



---

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES DE  
CHIMBOTE

FILIAL TRUJILLO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y

BIOQUÍMICA

**EFFECTO HIPOGLICEMIANTE DE LOS EXTRACTOS  
ETANÓLICOS DE HOJAS DE *Cynara scolymus L.*  
(ALCACHOFA) Y *Vaccinium corymbosum* (ARÁNDANO)  
EN *Rattus rattus var. albinus* CON HIPERGLICEMIA  
INDUCIDA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO

AUTORA:

Bach. JULIA INÉS DESPOSORIO SOLES

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**

### **A DIOS**

Por ser quien dirige mi vida, por ser mi fortaleza para seguir adelante y por llenar mi corazón con la luz de su Santo Espíritu dejando que cumpla esta meta porque con el todo lo puedo sin el nada soy.

### **A NUESTROS PROFESORES**

Asesores orientadores de carrera profesional de Farmacia y Bioquímica, por todo el apoyo, paciencia y comprensión que nos tuvieron, por confiar en nosotros y brindarnos sus conocimientos.

## DEDICATORIA

*A Dios y a mis padres por darme la vida y las enseñanzas para afrontar los obstáculos que se presentan y presentaran en este largo camino de la vida.*

*A mí querido hijo Edward David por ser el regalo más grande que Dios me dio.*

### *A Mis padres*

*Por su apoyo constante e incondicional y, por su comprensión en todo momento.*

*Por ser mi admiración de esfuerzo y sacrificio, por enseñarme a no darme por vencida ante cualquier dificultad que se me presente en el camino.*

## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación experimental se determinó el efecto hipoglicemiante de los extractos etanólicos de Hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) y *Vaccinium corymbosum* (arándanos) en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia inducida. Para ello se trabajó con 36 especímenes de sexo machos de peso aprox. de 260 – 300 g., los cuales fueron divididos en 6 grupos con 6 especímenes cada grupo : blanco (tratados con suero fisiológico), control positivo (inducido con aloxano 100 mg/kg/p + suero fisiológico), grupo I (inducido con aloxano a 100 mg/kg/p, tratados con 250 mg/ kg /p de extracto de *Vaccinium corymbosum*), el grupo II (inducido con aloxano a 100 mg/kg/p, y tratado con 500 mg /kg/p de extracto de *Vaccinium corymbosum*), grupo III (inducido con aloxano a 100 mg/kg/p, y tratados con 250mg/ kg /p de extracto de *Cynara scolymus*), grupo IV (inducido con aloxano a 100 mg/kg/p, y tratado con 500 mg /kg/p del extracto de *Cynara scolymus*); siendo 14 días el tiempo de duración del tratamiento. Los resultados fueron sometidos a la prueba T- STUDENT y prueba ANOVA, obteniéndose un valor de  $p < 0.000$  lo que demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos basal, control positivo, aquellos grupos que se les administro *Vaccinium corymbosum* y *Cynara scolymus* L. Se concluye que los extractos etanolicos de *Cynara scolymus* L., (alcachofa), y *Vaccinium corymbosum* (arandano) presentan efecto hipoglicemienate en *Rattus rattus* var. *Albinus*.

**Palabras Claves:** *Cynara scolymus* L., Alcachofa, *Vaccinium corymbosum*, Arándanos, actividad hipoglicemiante

## ABSTRACT

In the experimental research where the hypoglycemic effect of ethanolic extracts of *Cynara scolymus* L. (artichoke) and *Vaccinium corymbosum* (blueberries) leaves in *Rattus rattus* var. *albinus* with Induced Hyperglycemia was determined. We worked with 36 rats that were divided into 6 groups with 6 specimens per group: White group; positive control (induced with aloxane 100 mg/kg/p + physiological serum), group I (induced with aloxane 100 mg/kg/p, treated with 250 mg/kg /p blueberry extract), group II (induced with aloxane 100 mg/kg/p, and treated with 500 mg /kg/p blueberry extract), group III (induced with aloxane at 100 mg/kg/p, and treated with 250mg/kg /p artichoke extract), group IV (induced with aloxane at 100 mg/kg/p, and treated with 500 mg /kg/p artichoke extract); with 14 days being the duration of the treatment. The results were subjected to the T-STUDENT test and ANOVA test, obtaining a value of  $p < 0.000$  which shows that there is a statistically significant difference between the basal groups, positive control, those groups that were administered artichoke and cranberry. It is concluded that the ethanolic extracts of *Cynara scolymus* L., (alcachofa), and *Vaccinium corymbosum* (blueberry) present hypoglycemic effect in *Rattus rattus* var. *Albinus*.

**Keywords:** Artichoke, Blueberries, *Cynara scolymus* L., hypoglycemic activity, *Vaccinium corymbosum*.

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
AGRADECIMIENTO .....	iii
DEDICATORIA .....	iv
RESUMEN .....	v
ABSTRACT.....	vi
CONTENIDO.....	vii
INDICE DE TABLAS.....	viii
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes.....	6
2.2 Bases teóricas.....	9
<b>III. HIPÓTESIS.....</b>	<b>17</b>
<b>IV. METODOLOGÍA .....</b>	<b>18</b>
4.1 Diseño de la investigación.....	18
4.2 Población y Muestra .....	19
4.3 Definición y Operacionalización de variables e indicadores .....	21
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	22
4.5 Plan de análisis.....	24
4.6 Matriz de consistencia.....	25
4.7 Principios éticos.....	26
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
5.1 Resultados.....	27
5.2 Análisis de resultados.....	29
CONCLUSIONES .....	32
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
ANEXOS.....	38

## INDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Efecto hipoglicemiante inicial y final de los extractos etanolico de hojas de *Cynara scolymus* L.y *Vaccinium corymbosum* en *Rattus rattus* var. *Albinus* con hiperglicemia inducida.....27

**TABLA 2:** Comparación de la variación de la glicemia antes y después de la administración de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Cynara scolymus* . Y *Vaccinium corymbosum* en *Rattus rattus* var. *Albinus* con hiperglicemia inducida.....28

## **I. INTRODUCCIÓN:**

La diabetes mellitus es un problema mundial, y su número aumenta rápidamente en todo el mundo. Se dice que la diabetes fue la decimosexta causa principal de mortalidad. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por desórdenes en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y varios oligoelementos esenciales. Es un padecimiento crónico del metabolismo que reviste una gran importancia en los problemas sanitarios por el aumento de su prevalencia, la elevada morbilidad y mortalidad asociada, y el elevado número de personas que al padecerla, se convierte en un factor de riesgo cardiovascular. También afecta directamente en el costeo sanitario y social <sup>(1)</sup>.

La diabetes es una de las enfermedades que, debido a las lesiones tisulares que produce; conlleva a complicaciones tales como: infarto de miocardio, enfermedad de riñón, entre varias otras. La hiperglicemia se da por una deficiencia de la insulina <sup>(7)</sup>. La diabetes mellitus es uno de los problemas más graves de salud en nuestro país y de mayor demanda de atención en la consulta de los médicos y con el tiempo se complica con otras afecciones; por eso para un buen control de la diabetes es necesario aplicar una serie de medidas correctivas <sup>(1,2)</sup>.

