

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS:

**Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado
de hojas del *Cynara scolymus* L. “alcachofa” en ratas albinas
con hiperglucemia inducida. Ayacucho 2023.**

Para optar el título profesional de:
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:
Bach. Gina Mirella ESPINOZA LEON

ASESOR:
Dr. Q.F. Edwin Carlos ENCISO ROCA

AYACUCHO - PERÚ

2025

A mis hijos Nahia, Santiago y familiares.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, por permitirme conocer sus áreas de trabajo y desarrollarme profesionalmente.

A mi querida Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por recibirme en sus aulas e instalaciones y por aportar en mi proceso de formación profesional.

A mi asesor Dr. Q.F. Enciso Roca, Edwin Carlos quién me proporcionó su apoyo incondicional en la elaboración de este trabajo de tesis, difundiendo con sabiduría sus conocimientos.

A los integrantes de mi familia, amistades y todas aquellas personas que fueron el pilar para la elaboración de esta investigación e hicieron posible que se desarrolle.

ÍNDICE GENERAL

| | Pág. |
|--|------|
| RESUMEN | xv |
| ABSTRACT | xvii |
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO II. DESARROLLO DE LA PERSPECTIVA TEÓRICA | 3 |
| 2.1. Marco Referencial | 3 |
| 2.1.1. Antecedentes Internacionales | 3 |
| 2.1.2. Antecedentes Nacionales | 7 |
| 2.2. Marco Teórico | 10 |
| 2.2.1. <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” | 10 |
| 2.2.2. Compuestos Fenólicos | 13 |
| 2.2.3. Compuestos Fenólicos y la Diabetes | 17 |
| 2.2.4. Plantas Medicinales con Actividad Hipoglicemiante | 18 |
| 2.2.5. Diabetes Mellitus (DM) | 19 |
| 2.2.6. Fármacos Hipoglicemiantes | 23 |
| 2.2.7. Métodos Experimentales para Estudiar la Hiperglicemia | 29 |
| 2.2.8. Método de Inducción por Aloxano | 31 |
| 2.2.9. Fundamento de la Técnica de Liofilización | 32 |
| 2.2.10. Marco Conceptual | 35 |
| CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS | 37 |
| 3.1. Alcance de la Investigación | 37 |
| 3.2. Diseño de la Investigación | 37 |
| 3.2.1. Enfoque | 37 |
| 3.2.2. Tipo | 37 |
| 3.2.3. Nivel | 37 |
| 3.3. Unidad de Análisis | 37 |
| 3.4. Población de Estudio | 37 |
| 3.5. Muestra | 37 |
| 3.6. Criterios de Selección | 38 |
| 3.6.1. Criterios de Inclusión | 38 |
| 3.6.2. Criterios de Exclusión | 38 |
| 3.7. Instrumentos de Recolección de Datos | 38 |

| | |
|---|----|
| 3.7.1. Recolección de la Muestra | 38 |
| 3.7.2. Secado de la Muestra | 38 |
| 3.7.3. Molienda | 38 |
| 3.7.4. Obtención del Extracto Hidroalcohólico | 38 |
| 3.7.5. Obtención del Extracto Liofilizado | 38 |
| 3.7.6. Ensayos Fitoquímicos | 39 |
| 3.7.7. Determinación del Efecto Hipoglicemiante | 39 |
| 3.8. Diseño Experimental | 40 |
| 3.9. Análisis de Datos | 41 |
| CAPÍTULO IV.RESULTADOS | 43 |
| CAPÍTULO V. DISCUSIÓN | 49 |
| CAPÍTULO VI.CONCLUSIONES | 53 |
| CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES | 55 |
| BIBLIOGRAFÍA | 57 |
| ANEXOS | 69 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1 Compuestos químicos presentes en <i>Cynara scolymus</i> L. | 12 |
| Tabla 2 Clasificación de los principales compuestos fenólicos de origen vegetal | 14 |
| Tabla 3 Plantas medicinales con actividad hipoglicemiantes | 18 |
| Tabla 4 Diseño de investigación | 39 |
| Table 5 Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. | 45 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|------|
| Figura 1 Estructura química de la glibenclamida | 25 |
| Figura 2 Estructura química de la insulina | 29 |
| Figura 3 Estructura química del aloxano | 32 |
| Figura 4 Mecanismo de liofilización | 34 |
| Figura 5 Esquema general de un sistema de liofilización | 34 |
| Figura 6 Niveles de glucosa en función del tiempo por efecto de los tratamientos | 46 |
| Figura 7 Porcentaje de la eficacia hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. | 47 |
| Figura 8 Área bajo la curva del efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. | 48 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | Pág. | |
|----------|---|----|
| Anexo 1 | Constancia de clasificación sistemática | 71 |
| Anexo 2 | Recolección, secado y molienda de la muestra | 72 |
| Anexo 3 | Diagrama de la extracción hidroalcohólica liofilizada | 73 |
| Anexo 4 | Procedimiento de la obtención del extracto hidroalcohólico y liofilizado | 74 |
| Anexo 5 | Resultados del ensayo fitoquímico del extracto hidroalcohólico liofilizado | 75 |
| Anexo 6 | Diagrama del procedimiento para determinar el efecto hipoglicemiante | 76 |
| Anexo 7 | Procedimiento para la determinación de los tratamientos | 77 |
| Anexo 8 | Procedimiento de aplicación del aloxano para la inducción de la hiperglicemia | 78 |
| Anexo 9 | Procedimiento de administración del extracto hidroalcohólico liofilizado | 79 |
| Anexo 10 | Niveles de glucosa promedio de los tratamientos según el tiempo. | 80 |
| Anexo 11 | Niveles de glucosa de los distintos tratamientos y el área bajo la curva (mg/dl x h). | 81 |
| Anexo 12 | Porcentaje de eficacia hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado. | 82 |
| Anexo 13 | Análisis de varianza del porcentaje de eficacia hipoglicemiante a las 6 horas. | 83 |
| Anexo 14 | Prueba de Dunnett del porcentaje de eficacia a las 6 horas. | 84 |
| Anexo 15 | Prueba de Dunnett del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales. | 85 |
| Anexo 16 | Análisis de varianza del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales. | 86 |
| Anexo 17 | Prueba de Tukey del área bajo de la curva de los diferentes grupos experimentales. | 87 |
| Anexo 18 | Prueba de Tukey del porcentaje de eficacia hipoglicemiante a las 6 horas. | 88 |
| Anexo 19 | Matriz de definición y operacionalización de variables | 89 |

RESUMEN

La diabetes mellitus se ha convertido en una epidemia de salud a nivel mundial debido a su pronunciado aumento en su incidencia. El propósito de este estudio fue determinar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. la muestra fue colectada en el distrito de Huanta (Huanta-Ayacucho). Se utilizaron 35 ratas albinas divididas en siete grupos de cinco: blanco, control, glibenclamida, insulina y extractos a 125, 250 y 500 mg/kg. Se realizó el tamizaje fitoquímico según el método propuesto por Miranda y Cuellar, se indujo hiperglicemia con aloxano a una dosis de 150 mg/kg por tres días y se hizo la medida de la glicemia con un glucómetro Accu-Chek Instan. Los resultados se expresaron como porcentaje de eficacia hipoglicemiante y área bajo la curva (AUC). El extracto hidroalcohólico liofilizado presentó metabolitos secundarios, tales como: fenoles, flavonoides, taninos, lactonas y/o cumarinas, triterpenos y/o esteroides; la dosis de 500 mg/kg muestra mejor porcentaje de eficacia (69,18%), estadísticamente similar a la glibenclamida (69,86%), asimismo, su AUC (954,2 mg/dl x h) fue también estadísticamente semejante a la glibenclamida (960,4 mg/dl x h). Se concluye, que el extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. presentó actividad hipoglicemiante en modelo animal ensayado.

Palabras clave: efecto hipoglicemiante, extracto hidroalcohólico liofilizado, *Cynara scolymus* L.

ABSTRACT

Diabetes mellitus has become a worldwide health epidemic due to its sharp increase in incidence. The purpose of this study was to determine the hypoglycemic effect of the lyophilized hydroalcoholic extract of the leaves of *Cynara scolymus* L. The sample was collected in the Huanta district (Huanta-Ayacucho). Thirty-five albino rats were divided into seven groups of five: blank, control, glibenclamide, insulin and extracts at 125, 250 and 500 mg/kg. Phytochemical screening was performed according to the method proposed by Miranda and Cuellar. Hyperglycemia was induced with alloxan at a dose of 150 mg/kg for three days and blood glucose was measured with an Accu-Chek Instan glucometer. The results were expressed as percentage of hypoglycemic efficacy and area under the curve (AUC). The lyophilized hydroalcoholic extract presented phenols, flavonoids, tannins, lactones and/or coumarins, triterpenes and/or steroids; the dose of 500 mg/kg shows a better percentage of efficacy (69.18%), statistically similar to glibenclamide (69.86%), also, its AUC (954.2 mg/dl x h) was also statistically similar to glibenclamide (960.4 mg/dl x h). It is concluded that the lyophilized hydroalcoholic extract of the leaves of *Cynara scolymus* L. presented hypoglycemic activity in the animal model tested.

Keywords: hypoglycemic effect, lyophilized hydroalcoholic extract, *Cynara scolymus* L.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La alcachofa (*Cynara scolymus* L.) es una planta herbácea de la familia de las asteráceas, originaria del norte de África o Egipto, Carlos Linneo fue el encargado de describir el género cynara en 1753, publicándolo así en el libro *Species Plantarum*. Existen pruebas de que fue admirada en la edad media, apareciendo en el siglo XV, en Nápoles, al norte de Venecia y Florencia. Es cultivada para cosechar las cabezuelas comestibles hasta la actualidad. Este vegetal fue adoptado por Francia, después por Inglaterra donde alcanzó popularidad. En los Estados Unidos fue nombrada por primera vez en 1806 en los “catálogos del jardinero” de Macmahow (Quispe & Quispe, 2019).

En la alcachofa se reporta la presencia de: polifenoles, flavonoides, antocianinas, compuestos fenólicos, inulina, cumarinas, terpenos, fibra dietética, enzimas, polisacáridos, minerales y vitaminas, por lo cual, se emplea incluso en la industria alimentaria, medicina y biocombustibles. Muchos estudios han demostrado que sus hojas tienen un efecto hipoglicemiante e hipocolesterolemiante (Feiden et al., 2023).

Las plantas medicinales son consideradas como otras opciones para tratar diversas patologías entre ellos las condiciones de hiperglicemia, son de gran interés para la población, por englobar propiedades farmacológicas valiosas en distintas partes de la planta, muchas de estas, han denotado un alto grado de efecto hipoglicemiante, entre ellas ubicamos a la alcachofa donde el extracto de la misma, evidencia un efecto hipoglicemiante al actuar en las células, estimulando la secreción de insulina recuperando su efectividad (Jiang et al., 2013).

La diabetes, una patología que ha ido en ascenso hasta la actualidad a nivel mundial, generada por la ingesta de alimentos procesados por la sociedad y diversos factores que provocan el aumento de los niveles de glucosa en la sangre, alterando así las funciones de distintos órganos en el cuerpo. La tasa de prevalencia actual es muy elevada ubicándose así, como una de las principales enfermedades que causa la muerte y la discapacidad a nivel mundial (Ong et al., 2023).

Por lo tanto, la presente investigación nos permite evidenciar de manera científica, la determinación del efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado (EHL) de *Cynara scolymus* L. Este trabajo, es el producto de una labor estructurada y rigurosa en cada una de sus fases de ejecución, resaltando que la técnica de liofilización del extracto de hojas contribuirá a promover su comercialización, al poseer propiedades alimenticias y farmacológicas. Por lo que se planteó los siguientes objetivos:

Objetivo General

Determinar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* “alcachofa” en ratas con hiperglucemia inducida.

Objetivos Específicos

- Determinar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa”.
- Determinar el porcentaje de eficacia hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” en ratas albinas con hiperglicemia inducida.
- Comparar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa” con la glibenclamida e insulina

CAPÍTULO II. DESARROLLO DE LA PERSPECTIVA TEÓRICA

2.1. Marco Referencial

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Ahmen et al. (2023), desarrollaron un estudio con la finalidad de evidenciar el “efecto antidiabético, histológico y ultraestructurales de los extractos hidroalcohólicos de hojas y cabezuelas de *Cynara scolymus* en ratas diabéticas inducidas con nicotinamida/estreptozotocina”, que fueron inducidos vía inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) a una dosis de 60 mg/kg seguido de nicotinamida (NA) (60 mg/kg de peso corporal) después de 15 minutos. Las ratas fueron divididas en cuatro grupos: grupo 1 (control negativo), grupo 2 (control diabético), grupo 3 (ratas diabéticas suplementadas con 100 mg/kg/día del extracto de hojas) y grupo 4 (ratas diabéticas suplementadas con 100 mg/kg/día del extracto de cabezuela floral), los tratamientos se administraron por 28 días. Luego se observaron una mejoría significativa del contenido de glicógeno hepático, fosforilasa del glicógeno, actividad de la glucosa-6-fosfatasa, niveles séricos de la fructosamina, perfil lipídico, actividades de las transaminasas, así como, la insulina sérica y los niveles del péptico C (proinsulina). Concluyeron que tanto las hojas como las cabezuelas florales pueden tener efecto antidiabético, mejorar la función hepática y su integridad estructural.

Nair et al. (2022), realizaron una investigación con la finalidad de estudiar si “el ácido cinámico es beneficioso para la miocardiopatía diabética por sus propiedades cardioprotectoras, antiinflamatorias, antidislipidémicas y antidiabéticas”, donde, los problemas de salud relacionados con la diabetes aumentan día a día en público, y la miocardiopatía diabética (MCD) es un problema grave entre ellos. No existe una estrategia apropiada para controlar y manejar la MCD, por lo tanto, ellos proponen un enfoque basado en nutracéuticos para proteger el corazón de la MCD, el efecto beneficioso del ácido cinámico (CiA) fue evaluado en modelo experimental de diabetes, para el cuál se alimentaron ratas Wistar machos con una dieta rica en grasas y fructuosa por seis meses, con una dosis simple de STZ 25 mg/kg, mientras que la metformina se administró como control. Las ratas diabéticas mostraron resistencia a la insulina, daño miocárdico y un incremento significativo en el colesterol total, triglicéridos y LDL. El

desarrollo de la MCD fue evidente por el incremento del índice de masa cardiaca y LDH. La histopatología reveló inflamación y necrosis en el corazón de las ratas diabéticas, confirmando la MCD. La administración oral de CiA (5 y 10 mg/kg de peso corporal), evitó el desarrollo de la MCD por sus propiedades cardioprotectoras, antiinflamatorias, potencial antidislipidémico y antidiabético. De forma similar, la metformina (50 mg/kg de peso corporal) también ha mostrado protección contra la MCD. De esa forma concluyeron que el CiA es beneficioso frente a la MCD y recomendaron más estudios preclínicos y clínicos más detallados para desarrollar un nutracéutico conteniendo CiA para el tratamiento de la MCD.

Benkhoud et al. (2021), desarrollaron un estudio con la finalidad de evidenciar las “actividades antioxidantes, antidiabéticas y antihiperlipidémicas de chips a base de harina de trigo, incorporadas con aceite de pescado rico en omega 3 y polvo de alcachofa”. Con un modelo experimental diabético en ratones, a los cuales, se indujo hiperglicemia con aloxano intraperitoneal a una dosis de 160 mg/kg. Las ratas fueron divididas en cuatro grupos: grupo 1 (control no diabético con dieta basal), grupo 2 (ratones diabéticos con dieta basal), grupo 3 (ratones diabéticos que recibieron chips a base de cereales 150 mg/kg) y grupo 4 (ratones no diabéticos que recibieron chips enriquecidos a base de cereales 150 mg/kg), los tratamientos se administraron por 10 días, luego se midió la glucosa con el glucómetro Accu-Chek. Estimándose los parámetros bioquímicos séricos incluyendo glucemia, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (ALP), etc. De modo que, concluyeron que el consumo de chips de harina de trigo enriquecida restaura la normoglucemia y mejora eficazmente las funciones hepáticas (disminución de las actividades de AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina) y renal (disminución del contenido de urea y creatinina). También mejora la actividad de las enzimas antioxidantes y previene la peroxidación lipídica, lo que sugiere la presencia de antioxidantes potentes en los chips consumidos, por lo tanto, sugieren que los chips de harina de trigo enriquecidos poseen actividades antidiabéticas y antioxidantes.

Pinkay et al., (2021), desarrollaron un estudio sobre la “tintura de cardo mariano (*Silybum marianum*) y alcachofa (*Cynara scolymus*) para el tratamiento de hígado graso no alcohólico”, el objetivo de esta investigación fue evaluar la eficacia del tratamiento con cardo mariano (extracción de la silimarina 25 gotas tres veces al día diluidas en agua, la ingesta recomendada corresponde a una dosis diaria de 280 mg de

semillas orgánicas) y alcachofa (1 cucharada de hojas secas en 150 ml de agua caliente) fue consumida antes de los alimentos divididos en dos tomas por día) y las cápsulas de alcachofa (La dosis diaria recomendada varía entre 600 y 1,500 mg, distribuida en dos o tres tomas antes de las comidas principales.), en pacientes de 20 a 60 años con hígado graso no alcohólico en la ciudad de Jipijapa. Analizaron el impacto de estos compuestos naturales en la función hepática, la tolerancia al producto, efectos secundarios y los cambios en los niveles de enzimas hepáticas como la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) antes y después del tratamiento. El estudio se basó en datos de historias clínicas, incluyendo antecedentes, sintomatología y análisis de laboratorio. Además del tratamiento herbal, se promovió un cambio en el estilo de vida mediante una dieta balanceada y actividad física diaria para potenciar los efectos terapéuticos. Se entregaron tinturas de cardo mariano y alcachofa a los pacientes y se realizó un seguimiento para evaluar su evolución. Los resultados indicaron una reducción significativa en las enzimas hepáticas, con una disminución promedio del 35.3% en ALT (TGP) y del 20.8% en AST (TGO), lo que sugiere mejoras en la salud hepática. Además, el 80% de los pacientes reportó una disminución de síntomas como fatiga, ardor, dolor abdominal e hinchazón, lo que mejoró su bienestar general. Para evaluar la significancia estadística del tratamiento en los valores de ALT, AST y glicemia, se aplicó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Concluyeron que, hallazgos respaldan el uso de cardo mariano y alcachofa como una alternativa terapéutica eficaz y no invasiva para el tratamiento complementario del hígado graso no alcohólico, destacando su potencial en la reducción de inflamación y mejora de la función hepática.

Kuczmánová (2016), desarrolló un estudio sobre las “Infusiones en agua de *Agrimonia eupatoria* L (AE). y *Cynara cardunculus* L (CC): comparación de sus efectos antidiabéticos”, el objetivo de esta investigación fue evaluar la posible actividad antidiabética determinando el efecto inhibitorio de la α -glucosidasa y los niveles de glucosa sérica, en modelo experimental de diabetes en ratas, a los cuales, se les administró una dosis única de STZ a una dosis de 60 mg/kg de peso corporal), las ratas fueron divididas en cuatro grupos: grupo 1 (control), grupo 2 (no tratados), grupo 3 (diabéticos tratados con AE), grupo 4 (diabéticos tratados con CC) y como control, las infusiones de agua a una dosis de 200 mg/L, durante un período de cinco semanas, se controlaron los cambios en la glucosa en sangre y el peso corporal, esto en el experimento *in vivo* y para el *in vitro* las infusiones de agua se liofilizaron ($-53\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,043

Pa), según las instrucciones del fabricante (SCANVAC CoolSafe™). Luego, las ratas se sacrificaron y se sometieron a la evaluación de los cambios en la reactividad de las aortas y la medición de la actividad de la butirilcolinesterasa. De ese modo concluyeron que ambos extractos ejercen varias actividades antidiabéticas. AE se caracterizó principalmente por presentar procianidinas, glicósidos de flavonol y CC presentó derivados del ácido clorogénico. En general AE y CC demostraron buenos efectos antiglicosidasa, antiglicación y antihiperghlicémicos. Además, los experimentos en aortas aisladas mostraron una mejora de las funciones dilatadoras vasculares en animales diabéticos. Sin embargo, una mayor actividad antioxidante de AE indica su mejor potencial clínico en la prevención y/o terapia adyuvante del desarrollo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la diabetes y enfermedades asociadas al estrés oxidativo.

Fantini et al. (2010), desarrollaron un estudio con la finalidad de evidenciar el “efecto reductor de la glicemia del extracto de *Cynara scolymus* L. en ratas normales y obesas”, en modelo experimental con diabetes ratas Wistar no seleccionadas y ratas Zucker genéticamente obesas (cabe destacar que presentan hiperghlicemia en ayunas, modelo animal de prediabetes), como control, se empleó el extracto purificado de cabezas florales de *C. scolymus* (0, 500, 1000 y 1500 mg/kg por vía intragástrica, durante 30 minutos), luego recibieron 8 mg/kg de alimento en bolitas, esta cantidad fue seleccionada a través de experimentos preliminares, demostrándose así, que los animales consumieron toda esa cantidad en menos de 60 minutos. La glicemia se determinó a las 0”, 60”, 120” y 360” minutos después de la presentación del alimento, luego se extrajo una pequeña muestra de sangre (0,05 ml) de la punta de la cola de cada rata y se analizó enzimáticamente con el analizador Analox GL5 (sistema autónomo ultrarrápido para el análisis de diversas sustancias químicas y otros fluidos). Donde se registró que a los 60 y 120 minutos el promedio de glicemia fue aproximadamente 130mg/dl y a los 360 minutos la glicemia se acercó a los niveles basales. De tal modo concluyeron que la administración aguda del extracto de *C. scolymus*, redujo eficazmente el aumento posprandial de la glicemia, presentando actividad hipoglicemiante.

