



**Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

TESIS:

**EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE *Vaccinium corymbosum* (Arándano) SOBRE
SU ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUIMICO FARMACEUTICO**

BACHILLER: HUAYNALAYA CANGALAYA, EDDY JESUS

ASESOR: Q.F. MONTEAGUDO MONTENEGRO, FABRICIO ARTURO

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

La presente tesis se la dedico a mis Padres Luis y María por su apoyo incondicional y confianza, para seguir cumpliendo mis objetivos.

A mi hermano Erick por brindarme el apoyo en todo momento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco al Mg. Ramírez, Javier por sus consejos y enseñanzas brindados para la realización de esta tesis.

A mis compañeros de estudio que colaboraron para la realización de este proyecto.

INDICE

	pág.
<i>Dedicatoria</i>	<i>ii</i>
<i>Agradecimiento</i>	<i>iii</i>
<i>Índice</i>	<i>iv</i>
<i>Índice de tablas</i>	<i>vii</i>
<i>Índice de cuadros</i>	<i>viii</i>
<i>Índice de figuras</i>	<i>ix</i>
<i>Índice de gráficos</i>	<i>x</i>
<i>Resumen</i>	<i>xi</i>
<i>Abstract</i>	<i>xii</i>
<i>Introducción</i>	<i>xiii</i>

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	15
1.2 Problemas de Investigación	16
1.2.1 Problema General.....	16
1.2.2 Problemas Específicos	17
1.3 Objetivos de la Investigación	17
1.1.1 Objetivo General	17
1.1.2 Objetivos Específicos	17
1.4 Justificación, Importancia y limitaciones de la Investigación	18
1.1.3 Justificación de la Investigación	18
1.1.4 Importancia de la Investigación	18
1.1.5 Limitaciones de la Investigación	19

CAPITULO II: HIPÓTESIS VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Hipótesis de la Investigación.....	20
2.1.1 Hipótesis General	20
2.1.2 Hipótesis Secundarias	20

2.1 Variables de la investigación	21
2.1.1 Identificación y clasificación de Variables	21
2.2.2 Operacionalización de variables	21

CAPITULO III: MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes del estudio.....	22
3.1.1 A nivel Nacional	22
3.1.2 A nivel Internacional.....	24
3.2 Bases Teóricas	26
3.2.1 <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano)	26
3.2.1.1 Clasificación Taxonomía	26
3.2.1.2 Origen.....	27
3.2.1.3 Descripción Botánica	27
3.2.1.4 Ecología y Medio Ambiente	28
3.2.1.5 Manejo Agronómico	28
3.2.1.6 Composición Química	28
3.2.1.7 Composición Nutricional	31
3.2.1.8 Toxicología e Interacciones del Arándano	32
3.2.1.9 Propiedades Farmacológicas.....	33
3.2.2 Enfermedades crónicas no transmisibles.....	35
3.2.2.1 Función de Páncreas en la diabetes	35
3.2.2.2 Diabetes	37
3.2.2.3 Complicaciones Agudas de la Diabetes	39
3.2.2.3 Complicaciones Crónicas de la Diabetes	40
3.2.3 Tratamiento de la Diabetes	41
3.2.3.1 Tratamiento no Farmacológico.....	41
3.2.3.2 Tratamiento en el Embarazo	42
3.2.3.3 Tratamiento con Insulina	43
3.2.3.4 Tratamiento con Hipoglucemiantes Orales.....	45
3.2.3.5 Plantas medicinales con acción antidiabética	52
3.2.4 Inducción de Hiperglucemia en Animales	52
3.3 Definición de términos básicos	56

CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Tipo y Nivel de Investigación	57
4.1.1 Tipo de Investigación	57
4.1.2 Nivel de Investigación	57
4.2 Método y Diseño de la investigación.....	57
4.2.1 Método de la investigación.....	57
4.2.2 Diseño de la investigación	57
4.3 Población y Muestreo de la Investigación	58
4.2.1 Población	58
4.2.2 Muestra.....	58
4.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos.....	58
4.4.1 Técnicas	58
4.4.2 Instrumentos	58
4.5 Procedimiento de recolección de datos.....	59

CAPITULO V: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 Análisis de tablas y gráficos	63
5.2 Discusión de los resultados	67
CONCLUSIONES	71
RECOMENDACIONES.....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
ANEXOS	82

ÍNDICE DE TABLAS

	pág.
Tabla N°01: Composición nutricional del <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano).....	32
Tabla N°02: Criterios de diagnóstico de la diabetes	37
Tabla N°03: Propiedades químicas del aloxano.....	53
Tabla N°04: Prueba ANOVA niveles de glucemia	65
Tabla N°05: Prueba de DUNCAN	66

ÍNDICE DE CUADROS

pág.

Cuadro N° 01: Operacionalización de variables	21
Cuadro N° 02: Nombre Común del arándano	26
Cuadro N° 03: Clasificación Taxonómica de <i>Vaccinium corymbosum</i> ..	26
Cuadro N° 04: Tipos de Insulina	44
Cuadro N° 05: Fármacos para el tratamiento de la Diabetes tipo 2.....	45
Cuadro N° 06: Marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i>	64

ÍNDICE DE FIGURAS

	pág.
Figura N° 01: Flavonoide estructura básica y tipos	31
Figura N° 02: Glibenclamida	48
Figura N° 03: Metformina	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	pág.
Gráfico N° 01: Comportamiento de la glucemia.....	66

RESUMEN

Introducción: *Vaccinium corymbosum* (arándano) es un recurso vegetal de la familia Ericaceae, sus frutos son utilizados en la medicina popular como hipoglucemiante. **Objetivo:** Determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones con diabetes inducida con aloxano. **Materiales y Métodos:** Se indujo diabetes experimental con aloxano monohidrato a 30 ratones machos albinos, los cuales fueron distribuidos en cinco grupos de seis ratones cada uno. El grupo I: Recibió 1 mL/kg de suero fisiológico; Grupo II: Glibenclamida 5 mg/kg; Grupo III: Extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a 800 mg/kg; Grupo IV: Extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a 400 mg/kg; Grupo V: Extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a 200 mg/kg. Se determinó la glicemia antes y después de la inducción con aloxano. Luego se realizó los controles de glicemia a las 0h, 1h, 2h, 3h, 48h y 51h post administración los tratamientos. **Resultados:** Se encontró que la glicemia disminuyó después de la administración de los mismos ($p < 0,05$), para el grupo III de 448.5 ± 200.93 disminuyó a 192.4 ± 71.58 mg/dL, para el grupo IV de 325.33 ± 45.04 disminuyó a 99.4 ± 30.45 mg/dL y para el grupo V de 450.67 ± 161.82 disminuyó a 99.496 ± 56.68 mg/dL. **Conclusiones:** La concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) modificó su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con aloxano, observándose que la actividad hipoglucemiante es independiente de la dosis ($p < 0.05$).

Palabras claves: *Vaccinium corymbosum*; hiperglucemia; aloxano; *Mus musculus* Ratón albino.

ABSTRACT

Introduction: *Vaccinium corymbosum* (blueberry) is a plant resource of the Ericaceae family, its fruits are used in folk medicine as hypoglycaemic.

Objective: To determine the effect of the concentration of the hydroalcoholic extract of the fruit of *Vaccinium corymbosum* (blueberry) on its hypoglycaemic activity in mice with diabetes induced with alloxan.

Materials and Methods: Experimental diabetes was induced with alloxan monohydrate in 30 male albino mice, which were distributed into five groups of six mice each. Group I: Received 1 mL/kg of physiological saline; Group II: Glibenclamide 5 mg/kg; Group III: Hydroalcoholic extract of *Vaccinium corymbosum* at 800 mg/kg; Group IV: Hydroalcoholic extract of *Vaccinium corymbosum* at 400 mg/kg; Group V: Hydroalcoholic extract of *Vaccinium corymbosum* at 200 mg/kg. The glycemia was determined before and after the induction with aloxane. Then the glycemia controls were performed at 0h, 1h, 2h, 3h, 48h and 51h after administration of the treatments. **Results:** It was found that the glycemia decreased after the administration of the same ($p < 0.05$), for group III from 448.5 ± 200.93 decreased to 192.4 ± 71.58 mg / dL, for group IV from 325.33 ± 45.04 decreased to 99.4 ± 30.45 mg / dL and for group V of 450.67 ± 161.82 it decreased to 99.496 ± 56.68 mg / dL. **Conclusions:** The concentration of the hydroalcoholic extract of the fruit of *Vaccinium corymbosum* (blueberry) modified its hypoglycemic activity in diabetic mice induced with alloxan, observing that the hypoglycemic activity is independent of the dose ($p < 0.05$).

Key words: *Vaccinium corymbosum*; hyperglycemia; alloxan; *Mus musculus* albino Mouse.

INTRODUCCIÓN

El Perú se caracteriza por la biodiversidad de sus recursos vegetales, en la que se aprecia el uso de gran variedad de plantas con fines medicinales, por esta razón, en las últimas décadas ha ido adquiriendo más importancia la investigación y la mejora de las técnicas analíticas que permitan la determinación e identificación de principios activos presentes en dichos recursos vegetales.

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son afecciones de larga duración por su evolución lenta, así mismo afectan a todos los grupos etáreos, destacan principalmente las enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares, el cáncer y diabetes, constituyendo un problema de salud pública, pues estas se encuentran como causas principales de morbilidad.

La diabetes mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas, siendo consecuencia de la deficiencia del efecto de la insulina causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores que pierden su sensibilidad a la insulina, debido a que la glucemia se eleva hasta alcanzar valores anormales provocando desvanecimientos y desencadenando cetoacidosis.

Los hipoglucemiantes se caracterizan por actuar disminuyendo los niveles de glucemia, estos son derivados de las plantas, desde el punto de vista fitoquímico pueden ser metabolitos secundarios como los flavonoides entre ellos: antocianinas, miricetina y quercetina.

El arándano es una baya originaria de América del Norte, donde crece en forma silvestre, pertenece a la familia de Ericaceas, en el Perú las especies de mayor interés son *Vaccinium corymbosum* (arándano alto, highbush) y *Vaccinium ashei* (arándano ojo de conejo), conociéndose por

su buena adaptación y productividad en todo el año, por lo que está catalogado como un alimento funcional con excelentes propiedades nutritivas y terapéuticas.

Los estudios realizados a la fecha, no han logrado establecer la concentración idónea y la dosis del extracto hidroalcohólico de arándano, para su uso en el tratamiento de la diabetes, por esta razón el presente estudio pretendió, determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con aloxano.

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes mellitus (DM) en el año 2012 fue la causa directa de 1.5 millones de muertes a nivel mundial y las proyecciones refieren que será la séptima causa de mortalidad en el 2030.¹

El Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), refiere que esta enfermedad representa un grave problema de salud pública, su incidencia oscila entre el 1-2% de la población mundial y en el Perú en el 2016 un 2,9% de la población de 15 o más años de edad fue diagnosticado con esta enfermedad, manteniéndose en el mismo valor que el año 2015, siendo la población femenina la más afectada (3,2%) respecto a la masculina (2,7%). Asimismo, el mayor porcentaje de personas con diabetes fueron los residentes en Lima Metropolitana (4,6%) y en menor porcentaje los residentes en la Sierra (1,8%)². Según la Sociedad Peruana de Endocrinología (SPE) refiere que en los últimos siete años los casos de diabetes en la población se duplicaron de 4% a 8% en Lima Metropolitana.³

La DM es consecuencia de la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales entre los que el estilo de vida juega un papel

fundamental⁴, siendo una enfermedad crónica cuyo marcador principal es la concentración de glucosa debido a un daño hepático que conlleva a la disminución de insulina producida por las células β del páncreas (diabetes tipo I) o que el páncreas no produzca suficiente insulina, también se debe a la pérdida de respuesta a la insulina por las células presentes en el tejido adiposo y muscular (diabetes tipo II).⁵ Durante la hiperglucemia los valores de glucosa alcanzan concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando lesiones a nivel micro o macrovascular en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y prácticamente en todo el organismo.⁶ Actualmente, se sabe que la diabetes es una enfermedad que no se llega a curar, pero sí a controlar, por lo cual los pacientes consumen medicamentos de por vida, evidenciándose en la mayoría de casos efectos adversos. Por esta razón las plantas medicinales se convierten en fuente inagotable de recursos naturales, uno de ellos es *Vaccinium corymbosum* o comúnmente conocido como arándano, la que contiene metabolitos primarios y secundarios como los flavonoides, compuestos que poseen acción hipoglucemiante, pero aún no existe información sobre la concentración idónea y la dosis a utilizar, motivo por el cual se realizó la presente investigación.

1.2 Problemas de Investigación

1.2.1 Problema General

¿Cuál es el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?

1.2.2 Problemas Específicos

- ¿Cuál será el efecto de la concentración al 2% del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?
- ¿Cuál será el efecto de la concentración al 4% del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?
- ¿Cuál será el efecto de la concentración al 8% del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?
- ¿El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) contendrá metabolitos con actividad hipoglucemiante?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

Determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el efecto de la concentración al 2% del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.
- Evaluar el efecto de la concentración al 4% del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum*

(arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.

- Evaluar el efecto de la concentración al 8% del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.
- Determinar si el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) contiene metabolitos con efecto hipoglucemiante.

1.4 Justificación, Importancia y limitación de la Investigación

1.4.1 Justificación de la Investigación

El presente estudio tiene una justificación teórica, a pesar de existir información sobre el efecto hipoglucemiante del arándano, aún no hay estudios científicos que indiquen cual es la concentración idónea, para alcanzar el efecto hipoglucemiante, los resultados del estudio aportaran información para futuras investigaciones.

Así mismo tiene una justificación social, porque contribuirá con conocimiento sobre la diabetes y el consumo de *Vaccinium corymbosum* (arándano) para el tratamiento alternativo de esta enfermedad crónica.

También tiene una justificación económica, ya que siendo el Perú un gran productor de arándano, su compra es accesible para la población.

1.4.2 Importancia de la Investigación

Actualmente se sabe que la diabetes es una enfermedad crónica, que no tiene cura, pero se puede controlar, es por ello

que el presente estudio es de suma importancia, por lo que determinará el efecto de las diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de (arándano), para establecer la dosis idónea que consiga un efecto adecuado.

De obtener los resultados deseados, podría servir como referencia en futuras investigaciones y para la elaboración de preparados a base de dichos extractos con acción comprobada, promoviéndolo como una alternativa de tratamiento y de esta manera se evitarían las complicaciones que causan morbilidad y mortalidad en la población.

1.4.3 Limitación de la Investigación

En la realización de la inducción a la diabetes con el aloxano, algunos especímenes necesitaron mayor tiempo para llegar a una hiperglicemia mantenida, estos efectos podrían deberse a la farmacocinética del animal, farmacodinamia de la droga o ser provocados por variables externas como la idiosincrasia de cada especie.

Otra limitación fue la adquisición de aloxano, porque se tuvo que tramitar e importar mediante una droguería ocasionando que se prolongue el tiempo de entrega, retrasando la investigación.

CAPITULO II: HIPÓTESIS VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Hipótesis de la Investigación

2.1.1 Hipótesis General

Las diversas concentraciones del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) modifican la actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con aloxano.

2.1.2 Hipótesis Secundarias.

- La concentración al 2% modifica la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en ratones diabéticos inducido con aloxano.
- La concentración al 4% modifica la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en ratones diabéticos inducido con aloxano.
- La concentración al 8% modifica la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en ratones diabéticos inducido con aloxano.

- El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) contiene metabolitos con efecto hipoglucemiante.

