

## **EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LAS HOJAS DEL PANDISHO (*Artocarpus altilis*) EN RATAS ALOXANIZADAS**

**Christian Michael Escobedo Bailón**

Facultad de Ciencias Veterinarias - Universidad Nacional Hermilio Valdizán

### **RESUMEN**

El objetivo de la presente investigación fue verificar la acción farmacológica hipoglucemiante de extractos etanólicos de las hojas del *Artocarpus altilis* en ratas aloxanizadas. Se llevó a cabo un estudio experimental, con 80 ratas de laboratorio mantenidas en el Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, durante el período 2016. Se dividió a los animales en 4 grupos de 20 ratas cada uno, de los cuales tres grupos constituyeron los grupos experimentales a los que se les administró el extracto etanólico de las hojas del *Artocarpus altilis* a concentraciones de 25%, 50% y 75% respectivamente y un grupo control positivo de animales tratados con Glibenclamida®. Los datos fueron obtenidos mediante guía de observación. Se usaron las Pruebas de ANOVA, Tukey y Bonferroni respectivamente. Después del tratamiento en el grupo experimental 3 (concentración de extractos etanólicos al 75%) a 30 minutos, 6 horas, 18 horas y 36 horas se obtuvieron disminuciones de promedios de glucosa de 188,6; 158,3; 130,1 y 108,6 mg/dl, respectivamente. En comparación, con el grupo experimental 1 (concentración de extractos etanólicos al 25%), grupo experimental 2 (concentración de extractos etanólicos al 50%) y grupo control (Glibenclamida®) donde los promedios de glucosa no disminuyeron. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p \leq 0,000$ ). Concluyéndose que las hojas del pandisho (*Artocarpus altilis*) tienen acción hipoglucemiante.

**Palabras clave:** glucosa, hipoglucemiante, *Artocarpus altilis*, rats.

## **HYPOGLYCEMIC EFFECT OF THE LEAVES OF PANDISHO (*Artocarpus altilis*) IN ALOXANIZED RATS**

### **ABSTRACT**

The objective of the present research was to verify the hypoglycemic pharmacological action of ethanolic extracts of leaves of *Artocarpus altilis* in aloxanized rats. An experimental study was carried out with 80 laboratory rats maintained in the biotery of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of the National University Hermilio Valdizán from Huánuco during the period 2016. The animals were divided into 4 groups of 20 rats each, of wich three groups was Experimental and received the ethanolic extracts in concentration of 25%, 50% and 75% respectively and one positive control group of animals treated with Glibenclamide®. The data were obtained through an observation guide. We used the ANOVA, Tukey and Bonferroni tests respectively. After treatment in experimental group 3 (75% concentration of ethanolic extracts) at 30 minutes, 6 hours, 18 hours and 36 hours a mean glucose decrease of 188.6 was obtained; 158.3; 130.1 and 108.6 mg / dl, respectively. In contrast, in experimental group 1 (25% concentration of ethanolic extracts), experimental group 2 (concentration 50% of ethanolic extracts) and control group (Glibenclamide®) where the glucose averages did not decrease. These results were statistically significant ( $p \leq 0,000$ ). Concluding that the leaves of the pandisho (*Artocarpus altilis*) have hypoglycemic action.

**Keywords:** Glucose, hypoglycemic, *Artocarpus altilis*, rats.

Revisado: 04.04.12

Aceptado para publicación: 10.04.17

## INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos alternativos como las plantas medicinales y los suplementos dietarios ha constituido una práctica tradicional que no ha quedado en desuso (1). Algunos reportes estiman que el 80% de la población mundial necesitan hacer uso de remedios herbolarios tradicionales, asimismo, se tiene conocimiento que existen al menos 35 000 especies vegetales con potencial farmacológico para uso medicinal (2). Los principios activos para la producción de medicamentos ocupan un lugar preponderante en la investigación. Nuestro país cuenta con una gran diversidad de especies vegetales, muchas de las cuales poseen propiedades terapéuticas que no han sido comprobadas científicamente (3). Estas plantas medicinales podrían ser utilizadas como complemento alternativo a diversas patologías; como es el caso de la hiperglicemia. Los fármacos hipoglucemiantes sintéticos se utilizaron desde el año 1955 como la Sulfonamida, la que ha sido retirada del mercado por sus efectos hepatotóxicos para los diabéticos que la usaban. Otra generación de drogas hipoglucemiantes que se desarrollaron posteriormente fueron la Biguanida y la Metformina siendo actualmente utilizadas; pero con efectos adversos en los enfermos que la usaban los cuales desarrollaron cuadros de acidosis láctica (4).