Cassiana (2007), en su estudio realizado en la Universidad Autónoma de San Luis de Potosí (México) sobre el “Efecto hipoglicemiante de *Opuntia joconostle* Web”, con el objetivo de verificar el efecto hipoglicemiante atribuido tradicionalmente a los frutos, cladodios y la mezcla de ambos, en modelo experimental de ratas Wistar machos

diabéticos, inducida con STZ (40 mg/kg de peso corporal) vía intraperitoneal, divididas en grupos de seis ratas diabéticas y seis ratas sanas, fueron tratadas con agua o mesocarpio, cladodio o una mezcla 50:50 de ambos, la dosis, definida a través de un screening fitoquímico, fue de 100 mg/kg de peso corporal del extracto acuoso liofilizado, administrado por vía oral mediante una cánula esofágica durante 12 semanas. Tres días después, se colectaron muestras de sangre de la vena caudal, y se evaluó su estado de glicemia con un glucómetro portátil. En el otro ensayo exploratorio: se utilizaron 24 ratas con las características descritas previamente, 12 con diabetes inducida con STZ y 12 ratas sanas. Donde, a tres ratas sanas y tres diabéticas se les administró un tipo de suplemento resultante de combinar materiales y dosis: materiales, fruto, cladodio y combinación equitativa de fruto y cladodio; dosis, 100, 200 y 300mg de extracto liofilizado por kilogramo de peso corporal, además de agua que fue utilizada como vehículo. Posteriormente, se les midió la concentración de glucosa sanguínea cada 30 minutos durante tres horas. Las variables evaluadas en intervalos semanales fueron: niveles de colesterol en sangre, lipoproteínas de alta densidad (HDL), glucosa y triglicéridos. Donde, se observó una reducción en la concentración de glucosa en ratas sanas y diabéticas tratadas con los tres suplementos de *O. joconostle*, de este modo, concluyó que los tres suplementos de *O. joconostle* fueron eficientes en la reducción de la concentración de glucosa sérica, triglicéridos, así como en la HbA1c. Sin embargo, el fruto presentó mayor efecto en la hiperglicemia e hiperlipidemia.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Oliveira (2023), en su estudio realizado en la Universidad del Amazonas, sobre el “Efecto hipoglicemiante del extracto de hojas secas de *Myrcia multiflora*”, con el objetivo de determinar el efecto del extracto seco obtenido de la infusión de hojas secas de la planta sobre los niveles de glucosa en sangre, en un modelo experimental de diabetes en ratones machos, donde, se les administró STZ (150 mg/kg vía intraperitoneal). Los animales se dividieron en dos grupos: control (sanos y diabéticos sin tratamiento) y tres grupos de muestra que recibieron el extracto (25 a 50 mg/kg) y acarbosa (200 mg/kg) como control, por sonda una vez al día durante 28 días, se midió con un glucómetro portátil al séptimo día de tratamiento y se observó una reducción del 74,7% en los niveles de glucosa tratados con *M. multiflora* (50 mg/kg), donde mantuvo su efectividad desde el inicio hasta el final, su efecto hipoglicemiante. De este modo, concluyó que los hallazgos demostraron el potencial que tuvo el extracto al inhibir la enzima α -glucosidasa, y actuar de manera similar al control positivo acarbosa. Por otro

lado, el extracto seco tuvo el potencial de ser un coadyuvante para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Vargas-Tineo (2020), en su investigación sobre el “Efecto hipoglicemiante de *Moringa oleifera* (MO) (moringa) comparado con *Smallanthus Sonchifolius* (SS) (yacón)”, el objetivo de su estudio fue comparar el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de MO y SS, en modelo experimental de diabetes de *Rattus norvegicus* machos, donde, se les administró aloxano intraperitoneal (130 mg/kg peso corporal), las ratas fueron divididos en seis grupos: grupo 1 (control sin tratamiento), grupo 2 (metformina 14 mg/kg peso corporal), grupo 3 (extracto MO 200 mg/kg vía oral) y grupo 4 (extracto de SS 140 mg/kg vía oral) durante 15 días. Después se recolectó las medidas correspondientes de glucosa empleando el glucómetro electrónico Accu-Chek® Instant (Roche). Donde, los resultados mostraron una reducción de la glicemia en los tratamientos: MO, SS y metformina con un AUC, de 313mg/dl, 281,5mg/dl y 415mg/dL, respectivamente. En cuanto a la comparación de la glicemia en los grupos tratados y control, se observó que a las 24 horas y cuatro días de tratamiento no hubo diferencia; mientras que al octavo y décimo quinto día los grupos tratados tuvieron menor glicemia respecto al control, pero similares entre ellos. De este modo, concluyó que el extracto acuoso de SS, MO y la metformina; presentaron similar efecto hipoglicemiante en ratas de experimentación con diabetes inducida.

Gonzales et al. (2021), en su estudio con la finalidad de evidenciar el “efecto hipoglicemiante de las hojas y flores de *Geranium ayavacense* L. “pasuchaca”, en modelo experimental con diabetes en *Rattus rattus* var. Albinus, donde, se les administró glucosa (2 g/kg de peso corporal), vía orogástrica, las ratas fueron divididas en cuatro grupos: grupo 1 (suero fisiológico), grupo 2 (glucosa), grupo 3 (glucosa + extracto de pasuchaca 400 mg/kg peso corporal) y grupo 4 (glucosa + glibenclamida 5 mg/kg peso corporal), se valoró la glicemia a los 0”, 30”, 60”, 90” y 120 minutos empleando el glucómetro electrónico Accu-Chek. Resultando diferencias significativas de los promedios de glicemia entre los lotes analizados y que fueron verificados por ANOVA ($p < 0,05$). De este modo, concluyeron que la dosis de 400 mg/kg de la infusión de *G. ayavacense* L. “pasuchaca” redujo los niveles de glucosa en sangre, presentando efecto hipoglicemiante.

Ugaz (2018), en su estudio realizado en el Centro de Medicina Complementaria - Trujillo, con la finalidad de evidenciar el “efecto hipoglicemiante del *Geranium ayavacense* “pasuchaca” en diabetes mellitus 2”, dónde, se empleó un diseño cuasi

experimental con pre y postprueba, en el cual, fueron incluidos 62 pacientes divididos en dos grupos: 31 casos y 31 testigos. Se utilizó en ellos la infusión más metformina y metformina sola respectivamente y se evaluó los niveles de glicemia en dos tiempos, una basal y un control, por un período de 15 días. Observaron que en el grupo de la infusión más metformina, disminuyó significativamente la glicemia post tratamiento, comparado con el grupo de metformina. El grupo de la infusión más metformina, disminuyó su glicemia en $42,26 \pm 18,2$ mg/dL, mientras que, el de metformina disminuyó en $29,9 \pm 16,2$ mg/dL, respectivamente. De este modo, concluyó que los valores de glicemia disminuyeron en un 25,03% con respecto a los valores basales, demostrando que si hay eficacia en el tratamiento hipoglicemiante con la infusión y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Rivera (2018), en su investigación con la finalidad de determinar el “efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”, con un modelo experimental de diabetes en ratas machos, a los cuales, se les administró aloxano (130 mg/kg peso corporal intraperitoneal), las ratas fueron divididas en siete grupos: grupo 1 (blanco), grupo 2 (control), grupo 3 (glibenclamida 5 mg/kg), grupo 4 (insulina 4UI/kg), grupo 5, 6 y 7 (compuestos fenólicos de 100, 200 y 400 mg/kg). Se realizaron las mediciones de glicemia a las 0, 2, 4, 8 y 12 horas, empleando el glucómetro digital Accu-Chek Active. Donde, las concentraciones que produjeron mayor efecto hipoglicemiante fueron de 200 y 400 mg/kg, con un área bajo la curva (AUC) de $226,6 \pm 17$ y $224,7 \pm 7$; siendo similar a la glibenclamida con un AUC de $257,4 \pm 12$; respectivamente, presentando que los tratamientos tienen diferencias significativas evidenciadas por la prueba de ANOVA, y al aplicar la prueba complementaria de Tukey, hallaron que la glibenclamida y los compuestos fenólicos a 100 mg/kg son semejantes, de la misma forma, los tratamientos de 200 y 400 mg/kg, denotaron una respuesta idéntica. De este modo, concluyó que los compuestos fenólicos aislados de rizomas de *Z. officinale* Roscoe poseen efecto hipoglicemiante.

Enciso (2016), realizó un estudio con la finalidad de determinar la “actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de *Odontoglossum bicolor* Lindl. “sacapa”, en modelo experimental de diabetes en ratas, a quienes, se les administró aloxano (130mg/kg intraperitoneal), las ratas fueron divididos en seis grupos: grupo 1 (blanco), grupo 2 (control), grupo 3 (glibenclamida 5 mg/kg), grupo 4, 5 y 6 (los extractos a 200, 400, 800 mg/kg). Los niveles de glucosa en sangre fueron medidos a las 0, 2, 4, 6, 8 y

24 horas con un glucómetro portátil, y la actividad hipoglicemiante se evaluó por el método del área bajo la curva (ABC) de los diferentes tratamientos. Donde, el extracto de 400mg/kg presentó un ABC de 388,2% y un 48,9% de eficacia hipoglicemiante y la glibenclamida presentó un ABC 330,1% y un 40,3% de eficacia hipoglicemiante por ello ambos son estadísticamente similares. De modo, que llegó a la conclusión de que los pseudobulbos de *Odontoglossum bicolor* L. “sacapa”, posee actividad hipoglicemiante.

Talavera (2015), realizó un estudio con la finalidad de determinar la “actividad hipoglicemiante de los flavonoides aislados del fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, en modelo experimental de diabetes en ratas Holtzman machos, donde, se les administró aloxano (150 mg/kg) intraperitoneal, las ratas fueron divididas en seis grupos: grupo 1 (blanco), grupo 2 (solución salina fisiológica), grupo 3, 4 y 5 (flavonoides aislados de 1; 2,5 y 5 mg/kg vía oral) y grupo 6 (glibenclamida 5 mg/kg orogástrica). Los niveles de glucosa se midieron con glucómetro digital Accu-Chek desde las 0, 1, 2, 3, 4 y 5 horas. Donde, el tratamiento con flavonoide 2,5 mg/kg presentó un área bajo la curva (AUC) de 1218 mg/dl y un 70,8% de eficacia hipoglicemiante, en comparación con la glibenclamida con un AUC de 1061 mg/dl y un 65,8% de eficacia hipoglicemiante demostrándose una diferencia estadísticamente significativas en los tratamientos. De este modo, concluyó que los flavonoides aislados del fruto de *P. peruviana* L. “aguaymanto” tienen actividad hipoglicemiante.

2.2. Marco Teórico

2.2.1. *Cynara scolymus* L. “alcachofa”

2.2.1.1. Clasificación Taxonómica

| | |
|----------------------|---------------------------|
| División | MAGNOLIOPHYTA |
| Clase | MAGNOLIÓPSIDA |
| Orden | ASTERALES |
| Familia | ASTERACEAE |
| Género | <i>Cynara</i> |
| Especie | <i>Cynara scolymus</i> L. |
| Nombre vulgar | “alcachofa” |

Fuente: constancia emitida por la Bióloga Laura Aucasime Medina, especialista en taxonomía y sistemática de plantas (Anexo 01).

Sinónimos

- *Cynara communis* Lam.
- *Cynara esculenta* Salisb.
- *Cynara hortensis* Mill.
- *Cynara cardunculus* var. *scolymus* (L.) Fiori

Nombres vernaculares

Alcachofera, alcaucil, cardo de castilla, alcacil (Fonnegra & Jiménez, 2009; Trópicos 2025).

2.2.1.2. Descripción Botánica

Planta herbácea que puede alcanzar aproximadamente 1,80 metros de altura. El capítulo floral tiene forma de globo, con brácteas externas de color verde y violeta que crecen hasta tres pies de largo y mueren cada año después de formarse las flores. El receptáculo floral, la base de sus brácteas y los tallos florales. Numerosas flores de color azul violáceo se disponen en el centro del capítulo. La planta adulta muestra raíces leñosas o subleñosas, raíces fibrosas y raíces capilares. Las raíces nacen de la radícula del embrión, en la producción por semilla; en la reproducción asexual, las raíces adventicias nacen de los hijuelos de los órganos utilizados para la propagación y la parte comestible incluye el receptáculo y las brácteas internas (Jana & Gabriel, 2018; Di Napoli et al., 2024; Sharma, P. et al., 2021).

2.2.1.3. Antecedentes Históricos y Descripción Geográfica

Su origen se remonta a una amplia zona que se extiende desde Asia Menor y el norte de África, formó parte de la cuenca del Mediterráneo incluyendo además a las islas Canarias, Egeas y el Sur de Turquía y Siria, lugares donde aún crecen las subespecies primitivas que se consumían en 2000 a 2500 años a.C. Fueron los griegos, romanos quienes cultivaron y valoraron, adaptando medidas de conservación en miel o vinagre para ser consumido durante el año. Los árabes introdujeron a España donde adquirió el nombre de Al Kharshuf. Mientras existió el Imperio Romano hasta el siglo XV se cultivó la alcachofa, los monjes dentro de los monasterios cristianos mejoraron y escogieron este vegetal. En el año 1466 la familia italiana Strozzi lo traslado de Florencia a Nápoles, en donde la nombraron Carciofi, extendiéndose su cultivo hasta Sicilia, Cerdeña, etc. En el siglo XVI fue introducida de Toscana a Francia. Con la salida de los franceses a Estados Unidos, se cultivó la variedad Creole en el estado de Louisiana. Alrededor de 1880 italianos que salieron de su país la llevaron a California,

en 1922 la familia Del Chiaro, inició con la siembra de alcachofa Castrovilla que en la actualidad es conocida como la “Capital Mundial de la Alcachofa”. La segunda emigración italiana provocada por la primera guerra mundial la traslado al Perú y Argentina, comenzando el cultivo en Concepción, Junín (Berrocal et al., 2016).

La alcachofa posee muchas expectativas de exportación en el Perú, principalmente en la costa y la sierra, con mayor cultivo en los valles interandinos, en altitud que van desde 2500 msnm para su desarrollo, el Ministerio de Agricultura, entre otras instituciones privadas promueven el cultivo con buenos resultados, sobre todo en el valle del Mantaro, también se expandió en otras zonas del Perú (Cajamarca, Trujillo, Cusco, Puno, Arequipa, etc). Las variedades cultivadas en nuestro país son la criolla (con espinas), green globe y Lorca (sin espinas)(Quispe & Quispe, 2019).

2.2.1.4. Composición Química de las Hojas

Según Pagano et al. (2016), la alcachofa es rica en compuestos y contiene derivados del ácido cinámico, flavonoides, otros compuestos fenólicos, heterósidos de luteolina, sesquiterpenos, triterpenos y taninos (Tabla 1).

Tabla 1

Compuestos químicos presentes en Cynara scolymus L.

| Grupo | Compuestos químicos | Referencia |
|-------------------------------------|---|---|
| Derivados del ácido cinámico | Ácido o,m,p-hidroxicinámico, ácido o,m,p- metoxicinámico. Ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido cafeico. cinarina, neochlorogénico | (Adisakwattana, 2017; Banarase & Aurora, 2018) |
| Flavonoides | Antocianinas | (Ahmiane, 2016) |
| Compuestos fenólicos | Ácidos clorogénicos, Apigenina, luteolina y ácidos cafeoilquínicos. | (Ahmiane, 2016; Hernández, 2024; Masala et al., 2024; Rejeb et al., 2020) |
| Heterósidos de luteolina | Escolimósido, cinarotriósido y rutina. | (Ahmiane, 2016; Masala et al., 2024) |
| Sesquiterpenos | Cariofileno, beta-selineno. | (Nassar et al., 2013) |
| Triterpenos | Pseudotexasterol. | (Rolnik & Olas, 2021) |
| Taninos | Inulina | (Pagano et al., 2016) |

2.2.1.5. Propiedades y Usos Medicinales

La alcachofa universalmente reconocida por contener compuestos polifenólicos principalmente ácido cafeoilquínico e inulina, componentes empleados como prebióticos, efectos antioxidantes, coleréticos, hepatoprotectores, potenciadores de la bilis, regulador del metabolismo de lípidos, empleado como reductor glicémico e insulínico postprandial, inhibir la expresión de los factores inflamatorios, reducir el riesgo de cáncer de colon, mejorar la absorción de minerales, mejorar el estreñimiento y aliviar la depresión (Feiden et al., 2023; Sharma, P. et al., 2021).

2.2.2. Compuestos Fenólicos

Son ácidos carboxílicos aromáticos que constituyen un grupo sustancial e importante de fenilpropanoides producidos por las plantas como metabolitos secundarios, con diferentes estructuras químicas y actividad, estos se biosintetizan por medio de rutas a partir del ácido shikímico y del acetato – malonato. Estos compuestos derivan del fenol, un anillo aromático con un grupo hidroxilo, conformando diversos grupos, desde compuestos más sencillos (los ácidos fenólicos) hasta polímeros de estructuras complejas (taninos condensados) y la lignina (Valverde et al., 2000; Gutiérrez-Grijalva et al., 2016).

2.2.2.1. Clasificación de los Compuestos Fenólicos

Se agrupan en función del número de anillos fenólicos que contienen y de los radicales que los unen. Estas se subdividen en ácido hidroxibenzoico que contienen 7 átomos de carbono, y ácido hidroxicinámico, que contiene 9 átomos de carbono (Deka et al., 2022; Gutiérrez-Grijalva et al., 2016).

La clasificación que tienen se da de acuerdo a su estructura química básica (tabla 2).

a. Derivados del ácido hidroxibenzoico

Ácido gálico, vinílico, etc. (Hernández, 2024).

b. Derivados del ácido hidroxicinámico

Ácidos o – cumárico, p – cumárico, cafeico y ferúlico). (Hernández, 2024)

c. Flavonoides

Son la clase de polifenoles más prevalente y estudiada, ya que, existen 4000 variedades diferentes y se encuentran principalmente en plantas medicinales, verduras, frutos secos, semillas, tallos, flores y té. Son de bajo peso molecular y tienen un esqueleto difenilpirano (C6-C3-C6), formado por dos anillos fenilo (A y B) unidos por un anillo C de pirano heterocíclico, esta clase de metabolitos activos se dividen en seis subclases, según el grado de oxidación del heterociclo central, donde se incluyen a los

flavonoles, flavonas, flavanonas, flavanololes, isoflavonoides, catequinas, calconas, dihidrocalcona, antocianidinas, leucoantocianidinas, flavandio, proantocianidinas o taninos condensados (taninos no hidrolizables). Están también flavonas (Apigenina, luteolina, diosmetina), flavonoles (quercetina, mirecitina, kampferol), estas sustancias evitan que los tejidos de capas inferiores de las plantas se oxiden (Tabla 2) (Acosta, 2019; Banarase & Aurora, 2018; Negrão & Faria, 2009); Deka et al., 2022).

Tabla 2

Clasificación de los principales compuestos fenólicos de origen vegetal

| Compuesto fenólico | Nombre | Fuente | Mecanismo de Acción hipoglicemiante | Referencia |
|---------------------------|-------------------|----------------------------|---|---------------------------------------|
| Ácidos fenólicos | Ácido clorogénico | Café, té | Activan la proteína quinasa dependiente del AMP, inhibe la alfa glucosidasa. ↑ la captacion de glucosa. | Deka et al., 2022; Nunes et al., 2025 |
| | Ácido elágico | Granadas y uvas | ↑ señalizacion de glucosa ↑ transporte de glucosa | Deka et al., 2022; Nunes et al., 2025 |
| | Ácido cafeíco | Café, té | ↑ Actividad de la glucoquinasa ↓ glucosa-6-fosfatasa | Deka et al., 2022; Nunes et al., 2025 |
| | Ácido gálico | Granadas, corteza de roble | ↑ absorción de glucosa ↑ fosfatidilinositol-3 quinasa, proteína quinasa B | Deka et al., 2022; Nunes et al., 2025 |
| Flavonoides | Quercetina | Hinojo, té | ↑ glucogeno sintasa | Deka et al., 2022 |
| | Genisteína | Comida de soja | ↑ señalizacion del AMPc ↑ proteína quinasa A | Deka et al., 2022 |
| | Kaempferol | Espinaca, eneldo | ↓ apoptosis ↓ caspasa-3 | Deka et al., 2022 |
| | Luteolina | Apio, broccoli | ↑ vía NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las celulas B activadas). | Deka et al., 2022 |
| | Crisina | Propóleo, miel | ↑ vías PPAR α (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) y MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos) ↓ TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) | Deka et al., 2022 |

Tabla 2*Continuación...*

| Compuesto fenólico | Nombre | Fuente | Mecanismo de Acción hipoglicemiante | Referencia |
|----------------------------|------------------|--|---|--|
| Flavonoides | Rutina | Uvas, limones | Inhibe la α -glucosidasa y la α -amilasa \uparrow Actividad de la hexoquinasa \downarrow Disminuye la G6Pasa, PEPCK, glucógeno fosforilasa | Deka et al., 2022 |
| Estilbenos | Resveratrol | Uvas, vino tinto | Activación de AMPK, SIRT1, inhibición de (PTP) 1B | Deka et al., 2022 |
| | Matairesinol | Ajonjolí, café, soya, Rhizopus oligosporus | Promueven la captación de la glucosa en los adipocitos 3T3 – L1 a través de un mecanismo dependiente del transportador de glucosa Glut4/Akt.n. (proteína quinasa B) | Woodfin et al, 2025 |
| Taninos condensados | Proantocianidina | Uvas, moras, fresas, nueces, anacardos, avellanas, mangos y té | \downarrow la ROS e Inhiben el óxido nítrico. | Das et al. 2020 Melo et al, 2023 Pitocco et al, 2010 |

2.2.2.2. Función Biológica de los Compuestos Fenólicos

Son los encargados de mantener la vitalidad de las plantas frente a las amenazas del ecosistema (proantocianidinas), soporte mecánico (lignina), proveen color a las hojas, frutas, flores (antocianinas) atrayentes de polinizadores, disuasivos alimenticios (siendo venenosas o de riesgo), algunos polifenoles desempeñan actividades como protección del daño por UV – B y efectos alelopáticos, contra el estrés. En el ámbito farmacéutico algunos polifenoles específicos se relacionan con la prevención y protección al padecimiento de ciertas enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus de tipo 2, algunos tipos de cáncer, poseen propiedades antimicrobianas, antimicóticas, efectos dilatadores de vasos sanguíneos, antilipémicos, anti aterogénicos, antitrombótico, antiinflamatorios, anti apoptótico, de protección solar, quelan metales tóxicos pesados y tienen propiedades antioxidantes ante los radicales libres que se

generan durante la fotosíntesis (Acosta, 2019; Murcia et al., 2017; Negrão & Faria, 2009; Nunes et al., 2025).

