



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

**EFEECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL
FRUTO DE *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl.
(mullaca) SOBRE LA GLICEMIA EN *Rattus norvegicus*
var. albinus CON DIABETES INDUCIDA**

**PROYECTO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
BACHILLER EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

AUTORA

ROSSO ZELADA YECENIA FRANCISCA

ASESOR

Mgtr. RODRÍGUEZ SILVA CRISTHIAN NEIL

TRUJILLO –PERÚ

2018

JURADO EVALUADOR

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

Miembro

Mgtr. Cristhian Neil Rodríguez Silva

Asesor

AGRADECIMIENTO

*Agradezco a Dios todo poderoso,
por permitirme llegar hasta este
momento de mi vida profesional,
por las bendiciones y por la
fortaleza para superar los
obstáculos y dificultades.*

*A mi familia, quienes son para
mí el motivo de seguir
superándome, por su sacrificio y
su apoyo incondicional en todo
momento, por lo cual les viviré
eternamente agradecida.*

*A la Universidad Católica los
Ángeles de Chimbote, mi alma
mater, por la formación académica
brindada.*

DEDICATORIA

A Dios nuestro creador, por brindarme la fortaleza en los momentos difíciles, y permitirme culminar esta etapa de mi vida.

A mis padres Alida y Alejandro, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su amor y apoyo incondicional en todo momento.

A mis compañeros de estudios, profesores y amigos, por su motivación a seguir superándome.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación, de tipo experimental, enfoque cuantitativo y corte longitudinal, se realizó con el objetivo de determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endl. (Mullaca) sobre la glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida. Para ello se utilizaron 20 ratas macho, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en 4 grupos. El grupo blanco (G1) solo recibió alimento y agua *ad libitum*, al grupo control (G2), experimental 1 (G3) y experimental 2 (G4) se le realizó la inducción a diabetes experimental mediante la inyección intraperitoneal de dosis única de aloxano (120 mg/kg). El extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endl. (Mullaca) se administró por sonda orogástrica, 220 mg/kg al grupo experimental 1 y 440 mg/kg al grupo experimental 2 durante 14 días. Culminado el tratamiento se observó una reducción en los niveles de glicemia en las ratas diabéticas tratadas. Los resultados fueron sometidos a la prueba estadística de ANOVA, obteniendo un valor de $p < 0.05$ indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de trabajo, para los valores de glicemia. Se concluye que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endl. (Mullaca) presenta efecto hipoglucemiante en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida.

Palabras clave: Glicemia, diabetes, aloxano, *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endl, antocianina, antioxidante.

ABSTRACT

The present investigation work, of experimental type, of quantitative approach and longitudinal cut, was realized with the objective of determining the effect of the hydroalcoholic extract of the fruit of *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) about glycemia in *Rattus norvegicus var. albinus* with induced diabetes. For this 20 male rats were used distributed randomly into 4 groups. The white group (G1) received only food and water ad libitum, the control group (G2), experimental 1 (G3) and experimental 2 (G4), the induction to experimental diabetes was performed by intraperitoneal injection of single dose of alloxan (120 mg/kg). The hydroalcoholic extract of the fruit of *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) was administered for 14 days by orogastric probe, 220mg/kg to experimental group 1 and 440mg/kg to experimental group 2. Culminated the treatment a reduction glycemia levels was observed in the treated diabetic rats. The results were subjected to the statistical test of ANOVA, obtaining a value of $p < 0.05$ indicating a statistically significant difference between the working groups, for the values of glycemia. It is concluded that the hydroalcoholic extract of the fruit of *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) presents hypoglycemic effect in *Rattus norvegicus var. albinus* with induced diabetes.

Key words: Glycemia, diabetes, alloxan, *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl, anthocyanin, antioxidant.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	5
III. HIPÓTESIS	16
IV. METODOLOGÍA	17
4.1. Diseño de la investigación	17
4.2. Población y muestra	18
4.3. Definición y operacionalización de las variables	20
4.4. Técnicas e Instrumentos de recolección de datos	21
4.5. Plan de análisis	22
4.6. Matriz de consistencia	23
4.7. Principios éticos	24
V. RESULTADOS	25
5.1. Resultados	25
5.2. Análisis de resultados	26
VI. CONCLUSIONES	29
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	37

CONTENIDO DE TABLAS

TABLA 1. Determinación y comparación del efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl. (Mullaca) sobre la glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con diabetes inducida	25
---	----

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos alrededor del 80% de la población del mundo ha utilizado plantas con acción medicinal para promover su salud y tratar diversas enfermedades, esto no solo se debe a su fácil acceso y menor costo comparado con productos farmacológicos sino también a las bases científicas que la respaldan. En nuestro país existen más de 4400 plantas con acción medicinal de uso ya reconocido por poblaciones locales, dentro de las cuales un porcentaje alto está representado en la región andina. Las plantas medicinales es un recurso fundamental para la salud humana ^(1, 2,3).

No obstante, uno de los problemas sanitarios más graves a nivel mundial es la diabetes mellitus (DM), esta enfermedad es catalogada como primer problema de salud pública, con respecto a las enfermedades crónicas degenerativas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que existe un aproximado de 346 millones de personas a nivel mundial que padecen esta enfermedad; esta cifra parece ir acompañado principalmente del incremento de las tasas de obesidad, que ha aumentado significativamente, en los países de ingresos bajos / medios de Asia, África y América latina ⁽⁴⁾.

La incidencia de la DM en el Perú se ubica entre las más altas reportadas a nivel mundial. Las altas tasas de sobrepeso y obesidad son responsables de este fenómeno. Según la estimación de la International Diabetes Federation (IDF) en el 2014, la prevalencia de diabetes en adultos (20-70 años) en nuestro país fue de 6.1%, lo que representa alrededor de un millón personas enfermas, de las cuales 317,700 no fueron diagnosticadas ⁽⁵⁾.

Por otro lado según el Instituto Nacional de Estadística e Informática, las tasas de sobrepeso y obesidad han aumentado a 35.5% y 17.8% para las personas mayores de 15 años. La implicancia de los costos en el tratamiento de la DM es elevado y se recargan sobre los gastos de salud del presupuesto familiar ^(6, 7).

El cuerpo humano está continuamente expuesto a diferentes tipos de agentes que dan como resultado la producción de especies reactivas llamadas radicales libres, que mediante la transferencia de su electrón libre no pareado provoca la oxidación de la maquinaria celular. Para enfrentar los efectos nocivos de tales especies, el cuerpo tiene sistemas de antioxidantes endógenos u obtiene antioxidantes exógenos de la dieta que neutralizan dichas especies y mantienen la homeostasis del cuerpo. Cualquier desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y los antioxidantes conduce a producir una condición conocida como "estrés oxidativo" que resulta en el desarrollo de una condición patológica entre las que se encuentra la diabetes ⁽⁸⁾.

La diabetes mellitus está asociada con diversos trastornos metabólicos, caracterizada principalmente por la hiperglucemia crónica debido a la acción insuficiente de la insulina. Factores como la hiperlipidemia y el estrés oxidativo, conllevan un alto riesgo de complicaciones ⁽⁹⁾.

Estudios etnobotánicos manifiestan alrededor de 800 plantas con posible efecto hipoglucemiante. Sin embargo los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que expliquen esta actividad no son bien conocidos. En la presente investigación se pretende determinar el efecto hipoglucemiante de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) ^(4,10).

