



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS DE *Medicago sativa* A
DIFERENTES CONCENTRACIONES EN *Rattus rattus*
***var. albinus* CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

FLORES SANTOS, PAOLA YSABEL

ORCID: 0000-0002-2012-0208

ASESOR

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE - PERÚ

2020

TÍTULO

**EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS DE *Medicago sativa* A
DIFERENTES CONCENTRACIONES EN *Rattus rattus*
var. albinus CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA**

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Flores Santos, Paola Ysabel

ORCID: 0000-0002-2012-0208

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Egresado, Chimbote,
Perú

ASESOR

Zevallos Escobar, Liz Elva

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de
La Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote,
Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

RODAS TRUJILLO, KAREM JUSTHIM

ORCID: 0000-0002-8873-8725

**JURADO EVALUADOR Y ASESOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACION**

.....
Dr. Díaz Ortega Jorge Luis

Presidente

.....
Mgstr. Ramírez Romero Teodoro Walter

Miembro

.....
Mgstr. Rodas Trujillo Karem Justhim

Miembro

.....
Mgstr. Zevallos Escobar Liz Elva

Asesor

DEDICATORIA

A Dios porque me diste la oportunidad de vivir con óptima salud para poder lograr mis objetivos, y llegar al término de mi carrera profesional. Y por haberme dado una familia bondadosa y muy maravillosa.

A mis padres por ser los pilares en mi vida y haberme apoyado en todo momento, por su incomparable comprensión, y su ayuda en los buenos y malos momentos. Porque gracias a ustedes, es que soy lo que soy, una persona con buenos valores y principios. Y todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nada a cambio.

A mi familia por su apoyo constante, con muchas motivaciones, por sus gratos consejos, porque son el motor que me impulsa a salir adelante. Este trabajo es fruto de mi esfuerzo que, con mucho sacrificio, pude llegar al término de este trabajo. Y les dedico esto, sin pedir nada a cambio, porque esto es en demostración a su trabajo constante para poder tener un gran profesión.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, doy gracias a Dios infinitamente, por haberme bendecido para llegar hasta donde he llegado, y porque hiciste realidad ese sueño anhelado.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mi madre, que sin importar los problemas en el transcurso de mi vida me demostraron su amor y celebrando mis triunfos. A mi padre, que siempre estuvo presente en mi vida. Y que se siente orgulloso de la persona que en me convertiré.

A la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, quien nos formó con docentes capacitados, donde nos brindaron la oportunidad de integrar conocimientos, su apoyo y mucha experiencia en los años de estudios profesionales.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a la Mgstr. Zevallos Escobar, Liz Elva por haber confiado en mí y haberme animado a emprender la elaboración de esta tesis. Es cierto, que en los proyectos hay dificultades que retrasan y motivan a la vez y sin su apoyo incondicional y sus consejos este trabajo no habría podido hacerse realidad

RESUMEN:

El presente informe de tesis se realizó con el objetivo de determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida. Se realizó un estudio de tipo experimental con 18 especímenes, distribuidos en 6 grupos experimentales con 3 especímenes cada uno: grupo control negativo, solo recibieron agua y alimento *ad libitum*, al grupo de hiperglucémicas s/t se le administró aloxano a dosis única de 150 mg/Kg por vía intraperitoneal, al grupo control positivo, grupo de tratamiento I, tratamiento II y tratamiento III, se administró aloxano a dosis única de 150mg/Kg por vía intraperitoneal mas post – tratamiento glibenclamida a dosis de 5mg/Kg, y extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500mg/Kg, 700mg/Kg y 1000mg/Kg por vía oral respectivamente, durante 48 horas. La determinación de los niveles de glucemia fueron a la 1, 2, 24 y 48 horas después de la administración de los tratamientos, para su posterior lectura en el glucómetro NIPRO TRUE METRIX. De acuerdo a esto se encontró que con el extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500 mg/kg, los valores de glucemia pasaron de 471.33 ± 18.17 (día inicial) a 114.33 ± 3.68 , a dosis de 700 mg/kg, los valores de glucemia pasaron de 454.33 ± 28.51 (día inicial) a 108.67 ± 6.34 y por último, a dosis de 1000 mg/kg, los valores de glucemia pasaron de 456.33 ± 25.19 (día inicial) a 106 ± 8.36 y mayor porcentaje hipoglucémico. Con un valor $p < 0.05$, existiendo diferencia estadísticamente significativa. Concluyendo que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* tiene efecto hipoglucemiante con hiperglucemia inducida.

Palabras claves: *Medicago sativa*, Diabetes Mellitus, aloxano, hipoglucemiante, planta medicinal.

ABSTRACT:

This thesis report was carried out with the objective of determining the hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract of *Medicago sativa* leaves at different concentrations in *Rattus rattus var. albinus* with induced hyperglycemia. An experimental study was carried out with 18 specimens, distributed in 6 experimental groups with 3 specimens each: negative control group, only received water and food ad libitum, the group with hyperglycemic s/t was administered alloxane at a single dose of 150 mg/Kg intraperitoneally, to the positive control group, treatment group I, treatment II and treatment III, alloxane was administered at a single dose of 150mg/Kg intraperitoneally plus post-treatment glibenclamide at a dose of 5mg/Kg, and extract Hydroalcoholic from *Medicago sativa* leaves at doses of 500mg / Kg, 700mg / Kg and 1000mg / Kg orally respectively, for 48 hours. The determination of the glycemic levels was at 1, 2, 24 and 48 hours after the administration of the treatments, for their subsequent reading on the NIPRO TRUE METRIX glucometer. According to this, it was found that with the hydroalcoholic extract of *Medicago sativa* leaves at a dose of 500 mg / kg, the glycemic values went from 471.33 ± 18.17 (initial day) to 114.33 ± 3.68 , at a dose of 700 mg / kg, the blood glucose values went from 454.33 ± 28.51 (initial day) to 108.67 ± 6.34 and finally, at doses of 1000 mg / kg, the blood glucose values went from 456.33 ± 25.19 (initial day) to 106 ± 8.36 and a higher hypoglycemic percentage . With a p value <0.05 , there is a statistically significant difference. Concluding that the hydroalcoholic extract of *Medicago sativa* leaves has a hypoglycemic effect with induced hyperglycemia.

Keywords: *Medicago sativa*, Diabetes Mellitus, alloxane, hypoglycemic agent, medicinal plant.

ÍNDICE

DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO.....	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISION DE LA LITERATURA	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas de la investigación.....	10
2.2.1 Diabetes Mellitus	10
2.2.2 Fisiopatología de la Diabetes	10
2.2.3 Clasificación de la Diabetes Mellitus.....	13
2.2.4 Síntomas.....	14
2.2.5 Diagnóstico	14
2.2.6 Regulación de la glucemia	15
2.2.7 Transtornos de la glucemia	15
2.2.8 Tratamiento de la Diabetes Mellitus	16
2.2.9 Hiperglucemia inducida por Aloxano	20
2.2.10 La medicina natural.....	21
2.2.11 La alfalfa (<i>Medicago Sativa</i>).....	22
2.2.12 Metabolitos secundarios en la actividad Hipoglucemiante	29
III. HIPÓTESIS	31
IV. METODOLOGÍA	32
4.1 Diseño de la investigación	32

4.2 Población universo y muestra	33
4.3 Definición y operacionalización de variables	35
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	36
4.4.1 Recolección de hojas de <i>Medicago sativa</i>	36
4.4.2 Peso y selección de <i>Rattus rattus var. albinus</i>	36
4.4.3 Preparación del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones.....	37
4.4.4 Inducción de la hiperglucemia experimental con aloxano	37
4.4.5 Administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Medicago sativa</i>	38
4.4.6 Medición de la glucemia	38
4.4.7 Determinación del porcentaje del efecto hipoglicemiante a través de la siguiente fórmula.....	38
4.5 Plan de análisis.....	39
V. RESULTADOS	43
5.1 Resultados	43
5.2. Analisis de los resultados.....	45
VI. CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	68

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Evaluación del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a dosis de 500 mg/Kg, 700 mg/Kg y 1000 mg/kg en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con la hiperglucemia inducida durante las 48 horas del tratamiento.	43
----------------	--	----

ÍNDICE DE GRAFICOS

GRAFICO 1 Porcentaje del efecto hipoglucémico del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus</i> <i>rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida durante las 48 horas del tratamiento.....	44
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 01	Certificado de constancia taxonómica en el <i>Herbarium Truxilense</i> – UNT.....	69
ANEXO 02	Preparación del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> ..	70
ANEXO 03	Flujograma del efecto hipoglucemiante hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida.....	74
ANEXO 04	Inducción de Aloxano 150mg/kg.....	75
ANEXO 05	Administración de tratamientos a <i>Rattus rattus var. albinus</i> a dosis de 500mg/kg, 700mg/kg y 1000 mg/kg.....	76
ANEXO 06	Ficha de Recolección de datos para los Niveles de Glucosa.....	77
ANEXO 07	Glicemias en mg/dL de los grupos de control para la evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var.</i> <i>albinus</i> con hiperglucemia inducida.....	78
ANEXO 08	Glicemias en mg/dL de los grupos de tratamiento para la evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var.</i> <i>albinus</i> con hiperglucemia inducida.....	79
ANEXO 09	Promedio de glucosa de acuerdo a los tiempos medidos para la evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia.....	80
ANEXO 10	Análisis estadístico de glicemias con respecto a los diferentes	

tratamientos aplicados con el extracto hidroalcohólico de hojas de
Medicago sativa a dosis de 500 mg/Kg, 700 mg/Kg y 1000 mg/kg en
Rattus rattus var. albinus con la hiperglucemia inducida.....81

I. INTRODUCCIÓN:

Actualmente, el conocimiento de las propiedades de plantas medicinales se ha desarrollado de gran forma, que gran cantidad de personas las siguen usando como medicina alternativa. El uso de plantas medicinales es de gran importancia en los seres humanos, porque a partir de ellas se obtienen compuestos purificados de plantas que se usan como medicinas.¹

Asimismo, la obtención de sus principios activos para la producción de nuevas medicinas, brindando al ser humano la posibilidad de tener curaciones a infinidad de enfermedades que pueden ser mortales si no se da una posible curación, o no se atienden a tiempo. Existen diferentes formas de uso de las plantas medicinales, y éstas actúan según su diferente modo de preparación, en el plano físico, mental o emocional.²

Muchas de las plantas medicinales tienen múltiples formas de uso y muchos de estos remedios pueden complementarse o tener efectos similares. Podemos beneficiarnos de las propiedades de las plantas por medio del alimentos o bebida, baños, inhalaciones, colutorios, gargarismos, masajes, emplastos. Nuestros antepasados tenían que comprobar si las nuevas plantas eran comestibles lo que les llevaba a descubrir en su propio cuerpo que muchas de ellas se podían comer, otras venenosas y otras producían efectos diferentes como el aumento del sudor, les hacían defecar con mayor facilidad, les eliminaban el dolor de alguna articulación que hasta ese momento les había producido mucho malestar.³

Por lo tanto, la existencia de distintas enfermedades motiva a que exista investigación en plantas medicinales para el beneficio de las personas más

fáciles de obtener y económicos. Por ende, se dará más énfasis en una enfermedad que es considerada un problema de salud pública a nivel mundial. La Diabetes Mellitus considerada una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente cantidad de la hormona que regula el azúcar en la sangre llamada insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, que con el tiempo dañan gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.⁴

No existe el fármaco ideal para tratar la DM que sea capacitado para normalizar la glucemia sin efectos secundarios como hipoglucemias e incremento de peso y que disminuya la morbilidad cardiovascular y el funcionamiento normal de las células pancreáticas.⁵

Por otro lado, la población que padece de diabetes al nivel mundial en los siguientes 15 años se duplicara obteniendo cerca de los 300 millones de personas con esta enfermedad. Así mismo, se estima que la cantidad de personas que padecen de diabetes en América Latina, aumentara en más de 50% y aproximadamente el 32,9 millones hasta el año 2030. Por otra parte, en Perú la incidencia de diabetes se encuentra entre el 1 a 8% de la población en general, específicamente en Lima y Piura que son los departamentos que se encuentran más afectados con esta enfermedad. Se detalla que la población con antecedentes familiares de diabetes Mellitus (primer o segundo grado) es de 3 a 4 veces mayor en la población, es así que detectar la enfermedad antes de los 45 años de edad debe ser necesario para la población como prevención secundaria.⁶

Por lo tanto, se valora la existencia de una gran cantidad de plantas medicinales

como hipoglucemiantes con buenos resultados, ya que contienen compuestos bioactivos para el control de esta enfermedad y algunas de estas ya se han validado científicamente.^{5,6}

Las plantas constituyen un valioso recurso en las sociedades en desarrollo, pero no existen datos específicos para evaluar el gran valor de las plantas medicinales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifiesta que más del 80% de la población mundial utiliza con más frecuencia la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades de salud y que la mayor parte de los tratamientos tradicionales implican el uso de plantas medicinales, sus extractos o sus principios activos.⁷

La OMS definió a una planta medicinal como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que se utilicen para propósitos terapéuticos o sus principios activos pueden ser los precursores para la síntesis de la formación de nuevos fármacos.^{7,8}

Según estudios, los metabolitos secundarios responsables de la actividad hipoglucemiante son los flavonoides ya que estos participan en los procesos iniciales de acción de la insulina en el hígado y musculo, quienes realizan el mecanismo de ligarse a los receptores de insulina, potenciando la acción de la enzima tirosina quinasa, siendo esta enzima primordial en la acciones biológicas concluyentes de la insulina como es la reducción de glucosa en sangre.⁸

Aunque no existe una cura a esta enfermedad actualmente, la perspectiva de vida de las personas que padecen de Diabetes Mellitus ha incrementado por la mejora detección y mejor manejo, es por eso, que optar por el uso de plantas medicinales mejorara la calidad de vida en ellos.^{7,8}

En relación a la prevención de dicha enfermedad se realizó el estudio de *Medicago sativa* (Alfalfa), por lo que se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Tendrá efecto hipoglucemiante el extracto el extracto hidroalcohólico de hojas *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida?

