hiperglucemia tratados con el extracto de hojas de *Cynara scolymus* L.

4.6 Matriz de consistencia:

Título	Enunciado Del Problema	Objetivos	Variables	Definición Operacional	Hipótesis	Metodología Y Diseño	Indicadores Y Escala De Medición	Plan De Análisis
Efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (alcachofa) sobre la glucemia en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con hiperglucemia inducida	¿Cuál es el efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” sobre la glucemia en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con hiperglucemia inducida?	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” sobre la glucemia en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con hiperglucemia inducida. <p>Objetivos Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la glucemia antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” a 250mg/kg y 500mg/kg pc en <i>Rattus rattus</i> var. Albinus con hiperglucemia inducida. • Comparar la variación de la glucemia entre el antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” a 250mg/kg y 500mg/kg pc en <i>Rattus rattus</i> var. Albinus con hiperglucemia inducida. 	<p>Independiente:</p> <p>Extracto hidroalcohólico de <i>Cynara scolymus</i> L.</p> <p>Dependiente:</p> <p>Efecto hipoglucemiante</p>	<p>Las hojas recogidas de <i>C. scolymus</i> se trituraron en trozos pequeños para ser secado en una estufa a (40°C). luego se pulverizaron finamente y se sometieron a extracción por el método de lixiviación.</p> <p>El extracto fluido ya obtenido por dicho método extractivo se procede a guardar en un frasco ámbar para su posterior utilización.</p>	<p>Hipótesis Afirmativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” tendrá efecto sobre los niveles de glucemia en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con hiperglucemia inducida. <p>Hipótesis Nula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” no tendrá efecto sobre la glucemia en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con hiperglucemia inducida. 	<p>Tipo:</p> <p>Experimental, in vivo, cuantitativo.</p>	<p>-Dosis: 250 mg/kg pc 500 mg/kg pc</p> <p>-Glucemia en sangre en ayunas mg/dL</p>	<p>El presente estudio fue sometido a la prueba de ANOVA unifactorial y post hoc TUKEY para encontrar la significancia de los cuatro grupos de estudio blanco, control, y grupos de experimentación con hiperglucemia tratados con el extracto de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L.</p>

4.7 Principios éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios manifestados en el código de ética para la investigación de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote (ULADECH).

Beneficencia y no maleficencia. - Se debe asegurar el bienestar de los animales que participan en las investigaciones. En ese sentido, la conducta del investigador debe responder a las siguientes reglas generales: no causar daño, disminuir los posibles efectos adversos y maximizar los beneficios ⁽²¹⁾.

Justicia. - El investigador debe ejercer un juicio razonable, ponderable y tomar las precauciones necesarias para asegurarse de que sus sesgos, y las limitaciones de sus capacidades y conocimiento, no den lugar o toleren prácticas injustas. Se reconoce que la equidad y la justicia otorgan a todas las personas que participan en la investigación derecho a acceder a sus resultados. El investigador está también obligado a tratar equitativamente a quienes participan en los procesos, procedimientos y servicios asociados a la investigación ⁽²¹⁾

Integridad científica. - La integridad o rectitud deben regir no sólo la actividad científica de un investigador, sino que debe extenderse a sus actividades de enseñanza y a su ejercicio profesional. La integridad del investigador resulta especialmente relevante cuando, en función de las normas deontológicas de su profesión, se evalúan y declaran daños, riesgos y beneficios potenciales que puedan afectar a quienes participan en una investigación. Asimismo, deberá mantenerse la integridad científica al declarar los conflictos de interés que pudieran afectar el curso de un estudio o la comunicación de sus resultados. ⁽²¹⁾

V. RESULTADOS

5.1. Resultados:

Tabla 1: Evaluación de la glucemia antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” a 250 mg/kg pc y 500 mg/kg pc en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglucemia inducida

GRUPO	Glicemia en ayunas mg/dL		Significancia (Valor p)
	INICIAL mg/dl	FINAL (7mo día) mg/dl	
Blanco (SSF)	88.6±12.19	91.6± 7.30	
Control (Aloxano)	472.8±64.01	320.4±168.93	0.002*
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L. 250mg/kg pc	441.4±23.8	116.9±18.79	
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L. 500mg/kg pc	482.4±54.55	78.0 ±17.86	

* Prueba ANOVA (p<0.05)

TABLA 2: Comparación de la variación de la glucemia entre el antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” a 250mg/kg pc y 500mg/kg pc en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglucemia inducida.