Muehlenbeckia volcanica (Benth) Endl. (mullaca), es un pequeño arbusto prostrado, silvestre cuyo nombre es de origen Aymara, su denominación "volcánica" obedece al hecho de crecer adheridas a las rocas eruptivas, terrenos secos, rocosos, arcillosos y laderas abiertas. Se encuentra presente en la sierra de nuestro país, la parte más utilizada de esta planta son los frutos, los cuales se consumen directamente. Investigaciones realizadas con esta planta afirman que posee actividad: antiescorbútica, antiinflamatoria, analgésica, antioxidante y efecto beneficioso sobre el aprendizaje y memoria ^(11, 12, 13, 14).

Las *Polygonaceas* es una familia caracterizada por la producción de una gran variedad de metabolitos secundarios, muchos de los cuales exhiben actividad farmacológica potencial en enfermedades degenerativas. *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endl, presenta en su contenido farmacognosico: antocianinas (cianidina, delfinidina), glucósidos, saponinas, taninos, mucílagos, gomas, sustancias pépticas, decarotenoides y rutina, la concentración de antocianinas incrementa en medida que los frutos (bayas) van madurando ^(14,15).

Las antocianinas son un grupo de pigmentos polifenólicos solubles en agua que pertenecen a una amplia clase de metabolitos secundarios llamados flavonoides. La aglicona de las antocianinas se llama antocianidinas y pueden estar presentes en las plantas en formas no glicosilada. La cianidina, delfinidina, pelargonidina, peonidina, malvidina y la petunidina son las antocianidinas más comunes distribuidas en las plantas. La distribución de estas antocianidinas en frutas y verduras es del 50%, 12%, 12%, 12%, 7% y 7%, respectivamente. Las antocianinas pueden actuar como eliminadores de radicales libres mitigando el estrés oxidativo, son a menudo la fuente más rica de antioxidantes ^(16,17).

La terapia con antioxidantes naturales está recibiendo mucha atención debido a que la evidencia actual manifiesta que pueden mejorar sustancialmente la protección contra muchas patologías involucradas con el estrés oxidativo. La medicina herbolaria constituye una buena alternativa para muchas poblaciones en su afán de mitigar las enfermedades en el mundo. Por tanto no solo es importante vigorizar estrategias de prevención de esta enfermedad metabólica, sino también de fomentar nuevas terapias, que incluyan a la medicina herbolaria, con menos efectos adversos, menos costo y mucha más accesibilidad ⁽¹⁸⁾.

De lo expuesto anteriormente nos planteamos lo siguiente: ¿El extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) presentará efecto sobre la glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida?

Objetivo general:

- Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) sobre la glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida.

Objetivos específicos:

- Determinar los valores de glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* del grupo control, experimental 1 y experimental 2 post administración de aloxano.
- Comparar los valores de glicemia entre los diferentes grupos de trabajo después del tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica*. (Benth) Endl. (mullaca).

II. REVISIÓN DE

LITERATURA 2.1 Antecedentes

Torres M. et al, en el 2016, en Chile, informan sobre componentes químicos de *Muehlenbeckia tamnifolia* (Kunth) Meisn (Polygonaceae) y la inhibición in vitro de la α -Amilasa y α -Glucosidasa; La investigación fitoquímica de *Muehlenbeckia tamnifolia*, recogida en Loja-Ecuador, condujo al aislamiento de nueve compuestos identificados como: acetato de lupeol (1); Ácido *cis* - *p* - cárico (2); Lupeol (3); Ácido β -sitosterol (4) *trans* - *p* - ácido cumárico (5); Ácido linoleico (6) (+) - catequina (7); Afzelin (8) y quercitrina (9). Mientras que la actividad hipoglucémica de extractos brutos y compuestos aislados se evaluó mediante la capacidad de inhibir las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa. El extracto de hexano mostró actividad inhibidora débil en α -amilasa, mientras que los otros extractos metanólicos mostraron una fuerte actividad inhibidora ⁽¹⁹⁾.

Rodríguez et al, en el año 2014, en Colombia, identificó los metabolitos secundarios de baja polaridad presentes en las hojas de *Muehlenbeckia Tamniflora* (Kunth) Meisn. Se obtuvo un extracto en éter de petróleo de hojas con un rendimiento del 2.49%. Determinó la presencia de gran variedad de metabolitos secundarios empleados a nivel medicinal como el benzoato de bencilo el cual controla y alivia las infecciones por escabiosis, el alfa-tocoferol que posee actividad antioxidante y ayuda a prevenir el cáncer, el 1-Octacosanol que previene infartos y reduce el colesterol, el estigmasterol precursor de la progesterona y de la vitamina D3, el Ácido 12,15-octadecatrienoico, esencial de la serie Omega-3, importante para la nutrición y para disminuir enfermedades cardiovasculares ⁽²⁰⁾.

Mellado et al, en el 2012, en Chile, evaluaron las propiedades antioxidantes de diferentes extractos de *Muehlenbeckia hastulata* J, (Poligonaceae) de la región de Valparaíso. Los modelos antioxidantes se examinaron midiendo la actividad de barrido de extractos en 2,2-difenil-1-picrylhydrazil (DPPH). Además, los extractos se evaluaron mediante el poder antioxidante reductor férrico (FRAP) y el potencial total de captura de radicales peroxilo (TRAP). También determinaron en el extracto seco, el contenido de fenoles totales, flavonoides, azúcar hidrolizado y antraquinonas. Los extractos pertenecientes al tallo y raíz de la planta presentaron actividades significativas de eliminación de radicales del DPPH. Las diferencias observadas en la actividad antioxidante entre las diferentes partes podrían explicarse parcialmente por los niveles de compuestos fenólicos presentes en los extractos ⁽²¹⁾.

Colina et al, en el 2016, en Cusco - Perú; Determinó en las hojas de *Muehlenbeckia hastulata* la presencia de metabolitos secundarios como flavonoides y taninos, los cuales son compuestos fenólicos que poseen propiedades antioxidantes y bactericidas. La cuantificación de flavonoides fue de 1,70 mg de quercetina/g muestra; la cuantificación de taninos se realizó por el método de Lowenthal (1,03 mg ácido tánico/100 g de muestra). Los fenoles totales (1,17 mg ácido gálico/100 g de muestra) y la capacidad antioxidante (6,58 µg/mL) en las hojas, le atribuyen propiedades diuréticas y contra la fragilidad capilar. Por otra parte, los resultados de la actividad antimicrobiana sobre las cepas de *Salmonella enteritidis* y *Staphylococcus aureus*, son positivos ⁽²²⁾.

Arauco et al, en el 2016, en Lima-Perú ; realizó un estudio denominado “Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcanica Benth*(mullaca) sobre el granuloma inducido por carragenina en ratas; después de la evaluación histopatológica observaron que con el tratamiento del extracto a 50 mg/kg hubo una mayor reducción los elementos formes en sangre (linfocitos y monocitos), menor media del látex a 50 mg/kg, menor media en los hematíes y segmentados a 50 mg/kg en el exudado del granuloma, en marcadores de biopsia de piel el mejor efecto a 750 mg/kg, mejor efecto analgésico a las 8 horas a la dosis de 250 mg/kg, sin efectos tóxicos a la dosis de 2,000 mg/kg; y sin efectos adversos, al ser comparados con el control ($p < 0,05$). Concluyeron que el extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcanica Benth* (mullaca) posee efecto antiinflamatorio y analgésico en ratas y sin efecto tóxico en ratones ⁽¹³⁾.