Con el fin de disminuir las consecuencias del estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia, el organismo humano utiliza varios antioxidantes endo y exógenos. El glutatión (GSH) es uno de los antioxidantes no proteicos celulares más importantes. Este tripéptido es un cofactor en varias reacciones enzimáticas importantes, incluidas aquellas involucradas en la desintoxicación de xenobióticos. En los estados de mayor producción de ROS, como la diabetes, los

niveles de glutatión en las células pueden disminuir, lo que agrava aún más la acumulación de ROS. Algunos antioxidantes naturales, como los flavonoides y ácidos orgánicos pueden cambiar el estado de GSH y prevenir las consecuencias de la diabetes y el síndrome metabólico <sup>(2,3)</sup>.

Muchas de las alternativas terapéuticas que se han sintetizado, son los llamados agentes hipoglicémicos para tratar la DM, tales como biguanidas, sulfonilureas, inhibidor de la glucosidasa y sensibilizador de insulina. Sin embargo, estos agentes sintéticos siempre están asociados con ciertos inconvenientes, como efectos secundarios adversos, disminución de la eficacia con el tiempo, la ineficacia contra algunos antidiabéticos a largo plazo, complicaciones y baja rentabilidad. Además, el tratamiento de la DM con insulina y medicamentos hipoglucémicos orales no logra mejorar del todo la calidad de vida de los pacientes <sup>(3)</sup>.

Además, el tratamiento de la DM con insulina y fármacos hipoglucémicos orales no consigue prevenir las complicaciones relacionadas con la diabetes en muchos pacientes, lo que indica que podrían ser necesarios tratamientos alternativos adicionales. En los últimos tiempos, se ha prestado mucha más atención a las nuevas tecnologías más seguras, medicamentos más eficaces para la diabetes, especialmente para el tratamiento funcional natural de la diabetes, numerosos extractos naturales, especialmente los polisacáridos, se han reportado que tiene actividad hipoglucémica. Polisacárido ha sido el extracto funcional natural más enfocado por el amplio recurso, y las actividades biológicas. La medicina tradicional se ha utilizado para el tratamiento de diabetes en muchos países <sup>(4)</sup>.

Los pacientes diabéticos son siempre resistentes a la acción celular de la insulina, que mejora la gluconeogénesis hepática y la producción de glucosa. Algunos extractos de plantas muestran un efecto antidiabético al influir en las células para estimular la secreción de insulina y restaurar la sensibilidad a la insulina. Desde siempre, los medicamentos a base de plantas son por esto que se está desarrollando medicina, utilizando métodos tradicionales y complementarios para el tratamiento de diferentes enfermedades. Varios estudios reportados analizaron algunas plantas que tienen reputación en la medicina popular como antidiabéticos, pero en el caso de la alcachofa siguen siendo poca la divulgación científica <sup>(4,5)</sup>

Las plantas medicinales para tratar las condiciones de hiperglucemias son de considerable interés para la comunidad etnobotánica, son reconocidas por contener propiedades medicinales valiosas en diferentes partes de la planta y un número considerable de estas han mostrado un grado variable de actividad hipoglicemiante <sup>(6)</sup>. La práctica de la medicina se basa en el uso terapéutico de las plantas medicinales como sustitutas de la medicina tradicional o en combinación. En la actualidad existe un gran interés por la medicina tradicional dentro de estas, la medicina herbaria, que ha generado numerosos estudios. Pero, hay poco uso de medicamentos de origen vegetal <sup>(5)</sup>.

Desde tiempos antiguos, las plantas son usadas para tratar muchos padecimientos, en la India hay cerca de 45 mil especies de plantas y algunos cientos han sido considerados como poseedoras de propiedades medicinales <sup>(5)</sup>. Las plantas medicinales para tratar las condiciones de hiperglucemias son de considerable interés para la comunidad etnobotánica, son reconocidas por contener propiedades medicinales valiosas en diferentes partes de la planta y un número considerable de estas han mostrado un grado variable de actividad de hipo glucémica <sup>(5)</sup>.

Sabemos que hay miles de plantas que nos ayudan a mejorar el estado de salud, y entre ellas está el *Vaccinium corymbosum* (específicamente las hojas de esta planta). Estas hojas de arándanos contienen sustancias que reducen el contenido de glucosa en la sangre, por lo que la infusión de este té, así como los productos que la contienen, son benéficos para personas que padecen diabetes, ya que reducen la necesidad de medicamentos y de insulina. Se cree que con una medicación prolongada, a base de hojas de arándano, no sólo se disminuye el azúcar, la cual se expulsa por medio de la orina, sino también el contenido de glucosa en la sangre <sup>(6)</sup>.

*Cynara Scolymus* L (alcachofa) contiene numerosos compuestos químicos de reconocida actividad farmacológica. Este hecho, acompañado de su alto valor alimenticio, ha permitido que esta planta sea una de las más consumidas en su género. La alcachofa tiene su origen en la Europa mediterránea, si bien es cierto, su cultivo se ha extendido hasta el continente americano donde es también muy apreciada. Su nombre botánico actual es *Cynara cardunculus* L. var. *Scolymus*(L) Hayek <sup>(7)</sup>.

El estudio de investigación está basado en la utilización de las hojas de “*Vaccinium*

*Corymbosum*”, lo cual pertenece a la familia Ericaceae. Las hojas de *Cynara*

*Scolymus* L. Que pertenece a la familia Asteraceae lo cual se usó para comprobar sus

propiedades hipoglucemiantes aplicados en *Rattus rattus var. albinus*, para la cual serán administrados los extractos Etanolico de las hojas de arándanos y de alcachofa para tratamiento de hiperglicemia.

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

**¿Los extractos etanólicos de hojas de *Cynara scolymus* L. (Alcachofa) y *Vaccinium corymbosum* (Arándano) tendrán efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus var. albinus* con Hiperglicemia Inducida?**

**Objetivo general:**

- Determinar el efecto hipoglicemiante de los extractos etanólicos de Hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) y *Vaccinium corymbosum* (arándanos) en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglicemia inducida

**Objetivos Específicos:**

- Evaluar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) y *Vaccinium corymbosum* (arándanos) a dosis 250mg/kg pc y 500mg/kg pc con respecto al grupo control en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglicemia inducida.
- Comparar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) con el extracto etanólico de las hojas de *Vaccinium corymbosum* (arándanos), a dosis de 250mg y 500mg. en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglicemia inducida.

## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### 2.1 Antecedentes:

Reyes et al. Trujillo 2017. Realizó el presente trabajo de investigación sobre “Efecto del extracto crudo de frutos frescos de *Vaccinium corymbosum* “arándano” sobre tolerancia a la glucosa oral en *Rattus norvegicus* var. Para lo cual trabajó con 28 especímenes de 4 meses de edad con un peso entre 300-350g distribuidos aleatoriamente en 4 grupos de 7 especímenes cada uno. Para lo cual se inició la prueba de tolerancia a la glucosa oral luego de 15 días de administrar el extracto crudo a los grupos problemas. La glicemia se tomó a tiempos 0, 30, 60, 90, 120 minutos post administración de glucosa utilizándose para ello el glucómetro. Como objetivo se concluyó que el extracto crudo de frutos frescos de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 40mg/kg y 80mg/kg disminuye la glicemia durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral en *Rattus norvegicus* var. Albinus, presentando mayor disminución en la dosis de 80mg/kg de extracto crudo de arándano<sup>(8)</sup>.