GRUPO	Variación de la glucemia inicial y final en 7días	Significancia (Valor p)
Blanco (SSF)	+ 3.0 mg/dl	0.742**
Control (Aloxano)	- 152.4 mg/dL	0.020*
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L. 250mg/kg pc	-324.5 mg/dL	0.000*
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L. 500mg/kg pc	- 404.4 mg/dL	0.000*

Prueba Post – Hoc TUKEY (*p<0.05; **p>0.05)

5.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

- En la tabla 01 se observan los valores iniciales y finales para el grupo blanco (88.6 ± 12.19 mg/dl y 91.6 ± 7.30 mg/dl); estos valores corresponden a la glucemia en ayunas de ratas en estado saludable, es por esto que no se observa una diferencia significativa en los valores, en el grupo control inducido a hiperglucemia con aloxano los valores iniciales y finales de glucemia en ayunas fueron de 472.8 ± 64.01 mg/dl y 320.4 ± 168.93 mg/dl respectivamente, estos valores muestran niveles significativamente altos en comparación del grupo blanco, esto debido a la previa inducción de hiperglucemia con aloxano (utilizando como punto de corte para ser consideradas hiperglucemias el valor de 160mg/dl)
- Los grupos correspondientes al extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus L.* 250mg/kg pc y 500mg/kg pc muestran valores iniciales y finales de 441.4 ± 23.8 mg/dL y 116.9 ± 18.79 mg/dL y 482.4 ± 54.55 mg/dL / 78.0 ± 17.86 mg/dl respectivamente, se puede apreciar que en ambos casos los valores iniciales no muestran una mayor diferencia pues son los valores posteriores a la inducción con aloxano, sin embargo, al final de la investigación los valores finales muestran diferencias significativas llegando a estar dentro de los rangos normales de glicemia. Se realizó el Análisis de Varianza (ANOVA) para la comparación de los grupos de trabajo aquí podemos observar que la significancia tiene un valor de (0.002) lo que nos demuestra que existe diferencia estadísticamente significativa entre los Grupos Control Negativo, Positivo, y aquellos a los que se les administró el extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus L.* “alcachofa” recibiendo el extracto a dosis de 250 mg/Kg de Pc y 500 mg/Kg de Pc, es decir se Acepta la

Hipótesis Alternativa (El extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” tiene efecto hipoglucemiante en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglucemia inducida con aloxano.

- Con respecto al efecto producido por *Cynara scolymus* hay que precisar que una enzima cuya inhibición puede retardar el aumento postprandial de la concentración de glucosa es la α -glucosidasa presente en esta planta, enzima responsable de la digestión de oligosacáridos a glucosa. Se ha demostrado repetidamente que las plantas medicinales son una fuente rica de inhibidores de α -amilasa y α -glucosidasa y existe la esperanza de que puedan ser útiles en el tratamiento y la prevención de la diabetes, la obesidad y la hiperlipidemia ⁽¹⁵⁾
- En la tabla 02 se muestran las variaciones de glucemia antes y después de la administración de los extractos, En el caso del grupo Blanco la variación fue de 3.0 mg/dL ($p=0.742$) es decir no hubo una diferencia significativa entre los valores antes y después de la experimentación esto se debe a que el grupo sólo fue sometido al estrés propio de la ejecución de la investigación más no recibió otro agente diabetogénico como el Aloxano, en el grupo control se observa que la variación fue de una disminución de 152.4 mg/dL ($p=0.020$) es decir existió una diferencia significativa entre el valor inicial y final, estos valores están directamente relacionados con la capacidad del Aloxano para generar daño de las células beta pancreáticas, sin embargo la reducción de los valores indicarían que los animales de experimentación desarrollan mecanismos de compensación para sobrellevar el daño causado en el páncreas, lo que explicaría este descenso en los niveles de glicemia.