El potencial bioactivo de estos compuestos ha despertado gran interés en los sectores farmacéuticos y alimentario, ofreciendo oportunidades para su uso en alimentos funcionales, suplementos dietéticos, medicamentos naturales y aditivos. Entre estos, los ácidos fenólicos han mostrado un potencial prometedor para modular los factores de riesgos asociados con el síndrome metabólico (SM), una afección que abarca la hipertensión, dislipidemia, hiperglicemia y la obesidad abdominal, ya que contribuyen significativamente a las enfermedades cardiovasculares. Dada la carga mundial del SM y la necesidad de nuevas estrategias preventivas, numerosos estudios han investigado la bioactividad de los ácidos fenólicos y su actividad biológica en relación con los factores de riesgo relacionados al SM (Banarase & Aurora, 2018; Nollet & Gutierrez, 2018). las funciones que presentan en las células vegetales son muy importantes, porque actúan como metabolitos esenciales para el crecimiento, reproducción y como agentes protectores frente a la acción de patógenos, siendo secretados como mecanismo de defensa (Nollet & Gutiérrez, 2018; Deka et al., 2022).

Aplicaciones

Las aplicaciones más conocidas son:

- Resina.
- Producción de alquil fenoles para aditivos de lubricantes.
- Adhesivos para maderera y zapatera.
- Resinas para la elaboración de laminados decorativos e industriales.
- Curtientes.
- Barnices.
- Sustancias para conservar cosméticos.
- Cerámica para pisos.
- Conservadores de madera.
- Producción de colorantes.
- Fármacos.
- Fabricación de policarbonatos.
- Producción de caprolactama (nylon).

2.2.3. Compuestos Fenólicos y la Diabetes

El síndrome metabólico representa una carga de salud global creciente, caracterizada por un conjunto de factores de riesgo como la hiperglicemia, hipertensión, dislipidemia, y obesidad abdominal, que aumentan notablemente el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades crónicas. La etiología del SM implica interacciones complejas entre la predisposición genética y factores ambientales, en particular los hábitos alimentarios e inactividad física a nivel molecular, el estrés oxidativo, la inflamación crónica de bajo grado son contribuyentes centrales a la patogénesis y progresión de esta enfermedad.

En los últimos años, se ha dado mayor importancia a los compuestos derivados de plantas como estrategias complementarias para la prevención y el tratamiento del SM. Entre estos, los ácidos fenólicos han surgido como candidatos prometedores debido a sus diversas actividades biológicas. Diversos estudios indican que estos metabolitos exhiben efectos antihiperglicémicos, antioxidantes, anti obesidad, antihipertensivos y antiinflamatorios. Estas propiedades son particularmente relevantes por presentar una capacidad para modular vías metabólicas clave asociadas con la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico, la función vascular y la homeostasis oxidativa (Acosta, 2019; Nunes et al., 2025).

2.2.3.1. Mecanismo de Acción Frente a la Diabetes

Diversos estudios indican que los fenoles poseen un potencial terapéutico en esta patología hiperglicemia, con una capacidad de regular la acción de los mensajeros de carbohidratos. El transporte de glucosa mediado por SGLT1 (cotransportador de sodio y glucosa 1), puede ser regulado por ácidos clorogénicos, ferúlico, cafeico.

Los compuestos fenólicos modulan la secreción de hormonas de satisfacción intestinal, por ejemplo, la colecistoquinina (CCK) que es secretada en presencia de grasas y carbohidratos ingeridos e inhibe la motilidad y vaciamiento gástrico induciendo llenura. El glucagón 1 (GLP1) incitada por la existencia de alimento en el intestino (glucosa) y del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), etc. El GLP1 neutraliza la eliminación gástrica y provoca la saturación alimenticia, generando la liberación de insulina por las células beta del páncreas, anulando la segregación de glucagón. Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los fenoles (Martín et al., 2018; Navarro et al., 2017; Nunes et al., 2025)..

Los ácidos fenólicos contribuyen al mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y mejoran la respuesta del cuerpo modulando enzimas clave y vías de

señalización involucrado en el metabolismo de carbohidratos. Efectos hipoglicemiantes de mayor importancia es la inactivación de las enzimas alfa (glucosidasa y amilasa); así como la disminución de niveles de glucosa sérica, enzimas hepáticas, lípidos, insulina y glucógeno hepático estos son los criterios empleados constantemente para calibrar los efectos de los extractos de diversas plantas con efectos hipoglicemiantes (Rivas-Morales et al., 2016; Nunes et al., 2025).

2.2.4. Plantas Medicinales con Actividad Hipoglicemiante

En el transcurso del tiempo se han utilizado muchas plantas medicinales de manera empírica, con altas respuestas hipoglicemiantes, por contener diversos metabolitos activos para dominar esta patología endocrina, (Rivas-Morales et al., 2016). Varias de estas plantas ya están investigadas científicamente (Tabla 3)

Tabla 3

Plantas medicinales con actividad hipoglicemiantes

| Plantas medicinales | Compuestos fenólicos | Referencia |
|--|---|---|
| <i>Smallanthus sonchifolius</i> “yacón” | Ácido clorogénico, derivados del ácido cafeico, taninos. | (García et al., 2022) |
| <i>Vitis vinifera</i> L. “uva” | Ácido elágico, resveratrol, cumarinas, quinonas, alcaloides. | (Deka et al., 2022; Pintado, 2021) |
| <i>Chamaemelum nobile</i> L. “manzanilla” | Crisina. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Camellia sinensis</i> L. “té” | Ácido clorogénico, cafeico, quercetina. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. “hinojo” | Quercetina. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Spinacia oleracea</i> L. “espinaca” | Kaempferol. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Apium graveolens</i> L. “apio” | Luteolina. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Camellia sinensis</i> L. “té” | Ácido clorogénico, cafeico, quercetina. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Quercus robur</i> L. “roble” | Ácido gálico. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Coffea arabica</i> L. “café” | Ácido clorogénico, cafeico. | (Deka et al., 2022; Huamán, 2023) |
| <i>Myrciaria dubia</i> “camu camu” | Elagitaninos, ácido elágico, gálico, antocianinas, catequinas. | (Pintado, 2021; Sotero et al., 2009) |
| <i>Geranium ruizii</i> Hieron. (pasuchaca) | Triteropeno/esteroides, quinonas, taninos. | (Herrera et al., 2015) |
| <i>Alus doméstica</i> “manzana” | Catequinas, derivados de procianidina, ácido clorogénico, ácido cumárico, quercetina. | (de Paulo et al., 2021; Nunes et al., 2025) |
| <i>Salvia rosmarinus</i> Spenn. “romero” | Ácido rosmarínico, siríngico, vainílico, luteolina. | (de Paulo et al., 2021) |

Tabla 3

Continuación...

| Plantas medicinales | Compuestos fenólicos | Referencia |
|---------------------------------------|--|--------------------------|
| <i>Annona muricata</i> L. “guanábana” | Catequina, epicatequina, procianidina B2, resveratrol. | (de Paulo et al., 2021) |
| <i>Actinidia deliciosa</i> L. “kiwi” | Ácido quínico, ácido clorogénico, catequina. | (de Paulo et al., 2021) |
| <i>Carthamus tinctorius</i> “azafran” | Cariofileno, P-Aliltolueno, 1-acetoxitetralina, Heneicosano, Carthamin | (Hernández et al., 2022) |

2.2.5. Diabetes Mellitus (DM)

La prevalencia de esta enfermedad se encuentra en ascenso a nivel mundial y se estima que el 8,5 % la padece la población adulta, alrededor del 90 % es la diabetes tipo 2. Esta enfermedad está relacionada al sedentarismo, estilo de vida, consumo de alimentos altos en azúcares, grasas, harinas, la carga emocional, preocupación, a esto se le conoce como distrés por diabetes (Özcan et al., 2018; World Health Organization, 2023; Antar et al., 2023).

La diabetes se encuentra entre las 10 principales causas de muerte y lo más importante es que es la única enfermedad no transmisible que muestra un aumento de muertes prematuras entre el año 2000 y 2019 (World Health Organization, 2023).

Esta patología es un trastorno caracterizado por la hiperglicemia crónica, producida por la escasa liberación de insulina o errores en el mecanismo hipoglicemiante. Esta enfermedad se asocia a diversas dificultades tanto agudas (metabólicas o infecciosas) o crónicas que pueden ser micro o macrovasculares (retinopatía, nefropatía diabética y enfermedad de las arterias coronarias, arterial periférica, accidente cerebrovascular), por ello estas complicaciones ocasionan morbilidad, incapacidad y muerte de los individuos. los signos prematuros están relacionados con la alta glicemia que conduce a una polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de la visión (Chawla et al., 2016; López, 2009; Antar et al., 2023).

2.2.5.1. Clasificación

El origen de la diabetes mellitus es generada por diversas causas y una variación continua entre las interacciones genéticas y la variabilidad del medio ambiente. La DM abarca un conjunto múltiple de síndromes hiperglicémicos con distintas genofenotípicas (Greenstein, 2021; López, 2009). La clasificación más reciente representa los diferentes tipos y subtipos de diabetes, incluyendo la diabetes tipo 1,

diabetes tipo 2, diabetes gestacional, neonatal, inducida por esteroides. las formas híbridas de diabetes (LADA y diabetes tipo 2 con tendencia a cetosis) y otros tipos especiales de diabetes (Antar et al., 2023; Sapra et al., 2025).

2.2.5.1.1. Diabetes Tipo I

Caracterizada por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas., generalmente secundaria a un proceso inmunitario, el resultado es la destrucción total de las células beta y, en consecuencia, la ausencia o el nivel extremadamente bajo de insulina. El origen autoinmune queda confirmado por la presencia de las siguientes circunstancias: asociación a antígenos histocompatibilidad HLA (antígenos leucocitarios humanos), presencia de lesiones a nivel pancreático “insulitis”, asociación a otras patologías autoinmunes endocrinas (tiroides, hipófisis, adrenales) o no endocrinas (anemia perniciosa), existencia de inmunoglobulina frente a las unidades celulares de los islotes pancreáticos (autoinmunidad humoral). Por ello los pacientes que padecen esta enfermedad deben de recibir insulina como tratamiento de sustitución hormonal (Greenstein, 2021; López, 2009; Antar et al., 2023).

2.2.5.1.2. Diabetes Tipo II

Es causada por la secreción inadecuada de insulina generando así una resistencia a la insulina en los pacientes. En general esta patología aparece en adultos y con mayor frecuencia en un tercio de adultos mayores a 65 años, en la actualidad esta enfermedad se ha vuelto muy común en niños, que presentan la obesidad infantil, la patogenia de la diabetes tipo 2 es muy compleja, caracterizada por una alta glucemia y la liberación de insulina que no controla la resistencia insulínica. Existe también, evidencia de disfunción de las células beta y deterioro de la liberación de insulina de manera progresiva con el paso del tiempo. Los factores determinantes para provocar una resistencia a la insulina es la obesidad, sedentarismo, mala nutrición intrauterina. Existe mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares y neuropáticas (Greenstein, 2021; López, 2009).

2.2.5.1.3. Fisiopatología

Un paciente con esta patología tiene el potencial de presentar hiperglicemia. Esta enfermedad puede ser incierta, ya que varios factores a menudo contribuyen, la hiperglicemia por si sola puede afectar a la función de las células β pancreáticas y contribuir a la secreción deficiente de insulina. En consecuencia, existe un círculo vicioso de hiperglicemia que conduce a un estado metabólico deteriorado. Los niveles de glucosa en sangre superiores a 180 mg/dL se consideran hiperglicémicos en este

contexto, aunque debido a la variedad de mecanismos, no existe un punto de corte claro. Los pacientes experimentan diuresis osmótica debido a la saturación de los transportadores de glucosa en la nefrona a niveles más altos de glucosa en sangre. Aunque el efecto es variable, es probable que los niveles séricos de glucosa superiores a 250 mg/dL causen síntomas de poliuria y polidipsia.

La resistencia a la insulina se atribuye al exceso de ácidos grasos y citocinas proinflamatorias, lo que provoca un deterioro del transporte de glucosa y aumenta la degradación de las grasas. Ante una respuesta o producción inadecuada de insulina, el organismo responde aumentando indebidamente el glucagón, lo que contribuye aún más a elevar la glicemia

La hiperglicemia crónica también causa glicación no enzimática de proteínas y lípidos. Su magnitud se mide mediante la prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c). La glicación daña los vasos sanguíneos pequeños de la retina, el riñón y los nervios periféricos. Los niveles elevados de glucosa aceleran el proceso. Este daño provoca las complicaciones diabéticas clásicas de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas, así como las consecuencias prevenibles de ceguera, diálisis y amputación, respectivamente. Si bien la resistencia a la insulina es un componente de la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad se manifiesta en su máxima expresión cuando el paciente produce una cantidad insuficiente de insulina para compensar dicha resistencia. Existen también otros aspectos para provocar morbilidad a las células β pancreáticas, que son los autoantígenos (ácido glutámico descarboxilasa, proinsulina, insulina y otros polipéptidos en las células beta), se piensa que estos polipéptidos se liberan o segregan durante el reemplazo normal o laceración de las unidades celulares ocasionado por una contaminación infecciosa, lo que estimula una acción inmunitaria dirigida por células linfocitos T, que provocan aniquilación de las células beta (insulinitis). En caso de virus (como rubeola, Epstein-Barr, SARS-CoV-2, citomegalovirus, coxsackie y retrovirus), están vinculados al comienzo de la DM 1 porque pueden infestar y devastar unidades celulares beta o generar una eliminación colateral por medio de una muestra autoantígeno. También influye la dieta mediante a la exposición a productos lácteos (polipéptido del cuajo y beta caseína), el elevado contenido de nitratos en el agua y el déficit consumo de vitamina D (Alam et al., 2021; Sapra et al., 2025; Antar et al., 2023).

La patogenia se precisa en el fracaso de la célula beta pancreática, que viene condicionada en último término por un mecanismo inflamatorio reflejado por la

presencia de citocinas (II-1 β), macrófagos, depósitos de amiloide y ulterior fibrosis, al que atribuyen la participación de adipocinas (obesidad visceral), hiperglicemia (glucotoxicidad) y aumento de ácidos grasos libres (lipotoxicidad) (Greenstein, 2021; Sapra et al., 2025).

2.2.5.1.4. Diabetes Gestacional

Trastorno transitorio presente aproximadamente en un 4 % de los embarazos, las mujeres que lo padecen presentan un alto riesgo de padecer DM 2 en el tiempo. Esta categoría diabetes eleva la muerte materna y fetal. Los recién nacidos corren el riesgo al distrés pulmonar, concentraciones bajas de glicemia, déficit del calcio e ictericia. Genera riesgo de parto prematuro, hipertensión o convulsiones, variaciones en la presión arterial en el recién nacido. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda que todas las mujeres embarazadas se sometan a pruebas de cribado para diabetes gestacional, típicamente a las 24 a 28 semanas de edad gestacional. Las gestantes con DM 1 o 2 tienen que estar en observación constante. En la gestación la glucosa normal en ayunas tiene un valor de 76 mg/dL (4,2 mmol/L). El método de elección tradicional es la insulina, por no pasar la barrera placentaria, por favorecer un control adecuado de la glucosa y minimiza una formación de anticuerpos. En algunas embarazadas con DM 1 de larga duración, el déficit de glucosa no produce la liberación normal de hormonas (catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento), lo que demasiada insulina puede provocar un coma hipoglucémico (Rodríguez et al., 2024; Antar et al., 2023).

2.2.5.1.5. Otros Tipos Especiales de Diabetes

a. El Defecto Genético de la Función de las Células Beta

Esta afección se debe a mutaciones genéticas específicas y se presenta múltiples manifestaciones clínicas que requieren diversos enfoques terapéuticos. Algunos se presentan durante el periodo neonatal, otros en la adultez temprana, ejemplo cromosoma 20, HNF-4 α (MODY1), cromosoma 7, glucoquinasa (MODY2), cromosoma 12, HNF-1 α (MODY3), cromosoma 13, factor promotor de insulina-1 (IPF-1; MODY4), cromosoma 2, neuroD1 (MODY6), ADN mitocondrial, etc Rodríguez et al., 2024; Antar et al., 2023.

b. Defectos Genéticos en la Acción de la Insulina

Es causada por mutaciones genéticas específicas y se caracteriza por una profunda resistencia a la insulina, incluso en ausencia de obesidad. La diabetes se desarrolla cuando las células β no pueden compensar eficazmente la resistencia a la

insulina presente en el organismo, ejemplo resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica (Rodríguez et al., 2024; Antar et al., 2023).

c. Enfermedades del páncreas exocrino

La hiperglicemia puede ser causadas por diversas acciones que afectan al páncreas, ya sea, traumatismos, tumores, inflamación y otros factores relacionados, ejemplos, fibrosis quística, trauma y pancreatectomía, pancreatopatía fibrocalculosa, neoplasia, pancreatitis, hemocromatosis, etc (Rodríguez et al., 2024; Antar et al., 2023).

d. Endocrinopatías

Caracterizada por la secreción excesiva de hormonas que antagonizan la acción de la insulina, ejemplo, glucagonoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia, aldosteronoma, somatostatina (Rodríguez et al., 2024; Antar et al., 2023).

e. Inducida por fármacos o sustancias químicas

Ciertos medicamentos y productos químicos pueden interferir con la secreción o función de la insulina, mientras que, otros tienen el potencial de causar daño a las células beta, ejemplo, glucocorticoides, pentamina, hormona tiroidea, tiazidas, agonistas alfa adrenérgicos, agonistas beta adrenérgicos, dilantin, ácido nicotínico, interferón alfa (Rodríguez et al., 2024; Antar et al., 2023).

2.2.6. Fármacos Hipoglicemiantes

Son medicamentos con diferente potencial hipoglicémico, efectos en la masa corporal y reacciones sobre la salud cardiovascular empleados en la diabetes mellitus tipo 2, (Arroyo & Goicoechea, 2020). El manejo más eficaz para esta enfermedad incluye modificaciones del estilo de vida, incluyendo dieta, ejercicios y terapias farmacológicas según sea necesario para alcanzar los objetivos (Ganesan, 2025)

2.2.6.1. Clasificación

a. Biguanidas

Son fármacos de uso oral que tienen un efecto antihiperglicemiante a través de acciones fuera del páncreas, al disminuir la liberación de glucosa hepática. Presentan una actividad similar a las sulfonilureas, ya sea en presencia o ausencia de obesidad, también poseen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total), no producen aumento de peso (producen pérdida de peso), no hiperinsulinemia, no hipoglicemia, aumenta la actividad de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina hepática, reduciendo así la gluconeogénesis y la

lipogénesis hepáticas y aumentando la captación de glucosa mediada por insulina en los músculos (Ávila, 2024; Ganesan et al., 2025).

Mecanismo de acción

Suprimen la gluconeogénesis al inhibir la enzima glicerol-fosfato-deshidrogenasa, responsable de la conversión del glicerol fosfato a dihidroxiacetona fosfato, evitando que el glicerol participe en la biosíntesis de glucosa. Al disminuir esta enzima se evita la transformación del ácido lactato a ácido pirúvico. Así el lactato no participa en la gluconeogénesis provocando una saturación de lactato y ácido glicerol. Disminuyendo la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol (Arroyo & Goicoechea, 2020; Ávila, 2024; Murillo, 2017; Ganesan et al., 2025).

Fármacos

- Butformina
- Metformina
- Fenformina

b. Sulfonilureas

Son medicamentos de primera elección de la diabetes mellitus tipo 2, sin obesidad (en donde, el problema fitopatológico principal es el deterioro de la secreción de insulina), cuando la dieta, el ejercicio físico, la reducción de peso o agentes no insulíntricos (inhibidores de alfa-glucosidasas, biguanidas, tiazolidindionas) por si solos sean insuficientes para controlar la glicemia (Whalen & Radhakrishnan, 2019; Ganesan et al., 2025).