Delgado et al. Trujillo 2016. Según este presente trabajo de investigación sobre “Productos naturales en la prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico “este trabajo fueron conocer los criterios de definición, y recopilar las alternativas terapéuticas naturales para la prevención y tratamiento del SM. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos sobre el SM así como sobre plantas o productos naturales para su tratamiento o prevención, obtenidos de diversas bases científicas. Para esta revisión se han seleccionado 12 productos naturales con evidencia clínica para el tratamiento del SM, teniendo en cuenta como criterio de selección principal la existencia de estudios científicos en humanos. Entre ellos está el Arándano (*Vaccinium angustifolium* Aiton, Ericaceae). Preparaciones con hojas de arándano disminuyen los niveles de glucosa tanto en animales como en humanos. Se cree que el compuesto responsable de este efecto

hipoglucemiante es la mirtalina. <sup>(9)</sup>.

Salem et al., Túnez. 2017, en el estudio sobre los Efectos protectores del extracto de hojas de *Cynara scolymus* en trastornos metabólicos y estrés oxidativo en ratas alloxan diabéticas. Los resultados mostraron que el extracto etanólico de las hojas de *C. scolymus* (200-400 mg / kg) disminuyó significativamente ( $p < 0,001$ ) los niveles de  $\alpha$ -amilasa en el suero de ratas diabéticas, respectivamente asociado con una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) en la tasa de glucosa en sangre del 42,84% y 37,91% en comparación con los grupos diabéticos después de 28 días de tratamiento, una disminución significativa del colesterol total en plasma (T-Ch) en un 18,11% y triglicéridos (TG) en 60,47%, lipoproteínas significativamente y de baja densidad (LDL-C) en un 37,77%, en comparación con ratas diabéticas <sup>(10)</sup>.

Magied et al., Egipto.2016, realizaron el estudio Alcachofa (*Cynara scolymus* L.) Extractos de hojas y cabezas como hipoglucémicos e hipocolesterolémicos en ratas, se identificaron cinco compuestos fenólicos activos principales en los extractos metanólicos acuosos de las hojas y cabezas de alcachofa. Estos compuestos se identificaron como ácido clorogénico, Cinarina, 1, 5-di-o-Cafeoilquinico, luteolina y apigenina. Por otro lado, el extracto de hojas acuosas de alcachofa (ALE) y los extractos acuosos de cabezas (AHE) de las dos variedades se utilizaron como experimentos hipoglucémicos e hipocolesterolémicos utilizando ratas albinas. Se utilizó ALE en la concentración de (1,5 g/kg/día) para las dos variedades. Los resultados muestran el efecto de los extractos de ALE y AHE sobre el nivel de glucosa de las ratas diabéticas. El efecto superior fue con ratas G4 (Grupo No. 4) administradas 1.5 g LEG/kg/día (Extracto de hojas de Globo Verde) <sup>(11)</sup>.

Bijajic et al., Suiza.2017, <sup>(12)</sup>. En el estudio sobre la Composición química, antioxidante y actividades inhibitoras de la  $\alpha$ -glucosidasa de los extractos acuosos e hidroalcohólicos de hojas de *Vaccinium myrtillus* se investigó la capacidad de los extractos de hojas de arándano para inhibir las enzimas que hidrolizan los carbohidratos y restaurar la concentración de glutatión en las células Hep G2 sometidas a estrés oxidativo inducido por la glucosa. El extracto acuoso mostró una excelente actividad antioxidante total y quelante. Además, el extracto acuoso fue capaz de aumentar eficientemente la concentración de glutatión en células Hep G2 sometidas a estrés oxidativo inducido por glucosa y restaurarla a los niveles observados en células no hiperglucémicas. El extracto hidroalcohólico inhibi fuertemente la  $\alpha$ -glucosidasa, con el IC<sub>50</sub> estadísticamente igual al fármaco antidiabético acarbosa ( $0.29 \pm 0.02$  mg / mL vs.  $0.50 \pm 0.01$  mg / mL, respectivamente). El análisis fitoquímico reveló la presencia de derivados de quercetina y kaemferol, así como ácido clorogénico y *p*- coumárico.

Sidorova et al., Rusia.2018, realizaron estudios sobre Efecto hipoglucemiante e hipolipemiante de la hoja de *Vaccinium myrtillus* y del extracto de semilla de *Phaseolus vulgaris* L. en ratas diabéticas, el análisis del nivel de glucosa en sangre mostró el efecto mejorador de la VLE en el metabolismo de los carbohidratos en ratas diabéticas. De los ocho animales diabéticos tratados con extracto de hoja de arándano, cuatro tenían niveles normales de HbA. Se observó una reducción significativa en el grupo de VLE en el nivel de glucosa en sangre en comparación con las ratas diabéticas de control (el nivel de hiperglucemia disminuyó a valores normales en el 50% de los animales frente al 0% en el grupo de diabéticos de control <sup>(13)</sup>).

No hubo diferencias significativas con respecto al mismo parámetro en los grupos de VLE de control intacto <sup>(13)</sup>.

## **2.2. Bases Teóricas:**

### **Plantas Medicinales:**

Las plantas medicinales, son el material vegetal que contienen en alguna parte principios activos, que, dados en dosis normales, originan resultados saludables en las enfermedades de todos los seres humanos <sup>(14)</sup>.

Según la OMS especifica que las drogas medicinales tienen distintas especies vegetales que contienen componentes, que llegan a ser utilizadas para efectos curativos o cuyos principios activos sean utilizados en innovación para la síntesis de innovaciones nuevas en los fármacos. Se considera entre el 80% de los humanos en zonas menos avanzadas utilizan la medicina tradicional con plantas en la protección del bienestar de la salud <sup>(14)</sup>.

### **Actividad terapéutica**

La actividad terapéutica se refiere a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento satisfactorios de enfermedades físicas y mentales, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del estado físico y mental del organismo <sup>(15)</sup>.

### ***Cynara scolymus* L. (alcachofa)**

*Cynara scolymus* L. contiene numerosos compuestos químicos de reconocida actividad farmacológica. Este hecho, acompañado de su alto valor alimenticio, ha permitido que esta planta sea una de las más consumidas en su género. 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 espigas puntiagudas. Hoy en día, la mayoría de los géneros cultivados carecen de espigas. 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 <sup>(16)</sup>.

### **Taxonomía** <sup>(17)</sup>

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

### **Composición Química**

Ácidos derivados del ácido cinámico. Cinarina, ácidos clorogénico, neoclorogénico, criptoclorogénico, cafeico, cafeilquínico y dicafeilquínico. Flavonoides. Apigenina, luteolina, heterósidos de luteolina como escolimósido, cinarotriósido y rutina. Aceites esenciales. Sesquiterpenos como cariofileno y beta-selineno. Triterpenos como pseudotaraxasterol. Taninos, polisacáridos homogéneos como la inulina. Polisacáridos heterogéneos como los mucílagos. Esteroides. Beta-sitosterol y estigmasterol. Ácidos orgánicos. Ácidos málico, láctico y fumárico. Minerales. Potasio, magnesio, hierro y fósforo <sup>(16)</sup>.