Torres R. et al, en el 2011, en Cuzco-Perú, realizó un estudio comparativo de la actividad antioxidante *in vitro* de los extractos antociánicos y caracterización de las antocianidinas en los frutos de las especies vegetales *Prunus serotina* (capulí), *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) y *Monnina salicifolia* (aceitunilla)", para lo cual utilizó dos técnicas: la captura de radicales libres DPPH (2,2-dofenil-1-picrilhidracilo) y el método químico ABTS (ácido 2,2-Azinobis-(-3-Etilbenzotiazolin-6-Sulfónico)). Las antocianinas fueron identificadas mediante el análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados mostraron que *Muehlenbeckia volcanica* presentó mayor actividad antioxidante. Además se identificó la presencia de dos antocianidinas (cianidina y delfinidina). Los extractos antociánicos poseen potente propiedad antioxidante que podría ser aplicado en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica ⁽¹⁴⁾.

2.2. Bases teóricas

Diabetes Mellitus:

Es una enfermedad cuya principal característica es la hiperglucemia crónica debido a una acción insuficiente de la insulina, lo que conduce a anormalidades en casi todo el metabolismo incluyendo glucósidos, lípidos y proteínas. La insulina es una hormona sintetizada en las células beta del páncreas en respuesta a diversos estímulos como la glucosa, las sulfonilureas y la arginina; siendo la glucosa es el principal determinante. Los mecanismos que explica la falta de acción de la insulina en esta enfermedad incluyen su escasa secreción (absoluta o relativa) y la resistencia ^(8 .23).

La elevación a largo plazo de los niveles de glucosa en la sangre se asocia con complicaciones macro y microvasculares que conducen a enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, ceguera y enfermedades renales. Además de la hiperglucemia, factores como la hiperlipidemia y el estrés oxidativo tienen un rol importante en la patogenia de la diabetes. ⁽⁸⁾

Clasificación:

La clasificación de la alteración del metabolismo de la glucosa deriva principalmente de su etiología, e incluye el estado de la fisiopatología basada en el grado de deficiencia de la acción de la insulina. Estos trastornos se clasifican en cuatro grupos: (I) diabetes mellitus tipo 1; (II) diabetes mellitus tipo2; (III) diabetes mellitus gestacional y (IV) diabetes mellitus debido a otras causas o enfermedades específicas ⁽²³⁾.

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

La DM1 es causada por la deficiencia absoluta de insulina debida a la destrucción de células β pancreática principalmente a través de una reacción autoinmune. La etapa final de la destrucción de las células β representa el inicio de la enfermedad clínica en la que hay monocitos infiltrantes, linfocitos y una mezcla de islotes pseudoatróficos con algunas células que secretan somatostatina, glucógeno y polipéptido pancreático que, por consiguiente, proceso inmunológico, induce la enfermedad ⁽⁸⁾.

Se manifiesta poliuria, polidipsia, pérdida de peso e hiperglucemia. La DM1 es provocada por diferentes factores como la autoinmunidad, la composición genética y el ambiente. Las personas que padecen esta enfermedad eventualmente dependen completamente de insulina ^(23,24).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Este tipo de diabetes es caracterizada por la disminución de la secreción de insulina y la resistencia a la insulina, en esta última tiene protagonismo la obesidad y el estrés oxidativo. El incremento de tejido adiposo está vinculado con la producción de citoquinas pro inflamatorias y el estrés oxidativo está relacionado con la disfunción mitocondrial, ambos interfieren con la señalización de insulina ⁽²⁴⁾.

En este tipo de diabetes la función de las células β se conserva en cierto grado y las inyecciones de insulina rara vez son necesarios para la supervivencia. Por lo general este tipo de diabetes no insulino dependiente la padecen las personas adultas, sin embargo se ha demostrado estar aumentando en niños y jóvenes ⁽²⁵⁾.

La diabetes gestacional

Diabetes diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del periodo gestacional, es un trastorno del metabolismo de la glucosa que se descubre o desarrolla por primera vez durante el embarazo. La etiología se basa probablemente en los mecanismos patogénicos comunes con los tipos 1 y 2 con el embarazo, desencadenando hiperglucemia que a menudo vuelve a la normalidad después del parto, pero el riesgo de desarrollar diabetes en el futuro es mayor ⁽²⁶⁾.

Los factores de riesgo que han sido implicados en el desarrollo de diabetes gestacional incluyen edad materna, la obesidad, el origen étnico y los antecedentes familiares, siendo el aumento de peso materno el factor reversible más comúnmente evaluado ⁽²⁶⁾.

Diabetes mellitus debido a otras causas o enfermedades específicas

Por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas (como la fibrosis quística) y fármacos o sustancias químicas.

Diabetes inducida por sustancias químicas como el uso de corticoesteroides en el tratamiento del VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos ⁽²⁶⁾.

Fisiopatología de la diabetes

El consumo de algún alimento aumenta los niveles de glucosa en la sangre que estimula la secreción de insulina, por consiguiente se produce el transporte y el almacenamiento de glucosa en los músculos y los tejidos. En condiciones de ayuno, la glucosa en la sangre es suministrada por el hígado que utiliza el cerebro, sin ninguna dependencia de la insulina. La insulina insuficiente o la resistencia a la insulina en el cuerpo reducen la captación de glucosa en los tejidos, lo que ocasiona hipoglucemia intracelular e hiperglucemia extracelular. La hipoglucemia intracelular causa glucogénesis y la gluconeogénesis que conduce a la descomposición de las grasas (cetoacidosis) y disminuye la síntesis de proteínas y las globulinas gamma (causando caquexia, polifagia y alteración de la cicatrización de heridas) ^(8,26).

Complicaciones de la diabetes

Los pacientes diabéticos tienen el riesgo de presentar complicaciones en cualquier momento. Las complicaciones pueden ser macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular), microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) y micro-macrovasculares (pie diabético). La mortalidad y la morbilidad de la diabetes se asocian más con la degeneración macrovascular en comparación con los riesgos de complicaciones microvasculares en las personas mayores ^(8,26).

Pruebas de diagnóstico para la diabetes

Según la Asociación Americana de Diabetes, esta enfermedad puede ser diagnosticada en base a cualquiera de los siguientes criterios: ⁽²⁶⁾

- Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$
- Glucosa plasmática en ayunas (FPG) ≥ 126 mg/dl después de un periodo sin ingesta calórica de por lo menos 8 h.
- Glucosa en plasma que sea ≥ 200 mg/dl. Dos horas después de una prueba de 75 g de glucosa oral de tolerancia (OGTT)
- Glicemia casual a cualquier momento del día que sea ≥ 200 mg/dl en un paciente que presente los síntomas de la enfermedad ⁽²⁶⁾.

Tratamiento

En una declaración la American Diabetes Association (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) sugieren que la intervención inicial tiene que enfocarse en los cambios en el estilo de vida. Sin embargo para muchos pacientes es una complicación mantener estos hábitos a largo plazo, debido a las diferentes experiencias o percepciones. En general, la terapia farmacológica incluye no solo agentes hipoglucemiantes iniciales, sino otras estrategias para mantener el control glucémico a lo largo del tiempo, que a menudo requieren varios fármacos con diferentes mecanismos de acción. Los médicos deben estar familiarizados con los diferentes tipos de medicamentos existentes para el tratamiento de la diabetes y seleccionar los más efectivos, seguros y mejor tolerados por los pacientes ⁽²⁷⁾.