Mecanismo de Acción

Estimulan la secreción de insulina a través de las células pancreáticas y el aumento de sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona. Su acción es unirse a los receptores de sulfonilureas, especialmente a un componente del canal de potasio ATP-sensible. El cierre de estos canales genera una despolarización de la membrana y la entrada de calcio extracelular, lo cual activa la liberación de insulina de las vesículas intracelulares, lo que conlleva a una alta concentración de insulina en el torrente sanguíneo y como resultado genera disminución glicémica (Clínica Universidad de Navarra, 2024; Contreras et al., 2002; Pallardo, 2008; Ganesan et al., 2025).

Fármacos

1º Generación:

- Tolbutamina

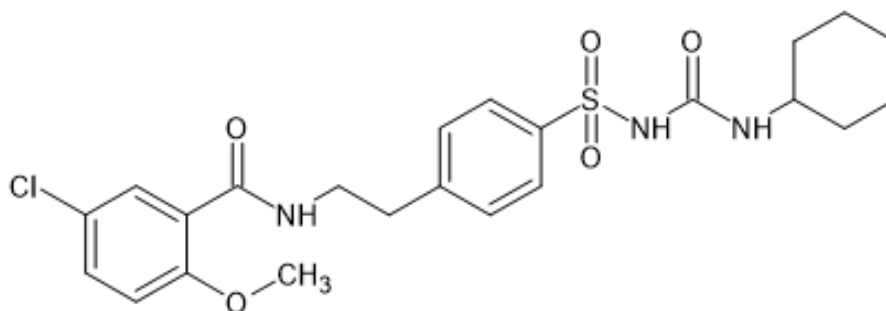
- Tolazamida
- Acetohexamina
- Clorpropamida

2° Generación:

- Glibenclamida (Gliburida) (Figura 1)
- Glipizida
- Glimepirida
- Glicazida MR

Figura 1

Estructura química de la glibenclamida.



Nota. La estructura tiene como nombre químico: (5-chloro-N-[2-[4-(cyclohexylcarbamoyl)sulfamoyl] phenyl]ethyl)-2-methoxybenzamide). Tomado de (PubChem, 2024)

c. Meglitinidas

Son fármacos que incrementan la segregación de insulina pancreática, caracterizados por desencadenar la liberación de insulina rápida (30 minutos) y duración corta. En la actualidad existen dos análogos clínicos, estos medicamentos se toman antes de los alimentos para estimular la secreción de insulina solamente para una comida (Ávila, 2024c; Black et al., 2007; Ganesan et al., 2025).

Mecanismo de Acción

Estimulan la liberación de insulina pancreática, por el bloqueo de las vías de potasio dependientes de ATP en las membranas de las unidades beta del páncreas. Esta acción es idéntica a las sulfonilureas, en este caso, tienen distinta diana y resultando disminución en la excreción de glucosa (Arroyo & Goicoechea, 2020; Rubin, 2011; Ganesan et al., 2025).

Fármacos

- Repaglinida
- Nateglinida

d. Tiazolinedionas (glitazonas)

Son una nueva clase de fármacos antidiabéticos orales, que mejoran el control metabólico en pacientes diabéticos, a través, de una mejor sensibilidad a la insulina. También ejercen sus efectos hipoglicémicos, mediante de un mecanismo que implica la activación de la isoforma gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR gamma), un receptor nuclear (Hauner, 2002; Ganesan et al., 2025).

Mecanismo de Acción

Su mecanismo es de inducir la activación de PPAR gamma, isoforma que altera la transcripción de varios genes involucrados en el metabolismo de la glucosa, lípidos y el equilibrio energético, incluidos los que codifican la lipoproteína transportadora de ácidos grasos, la proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos, la acil-CoA sintasa grasa, la enzima málica, la glucoquinasa y el transportador de glucosa GLUT4. También reducen la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo y el hígado. Son agentes que tienen la capacidad de beneficiar al “síndrome de resistencia a la insulina” asociado a la enfermedad. Preservando la función de las unidades beta pancreáticas, intensificando la génesis de adipocitos, facilitando el ingreso de ácidos grasos, la biosíntesis lipídica, reducen la biosíntesis de glucosa y síntesis de ácidos grasos en plasma (Arroyo & Goicoechea, 2020; Hauner, 2002; Rubín, 2011; Ganesan et al., 2025).

Fármacos

- Rosiglitazona
- Pioglitazone

e. Inhibidores de la Alfa Glucosidasa

Fármacos empleados junto a las sulfonilureas o insulina, disminuyendo la acumulación de glucosa, a través, de la absorción gastrointestinal mínima de carbohidratos (Arroyo & Goicoechea, 2020; Manahan, 2003).

Mecanismo de Acción

Actúan directamente sobre la enzima alfa-glucosidasa intestinal (maltasas, sacarosas, dextrinasas, glucoamilasas). También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales inhibiendo así la reabsorción de polisacáridos y el

metabolismo de la sacarosa en glucosa y fructosa (Arroyo & Goicoechea, 2020; Ávila, 2024b; Whalen & Radhakrishnan, 2019; Ganesan et al., 2025).

Fármacos

- Acarbosa
- Miglitol
- Voglibosa

f. Insulina

Es una proteína que su estructura activa se compone por 51 péptidos (Figura 2). La insulina es liberada para contrarrestar la hiperglicemia y en defensa frente a hormonas peptídicas (glucagón, colecistoquinina-pancreozimina y secretina). Se encuentra también, como fármaco de acción intermedia Neutral Protamina Hagedorn (NPH) es una suspensión cristalizada de insulina humana, protamina y zinc en un buffer neutral que retarda la liberación de la insulina al torrente sanguíneo. Para alcanzar una cobertura de 24 horas, la NPH debe administrarse dos veces al día. La selección de la insulina como primera opción, está basada al presentar un riesgo de hipoglicemia, rasgos del paciente y la oscilación de costo-eficacia del tratamiento, las insulinas son semejantes en eficacia, pero presentan diversos riesgos de hipoglicemia (Arroyo & Goicoechea, 2020; González, 2016; Ladisch & Kohlmann, 1992; Meza et al., 2015; Vista de Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina, 2025).

La insulina recombinante humana se activa después de ser inoculada, reduciendo los niveles de glucosa sanguínea, tiene una dificultad por tener una vida media muy corta. Por esta razón, tras la aceptación de la insulina recombinante se fue trabajando en una insulina de acción prolongada (González, 2016; Pirola et al., 2004; Meza et al., 2015).

En la actualidad existen análogos basales, que son formulaciones diseñadas para modificar la farmacocinética de esta hormona. entre ellos encontramos:

- Insulina detemir: contiene una cadena de ácidos grasos que le permite su unión a la albumina dando como resultado una prolongación de su acción. Es menos potente que la insulina humana por lo que se formula usando una relación molar 4:1 (ejemplo: una unidad de detemir contiene cuatro veces más moléculas de insulina detemir por unidad de otra insulina). Tanto la glargina como la detemir no presentan picos.

- insulina degludec: Debido a su estructura y formulación, degludec forma multihexámeros estables y solubles al momento de su inyección. Los monómeros de insulina se separan luego de manera lenta y gradual; y se absorben hacia el torrente sanguíneo para brindar una acción de duración ultra prolongada. Estas características permiten que esta insulina posea una duración de acción de más de 40 horas y tiene una concentración plasmática menos variable, lo que le concede características flexibles en los horarios de administración de la insulina. A diferencia de glargina y detemir, degludec puede ser mezclada con insulinas de rápida acción sin que cambie la farmacocinética de cada una de esas insulinas. Análogos de acción ultra rápida y corta duración.
- Las preparaciones análogas de acción ultra rápida y corta duración (lispro, aspart, glulisina) difieren de la insulina humana, pues la molécula se modifica para evitar la formación de hexámeros o polímeros, lo que facilita su absorción y acción (González, 2016; Pirola et al., 2004; Meza et al., 2015).

Mecanismo de Acción

La insulina se adhiere a dianas particulares de la membrana, concernientes al grupo de receptores con efecto tirosinasa, resultando la estimulación de los conductores de glucosa en tejido muscular y adipocitos, normalizar el metabolismo mediante la variación intracelular de la evolución de desfosforilación y fosforilación enzimática, por ejemplo la insulina ayuda al depósito de glucógeno sintasa e inactiva la fosforilasa, regulando la reproducción de genes, a extenso tiempo la insulina puede producir la síntesis de ADN y ejercer funciones propias de un factor de crecimiento (Olimpo et al., 2005; Pirola et al., 2004; Mesa et al., 2015).

LEW.1AR1- *iddm* , como modelos representativos de DM-1; Las ratas Zucker diabéticas grasas (ZDF) y Goto-kakizaki (GK), modelos representativos de la DM 2, también están las crías biológicas de ratas diabéticas (Martin-carro et al., 2023).

b. La Cria Biológica de Ratas Diabéticas

Ratas propensas a la diabetes Bio-Breeding (ratas BB-DP) descubiertas en 1970 en Canadá, se originan por una mutación espontánea en una colonia exogámica de ratas Wistar que afectaba al complejo mayor histocompatibilidad (MHC). El desarrollo de diabetes se da a partir del 50 y 90 días de nacimiento (Martin-carro et al., 2023).

c. Las Ratas LEW.1AR1

Se originan a partir de la cepa congénita LEW.1AR1, por una mutación espontánea que afecta a un gen asociado con MHC. Este modelo de ratas desarrolla un estado prediabético durante una semana y tienen larga esperanza de vida, por ello son ideales para estudios a largo plazo (Martin-carro et al., 2023)..

d. Las Ratas Diabéticas y Gordas de Zucker:

Ratas obesas debido a una mutación en el gen del receptor de leptina que las hace hiperfágicas. Desarrollan hiperlipidemia e hiperinsulinemia; sin embargo, mantienen niveles normales de glucosa en sangre y rara vez progresan a hiperglicemia leve, este modelo se ha utilizado para estudiar las alteraciones asociadas a etapas avanzadas de la DM-2 (Martin-carro et al., 2023).

e. Las Ratas Goto-kakizaki

Constituyen un modelo muy popular de DM-2, a diferencia de la anterior estas no presentan obesidad ni hiperlipidemia, son resultado de la endogamia selectiva entre ratas Wistar con intolerancia a la glucosa. Desarrollan hiperglucemia, hipoinsulinemia y resistencia periférica a la insulina a las 12 semanas de edad. La exposición del feto de la rata gestante a un entorno hiperglucémico parece afectar el desarrollo normal de las células β . Por lo tanto, al nacer, las ratas presentan un número reducido de islotes pancreáticos. Un factor que limita la elección de este modelo para fines de investigación es la baja tasa de embarazos efectivos y el reducido número de ratas obtenidas por camada (Martin-carro et al., 2023).

f. Inducidas Quirúrgicamente

Obtenido mediante la ligadura de los conductos pancreáticos o la extirpación total o parcial del páncreas (Martin-carro et al., 2023).

g. Inducidas por la Dieta

Alimentadas con dietas hipercalóricas, menudo requiere la combinación con otras técnicas, como las farmacológicas (estreptozotocina, aloxano) o la nefrectomía parcial, para acelerar el daño renal y reducir el tiempo de instauración y progresión de la enfermedad (Martin-carro et al., 2023).

h. Inducidos Químicamente

Los agentes diabetogénicos más usados son el aloxano y la estreptozotocina, ambos son análogos de glucosa citotóxica que se unen a los transportadores GLUT-2 de las células β pancreáticas causando daño irreversible, lo que lleva a hiperglucemia, necrosis de células β y pérdida de peso, sin causar daño a otros órganos. son muy inestables, por lo que las preparaciones deben elaborarse en el momento en que se inyectan (vida media: aloxano, 1–2 min; STZ, 1 h) (Martin-Carro et al., 2023).

2.2.8. Método de Inducción por Aloxano

Este procedimiento es denominado estimulación química, por emplear un producto químico, denominado aloxano, es considerado diabetogénico potente, mismo que funciona como análogo glicémico, potente citotóxico y acumulable dentro de las unidades celulares betas pancreáticas, mediante el transportador de glucosa 2 (GLU2) ocasionando su morbilidad (Centurión et al., 2022; Soto et al., 2024).

Es importante destacar que es un método de estudio ampliamente utilizado para determinar el efecto hipoglicemiente de fitoquímicos, ya que se está en búsqueda alternativa a los fármacos alopáticos. Las medicaciones tradicionales están en constante investigación para el manejo de la diabetes. Gracias a ello ya existen más de 400 vegetales, donde una fracción ha sido investigada, en cuanto, a su eficacia clínica y científica. Evidenciándose que la existencia de flavonoides, fenoles, terpenos y cumarinas podrían ser los efectores de carácter antidiabéticos (Centurión et al., 2022; Ighodaro et al., 2017; Soto et al., 2024).

2.2.8.1. Aloxano

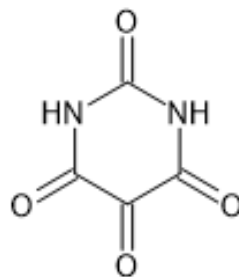
Conocido químicamente como 5,5-dihidroxipirimidina-2,4,6-triona (Figura 3). Compuesto orgánico derivado de la urea, carcinógeno y un análogo de la glucosa citotóxico. Este compuesto es un diabetogénico común, empleado para estudiar el efecto hipoglicemiente de elementos puros de plantas en investigación que involucran hiperglicemia. El ciclo redox entre el aloxano y el ácido dialúrico es responsable de la actividad diabetogénica, produciendo radicales citotóxicos en la reoxidación del ácido dialúrico que inducen a un estrés oxidativo en las células β causando necrosis de los

tejidos celulares, suprime la liberación de insulina mediante la inactivación de la enzima glucocinasa (Gai et al., 2004; Ighodaro et al., 2017; Mahanthappa et al., 2022).

En existencia de tioles como el glutatión, provoca especies reactivas de oxígeno (ROS), una reacción redox cíclica, dando como producto el ácido dialúrico. La oxidación de esta produce radicales superóxidos, peróxido de hidrógeno y una reacción catalizada por hierro, radicales hidroxilos que causan la morbilidad de las células beta, resultando una "diabetes aloxánica". También inactiva la liberación de insulina estimulada por glucosa, mediante inhibición de la glucoquinasa, un detector de glicemia de las células beta. Por otro lado, la estreptozotocina también es un agente diabetogénico que tras ser captada en las células beta, se fracciona en glucosa y metilnitrosourea, al poseer propiedades alquilantes, transforma las macromoléculas biológicas, divide el ADN y desintegra las células beta, provocando una diabetes dependiente de la insulina. Tiene la capacidad de inactivar la segregación de insulina incitada por la glucosa (Federiuk et al., 2004; Lenzen, 2008).

Figura 3

Estructura química del aloxano



Nota. Estructura del aloxano de nombre químico 2,4,5,6(1H,3H)-pirimidintetrona. Obtenido de (PubChem, 2024a).

2.2.9. Fundamento de la Técnica de Liofilización

Proceso donde el agua en forma de hielo a baja presión se elimina de un material por sublimación, técnica aplicada hace más de 50 años, para la deshidratación de pequeñas cantidades de productos médicos y farmacéuticos, pero su uso en mayor escala empezó durante la segunda guerra mundial por la demanda de plasma sanguíneo. Las circunstancias en esas épocas introdujeron también el interés en la liofilización como método para elaborar alimentos deshidratados de alta calidad, con suficiente estabilidad en el almacenaje para su uso por las fuerzas armadas. En Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica se llevaron a cabo numerosos ensayos con carnes,

verduras y zumo de frutas. En la actualidad la liofilización es un método muy caro en alimentos, pero es el mejor método para la aplicación industrial. El principal objetivo del liofilizado es el deshidratado ideal del alimento, que después del almacenaje a largo tiempo y a temperaturas ambientales mantenga sus aspectos cualitativos, cuantitativos, propiedades funcionales y de palatabilidad deseable (Bhatta et al., 2020; Nowak et al., 2020; Caballero et al., 2017; Tchessalov et al., 2021).

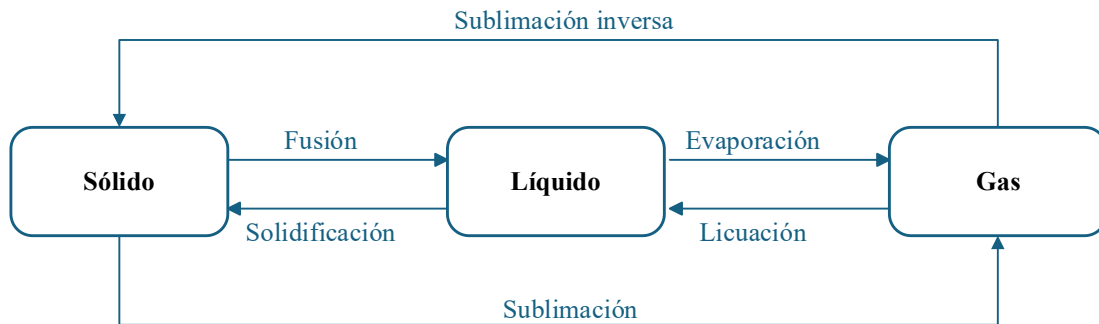
La liofilización es un método de conservación a temperaturas menores (-30°C a -40°C) mediante sublimación utilizado con el fin de reducir las pérdidas de los compuestos volátiles o termo sensibles. A diferencia del secado por calor, esta técnica es el mejor método de conservación de elementos biológicos, Por unir las dos estrategias, conservación, congelación y deshidratación. Sin preservantes e incluso esta técnica es más adecuada, ya que ayuda a conservar productos alimenticios, farmacéuticos y biológico. En esta técnica de secado no modifica las propiedades de los alimentos y se rehidratan fácilmente (Bhatta et al., 2020; Nowak, et al., 2020; Caballero et al., 2017; Tchessalov et al., 2021).

Esta técnica está basada en la sublimación del solvente orgánico, agua o mezclas acuoso-orgánico helados; el solvente congelado destila a vapor sin pasar por el estado líquido. normalmente al emplearse en alimentos, proteínas o material bilógico, el solvente a eliminar es el agua y sus etapas son (Figura 4):

- Congelación (acondicionamiento en algunos casos).
- Evaporación del hielo (o solvente congelado) a una presión baja.
- Secado primario
- Secado secundario

Figura 4

Mecanismo de liofilización



Nota: obtenido de (Bhatta et al., 2020; Caballero et al., 2017; Tchessalov et al., 2021).

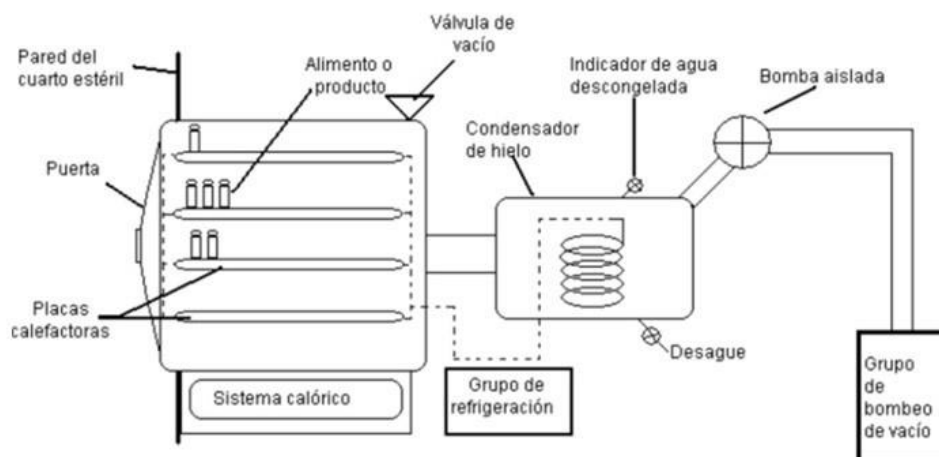
2.2.9.1. Liofilizador

Caballero (2017), indica que el liofilizador cuenta con las siguientes partes (Figura 5):

- Cámara seca o cámara de liofilización: lugar donde se coloca el producto a liofilizar. Tiene dos compartimentos, uno donde sucede la sublimación, donde el agua pasa de sólido a vapor. El cierre es impenetrable y trabaja al vacío.
- Condensador con circuito: entrelaza la cámara seca donde condensa el vapor y lo sublima. Tiene una cámara seca (-50 y -125°C).
- Sistema de vacío: producida por una bomba de aceite que trabaja sobre 10-2 mbar, enlazada a una trampa, para que los vapores no contaminen su interior. El sistema al vacío excluye el aire de la cámara seca.

Figura 5

Esquema general de un sistema de liofilización



Nota. Caballero et al., 2017.

a. Ventajas

- Reproducción de productos.
- Mantiene la originalidad y la característica del producto.
- Método ideal para secar materias termolábiles.
- El producto final no posee humedad.

b. Desventajas

- Duración prolongada durante el proceso.
- Elevado costo de los equipos.
- Ambientes de instalación, mantenimiento.
- Excesivo consumo eléctrico.

2.2.10. Marco Conceptual

Efecto Hipoglicemiante: acción realizada por sustancia químicas encargadas de disminuir la glucosa en sangre (Ángel, 2005).

Antidiabéticos: fármacos con actividad hipoglicemiantes empleadas en el tratamiento de la diabetes mellitus (Ángel, 2005).

Extracto: producto sólido o espeso obtenido por la evaporación de un zumo o disolución de sustancias vegetales o animales (extracto acuoso, alcohólico, etéreo) (Palacios et al., 2023).

Liofilización: proceso físico complejo para extraer el agua de un producto manteniendo sus propiedades y estructura interna de forma que pueda ser reconstituido fácilmente a su estado anterior por la adición de agua (Delsaz, M et al., 2025).