### **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 <sup>(16)</sup>.

***Vaccinium corymbosum*** (arándano)

Es una planta del género *Vaccinium*, que incluye muchos arbustos silvestres productores de bayas comestibles redondas y con vértices brillantes.. Las hojas de arándano poseen un pigmento llamado antocianina, que es el responsable de darle el color que tiene la fruta, pero además de darle ese tono tan particular a la “súper fruta” también actúa como antioxidante. Por su dulce sabor se utilizan para elaborar jaleas, mermeladas, vinos, pasteles y diversos platos dulces <sup>(17)</sup>.

**Hábitat:**

En su mayoría se cultivan y cosechan en el estado de Puebla, Zacatlan y sierra, de Puebla y Colindancia, esta especie es originaria de Estados Unidos, los frutos de las plantas silvestres, son más pequeños y caros que los de las cultivadas, son apreciados por su sabor y color intenso <sup>(17)</sup>.

**Taxonomía <sup>(17)</sup>:**

**Reino:** *Plantae*

**División:** *Magnoliophyta*

**Clase:** *Magnoliopsida*

**Orden:** *Ericales*

**Familia:** *Ericaceae*

**Género:** *Vaccinium*

**Especie:** *V. corymbosum*.

### **Composición Química:**

*Vaccinium corymbosum* contiene antioxidantes en los frutos, incluyen sustancias como el folato, los compuestos, vitamina C, y los flavonoides, el hiperósido y la epicatequina y proantocianidinas, que son las que se encuentran en mayor cantidad. La delphinidina y la malvidina son las antocianinas más importantes en *Vaccinium corymbosum*, además se han encontrado otros metabolitos como La quercetina-3- O- galactosida (hiperosido), el ácido clorogénico, el ácido cumárico, kaempferol y arbutina, <sup>(17, 18)</sup>

### **Propiedades de las hojas *Vaccinium corymbosum***

Sus hojas tienen propiedades astringentes, antisépticas y antidiabéticas. Contienen sustancias que reducen el contenido de glucosa en la sangre, las decocciones de hojas de arándano fueron muy utilizadas para tratar la diabetes antes de la aparición de la insulina. Algunos estudios aseguran que su administración oral en animales reduce la hiperglicemia aun cuando hay frecuentes inyecciones de glucosa <sup>(17)</sup>.

### **Uso terapéutico**

Las hojas de *vaccinium corymbosum* contienen sustancias que reducen el contenido de glucosa en la sangre, por lo que la infusión de este té, así como los productos que la contienen, son benéficos para personas que padecen diabetes, ya que reducen la necesidad de medicamentos y de e insulina. Se cree que con una medicación prolongada, a base de hojas de arándano, no sólo se disminuye el azúcar, la cual se expulsa por medio de la orina, sino también el contenido de glucosa en la sangre. Las decocciones de hojas de arándano fueron muy utilizadas para tratar la diabetes antes de la aparición de la insulina.

## **Diabetes Mellitus**

La Diabetes mellitus (DM), es considerada como una enfermedad metabólica crónica grave, es el resultado de una falta absoluta o relativa de insulina e hiperglucemia crónica. Las principales manifestaciones clínicas de la DM son la polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso, acompañada de hipertensión arterial. y el nivel de glucosa en orina. Se informó que la DM afecta al 3% de la población en el mundo.

### **Definiciones generales**

**Glucosa:** Es el azúcar contenido en la sangre. El principal origen de la glucosa está en la ingesta de los carbohidratos consumidos como alimentos, la mayoría de ellos terminan convirtiéndose en glucosa en sangre<sup>(18)</sup>

**Páncreas:** Órgano esencial para el control de la glucosa, en su interior hay un grupo de células denominadas islotes de Langerhans está formado por dos tipos de células alfa y beta. Las células alfa secretan el glucagón y las células beta la insulina ambas hormonas tienen una influencia en el metabolismo de los azúcares con acciones contrarias<sup>(18)</sup>.

**Hipoglucemia:** Baja presencia de azúcar en la sangre

**Hiperglucemia:** Nivel de glucosa superior al normal.

**Glucagón:** Es una hormona secretada por el páncreas eleva los niveles de glucosa en sangre<sup>(17)</sup>.

### **Complicaciones de la Diabetes Mellitus**

Entre las complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad están la retinopatía, la enfermedad coronaria, la neuropatía y la isquemia periférica. La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en Occidente. Después de 15 años de evolución de la

enfermedad diabética, la ceguera afecta al 2% de los enfermos mientras que otro 10% manifiesta problemas visuales graves <sup>(18)</sup>

### **La insulina**

La insulina es la principal hormona encargada de disminuir los niveles de glucosa en sangre. Esta hormona aumenta el transporte de glucosa al interior de las células y su conversión a glucógeno; además aumenta la oxidación del azúcar. Favorece el proceso de síntesis de lípidos y disminuye tanto la movilización de grasa de los depósitos, como su oxidación en el hígado; además, aumenta el transporte de algunos aminoácidos en las células blanco <sup>(19)</sup>.

### **Mecanismo de Acción de la Insulina**

La insulina se une a un receptor específico de membrana, un heterotetrámero compuesto por dos dímeros: una subunidad alfa, de ubicación extracelular, que posee el dominio de unión para la insulina, y una subunidad beta, que es intracelular y posee la actividad intrínseca de tirosin-quinasa.

La tirosin-quinasa se activa por autofosforilación en un residuo de tirosina específico; esto induce la fosforilación de sustratos intracelulares del receptor de la insulina, los que actúan como moléculas puente para la señal que inicia la cascada de efectos de la hormona, incluso el transporte de glucosa y las vías metabólicas relacionadas con la síntesis de glicógeno y de lípidos. También se activa la vía relacionada con los efectos de la insulina, fundamentalmente la transcripción de factores y la síntesis de proteínas, que se relacionan con el crecimiento celular <sup>(19)</sup>

## **Aloxano**<sup>(20)</sup>

El aloxano es una sustancia química capaz de provocar diabetes en animales de experimentación. Aunque desde hace años se conoce la actividad diabetogénica de esta sustancia el mecanismo de acción es aún desconocido algunas evidencias indican que el efecto del aloxano es mediado por una interacción a nivel de membrana en la célula beta. Otros estudios en lo que se ha utilizado aloxano marcada con <sup>14</sup>C revelan que hay una alta afinidad de esta sustancia por la membrana celular, lo que ocasiona alteraciones en su permeabilidad, lo cual puede explicar, en parte la necrosis selectiva observada en las células beta del islote pancreático, Se ha postulado que el aloxano produce una masiva reducción en la liberación de insulina por la destrucción selectiva de las células beta de los islotes de langerhans que han sido atribuidas a la generación de radicales libres toxicos que inducen ruptura del ADN<sup>(16)</sup>.

## ***Cynara. Scolymus y Vaccinium. Corymbosum* y sus probables mecanismos hipoglicemiantes:**

El aloxano es un análogo tóxico de la glucosa que se acumula preferentemente en las células beta pancreática 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<sup>(15)</sup>.

La autooxidación del ácido dialúrico genera radicales superóxido, peróxido de hidrógeno y, en una etapa final de reacción (catalizada por hierro) radicales hidroxilo. Estos radicales hidroxilo 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 <sup>(16,17)</sup>.