2.2 Variables de la Investigación

2.2.1 Identificación y clasificación de Variables

- **Variable independiente**
Concentración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (arándano)
- **Variable dependiente**
Actividad hipoglucemiante

2.2.2 Operacionalización de variables

Cuadro N° 01: Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	UNIDAD DE MEDIDA
Concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano)	Los extractos hidroalcohólicos son extractos líquidos concentrados, obtenidos de la extracción de alguna parte de la planta o ella, empleando como solvente alcohol 70%.	Concentración mg/100 ml	2%	g/100ml
			4%	g/100ml
			8%	g/100ml
Actividad hipoglucemiante	Acción de disminuir los niveles elevados de glucosa, post administración del extracto.	Niveles de glucosa	Hipoglicemia	mg/dL
			Normal	mg/dL
			Hiperglicemia	mg/dL

Fuente: Elaboración propia – 2018.

CAPÍTULO III MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

3.1.1 A nivel Nacional

La investigación realizada por Reyes V, Salcedo J. **Efecto del extracto crudo de frutos frescos de *Vaccinium corymbosum* “arándano” en *Rattus norvegicus var. albinus* con hiperglicemia inducida** (2017). Tesis para optar el Grado académico en la Universidad Nacional de Trujillo, en el trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar el efecto del extracto crudo de frutos frescos de arándano. La metodología consistió en la inducción de hiperglicemia con aloxano, trabajaron con 28 ratas, las cuales fueron distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos de siete: Grupo blanco (solución salina fisiológica al 0.9%), Grupo control (Inducción de hiperglicemia con aloxano y tratamiento con solución salina fisiológica al 0.9% a dosis de 5mL/kg), Grupo problema 1 y 2 (Inducción de hiperglicemia con aloxano y tratamiento con el extracto de *Vaccinium corymbosum* 40mg/kg y 80mg/kg respectivamente durante 15 días. Los resultados obtenidos mostraron que para el Grupo problema 1 de 364.57±30.72 mg/dL disminuyó a 218.00±11.25 mg/dL y para el Grupo problema 2 de 373.86±9.31 mg/dL disminuyó a 158.14±20.33 mg/dL.

Concluyendo que la dosis de 80mg/kg presenta una mayor disminución de glicemia ($p < 0.05$).⁸

La investigación realizada por Justil C, et al. **Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante del Extracto acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en ratas con diabetes inducida por aloxano** (2015). Este estudio tuvo como objetivo evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en ratas. Su metodología consistió en la inducción de diabetes con aloxano, así mismo usaron 30 ratas machos de tres meses de edad, cepa Sprague Dawley con peso de 240 ± 10 g. Los animales fueron distribuidos en seis grupos (control negativo, control positivo, tratados con el extracto de *Abuta grandifolia* a tres dosis de [100, 250 y 500 mg/kg] y tratados con glibenclamida [10 mg/kg]). Los niveles de glucosa en sangre fueron determinados a las 0h, 1h, 2h, 4h, 6h, 24h, 48h y 72h usando un glucómetro electrónico. Obtuvieron los siguientes resultados de glicemia, en la dosis de 100 mg/kg de 304.4 ± 14.6 disminuyó a 290.0 ± 18.6 , la dosis de 250 mg/kg de 337.8 ± 15.5 disminuyó a 236.8 ± 12.5 , la dosis de 500 mg/kg de 352.8 ± 15.3 disminuyó a 316.8 ± 32.4 . Concluyendo que el extracto acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en dosis oral de 250 mg/kg tuvo mejor efecto disminuyendo la glicemia ($p < 0.05$) en ratas con diabetes inducida por aloxano.⁹

La investigación realizada por Guevara A. **Efecto del infuso de *Annona muricata* sobre la tolerancia a la glucosa oral en *Rattus norvegicus* var. *albinus* sanos y con diabetes inducida** (2014). Trabajo de habilitación para promoción docente en la categoría asociado de la U.N.T., tuvo como objetivo determinar el efecto del infuso de *Annona muricata* sobre la tolerancia a la glucosa. Su metodología consistió en la inducción de diabetes experimental, de tal modo que luego de cuatro horas de ayuno de las ratas albinas, se les

administró aloxano en una solución al 3% de solución salina isotónica fría, por vía intraperitoneal (a dosis 75 mg/kg de pc.) una hora después las ratas albinas tuvieron acceso libre de alimento y agua. A las 30, 60, 90,120 minutos se midió la glicemia utilizando un glucómetro. Obtuvo los siguientes resultados de glicemia, en el grupo control de 534.75 ± 6.7 disminuyó a 500.88 ± 4.82 y para el grupo problema de 456.75 ± 8.63 disminuyó a 411.38 ± 14.2 . Concluyendo que el infuso de *Annona muricata* disminuye la glicemia en la prueba de tolerancia a la glucosa.

10

3.1.2 A nivel Internacional

La investigación realizada por Hoggard N, et al. **A single supplement of a standardised bilberry (*Vaccinium myrtillus L.*) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle** (2013). Universidad de Aberdeen–Reino Unido. El estudio tuvo como objetivo investigar el efecto agudo de una dosis de extracto de arándano en el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2. La metodología empleada fue un estudio doble ciego, las cuales fue realizado en ocho voluntarios de sexo masculino con sobre peso (IMC:30) y DMT2 que solamente controlaron su diabetes con el estilo de vida y dieta, aleatoriamente formaron dos grupos recibiendo una sola capsula de extracto estandarizado o un placebo seguido de una bebida de polisacáridos en un periodo de lavado se 2 semanas. Obtuvieron como resultado que la ingesta del extracto de arándano produjo una disminución significativa en el área bajo la curva (AUC) tanto para la glucosa como para la insulina en comparación con el placebo. Concluyendo que la ingesta del extracto de arándano concentrado reduce la glucemia postprandial, probablemente porque interfiere con el metabolismo.¹¹

La investigación realizada por Pinto Da Silva M, Ghaedian R, Shinde R, **Potential of Cranberry Powder for Management of Hyperglycemia Using *In Vitro* Models** (2010). Universidad de Massachusetts-EEUU. Este trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar diferentes polvos de *Vaccinium Macrocarpon* (arándano) desarrollados a partir de zumo de frutas y cáscaras en relación con los fenoles totales, actividad antioxidante e inhibición *in vitro* de la enzima α -glucosidasa y α -amilasa específicas para la diabetes tipo 2. La metodología empleada fue la actividad antioxidante por el método del 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) y para la inhibición de α -glucosidasa, α -amilasa de acuerdo con el procedimiento del Manual de Enzimas Worthington modificado. Obtuvieron como resultado que el polvo de las cáscaras tuvo mayor capacidad inhibitoria del 60% de la α -glucosidasa, asimismo una actividad inhibidora de 40% de α -amilasa. Concluyendo que la mayor capacidad inhibitoria de las enzimas fue por el polvo de las cáscaras del arándano en el tratamiento de la diabetes tipo 2.¹²

La investigación realizada por Ted W, et al. **Glycemic Responses to Sweetened Dried and Raw Cranberries in Humans with Type 2 Diabetes** (2010). Universidad Estatal de Winona-EEUU. Este trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar la respuesta metabólica de arándanos secos endulzados (ASE), arándanos crudos (AC), pan blanco (PB) y ASE que contiene menos azúcar (ASE-MA), en seres humanos con diabetes de tipo 2. La metodología empleada fue el método de un diseño cruzado. Obtuvieron como resultado que los ASE-MA y AC contienen menos calorías que PB y ASE. Concluyendo que tanto ASE-MA se asoció con una respuesta glucémica e insulínica favorable, puesto que los compuestos fenólicos de arándano, tales como quercetina y miricetina, han sido implicados en la mejora de resistencia a la insulina.¹³

3.2 BASES TEÓRICAS

3.2.1 *Vaccinium corymbosum* (Arándano)

Es una especie de arbusto vertical que alcanza 1.5-2.8 metros de altura, con flores de color rosa, resaltando su fruto de color negro azulado grande y sabor agridulce.^{14, 16}

Cuadro N°2: Nombre Común del arándano:

Ingles	Highbush Blueberry; Northern Highbush
Francés	Myrtille géante américaine, Myrtille d'Amérique, Bleuets en corymbe, Airelle en corymbe
Alemán	Kulturheidelbeere, Amerikanische, Heidelbeere
Español	Arándano americano, Arándano alto, Arándano gigante

Fuente: Unión internacional para la protección de las obtenciones vegetales (2007)

3.2.1.1 CLASIFICACION TAXONOMÍA

- La Universidad Nacional de Trujillo cuenta con su herbario Herbarium truxillense "HUT" flora peruana, lo cual clasifica al arándano en el siguiente cuadro.

Cuadro N° 03: Clasificación Taxonómica de *Vaccinium corymbosum*

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Ericales
Familia	Ericaceae
Genero	<i>Vaccinium</i>
Especie	<i>V. corymbosum</i>

Fuente: Anexo N°03

3.2.1.2 ORIGEN

El arándano es un arbusto originario del hemisferio norte, fundamentalmente por Norteamérica, Europa Central y Eurasia, hallándose también en América del Sur¹⁸. En el Perú las regiones cultivadas son: La Libertad, Lambayeque, Cajamarca, Ancash, Arequipa, y la sierra de Lima.^{14, 19}

3.2.1.3 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

- Hojas: Simples, alternadas, de forma oval, sus bordes pueden ser enteros o ligeramente aserrados y presentan cierta pilosidad en el envés.²⁰
- Flores: De color blanco rosado, cilíndrico, agrupadas en abundantes racimos.²⁰
- Frutos: Es una baya de color negro azulado pueden alcanzar los 21 mm de diámetro, su color y tamaño pueden variar según la variedad.²¹
- Tallo: Nacen de la base de la planta, son de color marrón anaranjado, su grosor depende de la edad de la planta, su ramificación es abundante.²¹
- Raíces: Tienen un aspecto fibroso, se distribuyen superficialmente, lo que las vuelve dependientes de una provisión constante de humedad y de la necesidad de contar con una capa superficial de suelo suelto con un buen aireado.²²

3.2.1.4 ECOLOGÍA Y MEDIO AMBIENTE

Se desarrollan los cultivos, con altos requerimiento de horas de frío (entre 400 a 1200 horas bajo los 7°C), durante el periodo de maduración del fruto, se necesita una temperatura de 27°C acompañadas por vientos desecantes que ocasionen deshidratación.^{23,24}

3.2.1.5 MANEJO AGRONÓMICO

Se cultiva en suelos de textura ligera, buen drenaje con abundante materia orgánica. La plantación en campo dependerá de la dimensión de la parcela, del sistema de recolección (manual o mecánica), es necesario mantener un nivel adecuado de humedad ya que esta especie es sensible a los periodos de sequía.²⁵

3.2.1.6 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Contiene diversos compuestos que le confieren sus grandes propiedades curativas:²⁶

- Taninos: Catéquicos (5-12 %) y proantocianidinas oligoméricas.
- Flavonoides: Astragalina, hiperósido, quercitina y miricetina.
- Antocianos (0,1-0,5%): Malvidina, cianidina, petunidina y heterósidos de delphinidina con diversos azúcares.
- Ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico: Ácidos cafeico y clorogénico.
- Triterpenos: Ácido usólico.
- Iridoides: Asperulósido y onotropeína (ésta sólo se presente en la piel del arándano).
- Ácidos orgánicos (1%): Ácidos quínico, málico y cítrico.
- Glúcidos (3-7%): polisacáridos como la pectina.
- Los pigmentos naturales y los ácidos orgánicos como el oxálico y el málico, son los responsables de su sabor.⁴⁰

A. Metabolitos Primarios y Secundarios

Los metabolitos primarios son compuestos químicos, presentes en la planta que intervienen en procesos como: fotosíntesis, absorción de nutrientes, duplicación de material genético, síntesis de proteínas, enzimas y coenzimas.²⁷

Los metabolitos secundarios son compuestos químicos, cumplen funciones no esenciales para la supervivencia de la planta, pero a lo largo de la historia aquellos metabolitos han sido utilizados por la humanidad, entre ellos se encuentran: los terpenos, los compuestos nitrogenados o alcaloides y compuesto fenólicos y derivados.²⁷

B. Compuestos Fenólicos

Se caracterizan por ser uno de los grupos de compuestos presentes en el reino vegetal, son unos de los principales metabolitos de las plantas siendo parte importante de la dieta tanto humana como animal. Lo más destacable de estos compuestos fenólicos son sus diferentes propiedades.²⁸

Su clasificación de compuestos fenólicos según su estructura química es:

❖ No flavonoides

Entre ellos hay dos subgrupos:

- Fenoles no carboxílicos: estilbenos como el resveratrol.
- Ácidos fenoles: derivados del ácido benzoico y derivados del ácido cinámico.²⁹

❖ Flavonoides

Los flavonoides están compuestos de dos anillos fenilos (A y B), ligados mediante un anillo pirano (C), lo cual presentan en común un esqueleto hidrocarbonado del tipo C6-C3-C6 (difetilpropano) que se deriva del ácido shiquímico y de tres restos de acetato.³⁰

Por lo tanto comprenden un grupo de compuestos polifenólicos ampliamente distribuidos en las frutas y en los vegetales. Pueden encontrarse desde simples moléculas fenólicas hasta compuestos altamente polimerizados con un total de más de 5000 compuestos.³¹

Clasificación los flavonoides: Se clasifican de acuerdo a sus variaciones en la estructura, y pueden ser:

- Flavanos (catequina) posee un grupo –OH en posición 3 del anillo C.
- Flavonoles (quercetina, miricetina) posee un grupo carbonilo en posición 4 y grupo –OH en posición 3 del anillo C.
- Flavonas (Diosmetina), posee grupo carbonilo en dirección 4 del anillo C y carecen del grupo –OH en posición C3.
- Antocianidinas (Cianidina), tiene un grupo –OH en posición 3 y también doble enlace en el carbono 3 y 4 del anillo C.^{30,32}

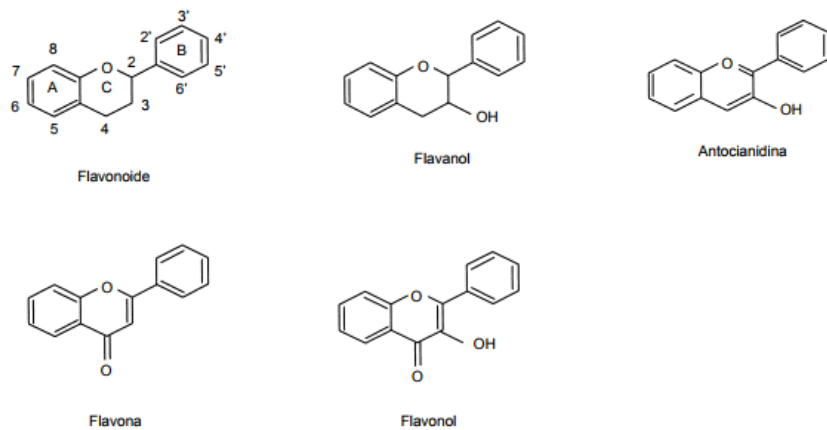


Figura N° 01: Flavonoide estructura básica y tipos, Fuente: Revista Nutrición Hospitalaria. (2002)

El potencial que poseen las plantas con flavonoides, presentan amplias acciones farmacológicas, entre ellas tenemos: antihemorrágicas, antiarrítmicas, antiinflamatorios, antirradicales libres, antihepatotóxicos, antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, diuréticos, antiespasmódicos, protector de la pared vascular, hipoglucemiantes entre otras.³³

3.2.1.7 COMPOSICIÓN NUTRICIONAL

Las propiedades nutricionales son constantemente investigadas y promovidas lo cual ha sido recomendado, destacando su bajo aporte calórico, su contenido de fibra, nivel elevado de potasio y fuente de vitamina A y C, a continuación se detalla: ¹⁹

Tabla N°01: Composición nutricional del *Vaccinium corymbosum* (Arándano)

Nutriente		/100 g
	Energía	56 kcal
	Proteína	0,67 g
	Lípidos totales	0,38 g
	Carbohidratos	14,13 g
	Fibra dietética	2,70 g
	Cenizas	0,21 g
	Agua	84,61 mg
Minerales	Calcio	6,0 mg
	Cobre	0,06 mg
	Hierro	0,17 mg
	Magnesio	5,00 mg
	Manganeso	0,28 mg
	Fósforo	10,0 mg
	Potasio	89,0 mg
	Selenio	0,60 µg
	Sodio	6,0 mg
	Zinc	0,11 mg
Vitaminas	Vitamina C	13,0 mg
	Tiamina	0,05 mg
	Riboflavina	0,05 mg
	Niacina	0,36 mg
	Acido pantotenico	0,09 mg
	Vitamina B-6	0,04 mg
	Vitamina E	1.00 mg ATE**

Fuente: Elaborado por Carmen Pino Descripción del desarrollo vegetativo y de las características físicas y químicas de los frutos de cuatro clones de arándano alto (*Vaccinium corymbosum* L.) (2007).

3.2.1.8 TOXICOLOGÍA E INTERACCIONES DEL ARÁNDANO

Como puede esperarse con los alimentos naturales, el consumo de arándanos es muy seguro, se han administrado a los animales de experimentación dosis tan altas como 400 mg/kg de peso corporal (pc) sin que se presenten signos de toxicidad. La administración prolongada en humanos de dosis equivalentes a 180 mg/kg de antocianosidos por día, durante seis meses no manifestó ningún efecto tóxico.

El extracto de arándano debido a que tiene efecto antiagregante plaquetario, podría tener interacción con el uso de fármacos anticoagulantes, se debería tener en cuenta el uso de dosis elevadas en pacientes con enfermedades hemorrágicas.³⁴

3.2.1.9 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- Es empleado contra las infecciones del tracto urinario aconsejan consumir para prevenir la adherencia bacteriana, especialmente la *Escherichia coli*, que es la mayor causante de uropatogenos.³⁵
- Poseen propiedades antibióticas, resultados manifiestan la inhibición del crecimiento bacteriano sobre la colonización de las especies de *estreptococos* y por tanto beneficioso contra la formación de placas dentales.³⁶
- Usado en los perfiles lipídicos, estudios preliminares refieren ventajas en el sistema cardiovascular, generadas por su alto contenido de polifenoles (flavonoides, ácido benzoico y Vitamina C, fundamentalmente) al ampliar la resistencia de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación, asimismo previniendo la agregación plaquetaria, la trombosis, la reducción de la presión sanguínea y la inhibición de la inflamación.^{37,38}
- Empleado como antioxidante ya que esta acción sería gracias a los compuestos como los flavonoides y ácidos fenólicos, puesto que los flavonoides son identificados como un poderoso antioxidante, publicaciones señalan que el efecto dañino de los radicales libres, se dan tanto en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, asimismo estos daños pueden ser neutralizados por los antioxidantes.³⁹

En general los antioxidantes pueden apoyar a la prevención del cáncer, enfermedad cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares ocasionados por radicales libres (RL).³⁹

- Compuestos fenólicos del arándano son beneficioso para reducir la glicemia en la diabetes.¹³
- Las antocianinas son flavonoides responsables de la coloración de los frutos del arándano. Estos compuestos son atractivos por su impacto sobre las características sensoriales de los alimentos, ya que se utilizan como colorantes alimentarios naturales. Además, debido a su elevada actividad antioxidante.⁴⁰
- Utilidad terapéutica contra las enfermedades relacionadas con la edad, como el Alzheimer y la demencia, esta enfermedad es el principal origen de demencia en el mundo, la cual caracteriza por la pérdida de la memoria, la pérdida del habla, la desorientación y problemas de equilibrio al caminar, también se puede observar la presencia de alucinaciones. Los péptidos β -amiloide (β A) son las principales moléculas relacionadas con la patogenia de la Alzheimer y con las enfermedades neurodegenerativas y la producción de neurotoxicidad. El potencial antioxidante de los polifenoles obtenido de la dieta de las antocianinas de los arándanos, tiene efectos neuroprotectores que han sido demostrados en modelos preclínicos. La capacidad de los polifenoles de mejorar la transmisión sináptica al elevar la adenosín monofosfato cíclico (cAMP), al hacer blanco en varias vías de señalización y reducir la toxicidad de péptidos β -amiloide (β A).⁴¹

3.2.2 ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

A nivel mundial, son responsables del 63% de las muertes equivalente a 36 millones de muertes por año, por lo que la detección precoz y el tratamiento oportuno de estas patologías son prioritario. Dentro del grupo de enfermedades no transmisibles (ENT) destacan las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, la “diabetes” y patologías prevenibles relacionadas a estilos de vida no saludables, como fumar, alimentación no saludable, sedentarismo y el consumo exorbitante de alcohol.⁴²

3.2.2.1 Función del Páncreas en la Diabetes

En el páncreas, los islotes de Langerhans segregan por lo menos cuatro polipéptidos con actividad reguladora. Dos de ellos, la insulina y el glucagón, poseen funciones importantes en la regulación del metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas. El tercer polipéptido, somatostatina (hormona de crecimiento), participa en la regulación de la excreción de las células insulares y el cuarto, el polipéptido pancreático, quizá se encargue de la regulación del transporte iónico en el intestino.⁴³

La insulina desempeña una función anabólica, incrementando el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. El glucagón tiene una función catabólica, lo cual moviliza estos tres nutrientes de sus depósitos, y los pasa hacia la corriente sanguínea. Por tal razón, la insulina y el glucagón tienen una actividad global recíproca.⁴⁴

El exceso de insulina causa hipoglucemia, que puede originar crisis convulsivas y coma, la deficiencia de la misma hormona, absoluta o relativa, ocasiona diabetes mellitus (aumento de la glucemia por largo tiempo), enfermedad crónica que puede culminar en la muerte si no es tratada. La deficiencia de glucagón puede originar

hipoglucemia y el exceso de la hormona, empeora la diabetes. La producción excesiva de somatostatina por el páncreas origina hiperglucemia y más complicaciones para la diabetes.^{43, 44}

Actualmente existen dos clasificaciones principales para la diabetes. La primera correspondiente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que sólo reconoce tres tipos de diabetes.⁴⁵

- Diabetes tipo 1.
- Diabetes tipo 2.
- Diabetes gestacional

La segunda, propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997. Clasifica la diabetes en 4 grupos diferentes.⁴⁶

- Diabetes tipo 1.
 - a. Automatizaría.
 - b. Idiopática.
- Diabetes tipo 2.
- Diabetes gestacional.
- Otros tipos de Diabetes Mellitus.
 - a. Defectos genéticos de la función beta (anteriormente MODY).
 - b. Defectos genéticos en la acción de la insulina.
 - c. Enfermedades del páncreas exocrino.
 - d. Endocrinopatías.
 - e. Inducidas por fármacos.
 - f. Infecciones.
 - g. Formas infrecuentes de origen inmunitario.
 - h. Otros síndromes genéticos.

En cuanto a los criterios de diagnóstico propuesto por la OMS y ADA son:

Tabla Nº 02: Criterios de diagnóstico de la diabetes.

OMS 1980-1985	PROPUESTA ADA 1997
1. Síntomas clásicos y elevación inequívoca azar de la glucemia en plasma venoso.	1. Síntomas clásicos y glucemia al azar en plasma venoso \geq 200 mg/dL.
2. Glucemia bucal en plasma venoso \geq 140 mg /dL.	2. Glucemia basal en plasma venoso \geq 126 mg /dL.
3. Glucemia en plasma venoso \geq 200 mg/dL a las 2 h de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.	3. Glucemia en plasma venoso \geq 200 mg/dL a las 2 h de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Fuente: Diabetes mellitus actualizaciones. (2013).

3.2.2.2 DIABETES

La clasificación de DM se encuentra en constante evolución a medida que se conoce más de la patogénesis de las formas principales, lo que permite plasmar conceptos útiles sobre la etiología, historia natural, genética, componente hereditario. En la actualidad, el término DM comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la acción o secreción de insulina, una disminución en la función de la célula β pancreática y después la destrucción de la misma (por un incremento en la tasa de apoptosis).⁴⁷

- **DIABETES TIPO 1**

Denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conlleva a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual, la DM1 se subdivide en dos subtipos: DM 1 A o autoinmune: se debe a la destrucción mediada por linfocitos T activados en sujetos con anticuerpos HLA de predisposición y DM1 B o idiopática: como contraposición a la DM1 A, la DM1 B abarca aquellos pacientes con mismas características, en los que no se encuentran antecedentes de autoinmunidad ni anticuerpos HLA de

predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico.⁴⁸

Después de un período preclínico de pacientes, que permanecen asintomáticos, las células liberadoras de insulina llegan a un valor crítico, por lo que presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, disminución de peso y cetosis que puede desencadenar en cetoacidosis, si no se empieza el tratamiento con insulina exógena.⁴⁹

- **DIABETES TIPO 2**

La diabetes tipo 2 suele presentarse en adultos; cursa en forma asintomática sin embargo con el estilo de vida más sedentario y el incremento de la obesidad, su frecuencia está aumentando tanto en niños como en adolescentes. Si bien muchos de estos pacientes son obesos, con lo cual presentan un grado de insulinoresistencia.⁵⁰ En algunas ocasiones podemos encontrar síntomas como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso o descubrirla por la presencia de alguna de sus complicaciones crónicas.⁵¹

- **DIABETES GESTACIONAL**

Se denomina de este modo a toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo, durante esto ocurren cambios metabólicos que permiten un ambiente óptimo para el crecimiento y desarrollo del feto. En general, todos estos cambios son bien tolerados por la mujer normal, aunque no por las mujeres con diabetes, en las primeras semanas del embarazo, la elevación de estrógenos y progesterona perjudica el metabolismo de los carbohidratos a través de la hiperplasia de las células β del páncreas, así como del aumento en la liberación de insulina. Este anabolismo produce un aumento en el depósito de glucógeno y en el desgaste de glucosa periférica y una disminución en la

gluconeogénesis hepática; por ello, conforme progresa el embarazo, la glucosa sanguínea materna baja, los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos se elevan y la respuesta insulínica a la glucosa disminuye, lo cual conduce a hipoglucemia en ayunas.^{46,}

49

- **OTROS TIPOS DE DIABETES**

Son debidos a otras causas como aquellas de origen genético que provocan defectos en células beta o en la acción de la insulina. Otras son producidas por enfermedades del páncreas, endocrinopatías, infecciones congénitas o son inducidas por drogas u otras sustancias químicas.⁵¹

3.2.2.3 COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES

- **Hiperglicemia**

Es la elevación de la concentración de glucosa en la sangre. En la glucosuria se produce cuando el aumento en las concentraciones de glucosa excede el umbral renal para la reabsorción de la glucosa, esto produce una diuresis osmótica manifestada en la por poliuria, la cual incluye la nicturia, por ello causa la deshidratación, que estimula la sed y produce la polidipsia. De la glucosuria puede producirse una pérdida de calorías ya que las pérdidas urinarias pueden exceder los 75g/día.⁵²

La glicemia también puede elevarse por otras razones: comer demasiado, estar enfermo o no administrarse suficiente insulina.⁵²

- **Cetoacidosis**

Cuando las células del organismo se encuentran sin energía por falta de glucosa, el organismo inicia la captación de los ácidos grasos para conseguir energía alternativa. Esta captación de los ácidos grasos da origen a ácidos tóxicos conocidos como cuerpos cetónicos. Las consecuencias son: fiebre náuseas, vómitos, dolor de estómago y un olor dulce característico de una fruta pasada en el

aliento, sobre todo si la glicemia llega cifras superiores a los 250 miligramos por decilitro.⁵²

- Hipoglucemia

Es la baja concentración de glucosa en la sangre. Esta constituye una complicación del tratamiento de insulina en la DM 1 y DM 2, que también puede presentarse con los medicamentos hipoglucemiantes orales que estimula la liberación endógena de la insulina, asimismo tiene lugar durante el ayuno y la actividad física.⁵²

3.2.2.4 COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

- Enfermedad cardiovascular

En la diabetes mellitus tipo 1 incrementa significativamente el riesgo de padecer diversas enfermedades cardiovasculares, entre los que se incluyen: aterosclerosis con estrechez segmentaria de las arterias, hipertensión arterial, enfermedad coronaria con crisis anginosa (angina de pecho), ictus por accidente cerebral vascular (ACV).^{52, 57}

- Neuropatías

Son lesiones en los nervios periféricos, el exceso de glucosa en la sangre puede provocar lesiones en las paredes de los pequeños vasos (capilares) que irrigan los nervios, básicamente de las extremidades inferiores. Estas lesiones se manifiestan por parestesias (sensación de hormigueo o adormecimiento), dolor o quemazón, que habitualmente comienzan por los dedos de los pies.^{52, 57}

- Nefropatía

La hiperglicemia daña principalmente los glomérulos renales, vasos que depuran la sangre, lo que conduce a una insuficiencia renal progresiva, que puede exigir al final de su evolución, el tratamiento con diálisis o trasplante.^{52, 57}

- **Retinopatía diabética**
Es una lesión de los vasos de la retina, la consecuencia es la ceguera. La diabetes tipo 1 también es propenso a aumentar el riesgo de padecer glaucoma y cataratas.^{52, 57}
- **Pie diabético**
Son lesiones en los pies, el escaso riego sanguíneo en las partes más periféricas de los pies, provocado por las estenosis de los vasos sanguíneos a consecuencia de la aterosclerosis, hace que pequeñas lesiones accidentales desarrollen hacia graves infecciones.^{52, 57}
- **Enfermedades de la piel**
En la diabetes mellitus tipo 1 hace a la piel más propenso a las infecciones bacterianas y por hongos.^{52, 57}
- **Osteoporosis.**
En la diabetes mellitus tipo 1 se asocia con una disminución de la densidad mineral del hueso.^{52, 57}

3.2.3 TRATAMIENTOS DE LA DIABETES

3.2.3.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Los pacientes con diabetes deben ser educados con respecto a la nutrición y ejercicios, en la diabetes tipo 1 es muy importante equilibrar el consumo de calorías, en la diabetes tipo 2 la dieta es dirigida a perder peso, bajar la presión arterial y el riesgo aterosclerosis.⁵³

➤ **Manejo Nutricional**

Recomendaciones

Dietéticas: Aspectos básicos

- Moderar ingesta de carbohidratos
- Fraccionar la alimentación (aumentar número de comidas con porciones más pequeñas)
- Ampliar el consumo de verduras y leguminosas.

- Ampliar la ingesta de pescado.
- Acortar el consumo de sal.
- Acortar el consumo de alcohol.

➤ **Plan de alimentación individual**

Ajustar soporte calórico según estado nutricional y actividad física.

- Carbohidratos: 50 - 60%.
- Proteínas: 10 – 20%.
- Grasas totales: 25 – 30%.
- Grasas saturadas: 7 – 10%.
- Colesterol: <300mg/día.
- Sal (NaCl): <6g/día.

➤ **Actividad Física**

- Plan de actividad física personalizada según estado físico, edad e historia médica.
- Recomendar la caminata rápida, natación, bicicleta o baile (150 minutos por semana).

3.2.3.2 TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO

Comprende los siguientes aspectos básicos: plan de alimentación, plan de ejercicio físico, tratamiento farmacológico (insulina humana, metformina y glibenclamida), medición de la glucosa capilar y educación sobre la diabetes en el embarazo, a fin de evitar posibles complicaciones materno fetales. Así mismo, el tratamiento se complementa con suspensión del hábito de fumar, detección y manejo de complicaciones de la diabetes, determinaciones periódicas de la hemoglobina, examen general de orina, control prenatal mensual.⁴⁶

3.2.3.3 TRATAMIENTO CON INSULINA

A.- Mecanismo de acción de la insulina.

La administración de insulina de manera exógena estimula el metabolismo de los hidratos de carbono y participa en el transporte de la glucosa hasta el musculo cardiaco, musculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina interviene en la conversión de glucosa a glucógeno, estimula la lipogénesis y la síntesis proteica y reduce la concentración sérica de magnesio y potasio, la insulina es una proteína que se degrada en el sistema digestivo si es administrado por vía oral, por lo que se administra por vía subcutánea o intravenosa en caso de emergencias, la absorción puede variar según el lugar donde se inyecta.⁵⁴

B.- Toxicidades de la insulina

La hipoglucemia por sobredosis de insulina puede requerir uso inmediato de glucosa oral, parenteral o glucagón por vía intramuscular. Los niños, los ancianos y los pacientes con nefropatía son más propensos a la hipoglucemia. Las reacciones adversas locales en los sitios de inyección incluyen enrojecimiento, hinchazón y comezón.⁵⁵

La insulina es la base para el tratamiento de los individuos con diabetes tipo 1, consiste en realizar el reemplazo insulínico simulando en forma dinámica la secreción pancreática por lo que debemos de utilizar dosis basales, aplicando diversos esquemas terapéuticos basadas en las necesidades de cada persona. Los diferentes tipos de insulina se muestran en el siguiente cuadro.⁵⁶

Cuadro N° 04: Tipos de Insulina

TIPOS	INICIO (Horas)	ACCIÓN MÁXIMA (Horas)	ACCIÓN EFFECTIVA (Horas)	DURACION MÁXIMA (Horas)
Ultra rápida Lispro	<0.25	0.5 – 1.53	3 a 4	4 a 6
Rápida soluble cristalina	0.5 a 1	2 a 3	3 a 6	6 a 8
Intermedia NPH	2 a 4	6 a 10	10 a 16	14 a 18
Lenta	2 a 4	6 a 12	12 a 18	16 a 20
Prolongada ultra lenta	6 a 10	10 a 16	18 a 20	20 a 24
Glargina	2 a 4	No tiene	24	24
Mixta 70/30 70% NPH 30% rápida	0.5 a 1	Dual	10 a 16	14 a 18
Mixta 25 75% NPH 25% Lispro	2 a 4 <0.25	6 a 10 0.5 a 1.5	10 a 16 3 a 4	14 a 16 4 a 6

Fuente: Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Smilax sonchifolius* (yacón) en ratas con diabetes tipo 1 y 2. (2007)

3.2.3.4 TRATAMIENTO CON HIPOGLUCEMIANTES ORALES

La medicación es para la diabetes mellitus tipo 2 o insulino no dependientes, ya que es más frecuente que la tipo 1, se presenta mayormente en adultos, en este tipo de diabetes puede ocurrir sobreproducción de las hormonas como el glucagón y la hormona de crecimiento que se opone a la acción de la insulina. Hay también una disminución en la secreción de somastatina en respuesta a la glucosa, lo cual puede contribuir a la hiperglucemia. La somastatina prolonga el tránsito intestinal y retrasa la absorción de la glucosa.⁵⁷

Cuadro N° 05: Fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

CLASE	PRINCIPIOS ACTIVOS	MECANISMO	ACCIONES	VENTAJAS DEL FARMACO	DESVENTAJAS DEL FARMACO
Sulfonilureas 1generación 2generación	Clorpropamida Glibenclamida Gliburide Glipizide Gliclazide Glimepiride	Cierra los canales de potasio, dependientes de ATP en la membrana celular de la célula Beta	Aumenta la secreción de Insulina	Generalmente bien tolerada. Reduce eventos cardiovasculares y mortalidad	Relativamente independiente para la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa: hipoglucemias que incluyen episodios que requieren admisión hospitalaria. Ganancia de peso. Puede aminorar el pre-condicionamiento isquémico miocárdico Baja "durabilidad"

Biguanidas	Metformina	AMP kinasa	<p>Disminuye la producción de glucosa hepática.</p> <p>Aumenta la acción de la Insulina.</p> <p>Disminuye la absorción intestinal de glucosa.</p>	<p>No produce aumento de peso</p> <p>No produce hipoglucemias.</p> <p>Reduce eventos cardiovasculares y mortalidad</p>	<p>Tiene efectos gastrointestinales como diarrea y dolor abdominal.</p> <p>Rara vez provoca acidosis láctica</p> <p>Puede provocar deficiencia de vitamina B12.</p> <p>Contraindicada en disfunción renal.</p>
Meglitinidas	Repaglinide Nateglinide	Cierra los canales de potasio, dependientes de ATP en la membrana celular de la célula Beta	Aumenta la secreción de Insulina	Efectos acentuados cercanos a la ingesta alimentaria.	<p>Hipoglucemia.</p> <p>Ganancia de peso.</p> <p>Puede aminorar el pre-condicionamiento isquémico miocárdico.</p> <p>Frecuencia de la dosis.</p>
Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rospiglitazona	Activa la transcripción del factor nuclear PPAR gamma	Aumenta la sensibilidad periférica a la Insulina	<p>No provoca hipoglucemia.</p> <p>Aumenta HDL y disminuye TG.</p>	<p>Aumento de peso.</p> <p>Edemas.</p> <p>Descompensación de la falla cardíaca.</p> <p>Fracturas óseas incrementa el colesterol LDL.</p>
Inhibidores de la alfa glucosidasa	Acarbosa Miglitol	Inhibición de la alfa glucosidasa intestinal	Digestión y absorción enlentecida de los carbohidratos	Efecto no sistémico. Reduce la glucemia post	Efectos gastrointestinales acentuados (flatulencia, dolor)

			os en el tracto gastrointestinal	prandial.	abdominal, diarrea). Frecuencia de la dosis.
Agonistas del receptor GLP-1 (miméticos de incretinas). GLP-1 = péptido relacionado al glucagón tipo 1.	Exenatide Liraglutide	Activa los receptores GLP-1 (células Beta, páncreas endocrino; cerebro y sistema nervioso autónomo)	Aumenta la secreción de Insulina dependiente de glucosa. Disminuye la secreción de glucagón (dependiente de glucosa). Enlentece el vaciamiento gástrico. Aumenta la saciedad.	Reducción de peso. Potencial aumento tanto de la masa como la función de las células Beta del Páncreas.	Efectos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). Se han reportado casos de pancreatitis Hiperplasia de las células C (casos de cáncer medular de tiroides con Liraglutide). Inyectable Seguridad a largo plazo desconocida.
Inhibidores de DPP4 ("reforzadores" de la acción de incretinas)	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	Inhibe la actividad DPP4, prolongando la supervivencia de las incretinas endógenas.	Activa el aumento de GLP-1 y GIP (polipéptido o insulino-trópico dependiente de glucosa). Incrementa la secreción de Insulina y disminuye la de Glucagón.	No produce hipoglucemias. "Neutralidad" con el peso corporal.	Reportes ocasionales de angioedema o urticaria. Se han observado casos de pancreatitis.

Fuente: Actividad hipoglucemiante de hojas de *Pseudelephantopus spiralis* (Lessing) mata pasto, en ratas albinas diabéticas. (2015)

➤ Farmacología de la glibenclamida

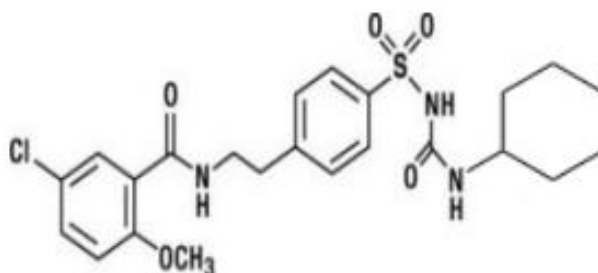


Figura N°02 Glibenclamida, Fuente: Digemid

• Dosificación

- Individualizar la dosis en función de respuesta clínica al tratamiento, determinada por niveles de glucemia y hemoglobina glucosilada.⁵⁸
- Adultos, vía oral: dosis inicial: 2,5-5 mg/24 horas. En caso necesario incrementar la dosis de modo gradual, en fracciones no mayores a 2,5 mg a intervalos de una a dos semanas hasta 15 mg/24 horas. Dosis máxima en determinados pacientes es 20 mg/24 horas.⁵⁸

• Mecanismo de acción

Antidiabético oral, hipoglucemiante, antagonista de los canales de potasio. La glibenclamida, al igual que otras sulfonilureas, estimula la producción de insulina en la célula beta pancreática de los islotes de Langerhans. La glibenclamida se une al receptor particular acoplado al canal de potasio (k) dependiente de ATP, produciendo su cierre y reduciendo la permeabilidad de la membrana a dicho ion. Esto conlleva la aparición de un potencial de membrana que estimula la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, que aumentan los niveles de calcio intra citoplasmáticos, los cuales a su vez, estimulan una cascada de kinasas que dan lugar a la iniciación de insulina. También, podrían presentar unos efectos extra pancreáticos, mejorando la sensibilidad de la insulina en los

tejidos. Este efecto se debe a una actividad sobre los receptores de insulina o sobre los mecanismos efectores de la misma, por último, se ha podido comprobar que las sulfonilureas son capaces de inhibir la gluconeogénesis hepática.^{58, 59}

- **Farmacocinética**

- Absorción: Absorción vía oral es rápida, después de la administración de una dosis de 5 mg, se alcanza la concentración máxima (Cmax) de 140-350 ng/ml a la 2- 4 horas, los efectos aparecen a los 15-60 min, siendo máximos al cabo de 1-2 h. Se pueden prolongar hasta 16-24 horas.^{59, 60}

- Distribución: Fuerte unión a proteínas plasmáticas (99%), se distribuye ampliamente por todos los tejidos. La glibenclamida es la sulfonilurea con mayor afinidad a las proteínas y su acoplamiento parece ser a través de enlaces no iónicos, por lo que es menos probable que sea desplazada de las proteínas de otros fármacos, también atraviesa la placenta.^{59, 60}

- Metabolismo: Se metaboliza casi por completo a nivel hepático, dando lugar a metabolitos prácticamente inactivos como la 4-trans-hidroxi-glibenclamida.^{59, 60}

- Eliminación: Los metabolitos se eliminan por orina (50%) y por bilis a las heces (50%). El tiempo de vida media (1/2) es de 1,4-1,8 h, y la de sus metabolitos de hasta 10 horas.^{59, 60}

- **Farmacocinética en situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal: En insuficiencia severa, el aclaramiento de creatinina < a 5 ml/min, la t1/2 aumentó a 11 horas.^{59, 60}

- Insuficiencia hepática: Aumento de la semivida plasmática.⁵⁸⁻⁶⁰

➤ Farmacología de la metformina

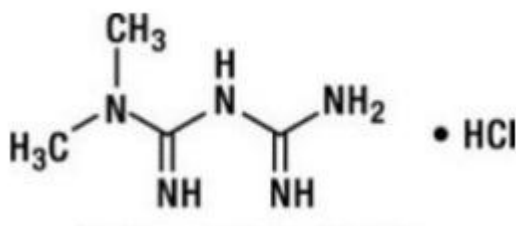


Figura N°03. Metformina, Fuente: Digemid

• Dosificación

- En adultos la dosis a iniciarse es de 500-850 mg cada 8 a 12 horas. La dosis deberá ajustarse después a los 10-15 días en función de los niveles de glucemia hasta una dosis máx. de 1.000 mg cada 8 horas.⁶¹
- Niños y adolescentes 10-18 años, dosis inicial 500-850 mg/24 horas. La dosis deberá ajustarse después a los 10-15 días en función de los niveles de glucemia hasta una dosis máx. de 2.000 mg cada 24 horas, en 2-3 tomas.⁶¹
- Administración con alimentos: acompañado de las comidas, o inmediatamente después, con la finalidad de mejorar la tolerabilidad digestiva.⁶¹
- Olvido de dosis, administrar la siguiente dosis a la hora consignada, no duplicar la siguiente dosis.⁶¹

• Acción y mecanismo

- En el grupo de la biguanida la metformina actúa disminuyendo los niveles elevados de glucosa, tanto los basales como los postprandiales. Se desconoce su mecanismo de acción exacto, si bien parece incrementar la sensibilidad de tejidos periféricos a la acción de la insulina. Por ello, requiere de la presencia de esta hormona para actuar sus efectos.⁶²

La metformina parece actuar a tres niveles:

* Hígado: Baja la producción de glucosa por inhibición de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis. Por lo tanto, favorece su depósito como glucógeno por estimulación de la glucógeno sintetasa.⁶²

* Músculo y tejidos periféricos: Incrementa la captación y utilización de glucosa. Metformina estimula los transportadores GLUT de glucosa.⁶²

* Intestino: Hace retardar y reducir la absorción de glucosa.⁶²

La amenaza de hipoglucemia con metformina en monoterapia es muy bajo, puesto que favorece la producción de ácido láctico (inductor de gluconeogénesis) por estimulación de la glucólisis anaerobia intestinal.⁶²

- **Farmacocinética**

- Absorción: la Absorción por vía oral es incompleta (biodisponibilidad 50-60%) por mecanismo saturable, con una tiempo máximo (t_{max}) de 2,5 h y una (c_{max}) < 4 mcg/ml. El estado en equilibrio se alcanza a las 24-48 h.⁶³

- Distribución: Rápida distribución, almacenándose en tubo digestivo y en menor medida en riñón e hígado. Apenas se une a proteínas plasmáticas pero tiende a depositarse en eritrocitos.⁶²⁻⁶³

- Metabolismo: No sufre metabolismo.⁶³

- Eliminación: Excreción en orina el 90% de dosis absorbida en 24 horas mediante un proceso de filtración pasiva y secreción tubular activa.⁶³

- **Farmacocinética en situaciones especiales:**

En niños: No parecen presentar diferencias farmacocinéticas significativas.⁶³

3.2.3.5 PLANTAS MEDICINALES CON ACCION ANTIDIABÉTICA

Las civilizaciones antiguas han empleado numerosas plantas para tratar la diabetes. En las plantas los fenoles protegen del daño oxidativo y así mismo la sub clase de flavonoides distribuidos en las frutas y vegetales. Los estudios han evaluado la capacidad antioxidante de los flavonoides frente a los (RL) producidos durante la peroxidación lipídica, ya sea no enzimática o enzimática. Refieren que los flavonoides con sustituyentes dihidroxilos en posición 3 y 4 en el anillo B muestra considerable capacidad antioxidante, ya que este efecto es por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3 un grupo hidroxilo (OH) libre en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4.⁶⁴ Asimismo los flavonoides secuestran unión superóxido (O_2^-) y (OH), por otro lado la quercetina es el mayor secuestrador fuerte de (O_2^-). Inclusive los flavonoides inhiben los efectos degradativos del peróxido de hidrógeno (H_2O_2).⁶⁴ Debido al rol que juega el estrés oxidativo para el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones. Plantas medicinales como el arándano, que potencialmente contienen compuestos de antioxidantes, se perfilan como una fuente esencial para el tratamiento de la diabetes.⁶⁴

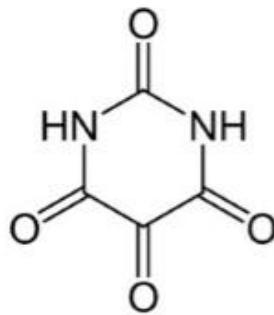
3.2.3 INDUCCIÓN DE HIPERGLUCEMIA EN ANIMALES

Numerosos modelos en animales se han desarrollado en los últimos tiempos para la investigación de la diabetes, tal sea el caso con la streptozotocina y glucocorticoides, pero uno de los métodos más potentes para inducir diabetes mellitus experimental es la inducción química por Aloxano, este es un derivado de urea de color rosa que causa necrosis selectiva de las células β de los islotes pancreáticos. Además, se ha utilizado ampliamente para producir esta enfermedad en animales tales como conejos, ratas, ratones y perros con diferentes grados de gravedad de la enfermedad mediante la variación de la dosis de aloxano.^{65, 66}

Tabla N°03: Propiedades químicas del aloxano

* 2,4,5,6(1H,3H)-

Pyrimidinetetrone monohidrato	Nombre químico
C ₄ H ₄ N ₂ O ₂	Fórmula química
160.09g/mol	Peso molecular
253°C	Punto de fusión
0°C	Punto de ebullición



Fuente: Influencia de Aloxano en la apoptosis del páncreas en las células B de rata. (2009)

- El aloxano es un compuesto químico hidrófilo e inestable que tiene forma similar a la de la glucosa, que es responsable de su absorción selectiva y la acumulación por la célula beta pancreática. La similitud en la forma permite que se transporte en el citosol por el transportador de glucosa (GLUT2) en la membrana plasmática de las células beta. 62,63

Asimismo, la acción citotóxica del aloxano es mediada principalmente por la formación de radicales libres de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). El aloxano y el producto de su reducción, el ácido dialurico, se ha evidenciado para establecer un ciclo redox con la creación de radicales de anión superóxido (O₂⁻), que someterse a dismutación a peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y más altamente radicales hidroxilo (OH⁻) reactivos se forman por la reacción de Fenton. Además, el aumento masivo de la concentración de calcio citosólico en última

instancia provoca la rápida destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos celular seguido de la muerte celular.⁶⁵⁻⁶⁷

Fases de la inducción de la hiperglucemia

- La primera fase que aparece en los primeros minutos después de la inyección del aloxano es la hipoglucemia transitoria fase que dura máximo durante 30 minutos. Se observa que esta pequeña respuesta hipoglucémica es la consecuencia de una estimulación transitoria de la secreción de insulina y que se confirmó por un aumento de la concentración de insulina en plasma. El mecanismo de esta hiperinsulinemia transitoria se puede atribuir a un aumento temporal en la disponibilidad de ATP debido a la inhibición de la glucosa y fosforilación a través de la inhibición de la glucoquinasa.⁶⁸

- La segunda fase que aparece una hora después de la administración del aloxano conduce a un crecimiento en la concentración de glucosa en sangre. Además, se percibe que la concentración de insulina en plasma disminuye a igual tiempo. Esta es la primera fase hiperglucémica después del primer contacto de las células beta (β) pancreáticas con el aloxano. Esta fase hiperglucémica tiene una duración de 2 a 4 horas, que se acompaña de disminución de las concentraciones de insulina en plasma. Estos cambios son el resultado de la inhibición de la secreción de insulina de las células β pancreáticas que se atribuye a la inducción, debido a la toxicidad de su célula β .⁶⁸

- La tercera fase es nuevamente una fase hipoglucémica que se observa de 4 a 8 horas después de la inyección de aloxano, que dura varias horas. La inundación de la circulación con insulina ocurre como resultado de la ruptura de la membrana del granulo inducida por el aloxano, resultando en una hipoglucemia transicional fatal. Además, otras subcelulares como los organelos también se rompen que incluyen cisternas de retículo endoplásmico rugoso y el Golgi complejo.

Además, las membranas externa e interna de las mitocondrias pierden integridad estructural en esta fase. Estos cambios son irreversibles y altamente característicos para la muerte celular necrótica de los islotes pancreáticos.⁶⁸

- La cuarta y la última fase es donde se expresa la hiperglucemia diabética permanente final durante la cual se produce la desgranulación completa y la pérdida de la integridad de las células beta dentro de las 24-48 horas después de la administración del aloxano. Sorprendentemente, las células no beta y otras endocrinas y los tipos de células de los islotes no endocrinos junto con el parénquima extra pancreático permanecen intactos, proporcionando la evidencia de acción tóxica selectiva de aloxano.⁶⁸
- La Streptozocina: (también llamada streptozotocina, estreptozotocina o estreptozocina) es también utilizada en la inducción de diabetes 1 y diabetes tipo 2 en ratas, ratones, hámster, perros. La estreptozocina es un antibiótico, altamente citotóxico la cual se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal a dosis alta única de 50-60mg/kg peso corporal o dosis baja de 5mg/kg de peso por 5 a 6 días. Esta droga ingresa a las células β del páncreas a través de los transportadores (GLUT2) e induce la producción de óxido nítrico, favoreciendo además la formación de aniones superóxidos (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y radicales libres que en conjunto contribuyen a la destrucción del DNA y provocan daño mitocondrial, causando la muerte celular de las células β del páncreas.^{64,69}
- Glucocorticoides: La hiperglucemia es una reacción adversa conocida de los glucocorticoides sistémicos como: hidrocortisona, triamcinolona, dexametasona entre otros, su aparición es muy variable esto dependerá del tratamiento (dosis, vía, duración). El efecto fisiopatológico que se produce en la hiperglucemia luego de la

administración de glucocorticoides, es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica y en menor medida por la inhibición de la secreción pancreática de insulina, ambos efectos son dosis-dependientes, es decir, a mayor dosis de glucocorticoide mayor resistencia a la insulina y mayor inhibición de la secreción de la misma.⁷⁰

3.3 Definición de términos básicos

- Glucemia: Es la cantidad de glucosa contenida en la sangre.
- Cetoacidosis: Es un estado metabólico asociado a una elevación en la concentración de los cuerpos cetónicos en la sangre.
- Baya: Fruto carnoso principalmente en su pericarpio es carnoso y comestible.
- Especies reactivas de oxígeno (ERO): Son generalmente moléculas altamente reactivas.
- Extracto: Sustancia obtenida de una planta o de un tejido animal mediante un disolvente como el alcohol o por evaporación.
- *Vaccinium corymbosum*: Es una especie de arbusto del género *Vaccinium*.
- Flavonoides: son metabolitos secundarios polifenólicos.
- Radical libre (RL): Es un átomo o molécula que tiene, al menos, un electrón sin neutralizar.
- Glucosuria: Glucosa en la orina a niveles elevados.
- Ligando: Es un ion o una molécula que envía una señal.
- Machacar: Deshacer o aplastar parte de una planta para la reducción del tamaño del material vegetal.

CAPÍTULO IV METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Tipo y Nivel de Investigación:

4.1.1 Tipo de Investigación

- **Analítico:** Analiza un evento identificando sus posibles causas.
- **Longitudinal:** Porque la captación de información se realiza en más de una medición.
- **Ambispectivo:** La captación de la información se hace desde el punto de la toma de datos basales.

4.1.2 Nivel de Investigación

Explicativo: Es aquella que tiene relación causal, intenta encontrar las explicaciones de las variables.

4.2 Método y Diseño de la investigación:

4.2.1 Método de la investigación

Deductivo: Es una inferencia de lo general a lo particular.

4.2.2 Diseño de la investigación

Experimental: El investigador manipula la variable independiente concentración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (arándano).

4.3 Población y Muestreo de la Investigación

3.2.1 Población

- Fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) procedente de la provincia de Virú, Trujillo.
- Ratón albino *Mus músculus*.

3.2.2 Muestra

- 71g aprox. obtenidos de 2 kg de los frutos de *Vaccinium corymbosum* (arándano).
- 30 ratón albino *Mus músculus*.

4.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos:

4.4.1 Técnicas

- **Maceración**

La técnica consiste en poner en contacto la droga machacada con el disolvente seleccionado (agua, glicerina o mezclas hidroalcohólicas) utilizado para la extracción, además de estar a una temperatura ambiente y manteniéndolo en agitación durante un tiempo establecido.⁷⁶

- **Marcha Fitoquímica**

Para la determinación de los constituyentes fitoquímicos en el arándano, se basó en la aplicación de pruebas de coloración y precipitación, mediante el método de la (Prueba de la Gota de Olga Lock de Ugaz).⁷¹

4.4.2 Instrumento

- Se utilizó una ficha diseñada para la toma de datos para los niveles de glucosa pre y post tratamiento ver (ANEXO N° 06).

4.5 Procedimiento de recolección de datos

- **Material vegetal**

Los frutos frescos de *Vaccinium corymbosum* (arándano) se obtuvieron del distrito de Virú, comercializados en el mercado central de la provincia de Trujillo.

- **Identificación taxonómica**

La identificación y verificación taxonómica del recurso vegetal, se realizó en el Herbarium Trujillense de la Universidad Nacional de Trujillo, el material vegetal se depositó y registrado bajo el código 59276 ver (anexo N° 03).

- **Acondicionamiento de la muestra**

- Selección: Fueron seleccionados los frutos al azar teniendo en cuenta su estado de maduración y excluyendo aquellos frutos verdes con daños superficiales como golpes, cortes o deshidratados y arrugados.

- Lavado: El proceso se realizó con agua potable, para la eliminación de sustancias extrañas adheridas a la superficie de la fruta.

- **Preparación del extracto hidroalcohólico**

La preparación del extracto hidroalcohólico se realizó en el laboratorio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Se machacó con un mortero los frutos del arándano, posteriormente se depositó en un frasco ámbar con alcohol de 70° GL, macerándose por 14 días, con agitación periódica de 5 minutos diarios así optimizar la extracción de los metabolitos. Luego se filtró sobre papel whatman N°1, el extracto fue llevado a la estufa a una temperatura de 37° por 48 horas para la evaporación, se extrajo el polvo y se colocó en un frasco de vidrio ámbar para la realización de la prueba.

- **Marcha Fitoquímica**

Se empleó 14 tubos de ensayo para la determinación de los constituyentes fitoquímicos del arándano, mediante el método de la (Prueba de la Gota de Olga Lock de Ugaz).

- Reacción con hidróxido de sodio (NaOH): 2ml de M.P. + 1ml de (NaOH). La reacción positiva es de color verde, indica presencia de antocianinas.
- Reacción con ácido clorhídrico (HCl): 2ml de M.P. + 1ml (HCL). La reacción positiva es de color rojo, indica presencia de antocianinas.
- Reacción de Dragendorff: 2ml de M.P. + 4 gotas del reactivo de Dragendorff. La reacción positiva es de un precipitado naranja, indica presencia de alcaloides.
- Reacción de Mayer: 2ml de M.P. + 4 gotas del reactivo de Mayer. La reacción positiva es un precipitado naranja, indica presencia para alcaloides.
- Reacción de Wagner: 2ml de M.P. + 4 gotas del reactivo de Wagner. La reacción positiva es un precipitado que varían el color de café claro a pardo oscuro, indica presencia para alcaloides.
- Reacción de Baljet: 2ml de M.P. + 4 gotas del reactivo de Baljet. La reacción positiva es un Anaranjado - rojo oscuro, para presencia de lactonas.
- Reacción de Shinoda: 1ml de M.P. + magnesio +3 gotas de HCl cc + reactivo de shinoda. La reacción positiva es de color rojo, presencia de flavonoides.
- Reacción de Kedde: 1ml de M.P. + 2 gotas reactivo de kedde. La reacción positiva es de coloración violáceo o purpura que solo dura poco segundos, presencia de cardenolidos.
- Reacción de Liebermann–Burchard: 2ml de M.P. + 4 gotas del reactivo de Liebermann–Burchard. La reacción positiva es la coloración azul verdoso, para presencia de esteroides.

- Reacción de Espuma: 2ml M.P. + 1ml de agua caliente. La reacción positiva es la formación de espuma, indica presencia de saponinas.
- Reacción con cloruro Férrico: 2ml M.P. + 4 gotas del reactivo de cloruro Férrico. La reacción positiva es de un color verde, azul o negro, indica la presencia de taninos.
- Reacción de Liebermann – Burchard: 2ml de M.P. + 4 gotas del reactivo de Liebermann – Burchard. La reacción positiva es de coloración azul verdoso para triterpenos.
- Azúcares reductores: 1ml de M.P. + 1 ml Fehling A +1 ml Fehling B+ calentar. La reacción positiva es un precipitado rojo ladrillo, presencia de azúcares reductores.
- Reacción con cloruro Férrico: 2ml de M.P. + 3 gotas del reactivo de cloruro Férrico .La reacción positiva es la aparición de un color verde, rojo o negro, indica la presencia de compuestos fenólicos.⁷¹⁻⁷²

- **Animales de experimentación**

Se utilizó 30 *Mus musculus* ratones albinos machos, con un peso de 25 a 45 gr. procedente del bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS), Chorrillos-Lima ver (anexo N° 02). Los animales fueron aclimatados durante 7 días en el Bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con una temperatura entre 20-24 °C, a una humedad entre 45-65%, y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas, con libre acceso al agua y alimentos. El manejo de los animales de laboratorio se hizo cumpliendo con las normas establecidas para el uso de animales experimentación de laboratorio, respetando los derechos universales de los mismos.⁷³

- **Inducción de diabetes experimental**

La inducción de la hiperglucemia experimental se realizó según Guevara A. con dosis modificada. Se pesaron a todos los animales para calcular la dosis unitaria, luego de cuatro horas de ayuno, se administró el aloxano del laboratorio “SIGMA” en solución al 3% de solución salina isotónica fría, por vía intraperitoneal (a dosis 100

mg/kg de peso corporal). Se consideró la hiperglucemia con valores mayor o igual a 200 mg/dL.

- **Distribución de los animales**

Los animales fueron asignado de manera aleatoria en cinco grupos de seis ratones cada uno.

- **Grupo I:** Suero Fisiológico.

- **Grupo II:** Glibenclamida 5mg/kg.

- **Grupo III:** *Vaccinium corymbosum* al 8% (800 mg/kg).

- **Grupo IV:** *Vaccinium corymbosum* al 4% (400 mg/kg).

- **Grupo V:** *Vaccinium corymbosum* al 2% (200 mg/kg).

- **Determinación de la glucemia**

Se realizó posteriormente a la administración de las sustancias en los grupos ya mencionados anteriormente, estos valores fueron determinados a partir de una muestra de sangre extraída de la vena caudal de la cola de los ratones, la cual fue procesada mediante un Glucómetro "ACCU-CHEK".

CAPÍTULO V

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 Análisis de tablas y gráficos

En la marcha fitoquímica, realizada al extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (arándano), se encontró la presencia de azúcares reductores, fenoles, antocianinas, taninos, cardenólidos, flavonoides, lactonas y saponinas. Sin embargo hubo ausencia de esteroides y triterpenos.

Cuadro N°06: MARCHA FITOQUÍMICA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *Vaccinium corymbosum*

Nº	METABOLITO	ENSAYO	RESULTADO
1	ANTOCIANINAS	Reacción con Hidróxido de sodio	++
2		Reacción con Ácido clorhídrico	++
3	ALCALOIDES	Reacción de Dragendorff	-
4		Reacción de Mayer	-
5		Reacción de Wagner	-
6	LACTONAS	Reacción de Baljet	+
7	FLAVONOIDES	Reacción de Shinoda	+
8	CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	++
9	ESTEROIDES	Reacción de Liebermann - Burchard	-
10	SAPONINAS	Reacción de espuma	+
11	TANINOS	Reacción con cloruro Férrico	++
12	TRITERPENOS	Reacción de Liebermann - Burchard	-
13	AZÚCARES REDUCTORES	Reacción de Fehling	+++
14	FENOLES	Reacción con cloruro Férrico	++

Leyenda: (+++) Reacción muy evidente, (++) Reacción evidente, (+) Reacción poco evidente, (-) No hubo reacción.

Fuente: Anexo N°04

Tabla N°04: Prueba Anova Niveles de glicemia.

Grupos	Basal	Post Inducción	1 H	2 H	3H	48H	51H
Grupo I	131.83 ±24.14	359.5 ±94.39	311.67 ±97.56	346.7 ±132.8	304.3 ±106.4	370 ±156.75	326±124.38
Grupo II	146.83 ±24.73	388.17 ±152.29	319.5 ±155.97	293.5 ±139.5	239.3 ±178.4	375.33 ±207.84	323.17±195.35
Grupo III	146.83 ±18.67	448.5 ±200.93	442.83 ±217.21	461±182.1	462.2±191.6	375.8±146.98	192.4±71.58
Grupo IV	146.83 ±20.53	275.5 ±60.57	325.33±45.04	316.5 ±89.2	227.3 ±87.8	150.4±42.09	99.4±30.45
Grupo V	146.83 ±14.33	450.67 ±161.82	493.67 ±104.38	482.7 ±93.6	449.8±132.2	233 ±60.08	99.496±56.68
Anova	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05

Fuente: Elaboración propia - 2018

Los resultados de la prueba anova están expresados por el promedio de cada grupo de investigación y su respectiva \pm desviación estándar, obteniéndose que no hay diferencia estadísticamente en los tiempos basal, post inducción, 1h, 2h ($P>0.05$). Por lo cual, para los tiempos 3h, 48h, 51h si hay diferencia ($P<0.05$).

En las 48 horas hay diferencia significativa $p<0.05$, sobresaliendo dos grupos: IV y V. De modo que a las 51 horas persisten las diferencias significativas $p<0.05$ en los grupos IV y V, los valore se mantienen diferenciándolos de los grupos de I y II y III. Así mismo Se observa que el grupo III tiene un promedio con una desviación estándar de 192.4 ± 71.5 , para el grupo IV: 99.4 ± 30.45 y grupo V: 99.496 ± 56.68 , estos dos últimos grupos tiene una proximidad de promedio, lo cual tomando en cuenta la desviación estándar seria estadísticamente más estable el grupo de IV.

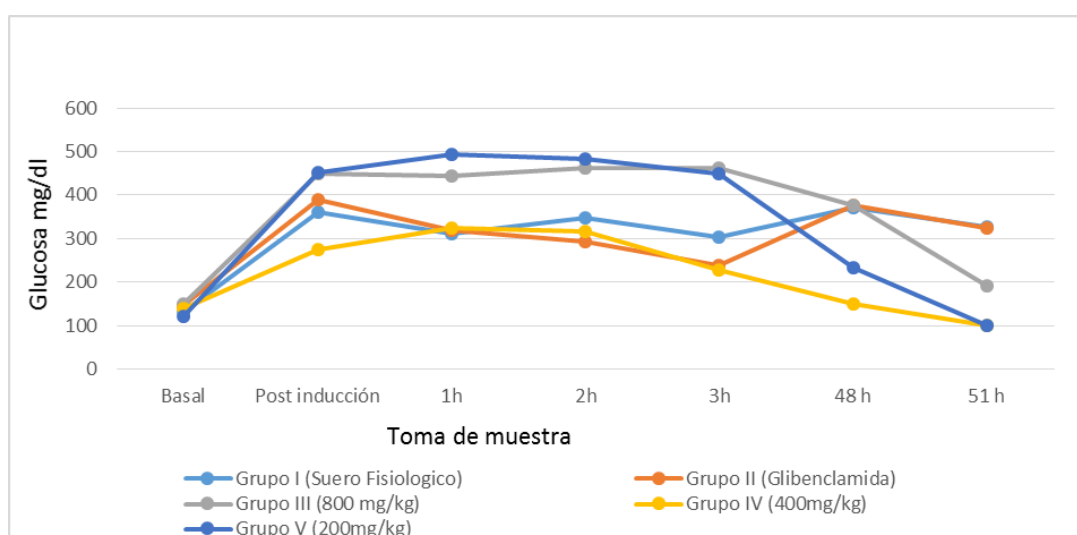
Tabla N°05: Prueba de Duncan

Grupo de Investigación	ni	Grupo para alfa = 0.05	
		G1	G2
Grupo IV (400mg/kg)	6	99.4	
Grupo V (200mg/kg)	6	99.496	
Grupo III (800 mg/kg)	6	192.4	192.4
Grupo II (Glibenclamida)	6		323.17
Grupo I (Suero Fisiológico)	6		326

*ni: Seis animales para cada grupo
Fuente: Elaboración propia - 2018

En la prueba Duncan se observa que hay diferencia significativa entre los grupos IV (400 mg/kg), V (200 mg/kg) versus los grupos I (Suero Fisiológico), II (Glibenclamida).

Gráfico N°01: Comportamiento de la glucemia.



Fuente: Elaboración propia - 2018

En el gráfico se observa la comparación de los niveles de promedios de glucemia en ratones con hiperglicemia inducida con aloxano a los grupos I,II,III,IV y V, así mismo se compara el comportamiento de todos los grupos en diferentes horas.

5.2 Discusión de los resultados

El estudio realizado por Adrianzen J, Chiroque J. Efecto *in vitro* del zumo de *Vaccinium corymbosum* sobre *Escherichia coli.*, realizó la marcha fitoquímica al zumo de arándano, los metabolitos obtenidos coinciden con esta investigación en la presencia de flavonoides, antocianina y fenoles, por lo que corroboran dichos resultados.

En el presente estudio, se obtuvo un incremento significativo de los niveles de glicemia sérica en todos los grupos experimentales (Grupo 1: 359.5±94.39 mg/dL; Grupo 2: 388.17 ±152.29mg/dL; Grupo 3: 448.5±200.93mg/dL; Grupo 4: 325.33±45.04, Grupo 5: 450.67 ±161.82mg/dL), post administración de aloxano. Estos resultados concuerdan con los reportados por Guevara A. en el estudio del Efecto del infuso de *Annona muricata* sobre la tolerancia a la glucosa oral en *Rattus norvegicus var. albinus* sanos y con diabetes inducida. En dicho estudio usó el agente químico aloxano monohidrato para producir hiperglicemia experimental.

En la Tabla N°04 después de la inducción de la hiperglicemia, en todos los grupos se evidencio el aumento de glucemia que van desde 359.5 mg/dl a los 450.67 mg/dl, asimismo se observó que no hay diferencia significativa $p>0.05$, demostrándose que el aumento de glucemia es homogéneo para todos los grupos. Este incremento se debe a que el aloxano es un compuesto similar a la glucosa, esta similitud se observa en el metabolismo de este compuesto ya que utiliza el transportador de glucosa (GLUT2), asimismo la acción citotóxica de la droga es mediada por la formación de radicales libres de la generación de ERO, que conlleva a la destrucción de las células beta y es seguido de muerte celular.^{62,63}

En la investigación se determinó que con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) a diferentes

concentraciones 8%(800mg/kg), 4%(400mg/kg) y 2%(200mg/kg) llegaron a disminuir la glucosa a 192.4 ± 71.58 mg/dL, 99.4 ± 30.45 mg/dL, 99.496 ± 56.68 mg/dL respectivamente, estos valores de descenso de la glucosa fueron similares a los reportados por Reyes V. y Salcedo J en el estudio, Efecto del extracto crudo de frutos frescos de *Vaccinium corymbosum* "arándano" en *Rattus norvegicus var. albinus* con hiperglicemia inducida, las investigadoras manifiestan una reducción parcial de los niveles de glucosa en sangre luego de administrarle por vía oral utilizando cánula nasogástrica. Para el Grupo problema 1 de 364.57 ± 30.72 mg/dL disminuyó a 218.00 ± 11.25 mg/dL y para el Grupo problema 2 de 373.86 ± 9.31 mg/dL disminuyó a 158.14 ± 20.33 mg/dL. Esta investigación refuerza los resultados obtenidos en el presente trabajo mostrando una disminución significativa en los niveles de glucosa en sangre, debido al efecto hipoglucemiante del arándano.

En otro estudio realizado por Justil C, et al. Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en ratas con Diabetes Inducida por Alozano, se pudo observar que *Abuta grandifolia* (Mart.), tiene una actividad similar a la obtenida en el presente estudio. Es así que una dosis de 500 mg/kg produjo poca disminución de glucosa sanguínea, este resultado es similar a la dosis de 800 mg/kg del *Vaccinium corymbosum* (arándano) del presente trabajo.

Puesto que en la dosis de 800mg/kg, se ha evidenciado que a dosis altas del extracto no disminuye notablemente los niveles de glucemia. El mecanismo de acción del efecto podría ser la desensibilización de receptores, lo cual se caracteriza por la pérdida de respuesta celular ante la acción de un ligando. Se trata de una respuesta homeostática de protección celular a una sobre estimulación. La desensibilización homóloga es un procedimiento de pérdida de capacidad de reacción celular, debido a un cambio estructural o funcional ocurrido en la

molécula del receptor, ya sea por una reducción de la afinidad del receptor, por alteraciones moleculares del receptor, por impedimento de la síntesis de los receptores o por una disminución en el número total de receptores funcionales en la capa celular, esto también es conocido con el nombre Down-Regulation. La desensibilización heteróloga es la pérdida de la capacidad de reacción celular, se debe a cambios que ajustan al sistema efector que transmite la señal del complejo fármaco receptor, como puede ser el caso de la incapacidad de formar el complejo activo de una proteína G, o la incapacidad de descargar al segundo mensajero.⁷⁴

Así mismo cuando los niveles altos de insulina están en la vía sistémica desencadenan una regulación baja de receptor de insulina (Downregulation). En cuanto la insulina se une a sus receptores en la superficie de una célula, el receptor de las hormonas se somete a endocitosis y después es atacado por las enzimas lisosómicas intracelulares. La internalización de moléculas de insulina suministra una vía para la degradación de la hormona, además para la regulación del número de sitios que están disponibles para unirse a la superficie de la célula. A elevadas concentraciones plasmáticas, el número de receptores de superficie para la insulina, se reduce gradualmente por la internalización y degradación del receptor causada por el aumento de la unión hormonal. Al mismo tiempo la síntesis de nuevos receptores dentro del retículo endoplásmico no sigue el ritmo de degradación. Más tarde, esta pérdida autoinducida de receptores de células para la insulina, reduce la sensibilidad de la célula diana a las concentraciones altas de la hormona.⁷⁵ Este podría ser el mecanismo por el cual el extracto de *Vaccinium corymbosum* a 800mg/kg no evidencia una disminución significativa de los niveles de glucemia.

En el presente estudio se obtuvo una disminución significativa de glucosa en los grupos IV y V a dosis de 400 mg/kg (99.4 ± 30.45 mg/dL) y 200 mg/kg (99.496 ± 56.68) post administración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano), la actividad hipoglicemiante se podría atribuir a la presencia de antocianina, quercetina y miricetina presentes en la especie vegetal estudiada. Estos resultados coinciden con los reportados por Hoggard N, et al., en el estudio realizado, si una sola suplementación con un estandarizado de antocianina podría modificar el metabolismo de la glucosa, donde se encontró que estos se deberían a la presencia de dos antocianinas presentes en la baya (cianidina-3-rutinosido y cianidina-3-galactosido), estos inhiben la α -glucosidasa, la enzima responsable de la digestión de la sacarosa en glucosa.¹¹

En el estudio realizado por Pinto Da silva M, Ghaedian R, Shinde R., sobre el polvo de arándano para el manejo de la hiperglucemia. Encontró que esta propiedad se debería a la presencia de fenoles ya que su principal compuesto es la quercetina, actuando gracias a la capacidad inhibitoria de la enzima α -glucosidasa y α -amilasa.¹² Por otro lado Bardy demostró que la quercetina induce a la secreción de insulina por la inactivación directa de los canales de calcio tipo L en las células del páncreas.

En el estudio realizado por Ted W, et al., sobre la respuestas glicémicas a arándanos secos y azucarados crudos en humanos con diabetes tipo 2, se encontró que se debería a la presencia de dos compuestos fenólicos tales como quercetina y miricetina¹³, que actúan revirtiendo el efecto en la expresión del receptor de insulina sustrato-1 (IRS-1) y la sub-unidad reguladora P85 de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3-quinasa), también mejoran la acción de la insulina en la translocación de la glucosa transportador 4 (Glut-4).⁸

CONCLUSIONES

- La concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) modificó su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con aloxano, observándose que la actividad hipoglucemiante es independiente a la dosis.
- Se encontró que la concentración al 2% (200mg/kg) del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) produjo una disminución en la glicemia de 450.67 ± 161.82 mg/dL a 99.496 ± 56.68 mg/dL.
- Se encontró que la concentración al 4% (400mg/kg) del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) produjo una disminución en la glicemia de 325.33 ± 45.04 mg/dL a 99.4 ± 30.45 mg/dL.
- Se comprobó que la concentración al 8% (800mg/kg) del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) produjo una disminución en la glicemia de 442.83 ± 217.21 mg/dL a 192.4 ± 71.58 mg/dL.
- Se identificó en la marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) metabolitos tales como: azúcares reductores, taninos, lactonas, fenoles, antocianinas y flavonoides, probablemente estos últimos compuestos serían los responsables de la actividad hipoglucemiante observado.

RECOMENDACIONES

- Realizar búsquedas sobre el uso del aloxano para inducción diabetes de aloxano en cepas de animales de experimentación.
- Realizar estudios histopatológicos de páncreas para ver la lesión de las células beta.
- Realizar estudios con otra droga para inducir diabetes, como la Streptozotocina.
- Aumentar un mayor número de animales de experimentación.
- Realizar pruebas de toxicidad del arándano.
- Se recomienda el consumo de *Vaccinium corymbosum* (arándano) para el control de la glucosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-World Health Organization. Informe mundial sobre el Diabetes 2016, IARC. Centro de prensa. Diabetes. Nota descriptiva. Noviembre de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- 2.-Inei.gob [Internet]. Perú: Instituto Nacional de Estadística informática; Enfermedades No Transmisibles. 2016. Fecha de comienzo [actualizado 14 Feb 2016; citado 23 ago 2017]. Disponible en: http://http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1432/index.html
- 3.-Perú 21. Día mundial de la Diabetes: En el Perú el 50% de personas no está diagnosticada [en línea]. [Lima, Perú]. noviembre 2016 [citado julio de 2017]. Disponible en Web: <http://peru21.pe/actualidad/dia-mundial-diabetes-peru-50-personas-no-esta-diagnosticada-video-2262284>
- 4.-López M, et al. Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sal. páb. Méx. .2003; 45(4): 259-267. Disponible en: http://scielo.unam.mx/scielo.php?pid=S003636342003000400004&script=sci_arttext
- 5.-Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Revista de Endocrinología y Nutrición.2013;21(3):98-106. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
- 6.-William L, Isley E, Molitch. Diabetes Tipo 1. Jou Cli Endo & Met 2005 ;(90): E1. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.90.1.9995>
- 7.-Cosavalente K, Ruiz R, Ganoza L. Antocianinas totales y capacidad antioxidante in vitro de extractos de diferente grado etanólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* "Arándano". UCV-SCIENTIA, 2016,8(1):44-48.