Diabetes Inducida: aumento anormal de la glucosa plasmática ya sea químicamente o a través de cambios genético (Hwang et al., 2014) s

Fármaco: cualquier sustancia que no sea alimento, que se use para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o afección (Diccionario de cáncer del NCI, 2014).

CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Alcance de la Investigación

Básico - experimental

3.2. Diseño de la Investigación

3.2.1. Enfoque

Cuantitativo

Es aquella que permite recabar y analizar datos numéricos en relación a unas determinadas variables, que han sido previamente establecidas. Este tipo de investigaciones de mercados estudia la relación entre todos los datos cuantificados, para conseguir una interpretación precisa de los resultados correspondientes.

3.2.2. Tipo

- Experimental ya que se trabajará con grupos control, se manipulará la variable independiente y se distribuirá aleatoriamente los animales.
- Prospectivo ya que los ensayos se realizarán del presente al futuro.
- Transversal porque se realizará una sola medida al final del proceso experimental.

3.2.3. Nivel

Explicativo, porque se busca el porqué de los hechos, estableciendo relaciones de causa- efecto. Es una investigación cuantitativa que descubre el por qué y el para qué de un fenómeno. Cuando determina las causas de un fenómeno se habla de investigación.

3.3. Unidad de Análisis

Extracto hidroalcohólico liofilizado

3.4. Población de Estudio

Hojas de *C. scolymus* L. “alcachofa” procedente del distrito de Huanta (Huanta-Ayacucho).

3.5. Muestra

4 kg de Hojas de *C. scolymus* L. “alcachofa”

3.6. Criterios de Selección

3.6.1. Criterios de Inclusión

Hojas de *C. scolymus* L. “alcachofa” frescas, verdes y en buen estado de conservación hasta la preparación del extracto.

3.6.2. Criterios de Exclusión

Se excluirán hojas de *C. scolymus* L. “alcachofa” secas en mal estado, que presente algún tipo de maltrato

3.7. Instrumentos de Recolección de Datos

3.7.1. Recolección de la Muestra

Las hojas de *C. scolymus* L. “alcachofa” fue obtenida del distrito de Huanta (Huanta-Ayacucho) y llevadas a los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. La clasificación taxonómica fue realizada por la bióloga Laura Aucasime Medina (Anexo 1).

3.7.2. Secado de la Muestra

Las hojas fueron seleccionadas, separadas, limpiadas y secadas a temperatura ambiente sobre papel Kraft en la sombra, posteriormente fue secado en la estufa a 40°C.

3.7.3. Molienda

Una vez seca las hojas se realizó la molienda en molino eléctrico hasta convertirlos en partículas más finas, obteniéndose 100 g de molido puro. La muestra fue almacenada en un frasco ámbar para su posterior utilización (Anexo 2).

3.7.4. Obtención del Extracto Hidroalcohólico

Se procedió a la maceración de la muestra 100 g de polvo fino con etanol de 80° C en una proporción de (1:5), durante 7 días, con agitación manual periódica para homogenizar la mezcla y mejorar la adquisición de metabolitos secundarios. Posterior a los 7 días de maceración, se realizó el filtrado de la mezcla, utilizando papel filtro (utilizamos la solución filtrada y desechamos el residuo). La solución filtrada fue llevada a concentrar por un tiempo de 24 horas a una temperatura de 45 °C (Anexo 3).

3.7.5. Obtención del Extracto Liofilizado

La solución resultante de la concentración se llegó a reconstituir con maltodextrina al 15% equivalente a 10 g y se procedió a liofilizar el extracto hidroalcohólico en el liofilizador Freeze Dryer ® congelado a - 60 °C por 24 h y sublimado a -80 °C por 48 h finalmente, el extracto liofilizado se vació en frascos de vidrio de color ámbar, rotulados y almacenados adecuadamente hasta realizar los siguientes ensayos (Anexo 4).

3.7.6. Ensayos Fitoquímicos

Para la determinación de metabolitos secundarios presentes en las hojas de alcachofa se realizaron mediante técnicas de coloración y precipitación siguiendo la metodología descrita por Miranda y Cuellar (2000)(Anexo 5).

3.7.7. Determinación del Efecto Hipoglicemiante

Se empleó el método experimental de hiperglicemia inducida por aloxano para determinar el efecto hipoglicemiante descrito por Kameswara Rao y col (1999)(Anexo 6,7,8 y 9)

- Se aclimató a las 35 ratas de experimentación de la cepa albina Wistar, mantenidos en ambientes adecuados (jaulas de polietileno) que contengan viruta, y ambientes controlados de la luz y temperatura, durante 7 días antes del proceso de ejecución, de esa forma se eliminó los efectos del estrés
- Los animales fueron alimentados de manera adecuada con alimentos balanceados y agua a libertad.
- Para empezar a realizar el experimento, se procedió a identificar y pesar a cada animal marcándolos en sus colas de acuerdo al grupo al que pertenecían.
- Los animales fueron clasificados aleatoriamente en grupos homogéneos para lo cual se empleó el siguiente diseño (tabla 4).

Tabla 4

Diseño de investigación

| Grupo | Repetición | Tratamiento | Agente hiperglicemiante |
|--------------|-------------------|---|--------------------------------|
| I | 5 | Suero fisiológico 2 mL/kg | Suero fisiológico 2 mL/kg |
| II | 5 | Suero fisiológico 2 mL/kg | Aloxano 150 mg/kg |
| III | 5 | Glibenclamida 5 mg/kg (FarmaIndustria) | Aloxano 150 mg/kg |
| IV | 5 | Insulina 4 UI/kg (Pharmaris Perú) | Aloxano 150 mg/kg |
| V | 5 | EHL 125 mg/kg | Aloxano 150 mg/kg |
| VI | 5 | EHL 250 mg/kg | Aloxano 150 mg/kg |
| VII | 5 | EHL 500 mg/kg | Aloxano 150 mg/kg |

Nota: EHL: Extracto hidroalcohólico liofilizado.

- Previo al inicio de los ensayos se mantuvo en ayunas durante 24 horas a los animales de experimentación solo agua a voluntad.
- Se pesó a cada uno de los animales de experimentación y se inició administrando aloxano 150 mg/kg disuelto en solución salina por vía intraperitoneal por tres días consecutivos a excepción del grupo I (blanco).

- Debido a que el aloxano produce en el inicio una hipoglicemia peligrosa, se administra dextrosa al 5% por vía oral.
- Pasado el tiempo de inducción a hiperglicemia con el aloxano, se realizó la medición de los niveles de glucosa utilizando el glucómetro Accu-Chek Instant® las ratas con un valor mayor a 200 mg/dl fueron utilizadas en el experimento y catalogadas como hiperglucémicas.
- Seguidamente, se administró los tratamientos los extractos liofilizados de 125, 250 y 500 mg/kg por vía oral a los grupos V, VI y VII respectivamente, mientras a los grupos III y IV se le administró los medicamentos de referencia glibenclamida en presentación de tableta de 5 mg del laboratorio de Farminindustria por vía oral y la insulina en presentación de ampolla 100 UI/mL del laboratorio de Pharmaris Perú por vía intraperitoneal. Respecto al grupo I y II, solo recibieron suero fisiológico 2 mL/kg
- La medida de los niveles de glucosa en sangre se realizó a las 2, 4 y 6 horas después de la administración de los tratamientos.
- Se procedió a limpiar el ápice de la cola de los animales de experimentación y se tomó la primera muestra de sangre del ápice de la cola. Donde la primera gota se elimina y la segunda gota de sangre se coloca en la tira reactiva del glucómetro Accu-Chek Instant adecuadamente.
- Se observó, cuantifico y valoró todos los datos obtenidos con la siguiente fórmula:

$$\% \text{EH} = \frac{\text{P medio del grupo control} - \text{P medio del grupo patrón}}{\text{P medio del grupo control}} \times 100$$

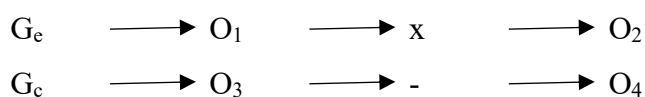
%EH: porcentaje de eficacia hipoglicemiante

P control: nivel inicial de glucosa después de la inducción con aloxano.

P patrón: nivel de glucosa a las 6 horas posterior a la administración de los tratamientos.

3.8. Diseño Experimental

El diseño empleado fue de preprueba-prosprueba y grupo control. Se representa de la siguiente manera (Hernández, 2014):



Dónde:

G_e : grupos experimentales

G_c : grupo control

X : tratamiento

O₁ O₃: observación antes del tratamiento

O₂ O₄: observación después del tratamiento

- : blanco (solución salina 0,9 %)

3.9. Análisis de Datos

Los datos obtenidos son expresados en forma de medias \pm desviación estándar, y son representados en forma de curvas dosis respuestas (AUC) e histogramas. Asimismo, para determinar su significancia estadística fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey con un nivel de confianza de 95 % ($p < 0,05$), se calculó el porcentaje de eficacia hipoglicemiante respecto al tiempo como también se utilizó la prueba estadística de Dunnett el cual toma a la glibenclamida como medicamento de referencia o patrón comparando con los distintos extractos.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Tabla 5

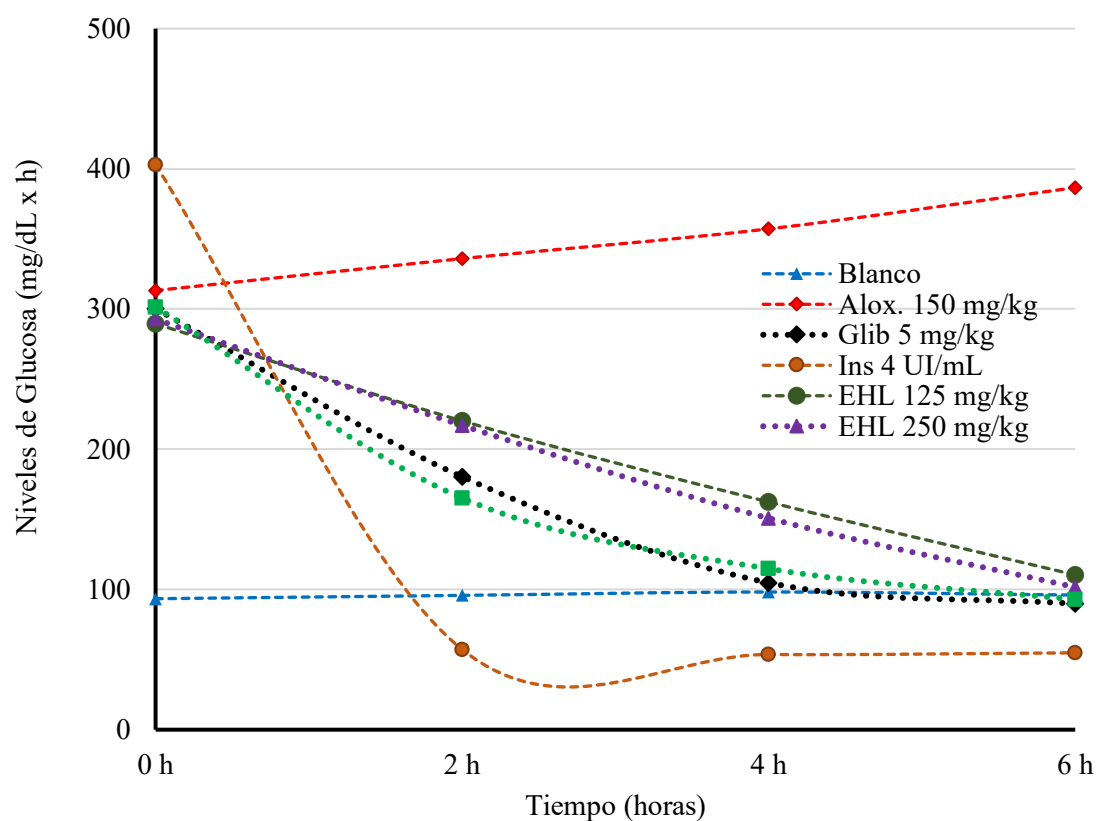
Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de Cynara scolymus L. según Miranda y Cuellar (2000) (Anexo 5)

| Ensayo | Metabolito secundario | Resultados |
|------------------------|------------------------------|-------------------|
| FeCl ₃ | Fenoles | +++ |
| Shinoda | Flavonoides | +++ |
| Prueba de gelatina | Taninos | +++ |
| Benedict | Azúcares reductores | ++ |
| Fehling | Azúcares reductores | ++ |
| Dragendorff | Alcaloides | + |
| Mayer | Alcaloides | + |
| Wagner | Alcaloides | + |
| Baljet | Lactonas y/o cumarinas | ++ |
| Liebermann Burchard | Triterpenos y/o esteroides | +++ |

Nota: (+++) Abundante, (++) Regular, (+) Poco

Figura 6

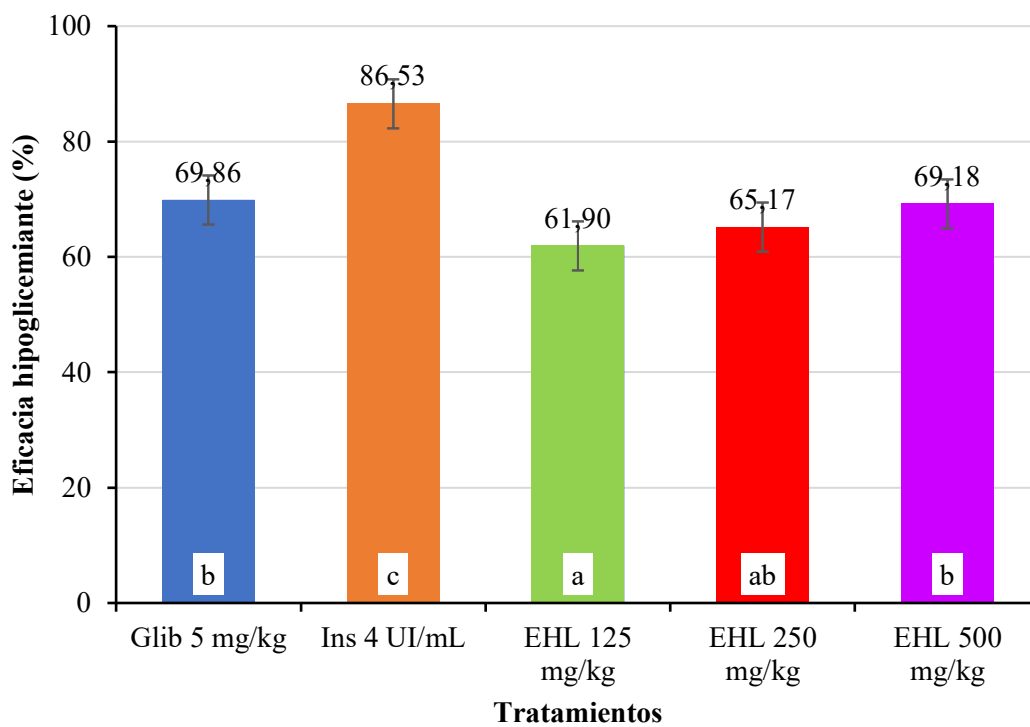
Niveles de glucosa en función del tiempo por efecto de los tratamientos



Nota. Se muestra el promedio de los niveles de glucosa por tratamiento con el EHL de *C. scolyms* (Anexo 10, 11); Alox: aloxano, Glib: glibenclamida, Ins: insulina, EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Figura 7

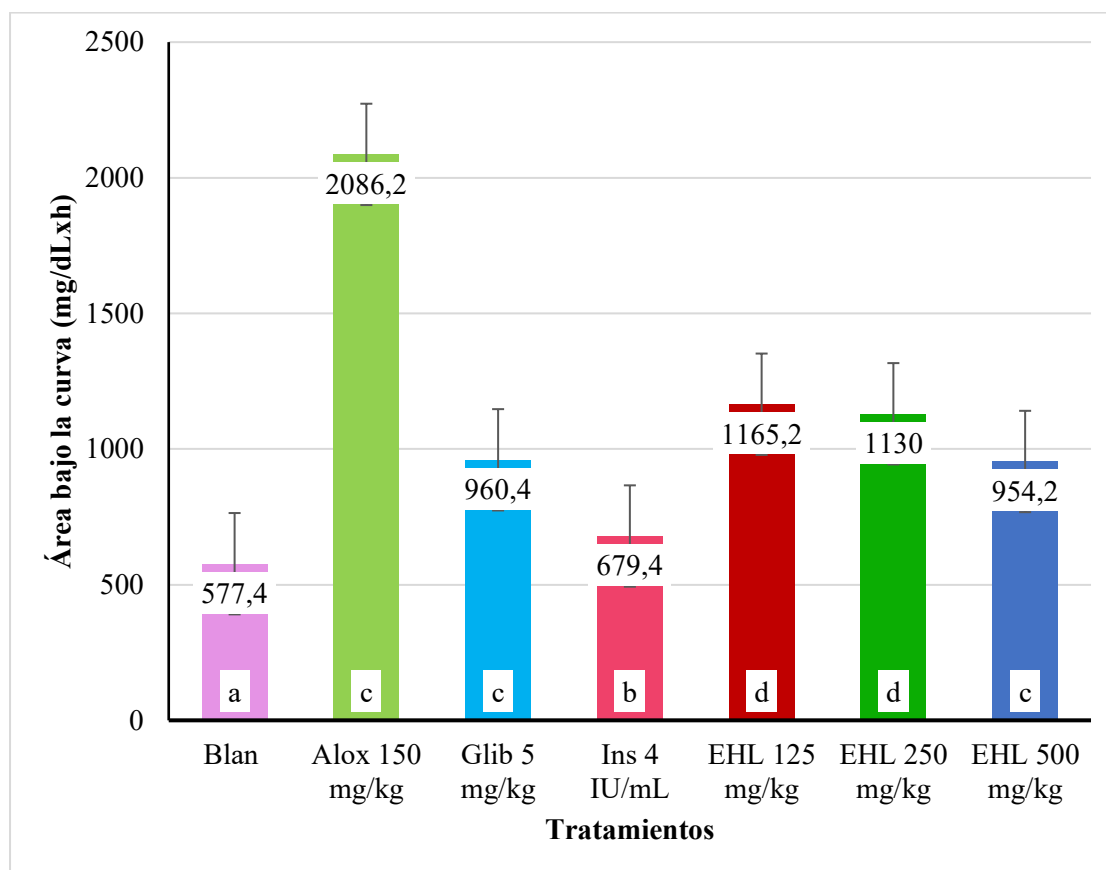
Porcentaje de eficacia hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de Cynara scolymus L.



Nota: Se presenta el porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los distintos tratamientos en la sexta hora (Anexo 12). **Anova** ($p= 6,4 \times 10^{-11}$); análisis de varianza (Anexo 13), según el gráfico las letras diferentes significan respuestas diferentes y las letras iguales significan respuestas estadísticamente similares. Tukey (Anexo 14), Dunnet (Anexo 15); Alox: aloxano, Glib: glibenclamida, Ins: insulina, EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Figura 8

Área bajo la curva del efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de Cynara scolymus L.



Nota. Muestra el área bajo la curva del efecto hipoglicemiante de los diferentes tratamientos, ANOVA $p < 0,05$ (Anexo 16). según el gráfico las letras diferentes significan respuestas diferentes y las letras iguales significan respuestas estadísticamente similares. Prueba de tukey (Anexo 17) y la prueba de Dunnet (Anexo 18); alox: aloxano, Glib: glibenclamida, Ins: insulina, EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una afección frecuente en la que el cuerpo no puede procesar adecuadamente los carbohidratos, las grasas y las proteínas, lo que se manifiesta altos niveles de azúcar en la sangre (hiperglicemia). Esta enfermedad se produce por la falta o insuficiencia de la producción de insulina, con o sin una disminución simultánea de la efectividad de esta, también se expande y afecta otros sistemas del cuerpo (El-Abhar & Schaalán, 2014; Bindu Jacob & Narendhirakannan R.T., 2019).

Las plantas medicinales tienen un gran potencial para tratar diferentes enfermedades, ya que contienen componentes químicos terapéuticamente importantes, como flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos y taninos, que mejoran la función de los tejidos pancreáticos al aumentar la producción de insulina o disminuir la absorción intestinal de glucosa. Si bien existen medicamentos comerciales para aliviar los síntomas de la diabetes, estos suelen ser costosos y estar asociados a varios efectos secundarios. Las plantas medicinales muestran mejores resultados terapéuticos con menos efectos adversos y son económicas (Bindu Jacob & Narendhirakannan R.T., 2019).

Las investigaciones realizadas sobre la diabetes en modelos animales es una estrategia muy importante, porque evitan investigaciones prescindibles y éticamente complejas en seres humanos y adquirir una visión científica más amplia sobre esta patología. Aunque existen diversos métodos de producir esta enfermedad, el método químico de diabetes inducida por aloxano y estreptozotocina son los modelos experimentales más empleados y conveniente para esta condición patológica (Radenković M., Stojanović, M., & Prostran, M. 2016).

En el presente estudio se evaluó el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *C. scolymus* L. “alcachofa” en ratas albinas con hiperglicemia inducida por aloxano un método que produce daño a las células beta pancreáticas provocando una disminución dramática en la secreción de insulina, dando como resultado un estado hiperglicémico similar a la diabetes.