Estrés oxidativo en la diabetes

El estrés oxidativo es el exceso de formación o la eliminación insuficiente de moléculas altamente reactivas, como las especies reactivas de oxígeno (ROS). El oxígeno es una especie altamente reactiva que tiene la capacidad de convertirse parte de moléculas potencialmente dañinas. La elevación del nivel de ROS en la diabetes puede deberse a la alteración de la producción de antioxidantes como la catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH-Px). La variación en los niveles de estas enzimas hace que los tejidos sean susceptibles al estrés oxidativo, lo que lleva al desarrollo de complicaciones diabéticas ^(8, 27).

Aloxano

El aloxano (2, 4, 5,6-tetraoxipirimidina; 5,6-dioxiuracilo), un derivado de pirimidina y químicamente inestable, es una de las sustancias comunes utilizada para inducir a diabetes. Posee una gran afinidad por el grupo tiol (-SH) de las proteínas debido al grupo central 5-carbonilo presente en su estructura. El aloxano en el organismo se reduce rápidamente formando ácido dialúrico, que sufre autooxidación produciendo cantidades detectables de peróxido de hidrógeno, anión superóxido y radicales libres hidroxilo. Se cree que estas especies reducidas de oxígeno, en particular el radical OH extremadamente reactivo, inician el ataque del aloxano en las células beta del páncreas ⁽²⁸⁾.

Tras la inyección de aloxano, los especímenes muestran hiperglucemia transitoria seguida en pocas horas de hipoglicemia que se revierte al cabo de 24-48 horas ⁽²⁸⁾.

***Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca)**

Muehlenbeckia volcánica (mullaca), es un arbusto rastrero que alcanza a medir aproximadamente 20 cm de altura, crece en la región andina de nuestro país, entre 2400 y 4,200 m.s.n.m. Se extiende en terrenos rocosos y piedras volcánicas, proviniendo de allí su apelativo. Esta especie es rápidamente reconocida por poseer las hojas pequeñas, uniformemente alternas enteras y simples. La flor de esta especie posee un tinte de color azulado intenso que se empleó desde la antigüedad para dar color a las fibras en la confección de indumentaria y textiles. El fruto tiene una sola semilla y es de color negruzco azulado. Las raíces de esta planta fueron utilizadas con propósitos medicinales para curar el afta, mientras que los tallos para tratar el asma y antipirético^(12,13).

Nombre comunes:

Bejuquillo, Mullak'a, Mullaca, Laura, Coca-Coca, pasamullaca, llamawali y angoyuyo⁽¹²⁾.

Clasificación taxonómica⁽¹²⁾

Reino: Vegetal

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Sub-clase: Caryophyllidae

Orden: Poligonales

Familia: Poligonáceas

Género: *Muehlenbeckia*

Especie: *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endl.

Propiedades medicinales:

Antiasmático, tónico capilar, afrodisíaco, hemostático (post parto), estimulante hepático, la raíz tiene propiedades laxantes, la parte aérea de la planta tiene propiedades antiinflamatorias, los frutos son utilizados con fines nutritivos, sin procesamiento previo, se consume de forma directa ^(13, 14).

Antocianinas

Las antocianinas son pigmentos solubles en agua que pertenecen al grupo fenólico. Los enlaces conjugados presentes en su estructura dan como resultado pigmentaciones de color rojo, azul y púrpura. Entre los pigmentos de antocianina, la cianidina-3-glucósido es la principal antocianina que se encuentra en la mayoría de bayas y en verduras; mientras que el tono azul de las flores se debe al pigmento de delphinidina. Las antocianinas son la forma glicosilada de las antocianidinas, su estabilidad depende del pH, la luz, la temperatura y su estructura ^(24,28).

Además del uso de antocianidinas y antocianinas como tintes naturales, estos pigmentos coloreados son ingredientes farmacéuticos potenciales que producen efectos antidiabéticos, anticancerígenos, antiinflamatorios, antimicrobianos y antiobesidad, así como la prevención de enfermedades cardiovasculares ⁽²⁹⁾.

Antioxidantes exógenos

Los antioxidantes exógenos derivan principalmente de los alimentos y plantas medicinales, estos actúan previniendo los efectos adversos de los radicales libres sobre las funciones fisiológicas normales. La estructura del anillo B glicosilado de la antocianina contribuye a la alta actividad antioxidante, donde la orto-hidroxilación y la metoxilación aumentan sustancialmente esta actividad ⁽²⁹⁾.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

- El extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) no presenta efecto sobre la glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida.

Hipótesis alternativa:

- El extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) presenta efecto sobre la glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación:

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

Para la ejecución se utilizó 20 *Rattus norvegicus var. albinus* macho de 200±50 g de peso, los cuales fueron divididos aleatoriamente en los siguientes grupos:

Grupo blanco

Este grupo estuvo conformado por 5 animales de experimentación los cuales solo recibieron agua y alimento ad libitum ⁽²⁹⁾.

Grupo control

Este grupo estuvo conformado por 5 animales de experimentación los cuales fueron inducidos a diabetes con dosis única de aloxano (120 mg/kg) por vía intraperitoneal. Además se brindó agua y alimento ad libitum ⁽²⁹⁾.

Grupo experimental 1

Este grupo estuvo conformado por 5 animales de experimentación, se indujo a diabetes con dosis única de aloxano (120 mg/kg) por vía intraperitoneal. Luego se administró 220 mg/kg de extracto hidroalcohólico de *Muehlenbeckia volcanica* por sonda orogástrica durante 14 días. Se brindó agua y alimento ad libitum ⁽²⁹⁾.

Grupo experimental 2

Este grupo estuvo conformado por 5 animales de experimentación, se indujo a diabetes con dosis única de aloxano (120 mg/kg) por vía intraperitoneal. Luego se administró 440 mg/kg de extracto hidroalcohólico de *Muehlenbeckia volcanica* por sonda orogástrica durante 14 días. Se brindó agua y alimento ad libitum ⁽²⁹⁾.

4.2. Población y muestra

Población vegetal

Muehlenbeckia volcanica (Benth) Endl. (mullaca), es un arbusto con hojas de color verde intenso. Sus frutos son drupas de color negro azulado, sabor dulce y astringente. Esta planta crece en las alturas de la sierra liberteña rodeado por rocas y en terrenos secos.

Muestra vegetal

Se trabajó con los frutos de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca), estos fueron recolectados en la localidad de Cuyumalca, distrito de Curgos, provincia Sánchez Carrión, departamento La Libertad. Para su transporte y almacenamiento se tuvo en cuenta la temperatura y la protección de la luz solar, para evitar su oxidación.

Criterios de inclusión:

Para la selección de la muestra se incluyó:

- Frutos de tamaño homogéneo.
- Frutos con un grado de madurez adecuado.
- Frutos en buen estado.

Criterios de exclusión:

Para la selección de la muestra se excluyó:

- Frutos de tamaño irregular.
- Frutos verdes.
- Frutos malogrados.

Población biológica

Especímenes de *Rattus norvegicus var. albinus* machos, cuyo pesos promedios estuvieron comprendidos entre 200 a 250 gramos, procedentes del bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS) - Lima.