- 8.-Reyes L, Salcedo J. Efecto del extracto crudo de frutos frescos de *Vaccinium corymbosum* arándano en *Rattus norvegicus* var. *Albinus* con hiperglicemia inducida [Tesis Pregrado].Peru, Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
- 9.-Justil C, et al. Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 2015;26(2),206-212.
- 10.-Guevara A. Efecto del infuso de *Annona muricata* sobre la tolerancia a la glucosa oral en *Rattus norvegicus* var.*albinus* sanos y con diabetes inducida. Trabajo de habilitación para promoción docente en la catedra asociado D.E.UNT.2014.
- 11.-Hoggard N, et al. A single supplement of a standardised bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle. *Revista de Ciencias de la Nutrición*. Prensa de la Universidad de Cambridge; 2013; 2.
- 12.-Pinto da Silva M, et al. Potential of cranberry powder for management of hyperglycemia using in vitro models.*Journal of medicinal food*. 2010; 13(5):1036-1044.
- 13.-Ted Wilson, et al. Glycemic responses to sweetened dried and raw cranberries in humans with type 2 diabetes. *Journal of food science*. 2010; 75(8).
- 14.-Romero A, Minagri. El arándano en el Perú y el Mundo. Min.Agr.Rie [Internet]. 2016 [citado 14 jul 2017]; 42. Disponible en: <http://repositorio.minagri.gob.pe/handle/MINAGRI/415>
- 15.-Upov.int [Internet]. Comité Técnico. TC America: upov; Fecha de comienzo [actualizado 28 Mar 2007; citado 19 ago 2017].Disponible en: www.upov.int/edocs/tgdocs/es/tg137.doc
- 16.-Utad.pt [Internet].Brasil:Utad jardinbotanico ; Fecha de comienzo [actualizado 15 nov 2016; citado 19 ago 2017]. Disponible en: https://jb.utad.pt/especie/vaccinium_corymbosum

- 17.-Chiroque J, Adriancen J. Efecto in vitro del zumo de Vaccinium corymbosum SOBRE Escherichia coli [Tesis Pregrado].Peru, Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
- 18.-Garcia J, Gonzales G. El cultivo del arandano en Asturias.serida [internet] 2006[citado 5 de julio de 2017]6-10. Disponible en: http://www.naviaporcia.com/images/documentos/documento_173.pdf
- 19.-Pino M. Descripción del desarrollo vegetativo y de las características físicas y químicas de los frutos de cuatro clones de arándano alto (Vaccinium corymbosum L.). [Tesis Pregrado].Chile, Universidad Austral de Chile; 2007. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fap657d/doc/fap657d.pdf>
- 20.-Ignacio J. Los frutos del bosque o pequeños frutos en la corniza cantabrica en arandano.cifacantabria [Internet].2011 [citado 14 jul 2017]. Disponible en: http://www.cifacantabria.org/Documentos/2011_arandano.pdf
- 21.-Carrera J. Manual práctico para la creación y desarrollo de plantaciones de arándanos en Australia. Ceder [Internet].2012 [citado 11 jul 2017]. Disponible en: <http://www.gdrcostadamorte.com/media/documentos/Guia%20Arandanos.pdf>
- 22.-Gordo M. Guía práctica para el cultivo de arándanos en la zona norte de la provincia de Buenos Aires.Inta [Internet].2008 [citado 30 jul 2017]. Disponible en: http://inta.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-mg_0801.pdf
- 23.-Undurraga P, Vargas S. Manual del arándano. Inía [Internet]. 2013 [citado 10 jul 2017]; 263: 120. Disponible en: <http://biblioteca.inia.cl/medios/biblioteca/boletines/NR39094.pdf>
- 24.-Valenzuela J. Requerimientos agroclimáticos de las especies de arándano. Seminario: El cultivo del arándano. INIA Carillanca. Chile, 1988; 17-23

- 25.-Otraduy K, et al. Tecnología Agroalimentaria.serida [Internet].2011 [citado 10 jul 2017](9):120 . Disponible en: <http://www.serida.org/pdfs/4834.pdf>
- 26.-Asmat E. Acción reductora del extracto etanólico del vaccinium corymbosum arándano morado sobre el radical LIBRE 2,2-DIFENIL-1-PYCRILHIDRAZILO[Tesis Pregrado].Peru, Universidad Nacional de Trujillo; 2016.
- 27.-Ugr.es [Internet].Brasil: España: quioered; Fecha de comienzo [actualizado 15 nov 2004; citado 29 ago 2017].Disponible en: <http://www.ugr.es/~quioered/pnatu/secundario.htm>
- 28.-Gimeco E. Compuestos Fenólicos, un análisis de sus beneficios para la salud. Ámbito Farmacéutico, 2004; 23, 80-84.
- 29.-Valls J, Lampreave M,Nadal M, Arola L. Importacia de los compuestos fenolicos en la calidad de los vinos tintos de crianza.Alimentacion Equipos y Tecnologia 2000; 19(2):119-124.Disponible en https://www.researchgate.net/profile/Lluis_Arola/publication/242685248_Importancia_de_los_compuestos_fenolicos_en_la_calidad_de_los_vinos_tintos_de_crianza/links/00b49529cd9bfd1da6000000.pdf
- 30.-Pérez G, Martínez G. Los flavonoides como antioxidantes naturales.Acta Farm. [Internet]Bonaerense 2001[citado 14 de julio de 2017] 20(4): 297-306.Disponible en: http://www.latamjpharm.org/trabajos/20/4/LAJOP_20_4_3_1_P9HXUF_PEV7.pdf
- 31.-Escamilla C, Cuevas E, Guevara J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52(2):73-75.
- 32.-Martínez S, González J, Culebras M, Tuñón J. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición Hospitalaria. 2002; 17(5).
- 33.-Rivas J, García M. Flavonoides en alimentos vegetales: estructura y actividad antioxidante. Alimentación Nutrición y Salud, 2002; 9 (2), 31-38. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13063508-S300>

- 34.-Daza L, Dávila R. Derrota a la diabetes revista de la facultad de química farmacéutica Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- 35.-Sobota E. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: Potential use for the treatment of urinary tract infection. J Urol 1984; 131(10):13-6. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6368872>
- 36.-Sethi R, Vivek G. efecto inhibitorio del jugo de arándano sobre la colonización de especies de estreptococos : un estudio in vitro .journal of indian society of periodontology.(2011); 15.(1): 46-50. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3134047/>
- 37.-Ruz N, et al. El jugo de arándano y su papel en las infecciones de las vías urinarias. Ginecol Obstet Méx. 2009, 77(11):512-7. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2009/gom0911e.pdf>
- 38.-Benavides L. Estudio de prefactibilidad para la producción y comercialización de arándanos (*Vaccinium Corymbosum*) en condiciones de valles andinos. Sier exp [Internet]. [citado 28 jul 2017]; 10-12 . Disponible en: <http://www.kriego.net/prea.pdf>
- 39.-Jiménez V, Abdelnour A. Identificación y valor nutricional de algunos materiales nativos de arándano *Vaccinium* spp. 2013; 26(2): 3-8. Disponible en: https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/7103/Identificacion_valor_nutricional_algunos_materiales.pdf?sequence=1
- 40.-Marina L. Obtención de extracto de antocianinas a partir de arándanos para ser utilizado como antioxidante y colorante en la industria alimentaria. [Tesis Doctoral] España, Universidad Politécnica de Valencia; 2014
- 41.-Lara H, et al. Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. Prevención del Alzheimer. Gac Med Mex. 2015; 151: 245-51. Disponible en : <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm152m.pdf>

- 42.-Minsal.cl [Internet]. enfermedades-no-transmisibles:minsal; Fecha de comienzo [actualizado 24 sep 2015; citado 19 ago 2017] Disponible en ; <http://www.minsal.cl/enfermedades-no-transmisibles/>
- 43.-Barrett E, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganing 24ª edición.fisiología medica.Mc Graw hil lange,2012:431-455.
- 44.-Barman S, Barrett E, Boitano S, Brooks H.Ganing 25ª edición.fisiología medica.Mc Graw hil lange,2017: 420-750.
- 45.-Reinauer H, Home P, Kanagasabapathy A, Heuck C. Diagnostico y Monitorizacion de la Diabetes Mellitus desde el laboratorio & World Health Organization. (2003).1-68 Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42642/1/9241590483_spa.pdf
- 46.-Islas A, Revilla Monsalve M. Diabetes mellitus Actualizaciones: coleccion Medicina de Excelencia.2013; 15-425.
- 47.-Dorantes A, Martinez C, Ulloa A. Endocrinología clínica.sociedad mexicana de nutrición y Endocrinologia.2016: 39(5)382-574.
- 48.-Jaur E, Argita A, zerbitzu P. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1.sistema nacional de salud.guia saliuf[Internet].2012 [citado 11 jul 2017] .65-70. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf
- 49.-Rivas E, Zerquera G, Hernández C, Vicente S B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. Revista Finlay [revista en Internet]. 2011 [citado 2017 Ago 11];1(3):22. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/69/1232>
- 50.-Grosso P. Diabetes tipo 2.fundacion para el estudio de laprevencion y el tratamiento de la enfermedad vascular, fepeva [Internet]2012 [citado 1 ago 2017],1-24Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf

- 51.-Mediavilla J. Diabetes tipo 2 Actualizaciones El Medico, sistema nacional de salud [Internet] 2009 [citado 3 ago 2017],1-29. Disponible en:
https://scholar.google.com.pe/scholar?q=diabetes+tipo+2&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5
- 52.-Mcphee J, Ganong W. Fisiopatología médica una introducción a la medicina clínica.trastornos del pancreas endocrino 5ª edición. méxico.2006.p:414-542.
- 53.-Laurence B, Chabner B, Knollman B. Goodman y Gilman. Las bases farmacologicas de la terapeutica 12ªedicion, 2011: 1243-1271.
- 54.-Raffa B, Rawls M, Portyansky B. Netter.Farmacologica ilustrada 1ªedicion, 2008: 155-167.
- 55.-Katzung G, Trevor J. Lange USMLE Road Map.Farmacologia 2ªedicion,2006: 95-102.
- 56.-Tasayco N. Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de smallanthus sonchifolius (yacón) en ratas con diabetes tipo 1 y 2 . [Tesis Progrado].Peru, Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Farmacia y Bioquimica; 2007.
- 57.-Torres D, Saldaña G. Actividad hipoglicemiante de hojas de *pseudelephantopus spiralis* (lessing)mata pasto, en ratas albinas diabéticas, iquitos - 2015.
- 58.-Drugs.com[Internet]. glibenclamida:Copyright; Fecha de comienzo [actualizado 2000- 2017;citado 19 oct 2017]Disponible en ;
<https://www.drugs.com/international/glibenclamida.html>
- 59.-Infomedicamentos.net[Internet]. principio-activo; Fecha de comienzo [actualizado 2017;citado 20 oct 2017]Disponible en ;
<http://infomedicamentos.net/principio-activo/glibenclamida/>
- 60.-Vademecum.es [Internet]. principios activos glibenclamida:españa; Fecha de comienzo [actualizado 03 dic 2015; citado 20 ago 2017]Disponible en ; <https://www.vademecum.es/principios-activos-glibenclamida-a10bb01>

- 61.-Drugs.com[Internet]. metformin:Copyright; Fecha de comienzo [actualizado 2000- 2017;citado 20 oct 2017]Disponible en ; <https://www.drugs.com/metformin.html>
- 62.-Infomedicamentos.net[Internet]. principio-activo metformina-clorhidrato; Fecha de comienzo [actualizado 2017;citado 21 oct 2017]Disponible en ; <http://infomedicamentos.net/principio-activo/metformina-clorhidrato/page/6/>
- 63.-Vademecum.es [Internet]. principios activos metformina:españa; Fecha de comienzo [actualizado 03 dic 2010; citado 21 ago 2017]Disponible en ; <https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>
- 64.-Albarran E. Efecto modulador de los frutos de arandano Vaccinium myrtillus y zarzamora (rubus fruticosus)sobre biomarcadoresde estres oxidativo en ratas wistar diabeticas infucidas com estreptozotocina , mexico. [Tesis Posgrado], Universidad Autonoma de Queretaro ; 2007.
- 65.-Rohilla A , Ali S. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects:International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences .2012;3(2):819-823.
- 66.-Hashemi M, et al. Influence of Aloxanes on the Apoptosis of Pancreas B-Cells of Rat. World Journal of Medical Sciences.2009;4(2):70-73
- 67.-AbdulHM, Moustafa N. Protective effect of curcumin on histopathology and ultrastructure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes. The Journal of Basic & Applied Zoology. 2013; 66; 169–79.Disponible en: <https://es.scribd.com/document/270697929/Protective-effect-of-curcumin-on-histopathology-and-ultrastructure-of-pancreas-in-the-alloxan-treated-rats-for-induction-of-diabetes>
- 68.-Rohilla A, Shahjad A. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects.International journal of research in pharmaceutical and biomedical sciences.2012;3(2):819-823.

- 69.-Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*.2001;50(6):537-546.
- 70.-Fernandez L, Felez M. Hiperglucemia inducida por tratamiento con glucocorticoides.habilidades terapeuticas.Cad Aten Primaria. (2015); 211:117-120. Disponible en <https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2015/10/Cadernos-21-n2-4.pdf>
- 71.-Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos de Estudio de Productos Vegetales.2da Edicion. Pontificia Universidad Católica del Perú.1994.
- 72.-Arévalo G, et al. Estudio fitoquímico y efectos sedativo e hipnótico de *Solanum melongena* var. *esculentum* (Dunal) Nees en *Cavia porcellus* en comparación con diazepam. *PHARMACIENCIA*, 2014:2(2); 56-63.
- 73.-Romero F, et al. (2016).El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*.2016:33(2); 288-299.
- 74.-Bustamante E, Morales A. Receptores Farmacológicos. Universidad de Chile. Facultad de Medicina, 2003. Disponible en: <http://www.elgotero.com/Arquivos%20PDF/Receptores%20Farmacol%C3%B3gicos.pdf>
- 75.-Gutenberg.org [Internet].EE.UU.: Ingles: articles; Fecha de comienzo [actualizado nov 2004; citado 29 nov 2017].Disponible en: http://self.gutenberg.org/articles/eng/Downregulation_and_upregulation
- 76.-Kuklinski C. Farmacognosia: Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural.Omega.2000.

Anexos

ANEXO N°01: Análisis estadístico de los valores de glucosa tomados de los grupos de investigación en diferentes tiempos.

Tabla N°01: Análisis de ANOVA para el Basal

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	131.83	24.14
Grupo II (Glibenclamida)	6	146.83	24.73
Grupo III (800 mg/kg)	6	149.17	18.67
Grupo IV (400mg/kg)	6	138.33	20.53
Grupo V (200mg/kg)	6	120.17	14.33

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°02: ANOVA, Análisis de Varianza para el Basal

Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Tratamientos	3337.2	4	834.3	1.923	0.1379
Error	10848.67	25	433.95		
Total	14185.87	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

Leyenda:*SC: Suma de cuadrados *gl: Grados de libertad *CM: Media de cuadrados
*P: Probabilidad

Tabla N°03: Análisis de ANOVA para Post inducción

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	359.5	94.39
Grupo II (Glibenclamida)	6	388.17	152.29
Grupo III (800 mg/kg)	6	448.5	200.93
Grupo IV (400mg/kg)	6	275.5	60.57
Grupo V (200mg/kg)	6	450.67	161.82

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°04: ANOVA, Análisis de Varianza para Post inducción

Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Entre grupos	125960.8	4	31490.2	1.539	0.2215
Dentro de grupos	511640.67	25	20465.63		
Total	637601.47	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°05: Prueba de Duncan para Determinar Diferencias entre Concentraciones para Post inducción

Grupo de Investigación	ni	Grupo para alfa = 0.05
		G1
Grupo IV (400mg/kg)	6	275.5
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	359.5
Grupo II (Glibenclamida)	6	388.17
Grupo III (800 mg/kg)	6	448.5
Grupo V (200mg/kg)	6	450.67

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°06: Análisis de ANOVA a 1 hora

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	311.67	97.56
Grupo II (Glibenclamida)	6	319.5	155.97
Grupo III (800 mg/kg)	6	442.83	217.21
Grupo IV (400mg/kg)	6	325.33	45.04
Grupo V (200mg/kg)	6	493.67	104.38

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°07: ANOVA, Análisis de Varianza a 1 hora

Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Entre grupos	169058.87	4	42264.717	2.249	0.0924
Dentro de grupos	469752.33	25	18790.093		
Total	638811.20	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°08: Prueba de Duncan para Determinar Diferencias entre Concentraciones a 1 hora

Grupo de Investigación	ni	Grupo para alfa = 0.05	
		G1	G2
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	311.7	
Grupo II (Glibenclamida)	6	319.5	319.5
Grupo IV (400mg/kg)	6	325.3	325.3
Grupo III (800 mg/kg)	6	442.8	442.8
Grupo V (200mg/kg)	6		493.7

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°09: Análisis de ANOVA a 2 horas

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	346.7	132.8
Grupo II (Glibenclamida)	6	293.5	139.5
Grupo III (800 mg/kg)	6	461	182.1
Grupo IV (400mg/kg)	6	316.5	89.2
Grupo V (200mg/kg)	6	482.7	93.6

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°10: ANOVA, Análisis de Varianza a 2 horas

Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Entre grupos	178362.2	4	44590.55	2.56	0.06313
Dentro de grupos	434851.67	25	17394.07		
Total	613213.87	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°11: Prueba de Duncan para Determinar Diferencias entre Concentraciones a 2 horas

Grupo de Investigación	ni	Grupo para alfa = 0.05	
		G1	G2
Grupo II (Glibenclamida)	6	293.5	
Grupo IV (400mg/kg)	6	316.5	316.5
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	346.67	346.67
Grupo III (800 mg/kg)	6	461	461
Grupo V (200mg/kg)	6		482.67

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°12: Análisis de ANOVA a 3 horas

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	304.3	106.4
Grupo II (Glibenclamida)	6	239.3	178.4
Grupo III (800 mg/kg)	6	462.2	191.6
Grupo IV (400mg/kg)	6	227.3	87.8
Grupo V (200mg/kg)	6	449.8	132.2

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°13: ANOVA, Análisis de Varianza a 3 horas

Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Entre grupos	306179.53	4	76544.88	3.644	0.01799
Dentro de grupos	525185.67	25	21007.43		
Total	831365.2	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°14: Prueba de Duncan para Determinar Diferencias entre Concentraciones a 3 horas

Grupo de Investigación	ni	Grupo para alfa = 0.05	
		G1	G2
Grupo IV (400mg/kg)	6	227.33	
Grupo II (Glibenclamida)	6	239.33	
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	304.33	304.33
Grupo V (200mg/kg)	6		449.83
Grupo III (800 mg/kg)	6		462.17

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°15: Análisis de ANOVA a 48 horas

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	370	156.75
Grupo II (Glibenclamida)	6	375.33	207.84
Grupo III (800 mg/kg)	6	375.8	146.98
Grupo IV (400mg/kg)	6	150.4	42.09
Grupo V (200mg/kg)	6	233	60.08

Fuente: Elaboración propia – 2018

Tabla N°16: ANOVA, Análisis de Varianza a 48 horas

Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Entre grupos	259114.81	4	64778.70	3.42	0.0232
Dentro de grupos	473781.33	25	18951.25		
Total	732896.14	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°17: Prueba de Duncan para Determinar Diferencias entre Concentraciones a 48 horas

Grupo de Investigación	ni	Grupo para alfa = 0.05	
		G1	G2
Grupo IV (400mg/kg)	6	150.4	
Grupo V (200mg/kg)	6	233	233
Grupo I (Suero Fisiológico)	6		370
Grupo II (Glibenclamida)	6		375.3
Grupo III (800 mg/kg)	6		375.8

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°18: Análisis de ANOVA a 51 horas

Grupos de Investigación	ni	Promedio	Desv. Est.
Grupo I (Suero Fisiológico)	6	326	124.38
Grupo II (Glibenclamida)	6	323.17	195.35
Grupo III (800 mg/kg)	6	192.4	71.58
Grupo IV (400mg/kg)	6	99.4	30.45
Grupo V (200mg/kg)	6	99.496	56.68

Fuente: Elaboración propia - 2018

Tabla N°19: ANOVA, Análisis de Varianza a 51 Horas

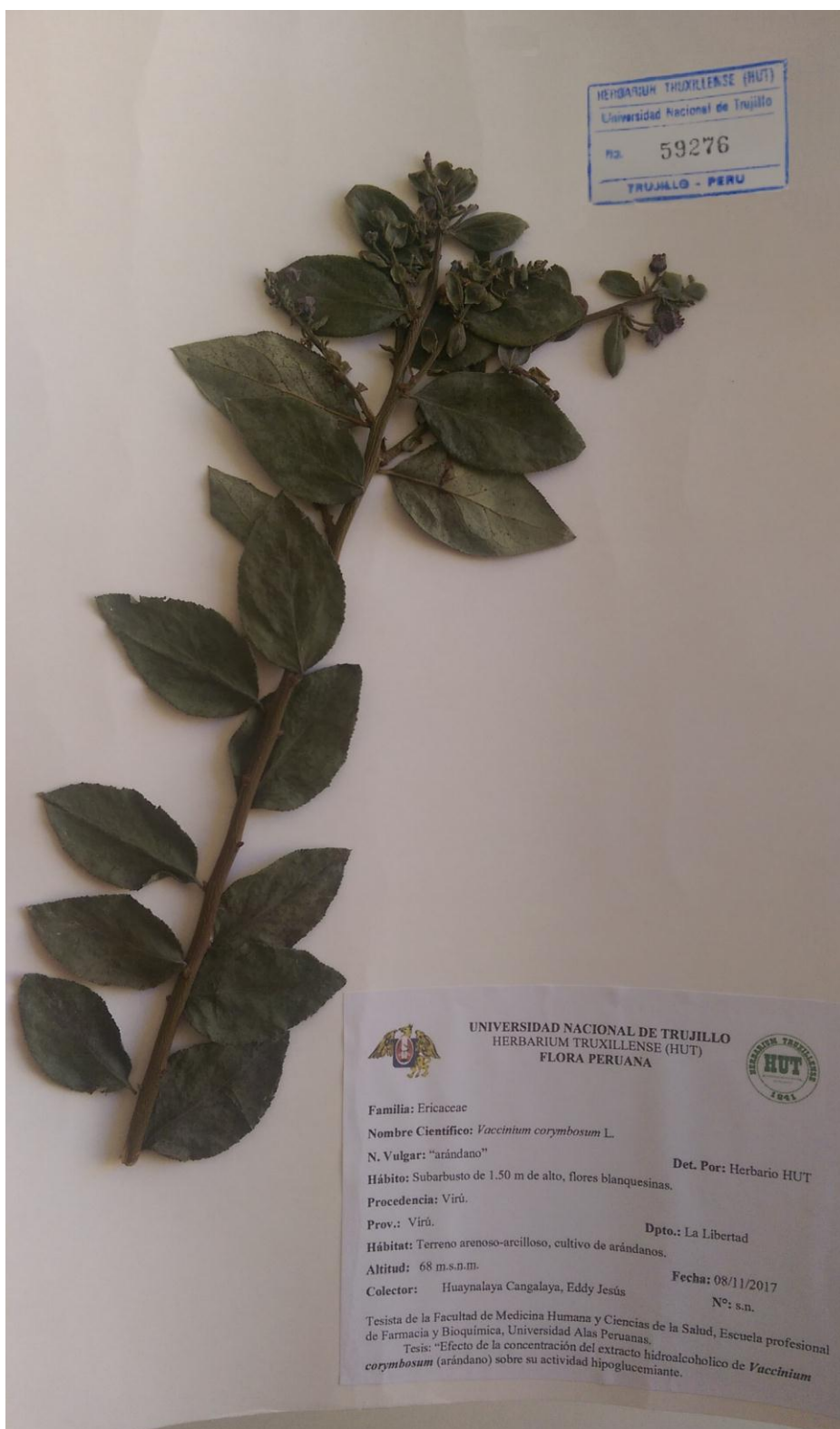
Fuentes de variación	SC	gl	CM	Fo	P
Entre grupos	305986.54	4	76496.63	6.0813	0.00147
Dentro de grupos	314474.47	25	12578.98		
Total	620461.01	29			

Fuente: Elaboración propia - 2018

ANEXO N° 02: Certificado sanitario de los animales de experimentación.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO			
CERTIFICADO SANITARIO N°		232- 2017	
Producto	: Ratón albino	Lote N°	: M-42-2017
Especie	: <i>Mus musculus</i>	Cantidad	: 40
Cepa	: Balb/c/CNPB	Edad	: 25 a 32 días
Peso	: 15 a 24 g.	Sexo	: machos
G.R.	: 034953	Destino	: Eddy Jesús, Huaynalaya
Chorrillos : 16 de octubre del 2017			
El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández . Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias * .			
*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.			
Chorrillos, 16 de octubre 2017			
(Fecha de emisión del certificado)			
NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.		 M.V. Arturo Rosales Fernández. C.M.V.P. 1586	

Anexo N° 03: Identificación taxonómica de *Vaccinium corymbosum* en el Herbarium Truxillenses de la Universidad Nacional de Trujillo.



ANEXO N°04: Marcha Fitoquímica



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO - CCA



PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.º00419-CPF-2017

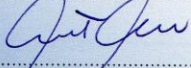
ORDEN DE ANÁLISIS : 004655/2017
SOLICITADO POR : EDDY HUAYNALAYA CANGALAYA
MUESTRA : EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE ARÁNDANO
NÚMERO DE LOTE : ----
CANTIDAD : 01 frasco x 80 mL aprox.
FECHA DE RECEPCIÓN : 05 de Diciembre del 2017

METABOLITO	ENSAYO	MÉTODOS	RESULTADOS
ANTOCIANINA	Reacción con Hidróxido de Sodio	Cualitativo	++
	Reacción con Ácido Clorhídrico	Cualitativo	++
ALCALOIDES	Reacción de Dragendorff	Cualitativo	-
	Reacción de Mayer	Cualitativo	-
	Reacción de Wagner	Cualitativo	-
LACTONAS	Reacción de Baljet	Cualitativo	+
FLAVONOIDES	Reacción de Shinoda	Cualitativo	+
CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	Cualitativo	++
ESTEROIDES	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	-
SAPONINAS	Reacción de espuma	Cualitativo	+
TANINOS	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	++
TRITERPENOS	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	-
AZÚCARES REDUCTORES	Reacción de Fehling	Cualitativo	+++
FENOLES	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	++

Leyenda:

+++ : Reacción muy evidente
++ : Reacción evidente
+ : Reacción poco evidente
- : No hubo reacción

Lima, 07 de Diciembre del 2017


Dra. María Elena Salazar Salvatierra
Directora (e) del Centro de Control Analítico



"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002 Jardín Botánico Lima 1 - Perú
(511) 619-7000 anexo 4824 ☒ Ap. Postal 4559 - Lima 1
E-mail: cca.farmacia@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



ANEXO N° 05: Resultado de la marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico de arándano.

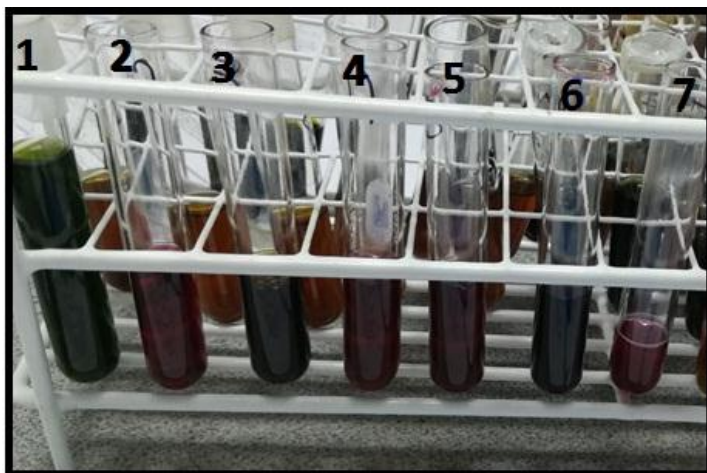


Foto N°01: Reacciones con:

1. Hidróxido de sodio
2. Ácido clorhídrico
3. Dragendorff
4. Mayer
5. Wagner
6. Baljet
7. Shinoda

Foto N°02: Reacciones con

8. kedde
9. Liebermann – Burchard
10. Espuma
11. Cloruro Férrico

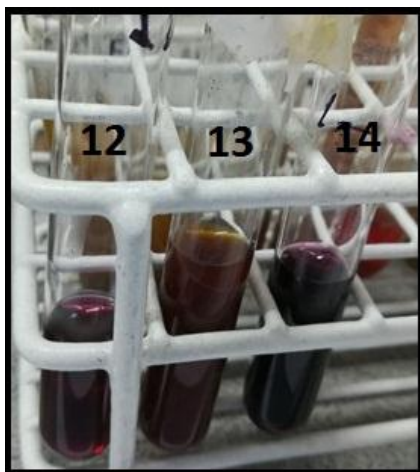


Foto N°03: Reacciones con

12. Liebermann – Burchard
13. Fehling
14. Cloruro Férrico

ANEXO N°06: Ficha de toma de datos para los Niveles de Glucosa pre y post tratamiento.

Grupos		basal	0h	1h	2h	3h	48 h	51 h	Pesos	Pesos	Pesos
Suero Fisiológico	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										
Sildenafil 5mg/kg	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										
Arandano 800mg/kg	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										
Arandano 400mg/kg	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										
Arandano 200mg/kg	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										

Fuente: Elaboración propia - 2018

ANEXO N°07: Elaboración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (arándano).



Foto N° 01: Frutos de *Vaccinium corymbosum* (arándano).



Foto N° 02: Lavado y selección de *Vaccinium corymbosum*.



Foto N° 03: Maceración de *Vaccinium corymbosum*.



Foto N°04: Evaporación del extracto del arándano.

ANEXO N° 08: Pesado de los ratones para la administración del aloxano.



Foto N° 01: Pesado de los ratones albinos.



Foto N°02: Formación de grupo de investigación.



Foto N° 03: Inducción del aloxano.

ANEXO N° 09: Administración del *Vaccinium corymbosum* y toma de glucosa.

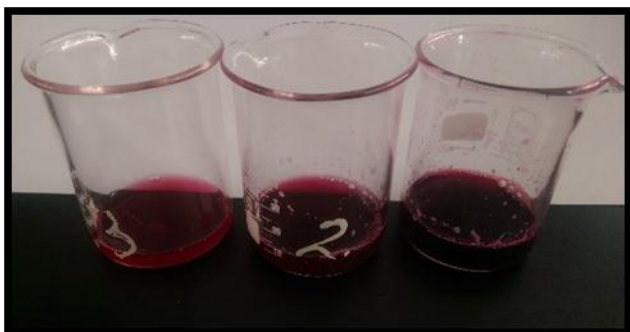


Foto N° 01: Extracto de arándano a diferentes concentraciones 2%,4%,8%.



Foto N° 02: Administración del arándano.



Foto N° 03: Toma de glicemia.



Foto N° 04: Medición de la glucosa.

Título: Efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante

Bachiller: Eddy Huaynalaya Cangalaya

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACION	NIVEL Y METODO DE INVESTIGACION	VARIABLES	POBLACION Y MUESTRA
<p>¿Cuál es el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?</p> <p>Problemas Específicos</p> <p>P.E.1: ¿Cuál será el efecto de la concentración al 2% del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?</p> <p>P.E.2: ¿Cuál será el efecto de la concentración al 4% del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?</p> <p>P.E.3: ¿Cuál será el efecto de la concentración al 8% del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano?</p> <p>P.E.4: ¿El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) contendrá metabolitos con actividad hipoglucemiante?</p>	<p>Determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>O.E.1: Evaluar el efecto de la concentración al 2% del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>O.E.2: Evaluar el efecto de la concentración al 4% del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>O.E.3: Evaluar el efecto de la concentración al 8% del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>O.E.4: Determinar si el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) contiene metabolitos con efecto hipoglucemiante.</p>	<p>Las diversas concentraciones del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) modifican la actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con aloxano.</p> <p>Hipótesis Específicas</p> <p>H.E.1: La concentración al 2% modifica la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>H.E.2: La concentración al 4% modifica la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>H.E.3: La concentración al 8% modifica la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) en ratones diabéticos inducido con aloxano.</p> <p>H.E.4: El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) contiene metabolitos con efecto hipoglucemiante.</p>	<p>Tipo de Investigación:</p> <p>Análítico: Analiza un evento identificando sus posibles causas.</p> <p>Longitudinal Porque la captación de información se realiza en más de una medición.</p> <p>Ambispectivo: La captación de la información se hace desde el punto de la toma de datos basales.</p> <p>Nivel de Investigación:</p> <p>Explicativo Es aquella que tiene relación causal, intenta encontrar las explicaciones de las variables.</p>	<p>Método de Investigación:</p> <p>- Deductivo Es una inferencia de lo general a lo particular.</p> <p>Diseño de investigación:</p> <p>-Experimental El investigador manipula la variable independiente concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano).</p>	<p>Variable Independiente (X) Concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano).</p> <p>Indicadores: Concentraciones 2% 4% 8%</p> <p>Variable Dependiente (Y) Actividad hipoglucemiante</p> <p>Indicadores: Hiperglicemia Normal Hipoglicemia</p>	<p>Población :</p> <p>-Fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) procedente de la provincia de Virú, Trujillo. - Ratón albino <i>Mus mûsculus</i>.</p> <p>Muestra:</p> <p>- 30 ratón albino -71g aprox. obtenidos de 2 kg de los frutos de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano).</p>