En un estudio realizado por Luque (2020), identificó en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *C. scolymus* L. existe la presencia de alcaloides, azúcares reductores, lactonas, triterpenos, fenoles y flavonoides, estos dos últimos metabolitos en una cantidad abundante. Otro estudio realizado por Cárdenas (2016), encontró la presencia de azúcares reductores, alcaloides, terpenoides, compuestos fenólicos y taninos en el extracto etanólico de las brácteas de la alcachofa. En otro estudio de Blumenthal M, Goldberg A. (2000); Cáceres A. (1995), indican que la alcachofa contiene principalmente ácido clorogénico, cinarina y ácido cafeico, sesquiterpenos, lactonas y Cinaropicrina, flavonoides incluido los glucósidos como el escolimósido y fitoesteroles (taraxasterol), azúcares, inulina, enzimas y aceites volátiles consistentes. Estos estudios nos ayudan a comparar nuestros resultados.

En un estudio realizado por Talavera (2015), encontró que la glibenclamida tiene un porcentaje de eficacia hipoglicemiante del 70,91 %. Otro estudio, llevado a cabo por León (2018), encontró que la glibenclamida tiene un porcentaje del 74,48 %. Estos resultados son muy similares a los datos obtenidos en el presente estudio, donde la glibenclamida alcanzó un porcentaje del 69,86 %. En cuanto a la insulina, el estudio de Huamán (2023) reveló un porcentaje del 86,91 %, superior a los otros tratamientos. Estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio, que fueron del 86,53 % para la insulina.

El estudio realizado por Luque (2020), demostró que el extracto hidroalcohólico de *C. scolymus* L. "alcachofa" a la dosis de 500 mg/kg tuvo el mayor efecto hipoglicemiante estadísticamente similar al medicamento de la glibenclamida 5 mg/kg. Este resultado es similar a los obtenidos en el presente estudio tras realizar un procedimiento distinto con la misma especie de planta, donde el EHL de *C. scolymus* L. "alcachofa" a 500 mg/kg también mostró el mayor efecto hipoglicemiante, siendo este efecto comparable al de la glibenclamida. El método empleado de liofilización es mejor al del hidroalcohólico debido a sus propiedades. El proceso de liofilización, o secado por congelación, permite preservar mejor los compuestos bioactivos y nutrientes de la planta en comparación con la extracción con etanol. Durante la liofilización, la humedad se elimina sin exponer al extracto a altas temperaturas, lo cual evita la degradación de los principios activos, tales como tocoferoles, ácido ascórbico, carotenoides y fenoles (Caballero et al., 2017; Shofian et al., 2011). El extracto liofilizado no contiene residuos de solventes como el etanol, lo cual, lo hace más puro y seguro para el consumo, especialmente para personas sensibles o con condiciones de

salud delicadas, suelen tener una vida útil más prolongada que los extractos líquidos preparados con solventes, ya que son menos propensos a contaminación microbiana y degradación química. En resumen, el extracto liofilizado ofrece ventajas significativas en cuanto a la preservación de los compuestos bioactivos, la mayor concentración, la pureza y la estabilidad a largo plazo, lo que lo convierte en una opción preferible al extracto etanólico para muchas aplicaciones. El estudio de Boñón et al. (2020) mostró que el proceso de liofilización produce mayores niveles de retención tanto de capacidad antioxidante como de compuestos fenólicos, en comparación con otros métodos de secado. Esto se debe a la baja temperatura y la falta de oxígeno durante el procesamiento, lo que reduce las reacciones de degradación.

En otra investigación realizado por Pérez (2024), encontró que el extracto hidroalcohólico liofilizado de *Chenopodium quinoa* Willd “quinua” a la dosis de 500 mg/kg posee la mayor eficacia hipoglicemiante, el método realizado en este estudio es similar al utilizado en el presente trabajo de investigación en donde se obtuvo que el EHL de *Cynara scolymus* L. "alcachofa" a 500 mg/kg muestra el mayor efecto hipoglicemiante.

Los polifenoles son una amplia variedad de compuestos químicos presentes en los alimentos de origen vegetal. Son potentes antioxidantes, pero estudios posteriores han revelado que también tienen múltiples formas de actuar una vez que se consumen. En los últimos años, ha aumentado el interés por los efectos de los polifenoles en la salud de la población, ya que estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de alimentos con altos niveles y de algunos tipos específicos de polifenoles se relaciona con la prevención y protección contra la diabetes tipo 2 (Pérez, 2024; Shahidi & Danielski, 2024).

Estos metabolitos han demostrado la capacidad de interactuar con una enzima clave llamada dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), la cual juega un papel importante en el metabolismo de hormonas como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), que es crucial para regular los niveles de glucosa en sangre. Al inhibir esta enzima DPP IV, los polifenoles pueden ayudar a mantener altos niveles de GLP-1 circulante, lo que a su vez puede mejorar la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa en pacientes con diabetes o trastornos metabólicos relacionados. Compuestos fenólicos como la curcumina, el ácido siríngico y el resveratrol poseen una alta afinidad a las enzimas dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) (Huang et al., 2019).

Uno de los principales métodos para controlar el aumento de azúcar en la sangre después de las comidas es reducir la ingesta de carbohidratos, así como también disminuir su digestión y absorción. Inhibir las enzimas que descomponen el almidón en el sistema digestivo podría reducir los niveles de glucosa en sangre después de las comidas. La α -amilasa y la α -glucosidasa son enzimas clave para la digestión de los carbohidratos de los alimentos en glucosa. Inhibir estas enzimas digestivas o los transportadores de glucosa podría disminuir la liberación y absorción de glucosa en el intestino delgado, y así suprimir el aumento de azúcar en la sangre después de las comidas. Se ha descubierto que varios polifenoles pueden inhibir las actividades de la α -amilasa y la α -glucosidasa. Compuestos fenólicos como la quercetina inhibe la α -glucosidasa y los taninos hidrolizables exhiben una inhibición de la α -amilasa Golovinskaia & Wang (2023).

Otro metabolito secundario involucrado en la reducción de los niveles de glucosa son los triterpenos. Numerosos estudios de laboratorio sugieren que varios triterpenos de origen vegetal tienen la capacidad de bloquear la actividad de las enzimas α -glucosidasa y α -amilasa; dentro de ellos encontramos al ácido corosólico que muestra bioactividad contra la α -glucosidasa (Nazaruk & Borzym-Kluczyk, 2015).

Todas estas investigaciones realizadas ayudan a comprender el mecanismo de acción del efecto hipoglicemiante de los distintos metabolitos secundarios como los polifenoles y triterpenos presentes en el EHL de *C. scolymus* L. "alcachofa". En consecuencia, la actividad hipoglicemiante del extracto podría verse a los compuestos químicos presentes, entre las cuales destacan los compuestos fenólicos, además la técnica de liofilización empleada aparentemente conserva las características de estos compuestos.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. "alcachofa" presentó efecto hipoglicemiante.
2. Los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. "alcachofa" fueron: fenoles, flavonoides, taninos, azúcares reductores, alcaloides, lactonas y/o cumarinas y triterpenos.
3. El extracto hidroalcohólico liofilizado a la dosis de 125, 250 y 500 mg/kg presentaron una eficacia hipoglicemiante de 61,90; 65,17 y 69,18%, para glibenclamida e insulina fueron de 69,86% y 86, 53% respectivamente ($p=6,4 \times 10^{-11}$) y el área bajo la curva para los EHL fueron de 1165,2; 1130 y 954,2, para glibenclamida e insulina fueron de 960, 4; 679,4 mg/dL x h respectivamente ($p=000$).
4. El extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. "alcachofa" a la dosis de 500 mg/kg mostró efecto hipoglicemiante estadísticamente similar a la glibenclamida y menor que la insulina.

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES

- Realizar investigaciones de mayor profundidad sobre la actividad hipoglicemiante utilizando diferentes partes de la planta de *Cynara scolymus* L. "alcachofa" así como las raíces, tallos y flores.
- Llevar a cabo ensayos toxicológicos del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. "alcachofa" para asegurar su inocuidad.
- Cuantificar el contenido de fenoles totales presentes en el extracto hidroalcohólico liofilizado de *Cynara scolymus* L. "alcachofa".
- Llevar estudios de mayor duración como también estudios histológicos en el riñón, hígado debido a la gran importancia de estos órganos tanto el metabolismo como en la excreción.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, M. (2019). Polifenoles: compuestos bioactivos con efectos benéficos en la prevención de diabetes tipo 2. REDCieN, 1, 6-6. <https://redcien.com/index.php/redcien/article/view/5>
- Adisakwattana, S. (2017). Cinnamic Acid and Its Derivatives: Mechanisms for Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Nutrients*, 9(2), 163. <https://doi.org/10.3390/nu9020163>
- Ahmed, O., Abdel Fattah, A., Abdul-Hamid, M., Abdel-Aziz, A., Sakr, H. I., Damanhory, A., Abdel-Kawi, S., Ghaboura, N., & Awad, M. (2023). Antidiabetic and Liver Histological and Ultrastructural Effects of *Cynara scolymus* Leaf and Flower Head Hydroethanolic Extracts in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023(1). <https://doi.org/10.1155/2023/4223026>
- Ahmiane, Y. (2016). Efectos de los compuestos activos y funcionales de la alcachofa (*Cynara cardunculus*) en el control del metabolismo energético. <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/2780>
- Alam, S., Hasan, Md. K., Neaz, S., Hussain, N., Hossain, Md. F., & Rahman, T. (2021). Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. *Diabetology*, 2(2), 36-50. <https://doi.org/10.3390/diabetology2020004>
- Ángel, G. (2005). Diccionario de Laboratorio Aplicado a la Clínica (3.a ed., Vol. 1). Panamericana. https://www.medicapanamericana.com/es-CO/libros/diccionario-de-laboratorio-aplicado-a-la-clinica-3a-edicion?srsId=AfmBOopZT3Jj3CgRadvVLJGzLeQyxzEsY_XjzfISEPYWh7Ghjt74-Tr
- Arroyo, D., & Goicoechea, M. (2020). Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas TEXTO COMPLETO. AstraZeneca. <https://static.elsevier.es/nefro/monografias/pdfs/nefrologia-dia-330.pdf>
- Ávila, L. (2024a). Biguanidas. <https://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/152.html>
- Ávila, L. (2024b). Inhibidores alfa-glucosidasas. Inhibidores alfa-glucosidasas. <https://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/151-inhibidores-alfa-glucosidasas.html>
- Ávila, L. (2024c). Meglitinidas. Meglitinidas. <https://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/150.html>
- Antar, S. A., Ashour, N. A., Sharaky, M., Khattab, M., Ashour, N. A., Zaid, R. T., Roh, E. J., Elkamhawy, A., & Al-Karmalawy, A. A. (2023). Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine &*

- Pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy], 168(115734), 115734. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>
- Banarase, N., & Aurora, C. (2018). Alcachofa (*Cynara scolymus* Linn.): una revisión exhaustiva. ALAN. <http://dx.doi.org/10.24942/bjpmr.2018.246>
- Berrocal, L., Argote, P., Farfán, C., & Huallpa, E. (2016). Planeamiento estratégico del sector industrial de la alcachofa en el Perú [Tesis de maestría, Universidad Católica del Perú]. <https://acortar.link/9Y7gbl>
- Bhatta, S., Stevanovic Janezic, T., & Ratti, C. (2020). Freeze-Drying of Plant-Based Foods. *Foods*, 9(1), 87. <https://doi.org/10.3390/foods9010087>
- Bindu Jacob, & Narendhirakannan R.T. (2019). Role of medicinal plants in the management of diabetes mellitus: a review. *3 Biotech*, 9(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1528-0>
- Black, C., Donnelly, P., McIntyre, L., Royle, P., Shepherd, J. J., & Thomas, S. (2007). Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004654.pub2>
- Bañón, C., Vejarano, R., & Salas, F. (2020). Efecto del secado por túnel, liofilización y atomización sobre la capacidad antioxidante y compuestos fenólicos de huacatay. *Proceedings of the LACCEI international Multi-conference for Engineering, Education and Technology*. <https://doi.org/10.18687/LACCEI2020.1.1.223>
- Blumenthal M., Goldberg A. (2000). Herbal Medicine. Expanded commission e monographs. *Herb Monographs, Based on Those Created by a Special Expert Committee of the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices*. 1° ed. Consejo botánico americano. Editorial comunicaciones de medicina integrativa.
- Caballero, B., Márquez, C., & Betancur, M. (2017). Efecto de la liofilización sobre las características físico-químicas del ají rocoto (*Capsicum pubescens* R & P) con o sin semilla. *Bioagro*, 29(3), 225-234. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-33612017000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Cassiana, R. (2007). Efecto hipoglicémico de *Opuntia joconostle* Web. en ratas diabéticas [Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Potosí]. <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/1812/MCA1EHO00701.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
- Centurión, J., Galeano, A., Kennedy, M., Campuzano-Bublitz, M., Centurión, J., Galeano, A., Kennedy, M., & Campuzano-Bublitz, M. (2022). Modelos murinos utilizados en la investigación de la Diabetes mellitus. *Revista CON-CIENCIA*, 10(2), 53-68. <https://doi.org/10.53287/EEEH2318FN45V>
- Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: ¿Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 546. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>

- Clínica Universidad de Navarra. (2024). Sulfonilureas. ¿Qué son las Sulfonilureas? <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/sulfonilurea>
- Contreras, F., Romero, B., Suárez, N., González, M., Fouillieux, C., Guevara, E., Betancourt, M., Torres, D., & Velasco, M. (2002). Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 21(2), 148-155. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642002000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Cárdenas K, (2016). Estudio químico-bromatológico, compuestos bioactivos, y evaluación de la capacidad antioxidante de *Cynara scolymus* “alcachofa” procedente de Huaral. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. https://scholar.google.es/scholar?hl=es&lr=lang_es&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2014&as_yhi=2024&q=estudio+quimico+bromatologico%2C+compuestos+bioactivos+y+evaluacion+de+la+capacidad+antioxidante&btnG=.
- De Paulo, D., de Araújo, F., Neri-Numa, I., & Pastore, G. (2021). Antidiabetic potential of dietary polyphenols: A mechanistic review. *Food Research International*, 145, 110383. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110383>
- Deka, H., Choudhury, A., & Dey, B. (2022). An Overview on Plant Derived Phenolic Compounds and Their Role in Treatment and Management of Diabetes. *Journal of Pharmacopuncture*, 25(3), 199-208. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.3.199>
- Das, A. K., Islam, M. N., Faruk, M. O., Ashaduzzaman, M., & Dungani, R. (2020). Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Plantkunde [South African Journal of Botany]*, 135, 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.08.008>
- Di Napoli, A., Germani, F., Domingues Da Silva, S., Senatori, L., Parisi, F. y Zucchetti, P. (2024). Alcachofa (*Cynara scolymus* L.): una revisión de sus propiedades promotoras de la salud. *Pharmadvances*, 6 (1s), 07. <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.2023.55>
- Delsaz, M. (2025, 24 de enero). *¿Qué es la liofilización? Aplicaciones en la industria farmacéutica y de alimentación.* Montajes Delsaz. <https://montajesdelsaz.com/liofilizacion/>
- Diccionario de cáncer del NCI.* (2011, 2 de febrero). Cáncer.gov. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/farmaco>
- El-Abhar, H., & Schaalan, M. (2014). Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World Journal of Diabetes*, 5(2), 176. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.176>
- Enciso, R. (2016). Actividad hipoglicémica del extracto hidroalcohólico de *Odontoglossum bicolor* Lindl. “sacapa” en ratas con hiperglicemia inducida.

- Ayacucho - 2016. [Tesis de pregrado, UNSCH].
<https://repositorio.unsch.edu.pe/items/aef15195-88b3-4048-9598-99d85f7d3ba3>
- Fantini, N., Colombo, G., Giori, A., Riva, A., Morazzoni, P., Bombardelli, E., & Carai, M. (2011). Evidence of glycemia-lowering effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats. *Phytotherapy Research*, 25(3), 463-466.
<https://doi.org/10.1002/ptr.3285>
- Federiuk, I., Casey, H., Quinn, M., Wood, M., & Ward, W. (2004). Inducción de diabetes mellitus tipo 1 en ratas de laboratorio mediante el uso de aloxano: vía de administración, riesgos y tratamiento con insulina - PubMed. *Comp. Med.*, 54(3).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253270/>
- Feiden, T., Valduga, E., Zeni, J., & Steffens, J. (2023). Bioactive Compounds from Artichoke and Application Potential. *Food Technology and Biotechnology*, 61(3), 312-327. <https://doi.org/10.17113/ftb.61.03.23.8038>
- Fonnegra, G., & Jiménez, L. (2009). Plantas medicinales aprobadas en Colombia. En *Revista Universidad de Antioquia* (2.a ed., Vol. 1).
<https://revistas.udea.edu.co/index.php/revistaudea/article/view/1722>
- Gai, W., Schott-Ohly, P., Schulte im Walde, S., & Gleichmann, H. (2004). Differential Target Molecules for Toxicity Induced by Streptozotocin and Alloxan in Pancreatic Islets of Mice *in Vitro*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 112(01), 29-37. <https://doi.org/10.1055/s-2004-815724>
- García, D., Sotelo, A., Malpica, E., Alvares, H., Norabuena, E., Gonzales, T., & Sumarriva, L. (2022). Impacto del helado dietético con yacón (*Smallanthus sonchifolius*) en la hipoglicemia y aceptabilidad. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 42(2). <https://doi.org/10.12873/422garcia>
- Gonzales, L., Chotón, M., & Chico, J. (2021). Efecto hipoglucemiante de las hojas y flores de *Geranium ayavacense* L. “pasuchaca” sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. *Albinus*. *Revista Científica Dékamu Agropec*, 2(1), 15-24.
<https://doi.org/10.55996/DEKAMUAGROPEC.V2I1.46>
- González, F. (2016). Drogas antidiabéticas diferentes de la insulina. Mecanismos de acción. *Vitae: Academia Biomédica Digital*, ISSN-e 1317-987X, No. 66 (abril-junio), 2016, 66, 1.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6454640&info=resumen&idoma=ENG>
- Greenstein, B. (2021). *Endocrinología* (1.a ed., Vol. 1). Panamericana.
- Ganesan, K., Rana, MBM y Sultan, S. (2025). Oral Hypoglycemic Medications. En *StatPearls*. Publicación de StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>
- Golovinskaia, O., & Wang, C.-K. (2023). The hypoglycemic potential of phenolics from functional foods and their mechanisms. *Food Science and Human Wellness*, 12(4), 986–1007. doi: 10.1016/j.fshw.2022.10.020

- Gutiérrez-Grijalva, Erick Paul, Ambriz-Pérez, Dulce Libna, Leyva-López, Nayely, Castillo-López, Ramón Ignacio, & Heredia, José Basilio. (2016). Revisión: compuestos fenólicos dietéticos, beneficios para la salud y bioaccesibilidad. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 66 (2), 87-100. Recuperado en 26 de mayo de 2025, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222016000200001&lng=es&tlng=.
- Hauner, H. (2002). The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 18(S2), S10-S15. <https://doi.org/10.1002/dmrr.249>
- Hernández, A. (2024). *Tratado de Nutrición (Vol. 1)*. Panamericana. <https://goo.su/8EjTSf9>
- Herrera, O., Chinchay, R., Palomino, E., Arango, E., & Arroyo, J. (2015). Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina*, 76(2), 117. <https://doi.org/10.15381/anales.v76i2.11135>
- Huamán, J. (2023). Efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”; en ratas albinas con hiperglicemia inducida. *Ayacucho 2023*. [Tesis de pregrado, UNSCH]. <https://repositorio.unsch.edu.pe/handle/20.500.14612/7216>
- Huang, P.-K., Lin, S.-R., Chang, C.-H., Tsai, M.-J., Lee, D.-N., & Weng, C.-F. (2019). Natural phenolic compounds potentiate hypoglycemia via inhibition of Dipeptidyl peptidase IV. *Scientific Reports*, 9(1), 15585. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52088-7>
- Hernández Pérez, A., Campos Montiel, R. G., López Palestina, C. U., Hernández Fuentes, A. D., & Juárez Maldonado, A. (2022). Plantas medicinales de la familia Asteraceae con actividad hipoglucemiante en México. Una revisión. *Boletín de ciencias agropecuarias del ICAP*, 8(16), 14–17. <https://doi.org/10.29057/icap.v8i16.8274>
- Hernández R, Fernández C, Baptista P (2014.). *Metodología de la Investigación*. 6ta edición. Perú: Editorial Mc Graw Hill.
- Hwang, JL y Weiss, RE (2014). Diabetes inducida por esteroides: un enfoque clínico y molecular para su comprensión y tratamiento. Diabetes inducida por esteroides. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30 (2), 96–102. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>
- Ighodaro, O., Adeosun, A., & Akinloye, O. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365-374. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2018.02.001>
- Jana, C., & Gabriel, S. (2018). *Manual de producción de alcachofas*. <https://hdl.handle.net/20.500.14001/6687>