Muestra biológica

20 ratas de la especie *Rattus norvegicus var. albinus* machos, fueron acondicionados en jaulas, empleando viruta de madera como encamado (cambiada diariamente). Los animales de experimentación tuvieron 7 días de aclimatación antes de iniciar propiamente el experimento, recibiendo una alimentación balanceada, procediéndose luego a separarlos aleatoriamente en 4 grupos: blanco, control, experimenta 1 y experimental 2.

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores:

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala De Medición
<p>Independiente: Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Benth) Endl. (mullaca)</p>	<p>Concentrado de principios activos distribuidos en un volumen determinado.</p>	<p>Producto obtenido a través de la maceración de frutos de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> Benth utilizando alcohol al 75 °C</p>	<p>Extracto a dosis de 220 mg/kg en el grupo experimental 1 y 440 mg/kg en el grupo experimental 2.</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>
<p>Dependiente: Efecto sobre la glicemia</p>	<p>Capacidad de una sustancia para disminuir la glicemia.</p>	<p>Se determinó la disminución de los valores de glicemia</p>	<p>mg/dL</p>	<p>Variable Cuantitativa de razón</p>

4.4. Técnicas e instrumentaosa de recolección de datos

Estimación de Glucosa

Las muestras de sangre se recogieron por punción de la cola, se eliminó la primera gota y la siguiente se colocó en una tira reactiva de glucosa. Se utilizó un glucómetro "Accucheck Active" para la estimación de glucosa en términos de mg / dl. Los datos obtenidos se registraron en una ficha de recolección de datos. Este procedimiento se realizó en todos los especímenes de los diferentes grupos para obtener datos basales, después de haber llegado a una hiperglicemia inducida por aloxano y terminado el tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* ⁽²⁶⁾.

Inducción de diabetes experimental

A los especímenes del grupo control, experimental 1 y experimental 2 se le administraron por vía intraperitoneal, una sola dosis de 120 mg/kg de aloxano en buffer citrato pH 3,0. La inyección de aloxano puede provocar hipoglucemia fatal como resultado de la liberación masiva de insulina pancreática, por lo que a las ratas también se les administró una solución de glucosa al 20% después de 6 horas. Las ratas se mantuvieron durante las siguientes 24 h en una solución de glucosa al 5% como bebida para prevenir una hipoglucemia. Pasadas las 72 horas se realizó mediciones de la concentración de glucosa plasmática para evaluar el efecto diabetógeno. Se incluyó en el estudio a los especímenes cuya glicemia fue mayor o igual a 126 mg/dl

(28, 29,30).

Preparación del extracto hidroalcohólico de *Muehlenbeckia volcanica*.

Para la preparación del extracto hidroalcohólico, se realizó una selección manual de los frutos de *Muehlenbeckia volcanica* que se encontraron en buen estado y se desecharon los cuerpos extraños. Luego se lavó cuidadosamente con agua destilada y se dejó secar a temperatura ambiente bajo sombra por 8 días, posterior a ello se pesó una muestra de 700 g de frutos, los cuales se molieron y colocaron en 3.5 litros de etanol al 75% macerándose por 8 días, pasado este tiempo se filtró al vacío y se llevó al secado por pervoración. Se obtuvo 18.5g de extracto seco de *Muehlenbeckia volcanica* el cual se reconstituyó con agua destilada para ser administrado por vía orogástrica diariamente la dosis de 220 mg/kg al grupo experimental 1 y 440mg/kg al grupo experimental 2 por un periodo de 14 días⁽¹²⁾.

Para la selección de las dosis del extracto, se tomó como referencia la dosis utilizada en estudios, pero para corroborar la dosis se realizó una prueba piloto utilizando 2 especímenes de experimentación por grupo de estudio.

4.5. Plan de análisis

Para los análisis del trabajo de investigación los resultados se sometieron a la prueba de CHAPIRO – WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio. Los valores iniciales y finales de cada grupo fueron analizados con la prueba estadística de ANOVA. Todas las pruebas ($P < 0.05$), fueron analizados en la base estadística del SPSS VERSION 20.0.

4.6. Matriz de consistencia

Título de investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de investigación	Variables	Definición Operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
Efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>muehlenbeckia volcanica</i> (Benth) Endl. (mullaca) sobre la glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con diabetes inducida.	¿El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth) Endl. (mullaca) presentará efecto sobre la glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con diabetes inducida?	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth) Endl. Sobre la glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con diabetes inducida.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar los valores de glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> del grupo control, experimental 1 y experimental 2 post inducción a diabetes con aloxano. • Comparar los valores de glicemia entre los diferentes grupos de trabajo después del tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i>. (Benth) Endl. (mullaca). 	<p>Hipótesis nula:</p> <p>El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth) Endl. (mullaca) no presenta efecto sobre la glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con diabetes inducida.</p> <p>Hipótesis alternativa:</p> <p>El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth) Endl. (mullaca) presenta efecto sobre la glicemia en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con diabetes inducida.</p>	El trabajo de investigación fue de tipo experimental, de enfoque cuantitativo y corte longitudinal.	<p>Variable independiente:</p> <p>Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth) Endl. (mullaca)</p> <p>Variable dependiente:</p> <p>Efecto sobre la glicemia.</p>	<p>Concentrado de principios activos distribuidos en un volumen determinado.</p> <p>Capacidad de una sustancia para modificar la concentración de glucosa plasmática.</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p> <p>Variable cuantitativa de razón</p>	Los resultados se sometieron a la prueba de CHAPIRO-WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio. Los valores iniciales y finales fueron analizados con la prueba estadística de ANOVA. Todas las pruebas (P<0.05), fueron analizados en la base estadística del SPSS VERSION 20.0.

4.7.Principios éticos

El cuidado de los animales utilizados en esta investigación se rigió por los principios éticos y normativos establecidos por el código de ética para la investigación de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos.

Los especímenes se alojaron en jaulas suficientemente grandes y en un entorno adaptado asegurando su salud y comodidad, de tal manera que sus patrones metabólicos y de comportamiento se mantuvieron normales y estables, logrando resultados confiables. Los métodos de sacrificio evitaron el dolor, el sufrimiento y la angustia de los animales ⁽³¹⁾.

V. RESULTADOS

5.1. Resultados

Tabla 1

Determinación y comparación del efecto del extracto del fruto de Muehlenbeckia volcanica (Benth) Endl. (mullaca) sobre la glicemia en Rattus norvegicus var. albinus con diabetes inducida.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	X ± DS DE GLICEMIA (mg/dl)		
	Basal	Post inducción con aloxano (120mg/kg)	Post tratamiento con <i>Muehlenbeckia volcanica</i>
Blanco	90 ± 4.6	90.2 ± 4.9	90.8 ± 3.11
Control positivo (aloxano)	89 ± 1.5	388.8 ± 44.2	394.4 ± 117.42
Experimental 1 (aloxano + extracto de <i>Muehlenbeckia v.</i> 220mg/kg)	94.2±7.66	406.2 ± 137.54	139.6 ± 67.87
Experimental 2 (aloxano + extracto de <i>Muehlenbeckia v.</i> 440mg/kg)	91±8.35	311.8 ± 65.88	94.8 ± 10.94
Significancia (P)		0.001*	

*ANOVA (P<0.05).