- Se observa también que en ambos grupos experimentales (250mg/kg pc y 500mg/kg pc) las variaciones fueron de -324.5 mg/dL y -404.4 mg/dL respectivamente, se muestran diferencia significativa con los demás grupos, lo que podría indicar que el efecto de *Cynara scolymus* L. estaría asociado a la dosis y al tiempo de administración. Los resultados obtenidos con la prueba ANOVA se corroboran con la Prueba POST HOC de Tukey para la comparación entre los grupos antes y después de la administración de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” a los 7 días viéndose la significancia de los grupos experimentales con valores estadísticamente significativos en comparación con el Grupo Control Positivo.
- Los metabolitos y extractos naturales como el de *Cynara scolymus* L. pueden prevenir los cambios oxidativos, normalizar la concentración de antioxidantes intracelulares y, por lo tanto, prevenir o incluso revertir el daño celular. Además de reaccionar directamente con ROS, los fenoles naturales y otros antioxidantes pueden interactuar con objetivos moleculares en el organismo humano por muchos otros mecanismos. Uno de los mecanismos por los cuales los antioxidantes pueden proteger las células y los tejidos del estrés oxidativo es la regeneración de antioxidantes de bajo peso molecular, como el Glutatión⁽¹³⁻¹⁵⁾.

VI. CONCLUSIONES Y ASPECTOS COMPLEMENTARIOS:

6.1. Conclusiones:

- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” presenta efecto hipoglucemiante sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. albinus inducidos con aloxano.
- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” a dosis de 250mg/kg pc y 500mg/kg pc presentaron efecto hipoglucemiante sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. albinus inducidos con aloxano.

6.2. Recomendaciones:

- Se recomienda utilizar y comparar nuevas dosis del extracto de *Cynara scolymus* L. para analizar si la reducción en los valores de glucemia se produce por la dosis o por el tiempo de administración.
- Comparar los resultados obtenidos con las hojas de *Cynara scolymus* L. con otras plantas de la misma familia o con características fitoquímicas similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nazni P, Poongodi Vijayakumar T, Alagianambi P, Amirthaveni M. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effect of *Cynara Scolymus* among Selected Type 2 Diabetic Individuals. *Pakistan J Nutr.* 2006;5(2):147–51.
2. Heidarian E, Soofiniya Y. Hypolipidemic and hypoglycemic effects of aerial part of *Cynara scolymus* in streptozotocin-induced diabetic rats. 2011 [cited 2018 Dec 11]; Available from: <http://eprints.skums.ac.ir/3097/>
3. Wang M, Simon JE, Aviles IF, He K, Zheng Q-Y, Tadmor Y. Analysis of Antioxidative Phenolic Compounds in Artichoke (*Cynara scolymus* L.). 2003;
4. Salem M , Ben R, Kolsi A, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, et al. Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats.
5. Chagas D, Oliveira T, Vasconcelos D, Barbosa R, Batista F. Outstanding Anti-inflammatory Potential of Selected Asteraceae Species through the Potent Dual Inhibition of Cyclooxygenase-1 and 5-Lipoxygenase. *Planta Med* [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 14];2(81):1296–1307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546206>
6. Bussmann RW, Glenn A, Díaz D, Pourmand K, et al. Proving that traditional knowledge works: The antibacterial activity of Northern Peruvian medicinal plants. *Ethnobot Res Appl.* 2011;9:67–98.

7. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Feb 18 [cited 2018 Oct 4];51(2):216–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-007-0886-7>
8. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2018 Oct 31];53(6):36574. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X18300107>
9. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods* [Internet]. 2016;78:1331. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2015.11.04>
10. Abd Eldaim MA, Shaban Abd Elrasoul A, Abd Elaziz SA. An aqueous extract from *Moringa oleifera* leaves ameliorates hepatotoxicity in alloxan-induced diabetic rats. *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Oct 3];95(4):524–30. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/bcb-2016-0256>
11. Elsner M, Gurgul-Convey E, Lenzen S. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2006 Sep [cited 2018 Oct 4];41(5):82534. Available from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584906003649>
12. Kuczmánová A, Balažová A, Račanská E, Kameníková M, Fialová S, Majerník J, et al. *Agrimonia eupatoria* L. and *Cynara cardunculus* L. Water Infusions:

Comparison of Anti-Diabetic Activities. *Molecules* [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2019 Jan 4];21(5):564. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/21/5/564>

13. Dahech I, Srih Belghith K, Hamden K, Feki A, Belghith H, Mejdoub H. Antidiabetic activity of levan polysaccharide in alloxan-induced diabetic rats. *Int J Biol Macromol*. 2011; 49:742–6.