Ya que esta planta medicinal tiene propiedades hipoglucemiantes que ayudan a reducir la cantidad de azúcar en sangre, esto es debido a su alto contenido de metabolitos secundarios como los flavonoides que parecen actuar previniendo la Diabetes. Sin dejar de lado, las propiedades curativas que contiene hacia otras enfermedades.⁸

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida.

Objetivos Específicos:

- Evaluar la glucemia antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500 mg/Kg , 700 mg/Kg y 100 mg/kg sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.
- Determinar el porcentaje de efecto hipoglucémico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida a 48 horas del tratamiento.

II. REVISION DE LA LITERATURA:

2.1 Antecedentes:

Martínez R realizo un estudio de *Medicago sativa* como mejora de la productividad y nuevos aspectos de su valor funcional y nutritivo en el año 2015 en Granada. Resaltó la actividad hipoglucemiante y la actividad hipocolesterolemiante que caracteriza más a la familia Fabaceae a la que pertenece esta planta medicinal. En relación al efecto hipoglucemiante indica que las hojas de alfalfa fueron usadas en infusión tradicionalmente durante décadas anteriores en el sur de África para el tratamiento de la diabetes, según modelos experimentales la administración de alfalfa logro disminuir la glucosa basal en plasma, así mismo el peso corporal y la ingesta.⁹

En el año 2016, el autor Puentes J realizo un trabajo de investigación en Argentina donde contribuyo al registro de 115 las plantas medicinales y productos derivados comercializados como hipoglucemiantes en la conurbación Buenos Aires – La Plata, para lo cual se hizo una revisión bibliográfica de su actividad terapéutica y como actividad hipoglucemiante para cada especie, dentro ellas consideró a *Medicago sativa* encontrándose entre las especies antidiabéticas registradas visibles. Es así, que la comercialización de las plantas antidiabéticas incrementa las posibilidades de que la población tenga la opción de elegir cualquiera de ellas para una dolencia característica.¹⁰

En el año 2015 el autor Martínez R, realizó un estudio de investigación en Granada y evaluó los aspectos de valor nutritivo y funcional de *Medicago*

Sativa mediante 2 fases. La primera fase determinó el valor nutricional, la fuente de proteína, calcio y fibra de *Medicago sativa* en un modelo experimental de ratas Wistar lo que disminuyó la glucosa plasmática, triglicéridos, y aumento de minerales totales. Por otro lado, el segundo método experimental determinó la fuente de fibra y componentes bioactivos de *Medicago sativa* en ratas Wistar hipertensas y normotensos, lo que logro disminuir la presión arterial, triglicéridos, así como los niveles de glucosa y el área bajo la curva que disminuyó tras un test de tolerancia oral a la glucosa. Lo que demuestra el valor funcional y nutritivo de *Medicago sativa*.¹¹

Gray A y Flatt P en su estudio de investigación realizado en Coleraine en el año 1997, determinó los efectos pancreáticos y extra – pancreáticos de *Medicago sativa* como planta antidiabética. La administración de la raíz de alfalfa a dosis de 62.5 g/kg en dieta de ratas diabéticas con inducción de hiperglucemia por estreptozotocina, tuvo efectos hipoglucemiantes significativos. Por otro lado, la administración del extracto acuoso de *Medicago sativa* a dosis de 1mh/mL demostró la estimulación del transporte de 2-deoxiglucosa, de la oxidación de glucosa y la producción de glucógeno en ratones. Fue así, que la administración de 0.25-1 mg/mL del extracto acuoso de *Medicago sativa* en ratones demostró una mayor secreción de insulina a los 20 minutos. Confirmando el efecto hipoglucemiante de *Medicago sativa*.¹²

En el año 2015, los autores Amraie E *et al.* Realizaron un estudio de investigación en Irán y evaluaron el efecto del extracto acuoso hojas de

Medicago sativa sobre los niveles de glucosa en sangre y los lípidos séricos en ratas con hiperglucemia inducida por aloxano. Se utilizaron 32 animales de experimentación distribuidos en 4 grupos, dentro de ellos el grupo de control intacto, el grupo de control diabético y 2 grupos diabéticos que recibieron dosis de 250 y 500 mg/kg de extracto acuoso de *Medicago sativa* respectivamente durante 21 días. En los resultados, se demostró que los ambos extractos acuosos de hojas de alfalfa disminuyeron significativamente los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol en ratas diabéticas. Por tanto, se concluye que todos los signos de diabetes mejoraron tras la administración oral de *Medicago sativa*.¹³

Winiarska H *et al.* En su estudio de investigación realizado en Poznan en el año 2017, determinaron los efectos del extracto acuoso de hojas de *Medicago sativa* y el extracto hidroalcohólico de semillas de *Trigonella foenum-graecum* en ratas Wistar con hiperglucemia inducida, los mismos que fueron distribuidos en 3 grupos experimentales; dentro de ellos el grupo experimental normoglucémico y el grupo experimental hiperglucémico tratados con las mismas muestras de estudio y por último, el grupo experimental positivo tratado con glibenclamida. El extracto acuoso de hojas de *Medicago sativa* logró disminuir la glucemia posprandial en ratas normoglicémicas e hiperglucémicas con mayor significancia que el extracto hidroalcohólico de semillas de *Trigonella foenum-graecum* en relaciona la secreción de insulina.¹⁴

Burhan A y Kokaz O en su estudio de investigación realizado en Irak en el año 2019, determinaron la acción antidiabética de las hojas de *Medicago*

sativa en polvo en pacientes diabéticos tipo II. Participaron 12 voluntarios con diabetes tipo II y 12 personas sanas, se dividieron en cuatro grupos incluyendo el control saludable, control diabético, que recibió una única comida, y el tercer y cuarto grupo eran sujetos sanos y diabéticos que recibieron polvo de hojas de alfalfa dentro de la comida. Los resultados indicaron que *Medicago sativa* reduce el azúcar en sangre 2 h después de las comidas de 344,4 mg/dL a 300,75 mg/dL en sujetos diabéticos, además de la elevación de los niveles séricos de insulina ($P = 0,02$) a los 30 min y la elevación adicional aumentado ($P = 0,06$) a los 120 min. Concluyendo que las hojas de *Medicago sativa* tienen acción antidiabética.¹⁵

En el año 2013, los autores Eman G, *et al.* Realizaron un estudio de investigación en Egipto y determinaron el efecto hipoglucémico de los extractos acuosos de semillas de *Lupinus albus* y *Medicago sativa* y la mezcla de ambos en ratas con hipoglucemia inducida por aloxano. Se usaron 25 animales de experimentación, distribuidos en 2 grupos experimentales que corresponden al grupo control y grupo de ratas diabéticas inducidas por aloxano. Se disminuyó el peso corporal, hipoinsulinemia, hiperglucemia, perfil de lípidos y nivel de proteínas; y la restauración de los parámetros mencionados en los valores normales. Por ende, se concluyó que el extracto acuoso de semillas de *Lupinus albus* y *Medicago sativa* y su mezcla produce efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos al disminuir y aumentar el nivel de insulina.¹⁶

En el año 2018, los autores Bhadoriya S *et al.* Realizaron un trabajo de investigación en la India donde evaluaron la actividad antidiabética del

extracto hidroalcohólica de la cubierta de la semilla de *Tamarindus* en ratas inducida por aloxano. Esta planta medicinal pertenece a la familia Fabaceae que con el análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólica de la cubierta de la semilla de *Tamarindus indica* presentó flavonoides lo que relaciona a la dosis única y múltiple del mismo disminuyendo los niveles de glucosa en sangre en animales normoglucémicos e hiperglucémicos con inducción de aloxano. Concluyendo que presenta una potente actividad hipoglucémica gracias al contenido de flavonoides.¹⁷

En el año 2017 los autores Condori E y Quispe R realizaron un estudio de investigación en Arequipa y evaluaron el efecto de la administración de los aceites de maíz (*Zea mays*), soya (*Glycine max*) quien pertenece a la familia Fabaceae y girasol (*Helianthus annuus*) sobre los niveles de MDA y glucosa en *Rattus norvegicus* con Diabetes Mellitus tipo 2 inducida. Los grupos experimentales que fueron tratados con aceite de soya y girasol y presentaron una disminución significativa de glucemia y de MDA al culminar el tratamiento. No obstante, los porcentajes de efectividad en la disminución de la glucosa del aceite de girasol, soya y maíz fueron de 44.3%, 47% y 33.6%. Concluyendo que las administraciones de los aceites vegetales demostraron la actividad hipoglucemiante.¹⁸

En el año 2020, los autores Anjali C, *et al.* Realizaron un estudio de investigación en la India y describieron la gran actividad farmacológica que presenta *Medicago sativa*. Esta planta medicinal es una de las hierbas medicinales del folclore más conocidas en la India. Y se ha demostrado científicamente que tiene considerable potencial farmacológico con gran

utilidad y uso en la medicina folclórica, resaltando la gran actividad hipoglicemiante debido a su contenido en saponinas, esteroides, alto peso molecular, así como alcoholes, flavonas e isoflavonas. La planta ha contribuido a diferentes efectos farmacológicos actividades en el campo científico de los sistemas medicinales indios tales como anticancerígenas y antiateroescleróticas.¹⁹

2.2 Bases teóricas de la investigación:

2.2.1 Diabetes Mellitus:

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino-metabólica caracterizándose por niveles altos de glucosa en sangre o hiperglucemia producto de la deficiente secreción o acción de la insulina. A causa de una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, perdiendo su sensibilidad a la insulina.¹⁷

2.2.2 Fisiopatología de la Diabetes:

Diabetes Tipo 1:

También denominado diabetes insulino dependiente, lo que tiene un inicio en la mayoría de los casos durante la infancia y es considerada una enfermedad inflamatoria crónica que es causado por la destrucción de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Las cuales tienen la función principal de la secreción de insulina como respuesta del aumento de la glucemia. Hay varias causas los que provocan la destrucción de los islotes: los agentes químicos, el virus, autoinmunidad cruzada. Esto es lo que implica durante el comienzo de la diabetes. Durante el inicio de la etapa previa a la diabetes tipo 1 se

detectan los anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de las células β pancreáticas como la descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 67 (GAD65 y 67), la proteína de choque térmico 65 (Hsp-65), y contra insulina. Existe una susceptibilidad en el desarrollo de diabetes tipo 1 y se encuentra en los genes del HLA de clase III, específicamente en el cromosoma 6, y se asocia a algunos polimorfismos genéticos en el sitio del péptido. Al identificar estos anticuerpos en personas completamente sanas está establecida como riesgo en el desarrollo de la enfermedad, como lo es en la presencia de anticuerpos contra insulina incide a un riesgo, a su vez la combinación de anticuerpos contra células de los islotes o contra insulina lo que representa un índice de riesgo alto para desarrollar la diabetes tipos 1.

18

Diabetes Tipo 2:

Está relacionada con la obesidad y sobrepeso, así mismo a la resistencia a la insulina, lo que dificulta en la función de la célula β pancreática. En la capacidad de eliminar la resistencia a insulina, las células β pancreáticas comienzan el proceso del incremento de masa celular provocando hiperinsulinismo, lo que logra el compensamiento de la resistencia a la insulina y mantiene los niveles normales de glucemia, pero con el tiempo estas células β pancreáticas pierden la capacidad de conservar la hiperinsulinemia, provocando una disminución de insulina en relación a la resistencia a insulina. Lo que conlleva a la hiperglucemia, comenzando en estados post-prandiales y después en ayunas, lo que deriva al diagnóstico de Diabetes Mellitus

Tipo 2. La resistencia a insulina se considera como fenómeno fisiopatológico debido a que en una concentración de insulina, no es logrado la disminución de los niveles de glucosa normales.¹⁹

Por definición, una persona obesa tiene resistencia a insulina, a menos que sea metabólicamente sano, lo que ocurre en aquellas personas que realizan actividad física frecuentemente.²⁰

En la resistencia a insulina, el adipocito es la célula que acumula los ácidos grasos en forma de triglicéridos, lo que además, las adipocinas influyen en otros órganos. Por el tamaño que comprende el adipocito, al sobrepasar ocho veces su tamaño, ya no podrá almacenar los ácidos grasos, produciendo la migración a órganos que en sus condiciones normales no lo hacen, como el musculo esquelético y el hígado. Así mismo, el musculo esquelético es el órgano blanco de la insulina, donde almacena por efecto de la insulina un gran porcentaje de la glucosa, y es donde los ácidos grasos en su llegada realizan el bloqueo de las señales que realiza la insulina, y esto conlleva a la resistencia de insulina en el musculo esquelético.²¹

La unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los AG libres (AGL) se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína cinasa C; ésta a su vez fosforila el IRS pero ya no en los aminoácidos

tirosina sino en los aminoácidos serina como consecuencia de ésto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la RI. Daño de la célula beta Este proceso se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán DM2, a pesar de presentar RI. El proceso del daño de la célula b tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y de la oxidación de los AGL (beta oxidación).²²

2.2.3 Clasificación de la Diabetes Mellitus:

La clasificación propuesta por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) se manifiesta posteriormente.²³

Diabetes Tipo 1:

La diabetes tipo 1, es caracterizada por la destrucción de los islotes pancreáticos de células beta e insulinopenia total; siendo tendencia en los individuos para presencia de la cetosis en condiciones se subdivide en dos subtipos, a saber, la DM1 autoinmune y DM1 idiopática.^(22,23)

- Diabetes Mellitus tipo 1° Autoinmune:

Los individuos son detectados por la presencia de diversos marcadores inmunológicos, como es la pérdida progresiva de la capacidad secretoria de las células β .²⁴

- Diabetes Mellitus tipo 1° Idiopática:

Es un tipo de diabetes desconocida, ciertos pacientes tienden a obtener insulina con tendencia a la cetosis. Manifiestan actos de cetoacidosis y grados de déficit de insulina en otras situaciones. Es fluctuante en estas personas la dependencia absoluta de

insulina.²⁵

Diabetes Mellitus Tipo 2:

Se define como un síndrome heterogéneo originado por la interacción genéticoambiental por una hiperglucemia crónica, como resultado de una deficiencia en la secreción o acción de la insulina, que como resultados agudos, crónicas microvasculares y macrovasculares.^(24,25)

Diabetes Gestacional:

Se manifiesta como la intolerancia a los carbohidratos durante en el embarazo. Conlleva un incremento del riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 ya sea corto o largo plazo, que de esta forma presenta un alto riesgo durante el embarazo, por consiguiente puede desarrollar consecuencias graves en la madre y en el bebe.⁽²⁶⁾

Otros tipos de DM:

Reúne una lista de situaciones clínicas con diagnóstico de Diabetes Mellitus, que en general se diferencian de la DM1 y DM2.⁽²⁷⁾

2.2.4 Síntomas:

- **Síntomas cardinales:** Polifagia/anorexia, astenia, poliuria y pérdida de peso.
- **Síntomas generales:** Infecciones cutáneas recidivantes, prurito, retraso en la cicatrización de las heridas, somnolencia o letargia postprandial.
- **Síntomas por aparatos:** Complicaciones en la función renal, retinopatía.^{28,29,30}

2.2.5 Diagnóstico:

Paciente diabético: Síntomas de diabetes y glucemia casual $\geq >a$

200 mg/ (11,1 mmol/l), Glucemia en ayunas a 126 mg/dL (7 mmol/l),
Glucemia a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG)
>200 mg/ dL (29,30)

2.2.6 Regulación de la glucemia:

La regulación de la glucemia en concentración de glucosa en sangre se realiza por las hormonas por lo que el hígado es el órgano clave en esta regulación.³³

- **La glucosa:** En una situación de nutrición el cerebro lo utiliza, así mismo en la utilización de los glóbulos rojos. Incluyendo una función importante en el control metabólico, Así mismo, cuando existe una alteración de la glucosa en sangre influirá en la respuesta hormonal (la insulina y el glucagón) quienes dirigen las reservas de energía en el organismo.^{34,35}
- **La insulina:** Es una hormona originada por las células β de los islotes del páncreas, produciendo la captación, almacenamiento y utilización de glucosa. la insulina estimula la síntesis de glucógeno inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado, por ende es una hormona hipoglicemiante.³⁶
- **Glucagón:** La secreción de glucagón, al igual que la de insulina, es regulada fundamentalmente por los niveles de glucosa en sangre. El glucagón es un polipéptido de 29 aminoácidos secretado por las células del islote pancreático.³⁷

2.2.7 Transtornos de la glucemia:

- **Hiperglucemia:** Se define como un incremento excesivo de glucosa en sangre. Es la principal detección en los diferentes tipos

de Diabetes Mellitus, en caso de no existir un control en el inicio de la enfermedad.³⁹

- **Hipoglucemia:** Se define como una disminución de la cantidad normal de glucemia. Determinándose con valores de glucemia menor a 50 mg/Dl (2,8 mmol/l).⁴⁰

2.2.8 Tratamiento de la Diabetes Mellitus:

El pilar del tratamiento de la diabetes es la intervención intensiva sobre estilos de vida: plan de alimentación y actividad física, a cargo de un equipo conformado idealmente por médico (general, familiar, internista y/o endocrinólogo), enfermera, nutricionista, psicólogo u otro personal de salud capacitado en diabetes. Este equipo deberá adecuarse a la disponibilidad de recursos humanos del establecimiento de salud. De no contar con el equipo ideal, el plan será llevado a cabo por médico, si no lo hubiera, por una enfermera y si no lo hubiera, por obstetra capacitada.⁴¹

- **Tratamiento no farmacológico:** Las personas con diagnóstico reciente de diabetes, asintomáticos, estables, sin complicaciones, y según criterio médico, deben iniciar solamente con cambios en los estilos de vida previos al inicio de terapia farmacológica por un lapso de 3 – 4 meses; luego de este periodo, si los niveles de glucemia han alcanzado los valores meta, continuará con cambios de estilos de vida y los controles se realizarán cada 3 a 6 meses. De lo contrario iniciará tratamiento farmacológico.⁴²
- **Tratamiento farmacológico de DM1:** El tratamiento farmacológico para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es la

insulina iniciándose como diagnóstico para prevenir la cetoacidosis y la descompensación metabólica, y a las primeras 24 horas se demuestra cetonuria. Está ampliamente comprobado que la hiperglucemia permanente o la hiperglucemia postprandial son deletéreas para el sistema micro y macrovascular del paciente. Por lo tanto es imprescindible lograr glucemias dentro de un rango que se acerque a los valores normales durante la mayor parte del día. La administración de insulina debe realizarse tratando de semejar la secreción de la insulina por la célula del Islote de Langerhans. El perfil fisiológico de secreción consta de un perfil basal constante mínimo acompañado por excursiones prandiales rápidas y de corta duración. Los requerimientos de la insulina a inyectar tienen en general las siguientes características, de acuerdo a:⁴²

- Al debut de la enfermedad la dosis es aproximadamente de 0.3 - 0.5U/kg.
- La dosis usual en los pre púberes es de 0.7 – 1U/kg.
- La dosis usual en los adolescentes es de 1.2-1.8/kg .
- Terminado el crecimiento disminuyen los requerimientos de insulina.^{42,43}

Un esquema clásico de insulino terapia consiste en aplicar insulina NPH porcina o tipo humana en 1, 2 o 3 aplicaciones en distintas proporciones a lo largo del día de acuerdo a las necesidades del paciente, así puede inyectarse:⁴³

- 100 % de la dosis antes del desayuno.

- 75% antes del desayuno – 25% antes de la cena.
- 50% antes del desayuno, 35% antes del almuerzo, 15% antes de la cena.

Agregando insulina corriente porcina o tipo humana ó preferentemente análogos rápidos antes de las comidas en pequeñas cantidades de acuerdo al valor glucémico y en algunos casos teniendo en cuenta la cantidad de hidratos de carbono a ingerir.⁴³

- **Tratamiento farmacológico de DM2:** En la actualidad existen grupos antidiabéticos que estimulan la secreción de insulina, disminuyen la resistencia a la insulina y reducen o enlentecen la absorción de la glucosa.⁴⁴

Como son las siguientes:

- Agentes que aumentan el páncreas, la concentración de secreción de insulina.
- Agentes que disminuyen en el tracto gastrointestinal, la cantidad de absorción de glucosa
- Agentes que incrementan la liberación de insulina de órganos específicos.⁴⁵

El tratamiento de la DM-2 en el primer nivel de atención se iniciará con medicamentos orales de primera línea considerados en el PNUME vigente: metformina o glibenclamida. Si no existiera contraindicación, empezar con metformina. Al iniciar el tratamiento, el médico tratante educará a la persona sobre el reconocimiento de signos de alarma y reacciones adversas, para

que en caso de presentarlas, acuda a consulta para reevaluación y valoración de cambio de esquema terapéutico. Asimismo, el médico tratante procederá a reportar los efectos adversos según lo descrito en la sección “efectos adversos o colaterales con el tratamiento” y “signos de alarma”. ⁽⁴⁶⁾

Metformina:

Metformina es el fármaco de primera línea mientras no exista contraindicación. La metformina es el fármaco de primera elección como monoterapia para el tratamiento de la DM-2, por ser eficaz, por reducir el peso corporal y disminuir el riesgo cardiovascular. Su efecto principal es disminuir la producción hepática de glucosa. Asimismo, mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Iniciar con dosis bajas de 500mg u 850mg por día, dosis única. Incrementar de 500mg a 850mg cada 1 a 2 semanas de forma progresiva hasta alcanzar el control glucémico y/o la dosis máxima de 2,550mg si fuera necesario. Debe tomarse con o inmediatamente después de las comidas principales. En caso de intolerancia a metformina puede iniciarse la terapia con sulfonilureas. ⁽⁴⁷⁾

Sulfonilureas:

Son drogas que estimulan la secreción de insulina del páncreas independientemente del nivel de glucosa sanguínea por lo cual, se puede presentar hipoglucemia. ⁽⁴⁸⁾

Glibenclamida:

La Glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que

mediante la estimulación de la liberación de insulina por el páncreas, disminuye las concentraciones de glucosa plasmática. La absorción de glibenclamida es rápida y casi completa después de su administración por vía oral (> 95%). Estudios de dosis única en sujetos normales muestran absorción significativa de glibenclamida dentro de la primera hora de su administración, concentraciones máximas cerca de las cuatro horas y niveles bajos, pero detectables a las 24 horas. Iniciar con dosis bajas (2.5 mg – 5 mg) una vez al día en el desayuno o primera comida. Se puede administrar dos veces al día en algunas personas (por ejemplo aquellos que reciben más de 10 mg por día). Incrementar ≤ 2.5 mg al día cada semana hasta conseguir el control glucémico deseado o hasta que se alcance la dosis máxima permitida (20 mg/día). Los efectos colaterales más frecuentes de las sulfonilureas son hipoglucemia y aumento de peso. ^(49,50)

2.2.9 Hiperglucemia inducida por Aloxano:

La Diabetes inducida por aloxano se ha utilizado usualmente como modelos experimentales de diabetes mellitus que no depende de insulina. El aloxano se ha investigado con mayor profundidad y en la actualidad se ha evidenciado que hace en manifiesto un aumento de secreción de insulina independientemente de la presencia de glucosa, apareciendo después del tratamiento con aloxano. La secreción de insulina mediante inducción de aloxano que se presenta en forma particular, es producida por una menor duración seguida de la supresión completa de islotes en respuesta a la glucosa ocurriendo lo

mismo en concentraciones altas de glucosa. ⁽⁵¹⁾

Así también, en el páncreas se presenta la absorción rápida de la acción del aloxano involucrando a las células beta pancreática que al parecer son determinantes de la diabetogenicidad del aloxano. Por otro lado, el proceso de reducción que se produce en las células beta del páncreas es debido a la presencia de distintos agentes reductores como glutatión reducido, ascorbato, cisteína y grupos sulfhidrilos que se encuentran ligados a proteínas. Es así que los grupos sulfhidrilos reaccionan con el aloxano en la unión de la glucoquinasa en el azúcar lo que resulta de la inactivación de la enzima y la formación del enlace disulfuro. ^(52,53)

La reducción del aloxano tiene como resultado la formación del ácido dialúrico que nuevamente se oxida a aloxano, esto se da mediante el ciclo Redox que es generado por los radicales superóxido y las especies reactivas de oxígeno. ⁽⁵⁴⁾

En otras investigaciones, se ha manifestado la alteración en la homeostasis del calcio intracelular lo que atribuye a la diabetogenicidad del aloxano. Como consecuencia, se presenta el incremento de concentración sistólica de calcio ⁺² libre en los islotes pancreáticos de las células beta. Este incremento, hace que la secreción de insulina en dosis supra fisiológicas aumente aún más; y en conjunto con las especies reactivas de oxígeno provoca el daño de las células beta de los islotes pancreáticos. ⁽⁵⁵⁾

2.2.10 La medicina natural:

La ciencia ha comprobado por métodos científicos la gran eficacia de

las plantas medicinales. Sin duda alguna la gran cantidad de remedios naturales presentan el resultado deseado en el caso de que el individuo mantenga un estilo de vida sana, por ende el remedio natural eliminara las causas que causaron la enfermedad. ⁽⁶⁶⁾

- **Drogas vegetales:** Las drogas vegetales tienen un control de calidad para la obtención de extractos, para brindar la eficacia, seguridad e inocuidad del producto final. Por ende, anticipadamente se realizan estudios de control de calidad que nos brinda la OMS, para tener un control de calidad de la materia prima y aprobar los procedimientos de Selección, Lavado, Secado y Almacenamiento que se realizan en las drogas vegetales. ⁽⁶⁷⁾

- **Riesgo de su uso:** Ciertas plantas medicinales pueden producir intoxicación por sobredosis, reacciones adversas e interacciones perniciosas con otras sustancias. El consumo de plantas naturales administrada por cualquier vía debe ser informado por el médico, lo mismo con la interacción de otros fármacos. Por lo tanto, se suma importancia el control médico estricto con las plantas medicinales que con los medicamentos que se consume. ⁽⁶⁸⁾

2.2.11 La alfalfa (*Medicago Sativa*):

La alfalfa es una planta usada como forraje perteneciente a la familia de las leguminosas. Es una especie autotetraploide de fecundación cruzada. Sus raíces son bastante profundas, por lo tanto esta planta es resistente a la sequía. ⁽⁵⁶⁾

2.2.11.1 Taxonomía:

REINO: Vegetal
DIVISION: Magnoliophita
CLASE: Magnoliopsida
SUBCLASE: Rosidae
ORDEN: Fabales
FAMALIA: Fabaceae
SUBFAMILIA: Papilionoideae
TRIBU: Trifolieae
GENERO: *Medicago*
ESPECIE: *sativa* ⁽⁵⁷⁾

2.2.11.2 Descripción botánica:

La alfalfa es una leguminosa herbácea perenne muy ampliada. Presenta flores que varía en su colores amarillos o púrpura, en algunos casos son blancas; formándose en racimos abiertos. Tienen de una a cinco espirales y las vainas son retorcidas llevando varias semillas de forma arriñonada. (58,59)

Las hojas están en contacto sobre el tallo, son trifoliadas y pinadas. Tiene una raíz principal en el sistema radicular que penetra en el suelo hasta una profundidad de 7.5 a 9 m a más. Los tallos firmes, alcanzando una altura de 60 a 90 cm. Conteniendo de 5 a 25 tallos o más tallos por planta, que nacen de una corona leñosa. Flores de color azul o púrpura con pétalos de hasta 1 cm, agrupadas en racimos de unos 4

cm de longitud sobre peciolos de inferior longitud al tubo del cáliz. Fruto en legumbre de 4 a 7 mm de diámetro, sin espinas, en forma de espiral con una vuelta y media hasta tres vueltas y media. Ampliamente cultivadas como planta forrajera y muchas veces naturalizada. Se puede encontrar junto a los caminos, en sembrados, al borde las carreteras y terrenos secos de climas fríos o templados. ⁽⁶⁰⁾

2.2.11.3 Ubicación geográfica:

Planta nativa de Asia central (Transcaucasia, Armenia, Persia, etc.). Existen tipos silvestres en el Cáucaso y en las regiones montañosas de Afganistán, Irán y regiones adyacentes. Amplísimamente cultivada en todo el mundo como planta forrajera para el ganado. Es la planta forrajera más antigua y valiosa. En América se cultiva desde la llegada de los europeos. En el Perú se cultivan variedades tanto al nivel del mar como en los Andes hasta cerca de 3,700 m s. m.

2.2.11.4 Componentes de *Medicago sativa*:

- Flavonas e Isoflavonas (sumidades): tricina, 3-metiltricetina, crisoeriol, genisteína, biochanina A, formononetina, daidzeina y 5' metoxisativano.
- Saponósidos (2-3%): Sus geninas son derivados del oleaneno. Presentes mayoritariamente en las hojas y en menor medida en la raíz.
- Derivados cumarínicos (sumidades): cumestrol, medicagol, sativol, trifoliol, lucernol, dafnoretina.

- Fitoesteroles: β -sitosterol, α -espinasterol, estigmasterol, cicloartenol, campesterol.
- Alcaloides (semillas): estaquidrina, homostaquidrina y trigonelina.
- Otros: alcoholes de alto peso molecular (octacosanol, triacontanol), colina, trimetilamina, betaína, principios amargos, ácidos orgánicos (málico, oxálico, malónico, maleico y quínico), pigmentos (clorofila, xantófila, caroteno, antocianinas), polioles, purinas y piridinas, aminoácidos (valina, lisina, arginina, leucina, isoleucina, triptófano, fenilalanina, metionina y treonina). Contiene carbohidratos, proteínas y grasas. Incluso un gran contenido de fibra. Presenta minerales como: hierro, manganeso, magnesio, sodio, cobre., molibdeno. Además, vitaminas como: Vitamina C, D, E, K, B12, ácido pantoteico, riboflaina, biotina, piridoxina, tiamina.
- Enzimas digestivas como la invertasa, pectinasa, emulsina, lipasa, proteasa quienes actúan como mediadoras de la digestión. ⁽⁶¹⁾

2.2.11.5 Propiedades farmacológicas:

La alfalfa ha recibido la reconsideración científica debido a sus invalorables aportes nutricionales. Más allá de su reconocida actividad antianémica y anticoagulante, se destaca en la alfalfa su contenido en manganeso estaría relacionado en parte con la actividad hipoglucemiante de la alfalfa.

Actividad hipoglucemiante:

Estudios anteriores demostraron que agregar semillas de alfalfa en la dieta humana redujo los triglicéridos y LDL, mejoró niveles de HDL y disminución de la glucosa en sangre. Por lo tanto, las hojas de alfalfa se utilizan tradicionalmente en Sudáfrica como un tratamiento eficaz para la diabetes. La alfalfa estimula la secreción de insulina en función a la reducción de la glucosa plasmática.

La administración de raíz de alfalfa (62.5g/k) en la dieta de ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, produjo efectos hipoglucemiantes significativos. Por otra parte la administración del extracto acuoso de alfalfa (1mh/mL) demostró estimular el transporte de 2-deoxiglucosa, incrementó la oxidación de glucosa y produjo una mayor producción de glucógeno en músculo abdominal de ratones. El suministro de 0.25-1 mg/ mL del extracto acuoso de alfalfa en ratones evidenció una mayor secreción de insulina por parte de células β -pancreáticas, a los 20 minutos de administrado el extracto. Estudios in vitro a partir de un modelo de difusión sobre tracto intestinal de ratas, determinó una disminución en la absorción de glucosa luego del suministro de 50 g/l de extracto acuoso de alfalfa.^{62,63}

2.2.11.6 Uso medicinal:

Posee propiedades tonificantes, remineralizantes, de protección contra las infecciones y hemostáticas. Está indicada en casos de: Anemia por deficiencias vitamínicas o minerales, raquitismo, desnutrición, ulcera gastroduodenal, dispepsia, fermentaciones intestinales por sus riquezas en enzimas, estreñimiento, por su contenido en fibra vegetal. Hemorragias nasales, gástricas y uterinas. Es necesario tener en cuenta que cualquier sangrado debe ser motivo de consulta al médico. ⁽⁶²⁾

En estudios científico, se demostró que es antibacteriano, estrogénico y anticancerígeno. Ayuda a retrasar la absorción del colesterol previniendo enfermedades cardiacas y disolver los depósitos de placa en las arterias. Su uso es de gran importancia en enfermos de osteoporosis, porque permite que el calcio se absorba de forma rápida, por ende mejorar la masa ósea. Actúa como analgésico venciendo los dolores producto de una fractura de hueso o esguince. ⁽⁶³⁾

2.2.11.7 Dosis:

Para obtener el efecto deseado, es imprescindible utilizar los preparados de alfalfa que contengan la mayor concentración posible.

- Infusión: Al 5-10%. Se administra 2 tazas diarias.
- Extracto seco: Relación 5:1, se prescriben 1-1,5 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

- Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol al 25%, se administran 5-8 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas.
- Tinturas: Relación 1:10. Se administran 50 a 100 gotas, 2-3 veces al día ⁽⁶⁴⁾

2.2.11.8 Efectos adversos y toxicidad:

Hasta el momento, no se recomienda consumir por parte de personas alérgicas a las plantas de la familia de las leguminosas. Debido a abundancia en proteínas se producen las alergias pertenecientes a estas familias. La alfalfa debido a su alto contenido de manganeso, puede producir un descenso de los glucósidos en la sangre, por eso no se recomienda el consumo en excesivo de esta planta en personas que tienen hipoglicemia. No se recomiendan los suplementos de alfalfa durante el embarazo y la lactancia ya que podrían producir abortos espontáneos. ⁽⁶⁵⁾

2.2.11.9 Contraindicaciones:

Las semillas y las sumidades de alfalfa no deben ser consumidas por pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ni durante la lactancia o el embarazo, ya que han demostrado alterar el ciclo menstrual y la llegada de leche a los conductos galactóforos. El resto de la planta puede ser consumida en dichos casos aunque no se debe superar las dosis máximas establecidas.

2.2.11.10 Interacciones medicamentosas:

Las saponinas de las hojas y raíz, como componentes

proteicos de la semilla de alfalfa pueden interferir con la utilización de la vitamina E por parte del organismo. Los pacientes que estén recibiendo terapia anticoagulante (warfirina, heparina, etc.) como aquellos que presenten tumores estrógenodependientes deberán abstenerse de ingerir cápsulas o infusiones de alfalfa. Esta plantas en altas dosis puede interferir con tratamientos hipoglucemientes

2.2.12 Metabolitos secundarios en la actividad Hipoglucemiante:

Los principales mecanismos hipoglucemiantes que se manifiestan son: la inhibición de enzimas con la amilasa y glucosidasa, así mismo en la reducción de niveles de glucosa, perfil de lípidos, enzimas hepáticas, glucógeno hepático y insulina, fueron los indicadores más importantes para evaluar la actividad hipoglucemiante. Según estudios, los metabolitos secundarios responsables de la actividad hipoglucemiante son los flavonoides ya que estos participan en los procesos iniciales de acción de la insulina en el hígado y musculo, quienes realizan el mecanismo de ligarse a los receptores de insulina, potenciando la acción de la enzima tirosina quinasa, siendo esta enzima primordial en las acciones biológicas concluyentes de la insulina como es la reducción de glucosa en sangre. ⁽⁶⁹⁾

La relación entre los flavonoides y la actividad hipoglucemiante ha sido estudiada en modelos in vivo; donde estudiaron el efecto del flavonoide isoquercetina en ratones con diabetes mellitus inducida. La isoquercetina inhibe la acción de la enzima α -glucosidasa localizada en el epitelio del intestino delgado. La inhibición de la α -

glucosidasa disminuye la absorción de carbohidratos en el intestino delgado y consecuentemente disminuye la hiperglucemia. La prevención de la diabetes se relaciona con la capacidad de los flavonoides de disminuir el estrés oxidativo durante el proceso de biooxidación por radicales libres responsable de la destrucción de las células beta en los islotes de Langerhans. ⁽⁷⁰⁾

III. HIPÓTESIS:

Hipótesis nula:

El extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida no tiene efecto hipoglucemiante.

Hipótesis alternativa:

El extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida tiene efecto hipoglucemiante.

IV. METODOLOGÍA:

4.1 Diseño de la investigación:

La investigación corresponde a un estudio de tipo aplicado con un nivel explicativo, de diseño experimental (grupos: control negativo, hiperglucémicas s/t, grupo control positivo, grupo de Tratamiento I, grupo de tratamiento II, y grupo de Tratamiento III).

G1 ----- O11 -----Y1 -----X1 ----- O12 (1h, 2h, 24h y 48h)

G2 ----- O21 ----- Y2 -----X2 ----- O22 (1h, 2h, 24h y 48h)

G3 ----- O31 -----Y3 -----X3 ----- O32 (1h, 2h, 24h y 48h)

G4 ----- O41 -----Y4 -----X4 ----- O42 (1h, 2h, 24h y 48h)

G5 ----- O51 -----Y5 -----X5 ----- O52 (1h, 2h, 24h y 48h)

G6 ----- O61 -----Y6 -----X6 ----- O62 (1h, 2h, 24h y 48h)

Donde:

G1: Grupo control negativo.

G2: Hiperglucémicas s/t.

G3: Grupo control positivo.

G4: Grupo de Tratamiento I.

G5: Grupo de Tratamiento II.

G6: Grupo de Tratamiento III.

O11, O21, O31, O41, O51, O61: Observaciones de la glucosa basal, antes de la inducción de la hiperglucemia con aloxano.

Y1: Observaciones de la glicemia en el grupo control negativo.

Y2, Y3, Y4, Y5, Y6: Inducción de la hiperglucemia inducida a dosis única de aloxano 150mg/Kg por vía intraperitoneal.

O12: Observaciones de la glicemia en el grupo control negativo.

O22, O32, O42, O52, O62: Observaciones de la glucosa, después de la hiperglucemia inducida con aloxano a dosis de 150 mg/kg mas post-tratamientos.

X1: Sin tratamiento.

X2: Hiperglucemia inducida, sin tratamiento.

X3: Tratamiento con glibenclamida a dosis de 5mg/Kg por via oral.

X4: Tratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500mg/Kg por via oral.

X5: Tratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 700mg/Kg por via oral.

X6: Tratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 1000mg/Kg por via oral.

4.2 Población universo y muestra:

4.2.1 Recolección de material vegetal:

4.2.1.1 Población vegetal: Conjunto de hojas de *Medicago sativa*, recolectado en el Predio Rustico, sector El Pino, Valle del Distrito de Santa – Provincia Del Santa – Departamento de Ancash.

4.2.1.2 Muestra vegetal: Se emplearon 100 gramos de hojas de *Medicago sativa* que fueron secadas en estufa a 50 °C y posteriormente molidas, los cuales fueron macerados en 550 ml de etanol a 80° contenidas en un frasco ámbar con un tiempo de 7 días de maceración, bajo protección de la luz y calor. Posteriormente se filtró la solución y se concentró en rotavapor aproximadamente 2 horas obteniendo 150 mL. El

extracto hidroalcohólico fue conservado a una temperatura de 1-3°C en frasco herméticamente cerrado y refrigerado evitando su exposición a la luz solar para prevenir su degradación para su posterior utilización. El extracto hidroalcohólico preparado se diluyó en una dosis de 500 mg/kg, 700mg/kg y 1000 mg/kg para la evaluación de la actividad hipoglucemiante.

4.2.2 Recolección de la muestra biológica:

4.2.2.1 Población biológica: Conjunto especímenes de *Rattus rattus*.

var Albinus, edad 2 meses, peso de 180 a 220 ± 20 g del sexo macho que se adquirió en el Bioterio de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote.

4.2.2.2 Muestra biológica: Se emplearon 18 especímenes de *Rattus*

rattus. var. albinus, distribuidos en 6 grupos experimentales, con 3 animales de experimentación por grupo. Se les retiró doce horas antes el alimento y se mantuvieron con agua *Adlibitum*, cumpliendo con un periodo de readaptación de 7 días.

4.3 Definición y operacionalización de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Indicador
<p>Variable dependiente: Efecto hipoglucemiante en <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i>.</p>	<p>Capacidad que presenta el compuesto que con su utilización sirve en la reducción de los valores de glucosa en sangre.</p>	<p>Cuantificación por medio de la medición de concentraciones con la utilización del glucómetro TRUE METRIX ® que brindó los valores de glucemia en mg/dL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Glucemia en sangre en ayunas en mg/dL. - % de efecto hipoglicémico.
<p>Variable independiente: Extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones.</p>	<p>Extracto hidroalcohólico preparado por maceración con la utilización del solvente que se compone de la mezcla de alcohol y agua en proporción 1:5.</p>	<p>Se reconstituye cierta cantidad del extracto seco expresado en mg/Kg de peso del animal de experimentación en un volumen determinado de agua destilada.</p>	<p>Control negativo: <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) 0 mg/kg Aloxano 0 mg/kg</p> <p>Hiperoglucémicas s/t: <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) 0mg/kg Aloxano 150 mg/kg</p> <p>Control positivo: Glibenclamida 5mg/Kg Aloxano 150 mg/Kg</p> <p>Tratamiento I: <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) 500mg/Kg Aloxano 150 mg/Kg</p> <p>Tratamiento II: <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) 700mg/Kg Aloxano 150 mg/Kg</p> <p>Tratamiento III: <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) 1000mg/Kg Aloxano 150 mg/Kg</p>

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

4.4.1 Recolección de hojas de *Medicago sativa*:

Se recolectaron hojas de *Medicago sativa* (alfalfa), en el Predio Rustico, sector El Pino, Valle del Distrito de Santa – Provincia Del Santa – Departamento de Ancash, procedentes de plantas forrajeras, sin picaduras de insectos, ni presencia de manchas. Se procedió a retirar el polvo y otras partículas con abundante agua corriente y se enjuagaron con agua destilada para su posterior utilización. Para la realización taxonómica de la planta se recolectó el tallo y las hojas de *Medicago sativa*, luego se secó a temperatura ambiente para finalmente obtener su identificación taxonómica en el *Herbarium Truxillense*.

4.4.2 Peso y selección de *Rattus rattus var. albinus*:

Se trabajó con 18 especímenes de *Rattus rattus var. albinus* machos con 2 meses de edad, cuyos pesos variaron de 180 a 200 ± 20 g y fueron distribuidos aleatoriamente en grupo control blanco, hiperglucémicos, grupo control positivo, grupo de tratamiento I a dosis de 500 mg/Kg, grupo de tratamiento II a dosis de 700 mg/Kg, grupo de tratamiento III a dosis de 100 mg/Kg, con 3 especímenes por grupo, los cuales fueron pesados y marcados con violeta de genciana para la identificación de cada grupo experimental. Los pesos que se obtuvieron de cada espécimen, fueron registrados en un cuaderno de apuntes y de acuerdo a ello se calculó la dosis de aloxano (150mg/kg) y del extracto hidroalcoholico de hojas de *Medicago sativa* (500 mg/kg, 700 mg/kg y 1000 mg/kg) para cada espécimen.

4.4.3 Preparación del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones:

Se emplearon 100 gramos de hojas de *Medicago sativa* que fueron secadas en estufa (BINDER) a 50 °C por 2 días y posteriormente molidas en un molino de cuchilla (Oster), los cuales fueron macerados en 500 ml de etanol de 80°, contenidas en un frasco ámbar con un tiempo de 7 días de maceración, bajo protección de la luz y calor. Posteriormente se filtró, por medio del equipo de filtración al vacío con ayuda del embudo y varilla marca Pírex y se concentró en rota vapor (BUCHI) aproximadamente 2 horas obteniendo 55 mL. El extracto hidroalcohólico fue conservado a una temperatura de 1-3°C en frasco herméticamente cerrado y se colocó en el refrigerador evitando su exposición a la luz solar para prevenir su degradación para su posterior utilización. Finalmente se procedió a realizar el cálculo de las dosis (500 mg/kg, 700 mg/kg y 1000 mg/kg).

4.4.4 Inducción de la hiperglucemia experimental con aloxano:

El grupo control negativo, el grupo de hiperglucémicos sin tratamiento, grupo control positivo tratado con glibenclamida a dosis de 5mg/kg, grupo de tratamiento I, grupo de tratamiento II y grupo de tratamiento III fueron puestos en ayuno durante 12 horas y se mantuvieron con agua *Adlibitum*, cumpliendo con un periodo de readaptación de 7 días, luego se midió la glucemia basal de los especímenes y se procedió a la inducción de la hiperglucemia con aloxano (ALDRICH) a una concentración de 150 mg/kg por vía

intraperitoneal con ayuda de la jeringa de 1 mL (TM Sigma), después de 24 horas comenzaron a tener hiperglucemia (hiperglucemia se considera >200 mg/dL). Valores normales de Glicemia en ratas: Suero, plasma ratas (ayunas) 60-90mg/dL.

4.4.5 Administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa*:

Después de la inducción con aloxano, a los grupos de tratamiento I, tratamiento II y tratamiento III se les administró el extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* mediante sonda orogástrica N°4 (MEDEX), con la administración de una dosis a las 8 am por un día. El grupo de tratamiento I recibió una dosis de 500 mg/kg, el grupo de tratamiento II recibió una dosis de 700 mg/kg y el grupo de tratamiento III recibió una dosis de 1000 mg/kg.

4.4.6 Medición de la glucemia:

La medición de la glucemia se realizó antes y después de la inducción y administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa*. Haciendo una pequeña incisión en el ápice de la cola del animal de experimentación hasta obtener una gota homogénea y aplicar directamente sobre la tira reactiva del glucómetro NIPRO TRUE METRIX. Se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de los niveles de glicemia 24 horas después de la hiperglucemia y posteriormente a la 1, 2, 24 y 48 horas.

(46,70)

4.4.7 Determinación del porcentaje del efecto hipoglicemiante a través

de la siguiente fórmula: ⁽⁴⁶⁾

$$\% \text{ de efecto hipoglucémico} = \frac{\text{Diabéticas} - \text{Tratamiento}}{\text{Diabéticas}} \times 100$$

4.5 Plan de análisis:

Para el análisis de datos se utilizó el programa Microsoft Excel. Los resultados obtenidos fueron presentados en tablas y gráficos, sometidos a la prueba de análisis de varianza (ANOVA) con un nivel de confianza del 95%.

4.6 Matriz de consistencia:

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	TIPO DE INVESTIGACIÓN	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida.	¿Tendrá efecto hipoglucemiante el extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida?	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar el efecto Hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>- Evaluar la glicemia durante las 48 horas del tratamiento durante la administración del extracto</p>	<p>Hipótesis nula:</p> <p>El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida no tiene efecto hipoglucemiante.</p>	<p>Variable dependiente:</p> <p>Efecto hipoglucemiante en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Variable independiente:</p> <p>Extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes</p>	Es un estudio cuantitativo, de tipo básico con un nivel explicativo, de diseño experimental.	La investigación corresponde a un estudio cuantitativo, de tipo básico con un nivel explicativo, de diseño experimental (grupos: grupo control negativo, hiperglucémicas s/t grupo control positivo, grupo de	<p>Población vegetal:</p> <p>Conjunto de hojas del <i>Medicago sativa</i>, recolectado en Predio Rustico, sector El Pino, Valle del Distrito de Santa – Provincia Del</p>

		<p>hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida.</p> <p>- Determinar el porcentaje de efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida a 48 horas del tratamiento.</p>	<p>Hipótesis alternativa:</p> <p>El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Medicago sativa</i> a diferentes concentraciones en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con hiperglucemia inducida tiene efecto hipoglicemiante.</p>	<p>concentraciones (Alfalfa).</p>		<p>Tratamiento I, grupo de tratamiento II, y grupo de Tratamiento III).</p>	<p>Santa – Departamento de Ancash.</p> <p>Muestra vegetal: Se empleó aproximadamente 100 gr de muestra.</p> <p>Muestra animal: Se empleó 18 especímenes de <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>
--	--	--	---	-----------------------------------	--	---	---

4.7 Principios éticos:

La siguiente investigación se realizó cumpliendo los principios éticos estipulados en el código de ética para la investigación versión 002 aprobado por el consejo universitario de la universidad Católica Los Ángeles de Chimbote.

Protección de los animales: Según lo establecido la especie animal debe ser el medio y no el fin, para ellos se debe minimizar en lo posible los daños que podrían sufrir y buscar su pronta recuperación.

Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad: El investigador debe conocer los riesgos y beneficios potenciales de la investigación, los cuales afectarían directamente a plantas, medioambiente y biodiversidad.

Justicia: El investigador debe tratar equitativamente a los participantes de la investigación, brindándoles el derecho al acceso de sus resultados, de igual manera debe evitar en la medida de lo posible la presencia de sesgos o conocimientos limitados que propicien una práctica injusta.

Integridad científica: El investigador no debe presentar conflictos de interés los cuales podrían afectar el curso del estudio o la comunicación de sus resultados.⁴⁷

V. RESULTADOS:

5.1 Resultados:

TABLA 1. Evaluación de la glucemia antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500 mg/Kg, 700 mg/Kg y 100 mg/kg sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

GRUPOS EXPERIMENTALES	N	Glucemia inicial mg/dL X ± DS	Glicemia Final (48 horas) mg/dL X ± DS	Significancia P
Control negativo: Blanco	3	100.33 ± 2.64	103 ± 12.47	
Hiperglucémicas s/t: Aloxano 150 mg/kg	3	534 ± 102.80	520 ± 86.99	
Control positivo: Aloxano 150 mg/kg + Glibenclamida 5 mg/kg	3	430.33 ± 41.16	107 ± 52.01	
Tratamiento I: Aloxano 150 mg/kg + EH 500 mg/kg	3	471.33 ± 18.17	114.33 ± 3.68	0.00*
Tratamiento II: Aloxano 150 mg/kg + EH 700 mg/kg	3	454.33 ± 28.51	108.67 ± 6.34	
Tratamiento III: Aloxano 150 mg/kg + EH 1000 mg/kg	3	456.33 ± 25.19	106 ± 8.36	

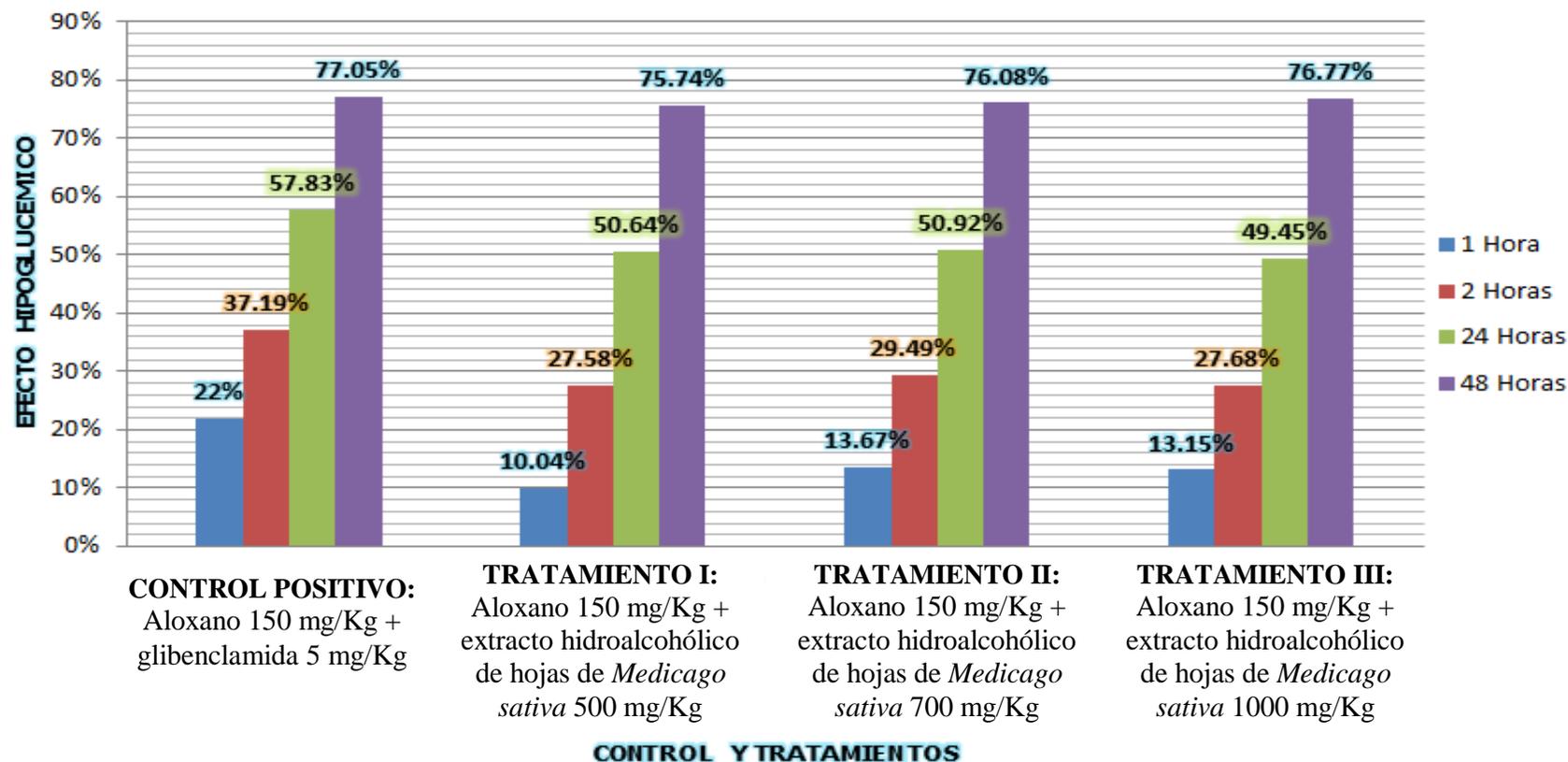
* Prueba ANOVA (p<0.05)

Fuente: Elaboración propia del autor

LEYENDA

X : Promedio
 DS : Desviación Estándar
 EH : Extracto hidroalcohólico
 N : Número de especímenes
 s/t : Sin tratamiento

GRAFICO 1: Porcentaje del efecto hipoglucémico del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500 mg/kg, 700 mg/kg y 1000 mg/kg en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida durante las 48 horas del tratamiento.



Fuente: Elaboración propia del autor

$$\text{Porcentaje de efecto hipoglicémico} = \frac{\text{Diabeticas} - \text{Tratamiento}}{\text{Diabeticas}} \times 100$$

5.2. ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

En la presente investigación se determinó el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida. La hiperglucemia inducida se realizó por medio del método de Reinoso S, quien usó el aloxano como inductor. La hiperglucemia inducida por aloxano se ha utilizado usualmente como un modelo experimental en Diabetes Mellitus no dependiente de insulina. Actualmente, se ha estudiado a fondo el mecanismo de acción del aloxano, en el que diversos estudios experimentales han confirmado que el aloxano realiza un repentino aumento en la secreción de insulina en ausencia o presencia de glucosa, apareciendo después del tratamiento del aloxano.⁵⁸

Como se describe en la Tabla 1, se evaluó la glucemia antes y después de la administración de los tratamientos en los grupos experimentales mediante la prueba estadística ANOVA ($p < 0.05$). El grupo control negativo e hiperglucémicas s/t presentaron mínimas variaciones en los valores de glucemia. Sin embargo, en el grupo de control positivo, los valores de glucemia pasaron de $430.33 \text{ mg/dL} \pm 113.13$ (1 hora) a $107 \text{ mg/dL} \pm 5.25$ durante las 48 horas del tratamiento con la Glibenclamida a dosis de 5mg/kg. De igual manera en el grupo de tratamiento I, los valores de glucemia pasaron de 471.33 ± 166.92 (1 hora) a 114.33 ± 3.68 durante las 48 horas del tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* en dosis a 500 mg/Kg, así mismo en el grupo de tratamiento II, los valores de glucemia pasaron de 454.33 ± 63.81 (1 hora) a 108.67 ± 6.34 durante las 48 horas del tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago*

sativa en dosis a 700 mg/Kg y el grupo de tratamiento III, los valores de glucemia pasaron 456.33 ± 60.16 (1 hora) a 106 ± 8.36 durante las 48 horas del tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* en dosis a 1000 mg/Kg con un valor p de 0.000, existiendo diferencia estadísticamente significativa, por lo que se acepta la hipótesis alternativa de la investigación y se rechaza la hipótesis nula, afirmando que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* a diferentes disminuye la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*. Lo que se constató este resultado en un trabajo de investigación que realizaron Amraie E *et al*, quienes determinaron que el extracto acuoso de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg disminuyó significativamente los niveles de glucosa durante 21 días de tratamiento. ¹³

Es debido a que la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* puede regenerar las enzimas antioxidantes en el páncreas a un nivel estándar. Y realizar su acción, así como lo manifiesta el autor Sarmiento, T quien realizó un estudio de investigación en Madrid en el año 2012 en la cual determinó el impacto del procesamiento sobre la pared celular y las propiedades hipoglucémicas y tecnofuncionales de leguminosas, estas pertenecen a la familia Fabaceae, alfalfa que con su fibra alimentaria disminuyen los niveles de glucosas en sangre en pacientes diabéticos y absorbe sustancias como las sales biliares y la glucosa que implican en el control de diabetes y el metabolismo del colesterol. Así mismo, la actividad favorable de la fibra en la disminución de los niveles de glucosa en sangre puede deberse también a la disminución de la respuesta a la insulina. ⁽⁶¹⁾

Por último, en el Grafico 1 muestra el porcentaje de efecto hipoglucemiante de

acuerdo a los tiempos medidos en la evaluación de la actividad hipoglucemiante de los grupos de tratamiento durante las 48 horas. Verificándose que la dosis de extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* de 500 mg/kg tiene un valor de 75.74% a las 48h, la dosis de 700mg/kg tiene un valor de 75.48% y la dosis de 1000mg/kg tiene un valor de 76.08% a las 48h. Comparando con los valores de la administración de glibenclamida a dosis de 5mg/kg a las 48 horas con 77.05%, lo que indica que los porcentajes de efecto hipoglicémico en el grupo control y de tratamientos tienen similar eficacia con en el grupo de control con Glibenclamida. Siendo la dosis de 1000mg/kg la concentración más efectiva en la disminución de la hiperglicemia con similar efecto hipoglucemiante al de glibenclamida a dosis de 5mg/kg y en relación al porcentaje de efecto hipoglicémico. Lo que se constató en una investigación que realizaron los autores Condori E y Quispe R y evaluaron la actividad hipoglucemiante de la soya (*Glycine max*), la misma que pertenece a la familia Fabaceae, y tuvo una disminución significativa de glucemia al culminar el tratamiento en relación al porcentaje de efectividad en la disminución de la glucosa del aceite de soya fue de 47% lo que concluyó la actividad hipoglucemiante del aceite de soya (*Glycine max*).¹¹

La relación entre los flavonoides y la actividad hipoglucemiante ha sido estudiada en modelos in vivo; donde estudiaron el efecto del flavonoide isoquercetina en ratones con diabetes mellitus inducida. La isoquercetina inhibe la acción de la enzima α glucosidasa localizada en el epitelio del intestino delgado. La inhibición de la α -glucosidasa disminuye la absorción de carbohidratos en el intestino delgado y consecuentemente disminuye la hiperglicemia. La prevención de la diabetes, finalmente, puede estar

relacionada con la capacidad de los flavonoides de disminuir el estrés oxidativo durante el proceso de lipoxidación por radicales libres responsable de la destrucción de las células beta en los islotes de Langerhans en el modelo de diabetes inducida por estreptozotocina); así como el aloxano un reactivo diabetogénico, in presencia de glutatión es reducido vía los radicales aloxano en ácido dialurico.⁷⁰

VI. CONCLUSIONES:

1. El extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida tiene efecto Hipoglucemiante.
2. La evaluación de la glicemia durante las 48 horas del tratamiento muestran que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 1000 mg/kg mostró mejor efecto hipoglucemiante en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida.
3. El porcentaje de efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Medicago sativa* a dosis de 1000mg/kg es de 76.77% manifestó un mayor porcentaje de efecto hipoglicémico durante las 48 horas de tratamiento, en comparación a la dosis de 700mg/Kg y 500 mg/kg con un 76.08% y 75.74% respectivamente que tuvieron menor porcentaje hipoglucémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gallegos M. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. Rev. An Fac med. [Revista en Internet] 2016. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 77(4):327-32. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v77n4/a02v77n4.pdf>
2. Gomez B. Uso de plantas medicinales en agentes tradicionales para tratar síntomas asociados a gastritis en Colcamar Amazonas, 2015. [Tesis en Internet]. Chachapoyas: Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas; 2016. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.untrm.edu.pe/bitstream/handle/UNTRM/155/USO%20DE%20PLANTAS%20MEDICINALES%20EN%20AGENTES%20TRADICIONALES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Green R. Terapias naturales para el enfisema y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Alivio y sanación de trastornos pulmonares crónicos [Libro electrónico] Chile: Simón and Schuster., 2016. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=KGEoDwAAQBAJ&pg=PT165&dq=las+plantas+medicinales+tienen+m%C3%BAltiples+formas+de+uso&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjRpJqb45bVAhVJbiYKHeiDcgQ6AEIKzAC#v=onepage&q=las%20plantas%20medicinales%20tienen%20m%C3%BAltiples%20formas%20de%20uso&f=false>
4. Castro C, Ramírez S, Milla N, García D. Epidemiología genética sobre las teorías causales y la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. Rev. Gac

Medic Mex. [Revista en Internet] 2017. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 153:864-874. Disponible en:

https://gacetamedicademexico.com/files/gmm_153_7_864-874.pdf

5. Torres E. Comparación del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas *Smallanthus sonchifolius* “yacón” frente a un extracto de libre comercio, en ratones hiperglucémicos. [Tesis en Internet]. Lima: Universidad Wiener; 2015. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

<http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/185/BELLO%20%26%20INCHE.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

6. Hinostroza I, Soto D. Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del fruto de la berenjena (*Solanum melongena*) en ratas inducidas a diabetes mellitus tipo 2. [Tesis en Internet]. Lima: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2018. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2957/008599_Tesis%20SOTO%20CARDENAS%20DENER-%20HINOSTROZA%20LEON%20IDAEL.pdf?sequence=3&isAllowed=y

7. Rivas, C. Oranday, M. Verde, M. Editores. Investigación en Plantas de Importancia Médica. [Libro electrónico]. México: Omnia Science; 2016 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

<http://omniascience.com/monographs/index.php/monograficos/article/download/313/248>

8. Cornejo W. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de germinado *Medicago sativa* en *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley inducidas a daño hepático con tetracloruro de carbono. Arequipa: Universidad Nacional

de San Agustín de Arequipa; 2018. [Citado el 17 de Noviembre del 2020].

Disponible en:

<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/6047/Bicogowa.pdf?sequence=1>

9. Martínez K, Duran C, Mendoza D, Juanrez O. Control de la Marchitez Fusarium Oxisporum F.sp. Medicaginis en Alfalfa (*Medicago Sativa L.*) en el Valle de Mexicali, Baja California [Libro electrónico] California: OmniaScience; 2015 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
https://books.google.com.pe/books?id=ON81CgAAQBAJ&pg=PA12&dq=La+alfalfa+es+una+leguminosa+herb%C3%A1cea+perenne&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj7gOjJ_JbVAhUI6iYKHTNvDoAQ6AEIJzAB#v=onepage&q=La%20alfalfa%20es%20una%20leguminosa%20herb%C3%A1cea%20perenne&f=false
10. Puentes J. Plantas medicinales y productos derivados comercializados como antidiabéticos en la conurbación Buenos Aires-La Plata, Argentina. Rev. Blacpma. [Revista en Internet] 2016 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 15 (6): 373 - 397. Disponible en:
<https://core.ac.uk/download/pdf/162596318.pdf>
11. Martínez, R. *Medicago sativa*: mejora de la productividad y nuevos aspectos de su valor nutritivo y funcional. [Tesis en Internet]. Granada: Universidad Nacional de Granada; 2015. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/40310/24867019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

12. Gray A, Flatt P. Efectos pancreáticos y extrapancreáticos de la tradicional planta antidiabética, *Medicago sativa* (alfalfa). *British Journal of Nutrition*. [Revista en Internet] 1997 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 15 (6): 373 - 397. Disponible en:
https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/43730EE4F761F4690894D6BFA999A09C/S0007114597001372a.pdf/pancreatic_and_extrapancreatic_effects_of_the_traditional_antidiabetic_plant_medicago_sativa_lucerne.pdf
13. Amaraie E *et al.* Los efectos del extracto acuoso de alfalfa sobre la glucosa en sangre y los lípidos en ratas diabéticas inducidas por aloxano. *Rev. Interv Med Appl Sci* [Revista en Internet] 2015 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 7 (3): 124-128. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609025/pdf/IMAS-07-124.pdf>
14. Winiarska H *et al.* Los efectos de los extractos de plantas de *Medicago sativa* y *Trigonella foenum-graecum* sobre los niveles de glucosa posprandial en ratas diabéticas tipo 2. *Rev. 2 Research Institute of Medicinal Plants* [Revista en Internet] 2007 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 53: 4. Disponible en:
<http://www.herbapolonica.pl/magazines-files/3380209-5.pdf>
15. Burhan A, Kokaz O. Acción antidiabética de las hojas de alfalfa (*Medicago sativa*) en polvo en pacientes diabéticos tipo II. *Polytechnic Journal* [Revista en Internet]. 2019 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 9:1. Disponible en:
https://pdfs.semanticscholar.org/714b/c203482f8f3f6b2f18b5bae55be3fddf8e65.pdf?_ga=2.126305416.426044390.1607224310-1999457218.1607224310

16. Eman G *et al.* Efecto hipoglucémico de los extractos acuosos de *Lupinus albus*, *Medicago sativa* (semillas) y su mezcla en ratas diabéticas. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. [Revista en Internet] 2013 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 52: 685–698. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Tarek_Atia2/publication/275920086_Hypoglycemic_Effect_of_the_Aqueous_Extracts_of_Lupinus_Albus_Medicago_Sativa_Seeds_and_their_Mixture_on_Diabetic_Rats/links/584fc57e08aecb6bd8d1db45/Hypoglycemic-Effect-of-the-Aqueous-Extracts-of-Lupinus-Albus-Medicago-Sativa-Seeds-and-their-Mixture-on-Diabetic-Rats.pdf?origin=publication_detail
17. Bhadoriya S, Ganeshpurkar A, Bhadoriya R, Sahu S y Patel J. Potencial antidiabético de la fracción rica en polifenólicos de la cubierta de semilla de *Tamarindus indica* en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Rev. J Basic Clin Physiol Pharmacol [Revista en Internet] 2018 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 29 (1): 37-45. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888089>
18. Condori Q, Quispe S. Efecto de la administración de los aceites vegetales de maíz (*Zea mays*), soya (*Glycine max*) y girasol (*Helianthus annuus*) sobre los niveles de glucosa y malondialdehído séricos en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida experimentalmente, Arequipa 2016. [Tesis en Internet]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2017. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/4521/Nucoqued.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

19. Anjali C *et al.* Una revisión completa: *Medicago sativa*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res [Revista en Internet] 2020 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 65(1): 194-200. Disponible en:
<https://globalresearchonline.net/journalcontents/v65-1/29.pdf>
20. Salas M. El “ABC” de la Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial. [Libro electrónico] EE.UU: Liberty Drive; 2015 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=GnTxCQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=la+diabetes+mellitus&hl=es&sa=X&sqi=2&pjf=1&ved=0ahUKEwjqiIqwbzUAhWGWz4KHeaFCaUQ6AEIOzAG#v=onepage&q=la%20diabetes%20mellitus&f=false>
21. Barquilla A. Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. Rev. Esp Sanid Penit. [Revista en Internet] 2017 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 19: 57-65. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v19n2/es_04_revision.pdf
22. Torres R, Acosta M, Rodríguez A, Barrera M. Complicaciones agudas de la diabetes tipo 2. Rev. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. [Revista en Internet] 2020 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 4:1. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7402279.pdf>
23. Morales J. Nutriterapia, salud y longevidad [Libro electrónico]. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A.; 2017 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=dw0juWUvp60C&pg=PA392&dq=glucosa+en+sangre+de+la+alfalfa&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiuydybhM7U>

AhUBQiYKHqC1QQ6AEIPzAG#v=onepage&q=glucosa%20en%20sangre%20de%20la%20alfalfa&f=false

24. Chero D. Efecto Antibacteriano in vitro del extracto alcohólico de *Psidium guajava* y *Medicago sativa* sobre Streptococcus mutans ATCC 25175 [Tesis]. Pimentel: Universidad del Señor de Sipan; 2016. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.uss.edu.pe/bitstream/uss/145/1/tesis%201.pdf>
25. Melida R, Sandoval K. Comportamiento clínico-epidemiológico de la diabetes mellitus, en niños y adolescentes atendidos en consulta externa, hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” durante enero 2012 – junio 2014. [Tesis]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2010. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<https://repositorio.unan.edu.ni/3311/1/76355.pdf>
26. Zapana Yenny. Factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en el hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el año 2019. [Tesis]. Puno: Universidad Nacional del Antiplano; 2019. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/9687/Yenny_Maritza_Zapana_Apaza.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Fortea M. Impacto de un programa educativo en el control de la diabetes mellitus tipo 2. [Tesis]. Castellón: Universitat Jaume; 2017. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/442962/2017_Tesis_Fortea%20Altava_Milagros.pdf?sequence=1&isAllowed=y

28. Dávila W, Estrada F. Fitodinamia del efecto sinérgico del extracto acuoso de las hojas de *Medicago sativa* sobre oxitocina en útero aislado de *Rattus rattus* var. *albinus* [Tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2015. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1538/Davila%20Plasencia%2c%20Walter%20Saul.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
29. García M. Efecto Genotóxico de Alfalfa (*Medicago sativa*) en linfocitos humanos con el ensayo cometa [Tesis]. Santiago de Querétaro: Universidad Autónoma de Querétaro; 2016. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://ri.uaq.mx/bitstream/123456789/5035/1/RI004264.pdf>
30. Chávez J, Santos M. Aplicación del análisis discriminante para la detección de factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus en la región del Bajo Lempa de El Salvador [Tesis]. El Salvador: Universidad de El Salvador; 2015. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/9413/1/19201019.pdf>
31. Guibert A, Zamora C. Evaluación de conocimientos sobre diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del hospital Cayetano Heredia; y su asociación con la adherencia al tratamiento. [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/1540/Evaluacion_GuibertPatino_Andre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
32. Apaza C, Rosello M. Efecto del extracto seco del pericarpio de naranja (*Citrus sinensis*) en hiperglucemia de *Rattus norvegicus* con Diabetes Mellitus tipo 2 inducida experimentalmente, Arequipa 2016. [Tesis].

- Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2017. [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/4345/Nuapcoc.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
33. Bajaan K. Complicaciones agudas en los pacientes con diabetes tipo 2 del servicio de medicina interna. [Tesis]. Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2018. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30475/1/CD-2187-BAJA%C3%91A%20CABELLO%20KAREN%20LISSETTE.pdf>
34. Rodríguez N, Rodríguez P, Molina J. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. Rev. Hosp Jua Mex [Revista en Internet] 2017 [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. 84(4): 203-211. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2017/ju174e.pdf>
35. Reyes F, Pérez M, Figueredo E, Ramírez M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo Científico Médico de Holguín. [Revista en Internet] 2016 [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. 20 (1): 1560-4381. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v20n1/ccm09116.pdf>
36. Urquiza G, Arteaga C. Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. Rev Med La Paz [Revista en Internet] 2020 [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. 23(1). Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v23n1/v23n1_a11.pdf
37. Contreras W, Munarriz O. Estilos de vida y conocimiento sobre diabetes mellitus de los usuarios que acuden al servicio de emergencia del hospital Cesar Demarini Caro, La Merced – 2017. [Tesis]. Callao: Universidad

Nacional del Callao; 2018. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

http://repositorio.unac.edu.pe/bitstream/handle/UNAC/3094/CONTRERAS%20Y%20MUNARRIZ_TESIS2DA_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y

38. Hayta D, Paco D. Efecto de la ingesta de canela “*Cinnamomum zeylanicum*” sobre el nivel de glucosa sérica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II del Hospital José Agurto Tello, Chosica, 2015. [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Unión; 2018. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

https://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/UPEU/148/Danitza_Tesis_bachiller_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y

39. García C. Asociación entre la depresión y las complicaciones tardías de la diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz P.N.P., Octubre – Diciembre 2017 [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

<https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1272/71%20tesis%20GARCIA%20SALAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

40. Herrera G, Rojas L. Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano. [Tesis]. Lima: Universidad Maria Auxiliadora; 2020. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

<http://repositorio.uma.edu.pe/bitstream/handle/UMA/280/TESIS%20FINAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

41. Román K, Huamán M. Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de las hojas de *Moringa oleífera Lam* (moringa) en ratas Holtzman. [Tesis]. Lima:

Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2020. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/3953/003919_Tesis%20DE%20ROMAN%20KAREN-%20HUAMAN%20MARIA.pdf?isAllowed=y&sequence=3

42. Rodríguez D, Álvarez C. Efecto de la *Moringa oleífera L.* sobre el nivel de glicemia en ratas Wistar. [Tesis]. Trujillo: Universidad Cesar Vallejo; 2018. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/24865/alva_gj.pdf?sequence=1

43. Ramírez J. Efecto hipoglicemiante del infuso de planta total de *Psoralea glandulosa* “Cullen” en *Rattus rattus var. albinus* normoglicémicas. Revista Peruana de Medicina Integrativa [Revista en Internet] 2016 [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. 1(2):12-6. Disponible en:

<http://www.rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/viewFile/14/10>

44. Gonzales L. Evaluación del efecto de las hojas de *Stachis arvensis L.* “sucsacha” sobre el nivel de glicemia en *Rattus rattus var. albinus*. Revista de Investigación Científica UNTRM: Ciencias Naturales e Ingeniería. [Revista en Internet] 2019 [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. 2(1): 37-44. Disponible en:

<http://revistas.untrm.edu.pe/index.php/CNI/article/download/446/564>

45. Vásquez C. Efecto hipoglucemiante del extracto metanólico de *Phoradendron californicum* en ratas Wistar diabético inducidas. [Tesis]. Sonora: Universidad de Sonora; 2017. [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

<http://www.repositorioinstitucional.uson.mx/bitstream/handle/unison/2172/vazquezsilvascristianl.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

46. Reyes F, Perez M, Figueredo E, Estupiñan M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo Científico Médico de Holguín [Revista en Internet] 2016 [Citado el 18 de Noviembre del 2020]. 20 (1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v20n1/ccm09116.pdf>
47. Vines M. Tratamiento farmacológico para pacientes con diabetes. Rev. Dom. Cien [Revista en Internet] 2019 [Citado el 19 de Noviembre del 2020]. 5 (1): 69-90. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6869927.pdf>
48. Mabel G *et al.* Factores que determinan la falta de adherencia de pacientes diabéticos a la terapia medicamentosa. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Revista en Internet] 2016 [Citado el 19 de Noviembre del 2020]. 14(1):70-77. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n1/v14n1a11.pdf>
49. Aschener P *et al.* Guía colombiana de práctica clínica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: falla al tratamiento inicial. Universitas Médica [Revista en Internet] 2017 [Citado el 19 de Noviembre del 2020]. 58:4. Disponible en: [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/58-4%20\(2017-IV\)/231053787004/231053787004_visor_jats.pdf](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/58-4%20(2017-IV)/231053787004/231053787004_visor_jats.pdf)
50. Vicente I *et al.* Metformina: Uso clínico y actualización. Rev Med Hondur [Revista en Internet] 2019 [Citado el 19 de Noviembre del 2020]. 87: 1. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2019/pdf/Vol87-1-2019-8.pdf>

51. Mejía V. Determinación de la actividad hipoglicemiante de las hojas de *Rubusurticifolius* Poir. (Mora silvestre) y las hojas de *Rubusrosaefolius* Sm. (Frambuesa silvestre) en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina [Tesis] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, 2015 [Citado el 20 de Noviembre del 20220]. Disponible en:
<https://core.ac.uk/reader/35291690>
52. Justil C, Angulo P, Justil H, Arroyo J. Evaluación de la Actividad hipoglicemiante del extracto acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en ratas con Diabetes inducida por aloxano. Rev Inv Vet Perú [Revista en Internet] 2015 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. 26(2): 206-212. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v26n2/a06v26n2.pdf>
53. Barra B. Adherencia al tratamiento farmacológico oral de personas con diabetes mellitus en 7 localidades de la costa de Perú. [Tesis] Perú: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., 2018 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3737/Adherencia_Barra_Malig_Solange.pdf?sequence=1&isAllowed=y
54. Lavado R. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*. [Tesis] Trujillo: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, 2020 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/17812/ALOXANO_HIPERGLUCEMIA_LAVADO_FONSECA_ROSA_ISABEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y

55. Maldonado Z. efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglucemia inducida. [Tesis] Trujillo: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, 2018 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/8932/CYNAR_A_ALOXANO_MALDONADO_SANCHEZ_ZADITH_LUCY.pdf?sequence=1&isAllowed=y
56. Aymachoque K. Efecto hipoglucemiante de *Baccharis tricuneata* var. *Robusta Cuatrecasas* (Tayanca) en ratas albinas (*Rattus norvegicus*) con hiperglucemia inducida por aloxano y evaluación de toxicidad aguda en ratones albinos (*Mus musculus*). [Tesis] Cusco: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2017 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/UNSAAC/3324/253T20170311.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
57. Vásquez J. Efecto del extracto hidroalcohólico de *Cinnamomum Zeylanicum* sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con diabetes inducida. [Tesis] Trujillo: Universidad Cesar Vallejo; 2018 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/25585/vasquez_fj.pdf?sequence=1&isAllowed=y
58. Fresquet S. Diseño y validación de herramientas biotecnológicas para la mejora del valor nutricional de la alfalfa (*Medicago sativa* L.) [Tesis] Valencia: Universidad Politécnica de Valencia; 2015 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:

<https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/59240/Fresquet%20-%20Dise%C3%B1o%20y%20validaci%C3%B3n%20de%20herramientas%20biotecnol%C3%B3gicas%20para%20la%20mejora%20del%20valor%20nutricion...pdf?sequence=1>

59. Oñate W. Fenología, composición química y manejo de las variedades de alfalfa en el Cantón Riobamba [Tesis] Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina; 2019 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/bitstream/handle/UNALM/4085/o%C3%B1ate-viteri-wilson-vitaliano.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Kajal A y Singh R. Un enfoque aliado para la modulación in vitro de la aldosa reductasa, la acumulación de sorbitol y los productos finales de glicación avanzada mediante el extracto rico en flavonoides de semillas de *Coriandrum sativum* L. Rev. Informe de toxicología [Revista en Internet] 2018 [20 de Noviembre del 2020]. 800-807. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082972/pdf/main.pdf>
61. Reinoso S. Evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto acuoso de semillas de alpiste (*Phalaris canariensis*) en ratones (*Mus musculus*) con hiperglicemia inducida. Tesis] Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2598/1/56T00375.pdf>
62. Li H, *et al.* Supresión de la hiperglucemia y la esteatosis hepática por el extracto de hoja de soja negra a través de la señalización mejorada del receptor de adiponectina y la activación de AMPK. J Agric Food Chem [Revista en Internet] 2019 [20 de Noviembre del 2020]. 67 (1): 90-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30541285>

63. Sullcahuaman H, Palomino S. Administración del extracto del *Medicago sativa* (alfalfa) en el tratamiento de la anemia en preescolares en el puesto de salud de San Martín Enero - Marzo del año 2017. [Tesis] Apurímac: Universidad Tecnológica de los Andes; 2017 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.utea.edu.pe/bitstream/handle/utea/121/Tesis-Administraci%C3%B3n%20del%20extracto%20del%20medicago%20sativa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
64. Sarmiento T. Impacto del procesamiento sobre la pared celular y las propiedades hipoglucémicas y tecnofuncionales de leguminosas [Tesis] Madrid: Universidad autónoma de Madrid, 2012 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/9849.pdf>
65. Rodas W. Efecto hipoglucemiante de *Opuntia ficus* “Tuna” en diabetes experimental inducida por aloxano en *Oryctolagus cuniculus* var, *New zeland*. [Tesis] Perú: Universidad Nacional de Trujillo, 2014 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/4136/Rodas%20Elias%20Walter%20Hugo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
66. Herrera O, *et al.* Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii Hieron.* (Pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas [Revista en Internet] 2015 [Citado el 17 de Noviembre del 2020]. 6(2):117-22. Disponible en:
<http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/11135/10082>

67. Ayala P, *et al.* Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Rev. Offarm [Revista en Internet] 2020 [Citado el 19 de Noviembre de 2020] 21: 10. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13039717>
68. García L. Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Petroselinum crispum* (perejil) en *Rattus norvegicus var. albinus* con diabetes mellitus inducida. [Tesis] Trujillo: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2019 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/11008/EFFECTO_PEREJIL_GARCIA_ZACARIAS_LUCERO_ELIANA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
69. Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas [Revista en Internet] 2013 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Vol. 21, No. 3. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
70. Del Campo, M. Pervivencia de los remedios vegetales tradicionales americanos en la terapéutica española actual [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012. [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/24963/1/T35261.pdf>
71. Gomez R. Plantas Medicinales en una Aldea del Estado de Tabasco, México. Rev. Fitotec. [Revista en Internet] 2012 [Citado el 20 de Noviembre del 2020]. 35 (1): 43 – 49. Disponible en: <http://www.revistafitotecniamexicana.org/documentos/35-1/5a.pdf>
70. Sarmiento T. Efecto del extracto hidroalcoholico de Savia hispánica “chica” sobre la absorción intestinal de la glucosa en *Rattus rattus var. Albinus*.

[Tesis] Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2016 [Citado el 20 de
Noviembre del 2020]. Disponible en

[http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/9029/Sim%C3%B3n%
20G%C3%B3mez,%20Reyna%20Isabel.pdf?isAllowed=y&sequence=1](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/9029/Sim%C3%B3n%20G%C3%B3mez,%20Reyna%20Isabel.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

ANEXOS

ANEXO 01: Constancia de la determinación taxonómica de *Medicago sativa*.



Herbarium Truxillense (HUT)

Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N 52 – 2017- HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

División : Angiospermae
Clase : Dicotyledoneae
Subclase : Archychiomydeae
Orden : Fabales
Familia : Fabaceae
Género : ***Medicago***
Especie : ***M. sativa*** L.

Muestra alcanzada a este despacho por PAOLA YSABEL FLORES SANTOS, identificado con DNI N° 70120519, con domicilio legal Jr. Pachitea 447- Santa; estudiante procedente de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la para la realización del proyecto de investigación para optar el grado de Bachiller: "Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* en *Rattus rattus* var. albinus con Hiperglucemia inducida".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 14 de Julio del 2017




Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

cc. Herbario HUT

E- mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

ANEXO 02: Preparación del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de hojas de *Medicago sativa*.

1. Se realizó la recolección de la planta completa de *Medicago sativa* (Alfalfa) durante 1 día:



2. Lavado y deshojado para la selección de hojas en buen estado, para proceder al secado de la muestra durante 2 días a temperatura de 55 °C en la estufa:



Imagen 1: Selección de hojas

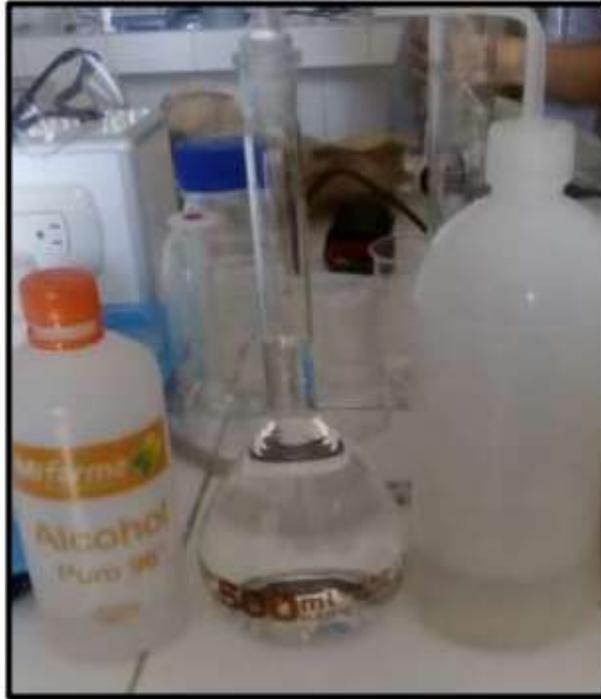


Imagen 2: Secar la muestra para proceder a secar en estufa a 55°C por 2 días.