Fuente: Paquete estadístico SPSS 20.0 sobre los datos obtenidos en la investigación.

5.2. Análisis de resultados

Como una de las numerosas enfermedades crónicas, la diabetes es ampliamente aceptada por aumentar el estrés oxidativo. En la diabetes, surge una expansión en el estrés oxidativo debido a la glucación no enzimática de las proteínas, la oxidación de la glucosa y el incremento de la peroxidación lipídica produciendo disminución de enzimas antioxidantes y un incremento de radicales libres ⁽²⁷⁾.

En la tabla 1, se puede observar que la glicemia promedio en el grupo control y experimental 1 y experimental 2 después de la administración de aloxano fueron: 388.8 ± 44.2 mg/dl, 406.2 ± 137.54 mg/dl y 311.8 ± 65.88 mg/dl respectivamente, estos valores estarían relacionados al daño causado por la administración de aloxano, que como describió Shah et al, induce a una lesión patológica en los islotes de Langerhans del páncreas. Lo que nos da como resultado una glicemia notablemente elevada en comparación con el grupo blanco ($P < 0.001$) ⁽²⁹⁾.

Existen dos mecanismos por el cual el aloxano estimula a diabetes. Según Lenzen, el primer mecanismo se genera por la gran afinidad del grupo 5-carbonilo de este compuesto por el sulfidrilo de las proteínas, la glucocinasa presente en célula beta es una de las enzimas tiol más sensibles por tanto su inhibición reduce la oxidación de la glucosa y la fabricación de adenosín trifosfato que desencadena la secreción de la insulina. El segundo mecanismo por el aloxano produce diabetes es a través de su capacidad para inducir a la formación de radicales libres, produciendo citotoxicidad en las células beta pancreáticas; los tioles como el glutatión, la cisteína y el ditiotreitól reducen el aloxano a ácido dialúrico como mecanismo de protección a la glucocinasa,

pero esto no es suficiente sino que se produce una autooxidación del ácido dialúrico en presencia de O₂, originando radicales libres como superóxido y radical hidroxilo⁽³²⁾.

Estudios afirman que la toxicidad de aloxano reduce significativamente las enzimas antioxidantes, es decir, catalasa, peroxidasa, superóxido dismutasa, glutatión -s-transferasa y glutatión peroxidasa. La selectividad del aloxano sobre las células beta del páncreas es debido a que su estructura es tan similar a la de la glucosa que el transportador GLUT 2 presente en la membrana plasmática de las células beta hace ingresar de manera no restringida. Por tanto no es tóxico para las células que no presentan este transportador^(29,32).

Por otro lado, la glicemia en los grupos experimentales después de la administración del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Muehlenbeckia volcánica* por 14 días a dosis de 220 mg/kg y 440mg/kg, fueron de 139.6 ± 67.87 mg/dl y 94.8 ± 10.94 mg/dl respectivamente, mostrando una diferencia significativa en comparación del grupo control 394.4 ± 117.42 mg/dl quien no recibió tratamiento. El efecto hipoglucemiante de este extracto podría estar relacionado con el alto contenido de antocianinas, que según Torres et al, son específicamente la cianidina y delphinidina, las cuales pueden producir una regeneración parcial o preservación de las células beta del páncreas del daño progresivo⁽¹⁴⁾.

El efecto hipoglucemiante ya ha sido evidenciado en el género *Muehlenbeckia* como es el caso de *Muehlenbeckia tamnifolia* donde Torres Naranjo et al concuerda con esta investigación al afirmar que los responsables del efecto hipoglucemiante pertenecen a la familia de los flavonoides. Al ser parte de los flavonoides, las antocianinas muestran un potencial efecto antioxidante. Los grupos hidroxilos presentes en el anillo B

glicosilado le permite actuar como agente reductor. El antioxidante al colisionar con el Radical Libre (RL) le cede un electrón, oxidándose a su vez y transformándose en un RL débil no tóxico ⁽³²⁾.

Según Belwal, la resistencia a la insulina es un estado fisiológico anormal que ocurre cuando la insulina de las células β pancreáticas es incapaz de desencadenar una vía de transducción de señales en órganos diana como el hígado, los músculos y los tejidos adiposos. La pérdida de sensibilidad a la insulina se asocia generalmente con hiperglucemia persistente, ácidos grasos y el incremento de citoquinas proinflamatorias que a menudo prevalecen en condiciones de obesidad ⁽²⁵⁾.

Estudios proponen que las antocianinas disminuyen la hiperglucemia y mejoran la sensibilidad a la insulina a través de la activación de la proteína quinasa activada por adenosín monofostato (AMPK) en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. La activación de AMPK provoca una regulación positiva del transportador de glucosa 4 en el músculo esquelético y el tejido adiposo al tiempo que inhibe la producción de glucosa en el hígado ^(18,33).

Como nutraceutico, la biodisponibilidad de la antocianina es el factor clave para mantener una buena salud y prevenir enfermedades ⁽³⁴⁾.

La prueba ANOVA aplicada para la comparación de todos los grupos de estudio nos muestra una significancia menor a 0.05, indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa, se afirma entonces que el extracto etanólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl (Mullaca) a dosis de 220mg/kg y 440mg/kg, presenta efecto hipoglucemiante en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida.

VI. CONCLUSIONES

- Se determinó que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) a dosis de 220 mg/kg y 440 mg/kg, presenta efecto hipoglucemiante en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes inducida.
- Los valores de glicemia en *Rattus norvegicus var. albinus* post administración de aloxano fueron: 388.8 ± 44.2 mg/dl en el grupo control, 406.2 ± 137.54 mg/dl en el grupo experimental 1 y 311.8 ± 65.88 mg/dl en el grupo experimental 2.
- Los valores de glicemia de los diferentes grupos de estudio después del tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca), presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) según la prueba ANOVA. Lo cual afirma el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico del fruto *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca).

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

- Se recomienda difundir los resultados al personal de salud para que incentiven el consumo del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) por su excepcional bondad nutraceútica.
- Se recomienda realizar trabajos de investigación donde se compare el efecto hipoglucemiante de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl (mullaca) con medicamentos farmacológicos usados en el tratamiento de la diabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Colimba J. Conocimientos y uso de plantas medicinales como parte del tratamiento de los pacientes del club de diabéticos del hospital San Vicente de Paul año 2016 [Tesis en internet]. Ecuador. Universidad Técnica del Norte. 2017. [Citado 28 Octubre de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.utn.edu.ec/handle/123456789/6886>.
2. Bussmann R, Sharon D. Plantas medicinales de los Andes y la Amazonia: la flora mágica y medicinal del norte del Perú. Trujillo-Perú; 2015.
3. Castillo H, Cochachin E, Albán J. Plantas comercializadas por herbolarios en el mercado del distrito de Cajabamba (Cajamarca, Perú). Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas [Internet]. 2017; 16(3):303-318. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85650470005>.
4. Zúñiga M, Delgado D, Zegarra F, Yañez J, Arenas C, Vera C. Evaluación de la expresión del gen GLP-1 (péptido 1 homólogo al glucagón) en ratas inducidas a Diabetes Mellitus tipo 2 tratadas con extracto metanólico de *Schkuhria pinnata* (Canchalagua). ECIPERÚ [Internet]. 2013 [Citado 28 Octubre de 2018]; 9 (2): 98-103. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4814360>.
5. Seclén S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. Rev Med Hered [Internet]. 2015 [citado 29 de Octubre de 2018]; 26(1): 3-4. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100001
6. Villena J. Diabetes Mellitus in Peru. Annals of Global Health. [Internet]. 2015; 81(6):765-775. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.018>.