14. Ben Salem M, Ben Abdallah Kolsi R, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, Yaich M, et al. Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2017 Jun 19 [cited 2018 Dec 16];17(1):328. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28629341>

15. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Feb 18 [cited 2018 Nov 12];51(2):216–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-007-0886-7>

16. Doan H Van, Riyajan S, Iyara R, Chudapongse N. Antidiabetic activity, glucose uptake stimulation and α -glucosidase inhibitory effect of *Chrysophyllum cainito* L. stem bark extract. [cited 2018 Nov 29]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2328-0>

17. Heidarian E, Soofiniya Y. Hypolipidemic and hypoglycemic effects of aerial part of *Cynara scolymus* in streptozotocin-induced diabetic rats. 2011 [cited 2018 Dec 11]; Available from: <http://eprints.skums.ac.ir/3097/19>. Lock O, Perez E, Villar M. Bioactive Compounds from Plants Used in Peruvian Traditional Medicine. *Nat Prod Commun* [Internet]. 2016;11(3):31537. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169179>

18. Florence NT, Benoit MZ, Jonas K, Alexandra T, Désiré DDP, Pierre K, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;151(2):78490.
19. Abdel-Rahim EA, Rashed MM, El-Hawary ZM, Abdelkader MM, Kassem SS, Mohamed RS. Anti-diabetic Effect of *Cichorium intybus* Leaves and *Plantago ovate* Seeds in High Fat Diet-streptozotocin Induced Diabetic Rats. *J Food Nutr Res.* 2016;4(5):276–81.
20. Russo D, Valentão P, Fernandez E, Milella L, Russo D, et al. Evaluation of Antioxidant, Antidiabetic and Anticholinesterase Activities of *Smallanthus sonchifolius* Landraces and Correlation with Their Phytochemical Profiles. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 Jul 31 [cited 2018 Dec 9];16(8):17696–718. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/8/17696>
21. Comité Institucional de Ética en Investigación. Código de etica para la investigacion [Internet]. CHIMBOTE - PERÚ; 2016 p. 1–6. Available from: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v001.pdf>

Figura 02: Imagen de la localidad el Carmelo del distrito de Virú



Fuente: Cesar Cotrina, director del Centros Rurales de Formación en Alternancia (CRFA).

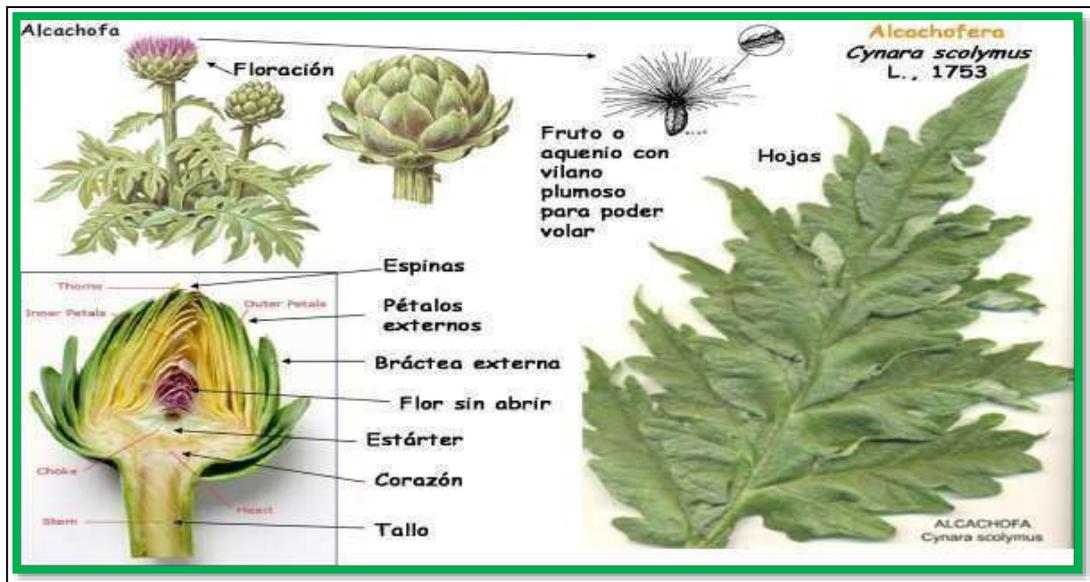
Disponibile: http://www.uncrfap.org/region_la_libertad_el_carmelo.html

Figura 03: Especie vegetal *Cynara scolymus* L.



Fuente: Foto tomada en localidad el Carmelo – Virú

Figura 04: Morfología de la *Cynara scolymus* L.



Fuente: morfología de la alcachofa [citado 07 de diciembre del 2018], disponible en: <http://www.gastrosoler.com/alcachofa%20anatomia.jpg>

Figura 05: Elaboración del extracto hidroalcohólico de *Cynara scolymus*



Figura 06: Procedimiento para determinar la concentración del extracto (dosis)

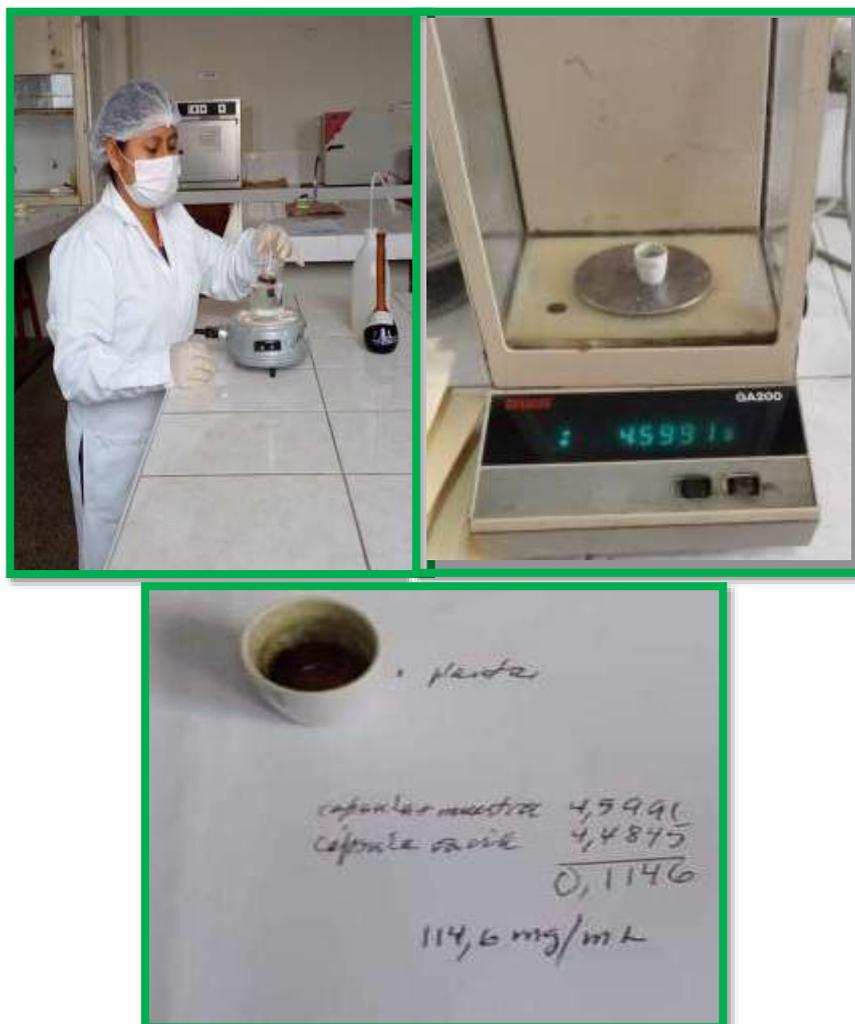


Figura 07: Aloxano que se utilizó para la inducción en *Rattus rattus* var. albinus

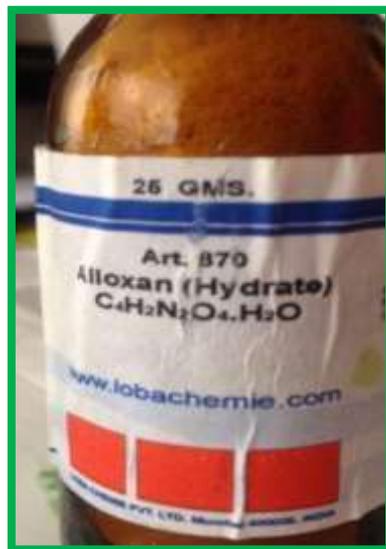


Figura 08: Inducción de glucemia en *Rattus rattus* var albinus



Figura 9: Realizando la medición de glicemia en *Rattus rattus*