- Jiang, X., Zhang, C., Xin, Y., Huang, Z., Tan, Y., Huang, Y., Wang, Y., Feng, W., Li, X., Li, W., Qu, Y., & Cai, L. (2013). Protective effect of FGF21 on type 1 diabetes-induced testicular apoptotic cell death probably via both mitochondrial- and endoplasmic reticulum stress-dependent pathways in the mouse model. *Toxicology Letters*, 219(1), 65-76. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.02.022>
- Kameswara y Kesabulu. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momardica cymbalaria* Hooek. Fruit power in alloxan diabetics rats. *Journal Ethnofarmacology*. 1999.
- Ladisch, M., & Kohlmann, K. (1992). Recombinant Human Insulin. *Biotechnology Progress*, 8(6), 469-478. <https://doi.org/10.1021/bp00018a001>
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- López, G. (2009). Diabetes Mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. *Medwave*, 9(12). <https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2009.12.4315>
- Luque, D. (2020). Actividad hipoglucemiante del extracto de *Cynara scolymus* “alcachofa” en ratas albinas cepa Holtzman, Ayacucho-2020. [Tesis de pregrado, UNSCH]. <https://repositorio.unsch.edu.pe/items/01e4bed0-56f2-4a8d-a17c-bf5ea1c68c6a>
- León z. (2018). Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de los tubérculos de *Colocasia esculenta* schott. “pituca” en ratas Holtzman. Ayacucho-2017. [Tesis de pregrado UNSCH]. <https://repositorio.unsch.edu.pe/items/8b5577c1-6496-45b5-b51e-c882a1cf2ed3>.
- Mahanthappa, M., Manju, V., Gopi, A., & Arumugam, P. (2022). Simple, Sensitive, and Rapid Voltammetric Detection of Alloxan on Glassy Carbon Electrodes. *ACS Omega*, 7(7), 5998-6006. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06313>
- Manahan, S. (2003). *Toxicological Chemistry and Biochemistry* (3.a ed., Vol. 1). Lewis Publishers.
- Martín, M., Iriando-Dehond, A., Dolores, M., & Bilbao, D. (2018). Efecto de los compuestos fenólicos en el metabolismo de los carbohidratos. *Revista española de nutrición comunitaria = Spanish journal of community nutrition*, ISSN 1135-3074, Vol. 24, No. 1, 2018, 24(1), 5. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6992819&info=resumen&idoma=SPA>
- Masala, V., Jokić, S., Aladić, K., Molnar, M., Casula, M., & Tuberoso, C. I. G. (2024). Chemical Profiling and Evaluation of Antioxidant Activity of Artichoke (*Cynara cardunculus* var. *scolymus*) Leaf By-Products' Extracts Obtained with Green Extraction Techniques. *Molecules*, 29(20), 4816. <https://doi.org/10.3390/molecules29204816>
- Murcia, G., Fontana, A., Pontin, M., Baraldi, R., Bertazza, G., & Piccoli, P. N. (2017). ABA and GA3 regulate the synthesis of primary and secondary metabolites related

- to alleviation from biotic and abiotic stresses in grapevine. *Phytochemistry*, 135, 34-52. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.12.007>
- Murillo, G. (2017). Farmacopendio. Dosificaciones adultas y pediátricas. *Medicina interna de México*, 33(2), 296-297. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200296&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Melo, L. F. M. de, Aquino-Martins, V. G. de Q., Silva, A. P. da, Oliveira Rocha, H. A., & Scortecchi, K. C. (2023). Biological and pharmacological aspects of tannins and potential biotechnological applications. *Food Chemistry*, 414(135645), 135645. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135645>
- Mesa, J. (2015). Nuevos tipos de insulina en la diabetes mellitus tipo 1. *Medicina clínica*, 145 (2), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.024>
- Martín-Carro, B., Donate-Correa, J., Fernández-Villabril, S., Martín-Vírgala, J., Panizo, S., Carrillo-López, N., Martínez-Arias, L., Navarro-González, JF, Naves-Díaz, M., Fernández-Martín, JL, Alonso-Montes, C., & Cannata-Andía, JB (2023). Modelos experimentales para estudiar la diabetes mellitus y sus complicaciones: Limitaciones y nuevas oportunidades. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 24 (12), 10309. <https://doi.org/10.3390/ijms241210309>
- Miranda M, Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. La Habana-Cuba: Editorial Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. 2000: 23-33.
- Nair, A., Preetha, M., Salin, P., Ranjit, S., Rajankutty, K., & Raghu, K. (2022). Cinnamic acid is beneficial to diabetic cardiomyopathy via its cardioprotective, anti-inflammatory, anti-dyslipidemia, and antidiabetic properties. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(12). <https://doi.org/10.1002/jbt.23215>
- Nassar, M., Mohamed, T., Elshamy, A., El-Toumy, S., Lateef, A., & Farrag, A. (2013). Chemical constituents and anti-ulcerogenic potential of the scales of *Cynara scolymus* (artichoke) heads. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(10), 2494-2501. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6065>
- Navarro, I., Periago, M., & García, F. (2017). Estimación de la ingesta diaria de compuestos fenólicos en la población española. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 21(4), 320-326. <https://doi.org/10.14306/renhyd.21.4.357>
- Nazaruk, J., & Borzym-Kluczyk, M. (2015). The role of triterpenes in the management of diabetes mellitus and its complications. *Phytochemistry Reviews*, 14(4), 675-690. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9369-x>
- Negrão, R., & Faria, A. (2009). Natural Polyphenols as Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Agents in the Metabolic Syndrome. En *Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome* (pp. 147-180). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9701-0_8
- Nollet, L., & Gutierrez, J. (2018). Phenolic compounds in food (1.a ed.). Taylor Francis. <https://www.routledge.com/Phenolic-Compounds-in-Food-Characterization-and->

Analysis/Nollet-Gutierrez-Uribe/p/book/9781498722964?srsId=AfmBOorM7-aLeCGeCkzixo5EgWysbw44IQqJWV6fd2x7lw1oOLnHT8NL

- Nunes, A. R., Alves, G., Falcão, A., Lopes, J. A., & Silva, L. R. (2025). Phenolic acids from fruit by-products as therapeutic agents for metabolic syndrome: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(8), 3834. <https://doi.org/10.3390/ijms26083834>
- Nowak, D., & Jakubczyk, E. (2020). The Freeze-Drying of Foods-The Characteristic of the Process Course and the Effect of Its Parameters on the Physical Properties of Food Materials. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(10), 1488. <https://doi.org/10.3390/foods9101488>
- Olimpo, C., Anaya, M., Darío, I., & Ariza, S. (2005). Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(4), 235-243. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Oliveira, E., Acho, L., Morales-Gamba, R., do Rosário, A., Barcellos, J. F., Lima, E., & Machado, M. (2023). Hypoglycemic effect of the dry leaf extract of *Myrcia multiflora* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 307, 116241. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116241>
- Ong, K., Stafford, L., McLaughlin, S., Boyko, E., Vollset, S. E., Smith, A., Dalton, B., Duprey, J., Cruz, J., Hagins, H., Lindstedt, P., Aali, A., Abate, Y., Abate, M., Abbasian, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abbasi-Kangevari, M., ElHafeez, S., Abd-Rabu, R., ... Afolabi, R. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 402(10397), 203-234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6/ATTACHMENT/157D6ACF-4659-4C0A-AD9F-A912F471C2FF/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6/ATTACHMENT/157D6ACF-4659-4C0A-AD9F-A912F471C2FF/MMC1.PDF)
- Özcan, B., Rutters, F., Snoek, F., Roosendaal, M., Sijbrands, E., Elders, P., Holleman, F., Pijl, H., Tack, C., Abbink, E., de Valk, H., Wolffenbuttel, B., Stehouwer, C., Schaper, N., Dekker, J., & Schram, M. (2018). High Diabetes Distress Among Ethnic Minorities Is Not Explained by Metabolic, Cardiovascular, or Lifestyle Factors: Findings From the Dutch Diabetes Pearl Cohort. *Diabetes Care*, 41(9), 1854-1861. <https://doi.org/10.2337/dc17-2181>
- Pinkay, D. (2025). Tintura de cardo mariano (*Silybum marianum*) y alcachofa (*Cynara scolymus*) para el tratamiento de hígado graso no alcohólico. Recuperado el 14 de mayo de 2025, de <http://chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcgclefindmkaj/https://dspace-api.istmas.edu.ec/server/api/core/bitstreams/947540db-0394-4cba-a000-6b2c860aa22c/content>
- Pagano, I., Piccinelli, A., Celano, R., Campone, L., Gazzero, P., De Falco, E., & Rastrelli, L. (2016). Chemical profile and cellular antioxidant activity of artichoke by-products. *Food & Function*, 7(12), 4841-4850. <https://doi.org/10.1039/C6FO01443G>

- Palacios, J., Paredes, A., Cifuentes, F., catalán, M. A., García-Villalón, A. L., Borquez, J., Simirgiotis, M. J., Jones, M., Foster, A., & Greensmith, D. J. (2023). A hydroalcoholic extract of *Senecio nutans* Sch. Bip (Asteraceae); its effects on cardiac function and chemical characterization. *Journal of ethnopharmacology*, 300. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.115747>
- Pallardo, L. (2008). Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 55(SUPPL. 2), 17-25. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)76259-4](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)76259-4)
- Pérez, J. (2024). Polifenoles de la dieta como potenciales coadyuvantes en patologías cardiometabólicas - *Anales RANM*. *Anales Ranm*, 138(3). https://analesranm.es/suplemento/2021-supl/13803_supl01/13803sup01_s04
- Pintado, J. (2021). Contenido de compuestos fenólicos, antocianinas y capacidad antioxidante del fruto de *Myrciaria dubia* “Camu Camu” [UCV]. <https://hdl.handle.net/20.500.12692/74829>
- Pirola, L., Johnston, A. M., & Van Obberghen, E. (2004). Modulation of insulin action. *Diabetologia*, 47(2), 170-184. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1313-3>
- PubChem. (2024a). Alozano. Alozano. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alloxan>
- PubChem. (2024b). Glyburide. Glyburide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyburide>
- PubChem. (2024c). Insulina. Insulina. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Insulin>
- Pitocco, D., Zaccardi, F., Di Stasio, E., Romitelli, F., Santini, S. A., Zuppi, C., & Ghirlanda, G. (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 7(1), 15–25. <https://doi.org/10.1900/RDS.2010.7.15>
- Quispe, J., & Quispe, J. (2019). Análisis del cultivo de alcachofa en la zona andina del Perú. *Puriq*, 1(02), 155-168. <https://doi.org/10.37073/puriq.1.02.38>
- Rejeb, I., Dhen, N., Gargouri, M., & Boulila, A. (2020). Chemical Composition, Antioxidant Potential and Enzymes Inhibitory Properties of Globe Artichoke By-Products. *Chemistry & Biodiversity*, 17(9). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000073>
- Rivas-Morales, C., Oranday-Cárdenas, M., & Verde-Star, M. (2016). Investigación en plantas de importancia médica. *OmniaScience*. <https://doi.org/10.3926/oms.313>
- Rivera, A. (2018). Efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” en *Rattus norvegicus* “rata”. Ayacucho 2018. [Tesis de pregrado, UNSCH]. <https://repositorio.unsch.edu.pe/items/e3f956d1-2ac3-4352-a977-a856469f2542>
- Rodriguez, B., Vadakekut, E., & Mahdy, H. (2024). Gestational Diabetes. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>

- Rolnik, A., & Olas, B. (2021). The Plants of the Asteraceae Family as Agents in the Protection of Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3009. <https://doi.org/10.3390/ijms22063009>
- Rubin, A. (2011). *Diabetes Para Dummies* (1.a ed., Vol. 1). Wiley. <http://books.google.es/books?id=6Y0YXUIG46wC>
- Radenković, M., Stojanović, M., & Prostran, M. (2016). Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 78, 13–31. doi: 10.1016/j.vascn.2015.11.004
- Shahidi, F., & Danielski, R. (2024). Review on the Role of Polyphenols in Preventing and Treating Type 2 Diabetes: Evidence from *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Nutrients*, 16(18), 3159. <https://doi.org/10.3390/nu16183159>
- Shofian, N., Hamid, A., Osman, A., Saari, N., Anwar, F., Pak Dek, M., & Hairuddin, M. (2011). Effect of Freeze-Drying on the Antioxidant Compounds and Antioxidant Activity of Selected Tropical Fruits. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(7), 4678-4692. <https://doi.org/10.3390/ijms12074678>
- Sotero, V., Silva, L., García, D., & Imán, S. (2009). Evaluación de la actividad antioxidante de la pulpa, cáscara y semilla del fruto del camu camu (*Myrciaria dubia* H.B.K.). *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 75(3), 293-299. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2009000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Soto, L., Plata, C., Márquez, V., Damián, J., Pineda, A., Hernández, G., Basaldúa, R., & Guzmán, A. (2024). Modelos murinos de diabetes para el estudio de compuestos bioactivos: Murine models of diabetes for the study of bioactive compounds. *TECNOCIENCIA Chihuahua*, 18(1), e1402-e1402. <https://doi.org/10.54167/TCH.V18I1.1402>
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2025). *Diabetes*. En StatPearls. StatPearls Publishing.
- Sharma, P., Kumar Verma, P., Kishore Pankaj, N. y Agarwal, S. (2021). Ingredientes fitoquímicos y potencial terapéutico de *Cynara scolymus* L. *Investigación farmacéutica y biomédica*. <https://doi.org/10.18502/pbr.v7i3.7696>
- Talavera, Y. (2015). Actividad hipoglucemiante de los flavonoides aislados del fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Ayacucho-2015. [Tesis de pregrado, UNSCH]. <https://repositorio.unsch.edu.pe/items/5569c13c-77e3-4c3f-9018-10f6c236a4dd>
- Tchessalov, S., Latshaw, D., Nulu, S., Bentley, M., Tharp, T., Ewan, S., & Chen, X. (2021). Application of First Principles Primary Drying Model to Lyophilization Process Design and Transfer: Case Studies from the Industry. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(2), 968-981. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.013>
- Trópicos. (s/f). Recuperado el 5 de mayo de 2025, sitio web de Tropicos.org: <https://www.tropicos.org/name/2700661>

- Ugaz, J. (2018). Efecto Hipoglicemiante Del *Geranium Ayavacense* “Pasuchaca” Como Coadyuvante De Metformina En Diabetes Mellitus 2. Centro De Medicina Complementaria - Trujillo, 2018. En Universidad César Vallejo. <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2996084>
- Valverde, I., Jesús, M., & Gaspar, R. (2000). Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. ALAN, 50(1). https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222000000100001
- Vargas-Tineo, O., Segura-Muñoz, D., Becerra-Gutiérrez, L., Amado-Tineo, J., & Silva-Díaz, H. (2020). Efecto hipoglicemiante de *Moringa oleífera* (moringa) comparado con *Smilax sonchifolius* (yacón) en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 37(3), 478-484. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5275>
- Vista de Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina. (s/f). Revistacienciaysalud.ac.cr. Recuperado el 4 de mayo de 2025, de <https://www.revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/416/538>
- Whalen, K., & Radhakrishnan, F. (2019). Farmacología (Séptima edición). Wolters Kluwer. <https://acortar.link/RW6TG7>
- World Health Organization. (2023). The Global Diabetes Compact: progress in supporting its workstreams: technical report. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240103092>
- Woodfin, S., Miller, R., S., A. F. M., & Moore, W. (s/f). Matairesinol and its metabolite enterolactone promote glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes via a Glut4/Akt-dependent mechanism. (2025), de https://digitalcommons.liberty.edu/research_symp/2024/posters/12/

ANEXOS

Anexo 1

Constancia de clasificación sistemática

CONSTANCIA

LA BIÓLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN TAXONOMÍA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:

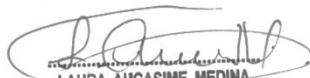
Que, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. Gina Mirella, ESPINOZA LEON, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988, siendo su taxonomía la siguiente:

| | | |
|-----------|---|---------------------------|
| DIVISIÓN | : | MAGNOLIOPHYTA |
| CLASE | : | MAGNOLIOPSIDA |
| SUB CLASE | : | ASTERIDAE |
| ORDEN | : | ASTERALES |
| FAMILIA | : | ASTERACEAE |
| GENERO | : | Cynara |
| ESPECIE | : | <i>Cynara scolymus L.</i> |
| N. V.. | : | "alcachofa" |

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 23 de Marzo del 2023


LAURA AUCASIME MEDINA
BIÓLOGA
Reg. C.B.P. N° 583 C.R. - XIII

Anexo 2

Recolección, secado y molienda de la muestra



Recolección y lavado



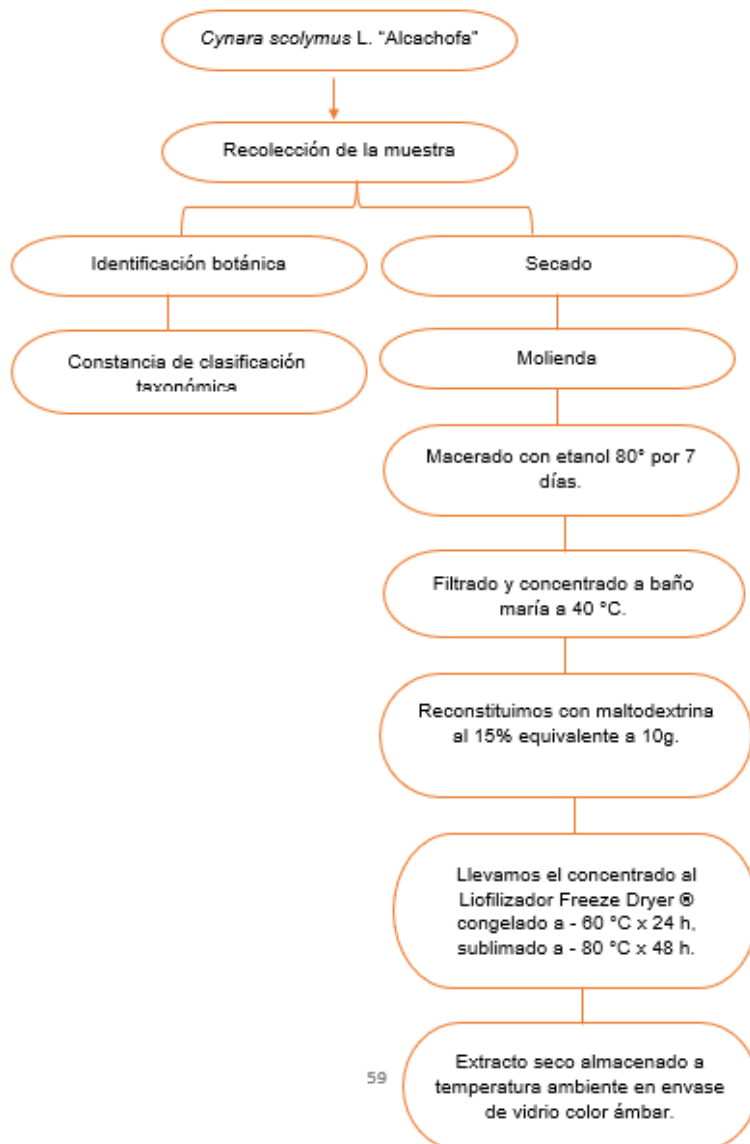
Secado



Molido

Anexo 3

Diagrama de la obtención de la extracción hidroalcohólica liofilizada



59

Anexo 4

Procedimiento de la obtención del extracto hidroalcohólico y liofilizado



Maceración con etanol (80°C x 7 días)



Filtrado del extracto hidroalcohólico.



Concentrado en el baño maría a 45°C.










Liofilizado congelado a - 60 °C x 24 h y sublimado a - 80 °C x 48 h



Muestra liofilizado y almacenado

Anexo 5

Resultados del ensayo fitoquímico del extracto hidroalcohólico liofilizado

| Ensayo | Metabolito secundario | Observación |
|---------------------------|-----------------------|---|
| FeCl₃ | Fenoles |  Azul negruzco/verdoso |
| Shinoda | Flavonoides |  Coloración rojo |
| Prueba de gelatina | Taninos |  Precipitado rojizo |
| Benedict | Azúcares reductores |  Precipitado rojo |
| Fehling | Azúcares reductores |  Precipitado rojo |
| Dragendorff | Alcaloides |  Precipitado naranja |
| Mayer | Alcaloides |  Precipitado blanquecino |

Anexo 6

Diagrama del procedimiento para determinar el efecto hipoglicemiante



Anexo 7

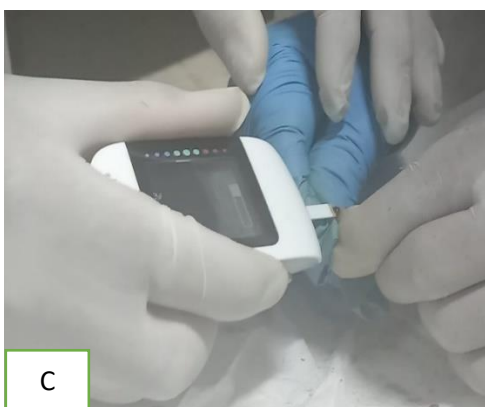
Procedimiento para la determinación de los tratamientos



Adaptación de los animales (ratas) de experimentación durante 7 días.



Medición de los niveles de glicemia



Glucómetro Accu-Chek Instant®.



Anexo 8

Procedimiento de aplicación del aloxano para la inducción de la hiperglicemia.



Inducción a hiperglicemia con aloxano 150 mg/kg, vía intraperitoneal durante 3 días



Medida de la glucosa después de la inducción intraperitoneal de aloxano



Medida de hiperglicemia empleando el glucómetro Accu-Chek Instant®

Anexo 9

Procedimiento de administración del extracto hidroalcohólico liofilizado



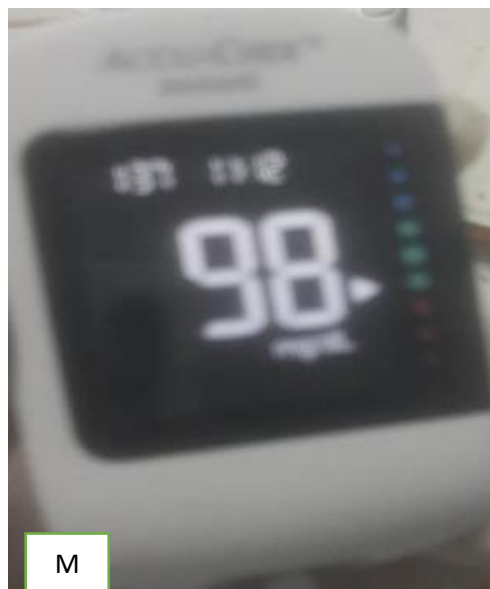
Administración vía oral de los extractos hidroalcohólicos liofilizados a través de una sonda orogástrica.