7. Seclen S, Rosas M, Arias A, Medina C. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. [Internet].2017; 5(1):e000401. Disponible en: <https://drc.bmj.com/content/5/1/e000401#>.
8. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus y estrés oxidativo: una revisión concisa. *Revista Farmacéutica Saudita* [Internet]. 2016; 24 (5): 547-553. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059829/pdf/main.pdf>
9. Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. [Internet]. 2014 [Citado 28 Octubre de 2018]; 122(07):384-386. Doi: 10.1055/s-0034-1366278.
10. Ramírez J. Efecto hipoglucemiante del infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* “cullen” en *Rattus rattus var albinus* normoglicémicas. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* [Internet]. 2016 [citado 29 de Octubre de 2018]; 1(2):12. Disponible en: <http://rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/view/14/10>.
11. Burgos A, Altamirano S, Herrera S, Llanos J, Fernández L. Efecto del extracto acuoso de *Muehlenbeckia volcánica* “mullaca” sobre el aprendizaje y memoria espacial en ratas con daño cognitivo inducido por la Escopolamina. [Proyecto de Investigación]. Universidad Privada Antenor Orrego. 2016. Disponible en: <https://static.upao.edu.pe/upload/riu/2017/00000004461330620170214170226.pdf>.
12. Infantes C. Efecto antiescorbútico del extracto etanólico del fruto de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth.) Endl (mullaca) en *Cavia porcellus*. [Tesis].

- Perú. Universidad Católica los Ángeles de Chimbote. 2018. Disponible en:
<http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/5133>.
13. Arauco A. Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlincher (mullaca) sobre el granuloma inducido por carragenina en ratas [tesis maestría]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú; 2016. Disponible en:
http://200.62.146.130/bitstream/cybertesis/5978/1/Arauco_pk.pdf.
14. Torres R, Teves F. Estudio comparativo de la actividad antioxidante in vitro de los extractos antociánicos y caracterización de las antocianidinas en los frutos de las especies vegetales *Prunus serótina* (capulí) *Muehlenbeckia volcánica* (Benth.) Endl. (Mullak'a) *Monnina salicifolia* R. & P. (Aceitunilla). ”. [Tesis de pregrado]. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cuzco – Perú; 2011. Disponible en: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/UNSAAC/1061>.
15. Ancalli F. "Determinación de las Propiedades Fisicoquímicas, Microbiológicas y Organolépticas del zumo mix de Mullaca (*Muehlenbeckia volcánica*) y naranja (*Citrus sinensis*) edulcorado con Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni*)". [Tesis]. Perú. Universidad Nacional de Huancavelica. 2014. Disponible en:
<http://repositorio.unh.edu.pe/bitstream/handle/UNH/87/TP%20%20UNH%20A GROIND%20%200005.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
16. Ramirez J, Zambrano R, Sepúlveda B, Kennelly E, Simirgiotis M. Anthocyanins and antioxidant capacities of six Chilean berries by HPLC–HR-ESI-ToF-MS. Food Chemistry [Internet]. 2015; 176:106-114.
Doi:10.3390/molecules200611490.

17. Santisteban S, Chávez J. Consenso peruano sobre prevención y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y diabetes gestacional. 2015.
18. Khoo H, Azlan A, Tang S, Lim S. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & Nutrition Research* [Internet]. 2017; 61(1):1361779. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613902/>.
19. Torres M, Suárez A, Gilardoni G, et al. Componentes químicos de *Muehlenbeckia tamnifolia* (Kunth) Meisn (Polygonaceae) y sus actividades inhibitoras de α -amilasa y α -glucosidasa in vitro. *Moléculas* [en línea]. 2016; 2:1461. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/11/1461>
20. Rodríguez O, Torrenegra R, Beltrán S, Matulevich J, Castrillón W. Metabolitos de baja polaridad en hojas de *Muehlenbeckia tamnifolia* (Kunth) Meisn. *Revista de Tecnología - Journal of Technology*. 2014; 13(109): 1692-1399. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6041508>.
21. Mellado M, Madrid A, Jara C y Espinoza L. Antioxidant Effects of *Muehlenbeckia hastulata* J. (Polygonaceae) Extracts. *J. Chil. Chem. Soc.* [en línea]. 2012; 57(3): 1301-1304. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-97072012000300022
22. Colina A. Análisis fitoquímico, determinación cualitativa y cuantitativa de flavonoides y taninos, actividad antioxidante, antimicrobiana de las hojas de “*Muehlenbeckia hastulata* (J.E.Sm) I.M. Johnst” de la zona de Yucay (Cusco). [Tesis]. Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/7121>.

23. Unnikrishnan R, Shah V, Mohan V. Retos en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes en los jóvenes. *Diabetes y Endocrinología clínica* [en línea]. 2016; 2: 18. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40842-016-0036-6>.
24. Ros M, Medina G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2011 [citado el 20 de noviembre de 2018]; 58 (7): 360-369. Disponible en: www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-obesidad-adipogenesis-resistenciainsulina-S157509221100218X.
25. Belwal T, Nabavi S, Nabavi S, Habtemariam S. Dietary Anthocyanins and Insulin Resistance: When Food Becomes a Medicine. *Nutrients*. 2017; 9(10):1111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023424>.
26. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2015; 33(2):97-111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4398006/>.
27. Marín J, Martín I, Sevillano C, Cañizo F. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2016; 7(17):354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027002/>.
28. Xing R, He X, Liu S, Yu H, Qin Y, Chen X et al. Antidiabetic Activity of Differently Regioselective Chitosan Sulfates in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Marine Drugs*. 2015; 13(5):3072-3090. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/13/5/3072>.

29. Shah N, Khan M. Antidiabetic Effect of Sida cordata in Alloxan Induced Diabetic Rats. *BioMed Research International*. 2014; 2014:1-15. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/671294/>
30. Rahimi M, Heidarian E, Kheiri S, Rafieian M. Effect of hydroalcoholic Allium ampeloprasum extract on oxidative stress, diabetes mellitus and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 86:363-367. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.028>
31. Código de ética para la investigación. Chimbote-Perú. 2016 Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v001.pdf>
32. Lenzen S. Los mecanismos de la diabetes inducida por alloxan y estreptozotocina. *Diabetologia* [internet]. 2007; 51 (2): 216-226. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00125-007-0886-7.pdf>
33. Ben M, Ben A, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, Yaich M et al. Protective effects of Cynara scolymus leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 17(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1835-8>
34. Diaconeasa Z, Leopold L, Rugină D, Ayvaz H, Socaciu C. Antiproliferative and Antioxidant Properties of Anthocyanin Rich Extracts from Blueberry and Blackcurrant Juice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(2):2352-2365. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/2/2352>.

ANEXOS:

Anexo 01. Prueba de **CHAPIRO – WILKS** para determinar la normalidad de los grupos de estudio.