*Vaccinium corymbosum* contiene antioxidantes que incluyen sustancias como el folato, la vitamina C, y los flavonoides, el hiperósido, la epicatequina y proantocianidinas, que son las que se encuentran en mayor cantidad. La delfinidina y la malvidina son las antocianinas más importantes en *Vaccinium corymbosum*, además se han encontrado otros metabolitos como La quercetina-3- O- galactosida (hiperosido), el ácido clorogénico, el ácido cumárico, kaempferol y arbutina, <sup>(12, 13)</sup>

En el caso de *Cynara. Scolymus* se ha demostrado la presencia de ácidos hidroxicinámicos cafeilquinicos y flavonoides como la Apigenina-7-rutinósido y la narirutina permite suponer su alta actividad antioxidante. Los antioxidantes presentes en estas dos plantas podrían 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) <sup>(14)</sup>.

### III. HIPÓTESIS:

#### H 1

- ✓ Los extractos etanólicos de hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) y *Vaccinium corymbosum* (arándano) tienen efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus* var. albinus con Hiperglicemia Inducida.

#### H O:

- ✓ Los extractos etanólicos de hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) y *Vaccinium corymbosum* (arándano) no tienen efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus* var. albinus con Hiperglicemia Inducida.

## **IV METODOLOGÍA:**

El presente trabajo es de tipo experimental de nivel cuantitativo longitudinal.

### **4.1 Diseño de la investigación:**

Se formó 6 grupos de experimentación, de 6 animales cada uno, cuyos pesos corporales fluctuaron entre 260- 300 gramos.

#### **Grupo Blanco:**

Conformado por 6 especímenes. No se realizó la inducción con aloxano y tampoco se le administró los extractos, solamente se le alimentó con comida balanceada y agua por 14 días luego se sometió a ayuno por 12 horas y se le tomo muestra de sangre.

#### **Grupo Control:**

Conformado por. 6 espécimen. Se realizó la inducción con aloxano 100mg/kg/p, se alimentaron con comida balanceada y agua a demanda. Tratamiento durante 14 días luego se sometió a ayuno por 12 horas y se le tomo la muestra de sangre.

#### **Grupo experimental I:**

Conformado por 6 espécimen. Se le realizó la inducción con aloxano 100mg/kg/p y tratadas con extracto de *Cynara scolymus* a dosis de 250 mg/ Kg/p, el tratamiento fue durante 14 días por vía oral, usando una sonda nasogástrica, luego se sometió a ayuno por 12 horas y se le tomo la muestra de sangre.

#### **Grupo experimental II:**

Conformado por 6 espécimen. Se le realizó la inducción con aloxano 100mg/kg/p y tratadas con extracto de *Cynara scolymus* a dosis de 500 mg/ Kg/p, el tratamiento fue durante 14 días por vía oral, usando una sonda nasogástrica, luego se sometió a ayuno por 12 horas y se le tomo la muestra de sangre.

### **Grupo experimental III:**

Conformado por 6 espécimen. Se le realizó la inducción con aloxano 100mg/kg/p y tratadas con extracto de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 250 mg/ Kg/p, el tratamiento fue durante 14 días por vía oral, usando una sonda nasogástrica, luego se sometió a ayuno por 12 horas y se le tomo la muestra de sangre.

### **Grupo experimental IV:**

Conformado por 6 espécimen. Se le realizó la inducción con aloxano 100mg/kg/p y tratadas con extracto de *vaccinium corymbosum* a dosis de 500 mg/ Kg/p, el tratamiento fue durante 14 días por vía oral, usando una sonda nasogástrica, luego se sometió a ayuno por 12 horas y se le tomo la muestra de sangre.

## **4.2 Población y muestra**

### **Población vegetal**

Estuvo conformado por las especies vegetales *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum* cultivadas en el distrito de Chao provincia de Virú.

### **Muestra vegetal**

Estuvo conformado por las hojas *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum* cultivadas en el distrito de Chao provincia de Virú

### **Población animal:**

La población estuvo constituida por *Rattus albinus var. albinus*, sexo machos, de Aproximadamente de 260 a 300 gr procedentes del Centro Nacional de Producción Biológica del Instituto Nacional de Salud - MINSA, con sede en Lima.

**Muestra animal:**

Estuvo conformado por 36 *Rattus rattus var. albinus* machos joven, fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Salud de Lima con todos los requisitos de bioseguridad en el manejo de animales de experimentación. Con 6 animales por grupo y sometidas a condiciones de climatización y acondicionamiento por siete días las cuales estuvieron bajo observación permanente.

**Criterios de inclusión:**

- ✓ Recolectadas de un solo lugar, y que tenían un buen estado.
- ✓ *Rattus* sanas y jóvenes.

**Criterios de exclusión:**

- ✓ Hojas incompletas, con plagas o fumigadas recientemente
- ✓ *Rattus* que no hayan sido utilizadas en otro tipo de estudio.

### 4.3. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
<b>Independiente:</b> extractos etanólico de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofa)	Extracto preparado por Maceración utilizando como solvente etanol	Se utilizó 200g de la muestra de las hojas previamente pulverizada y tamizada finamente y se sometieron a extracción. 200 gramos se fraccionaron sucesivamente con un 1 L de etanol al 85%. Por 5 días con agitación constante. Luego se filtró a través del papel de filtro Whatman No.1 en un embudo Buchner. Después se evaporo el solvente a una temperatura no mayor de 40°C hasta obtener peso constante. Se obtuvo un extracto seco con un porcentaje de rendimiento del 25%. El extracto seco se reconstituyo con agua destilada, para poder ser administrado.	Dosis; 250mg/kg pc 500mg/Kg de pc.  Grupo control negativo Grupos de positivo	Tipo:  Cuantitativa  Nominal
Extracto etanolico de las hojas de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano)	Extracto preparado por Maceración utilizando como solvente etanol	Se utilizó 200g de la muestra de las hojas previamente pulverizada y tamizada finamente y se sometieron a extracción. 200 gramos se fraccionaron sucesivamente con un 1 L de etanol al 85%. Por 5 días con agitación constante. Luego se filtró a través del papel de filtro Whatman No.1 en un embudo Buchner. Después se evaporo el solvente a una temperatura no mayor de 40°C hasta obtener peso constante. Se obtuvo un extracto seco con un porcentaje de rendimiento del 25%. El extracto seco se reconstituyo con agua destilada, para poder ser administrado	Dosis; 250mg/kg pc 500mg/Kg de pc.  Grupo control negativo Grupos de positivo	Tipo:  Cuantitativa  Nominal
<b>Dependiente:</b> Efecto Hipoglicemiente	Se define como la capacidad que tiene un compuesto, algún fármaco o alimento que sirve para reducir los valores de glicemia en sangre.	Se cuantificó midiendo la concentración a través de un glucómetro Accucheck Active ® que proporcionó los datos en mg/dL	Glicemia en sangre en ayunas  mg/dl	Variable  Cuantitativa  de razón

#### **4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

**Recolección:** hojas de *Vaccinium corymbosum* (arándanos) y *Cynara scolymus* (alcachofa). El material Vegetal se recolectó del campo ubicado en el distrito de Chao. Provincia de Virú. Región la Libertad; y para su proceso

**Selección:** se seleccionó como material solo las hojas frescas y en buen estado

**Secado:** fueron colocadas sobre papel kraft y sometidas primero al secado primero a temperatura ambiente bajo sombra por 24 horas luego a la estufa a una temperatura de 40°C

**Pulverización** una vez secado las hojas se pulverizaron con la ayuda de un mortero.

#### **Preparación de los Extracto de *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum***

Para la preparación del extracto se utilizó 200g de la muestra de las hojas previamente pulverizada y tamizada finamente y se sometieron a maceración 200 gramos de la muestra en un litro de etanol al 85%., en un frasco ámbar durante 5 días con agitación constante, posteriormente se procedió a filtrar a través del papel de filtro Whatman No.1 en un embudo Buchner luego se evaporo el solvente a una temperatura no mayor de 40°C hasta obtener peso constante. Se obtuvo un extracto seco con un porcentaje de rendimiento del 25%. El extracto seco se reconstituyo con agua destilada para poder ser administrado a los animales de experimentación.