Administración vía oral de los extractos hidroalcohólicos liofilizados a través de una sonda orogástrica.



Niveles de glucosa a las 6 horas.



Anexo 10

Niveles de glucosa promedio de los tratamientos según el tiempo.

| Tratamiento | Niveles de glucosa (mg/dL) | | | |
|----------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0h mg/dL | 2h mg/dL | 4h mg/dL | 6h mg/dL |
| Blanco | 93,4±6,69 | 95,8±2,77 | 98,2±3,42 | 96±2,12 |
| Aloxano 150mg/Kg | 313,2±3,11 | 336,0±7,07 | 357,2±2,39 | 386,6±4,82 |
| Glibenclamida 5mg/kg | 300,2±2,95 | 180,4±2,17 | 104,8±7,79 | 89,8±6,91 |
| Insulina 4 UI/mL | 403,0±8,38 | 57,2±13,65 | 53,6±13,70 | 54,8±16,95 |
| EHL 125 mg/kg | 289,6±10,60 | 220,2±8,79 | 162,4±4,09 | 110,4±10,24 |
| EHL 250 mg/kg | 292,8±8,04 | 217,0±7,01 | 150,8±11,98 | 101,6±5,86 |
| EHL 500 mg/kg | 301,4±4,32 | 165,2±6,91 | 114,8±1,14 | 92,8±4,15 |

Nota. EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Anexo 11

Niveles de glucosa de los distintos tratamientos y el área bajo la curva (mg/dl x h).

| Grupo | Nº | Peso (g) | glicemia basal mg/dL | Tiempo horas glicemia (mg/dL) | | | | AUC mg/d L x h | promedio AUC |
|---|----|----------|----------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|----------------|--------------|
| | | | | 0 | 2 | 4 | 6 | | |
| Blanco | 1 | 217 | 89 | 105 | 96 | 103 | 99 | 602 | 577.4 |
| | 2 | 216 | 87 | 89 | 91 | 96 | 96 | 559 | |
| | 3 | 204 | 88 | 93 | 98 | 99 | 94 | 581 | |
| | 4 | 207 | 91 | 91 | 97 | 99 | 94 | 577 | |
| | 5 | 202 | 90 | 89 | 97 | 94 | 97 | 568 | |
| Aloxano 150mg/kg | 1 | 185 | 105 | 313 | 336 | 360 | 390 | 2095 | 2086.2 |
| | 2 | 180 | 99 | 314 | 334 | 357 | 382 | 2089 | |
| | 3 | 195 | 89 | 316 | 332 | 359 | 380 | 2027 | |
| | 4 | 214 | 89 | 317 | 330 | 354 | 389 | 2098 | |
| | 5 | 204 | 95 | 309 | 348 | 356 | 390 | 2122 | |
| Aloxano 150mg/kg + Glibenclamida 5mg/kg | 1 | 178 | 86 | 305 | 183 | 101 | 94 | 964 | 960.4 |
| | 2 | 206 | 97 | 301 | 179 | 114 | 97 | 954 | |
| | 3 | 180 | 105 | 302 | 182 | 112 | 82 | 916 | |
| | 4 | 203 | 97 | 298 | 178 | 96 | 82 | 1002 | |
| | 5 | 194 | 89 | 298 | 182 | 101 | 91 | 966 | |
| Aloxano 150 mg/kg + Insulina 4 UI/mL | 1 | 185 | 98 | 404 | 47 | 45 | 45 | 611 | 679.4 |
| | 2 | 213 | 89 | 399 | 59 | 44 | 40 | 621 | |
| | 3 | 186 | 95 | 417 | 43 | 78 | 77 | 736 | |
| | 4 | 201 | 93 | 401 | 59 | 57 | 69 | 734 | |
| | 5 | 187 | 88 | 395 | 78 | 55 | 43 | 695 | |
| EHL 125 mg/kg | 1 | 214 | 96 | 300 | 220 | 162 | 121 | 1157 | 1165.2 |
| | 2 | 158 | 88 | 291 | 215 | 165 | 117 | 1120 | |
| | 3 | 157 | 84 | 289 | 211 | 156 | 115 | 1170 | |
| | 4 | 203 | 87 | 272 | 223 | 165 | 101 | 1273 | |
| | 5 | 203 | 99 | 295 | 234 | 166 | 98 | 1106 | |
| EHL 250 mg/kg | 1 | 164 | 93 | 292 | 217 | 162 | 103 | 1188 | 1130 |
| | 2 | 185 | 97 | 295 | 217 | 152 | 111 | 1145 | |
| | 3 | 243 | 87 | 295 | 225 | 155 | 96 | 1047 | |
| | 4 | 225 | 103 | 280 | 223 | 151 | 100 | 1103 | |
| | 5 | 168 | 93 | 302 | 207 | 130 | 98 | 1167 | |
| EHL 500 mg/kg | 1 | 175 | 98 | 301 | 174 | 113 | 89 | 939 | 954.2 |
| | 2 | 185 | 87 | 305 | 165 | 115 | 99 | 940 | |
| | 3 | 173 | 93 | 285 | 159 | 115 | 95 | 993 | |
| | 4 | 190 | 94 | 310 | 158 | 116 | 91 | 926 | |
| | 5 | 166 | 89 | 305 | 170 | 114 | 90 | 973 | |

Nota. EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Anexo 12

Porcentaje de eficacia hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado.

| Tratamiento | % eficacia hipoglicemiante | | |
|-----------------------|----------------------------|------------|------------|
| | 2 h | 4 h | 6 h |
| Glibenclamida 5 mg/kg | 39,31±4,50 | 64,54±3,10 | 69,86±6,50 |
| Insulina 4 UI/mL | 85,70±5,58 | 86,75±3,20 | 86,53±7,50 |
| EHL125 mg/kg | 23,34±6,40 | 43,68±4,50 | 61,90±9,90 |
| EHL 250 mg/kg | 26,81±2,56 | 46,98±6,40 | 65,17±7,50 |
| EHL 500 mg/kg | 45,16±8,69 | 61,80±7,80 | 69,18±4,50 |

Nota. EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Anexo 13

Análisis de varianza del porcentaje de eficacia hipoglicemiante a las 6 horas.

| % de eficacia hipoglicemiante | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|----------|-----------------------|
| Entre grupos | 1807,549 | 4 | 451,887 | 60,953 | 6,4x10 ⁻¹¹ |
| Dentro de grupos | 148,273 | 20 | 7,414 | | |
| Total | 1955,822 | 24 | | | |

Anexo 14

Prueba de Tukey del porcentaje de eficacia hipoglicemiante a las 6 horas.

| Tratamiento | N | Subconjunto para $\alpha=0,05$ | | |
|-----------------------|---|--------------------------------|-------|-------|
| | | a | b | c |
| EHL 125 mg/kg | 5 | 61,90 | | |
| EHL 250 mg/kg | 5 | 65,17 | 65,17 | |
| EHL 500 mg/kg | 5 | | 69,18 | |
| Glibenclamida 5 mg/kg | 5 | | 69,86 | |
| Insulina 4 UI/mL | 5 | | | 86,53 |
| | | 0,349 | 0,085 | 1,000 |

Sig.

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Nota: EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Anexo 15

Prueba de Dunnett del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales.

| Tratamientos | | Diferencia de medias (I-J) | Desv. Error | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | | |
|----------------|-----|----------------------------|-------------|----------|-------------------------------|-----------------|-----------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Insulina UI/mL | 4 | Glibenclamida 5 mg/kg | -281,00000* | 32,00812 | 0.000 | -365,8549 | -196,1451 |
| EHL mg/kg | 125 | Glibenclamida 5 mg/kg | 204,80000* | 32,00812 | 0.000 | 119,9451 | 289,6549 |
| EHL mg/kg | 250 | Glibenclamida 5 mg/kg | 169,60000* | 32,00812 | 0.000 | 84,7451 | 254,4549 |
| EHL mg/kg | 500 | Glibenclamida 5 mg/kg | -6,20000 | 32,00812 | 0.999 | -91,0549 | 78,6549 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

Nota. EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Anexo 16

Análisis de varianza del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales.

ANOVA

| Área bajo la curva | Suma de cuadrados | de gl | Media cuadrática | F | Sig. |
|--------------------|-------------------|-------|------------------|---------|------------------------|
| Entre grupos | 7327034,971 | 6 | 1221172,495 | 596,921 | 3,37x10 ⁻²⁸ |
| Dentro de grupos | 57282,000 | 28 | 2045,786 | | |
| Total | 7384316,971 | 34 | | | |

Anexo 17

Prueba de Tukey del área bajo de la curva de los diferentes grupos experimentales.

| Tratamientos | N | Subconjunto para $\alpha=0,05$ | | | | |
|-----------------------|---|--------------------------------|--------|--------|---------|---------|
| | | a | b | c | d | e |
| Blanco | 5 | 577,40 | | | | |
| Insulina 4 UI/mL | 5 | | 679,40 | | | |
| EHL 500 mg/kg | 5 | | | 954,20 | | |
| Glibenclamida 5 mg/kg | 5 | | | 960,40 | | |
| EHL 250 mg/kg | 5 | | | | 1130,00 | |
| EHL125 mg/kg | 5 | | | | 1165,20 | |
| Aloxano 150 mg/kg | 5 | | | | | 2086,20 |
| Sig. | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,876 | 1,000 |

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Nota. EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado.

Anexo 18

Prueba de Dunnett del porcentaje de eficacia a las 6 horas.

| Tratamientos | | Diferencia de medias (I-J) | Desv. Error | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|------------------|---------------|----------------------------|-------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Insulina 4 UI/mL | glibenclamida | 16,66400* | 1,72205 | 0,000 | 12,0988 | 21,2292 |
| EHL 125 mg/kg | glibenclamida | -7,96800* | 1,72205 | 0,001 | -12,5332 | -3,4028 |
| EHL 250 mg/kg | glibenclamida | -4,69600* | 1,72205 | 0,043 | -9,2612 | -0,1308 |
| EHL 500 mg/kg | glibenclamida | -0,68800 | 1,72205 | 0,983 | -5,2532 | 3,8772 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

Nota. EHL: extracto hidroalcohólico liofilizado

Anexo 19

Matriz de definición y operacionalización de variables

| Variables | Definición conceptual | Definición operacional | Dimensiones | Indicadores | Puntos de corte | Escala de medición |
|---|--|---|--|---|---------------------------|--------------------|
| Variable independiente Extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” | Es un extracto de plantas sometidos a un proceso de liofilización después de ser extraído con alcohol de 80° | Se realizó maceración de la muestra en polvo fino con etanol de 80° en una proporción de (1:5), durante 7 días, con agitación manual periódica. | Cualitativa del extracto hidroalcohólico. Cuantitativa del extracto hidroalcohólico. Concentraciones para el ensayo farmacológico. | Metabolitos secundarios Diferentes dosis del extracto hidroalcohólico liofilizado: 125 mg/kg 250 mg/kg 500 mg/kg. | Dosificación | Nominal |
| Variable dependiente Efecto hipoglicemiante. | Es la disminución de los niveles de glucosa en sangre. | La glucemia será inducida en los animales de experimentación, según la técnica de Kameswara Roa. | Niveles de glucemia. | Porcentaje de eficacia hipoglicemiante. Área bajo la curva (AUC) | Eficacia hipoglicemiante. | Razón |

Anexo 20

Matriz de consistencia.

Título: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Cynara scolymus* L. “alcachofa”, en ratas albinas con hiperglicemia inducida con aloxano. Ayacucho 2023

Autor: ESPINOZA LEÓN; Gina Mirella.

| Formulación del problema | Objetivos | Hipótesis | Variables | Metodología |
|--|--|---|---|--|
| <p>Problema general ¿Tendrá efecto hipoglucemiante el extracto hidroalcohólico liofilizado extraído de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” en ratas albinas con inducción a hiperglicemia?</p> | <p>Objetivo general Determinar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de la <i>Cynara scolymus</i> “alcachofa” en ratas con hiperglicemia inducida.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa”. • Determinar el porcentaje de eficacia hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” en ratas albinas con hiperglicemia inducida. • Comparar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” con la glibenclamida e inulina. | <p>Hipótesis general El extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” tiene efecto hipoglicemiante en ratas albinas con hiperglicemia inducida.</p> <p>Hipótesis nula El extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” no tiene efecto hipoglicemiante en ratas albinas con hiperglicemia inducida.</p> | <p>Variable Independiente: Extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa”.</p> <p>Variable dependiente: Efecto hipoglicemiante.</p> | <p>Tipo de investigación Básico experimental.</p> <p>Población Hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa” distrito de Huanta (Huanta-Ayacucho)</p> <p>Muestra Se utilizará 4 Kg de las hojas de <i>Cynara scolymus</i> L. “alcachofa”.</p> <p>Animales de experimentación 35 ratas albinas machos que serán adquiridas del Instituto Nacional de Salud sede Chorrillos, Av. Defensores del morro N° 2268, Lima. adultos entre 250±50 g de peso.</p> <p>Procedimientos para recolectar datos Obtención de los compuestos fenólicos Evaluación de la actividad hipoglicemiante. Se empleará el modelo experimental descrito por Kameswara Rao y col (1999), con algunas modificaciones. Análisis de datos Los datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS (statistical package for social sciences), versión 27.0, año 2020. Se considerará significativa una $p < 0,05$, con intervalo de confianza al 95%. Se determinará la media y desviación estándar de los valores individuales obtenidos para los animales de cada grupo.</p> |

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N° 436-2025-UNSCH-FCSA-D

BACHILLER: GINA MIRELLA ESPINOZA LEON

En la ciudad de Ayacucho, siendo las nueve de la mañana del día treinta del mes de mayo del año dos mil veinticinco, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas del *Cyanara scolymus* L. "alcachofa", en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Ayacucho 2023.** presentado por la bachiller GINA MIRELLA ESPINOZA LEON para optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

En tal sentido, el jurado evaluador queda conformado por:

Presidente : Prof. Marco Rolando Arones Jara
Miembros : Prof. Enrique Javier Aguilar Felices
: Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Prof. Gabriela Bellido Mujica
Asesor : Prof. Edwin Carlos enciso Roca
Secretario Docente : Prof. Danny Roosvell Cordova De la Cruz

Con el quórum reglamentario, se dio inicio la sustentación de tesis. Como acto inicial, la presidente de la comisión solicita al secretario docente verificar la conformidad del expediente presentado por la sustentante y dar lectura a la resolución. El secretario indica que los documentos presentados por la recurrente no tienen observaciones, por lo que procede a leer la resolución decanal y proporciona algunas indicaciones a la sustentante.

A continuación, se da inicio a la exposición de la Bachiller: GINA MIRELLA ESPINOZA LEON. Una vez concluida, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas. Seguidamente se da pase al asesor de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones.

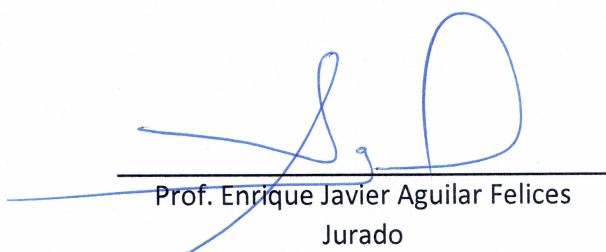
El presidente invita al sustentante abandonar el auditorium para que pueda proceder con la calificación.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

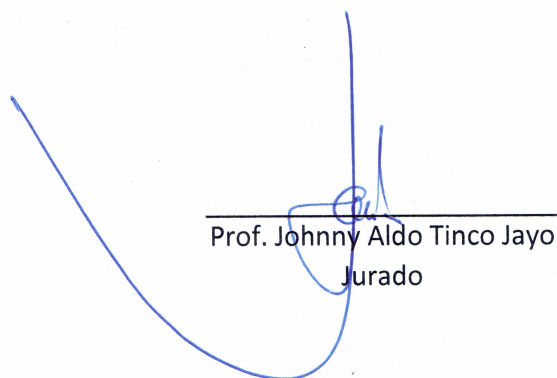
Bachiller: GINA MIRELLA ESPINOZA LEON

| JURADOS | Texto | Exposición | Preguntas | P. Final |
|--------------------------------------|-------|------------|-----------|-----------|
| Prof. Enrique Javier Aguilar Felices | 18 | 18 | 18 | 18 |
| Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo | 16 | 15 | 16 | 16 |
| Prof. Gabriela Bellido Mujica | 18 | 18 | 18 | 18 |
| PROMEDIO FINAL | | | | 17 |

De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar a la Bachiller GINA MIRELLA ESPINOZA LEON; quien obtuvo la nota final de diecisiete (17) para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo la 10:40 de la mañana, se da por concluido el presente acto académico.



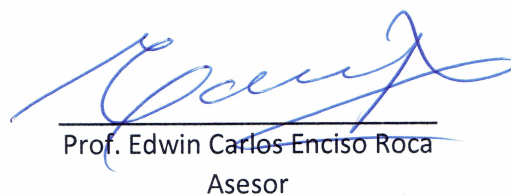
Prof. Enrique Javier Aguilar Felices
Jurado



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Jurado



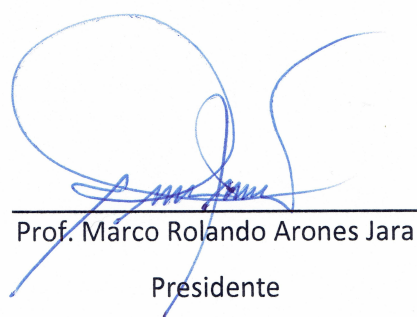
Prof. Gabriela Bellido Mujica
Jurado



Prof. Edwin Carlos Enciso Roca
Asesor



Prof. Danny Roosvell Córdoba De La Cruz
Secretario docente



Prof. Marco Rolando Arones Jara
Presidente

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

El Instructor en Segunda Instancia, en virtud de la RCU N.º 039-2021-UNSCH-CU, y en calidad de director de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, emite la presente

CONSTANCIA

DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

A Gina Mirella ESPINOZA LEÓN, Bachiller de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en mérito a que la tesis titulada: Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de la *Cynara scolymus* L. "alcachofa" en ratas albinas con hiperglucemia inducida. Ayacucho 2023 ; ha alcanzado un índice de similitud de 22% (veintidos); cumpliendo satisfactoriamente lo establecido en el Art. 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga mediante el uso del SOFTWARE TURNITIN.

En ese sentido, se emite la presente constancia en señal de conformidad.

Ayacucho, 28 de junio de 2025.


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Marco R. Aronés Jara
DIRECTOR

Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas del *Cynara scolymus* L. “alcachofa” en ratas albinas con hiperglucemia inducida. Ayacucho 2023.

por Gina Mirella Espinoza Leon

Fecha de entrega: 28-jun-2025 05:37a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2707291785

Nombre del archivo: BORRADORA_GINA_V_9.pdf (1.62M)

Total de palabras: 22036

Total de caracteres: 123461

Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas del *Cynara scolymus* L. "alcachofa" en ratas albinas con hiperglucemia inducida. Ayacucho 2023.

INFORME DE ORIGINALIDAD

22%

INDICE DE SIMILITUD

20%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

13%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga | 6% |
| | Trabajo del estudiante | |
| 2 | hdl.handle.net | 2% |
| | Fuente de Internet | |
| 3 | repositorio.unsch.edu.pe | 2% |
| | Fuente de Internet | |
| 4 | dspace-api.istmas.edu.ec | 2% |
| | Fuente de Internet | |
| 5 | revistacienciaysalud.ac.cr | 1% |
| | Fuente de Internet | |
| 6 | repositorioinstitucional.uaslp.mx | 1% |
| | Fuente de Internet | |
| 7 | dspace.utb.edu.ec | 1% |
| | Fuente de Internet | |

| | | |
|----|---|------|
| 8 | Submitted to ITESM: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Trabajo del estudiante | 1 % |
| 9 | rpmesp.ins.gob.pe Fuente de Internet | 1 % |
| 10 | repositorio.uladech.edu.pe Fuente de Internet | 1 % |
| 11 | revistascientificas.uach.mx Fuente de Internet | <1 % |
| 12 | www.msmanuals.com Fuente de Internet | <1 % |
| 13 | portal.amelica.org Fuente de Internet | <1 % |
| 14 | 1library.co Fuente de Internet | <1 % |
| 15 | repositorio.unesum.edu.ec Fuente de Internet | <1 % |
| 16 | www.silae.it Fuente de Internet | <1 % |
| 17 | Submitted to Universidad Nacional Abierta y a Distancia, UNAD, UNAD Trabajo del estudiante | <1 % |
| 18 | labdeurgencias.com.ar Fuente de Internet | <1 % |

| | | |
|----|--|------|
| 19 | repositorio.unheval.edu.pe Fuente de Internet | <1 % |
| 20 | repositorio.usil.edu.pe Fuente de Internet | <1 % |
| 21 | Catalina Rivas-Morales, María Azucena Oranday-Cárdenas, María Julia Verde-Star. "Investigación en plantas de importancia médica", Omnia Publisher SL, 2016 Publicación | <1 % |
| 22 | es.scribd.com Fuente de Internet | <1 % |
| 23 | repositorio.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet | <1 % |
| 24 | montajesdelsaz.com Fuente de Internet | <1 % |
| 25 | www.redcien.com Fuente de Internet | <1 % |
| 26 | www.slideshare.net Fuente de Internet | <1 % |

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo