



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL  
EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS *Vallesia  
dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” EN RATONES.**

Tesis Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

**Br. Cano Agramonte, Kenyi Ricardo**

Código ORCID:

0000-0001-6095-3741

**LIMA - PERU**

**2022**

**Tesis**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO  
ETANÓLICO DE LAS HOJAS *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” EN  
RATONES.**

**Asesor(a)**

**Dra. Chávez Flores, Juana Elvira**

Código ORCID: 0000-0001-6206-3398

## **DEDICATORIA**

Este Trabajo de investigación está dedicado a mis abuelitos Ricardo Agramonte y Laura Domínguez con mucho amor, por todo el sacrificio, enseñanzas y valores que me brindaron desde niño. A mis tías: Julia Agramonte, Reina Agramonte y Gleydi Agramonte; por sus constantes consejos de seguir adelante día a día, en busca de la realización de todos mis sueños, metas y objetivos. A mi pareja Milagros Páucar, por su apoyo incondicional en cada decisión que tomaba y la paciencia necesaria para poder seguir con dicho propósito sin dejar de lado la motivación que todo se puede alcanzar en vuestras vidas.

Br. Cano Agramonte, Kenyi Ricardo.

### **Agradecimiento**

A Dios por brindarme siempre la salud y bienestar para dar un paso más en mi vida profesional y protegerme a lo largo de la pandemia COVID 19.

A nuestra alma mater UNIVERSIDAD NORBERT WIENER, por haberme brindado la posibilidad de seguir la profesión de FARMACIA Y BIOQUIMICA, con las enseñanzas de los diferentes docentes especialistas que a través de sus experiencias me inculcaron la ética y el conocimiento profesional día a día.

Agradezco de manera excepcional por todo el apoyo tanto como persona y como profesional a mi asesora Dra. Juana Elvira Chávez Flores, por guiarme desde que comencé con la tesis, por la paciencia, por las ganas de enseñar, por la sabiduría compartida hacia mi persona; solo decirle que tiene toda mi admiración y respeto. Gracias.

Br. Cano Agramonte, Kenyi Ricardo.

## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Dedicatoria .....	iii
Agradecimiento .....	iv
Índice General .....	v
Índice Tablas .....	vii
Índice Figuras .....	viii
Índice Anexos .....	xi
Resumen (español) .....	xii
Abstract (inglés) .....	xiii
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITULO I: EL PROBLEMA</b> .....	<b>2</b>
1.1 Planteamiento del problema .....	2
1.2 Formulación del problema .....	4
1.2.1 Problema general .....	4
1.2.2 Problemas específicos .....	4
1.3 Objetivos de la investigación .....	4
1.3.1 Objetivo general .....	4
1.3.2 Objetivos específicos .....	4
1.4 Justificación de la investigación .....	5
1.4.1 Teórica .....	5
1.4.2 Metodológica .....	5
1.4.3 Práctica .....	5
1.5 Limitaciones de la investigación .....	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>6</b>
2.1 Antecedentes de la investigación .....	6
2.2 Bases teóricas .....	13
2.3 Formulación de hipótesis .....	15
2.3.1 Hipótesis general .....	15
2.3.2 Hipótesis específicas .....	15
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA</b> .....	<b>16</b>
3.1. Método de investigación .....	16
3.2. Enfoque investigativo .....	16

3.3. Tipo de investigación .....	16
3.4. Diseño de la investigación .....	16
3.5. Población, muestra y muestreo .....	16
3.6. Variables y operacionalización .....	18
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	19
3.7.1. Técnica .....	19
3.7.2. Descripción .....	19
3.7.3. Validación .....	23
3.7.4. Confiabilidad .....	23
3.8. Procesamiento y análisis de datos .....	23
3.9. Aspectos éticos .....	24
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
4.1 Resultados .....	25
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados .....	25
4.1.2. Prueba de hipótesis .....	32
4.1.3. Discusión de resultados .....	35
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>38</b>
5.1 Conclusiones .....	38
5.2 Recomendaciones .....	38
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>48</b>

## INDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Variables y operacionalización	18
<b>Tabla 2.</b> Resultado de la Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	25
<b>Tabla 3.</b> Resultado del Perfil cualitativo en la identificación de metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	26
<b>Tabla 4.</b> Resultados de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	27
<b>Tabla 5.</b> Resultados de la Prueba de normalidad de los valores de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav.	31
<b>Tabla 6.</b> Análisis de varianza (ANOVA) de los valores de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	32
<b>Tabla 7.</b> Resultados de las Comparaciones múltiples de Tukey Grupo control versus grupos experimentales, variable dependiente Glucosa (mg/dL)	33
<b>Tabla 8.</b> Comparaciones múltiples de Tukey Grupo control versus grupos experimentales, variable dependiente Glucosa (mg/dL)	34

## INDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Procedimiento de maceración etanólica de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”.	21
<b>Figura 2.</b> Análisis cualitativo fitoquímico del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” “cun cun”	22
<b>Figura 3.</b> Evolución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	27
<b>Figura 4.</b> Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos una hora posterior al ser tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	28
<b>Figura 5.</b> Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos dos horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia</i>	29
<b>Figura 6.</b> Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos cuatro horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	29
<b>Figura 7.</b> Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos seis horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	30



	<b>Pág.</b>
<b>Figura 8.</b> Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos 24 horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>30</b>
<b>Figura 9.</b> Material Vegetal, previa recolección de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>56</b>
<b>Figura 10.</b> Material Vegetal, macerado en un frasco herméticamente cerrado en una solución hidroalcohólica por siete días	<b>56</b>
<b>Figura 11.</b> Material Vegetal filtrado y desecado del Extracto de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>56</b>
<b>Figura 12.</b> Perfil cualitativo fitoquímico del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>57</b>
<b>Figura 13.</b> Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>57</b>
<b>Figura 14.</b> Aclimatación de los Animales de experimentación - ratones cepa (Balbin/C53/CNPB)	<b>58</b>
<b>Figura 15.</b> Utilización de Aloxano monohidrato Q.P SIGMA	<b>59</b>
<b>Figura 16.</b> Equipo de medición de glucosa - Glucómetro digital (ACCU-CHECK PERFORMA) y tiras reactivas	<b>59</b>
<b>Figura 17.</b> Inducción Experimental de Diabetes por Vía Intraperitoneal, con Aloxano monohidrato a una dosis de 75 mg/kg.	<b>60</b>

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 18.</b> Aplicación Vía oral a diferentes concentraciones del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>61</b>
<b>Figura 19.</b> Medición de la glucosa del ápice de la cola de los ratones cepa (Balbin/C53/CNPB) hiperglicémicos	<b>61</b>
<b>Figura 20.</b> Observación del Páncreas en el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” a una concentración de 100 mg/kg	<b>62</b>

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A:</b> Matriz de consistencia .....	48
<b>Anexo B:</b> Instrumento .....	49
<b>Anexo C:</b> Validación del Instrumento .....	51
<b>Anexo D:</b> Taxonomía de la especie vegetal <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” .....	52
<b>Anexo E:</b> Constancia del comité de ética .....	53
<b>Anexo F:</b> Programación de intervención.....	54
<b>Anexo G:</b> Prueba Estadística de Tukey .....	55
<b>Anexo H:</b> Procedimiento experimental .....	56
<b>Anexo I:</b> Turnitin .....	63

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones. **Metodología:** La especie vegetal fue recolectada en el A.H. La Primavera, distrito de castilla, departamento de Piura, se realizó la prueba de solubilidad y análisis cualitativo de las hojas de “cun cun”. Se emplearon 48 ratones de la cepa (Balbin/C53/CNPB) procedentes del Instituto Nacional de Salud en Chorrillos, con un peso corporal entre 30 - 40 g de ambos sexos, los cuales fueron asignados en seis grupos conformado de 8 individuos de la siguiente manera: 1er Grupo Blanco, 2do Grupo estándar Glibenclamida 5 mg/kg, 3er, 4to y 5to Grupo extractos de diferentes concentraciones 50, 100 y 150 mg/kg por vía oral, se indujo la diabetes con Aloxano 75 mg/kg por vía intraperitoneal. **Resultados:** Se determinó que el extracto etanólico de las hojas de “cun cun” es soluble en solventes polares (Agua destilada, Etanol y Metanol) y presenta los siguientes metabolitos (Flavonoides, Compuestos fenólicos, Esteroides y/o triterpenos, Alcaloides). El extracto que tuvo el efecto hipoglicemiante fue a una concentración de 100 y 150 mg/kg (p valor < 0,05). **Conclusión:** Se comprobó el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en la concentración de 100 mg/kg. **Palabras clave:** Efecto hipoglicemiante, Apocynaceae, *Vallesia dichotoma*, Diabetes mellitus, Nivel de glicemia.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the hypoglycemic effect of the ethanolic extract of the leaves *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun" in mice. **Methodology:** The plant species was collected in the A.H. La Primavera, district of Castile, department of Piura, the solubility test and qualitative analysis of the "cun cun" leaves was carried out. We used 48 mice of the strain (Balbin/C53/CNPB) from the National Institute of Health in Chorrillos, with a body weight between 30 - 40 g of both sexes, which were assigned in six groups made up of 8 individuals as follows: 1st White Group, 2nd Standard Group Glibenclamide 5 mg/kg, 3rd, 4th and 5th Group extracts of different concentrations 50, 100 and 150 mg/kg orally, diabetes was induced with Aloxane 75 mg/kg intraperitoneally. **Results:** It was determined that the ethanolic extract of the leaves of "cun cun" is soluble in polar solvents (Distilled water, ethanol and methanol) and has the following metabolites (Flavonoids, Phenolic compounds, Steroids and / or triterpenes, Alkaloids). The extract that had the hypoglycemic effect was at a concentration of 100 and 150 mg/kg (p value < 0.05). **Conclusion:** The hypoglycemic effect of the ethanolic extract of the leaves *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav was verified. "cun cun" in the concentration of 100 mg/kg.

**Key words:** Hypoglycemic effect, Apocynaceae, *Vallesia dichotoma*, Diabetes mellitus, Glycemic level.

## INTRODUCCIÓN

Hoy en día la utilización de plantas vegetales como medicina tradicional han sido una fuente vital de preparados terapéuticos tanto curativos como preventivos para seres humanos, que también se han utilizado para la extracción de importantes compuestos bioactivos<sup>1</sup>. El Perú es realmente conocido por su maravillosa riqueza en recursos naturales, en la actualidad esta práctica se mantiene activa, sin embargo, carece de sustento científico, por ende, se debe fomentar su estudio para así respaldar su utilización<sup>2</sup>

Según base científica demuestra que la familia Apocynaceae posee un potencial antidiabético y componentes activos que ejercen dicha acción<sup>3</sup>. Es por ello que los que lo extractos ricos en flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, mucílagos, sesquiterpenos, terpenoides son componentes a los que se les atribuyen una posible acción en el páncreas por el aumento de la secreción de insulina de las células beta<sup>4</sup>.

Diferentes organismos de salud infieren que la Diabetes Mellitus es una enfermedad de importancia significativa y está demostrado ser una carga de salud pública mundial, actualmente es la novena causa de mortalidad en el mundo; ya que se espera que este número aumente a otro 200 millones para 2040 según la Federación Internacional de Diabetes<sup>5</sup>, por ello la hiperglicemia crónica en sinergia con otras aberraciones metabólicas en pacientes con diabetes mellitus puede causar daño a varios sistemas de órganos, complicaciones de salud discapacitantes y mortales, enfermedades cardiovasculares de 2 a 4 veces mayor<sup>6</sup>. A su vez en el Perú existe una falta de acceso y disponibilidad de los fármacos para controlar dicha enfermedad y en algunos casos con precios elevados en las cuales la población no puede acceder a un tratamiento adecuado. Esto se ve reflejado tanto en las oficinas farmacéuticas privadas y públicas en la cual los precios en promedio pueden ser mayores al precio de referencia.

Por ende, este estudio se basa principalmente en las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” que tiene por finalidad validar el efecto hipoglicemiante de dicha especie vegetal mediante un análisis cualitativo y cuantitativo, por consecuente permitirán evaluar si el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” tiene efecto hipoglicemiante y así contribuir a una nueva alternativa terapéutica, partiendo de un producto natural.

# **CAPITULO I: EL PROBLEMA**

## **1.1. Planteamiento del problema**

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico que hoy en día va en aumento debido a la descarga deficiente de insulina o resistencia a la insulina en la periferia produce hiperglicemia crónica. Diabetes mellitus conduce a la inducción de complicaciones micro y macrovasculares debido al estrés oxidativo<sup>7</sup>.

La realidad en el mundo según la OMS es que cualquiera persona que sea diagnosticado con diabetes, puede usar muchos estilos de vida e intervenciones que incluyen el control de la dieta y el ejercicio regular para controlar su estado de salud además de los fármacos que repercuten en su tratamiento<sup>8</sup>.

Según la OMS en 2014, 422 millones de personas en el mundo tenían diabetes, lo que equivale a una prevalencia del 8,5% en la población adulta<sup>9</sup>. Los casos de defunción por diabetes se incrementaron en un 70% a nivel mundial entre 2000 y 2019, con un incremento del 80% en la cifra de muertes por ese motivo entre los hombres<sup>10</sup>. Según la OPS en el año 2016, se dio un hecho puntual ya que 342.603 individuos fenecieron puesto que sufrían de diabetes, teniendo como resultado en las Américas una proporción de defunciones o tasa de mortalidad de “33,1 por 100,000 habitantes” afectados por la Diabetes<sup>11</sup>.

Los tratamientos en la actualidad se deben principalmente a fármacos cuyo efecto es controlar la diabetes, es decir que cumplan su efecto hipoglicemiante; pero sin embargo dichos fármacos hoy en día poseen un elevado costo a nivel de la industria farmacéutica, A su vez la escasa disponibilidad y asequibilidad de medicinas en muchas comunidades, especialmente las de países de ingresos bajos y medianos, es un factor importante del menor uso de estos medicamentos. Varios países tienen programas para proporcionar medicamentos subsidiados, pero el acceso es todavía una perspectiva lejana y que el gobierno y la industria realmente no está haciendo lo suficiente<sup>12</sup>.

Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), notifico que, a nivel del 2019 en el País, La población diagnosticada con diabetes mellitus en un rango de edad de 15 a más fue el 3,9%, teniendo como resultado determinado

que el sexo femenino (4,3%) que el masculino (3,4%). En el análisis también se dio por región natural, la incidencia del elevado porcentaje de personas con diagnóstico de diabetes que se ubican en Lima Metropolitana (4,4%), a su vez en la Costa (4,0%), Selva (3,3%) y Sierra (2,1%); Es preciso indicar que, 77,7% tenía esquema médico prescrito con diagnóstico de esta enfermedad<sup>13</sup>.

La fitoterapia a lo largo del tiempo y de los años se estableció como una fuente de medicamentos, ha habido muchos intentos de utilizar fármacos a base de hierbas o plantas para tratar la diabetes. Se ha demostrado que varias plantas medicinales y sus preparaciones actúan en puntos clave del metabolismo glucídico<sup>14</sup>.

El Perú posee una gran variedad de plantas medicinales, pero sus actividades terapéuticas no están comprobadas científicamente. Desde la antigüedad, los remedios herbales han acompañado a las comunidades desde siempre, no existe cultura que no haya hecho uso de su propia flora medicinal con rasgos tradicionales transmitidas de generación en generación con la finalidad de transmitir sus conocimientos. La Familia Apocynaceae en un estudio que se realizó en la Universidad de la sierra sur de México se determinó que dicha especie vegetal tiene propiedades antimicrobianas, anticancerosas, hipoglicemiantes<sup>15</sup>. En la medicina tradicional las plantas pueden ser utilizadas como complemento o tratamiento de elección ante distintas reacciones generadas por el cuerpo; pero también su deseo es que se conviertan en una herramienta válida con la finalidad y propósito de mejorar la calidad de vida de las personas que sufren de dicha enfermedad vinculada al páncreas endocrino; teniendo un sentido de decisión de interés particular en aquellas plantas medicinales que manifiesten propiedades hipoglicemiantes<sup>16</sup>.