#### **Inducción de diabetes mellitus y tratamiento**

La inducción de la diabetes experimental se realizó mediante la administración intraperitoneal de 100mg/kg/p de aloxano al 5% disuelto en suero fisiológico. Transcurridas 24 horas después de haber administrado el aloxano se determinó la glicemia con un ayuno previo de 12 horas se les saco una muestra usando el método de las tiras reactivas con un glucómetro ACCU- CHEK Roche diagnostics, luego se procedió a separar las ratas que tuvieron niveles de glucosa mayores de 160 mg/dl.

**Dosificación de los extractos etanólicos de *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum*.**

Luego de obtenido el extracto se procedió a determinar la concentración de los mismos llevando dos mililitros de cada extracto a sequedad en estufa obteniéndose una concentración de 25 % P/V (0.5g de extracto seco en 2 ml de muestra) para el extracto de *Cynara scolymus* y 12.8 % P/V (0.256g de extracto seco en 2 ml de muestra) para el extracto de *Vaccinium corymbosum*. Las dosis que se utilizaron fueron de 250mg/kg/p y 500mg/kg/p.

Se formaron seis grupos bajo el esquema de trabajo que se muestra en la tabla 01

GRUPOS	TRATAMIENTO	Nº RATAS	ALOXANO mg/kg	DÍAS DE TRATAMIENTO
grupo blanco	Normal + S.S.F	6	no	14
grupo control	Control + S.S.F	6	si	14
grupo experimental I	Extracto de <i>Cynara scolymus</i> , a dosis de 250 mg/kg/p	6	Si	14
grupo experimental II	Extracto <i>Cynara scolymus</i> , a dosis de 500 mg/kg/p	6	Si	14
grupo experimental III	Extracto <i>vaccinium corymbosum</i> a dosis de 250 mg/kg/p	6	Si	14
grupo experimental IV	Extracto <i>vaccinium corymbosum</i> a dosis de 500 mg/kg/p	6	Si	14
TOTAL			36	

ssf = solución salina fisiológica

El tratamiento fue administrado por vía oral usando una sonda nasogástrica durante 14 días

#### **4.5. Plan de análisis**

Para el análisis de investigación los resultados se sometieron a la prueba de ANOVA con el objetivo de encontrar diferencia estadísticas entre los grupos experimentales, el control y el blanco. Después se realizó las pruebas de comparaciones de variable de la glicemia inicial y final empleando la prueba de tukey. Los resultados se obtuvieron de los grupos de estudios, presentados en tablas.

#### 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
EFFECTO HIPOGLICEMIANTE DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE HOJAS DE <i>Cynara scolymus</i> L. (ALCACHOFA) Y <i>Vaccinium corymbosum</i> (ARÁNDANO) EN <i>Rattus rattus</i> var. albinus CON HIPERGLICEMIA INDUCIDA	¿Los extractos etanólicos de las hojas de <i>C. scolymus</i> y <i>V. corymbosum</i> tendrán efecto hipoglicemiente en <i>Rattus rattus</i> var. Albinus con hiperglicemia inducida?	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Determinar el efecto hipoglicemiente de los extractos etanólicos de Hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofa) y <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándanos) en <i>Rattus rattus</i> var. Albinus con Hiperglicemia Inducida</p> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <p>Evaluar el efecto hipoglucemiente de los extractos etanólicos de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (alcachofa) y <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándanos) a dosis 250mg/kg pc y 500mg/kg pc con respecto al grupo control en <i>Rattus rattus</i> var. Albinus con hiperglicemia inducida. Comparar el efecto hipoglicemiente de los extractos etanólicos de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (alcachofa) frente a <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándanos) a dosis de 250mg y 500mg. en <i>Rattus rattus</i> var. Albinus con hiperglicemia. Inducida</p>	<p><b>Independiente:</b></p> <p>extractos etanólicos de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofa) y <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano)</p> <p><b>Dependiente:</b></p> <p>Efecto hipoglicemiente</p>	Se utilizó 200g de la muestra de las hojas previamente pulverizada y tamizada finamente y se sometieron a extracción. 200 gramos se fraccionaron sucesivamente con un 1 L de etanol al 85%. Por 5 días con agitación constante. Luego se filtró a través del papel de filtro Whatman No.1 en un embudo Buchner. Después se evaporó el solvente a una temperatura no mayor de 40°C hasta obtener peso constante. Se obtuvo un extracto seco con un porcentaje de rendimiento del 25%. El extracto seco se reconstituyó con agua destilada, para poder ser administrado.	<p><b>Alternativa:</b></p> <p>Los extractos etanólicos de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofa) y <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) tienen efecto hipoglicemiente en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con Hiperglicemia Inducida.</p> <p><b>Nula:</b></p> <p>Los extractos etanólicos de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofa) y <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) no tienen efecto hipoglicemiente en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con Hiperglicemia Inducida.</p>	Tipo: Experimental, in vivo, cuantitativo	-Dosis; 250 ml/kg pc 500mg/Kg de pc.  -Glicemia en sangre en ayunas  Mg/dL	Para el análisis de investigación los resultados se sometieron a la prueba de ANOVA con el objetivo de encontrar diferencia estadística entre los grupos experimentales, el control y el blanco. Después se realizó las pruebas de comparaciones de variable de la glicemia inicial y final empleando la prueba de tukey. Los resultados se obtuvieron de los grupos de estudios, presentados en tablas.

#### **4.7 Principios éticos**

Los principios éticos que te tuvieron en cuenta fueron:

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).

- Protección a las personas.- La persona en toda investigación es el fin y no el medio, por ello necesitan cierto grado de protección, el cual se determinará de acuerdo al riesgo en que incurran y la probabilidad de que obtengan un beneficio.
- Beneficencia y no maleficencia.- Se debe asegurar el bienestar de las personas que participan en las investigaciones.
- 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.
- 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.
- Consentimiento informado y expreso.- En toda investigación se debe contar con la manifestación de voluntad, informada, libre, inequívoca y específica; mediante la cual las personas como sujetos investigadores o titular de los datos consienten el uso de la información para los fines específicos establecidos en el proyecto.

#### IV. RESULTADOS:

##### 3.1. Resultados:

**Tabla 1:** Efecto hipoglicemiante inicial y final de los extractos etanolico de hojas de *Cynara scolymus* L. y *Vaccinium corymbosum* en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglicemia inducida

GRUPO	Glicemia en ayunas mg/dl		Significancia (Valor p)
	INICIAL mg/dl	FINAL mg/dl	
Blanco (SSF)	88.6±12.19	91.6± 7.30	
Control (Aloxano)	472.8±64.01	320.4±168.93	0.000*
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L 250mg	415.3±34.01	148.5 ± 22.7	
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L 500mg	408.2±66.88	112.0 ± 31.58	
Extracto de <i>Vaccinium corymbosum</i> 250mg	437.1±54.64	139.4±25.3	
Extracto de <i>Vaccinium corymbosum</i> 500mg	469.6±39.76	94.6 ±15.06	

\* Prueba ANOVA (p<0.05)

**TABLA 2:** Comparación de la variación de la glicemia antes y después de la administración de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Cynara scolymus* L. y *Vaccinium corymbosum* en *Rattus rattus var. Albinus* con hiperglicemia inducida.

GRUPO	Variación de la glicemia inicial y final	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	-266.8 mg/dL	0.001*
Extracto de <i>Cynara scolymus</i> L. 500mg	- 296.2 mg/dL	0.000*
Extracto de <i>Vaccinium corymbosum</i> 250mg	- 297.7 mg/dL	0.000*
Extracto de <i>Vaccinium corymbosum</i> 500mg	- 375.0 mg/dL	0.000*

Prueba TUKEY (\*p<0.05; \*\*p>0.05)

### 3.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

- En la tabla 01 se observan los valores iniciales y finales para el grupo blanco ( $88.6 \pm 12.19$  mg/dl y  $91.6 \pm 7.30$  mg/dl), estos valores corresponde a la glicemia 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 hiperglicemia con aloxano los valores iniciales y finales de glicemia en ayunas fueron de  $472.8 \pm 64.01$  mg/dl y  $320.4 \pm 168.93$  mg/dl respectivamente, estos valores muestran niveles significativamente altos en comparación del grupo blanco, esto debido al daño pancreático causado por el tóxico en la inducción de hiperglicemia con aloxano (utilizando como punto de corte para ser consideradas hiperglicémicas el valor de 160mg/dl) <sup>(13)</sup>.
- 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 (0.000) lo que demuestra que existe diferencia significativa entre los Grupos Control Negativo, Positivo, y aquellos a los que se les administró alcachofa y arándano, los que recibieron el extracto a una dosis de 500mg/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 hiperglicemia inducida con aloxano..
- El mecanismo por el cual el aloxano estimula la diabetes según Grimaldi et al se genera al destruir las células secretoras de insulina del páncreas, lo que da lugar a hipoinsulinemia e hiperglucemia, esta última se produce por el impacto citotóxico

específico en las células beta pancreáticas. Uno de los fenómenos intracelulares por su citotoxicidad es a través de la producción de radicales libres como resultado del estrés oxidativo. Lo que concuerda con Naseer, quien afirma en su estudio que la toxicidad de aloxano redujo significativamente las enzimas antioxidantes, es decir, catalasa, peroxidasa, superóxido dismutasa, glutatión-s-transferasa y glutatión peroxidasa <sup>(16)</sup>.

- En la tabla 02 se muestran las variaciones de glicemia antes y después de la administración de los extractos de *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum* siendo - 152.4 mg/dL la del grupo control, -266.8 mg/dL el grupo de *Cynara scolymus* 250mg/kg pc, - 296.2 mg/dL *Cynara scolymus* 500mg/kg pc, - 297.7 mg/dL para *Vaccinium corymbosum* 250mg/kg pc y - 375.0 mg/dL *Vaccinium corymbosum* 500mg/kg pc Al finalizar la investigación se muestran los valores de variación de glicemia en *Cynara scolymus* relativamente cercanos entre ellos pero si con una diferencia significativa antes y después de la administración del extracto, esto podría indicar que el efecto de *Cynara scolymus* no estaría asociado a la dosis sino al tiempo de administración. Los resultados obtenidos con la prueba ANOVA se corroboran con la Prueba POST HOC de Tukey donde se observa que las comparaciones finales muestran diferencias significativas a favor de ambos extractos siendo el que mejores resultados presentó el extracto de *Vaccinium corymbosum* a 500mg/kg pc.

Según Heidarian et Al, quienes reportan que el extracto de *C. scolymus* reduce los valores de glicemia en ratas diabéticas a dosis 200mg/kg pc y 400 mg/kg pc, además concluye que la administración por 21 días reduce las dislipidemias propias de la patología diabética <sup>(19)</sup>

En el estudio realizado por Hye, et al, (2011) se demostró que la quercetina posee actividad inhibitoria de la  $\alpha$ -glucosidasa in vitro. Estos actúan como inhibidores competitivos de las enzimas necesarias para la digestión de los carbohidratos en el intestino delgado, retrasando el aumento de glucosa en sangre después de una comida. En otro estudio realizado por Bardy (2013) se demostró que la quercetina induce la secreción de insulina por la activación directa de los canales de calcio de tipo L en las células beta pancreáticas.

Preparaciones con hojas de arándano disminuyen los niveles de glucosa tanto en animales como en humanos. Se cree que el compuesto responsable de este efecto hipoglucemiante es la mirtilina, un antociano (glucósido de delfinidina) (Graf et al. 2011).

Además de su actividad antioxidante, los productos naturales y los extractos pueden influir en las enzimas que participan en el metabolismo de los carbohidratos. Por ejemplo, pueden alterar la digestión del almidón mediante la inhibición de la  $\alpha$ -amilasa, una enzima secretada en la saliva y el jugo pancreático que cataliza la hidrólisis del almidón en una mezcla de oligosacáridos más pequeños. En el caso de *V. corymbosum* Wang et Al, reportan la actividad antidiabética de las hojas de esta planta asociadas a la presencia de polisacáridos que muestran su actividad dependiente de la dosis como del tiempo de administración, el mecanismo de acción hipoglucémica podría ser similar al de la dimetilbiguanida, es decir depende de la reducción de la absorción intestinal de glucosa <sup>(18)</sup>.

## **V. CONCLUSIONES Y ASPECTOS COMPLEMENTARIOS:**

### **4.1. Conclusiones:**

- Los extractos etanólicos de las hojas de *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum* presentaron efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus* var. albinus.
- El extracto que presentó el mayor efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus* var. Albinus fue *Vaccinium corymbosum* a dosis de 500mg.
- Se comparó el efecto hipoglicemiante de los extractos etanólicos en los grupos *Cynara scolymus* y *Vaccinium corymbosum* a dosis de 250 y 500mg previo a la administración se demostró una mayor disminución del efecto hipoglucemiante del extracto de las hojas de *Vaccinium corymbosum* tanto a dosis 250mg y 500mg.