	GRUPOS	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
GLIC E	INICIAL-CN	.317	5	.111	.844	5	.175
	INICIAL - CP	.195	5	.200(*)	.981	5	.938
	INICIAL-EXP01	.290	5	.196	.911	5	.475
	INICIAL-EXP02	.188	5	.200(*)	.978	5	.925
	FINAL-CN	.250	5	.200(*)	.885	5	.332
	FINAL-CP	.362	5	.081	.745	5	.072
	FINAL - EXP 01	.279	5	.200(*)	.841	5	.166
	FINAL - EXP02	.270	5	.200(*)	.928	5	.585

Fuente: Paquete estadístico SPSS 20.0 sobre los datos obtenidos en la investigación.

INTERPRETACIÓN:

Teniendo en cuenta el número de muestra utilizado en la investigación la prueba que aplica para determinar la normalidad fue la de CHAPIRO – WILKS ($n < 30$). En el gráfico observamos que la significancia el valor $P > 0.05$ ES DECIR SE ACEPTA LA HIPOTESIS NULA por lo que se concluye que los datos provienen de una distribución normal.

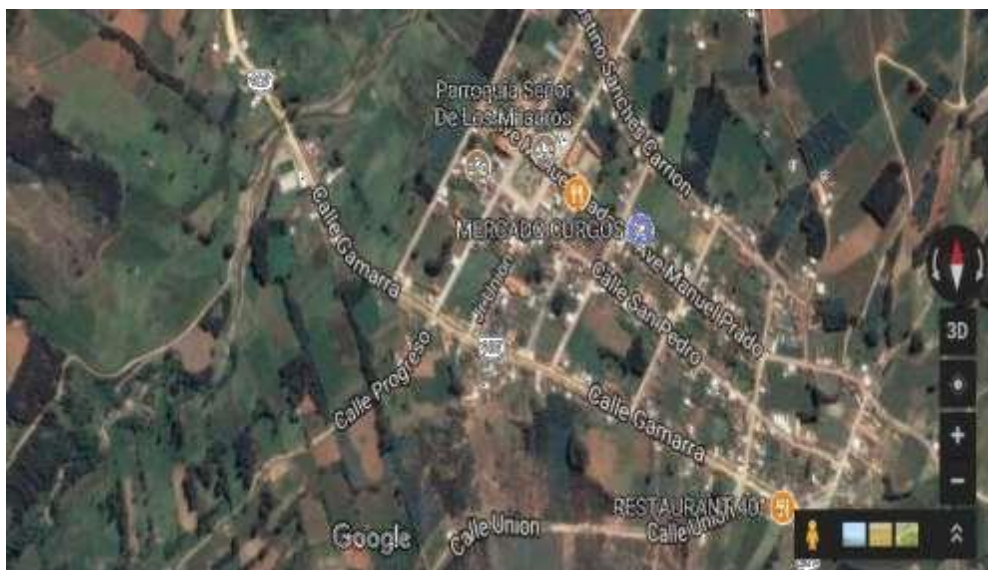


Figura 1. Mapa de Cuyumalca, distrito Curgos prov. Sánchez Carrión, lugar de donde se recolectó el fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl (Mullaca).



Figura 2. Recolección de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) en su hábitat natural.

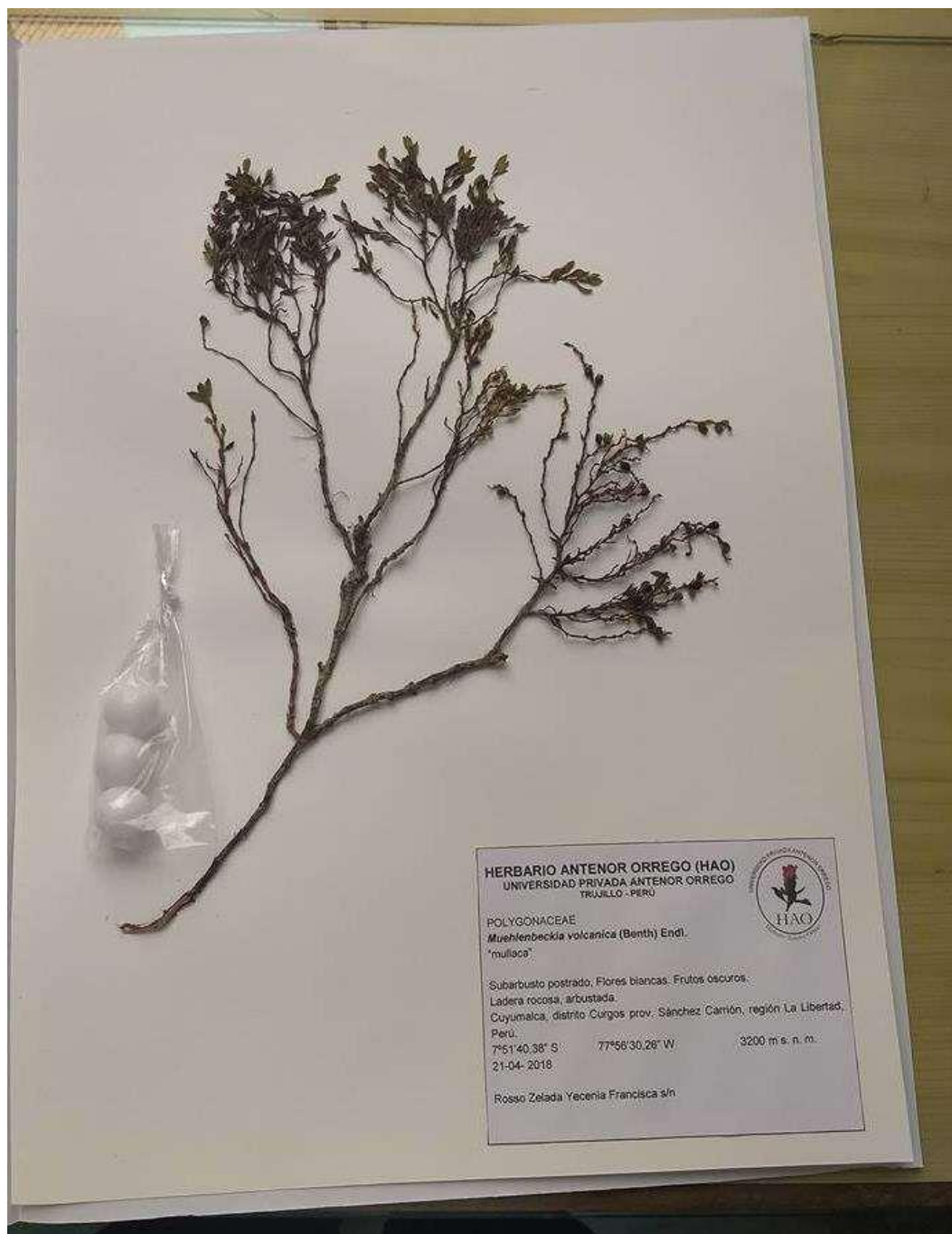


Figura 3. Certificación de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca) en el Herbario Antonor Orrego (HAO)



Figura 4. Selección del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca), según los criterios de inclusión y exclusión para la elaboración del extracto hidroalcohólico.



Figura 5. Preparación del extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl. (mullaca).



Figura 6. Administración intraperitoneal de aloxano (120mg/kg) a los especímenes del grupo control positivo, experimental 1 y grupo experimental 2.



Figura 7. Medición de los valores de glicemia de los diferentes grupos durante la ejecución.



Figura 8. Administración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Muehlenbeckia volcanica (Benth) Endl.* (mullaca) a los especímenes de los grupos experimentales.