Ante dicha problemática es importante promover el estudio de las plantas medicinales, por razones tanto sociales, económicas como culturales y así ofrecer nuevas alternativas farmacéuticas de valor natural para el tratamiento de los pacientes que sufren de dicha comorbilidad,<sup>17</sup>. En este trabajo experimental se validará el uso tradicional de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” como hipoglicemiante.



## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general**

- ¿Tendrá efecto hipoglicemiante el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones?

### **1.2.2. Problemas específicos:**

1. ¿Cuál es la solubilidad del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”?
2. ¿Cuáles son los metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”?
3. ¿Cuál será el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones?
4. ¿En qué concentraciones el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” presentara efecto hipoglicemiante?

## **1.3. Objetivos de la investigación**

### **1.3.1. Objetivo general**

- Evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones.

### **1.3.2. Objetivos específicos:**

1. Realizar la prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.
2. Identificar cualitativamente los metabolitos presentes en las hojas del extracto etanólico de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.
3. Comprobar el efecto hipoglicemiante del etanólico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones.
4. Determinar en qué concentraciones el extracto etanólico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” presentará efecto hipoglicemiante.

## **1.4. Justificación de la investigación**

**1.4.1. Teórica:** Mediante esta investigación se podrá conocer y aprovechar las propiedades curativas de esta especie vegetal como una opción en la terapia de Diabetes Mellitus 2 y así contribuir con la mejora de los tratamientos, ya que ciertas personas optan por la automedicación que en algunos casos genera diversos efectos colaterales tales como: dolor abdominal, diarrea, náuseas; por ende dicha especie vegetal presenta metabolitos como los flavonoides, compuestos fenólicos que posiblemente presentan efecto hipoglicemiante; es por ello que se busca brindar nuevos conocimientos de una alternativa específicamente natural y que tengan menores riesgos para la salud.

**1.4.2. Práctica:** Mediante esta investigación permitirá incrementar el sentido de propiciar el uso de la especie vegetal, es por este motivo que se validará científicamente la especie vegetal *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” como hipoglicemiante el cual pretende contribuir y demostrar su bondad terapéutica; reduciendo costos y contribuir con la disminución de las complicaciones de la diabetes.

**1.4.3. Metodológica:** El plan metodológico que implica esta investigación experimental permitirá validar el uso tradicional de la especie vegetal *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” como fuente potencial de efecto hipoglicemiante ya que presentaran metabolitos que puedan ejercer acción en el control de la glucemia.

## **1.5. Limitaciones de la investigación:**

En la investigación su principal punto de limitación fue la insuficiente información de referencias en la actividad y efecto hipoglicemiante en la especie a estudiar, ya que en la búsqueda bibliográfica existen estudios, pero con otras actividades farmacológicas, a su vez una posible variabilidad en el metabolismo de acuerdo a la utilización de ambos sexos.

## CAPITULO II: MARCO TEORICO

### 2.1. Antecedentes Internacionales

**Kahksha A, et al., (2022).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Analizar todos los estudios recientes realizados, para explorar el potencial antidiabético de las especies *Gymnema sylvestre* (Retz)”. Dicha especie pertenece a la familia Apocynaceae. **Métodos:** Los datos de las especies de *Gymnema* se obtuvieron mediante una combinación de varios términos de búsqueda de bases de datos en línea como PubMed, SCOPUS y Europe PMC. También se utilizaron como referencia otras encuestas bibliográficas relacionadas con los conocimientos tradicionales, la fitoquímica, la farmacología o la relación estructura-actividad. **Resultados:** Se llevó a cabo una evaluación basada en SAR para un total de 27 compuestos farmacológicamente activos pertenecientes a tres especies del género *Gymnema*, estos compuestos demostraron la importancia crítica de las plantas medicinales para el control de la diabetes por ende se encontraron numerosos compuestos heterocíclicos que tienen acción antidiabética y pueden servir como punto de partida para el diseño e identificación de nuevos inhibidores de la diabetes. **Conclusión:** Después de estudiar la evaluación realizada en los últimos 5 años, se concluyó que, aunque los extractos de *Gymnema* han mostrado un buen potencial antidiabético, si se dan más modificaciones en las estructuras podrían resultar en el desarrollo de compuestos más potentes y seguros contra la diabetes<sup>18</sup>.

**Abdel S, Ali D. (2022).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Resumir las aplicaciones farmacológicas y terapéuticas más importantes de Russelioside B con énfasis específico en el mecanismo de acción asociado con su administración en modelos preclínicos”, Dicho glucósido de pregnano esta presente ampliamente distribuidos en las familias Apocyanaceae y Asclepiadaceae. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura a través de la base de datos del Banco de conocimiento egipcio, Google Scholar, J-Global, Scopus, las bases de datos fitoquímicas y etnobotánicas del Dr. Duke, PubMed, Web of Science y las bases de datos de Elsevier. La búsqueda se realizó utilizando todos los términos MeSH disponibles para

Ruseliosido B, estructura, aislamiento, solubilidad, biodisponibilidad, usos, actividad biológica, toxicidad, farmacocinética, investigaciones clínicas y mecanismo. **Resultados:** La Russelioside B regula las enzimas involucradas en el metabolismo de los carbohidratos en el hígado de ratas diabéticas, Además, los datos revelaron la regulación positiva de los genes UCP-1 y CPT-1 y aumentaron su nivel de proteína en el tejido adiposo marrón en ratas tratadas lo que da como resultado la oxidación  $\beta$  de ácidos grasos y la activación del tejido adiposo marrón Esta acción conduce a mejorar la homeostasis de la glucosa y a modular la resistencia a la insulina. **Conclusión:** La acción antidiabética de Russelioside B, se debe a dos mecanismos de acción; este glucósido de pregnano puede reducir el nivel de glucosa en sangre al disminuir la absorción intestinal de glucosa y/o al estimular la secreción de insulina del páncreas, se han propuesto que los glucósidos esteroideos permanecen parcialmente en la superficie del intestino delgado y disminuyen la absorción de glucosa, regulando así el aumento de los niveles de glucosa en sangre<sup>19</sup>.

**Zhang Y, et al., (2021).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Extraer los polifenoles libres (FPE) y polifenoles unidos (BPE) de la quinua roja y sus efectos inhibitorios sobre la  $\alpha$ -glucosidasa y la glucosa posprandial”. **Métodos:** se dieron mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). **Resultados:** El análisis HPLC-MS mostró que los componentes de polifenoles libres y polifenoles unidos eran diferentes. Los polifenoles libres estaban compuestos principalmente por ácido hidroxibenzoico y sus derivados, mientras que los polifenoles unidos estaban compuestos principalmente por ácido ferúlico y sus derivados. Los polifenoles unidos exhibieron actividades antioxidantes DPPH y ABTS más fuertes, y tuvo un valor IC50 más bajo (10.295 mg/mL) en la inhibición de la actividad de  $\alpha$ -glucosidasa. Los polifenoles unidos retrasaron la digestión del almidón de manera más efectiva. Los polifenoles unidos a 50 mg/kg redujeron los aumentos de glucosa posprandial de forma comparable a la acarbosa a 20 mg/kg en ratones. **Conclusión:** Se demostró que los polifenoles unidos tienen un alto potencial inhibiendo la actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa y retrasando los aumentos de glucosa posprandiales y controlar la DM2<sup>20</sup>.

**Hayat O, Mohamed B, et al., (2021).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “resumir de manera crítica los informes previos sobre *Caralluma europaea* en relación con su descripción morfológica, distribución geográfica, usos etnomedicinales, fitoquímica, propiedades farmacológicas y estudios toxicológicos”. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre *Caralluma europaea* mediante búsquedas en las bases de datos científicas Science Direct, PubMed, Scopus y Google Scholar. **Resultados:** Nuestro análisis de los informes anteriores confirmó la evidencia científica de los usos etnomedicinales de *Caralluma europaea*, especialmente la actividad antidiabética. La caracterización fitoquímica de *Caralluma europaea* reveló la presencia de varias clases de metabolitos secundarios como terpenoides, polifenoles y compuestos flavonoides. **Conclusión:** Los informes farmacológicos mostraron que *Caralluma europaea* exhibió importantes efectos antidiabéticos, antioxidantes <sup>21</sup>.

**Goboza M, et al., (2020).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Evaluar y comparar los efectos antidiabéticos, antioxidantes y antiinflamatorios in vitro de diferentes extractos crudos de *Catharanthus roseus* y vindolina en células de insulinoma inducidas por glucosa alta y evaluar su efecto sobre las enzimas metabolizadoras de glucosa”. **Métodos:** se dieron mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de compuestos fenólicos y el alcaloide vindolina en *Catharanthus roseus* -acuoso (CR-Aq), *Catharanthus roseus* -metanol (CR-Meth), *Catharanthus roseus* -acetato de etilo (CR-Ethyl) y Los extractos de diclorometano (CR-DCM) de *Catharanthus roseus*. **Resultados:** El extracto metanólico de la planta mostró las mayores actividades antioxidantes además del alto contenido de polifenólicos totales ( $p < 0,05$ ). Los resultados de la HPLC mostraron una mayor concentración de vindolina en los extractos de diclorometano y acetato de etilo. La vindolina mostró una notable actividad antioxidante en comparación con el ácido ascórbico a  $p < 0,05$  y mejoró significativamente la secreción de insulina in vitro. **Conclusión:** La alta capacidad antioxidante observada en el extracto metanólico de este estudio puede atribuirse a los altos niveles de compuestos polifenólicos. La presencia de estos fitoquímicos contribuye a

actividades beneficiosas como antioxidantes y antihiper glucemia, lo que convierte a plantas como *Catharanthus Roseus* en un enfoque alternativo atractivo para tratar la diabetes y sus complicaciones <sup>22</sup>.

**Singh S, et al., (2020).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Realizar una revisión Fitofarmacológica de la especie *Carissa carandas*”. Dicha especie vegetal es un arbusto espinoso de hoja perenne (familia Apocynaceae), comúnmente conocido como karonda proveniente del norte de la India. **Métodos:** La presente revisión cubre la encuesta de literatura desde 1968 hasta 2020. Los datos se recopilaron de varias revistas, libros, tesis y algunas de las búsquedas electrónicas a través de información basada en Internet como PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, EBSCO, online electronic. revistas, SpringerLink, Wiley y Ayush. **Resultados:** Se encontró que la droga a base de hierbas contiene una amplia variedad de flavonoides, ácidos fenólicos, esteroides, aceites volátiles, lignanos, alcaloides, polisacáridos, etc. Estos fitoquímicos exhiben una variedad de actividades farmacológicas que incluyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antidiabéticas, antimicrobianas y antifúngicas. **Conclusión:** Esta revisión nos brinda datos primarios para futuros trabajos de investigación. Las evaluaciones in vitro, así como los modelos/experimentos in vivo, han proporcionado una observación biosintética de sus diversos usos etnofarmacológicos e incluso propiedades farmacológicas<sup>23</sup>.

**Loubna D, et al., (2019).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Evaluar el potencial y el mecanismo de la actividad antidiabética del extracto metanólico de *Caralluma europaea* en ratones diabéticos inducidos por aloxano”. Pertenece a la familia Apocynaceae. **Métodos:** Utilizaron la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para identificar y cuantificar los compuestos fenólicos. Los ratones albinos suizos se indujeron con una única inyección intraperitoneal de aloxano monohidrato (200 mg/kg) y se trataron con extracto metanólico de *Caralluma europaea* a una dosis de 250 y 500 mg/kg. Se midieron los niveles de glucosa en sangre y se realizó un análisis histopatológico del páncreas para evaluar las lesiones tisulares inducidas por aloxano. **Resultados:** El extracto metanólico de *Caralluma europaea* previno

el efecto diabetógeno del aloxano y disminuyó significativamente el nivel de glucosa en sangre ( $P < 0,001$ ) en los ratones tratados. El estudio morfométrico del páncreas reveló que el extracto de *Caralluma europaea* protegía significativamente los islotes de Langerhans contra las alteraciones tisulares inducidas por el aloxano. **Conclusión:** Se demostró que el extracto metanólico de *Caralluma europaea* posee potencial antidiabético atribuible al ácido ferúlico que resultó ser el principal compuesto fenólico y su proporción fue de hasta el 52% del total de compuestos fenólicos y a su vez el estudio morfométrico del páncreas reveló que protegía significativamente los islotes de Langerhans contra las alteraciones tisulares inducidas por el aloxano<sup>24</sup>.

**Sodah M, et al., (2019).** En su trabajo de investigación tuvieron como objetivo “Evaluar la actividad antihiper glucemiante de los extractos hidroalcohólicos de las plantas medicinales selectivas *Curcuma longa*, *Lavandula stoechas*, *Aegle marmelos* y *Glycyrrhiza glabra* y su preparación poliobólica en ratones diabéticos inducidos por aloxano”. **Métodos:** Los ratones albinos se dividieron en diferentes grupos como control, control diabético, tratado con pioglitazona (fármaco estándar), grupos de prueba con el extracto de planta *Curcuma longa*, *Lavandula stoechas*, *Aegle marmelos* y *Glycyrrhiza glabra* tratados con 50, 100 y 150 mg/kg) y grupo tratado con su preparación de polyherbal. La glucosa en sangre se determinó mediante la prueba de tira de glucosa y se realizó un análisis fitoquímico cualitativo de todos los extractos de plantas siguiendo métodos estándar. **Resultados:** Se investigó que el tratamiento de ratones diabéticos inducidos por aloxano con extractos hidroalcohólicos de las plantas medicinales estudiadas mostró efectos significativos ( $p < 0,05$ ), los extractos de plantas probados redujeron significativamente ( $P < .05$ ) la concentración de glucosa en sangre de ratones, inducidos por diabetes de una manera eran dependientes de la dosis. **Conclusión:** Se demostró que los extractos hidroalcohólicos de las plantas medicinales selectivas *Curcuma longa*, *Lavandula stoechas*, *Aegle marmelos* y *Glycyrrhiza glabra* a una concentración de 150 mg/kg tienen actividad antihiper glucémica por vía oral<sup>25</sup>.

## 2.2. Antecedentes Nacionales

**Coronado J, et al., (2021).** En su estudio de investigación tuvieron como objetivo “Identificar los compuestos fenólicos asociados con una inhibición de las enzimas hidrolizantes de carbohidratos asociadas con la diabetes tipo 2”. **Métodos:** Se evaluaron dos variedades de quinua y dos variedades de cañihua de la Región Puno en Perú. Los compuestos fenólicos totales, los flavonoides totales, la identificación de compuestos fenólicos se evaluaron mediante la inhibición de las enzimas  $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa. **Resultados:** Se identificaron ácido clorogénico, ácido gálico y rutina por HPLC-DAD en las variedades de quinua y cañihua. Esta última mostró niveles significativamente más altos de ácido clorogénico en comparación con las variedades de quinua ( $p < 0.05$ ). Ambos granos andinos exhibieron inhibición de enzimas clave relacionadas con la diabetes tipo 2, presentando  $IC_{50}$  valores de 7.99 a 34.05 y de 8.07 a 1158  $\mu\text{g/mL}$  para  $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa, respectivamente. Fenólicos totales, flavonoides totales, ensayo de eliminación de radicales DPPH, ácido gálico y ácido clorogénico mostraron la mayor contribución a la actividad inhibitoria de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa ( $p < 0,05$ ). **Conclusión:** Sus hallazgos sugieren que los compuestos fenólicos presentes en las variedades de quinua y cañihua podrían modular la inhibición de las enzimas hidrolizantes de carbohidratos asociadas a la diabetes tipo 2<sup>26</sup>.