### **RECOMENDACIONES:**

- Realizar este estudio por períodos más extensos para observar la respuesta a largo plazo.
- Experimentar con diferentes dosis a la utilizada en esta investigación para poder apreciar el efecto de la dosis sobre los niveles de glicemia.
- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto de *Cynara scolymus* L y *Vaccinium corymbosum*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vosough-Ghanbari S, Rahimi R, Kharabaf S, Zeinali S, Mohammadirad A, Amini S, et al. Effects of *Satureja khuzestanica* on Serum Glucose, Lipids and Markers of Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 12];7(4):465–70. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2010/673982/>.
2. 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>.
3. Jiang X, Zhang C, Xin Y, Huang Z, Tan Y, Huang Y, et al. Protective effect of FGF21 on type 1 diabetes-induced testicular apoptotic cell death probably via both mitochondrial- and endoplasmic reticulum stress-dependent pathways in the mouse model. *Toxicol Lett*. 2013; 219(1):65–76.
4. López Suárez A, González J, Beltrán Robles M, Alwakil M, Manuel Saucedo J, Bascañana Quirell A, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2018 Dec 3];61(11):1150–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science//article/pii/S0300893208751650>.

5. Gutierrez M, Díaz D. Evaluación de la expresión del gen GLP-1 (péptido 1 homólogo al glucagón) en ratas inducidas a Diabetes Mellitus tipo 2 tratadas con extracto metanólico de ECIPeruRevdel [Internet]. 2013;1. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4814360>.
6. Zhou J, Zhou S, Zeng S. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on  $\beta$  cell and pancreatic oxidative parameters. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Oct 17]; 27(3):279–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1472-8206.2011.01022.x>.
7. 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):365–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X18300107>.
8. Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Dec 5];9(6):7719. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489209001295>.
9. Huang W, Yao L, He X, Wang L, Li M, Yang Y, et al. Hypoglycemic activity and constituents analysis of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) fruit extracts. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 16]; 11:357–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30046248>.

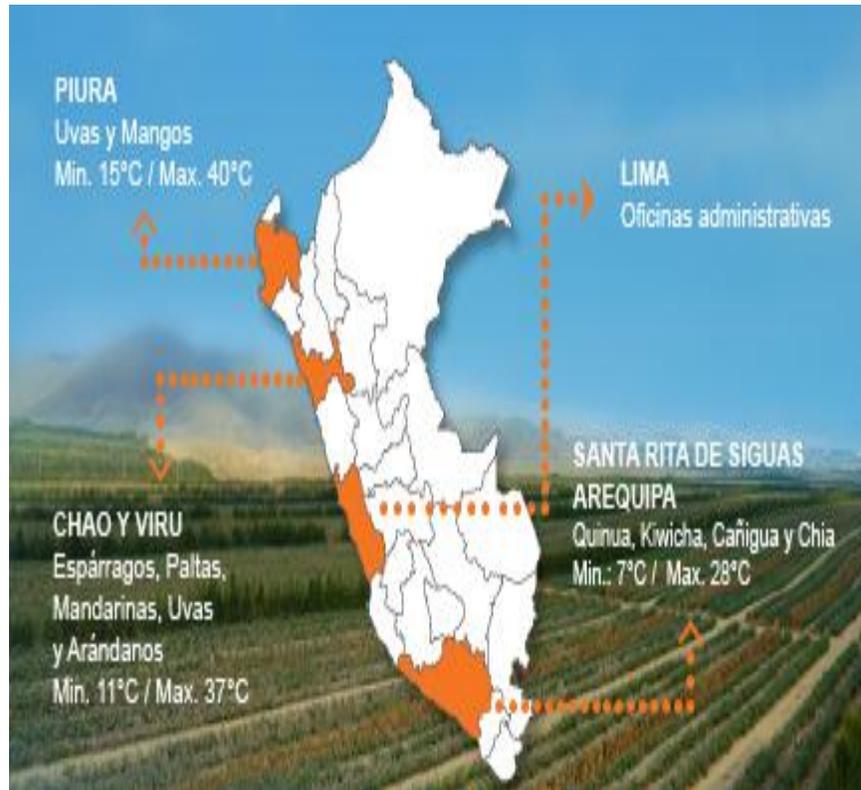
10. Salem M Ben, Ben R, Kolsi A, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, et al. Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats.
11. Mohamed Abdel Magied M, Din Hussien S EL, Mohamed Zaki S, Mohamed Said R EL. Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Leaves and Heads Extracts as Hypoglycemic and Hypocholesterolemic in Rats. *J Food Nutr Res* [Internet]. 2016; 4(1):60–8. Available from: <http://pubs.sciepub.com/jfnr/4/1/10>.
12. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2011 Jan 11 [cited 2018 Oct 23]; 342(jan11 1):c7086–c7086. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c7086>.
13. Bljajić K, Petlevski R, Vujić L, Čačić A, Šoštarić N, Jablan J, et al. Chemical Composition, Antioxidant and  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibiting Activities of the Aqueous and Hydroethanolic Extracts of *Vaccinium myrtillus* Leaves. *Molecules* [Internet]. 2017Apr28[cited2018Dec16];22(5):703. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/22/5/70>.
14. Sidorova Y, Shipelin V, Mazo V, Zorin S, Petrov N, Kochetkova A. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Vaccinium myrtillus* L. leaf and *Phaseolus vulgaris* L. seed coat extracts in diabetic rats. *Nutrition* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Dec 16];41:107–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/sciencarticle/pii/S0899900717300874>.

15. 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.
16. LAZAROW A, PATTERSON JW, LEVEY S. The Mechanism of Cysteine and Glutathione Protection against Alloxan Diabetes. *Science* (80- ) [Internet]. 1948 Sep 17[cited2018Oct4];108(2803):308–9. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.108.2803.308>.
17. López Rodríguez F. Efecto hipoglicemiante de Cápsulas Diab administrados a dosis de 100 y 200 mg/kg en ratas albinas con diabetes inducidas. Iquitos 2015. Univ Nac laAmazPeru [Internet]. 2017[cited2018Nov12]; Available from: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/142126>.
18. Kuskoski EM, Asuero AG, Troncoso AM, Mancini-Filho J, Fett R. Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *CiênciaTecnolAliment* [Internet]. 2005;25(4):726–32. Available from: [http://www.cielobrasil.org.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010122061200520612005000400016&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.cielobrasil.org.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010122061200520612005000400016&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
19. Vasco C, Riihinen K, Ruales J, Kamal-Eldin A. Chemical Composition and Phenolic Compound Profile of Mortiño (*Vaccinium floribundum* Kunth). *J Agric Food Chem* [Internet]. 2009 Sep 23 [cited 2018 Nov 27]; 57(18):8274–81. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf9013586>.

20. Paes J, Dotta R, Barbero GF, Martínez J. Extraction of phenolic compounds and anthocyanins from blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) residues using supercritical CO<sub>2</sub> and pressurized liquids. *J Supercrit Fluids* [Internet]. 2014; 95:8–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2014.07.025>.

## ANEXOS

Imagen 1: ubicación de los arándanos en nuestro país



**Imagen 2:**

**Identificación de la especie vegetal en el Herbario de Antenor Orrego H.A.O.**





Imagen 3:

Obtención de los extractos etanolicosde las hojas de *vaccinium corymbosum*. *cynara scolymus*



Fuente: Elaboración propia

Imagen 4: Filtramos los extractos de las hojas



Fuente: elaboración propia

Imagen 5: Climatización de los especímenes x 7 días.



Fuente: Elaboración propia

Imagen 6:

Administramos solución salina



Administración de los extractos



Fuente: Elaboracion propia

Imagen 7 :

Medicon de glucosa en el glucometro ACCUCHEKa travez de una puncion de la vena caudal de la cola del especimen.



Fuente: Elaboracion propia