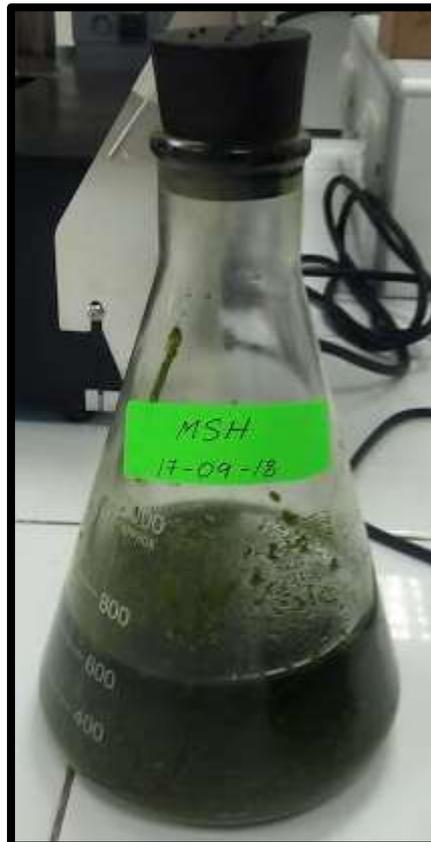
3. Pulverización de *Medicago sativa* con ayuda de una licuadora hasta formación de polvo.



4. Preparación de alcohol al 80° en una Fiola de 500 mL, para la maceración.



5. Pesar 100 g de la muestra pulverizada para la maceración y agregar 580 mL de alcohol de 80°. Seguida de la maceración por 7 días en un frasco ámbar, evitando la luz solar.



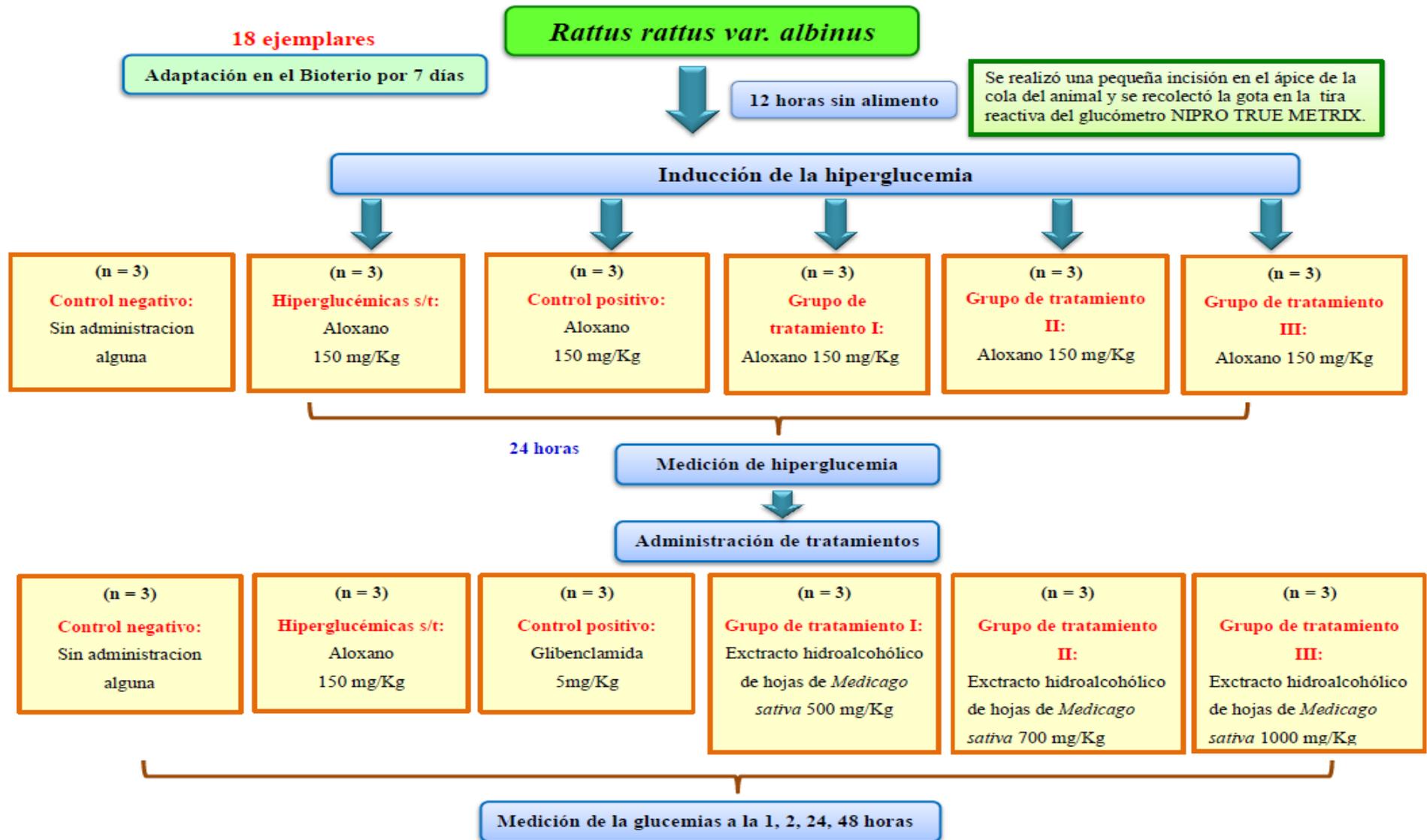
6. Filtrar lo macerado hasta obtener una cantidad suficiente de muestra.



7. Luego, el filtrado del extracto hidroalcohólico se coloca inmediatamente al rotavapor por 1 hora para obtener muestra semi-seca. La muestra semi - seca obtenida del rotavapor se le coloco en un tubo falcón, luego se pesó la muestra y se forro con papel aluminio para guardar a refrigeración hasta el siguiente uso.



ANEXO 03: Flujograma del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcoholico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida.



Fuente. Elaboración propia. 2019

ANEXO 04: Inducción de hiperglucemia con Aloxano 150mg/kg.

Para la realización del estudio, se les retiró doce horas antes el alimento y se mantuvieron con agua *Adlibitum*, cumpliendo con un periodo de readaptación de 7 días – Administración de aloxano 150mg/kg por via Intraperitoneal.



Imagen 1: Readaptación de 7 días en animales de experimentación.



Imagen 2: Pesar a los animales de experimentación.



Imagen 3: Administración de aloxano 150mg/kg por via intraperitoneal.

ANEXO 05: Administración de tratamientos de extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500mg/kg, 700mg/kg y 1000mg/kg en *Rattus rattus var. Albinus*.



Imagen 1: Administración de extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500 mg/kg, 700mg/kg y 1000mg/kg por vía oral.



Imagen 2: Extracción de sangre del ápice de la cola del animal de experimentación.



Imagen 3: Colocación de la sangre en la tira reactiva del glucómetro para su posterior lectura.



Imagen 4: Nivel de glucemia en la hiperglucemia.

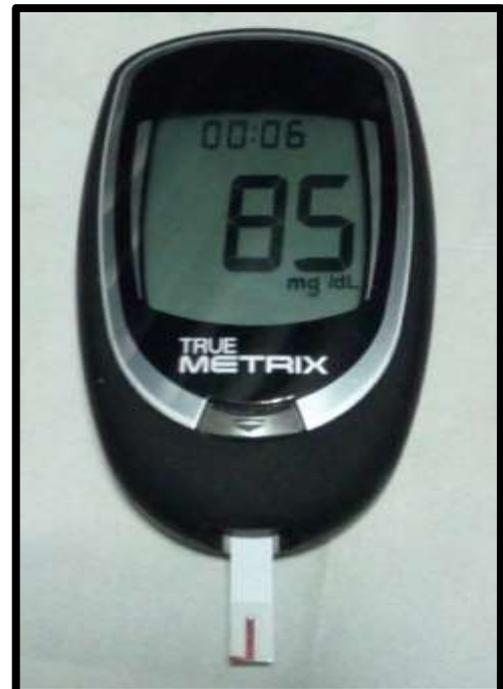


Imagen 5: Nivel de glucemia luego de la administración de los tratamientos.

ANEXO 7: Glicemias en mg/dL de los grupos de control, para la evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida.

GRUPOS CONTROL	N	BASAL	HIPERGLUCEMIA	GLUCEMIA EN mg/dL			
				1 h	2h	24h	48h
CONTROLNEGATIVO: Blanco	3	99 mg/dL	99 mg/dL	100 mg/dL	99 mg/dL	82 mg/dL	86 mg/dL
		98 mg/dL	98 mg/dL	95 mg/dL	100 mg/dL	85 mg/dL	90 mg/dL
		104 mg/dL	104 mg/dL	114 mg/dL	110 mg/dL	129 mg/dL	100 mg/dL
HIPERGLUCEMICAS S/T: Aloxano 150 mg/kg	3	97 mg/dL	430 mg/dL	330 mg/dL	359 mg/dL	340 mg/dL	290 mg/dL
		84 mg/dL	465 mg/dL	340 mg/dL	330 mg/dL	310 mg/dL	275 mg/dL
		75 mg/dL	407 mg/dL	352 mg/dL	328 mg/dL	300 mg/dL	285 mg/dL
CONTROL POSITIVO: Aloxano 150 mg/kg + Glibenclamida 5 mg/kg	3	95 mg/dL	449 mg/dL	321 mg/dL	300 mg/dL	200mg/dL	114 mg/dL
		74 mg/dL	500 mg/dL	340 mg/dL	280 mg/dL	190 mg/dL	112 mg/dL
		92 mg/dL	450 mg/dL	430mg/dL	300 mg/dL	200 mg/dL	110 mg/dL

FUENTE: Elaboracion propia del autor

Leyenda:

S/T: Sin tratamiento

N: Numero de especímenes

ANEXO 8: Glicemias en mg/dL de los grupos de tratamiento para la evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	N	BASAL	HIPERGLUCEMIA	GLICEMIA mg/dL			
				1 h	2h	24h	48h
TRATAMIENTO I: Aloxano 150 mg/kg + EH de hojas de <i>Medicago sativa</i> 500 mg/kg	3	84 mg/dL	468 mg/dL	438 mg/dL	330 mg/dL	220 mg/dL	110mg/dL
		101 mg/dL	495 mg/dL	491 mg/dL	390 mg/dL	268 mg/dL	119 mg/dL
		98 mg/dL	451 mg/dL	343 mg/dL	304 mg/dL	210 mg/dL	114 mg/dL
TRATAMIENTO II: Aloxano 150 mg/kg + EH de hojas de <i>Medicago sativa</i> 700 mg/kg	3	91 mg/dL	434 mg/dL	398 mg/dL	290 mg/dL	199 mg/dL	100 mg/dL
		111 mg/dL	490 mg/dL	377 mg/dL	321 mg/dL	180 mg/dL	111 mg/dL
		71 mg/dL	439 mg/dL	399 mg/dL	350 mg/dL	290 mg/dL	115 mg/dL
TRATAMIENTO III: Aloxano 150 mg/kg + EH de hojas de <i>Medicago sativa</i> 1000 mg/kg	3	71 mg/dl	450 mg/dl	400 mg/dL	340 mg/dL	290mg/dL	119 mg/dL
		81 mg/dl	433 mg/dl	399 mg/dL	310 mg/dL	250 mg/dL	111 mg/dL
		85 mg/dl	420 mg/dl	390 mg/dL	340 mg/dL	267 mg/dL	110 mg/dL

FUENTE: Elaboracion propia del autor

Leyenda:

S/T :Sin tratamiento

N : Número de especímenes

EH : Extracto hidroalcohólico

ANEXO 9: Promedio de glicemia y desviación estándar de los grupos de control y grupos de tratamiento antes y después de la administración del extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a diferentes concentraciones en *Rattus rattus var. albinus* con hiperglucemia inducida.

Grupos de control y grupos de tratamiento	Nº	Glucosa mg/dL		
		Basal	Hiperglucemia	48horas
Control negativo: Blanco	1	99	00	86
	2	98	00	90
	3	104	00	100
	P	100.33	00	103
	D.S	2.64	00	12.47
Hiperglucémicas: S/T	4	97	430	290
	5	84	465	275
	6	75	407	285
	P	85.33	434	283.33
	D.S	9.03	102.80	86.99
Control positivo: Aloxano 150 mg/kg + Glibenclamida 5mg/kg	7	95	449	114
	8	74	500	112
	9	92	450	110
	P	87	466.33	107
	D.S	9.27	41.16	52.01
Grupo de Tratamiento I: Aloxano 150mg7kg + EH 500mg/kg	10	84	468	110
	11	101	495	119
	12	98	451	114
	P	94.33	471.33	114.33
	D.S	7.41	18.17	3.68
Grupo de Tratamiento II: Aloxano 150mg7kg + EH 700mg/kg	13	91	434	100
	14	111	490	111
	15	71	439	115
	P	57.67	454.33	108.67

	D.S	37.16	28.51	6.34
Grupo de Tratamiento III: Aloxano 100mg/kg + EH 100mg/kg	16	71	450	119
	17	81	433	111
	18	85	420	110
	P	79	456.33	106
	D.S	5.89	25.19	8.36

Fuente: Elaboración propia del autor

Leyenda:

EH : Extracto hidroalcohólico

ANEXO 10: Análisis estadístico de glicemias con respecto a los diferentes tratamientos aplicados con el extracto hidroalcohólico de hojas de *Medicago sativa* a dosis de 500 mg/Kg, 700 mg/Kg y 1000 mg/kg en *Rattus rattus var. albinus* con la hiperglucemia inducida.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Tratamientos	332955,9161	6	55492,65269	4,08106681	0,007218353	2,572711641
Tiempo	285549,2841	21	13597,58495			
Total	618505,2002	27				

***Prueba ANOVA (p<0.05)**

Fuente: Elaboración propia del autor