**Vargas O, et al., (2020).** En su estudio de investigación tuvieron como objetivo “Comparar el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* (yacón), *Moringa oleifera* (moringa) y metformina en *Rattus norvegicus*, con diabetes mellitus inducida”. **Métodos:** Se utilizó *Rattus norvegicus* un total de 24, pertenecientes a la cepa Holtzman y se procedió a inducirlos por vía intraperitoneal con 130 mg/kg de aloxano, posteriormente, se distribuyó: grupo control (no tratado), grupo *Smallanthus sonchifolius* 140 mg/kg, grupo *Moringa oleifera* 200 mg/kg y grupo con dosis de 14 mg/kg de metformina. 15 días duro el tratamiento. **Resultados:** Se observó la disminución de la glucosa en las *Rattus norvegicus* tratadas con: 281,5 mg/dL metformina, 313 mg/dL *Moringa oleifera*, 415 mg/dL *Smallanthus sonchifolius* y entre los días 1 y 4 de haberlos tratado no se observó diferencia, en el 8vo día



y 15vo día los grupos en tratamiento redujeron su glucemia en comparación al control. **Conclusión:** El extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius*, *Moringa oleifera* comparándolo con metformina se pudo observar similar efecto hipoglicemiante en ratas inducidas a diabetes por la presencia de polifenoles y compuestos flavonoides, dichas similitudes fueron evidenciadas en el día 15 en la cual disminuyo la glicemia en un porcentaje de control positivo (79,5%), *Moringa oleifera* (74%) y *Smallanthus sonchifolius* (70,7%), por ende los extractos de *Smallanthus sonchifolius* a 140 mg/kg y de *Moringa oleifera* a 200 mg/kg y metformina a 14 mg/kg presentaron efecto hipoglicemiante<sup>27</sup>.

**Bravo Y, Huamán Y. (2019).** En su investigación tuvieron como objetivo “Determinar el efecto hipoglucemiante del arándano (*Vaccinium myrtillus*) sobre los niveles de glucosa sérica en ratas con diabetes mellitus tipo II, inducidas experimentalmente con aloxano”. **Métodos:** Se utilizaron 25 ratas, cepa Holtzman, con 350 g de peso; distribuidos en 5 grupos: Grupo control inducidos y no tratados, Grupo Blanco, grupo control inducidos y tratados con metformina - glibenclamida, grupo en experimentación 1 y 2 inducidos y tratados con arándano en 3 y 1,5 mL/kg dosis al día, luego se les tomo la glucosa sérica y le administraron mediante la vía intraperitoneal aloxano 100 mg/kg, exceptuando al grupo blanco. La toma de muestra fue 24 horas y se midieron los niveles de glucemia; el tratamiento inicio al 7mo día. **Resultados:** El grupo en experimentación 1 y 2, hubo una reducción en ambos, la glucosa logro valores normales con disimilitudes ( $P < 0.05$ ). **Conclusión:** Se determinó que el extracto de *Vaccinium myrtillus* a una concentración de 3 mL/kg/día presentó efecto hipoglicemiante de manera significativa obteniéndose valores normoglicémicos al finalizar el tratamiento<sup>28</sup>.

**Olgado J. (2019).** En su investigación tuvieron como objetivo “Determinar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (Pacha Salvia) en ratas inducidas a hiperglucemia”. **Métodos:** Procedieron a utilizar 36 ratas y se formaron seis grupos: 1er, 2do y 3er grupo extracto de *Lepechinia meyenii* a 250, 500 y 1000 mg/kg, 4to grupo control positivo, 5to control negativo y 6to glibenclamida 40 mg/kg. Para someter a hiperglucemia se usó 60 mg/kg Aloxano. Del seno venoso retro

orbital, se midió los niveles de glicemia e insulina. **Resultados:** Las ratas hiperglucémicas tuvieron un tratamiento de veinte y ocho días y generó una disminución ( $p < 0.05$ ) de la glicemia con el extracto hidroalcohólico de *Lepichinia meyenii* en las dosis de 250, 500 y 1000 mg/kg. **Conclusiones:** Se determinó que posee efecto hipoglucemiante el extracto de *Lepichinia meyenii*, su presumible mecanismo de acción sería el aumento de la concentración de insulina en sangre<sup>29</sup>.

## 2.2. Bases teóricas

### 2.2.1. DIABETES MELLITUS

#### A. Definición

Es un conjunto de trastornos del metabolismo determinados por el aumento de glucemia a causa de deficiencias en la secreción normal y acción de la insulina, ante ello existen diversas transformaciones de los mecanismos fisiopatogénicos implicados en su inicio a partir del daño grave de carácter auto-inmunitario de las células  $\beta$  alojados en el páncreas incluso cambios que conllevan a la resistencia de la acción de la insulina<sup>30</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud, la Diabetes Mellitus 2 reporta 90% de casos a nivel mundial. Esto se debe a la obesidad mórbida y a la inacción física; por otro lado, la Federación Internacional de Diabetes hace referencia que los casos con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 hasta el 2011 fueron de 316 000 000 y que alcanzará hasta los 552 000 000 en el 2030<sup>31</sup>.

#### B. Clasificación de Diabetes Mellitus

**B.1. Diabetes Mellitus tipo I** (la destrucción de las células  $\beta$  habitualmente conducen a la deficiencia absoluta de insulina)<sup>32</sup>.

##### **Diabetes Idiopática**

Este tipo de diabetes, se desarrolla un mecanismo de destrucción auto-inmune de las células beta del páncreas; los parámetros de la inmunodestrucción donde se encuentran los anticuerpos a la insulina, los anticuerpos a la decarboxilasa del ácido glutámico, los islotes de langerhans, los anticuerpos al transportador del catión zinc, anticuerpos

a la tirosinasa fosfatasa; en adolescentes y niños el inicio del desarrollo de la enfermedad comienza por la hiperglucemia moderada que puede avanzar hasta hiperglucemia severa o en algunos casos cetoacidosis asociadas a una o múltiples infecciones<sup>32</sup>.

**B.2. Diabetes Mellitus tipo II** (resistencia a la insulina con una deficiencia secretora insulínica) <sup>33</sup>.

También llamada no insulino dependiente, se caracteriza por déficit en la secreción de insulina acompañada de una forma de resistencia por parte de la insulina. Alrededor, los diagnósticos de Diabetes Mellitus presentan un porcentaje de 90-95 % su principal razón se debe a un desorden de carácter genético, pero hoy en día aun es algo casi difícil de explicar ya que no existen estudios de forma clara y concisa<sup>30</sup>.

Los diabéticos tipo 2 en su mayoría, sufren de obesidad que por origen tienen un efecto asociado a la resistencia de la insulina; a su vez las personas que tiene mayormente grasa acumulada situada en la parte abdominal. Hoy en día en los tiempos de desórdenes alimenticios provocados por la falta de una nutrición adecuada, se ha experimentado una creciente sucesiva de Diabetes Mellitus tipo 2 y se reflejado en las personas adolescentes y niños<sup>33</sup>.

**B.3. Otros tipos específicos:**

**Enfermedades genéticas vinculadas a la Diabetes Mellitus**

Una gran mayoría de enfermedades genéticas están asociadas a una alta repercusión de diabetes, donde se comprenden defectos u anomalías cromosómicas como la enfermedad del cromosoma extra o también llamada síndrome de Down, también la enfermedad del cromosoma ausente parcial o completo llamada síndrome de Turner, etc.<sup>33</sup>

**Diabetes Mellitus Gestacional**

Se basa en anomalías en el metabolismo de los carbohidratos y se puede identificar a lo largo del embarazo. En algunos casos se

presenta con preeclampsia, dicha enfermedad puede y no puede haber aparecido en la madre antes de su gestación<sup>34</sup>.

#### **B.4. Secreción natural de la Insulina**

El proceso inicia cuando la célula  $\beta$  del páncreas transporta la glucosa mediante la GLUT 2; al aumentar su metabolismo induce el aumento en las concentraciones de ATP, los canales de  $K^+$  son cerrados, así como la entrada de  $Ca^{++}$ ; la célula se despolariza promoviendo la secreción de insulina. Las principales incretinas GLP-1 y GIP aumentan la actividad en la respuesta a la glucosa y esto se da cuando se activa el adenilato ciclasa, La holoenzima proteína quinasa A (PKA) y el incremento en la productividad de ATP mitocondrial<sup>31</sup>. Por ende, el canal de potasio sensible al ATP regula la producción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas por ende la glibenclamida y el ATP actúan como inhibidores de este canal, mientras que el ADP lo activa<sup>35</sup>.

### **2.3. Formulación de Hipótesis**

#### **2.3.1. Hipótesis General**

El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” tiene efecto hipoglicemiante en ratones.

#### **2.3.2. Hipótesis específica:**

1. El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” es soluble en solventes polares.
2. Los metabolitos presentes en las hojas del extracto etanólico de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” sí tienen efecto hipoglicemiante.
3. El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en concentraciones de 50, 100 y 150 mg/kg presenta efecto hipoglicemiante.
4. El efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” varía a diferentes concentraciones en ratones albinos.

## **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Método de Investigación**

- Método Experimental.

### **3.2. Enfoque de la Investigación**

- Cuantitativa.

### **3.3. Tipo de Investigación**

- Aplicada.

### **3.4. Diseño de Investigación**

- Según su nivel y alcance: Explicativa
- Según su estrategia aplicada: Experimental
- Según su direccionalidad: Prospectiva
- Según su alcance temporal: Longitudinal

### **3.5. Población, muestra y muestreo**

#### **A. Población:**

1. Especie vegetal: Extracto etanolico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “Cun cun”, se recolectaron 2 kg de hojas frescas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “Cun cun” del departamento de Piura, provincia de Piura, distrito de Castilla; urbanización La Primavera.
2. Muestra Biológica: Ratones cepa (Balbin/C53/CNPB), se utilizó 48 ratones entre 30 – 40 g de peso corporal de ambos sexos, procedentes del Instituto Nacional de Salud en Chorrillos; los cuales estuvieron formados por 6 grupos de 8 individuos.
3. Muestreo: Se utilizo el muestreo probabilístico aleatorio simple.

#### **B.1. Criterios de Inclusión**

- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB en buen estado y aclimatados en el bioterio Facultad de Farmacia y Bioquímica – Universidad Norbert Wiener.
- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB de 30 +/- 40 g de peso corporal.
- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB de ambos sexos.

## **B.2. Criterios de Exclusión**

- Ratones que hayan sido utilizados en otros trabajos de investigación.
- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB que presentan mal estado o con enfermedades.
- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB que no cumplan con el requisito de peso corporal indicado.

### 3.6. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

#### 3.6.1. Tabla 1. Variables y operacionalización

Evaluación del efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. "cun cun" en ratones																	
	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Dimensiones	Ítems	instrumento	Escala	Indicadores	Valores	Fuente						
Variable dependiente	Efecto hipoglicemiante	Es la acción que se encarga de disminuir los niveles de glucosa en sangre.	La glucemia será inducida en los animales de experimentación, teniendo en cuenta la metodología de inducción de diabetes.	Cuantitativa	Identificación del efecto hipoglicemiante	Ápice del raton	Glucómetro	Ordinal	Valores de glucosa	Hipoglicemiante ó Hiperglicemiante							
					Concentraciones a evaluar	Glibenclamida 75 mg/kg	Ficha de observación de datos		Efecto hipoglicemiante	Hipoglicemiante ó Hiperglicemiante							
Variable independiente	Extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. "cun cun".	Es una Preparación semi solida que contiene los metabolitos obtenidos por procesos físicos y químicos a partir de una planta.	Es una Preparación semi solida que contiene los metabolitos obtenidos por procesos físicos y químicos a partir de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. "cun cun".	Cualitativa	Disolución física del extracto	Agua	Ficha de verificación visual de solubilidad	Nominal	Solubilidad	Soluble ó Insoluble	Hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav.						
						Metanol						Etanol	n - butanol	Acetato de etilo	Acetona	Cloroformo	Benceno
					Identificación de metabolitos	AlCl <sub>3</sub>	Escala cualitativa visual	Nominal	Flavonoides	Presencia (+) ó Ausencia (-)							
						Shinoda			FeCl <sub>3</sub>			Compuestos fenólicos	Taninos	Alcaloides	Alcaloides	Alcaloides	Esteroides
					Concentraciones a evaluar	Extracto 50 mg/kg	Ficha de observación de datos	Ordinal	Efecto hipoglicemiante	Hipoglicemiante ó Hiperglicemiante							
						Extracto 100 mg/kg											
						Extracto 150 mg/kg											

### **3.7. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **3.7.1. TECNICA**

Se indujo una diabetes experimental en ratones cepa/Balbin/C53/CNPB de diferentes sexos para evaluar el efecto hipoglicemiante de manera controlada y determinar cómo se produce en una situación particular, para ello se consideró un peso corporal entre 30 – 40 g, se usó la vía intraperitoneal para administrar Aloxano a una dosis 75 mg/kg, posteriormente se realizó la medición de la glucosa mediante un corte en la punta del ápice de la cola del ratón antes de iniciar el tratamiento con las diferentes concentraciones del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, asegurándonos que ya se encontraban hiperglicémicos con una glucemia >176 mg/dL; esto se evidenció después de 24h, posteriormente se estableció 6 grupos experimentales, cada uno conformado por 8 ratones. A los cuales se les proporcionó el tratamiento de la siguiente manera: Grupo 1: Agua destilada por cada 10 g de peso corporal 0,1 mL, por vía oral; grupo 2: Aloxano se administró por vía intra peritoneal (IP) a una dosis 75 mg/kg; grupo 3 Aloxano + glibenclamida; grupos 4,5 y 6 Aloxano + extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” concentraciones de 50, 100 y 150 mg/kg por vía oral respectivamente, a partir de ese momento se determinó las glucemias en todos los grupos en tiempos determinados a lo largo de 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 24h, 48h y 72h primando la evolución de los niveles de glicemia durante el tratamiento <sup>36,37</sup>.

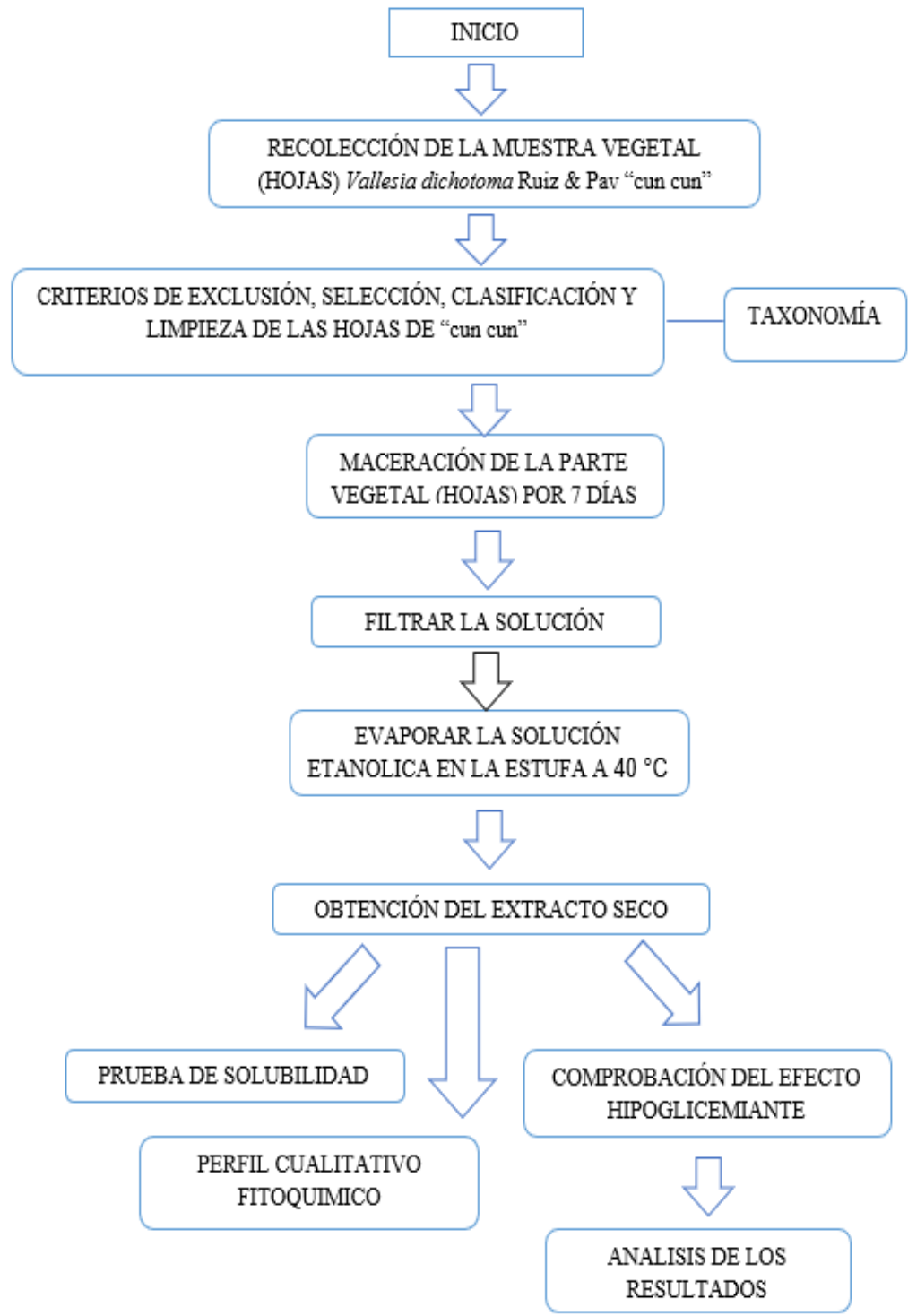
#### **3.7.2. DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS**

##### **Obtención del extracto etanólico**

La especie vegetal fue recolectada en el A.H. La Primavera, distrito de Castilla, departamento de Piura, se recolectó 2 kg de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, y se trasladó vía terrestre al Departamento de Lima, en una caja de cartón de dimensiones acordes para que no sufra daños la muestra vegetal, posteriormente se llevó al Museo de Historia Natural de la UNMSM para su identificación y constancia de Clasificación de Cronquist, Luego se procedió a limpiar y separar las hojas donde obtuvimos alrededor de 1,8 kg



con las cuales iniciamos el proceso de secado donde se utilizó la estufa Faithful WHL-125B a 40 °C para secar las hojas; una vez secada las hojas, se realizó una maceración etanólica por 7 días, donde estuvo fuera del alcance de la luz y se agitó todos los días para homogenizar los metabolitos primarios y secundarios presentes en la maceración, luego se procedió al filtrado y se llevó a evaporar el solvente obtenido de la maceración a una temperatura de 40 °C obteniéndose 5,356 g de extracto seco para su estudio, La taxonomía de la especie vegetal a investigar fue evaluada por el Mg. Asunción Cano Echevarría; Según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988). (Ver Anexo D)



**Figura 1.** Procedimiento de maceración etanólica de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

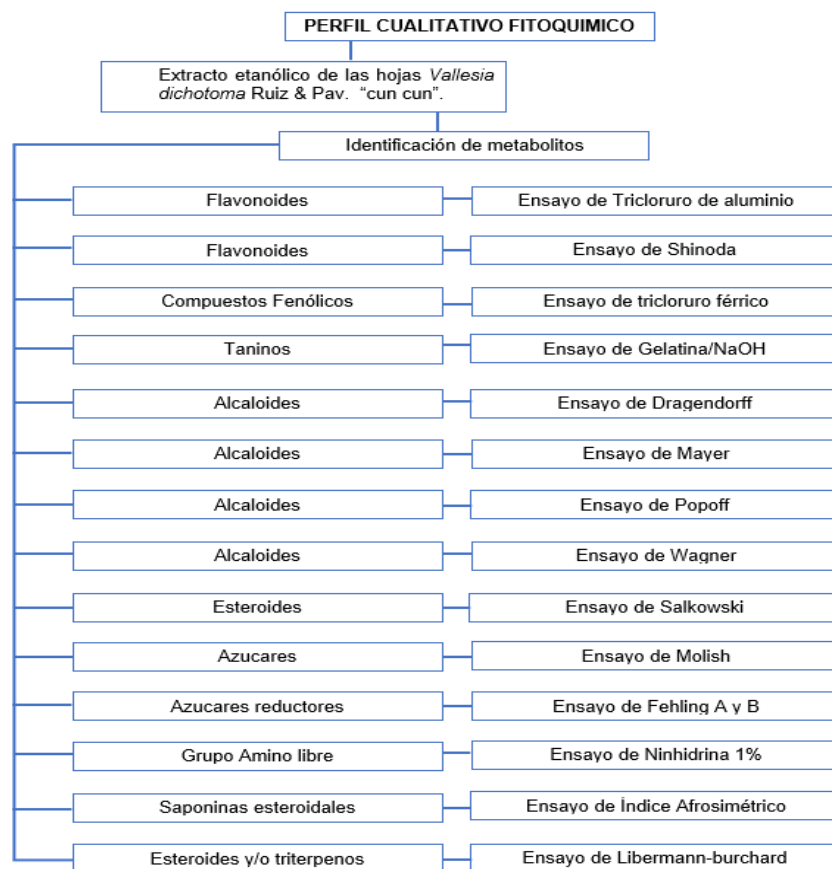
## Prueba de solubilidad e identificación de metabolitos por análisis cualitativo

### Prueba de solubilidad

Se determinó la solubilidad del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun" y se utilizó solventes de diferentes polaridades tales como: Agua destilada, etanol, metanol, n-Butanol, cloroformo, acetato de etilo, hexano, acetona y éter etílico<sup>38-41</sup>.

### Análisis cualitativo preliminar

Se realizó dicha prueba para determinar la presencia de metabolitos en el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun", esperándose identificar compuestos fenólicos, flavonoides y alcaloides<sup>38-42</sup>.



**Figura 2.** Análisis cualitativo fitoquímico del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun"

### **Medición de la glucosa**

Se determinó por un glucómetro digital. Se le realizó una incisión en el ápice de la cola del animal, obteniéndose una gota de sangre, donde se colocó directamente sobre la tira reactiva, de esta manera la medición de glucosa se dio por monitoreo continuo para así llevar una precisión en el control metabólico<sup>43</sup>. La medición de la glucosa en sangre se realizó antes del tratamiento con aloxano. Las mediciones de la glucosa se realizaron en todos los grupos antes de su tratamiento y durante: 0, 60, 120, 240, 360 minutos, luego a las 24, 48, 72 horas transcurrido la aplicación de aloxano, posteriormente se procedió a realizar la eutanasia a los ratones cepa Balbin/C53/CNPB con una dosis de 0,1 mL de Pentobarbital vía intraperitoneal<sup>44</sup>.

#### **3.7.3. VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD**

Las técnicas fueron validadas en los estudios experimentales según: Bellahcen (2012) y Murillo (2006) en la cual determinaron los efectos hiperglicemiantes inducidos con Aloxano a una concentración de 75 mg/kg, y los instrumentos fueron validados a través de juicio de expertos por tres especialistas en Farmacología Experimental: Mg. Condori Huancacuri Lurdes Bertha, Dr. Acaro Chuquicaña Fidel Ernesto y el Mg. Nesquen José Tasayco Yataco (**ANEXO C**), donde se utilizaron los instrumentos para recoger los datos acerca de la medición de la glucemia en sangre, los cuales aseguran la técnica e instrumentos que se emplearon en la presente investigación.

#### **3.8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se utilizó el Programa IBM SPSS Versión 26 en la recolección de datos con la asesoría de un especialista.

Los resultados de dicha investigación se realizaron mediante el programa estadístico Excel, asimismo estos análisis se vaciaron en una hoja Excel, el cual se analizó en el software SPSS Versión 26, con los datos obtenidos nos permitió comparar las medias resultantes de un grupo a las diversas horas de la medida de glucosa en sangre, así mismo la desviación estándar de cada grupo evidenciándose que no se observan diferencias significativas, mediante la prueba de normalidad que se utilizó para medir los valores de la glucosa se

utilizó la prueba paramétrica ANOVA para comparar dichos promedios y a su vez la prueba de Kruskal Wallis. Luego se utilizó la prueba de Tukey Grupo control para realizar las comparaciones múltiples con los demás grupos experimentales.

### **3.9. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio de investigación se desarrolló de manera bioética basados en el Instituto Nacional de Salud del Perú, en la “Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: Ratón” (INS, 2008)<sup>45</sup> y como base internacional el Comité Asesor de Bioética Fondecyt de Chile, en la Regulación del uso y cuidado de animales en investigación (CONICYT, 2014)<sup>46-47</sup> y las consideraciones éticas en la investigación animal el principio de las 3 R: Reemplazo, Reducción y Refinamiento<sup>47</sup>. Para lo cual se utilizó 48 ratones entre 30 – 40 g de peso corporal de ambos sexos, los cuales fueron aclimatados durante siete días y se les brindó agua a libertad y comida. Para la realización de la tesis experimental, el proyecto fue aprobado por el comité de ética, en conformidad al Expediente N° 895-2021 (**ANEXO E**).

## CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 4.1. Resultados

#### 4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

**Tabla 2.** Resultado de la Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”

Solventes	Nomenclatura	Resultados
Agua destilada	H <sub>2</sub> O	+
Etanol	EtOH	+
Metanol	MeOH	+
n-butanol	n-BuOH	-
Acetona	Me <sub>2</sub> CO	-
Acetato de etilo	EtOAc	-
Cloroformo	CHCl <sub>3</sub>	-
Benceno	Bz	-
Hexano	Hex	-
Éter etílico	Et <sub>2</sub> O	-
Éter de petróleo	EP	-

**LEYENDA:** (+) Soluble, (-) Insoluble.

La **tabla 2 y figura 12**, muestra que el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” es soluble en solventes polares tales como: Agua destilada, metanol, Etanol y es insoluble en: n - butanol, acetato de etilo, acetona, cloroformo, Benceno, Hexano, Éter etílico, Éter de petróleo.

**Tabla 3.** Resultado del Perfil cualitativo en la identificación de metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”

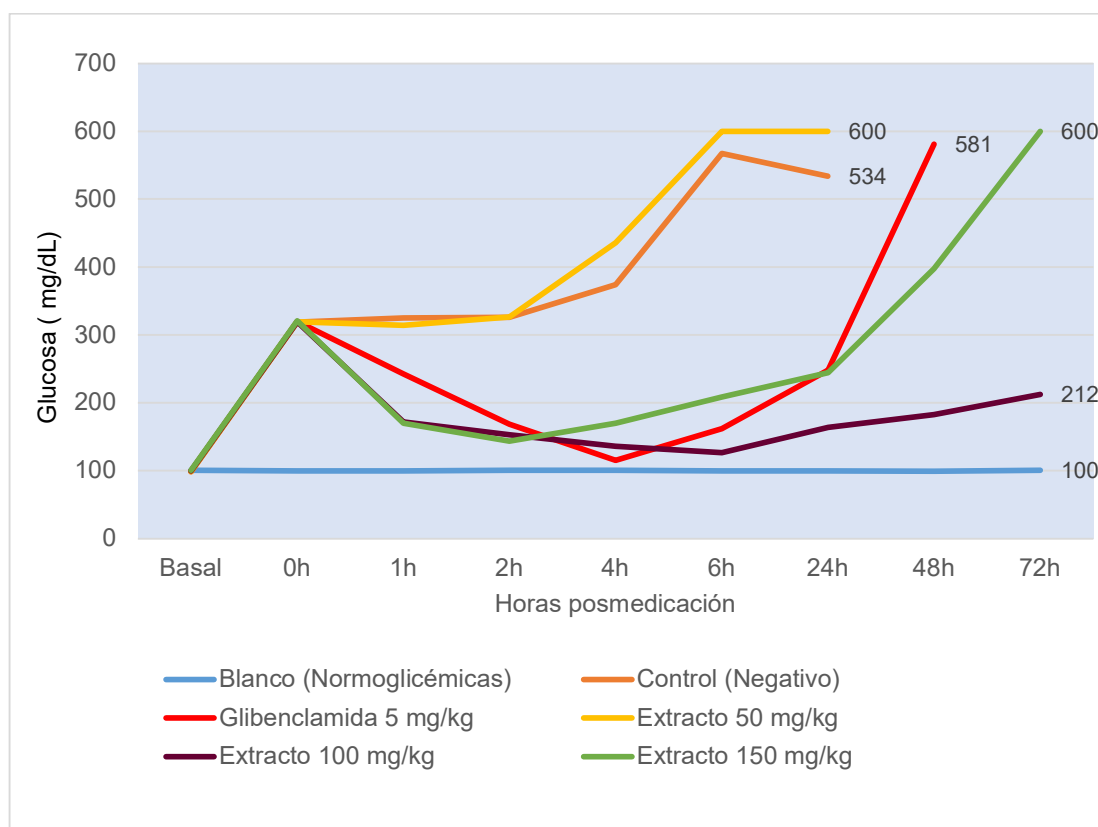
<b>Solventes</b>	<b>Nomenclatura</b>	<b>Resultados</b>
<b>AlCl<sub>3</sub></b>	Flavonoides	+
<b>Shinoda</b>	Flavonoides	+
<b>FeCl<sub>3</sub></b>	Compuestos fenólicos	+
<b>Gelatina/ NaOH 1%</b>	Taninos	+
<b>Dragendorff</b>	Alcaloides	+
<b>Mayer</b>	Alcaloides	+
<b>Popoff</b>	Alcaloides	+
<b>Wagner</b>	Alcaloides	+
<b>Salkowski</b>	Esteroides	+
<b>Molish</b>	Azucares	+
<b>Fehling A y B</b>	Azucares reductores	+
<b>Ninhidrina 1%</b>	Grupo amino libre	-
<b>Indice Afrosimetrico</b>	Saponinas esteroidales	-
<b>Libermann-burchard</b>	Esteroides y/o triterpenos	+

**LEYENDA:** (+) Presencia, (-) Ausencia.

La **tabla 3 y figura 13**, se muestra la evidencia que el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” presenta metabolitos secundarios tales como: Flavonoides, Compuestos fenólicos, Esteroides y/o triterpenos, Alcaloides y metabolitos primarios: Azucares reductores y Grupo amino libre.

**Tabla 4.** Valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”

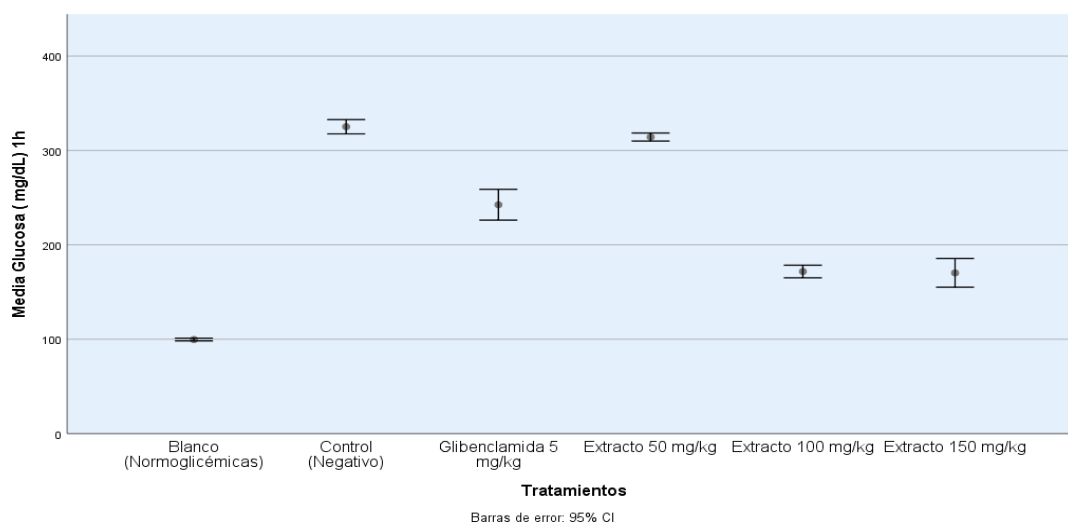
Grupo	Basal	0h	1h	2h	4h	6h	24h	48h	72h
Blanco (Normoglicémicas)	100,3	99,8	99,6	100,4	100,6	99,8	99,6	99,4	100,3
Control (Negativo)	98,4	319,1	325,1	326,1	374,0	567,5	534,0	---	---
Glibenclamida 5 mg/kg	99,3	319,6	242,5	168,8	115,0	162,1	247,9	581,0	---
Extracto 50 mg/kg	98,6	319,3	314,3	326,6	435,8	600,0	600,0	---	---
Extracto 100 mg/kg	99,6	319,4	171,8	153,0	136,0	126,8	163,6	182,3	212,4
Extracto 150 mg/kg	100,6	320,8	170,3	143,5	170,3	208,5	244,5	397,6	600,0
Total	99,5	283,0	220,6	203,1	221,9	294,1	274,3	315,1	304,2



**Figura 3.** Evolución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”

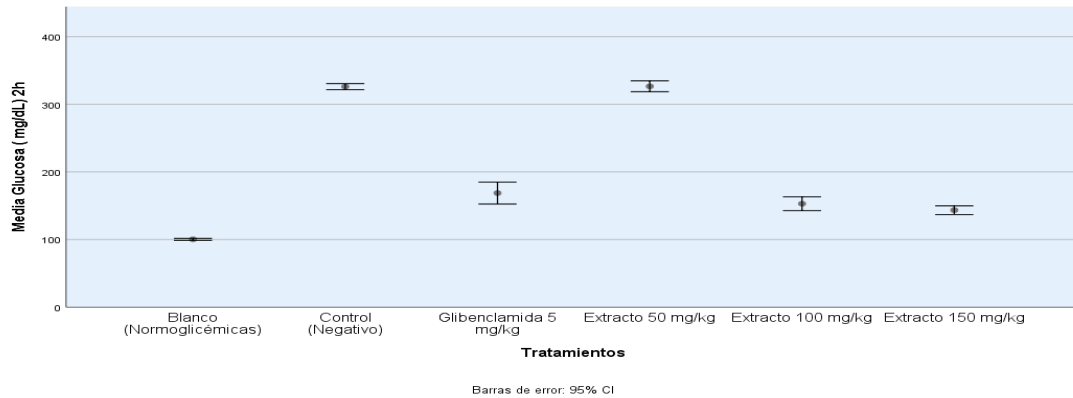


**La tabla 4 y figura 3,** muestran la evolución del promedio de glucosa (mg/dL) en ratones Albinos de la cepa Balbin/C53/CNPB; los valores basales de glucosa son en promedio 99,5 mg/dL. Después la inducción con Aloxano el experimento inicia con la administración de los tratamientos en ratones ahora diabéticos con valores de glucosa alrededor de los 283 mg/dL (momento 0h); se observa que al cabo de una hora (momento 1h) el grupo control negativo presenta un valor promedio de glucosa de 325 mg/dL mientras que el grupo experimental tratado con el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en concentración de 150 mg/kg presenta el menor promedio 170,3 mg/dL seguido muy de cerca del extracto a 100 mg/kg; a la segunda hora (momento 2h) los valores promedio de glucosa continua disminuyendo en los grupos experimentales llegando hasta un valor medio de 143 mg/dL muy por debajo incluso de la Glibenclamida 5mg/kg; a la cuarta hora los niveles de glucosa en el extracto de 150 mg empieza a aumentar mientras que en el grupo tratado con el extracto a 100 mg/kg continua disminuyendo, a la sexta hora el grupo tratado con el extracto a 100 mg/kg registra su valor mínimo de glucosa 126,8 mg/dL siendo incluso inferior a la Glibenclamida 5 mg/kg la cual registra un valor medio de 162,1 mg/dL; a partir de las 24 horas los valores de glucosa empiezan a aumentar rápidamente, únicamente el grupo tratado con el extracto a 100 mg/kg conserva niveles relativamente bajos 212 mg/dL.



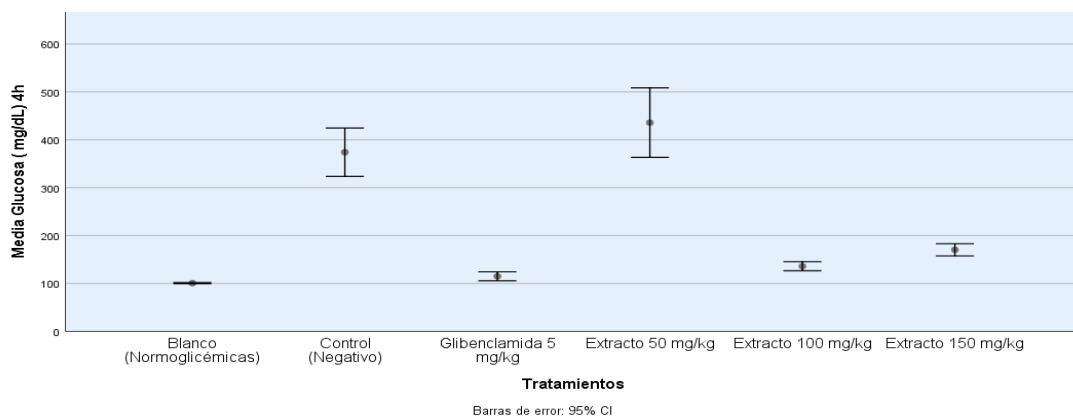
**Figura 4.** Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos una hora posterior al ser tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

La **figura 4**, muestra que al cabo de una hora los grupos experimentales en concentración de 100 y 150 mg/kg presentan valores medios inferiores al grupo patrón glibenclamida 5mg/kg mientras que el extracto a 50 mg/kg presenta valores muy similares al grupo control.



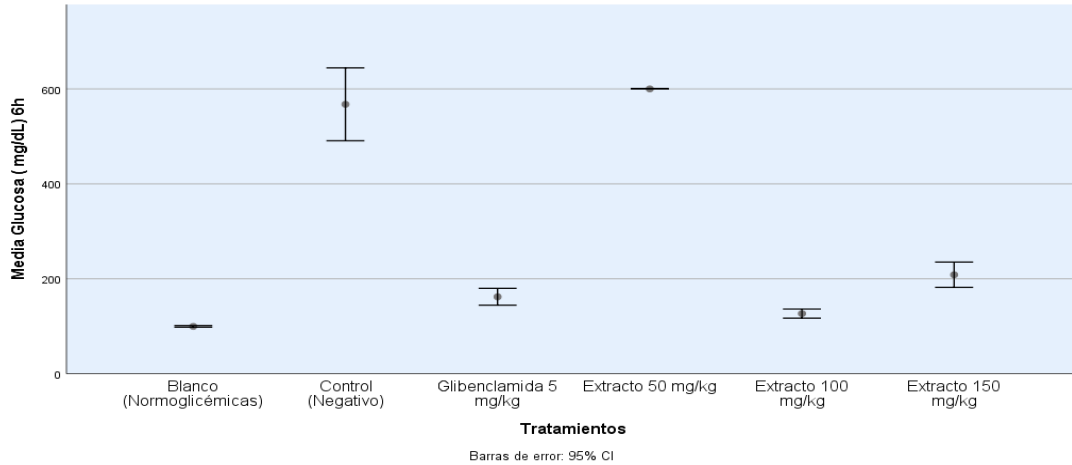
**Figura 5.** Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos dos horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

La **figura 5**, muestra que al cabo de dos horas el grupo tratado con glibenclamida 5mg/kg disminuye su valor promedio de glucosa no obstante es siempre superior a los grupos experimentales en concentración de 100 y 150 mg/kg, en cuanto a la desviación estándar de cada grupo no se observan grandes diferencias.

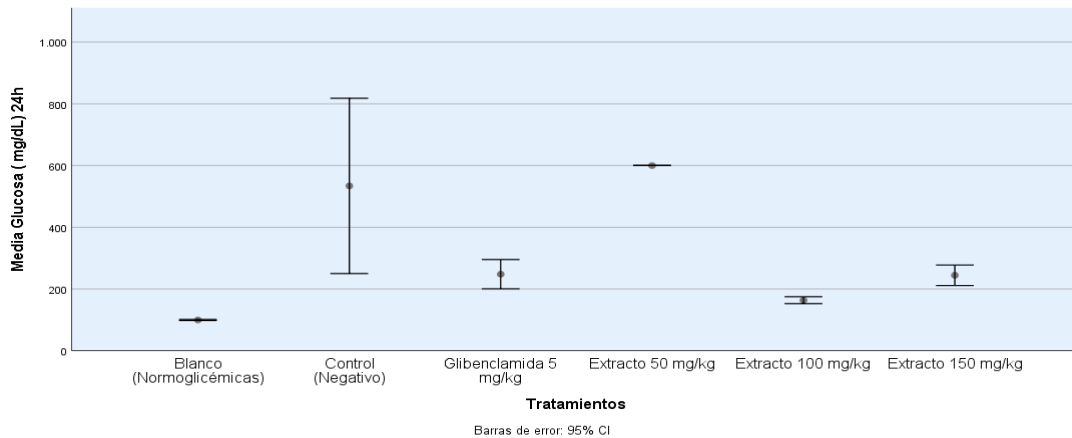


**Figura 6.** Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos cuatro horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

La **figura 6**, muestra que al cabo de cuatro horas el grupo tratado con glibenclamida 5 mg/kg presenta el menor valor promedio de glucosa mientras que los grupos experimentales en concentración de 100 y 150 mg/kg presentan valores ligeramente superiores, en cuanto a los grupos control negativo y extracto a 50 mg/kg el valor promedio se eleva en torno a los 400 mg/dL y la amplitud del intervalo de confianza indica una amplia dispersión de los valores de la glucosa en estos grupos.



**Figura 7.** Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos seis horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.



**Figura 08.** Distribución de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones diabéticos 24 horas posteriores al ser tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

A las 24 horas del tratamiento se observa una gran dispersión en los valores de la glucosa del grupo control mientras que los grupos experimentales evidencian por el contrario una mayor concentración de los datos, el extracto a 100 mg/kg presenta el nivel promedio de glucosa más cercano al grupo blanco.

**Tabla 5.** Resultados de la Prueba de normalidad de los valores de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

Tratamiento	Shapiro-Wilk (p valor)					
	0h	1h	2h	4h	6h	24h
Control (Negativo)	0,298	0,637	0,253	0,174	0,000	0,000
Glibenclamida 5 mg/kg	0,665	0,819	0,306	0,268	0,414	0,735
Extracto 50 mg/kg	0,903	0,593	0,752	0,116	---	---
Extracto 100 mg/kg	0,963	0,984	0,436	0,908	0,447	0,408
Extracto 150 mg/kg	0,927	0,660	0,345	0,592	0,143	0,218

La **tabla 5**, indica que la normalidad de los valores de glucosa no se rechaza en las primeras 4 horas de observación, lo cual justifica la utilización de una prueba paramétrica ANOVA para la comparación de los promedios; a partir de la sexta hora se tomara los resultados de la prueba ANOVA como referencia, en su lugar nos podemos apoyar de la prueba de Kruskal Wallis.

#### 4.1.2. Prueba de hipótesis

##### Contrastación de Hipótesis

##### Hipótesis General

H0: El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” no presenta efecto hipoglicemiante.

H1: El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav . “cun cun” tiene efecto hipoglicemiante en ratones.

Criterio:

- Si el p valor es menor a 0,05 se rechaza la hipótesis nula Ho y se acepta la hipótesis alterna H1.
- Si el p valor es mayor o igual a 0,05 no se rechaza la hipótesis nula H0.

**Tabla 6.** Análisis de varianza (ANOVA) de los valores de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

Variable	F	Sig.	H de Kruskal-Wallis	Sig. asintótica
Glucosa basal sin ser inducidas	1,67	0,18	5,50	0,24
Glucosa (mg/dL) 0h	0,10	0,98	0,43	0,98
Glucosa (mg/dL) 1h	252,09	0,00	34,67	0,00
Glucosa (mg/dL) 2h	500,66	0,00	30,89	0,00
Glucosa (mg/dL) 4h	74,74	0,00	35,45	0,00
Glucosa (mg/dL) 6h	212,33	0,00	36,56	0,00
Glucosa (mg/dL) 24h	102,24	0,00	26,74	0,00
Glucosa (mg/dL) 48h	62,35	0,00	19,89	0,00
Glucosa (mg/dL) 72h	2164,21	0,00	12,91	0,00

La **tabla 6**, permite observar que tanto la prueba paramétrica ANOVA y la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis dan resultados coincidentes, estas permiten concluir que a partir de la primera hora (1h) al menos uno de los cinco grupos control negativo, grupo patrón y los tres grupos experimentales presentaron un valor promedio de glucosa diferente, (p valor < 0,05) y por tanto se rechaza la Ho, es

decir se comprueba que existe un efecto hipoglicemiante. Para determinar en qué grupos se presentan los efectos se desarrollarán comparaciones múltiples en la contrastación de las hipótesis específicas.

### Contrastación de Hipótesis

#### Hipótesis específica N° 3

H0: El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en concentraciones de 50, 100 y 150 mg/kg no presenta efecto hipoglicemiante.

H1: El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en concentraciones de 50, 100 y 150 mg/kg presenta efecto hipoglicemiante.

Criterio:

- Si el p valor es menor a 0,05 se rechaza la hipótesis nula Ho y se acepta la hipótesis alterna H1.
- Si el p valor es mayor o igual a 0,05 no se rechaza la hipótesis nula H0.

**Tabla 7.** Resultados de las Comparaciones múltiples de Tukey Grupo control versus grupos experimentales, variable dependiente Glucosa (mg/dL)

Grupo 1	Grupo 2	p valor				
		1h	2h	4h	6h	24h
Control (Negativo)	Extracto 50 mg/kg	0,483	1,000	0,102	0,601	0,292
	Extracto 100 mg/kg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Extracto 150 mg/kg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

La **tabla 7**, muestra que al comparar el extracto a 50 mg/kg versus el grupo control negativo el p valor no es menor a 0,05, es decir, la concentración 50 mg/kg no presenta efecto hipoglicemiante significativo, mientras que al comparar el extracto a 100 y 150 mg/kg versus el grupo control negativo el p valor es menor a 0,05, por tanto, se rechaza la Ho y se acepta la H1, es decir se concluye que el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en concentraciones de 100 y 150 mg/kg presenta efecto hipoglicemiante.

#### Hipótesis específica N° 4

H0: El efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” no varía a diferentes concentraciones en ratones albinos.

H1: El efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” varía a diferentes concentraciones en ratones albinos.

**Tabla 8.** Comparaciones múltiples de Tukey Grupo control versus grupos experimentales, variable dependiente Glucosa (mg/dL)

Grupo 1	Grupo 2	p valor				
		1h	2h	4h	6h	24h
Extracto 50 mg/kg	Extracto 100 mg/kg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Extracto 150 mg/kg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Extracto 100 mg/kg	Extracto 150 mg/kg	0,999	0,511	0,621	0,007	0,014

La **tabla 8**, muestra en sus dos primera filas que, a lo largo del tiempo del experimento, el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en concentraciones de 100 y 150 mg/kg es diferente al efecto del extracto en concentración de 50 mg/kg (p valor menor que 0,05); también se muestra que el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico a concentración de 100 mg/kg es diferente al extracto en concentración de 150 mg/kg a partir de la sexta hora del experimento; por tanto, se rechaza la Ho y se concluye que el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” varía a diferentes concentraciones en ratones albinos.

En el **Anexo G**, se muestra mediante subconjuntos homogéneos de Tukey que en la primera hora los extractos en concentraciones de 100 y 150 mg/kg presentan un efecto hipoglicemiante superior al grupo patrón (Glibenclamida 5 mg/kg), el extracto en concentración de 50mg/kg al ser similar al grupo control negativo no presenta efecto hipoglicemiante.

En la segunda, cuarta y sexta hora se observa que el extracto a 100 mg/kg presenta un efecto similar al extracto de 150 mg/kg y a la Glibenclamida, el extracto en concentración de 50mg/kg no presenta efecto hipoglicemiante tampoco durante este periodo. A partir de las 24 horas se observa que el extracto a 100 mg/kg presenta un efecto superior al extracto de 150 mg/kg y a la Glibenclamida 5 mg/kg.

#### **4.1.3. Discusión de resultados**

En el presente estudio de investigación se demostró el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones, perteneciente a la familia Apocynaceae, por lo cual se realiza un aporte de carácter científico a la práctica tradicional de dicha especie vegetal, ya que hoy en día es utilizada en el Norte del Perú, en el A.H. La Primavera, distrito de Castilla, departamento de Piura y también en México, por sus propiedades terapéuticas tales como: Antimicrobianas, anticancerosas, hipoglicemiante y otros usos medicinales<sup>15</sup>.

Al realizar la prueba de solubilidad se determinó que el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, es soluble en solventes polares tales como: Agua destilada, Metanol, Etanol y es insoluble en: n - butanol, Acetato de etilo, Acetona, Cloroformo, Benceno, Hexano, Éter etílico, Éter de petróleo, como se observa en la **Tabla 2** y **Figura 12**; en la búsqueda de base científica se determinó que los flavonoides son polares por lo tanto sus metabolitos secundarios son hidrosolubles, los taninos son hidrosolubles y poseen un potencial nutraceútico, los alcaloides presentes en las plantas se encuentran como sales de ácidos orgánicos que son solubles en solventes polares: agua, soluciones acidas e hidroalcohólicas, los esteroides y/o triterpernos no son hidrosolubles, son apolares. lo que permite la adecuada disolución de la muestra vegetal hojas “cun cun” teniendo en cuenta lo



expresado por Alberto Marco<sup>38</sup>, Domínguez Xorge<sup>39</sup> y Lock de Ugaz Olga, en su Investigación fitoquímica<sup>40</sup>.

Según **Prior** <sup>48</sup> una Sirtuina 1(SIRT1) dependiente de la desacetilación del Peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR $\gamma$ ) ha demostrado una forma de modulación selectiva para PPAR $\gamma$ , permitiendo la inducción de los genes del tejido adiposo marron (BAT) y la supresión de los genes del tejido adiposo blanco (WAT) viscerales, asociados con la resistencia a insulina. Por ello, Según **Behr** <sup>49</sup> los Compuestos Fenólicos actuarían directamente modulando los mecanismos dependientes de Protein Quinasa Activada por Monofosfato de Adenina- Sirtuina 1- Peroxisoma proliferador activado gamma (AMPK-SIRT1-PPAR $\gamma$ ), con rol importante como antiinflamatorio, antiobesidad, y efecto hipoglucémico, efectos de la acción sinérgica de varios metabolitos tipo polifenol, Otro posible mecanismo de acción es lo manifestado por **Kahksha A.** <sup>18</sup> en la cual le atribuyen a la especie *Gymnema sylvestre* numerosos compuestos heterocíclicos tienen acción antidiabética inhibiendo la  $\alpha$ -glucosidasa, Los compuestos fenólicos interactúan directamente con el almidón formando así puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas , iónicas e hidrofóbicas. Estas influyen en la digestibilidad de los carbohidratos, desarrollando resistencia a la actividad enzimática de la  $\alpha$ -amilasa pancreática, Por lo tanto, disminuyen el aporte calórico y modulan el metabolismo de carbohidratos<sup>50</sup>.

Los resultados que se obtuvieron en Perfil cualitativo en la identificación de metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun", comprueban la presencia de metabolitos secundarios tales como: Flavonoides, Alcaloides, Compuestos fenólicos, Esteroides y/o triterpenos según se evidencia en la **Tabla 3 y Figura 13**, como se determina en lo expresado por **Lock de Ugaz Olga** <sup>40</sup> en su Investigación fitoquímica al realizar las diferentes reacciones químicas de identificación de metabolitos secundarios. Dichos resultados concuerdan con los reportados por **Castro C**<sup>15</sup>, en su investigación "Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño", que a la familia Apocynaceae se les atribuye la capacidad antioxidante a los glucósidos de flavona que en dicha familia están

presentes en una cantidad elevada por ende dichos hallazgos demuestran el sustento científico de la familia Apocynaceae en el tratamiento de la diabetes<sup>15</sup>.

En la comprobación del efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones, se utilizó un modelo de inducción vía intraperitoneal con aloxano a una dosis de 75 mg/kg de peso corporal, después de la inducción se procedió a medir su glucosa de manera continua como se observa en la **Tabla 4** y **Figura 3** en la cual la evolución de los valores promedios de glucosa (mg/dL) en los ratones tratados con el extracto etanólico de las hojas de “cun cun” se inició con los valores basales de glucosa con un promedio 99,5 mg/dL y su efecto hipoglicemiante en las diferentes concentraciones presentaron un valor promedio de glucosa diferente (p valor < 0,05) por lo tanto se comprueba que existe un efecto hipoglicemiante. En la investigación realizada por **Sodah M.**<sup>25</sup> donde su objetivo fue “evaluar la actividad hipoglicemiante de los extractos hidroalcohólicos de las plantas medicinales selectivas *Curcuma longa*, *Lavandula stoechas*, *Aegle marmelos* y *Glycyrrhiza glabra* y su preparación poliobólica en ratones”, en la cual utilizaron el mismo método de inducción por aloxano; se determinó que los resultados coinciden ya que a una concentración de 150 mg/kg tienen actividad hipoglicemiante con un (p valor < 0,05). En la investigación realizada por **Kahksha A.**<sup>18</sup> “Analizaron todos los estudios recientes realizados, para explorar el potencial antidiabético de las especies *Gymnema sylvestre* (Retz)”, dicha planta pertenece a la familia Apocynaceae, en la cual en un estudio de ensayo clínico en el XXI Congreso Internacional Avances en Medicina Hospital Civil de Guadalajara en el 2019 ocupó el primer lugar; suministrando la planta dos veces al día, con tomas de 300 miligramos durante el periodo de 3 meses, encontraron que previno que la sensibilidad a la insulina disminuyera y a su vez también la hiperinsulinemia compensatoria en pacientes con síndrome metabólico; por lo tanto concluyeron que dicho fitoquímico tiene efectos beneficiosos sobre la intolerancia a la glucosa. En la investigación experimental realizada demuestra como resultado que el efecto hipoglicemiante posiblemente se le atribuye a la presencia de compuestos fenólicos en dicho extracto ya que fue más significativo en las concentraciones de 100 mg/kg por vía oral versus el grupo control negativo (p valor < 0,05), por tanto, el extracto

etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en dichas concentraciones presenta efecto hipoglicemiante inclusive de manera superior al grupo patrón (Glibenclamida 5 mg/kg).

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

- Se evaluó el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, en la concentración 100 mg/kg por vía oral.
- El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, es soluble en solventes polares como: Agua destilada, etanol y metanol.
- El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, presenta metabolitos secundarios tales como: Flavonoides, Compuestos fenólicos, Taninos, Alcaloides, Esteroides y/o triterpenos.
- Se comprobó el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en la concentración de 100 mg/kg por vía oral.
- El extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” en la dosis de 100 mg/kg por vía enteral, se observa el efecto hipoglicemiante a partir de la primera hora.

### **5.2 Recomendaciones**

- Se debería instaurar un mecanismo para incrementar y promocionar las investigaciones, teniendo como fuente principal el uso de las plantas nativas que poseen propiedades curativas de manera empírica con el fin de brindar una alternativa natural a la población.
- Se debe continuar con investigaciones de carácter fitoquímico y farmacológico de las hojas de *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”, con la finalidad de poder contar con diversos estudios científicos sobre

los metabolitos que posee, ya que dicha especie vegetal presenta diferentes actividades terapéuticas aun no investigadas.

- Se debe procurar estudios sobre la seguridad del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

## REFERENCIAS

1. Mbuni Y, *et al.* Plantas medicinales y sus usos tradicionales en comunidades locales alrededor de Cherangani Hills, en el oeste de Kenia. *Plantas (Basilea)*. [Internet]. 2020 Mar [citado 2021 Oct 11]; 9 (3): 331. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154930/>
2. Delgado G, Delgado P, Rojas C. Peruvian Medicinal Plants and Cosmopolitan Plants with Potential use in the Treatment of Respiratory Diseases and COVID-19. *Int J Plant Anim Environ Sci* [Internet]. 2021 May [citado 2021 Oct 11]; 11 (2): 295-321 Disponible en: <https://www.fortuneonline.org/articles/peruvian-medicinal-plants-and-cosmopolitan-plants-with-potential-use-in-the-treatment-of-respiratory-diseases-and-covid19.pdf>
3. Zheng Y, Ley S, Hu F. Etiología y epidemiología global de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. *Nat Rev Endocrinol*. [Internet]. 2018 feb [citado 2021 Oct 01]; 14 (2): 88-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219149/>
4. Salehi B, *et al.* Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*. [Internet]. 2019 september [citado 2021 Oct 11]; 9(10):551. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843349/>
5. Nawel B, *et al.* Una revisión de las plantas medicinales argelinas utilizadas en el tratamiento de la diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*. [Internet]. 2019 jun. [citado 2021 oct 11]; 238. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118325017>
6. Zheng Y, Ley S, Hu F. Etiología y epidemiología global de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. *Nat Rev Endocrinol*. [Internet]. 2018 feb [citado 2021 Oct 01]; 14 (2): 88-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219149/>
7. Rajeev I. Diabetes Mellitus tipo 2. *StatPearls* [Internet]. 2021 May [citado 2021 Oct 11] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

7. Carrillo L, *et al.* Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev. Perú. med. exp. salud pública. [Internet]. 2019. [citado 2020 enero 24] ; 36(1): 26-36. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342019000100005&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342019000100005&lng=es)
8. Organización Mundial de la Salud, Informe mundial sobre la diabetes. [Internet]. 2016. [citado 2020 enero 25]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
9. Organización Mundial de la Salud, Informe mundial sobre la diabetes. [Internet]. 2012. [citado 2020 enero 25]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. Organización Mundial de la Salud, Principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. [Internet]. 2020. [citado 2020 enero 25]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
11. Organización Panamericana de la Salud, Diabetes: Datos y cifras. [Internet]. 2016. [citado 2020 enero 25]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15)
12. Chow C, *et al.* Availability and affordability of essential medicines for diabetes across high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective epidemiological study. Lancet Diabetes Endocrinol. [Internet]. 2018. [citado 2021 mayo 24];6 (10):798-808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170949/>
13. Instituto Nacional de Estadística e Informática. [Internet]. 2019. [citado 2021 mayo 24]. Disponible en: <http://m.inei.gob.pe/prensa/noticias/el-378-de-la-poblacion-de-15-y-mas-anos-de-edad-tiene-sobrepeso-en-el-ano-2019-12229/>

14. Governa P, *et al.* "Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review". *Molecules*. [Internet]. 2018. [citado 2021 mayo 24]. 23,1:105. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/1/105>
15. Castro C, Villa N, Ramírez S, Mosso C. Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2014 Mar [citado 2021 Oct 11]; 19(1): 101-120. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962014000100012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000100012&lng=es)
16. Bussmann R, *et al.* Plantas medicinales de los andes y la amazonia - La Flora mágica y medicinal del Norte del Perú. [Internet]. 2015. [citado 2020 agosto 20]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/283355334\\_PLANTAS\\_MEDICINALES\\_DE\\_LOS\\_ANDES\\_Y\\_LA\\_AMAZONIA\\_-\\_La\\_Flora\\_magica\\_y\\_medicinal\\_del\\_Norte\\_del\\_Peru/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/283355334_PLANTAS_MEDICINALES_DE_LOS_ANDES_Y_LA_AMAZONIA_-_La_Flora_magica_y_medicinal_del_Norte_del_Peru/citation/download)
17. Bermejo L, Romero J, Álvarez M. Inventario de los usos tradicionales de la biodiversidad como servicio ambiental de las comunidades aledañas al Parque Nacional Cerros de Amotape-Región Tumbes [Ingeniero forestal y del medio ambiente. [Tesis de pregrado]. Perú: Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad Nacional de Tumbes; 2016. Disponible en: <http://repositorio.untumbes.edu.pe/handle/20.500.12874/180?show=full>
18. Kahksha, Alam O, Naaz S, Sharma V, Manaihiya A, Khan J, Alam A. Recent developments made in the assessment of the antidiabetic potential of *gymnema species* - From 2016 to 2020. *J Ethnopharmacol*. [Internet] 2022 [citado 2022 mayo 24]. 25;286:114908. doi: 10.1016/j.jep.2021.114908. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34906636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906636/>
19. Abdel-Sattar E, Ali DE. Russelioside B: a Pregnane Glycoside with Pharmacological Potential. *Rev Bras Farmacogn*. [Internet] 2022 [citado 2022 mayo 24] ;32(2):188-200. doi: 10.1007/s43450-022-00245-x. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35345418; PMCID: PMC8941831. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35345418/>

20. Zhang Y, Bai B, *et al.* Bound Polyphenols from Red Quinoa Prevailed over Free Polyphenols in Reducing Postprandial Blood Glucose Rises by Inhibiting  $\alpha$ -Glucosidase Activity and Starch Digestion. [Internet] 2021 [citado 2021 noviembre 24]. 9;14(4):728. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215378/>
21. Hayat O, Mohamed B, *et al.* *Caralluma europaea* (Guss) N.E.Br.: A review on ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities, and toxicology. [Internet] 2021. [citado 2022 noviembre 24]. 273. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120336576?via%3Dihub>
22. Goboza M, Meyer M, Aboua YG, Oguntibeju O. In Vitro Antidiabetic and Antioxidant Effects of Different Extracts of *Catharanthus roseus* and Its Indole Alkaloid, Vindoline. *Molecules*. [Internet] 2020 [citado 2021 mayo 24]. 26;25(23):5546. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256043/>
23. Singh S, Bajpai M, Mishra P. *Carissa carandas* L. - phyto-pharmacological review. *J Pharm Pharmacol*. [Internet]. 2020 [citado 2022 mayo 24]. 72(12):1694-1714. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729204/>
24. Loubna D, *et al.* Antidiabetic potential of *Caralluma europaea* against alloxan-induced diabetes in mice. *Saudi J Biol Sci*. [Internet]. 2019. [citado 2021 mayo 24]. 26(6):1171-1178. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516346/>
25. Sodah M, *et al.* Antihyperglycemic Activity of Hydroalcoholic Extracts of Selective Medicinal Plants *Curcuma longa*, *Lavandula stoechas*, *Aegle marmelos*, and *Glycyrrhiza glabra* and Their Polyherbal Preparation in Alloxan-Induced Diabetic Mice. Dose Response. [Internet]. 2019. [citado 2021 mayo 24]. 27;17 (2):1559325819852503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191187/>
26. Coronado J, *et al.* Actividad inhibitoria contra  $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa por compuestos fenólicos de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.) y cañihua (*Chenopodium pallidicaule* Aellen) de la región andina del Perú. [Internet]. 2021. [citado 2022 mayo 24]. 13 (4), 896-901. Disponible en:



<https://cris.usil.edu.pe/es/publications/inhibitory-activity-against-%CE%B1-amylase-and-%CE%B1-glucosidase-by-phenol-2>

27. Vargas O, Segura D, Becerra L, Amado J, Silva H. Efecto hipoglicemiante de *Moringa oleifera* (moringa) comparado con *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida. Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2020 jul [citado 2020 febrero 24]; 37(3): 478-484. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342020000300478&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000300478&lng=es).
28. Bravo Y, Huamán Y. Efecto hipoglucemiante del arándano (*Vaccinium myrtillus*) en ratas con diabetes mellitus tipo II, inducidas experimentalmente. [Internet]. 2020. [citado 2021 mayo 24]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/9915/NHbrmoyb%26huhiym.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
29. Olgado J. Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (pacha salvia) en ratas inducidas a hiperglucemia. [Internet]. 2019. [citado 2021 mayo 24]. Disponible en: [https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UIGV\\_b3f4ccb1301e5b27e8fca1aa940ea2a2](https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UIGV_b3f4ccb1301e5b27e8fca1aa940ea2a2)
30. Herrera O, et al. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii Hieron.* (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. An. Fac. med. [Internet]. 2015 abr [citado 2020 agosto 20]; 76(2): 117-122. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832015000300002&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300002&lng=es)
31. Rivas E, Zerquera G, Hernández C, Vicente B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. Revista Finlay [Internet]. 2011 [citado 2020 Feb 16]; 1(3): [aprox. 22 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/69>

32. Organización Panamericana de la Salud, Diabetes: Panorama general. [Internet]. 2016. [citado 2020 Feb 16]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
33. Moreno A, *et al.* Diabetes mellitus: Guía clínica. Ed. Médicas. Badalona: España; 2015.
34. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, *et al.* Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. AVFT [Internet]. 2007 [citado 2020 Feb 16]; 26(2): 76-86. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642007000200002&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000200002&lng=es).
35. Ballon W, Grados R. Structural dynamics between the open and closed conformations of the K ATP channel in pancreatic cells. Rev.Cs.Farm. y Bioq [Internet]. 2020 nov [citado 2021 Oct 11]; 8(2): 21-36. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652020000200003&script=sci\\_abstract&tling=en](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652020000200003&script=sci_abstract&tling=en)
36. Bellahcen S, *et al.* Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by virgin argan oil. *Phytotherapy research*. [Internet]. 2012. [citado 2020 agosto 20]. 26(2), 180–185. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584872/>
37. Murillo E, *et al.* Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia kalbreyeri* Harms. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. [Internet]. 2006. [citado 2020 agosto 20]. 35 (1):64-80. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v35n1/v35n1a04.pdf>
38. Alberto J. "Química de los Productos Naturales: Aspectos fundamentales del metabolismo secundario", 7ª Ed. Madrid, Editorial Síntesis. 2010.
39. Domínguez X. "Métodos de investigación fitoquímica", 1º Ed. México, Editorial Limusa. 1973.
40. Lock de Ugaz O. "Investigación Fitoquímica: Métodos en el estudio de productos Naturales", 3ra Ed. Lima-Perú: Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú. 2016.

41. Figueroa M, *et al.* Propiedades de los compuestos fenólicos para el control de la glucosa. Digital CIENCIA@UAQRO [Internet]. 2016 [citado 2021 Oct 11]; 9(1). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/313842479\\_PROPIEDADES\\_DE\\_LOS\\_COMPUESTOS\\_FENOLICOS\\_PARA\\_EL\\_CONTROL\\_DE\\_LA\\_GLUCOSA\\_Biological\\_Properties\\_of\\_phenolic\\_compounds\\_in\\_the\\_glucose\\_control](https://www.researchgate.net/publication/313842479_PROPIEDADES_DE_LOS_COMPUESTOS_FENOLICOS_PARA_EL_CONTROL_DE_LA_GLUCOSA_Biological_Properties_of_phenolic_compounds_in_the_glucose_control)
42. Tafesse T, *et al.* Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts of the leaves of *Ajuga remota Benth* on alloxan-induced diabetic mice. BMC Complement Altern Med. 2017 May [citado 2021 Oct 11]; 17(1):243. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464813/>
43. Litwak E, *et al.* Monitoreo continuo de glucosa: Utilidad e indicaciones. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2019 febrero [citado 2021 Oct 11]; 79(1): 44-52. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802019000100007&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000100007&lng=es)
44. Laferriere C, Pang D. Revisión de la inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico como método de eutanasia en roedores de laboratorio. J Am Assoc Lab Anim Sci. [Internet]. 2020. [citado 2020 agosto 20]; 59 (3): 254-263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210732/>
45. Fuentes F, *et al.* “Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón”. Instituto Nacional de Salud. [Internet]. 2008. [citado 2019 agosto 20]. Resolución Jefatural N.º 309-2008-J-OPE/INS. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/117/CNPB-0002.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
46. Herrera E, *et al.* “Regulación del uso y cuidado de Animales en investigación”. Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica. Fondecyt de CONICYT [Internet]. 2014. [citado 2019 agosto 20]. Disponible en: [https://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2016/02/LIBRO-BIOETICA\\_web\\_20151.pdf](https://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2016/02/LIBRO-BIOETICA_web_20151.pdf)

47. Díaz L, *et al.* Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's. *Rev. invest. clín.* [Internet]. 2021 Ago [citado 2021 Oct 11]; 73(4): 199-209. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762021000400199&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762021000400199&lng=es)
48. Prior L, *et al.* Purified blueberry anthocyanins and blueberry juice alter development of obesity in mice fed an obesogenic high-fat diet. *J Agric Food Chem.* [Internet]. 2010 [citado 2021 Oct 11]. 14;58(7):3970-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20148514/>
49. Beher D, *et al.* Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des.* [Internet]. 2009 [citado 2021 Oct 11]. 74:619–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19843076/>
50. Domínguez J, *et al.* Gastrointestinal interactions, absorption, splanchnic metabolism and pharmacokinetics of orally ingested phenolic compounds. *Food Funct.* [Internet]. 2017 [citado 2021 Oct 11] 25;8(1):15-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074953/>

## ANEXOS

### Anexo A: Matriz de consistencia

Evaluación del efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones.				
PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<b>Problema General</b> ¿Tendrá efecto hipoglicemiante el extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones?	<b>Objetivo General</b> Evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones.	<b>Hipótesis General</b> El extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” tiene efecto hipoglicemiante en ratones.		
<b>Problema específico N° 1</b> ¿Cuál es la solubilidad del extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” ?	<b>Objetivo específico N° 1</b> Realizar la prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas de <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”.	<b>Hipótesis específica N° 1</b> El extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” es soluble en solventes polares.	<b>V. Dependiente</b> Efecto hipoglicemiante	<b>Método</b> Investigación experimental
<b>Problema específico N° 2</b> ¿Cuáles son los metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”	<b>Objetivo específico N° 2</b> Identificar cualitativamente los metabolitos presentes en las hojas del extracto etanólico de <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”.	<b>Hipótesis específica N° 2</b> Los metabolitos presentes en las hojas del extracto etanólico de <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” sí tienen efecto hipoglicemiante.	<b>V.independiente</b> Extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun”.	<b>Diseño de investigación</b> Experimental, prospectivo
<b>Problema específico N° 3</b> ¿Cuál será el efecto del extracto etanólico de las hojas de <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones?	<b>Objetivo específico N° 3</b> Comprobar el efecto hipoglicemiante del etanólico de las hojas de <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” en ratones.	<b>Hipótesis específica N° 3</b> El extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” si presenta efecto hipoglicemiante.		<b>Muestra Biológica</b> Ratones cepa (Balbin/C53/CNPB)
<b>Problema específico N° 4</b> ¿En qué concentraciones el extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” presentara efecto hipoglicemiante?	<b>Objetivo específico N° 4</b> Determinar en qué concentraciones el extracto etanólico de las hojas de <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” presentará efecto hipoglicemiante.	<b>Hipótesis específica N° 4</b> El extracto etanólico de las hojas <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz & Pav. “cun cun” a diferentes concentraciones si presenta efecto hipoglicemiante en ratones.		

**Anexo B: Instrumento.**

<b>EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS <i>Vallesia dichotoma</i> Ruiz &amp; Pav. “CUN CUN” EN RATONES.</b>											
<b>Responsable:</b>						<b>Fecha:</b>					
<b>Peso:</b> 30-40 g <b>Dosis:</b> 50, 100 y 150 mg/kg. <b>Periodo de tratamiento:</b> 3 días				<b>Vía de administración:</b> Vía Oral				<b>Medida del Tiempo:</b> Horas			
<b>Grupos:</b> I,II,III,IV,V,VI				<b>Sexo:</b> M y F				<b>Identificación de los ratones:</b> RM Y RH			
<b>EFECTO HIPOGLICEMIANTE</b>											
Dosis	Grupo	Ratón	GLUCOSA (mg/dL)								
			BASAL SIN INDUCCION	BASAL CON INDUCCION (Aloxano 75 mg/kg, Vía Intraperitoneal)	1h	2h	4h	6h	24h	48h	72h
Control negativo (sin induccion )	I	RM 8									
		RM 9									
		RM 10									
		RM 11									
		RM 21									
		RH 6									
		RH 16									
		RH 18									
		RM 8									
		Promedio									
Hiperglicemicas sin tratamiento	II	RM 12									
		RM 23									
		RH 1									
		RH 4									
		RH 8									
		RH 13									
		RH 17									
		RH 21									
		Promedio									
Control positivo Glibenclamida 5 mg/kg (Vía oral)	III	RM 3									
		RM 6									
		RM 14									
		RM 20									
		RH 15									
		RH 5									
		RH 10									

		RH 12																	
		Promedio																	
*50 mg/kg peso corporal (Vía oral)	IV	RM 4																	
		RM 5																	
		RM 24																	
		RH 3																	
		RH 7																	
		RH 11																	
		RH 19																	
		RH 20																	
		Promedio																	
*100 mg/kg peso corporal (Vía oral)	V	RM 1																	
		RM 16																	
		RM 18																	
		RM 2																	
		RM 15																	
		RH 24																	
		RH 9																	
		RH 14																	
		Promedio																	
*150 mg/kg peso corporal (Vía oral)	VI	RM 7																	
		RM 13																	
		RM 17																	
		RM 22																	
		RM 19																	
		RH 2																	
		RH 23																	
		RH 22																	
		Promedio																	

**Leyenda:** RM (Ratón Macho), RH (Ratón Hembra), \* (EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”)

**Anexo C: Validación del Instrumento.**


**Observaciones (precisar si hay suficiencia): Existe suficiencia**

**Opinión de aplicabilidad:** Aplicable (x) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

**Apellidos y nombres del juez validador: Condori Huancacuri Lurdes Bertha**

**Maestría del validador: Magister en farmacología con mención en farmacología experimental.**

**DNI: 25733415**

**Firma:**   
Mg Lurdes Bertha Condori Huancacuri  
C.O.F.P. N° 10833


**Observaciones (precisar si hay suficiencia): HAY SUFICIENCIA**

**Opinión de aplicabilidad:** Aplicable (x) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

**Apellidos y nombres del juez validador: NESQUEN JOSÉ TASAYCO YATACO**

**Maestría del validador: FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL**

**DNI: 21873096**

**Firma:** 

**Observaciones (precisar si hay suficiencia):**

Aplicar el instrumento


**Opinión de aplicabilidad:** Aplicable (x) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

**Apellidos y nombres del juez validador:**

Acaro Chuquicaña Fidel Ernesto

**Maestría del validador: Farmacología experimental**

**DNI: 07459338**

**Firma:**   
Dr. Fidel Ernesto Acaro  
Colegio Farmacéutico  
Farmacología  
C.O.F.P. 0803



**Anexo D:** Taxonomía de la especie vegetal *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun".



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA  
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO  
**MUSEO DE HISTORIA NATURAL**

"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

**CONSTANCIA N° 174-USM-2018**

LA JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (rama florida) recibida de **Yessenia Marileyni DIAZ SILVA**, estudiante de la Universidad NORBERT WIENER, Facultad de Farmacia y Bioquímica, ha sido estudiada y clasificada como: ***Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

**DIVISION: MAGNOLIOPHYTA**

**CLASE: MAGNOLIOPSIDA**

**SUBCLASE: MAGNOLIDAE**

**ORDEN: GENTIANALES**

**FAMILIA: APOCYNACEAE**

**GENERO: *Vallesia***

**ESPECIE: *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav.**

Nombre vulgar: "cun cun"  
Determinado por Mg. Asunción Cano Echevarría

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que considere conveniente.

Lima, 07 de mayo de 2018

  
**Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRIA**  
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ACEJ/d00

Av. Amado 1256, Jesús María  
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Teléfono  
51-1-7801 5000 5700, 5701, 5704

E-mail: [museohistoriamn.usm.pe](mailto:museohistoriamn.usm.pe)  
<http://museohistoria.usm.pe>

## Anexo E: Constancia del comité de ética.



### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

Lima, 27 de agosto de 2021

Investigador(a):  
**Kenyi Ricardo Cano Agramonte**  
Exp. N° 895-2021

---

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: **“EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS VALLESIA DICHOTOMA RUIZ & PAV. “CUN CUN” V02**, el cual tiene como investigador principal a **Kenyi Ricardo Cano Agramonte**.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



---

Yenny Marisol Bellido Fuentes  
Presidenta del CIEI- UPNW

## Anexo F: Programación de intervención.

ACTIVIDADES Y ACCIONES DESARROLLADAS POR EL TESISTA	CRONOGRAMA																	OBSERVACIONES	
	Enero /20	Febrero/20	Marzo/20	Abril/21	Mayo/21	Junio/21	Julio/21	Agosto/21	Septiembre/21	Octubre/21	Noviembre/21	Diciembre/21	Enero/22	Febrero/22	Marzo/22	Abril/22	Mayo/22		Junio/22
Búsqueda bibliográfica mediante navegadores académicos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		Retraso por inicio de pandemia (Estado de Emergencia - Cuarentena)
Recolección de la especie vegetal teniendo en cuenta el traslado.	X																		
Presentación del proyecto de investigación al comité de ética.							X												
Elaboración de los instrumentos de recolección de datos	X	X	X																
Validación de los instrumentos de recolección de datos				X	X														
Análisis cualitativo y pruebas de solubilidad		X																	
Prueba piloto			X																
Aclimatación de los animales de experimentación en el bioterio.			X																
Parte experimental							X												
Procesamiento estadístico									X										
Proyecto de tesis actualizado								X	X	X									
Redacción de la tesis								X	X	X									
Revisión y corrección										X	X	X	X	X					
Entrega de redacción de tesis al jurado																X			
Aprobación del informe																X	X		
Sustentación de la Tesis Experimental																		X	

**Anexo G:** Prueba Estadística de Tukey.

Subconjuntos homogéneos mediante las comparaciones múltiples de Tukey de los valores promedio de glucosa (mg/dL) en ratones tratados con extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.

	Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
			1	2	3
Glucosa (mg/dL) 1h	Extracto 150 mg/kg	8	170,25		
	Extracto 100 mg/kg	8	171,75		
	Glibenclamida 5 mg/kg	8		242,50	
	Extracto 50 mg/kg	8			314,25
	Control (Negativo)	8			325,13
	Sig.			0,999	1,000
Glucosa (mg/dL) 2h	Extracto 150 mg/kg	8	143,50		
	Extracto 100 mg/kg	8	153,00	153,00	
	Glibenclamida 5 mg/kg	8		168,75	
	Control (Negativo)	8			326,13
	Extracto 50 mg/kg	8			326,63
	Sig.			0,511	0,084
Glucosa (mg/dL) 4h	Glibenclamida 5 mg/kg	8	115,00		
	Extracto 100 mg/kg	8	136,00		
	Extracto 150 mg/kg	8	170,25		
	Control (Negativo)	8		374,00	
	Extracto 50 mg/kg	8		435,75	
	Sig.			0,174	0,102
Glucosa (mg/dL) 6h	Extracto 100 mg/kg	8	126,75		
	Glibenclamida 5 mg/kg	8	162,13	162,13	
	Extracto 150 mg/kg	8		208,50	
	Control (Negativo)	8			567,50
	Extracto 50 mg/kg	8			600,00
	Sig.			0,521	0,256
Glucosa (mg/dL) 24h	Extracto 100 mg/kg	8	163,63		
	Extracto 150 mg/kg	8		244,50	
	Glibenclamida 5 mg/kg	8		247,88	
	Control (Negativo)	3			534,00
	Extracto 50 mg/kg	6			600,00
	Sig.			1,000	1,000
Glucosa (mg/dL) 48h	Extracto 100 mg/kg	8	182,25		
	Extracto 150 mg/kg	8		397,63	
	Glibenclamida 5 mg/kg	8			581,00
	Sig.			1,000	1,000

**Anexo H: Procedimiento experimental.**

**MUESTRA VEGETAL**



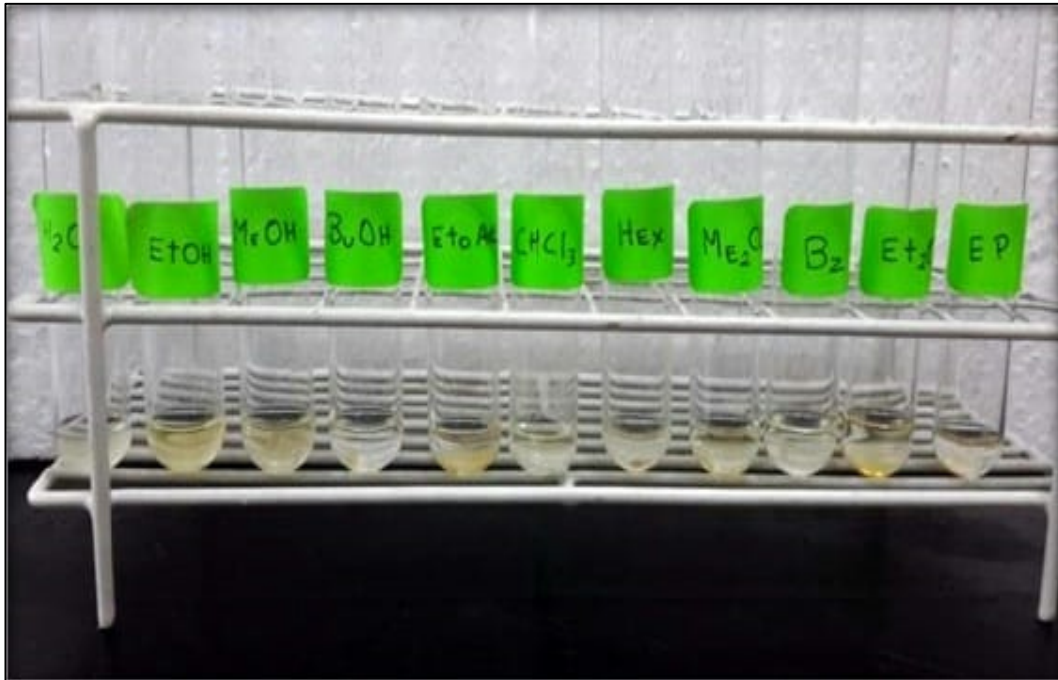
**Figura 09.** Material Vegetal, previa recolección de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.



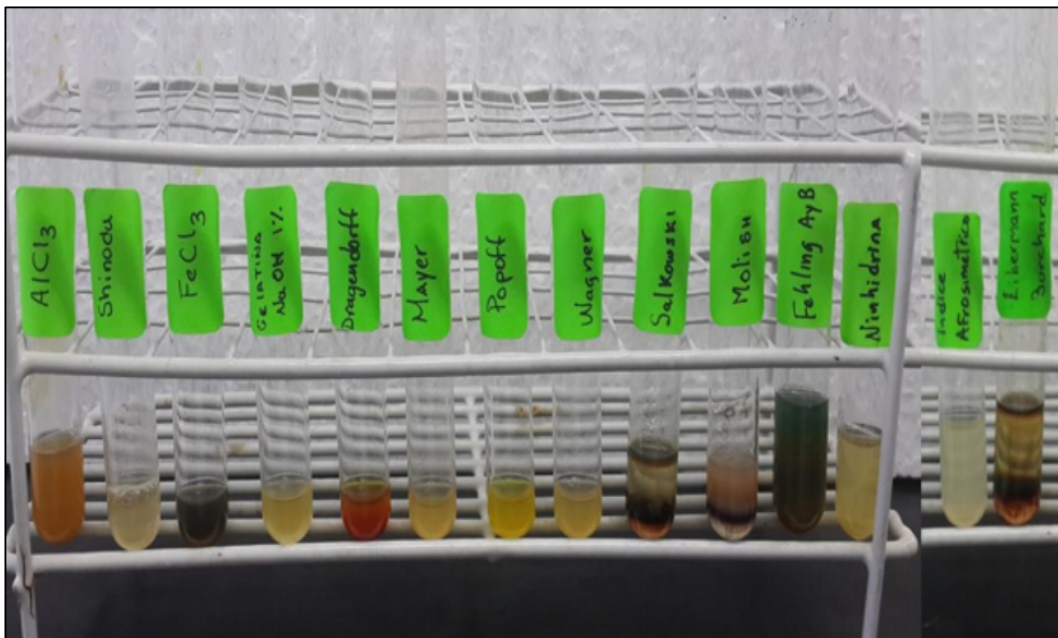
**Figura 10.** Material Vegetal, macerado en un frasco herméticamente cerrado en una solución etanólica por siete días.



**Figura 11.** Material Vegetal filtrado y desecado del Extracto de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun



**Figura 12.** Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”



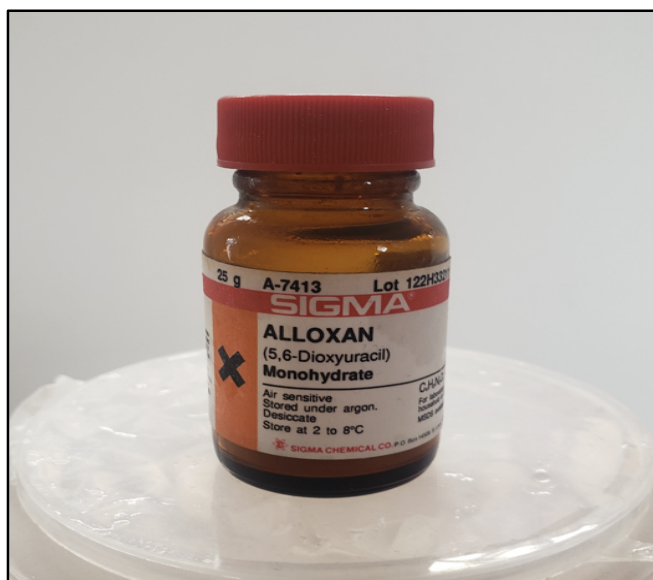
**Figura 13.** Análisis cualitativo fitoquímico del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”

## ETAPA DE ACLIMATACION



**Figura 14.** Aclimatación de los Animales de experimentación - ratones cepa (Balbin/C53/CNPB).

## ETAPA DE INDUCCION

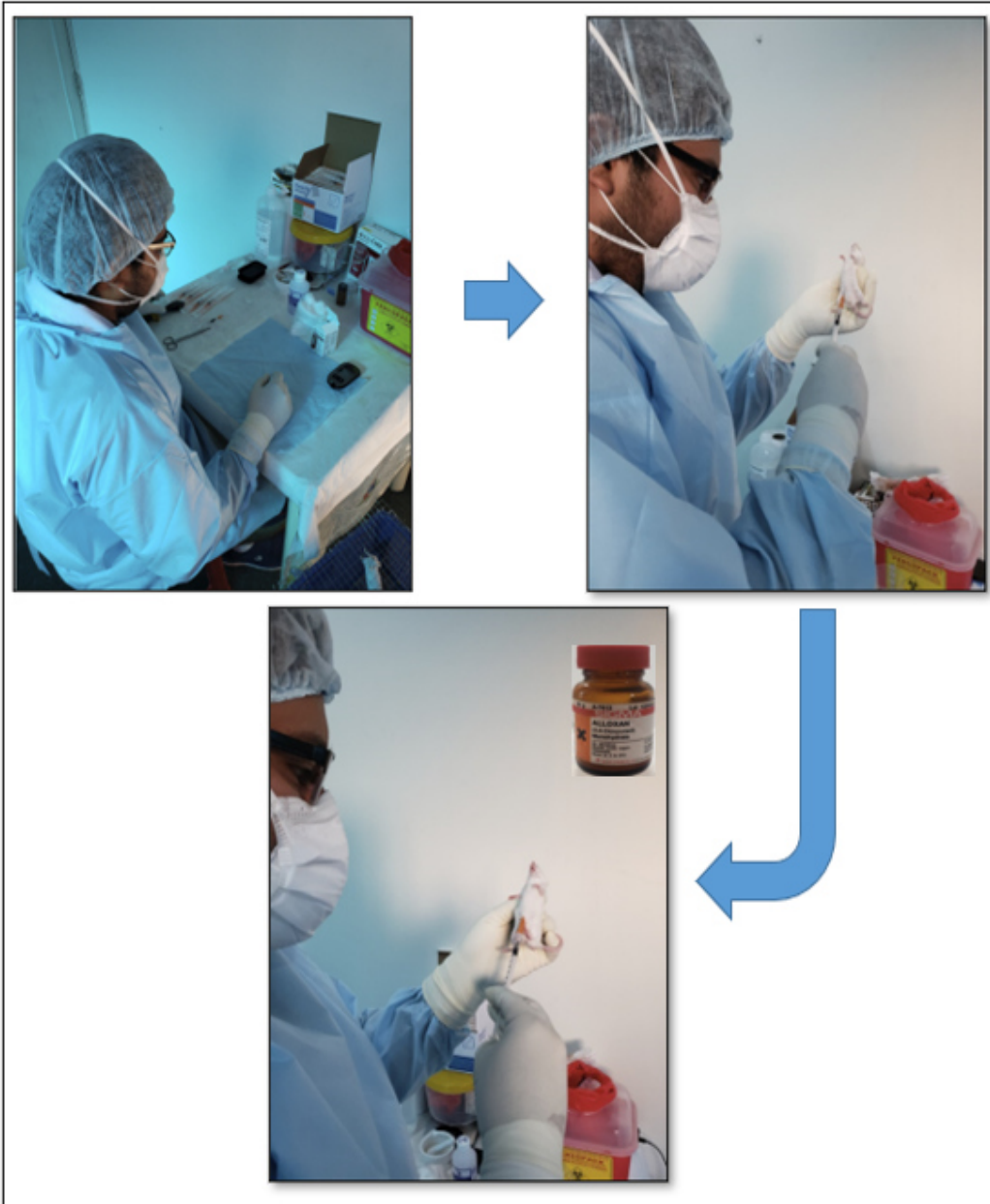


**Figura 15.** Utilización de Aloxano monohidrato Q.P SIGMA.



**Figura 16.** Equipo de medición de glucosa - Glucómetro digital (ACCU-CHEK PERFORMA) y tiras reactivas.





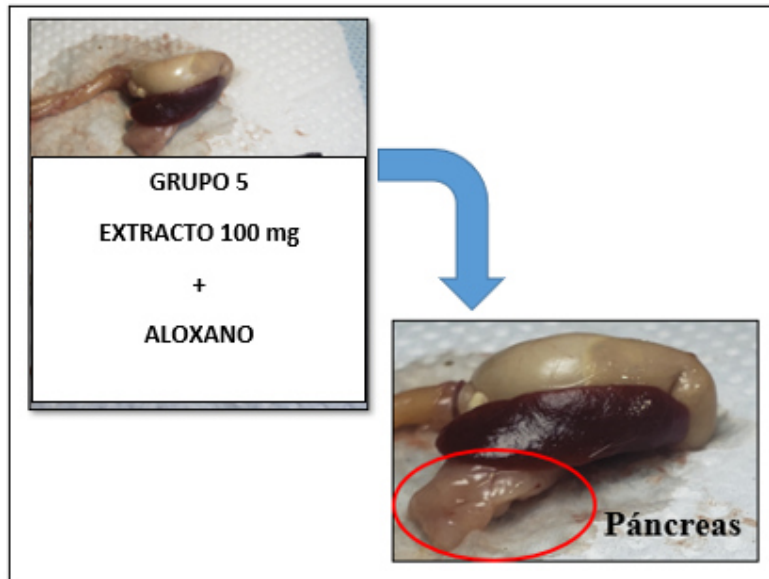
**Figura 17.** Inducción Experimental de Diabetes por Vía Intraperitoneal, con Aloxano monohidrato a una dosis de 75 mg/kg.



**Figura 18.** Aplicación Vía oral a diferentes concentraciones del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun”.



**Figura 19.** Medición de la glucosa del ápice de la cola de los ratones cepa (Balbin/C53/CNPB) hiperglicémicos.



**Figura 20.** Observación del Páncreas en el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de las hojas *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. “cun cun” a una concentración de 100 mg/kg.

## Anexo I: Turnitin.

### EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS *Vallesia dichotoma* Ruiz & Pav. "cun cun" EN RATONES.

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

**11** %

INDICE DE SIMILITUD

**12** %

FUENTES DE INTERNET

**3** %

PUBLICACIONES

**4** %

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

**1**

[repositorio.uwiener.edu.pe](http://repositorio.uwiener.edu.pe)

Fuente de Internet

**10** %

**2**

[repositorio.unheval.edu.pe](http://repositorio.unheval.edu.pe)

Fuente de Internet

**1** %

**3**

[repositorio.uma.edu.pe](http://repositorio.uma.edu.pe)

Fuente de Internet

**1** %

**4**

[scielosp.org](http://scielosp.org)

Fuente de Internet

**1** %

Excluir citas  Activo

Excluir bibliografía  Activo

Excluir coincidencias  < 1%