Respecto a los tratamientos naturales para el tratamiento de la hiperglucemia se conocen diversas plantas pero hasta el momento no se ha realizado estudios utilizando extractos alcohólicos de las hojas del pandisho (*Artocarpus altilis*) administrado por vía oral en nuestra región. Sin embargo, existen otros estudios realizados en otras latitudes con resultados alentadores.

Además, Salgado (5) afirma que: “Se debe fomentar la idea de que solo se podrá conservar la naturaleza si la sociedad comprende los beneficios que trae la biodiversidad y si se interioriza que esta contribuirá a mejorar la calidad de vida de la población, y que éstos valoren las plantas medicinales, así como la conservación de su germoplasma”.

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. El incremento progresivo de su prevalencia, sumado al sedentarismo y malos hábitos alimenticios que genera la obesidad, es especialmente notorio en los países en vías de desarrollo y en zonas de menor nivel educativo (6). Las proyecciones de prevalencia estimadas para la diabetes mellitus han ido en aumento desde la década pasada (7). Estimándose que cerca de 8,3% de la población mundial adulta presenta esta enfermedad (366 millones de personas). Esto aumentará a 9,9% (552 millones de personas) para el año 2030 (8).

El uso tradicional de especies de *Artocarpus* ha sido reportado en el sureste asiático, de donde es originaria, así como en el Caribe. Las partes utilizadas son los frutos, raíces, hojas, tallos, brotes y la corteza (9). Estos usos incluyen el tratamiento de helcosis (úlceras), abscesos y enteritis, como antiinflamatorio, en el manejo de la fiebre producida por la malaria, así como en cirrosis hepática, hipertensión y diabetes. El látex puede ser aplicado en la piel para tratar fracturas y esguinces, también se usa para el tratamiento de micosis cutáneas. El látex diluido puede ser ingerido para el tratamiento de la disentería. La savia y las hojas son usadas para el tratamiento de otitis. La corteza también puede ser utilizada para tratar cefaleas (10). Por lo expuesto, el objetivo planteado es comprobar la actividad hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas del *Artocarpus altilis* en ratas aloxanizadas, en la región Huánuco.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación fue experimental, prospectiva y longitudinal, puesto que las variables involucradas se midieron en más de un momento. El diseño utilizado fue el experimental con pre y post test para el grupo control y grupo experimental, teniendo el siguiente esquema:

GRUPO	TRATAMIENTO	DESPUES
G <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>	O <sub>1</sub>
G <sub>2</sub>	X <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
G <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>	O <sub>3</sub>
G <sub>4</sub>	X <sub>4</sub>	O <sub>4</sub>

Donde:

- G1: Grupo experimental 1
- G2: Grupo experimental 2
- G3: Grupo experimental 3
- G4: Grupo control
- X1: Tratamiento con extracto etanólico de hojas en concentración del 25%
- X2: Tratamiento con extracto etanólico de hojas en concentración del 50%
- X3: Tratamiento con extracto etanólico de hojas en concentración del 75%
- X4: Tratamiento con Glibenclamida® a dosis de 10 mg/Kg

O1, O2, O3, O4: Observación después del tratamiento.

La muestra de estudio estuvo conformada por un total de 80 ratas albinas de la variedad Wistar adquirido del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS) distribuidas en grupos de la siguiente manera:

Grupos de Estudio	Número de animales
Tratamiento con extracto etanólico de hojas en concentración del 25%	20 animales entre machos y hembras
Tratamiento con extracto etanólico de hojas en concentración del 50%	20 animales entre machos y hembras
Tratamiento con extracto etanólico de hojas en concentración del 75%	20 animales entre machos y hembras
Tratamiento con Glibenclamida® a dosis de 10 mg/Kg	20 animales entre machos y hembras

La investigación se realizó en el laboratorio de Bioquímica y Nutrición Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNHEVAL, teniendo en cuenta el siguiente protocolo:

1. La toma de la glucosa basal en los 80 animales se realizó en condiciones de ayuno de 12 horas.
2. Posteriormente se les indujo la hiperglucemia mediante la administración de Aloxano vía subcutánea en dosis de 90 mg/KPV. Los animales que presentaron glucemias entre 125 a 359 mg/dl se consideraron diabéticas.
3. Las Hojas de *Artocarpus altilis*, fueron recolectadas en la provincia de Leoncio Prado (Tingo María), distrito de José Crespo Castillo del departamento de Huánuco. Posteriormente, una muestra vegetal (hojas de *Artocarpus altilis*), fue enviada al Laboratorio de Etnobotánica de la Universidad Privada Ricardo

Palma-Lima, para su constancia y certificación de que dichas hojas pertenecían a la especie vegetal.

4. Para la preparación de los extractos etanólicos se dejó secar las hojas a medio ambiente bajo sombra durante un periodo aproximado de 15 días, luego se procedió a triturarlas manualmente en una moladora y almacenarlas en un recipiente de aluminio con la finalidad de evitar el crecimiento de hongos.
5. Posteriormente las hojas pulverizadas fueron maceradas teniendo en cuenta el siguiente procedimiento:
  - a) Se tomaron 100g de hojas pulverizadas, las que fueron depositadas en un frasco grande color ámbar, luego se adicionó 400 ml de etanol al 96% y se dejó macerar por 2 semanas agitando suavemente dicho flóculo diariamente para su homogenización.
  - b) Posteriormente, dicha flóculo fue filtrado varias veces para eliminar impurezas, utilizando para este proceso cuatro capas de gasa estéril.
  - c) Finalmente, el producto obtenido fue envasado en frascos estériles pequeños color ámbar y enviados al Laboratorio de Etnobotánica de la Universidad Privada Ricardo Palma para su procesamiento en extractos etanólicos madres a concentraciones de 25%, 50% y 75% los que fueron utilizados para el presente estudio.
6. Las ratas aloxanizadas fueron tratadas con una dosis única en ayunas de los extractos a concentraciones de 25%, 50% y 75% respectivamente, las mediciones de la glucosa sanguíneas se realizaron a los 30 minutos, 6 horas, 18 horas y 36 horas de administrado cada uno de los extractos estudiados. Para la determinación de la glucosa sanguínea en las unidades de experimentación se utilizó el glucómetro y espectrofotómetro.
7. Las tomas de sangre se llevaron a cabo haciendo una punción en el ápice de la cola del animal por medio de una lanceta, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva del

glucómetro. Los valores registrados por el glucómetro fueron expresados en mg/dl.

8. Al finalizar el trabajo de investigación 10 roedores fueron sacrificados al azar con la finalidad de conocer las lesiones histopatológicas producidas por el Aloxano sobre el tejido hepático y pancreático.

Para el análisis descriptivo de los datos se utilizaron estadígrafos de tendencia central y de dispersión como la media, desviación estándar y porcentajes. Para la comprobación de las hipótesis, se realizó el análisis de varianza (ANOVA); asimismo se tuvo en cuenta el análisis multivariado a posteriori de Tukey y Bonferroni. Para el procesamiento se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20,0.

## RESULTADOS

Tabla 1. Prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de las ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia según grupos de estudio en el momento basal de tratamiento. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2016

Grupos de estudio		Diferencia de medias	Error típico	Significancia
Grupo Experimental 1	Grupo Experimental 2	-8,0	4,5	0,280
	Grupo Experimental 3	-4,8	4,5	0,706
	Grupo Control	-5,8	4,5	0,567
Grupo Experimental 2	Grupo Experimental 1	8,0	4,5	0,280
	Grupo Experimental 3	3,3	4,5	0,886
	Grupo Control	2,3	4,5	0,958
Grupo Experimental 3	Grupo Experimental 1	4,8	4,5	0,706
	Grupo Experimental 2	-3,3	4,5	0,886
	Grupo Control	-1,0	4,5	0,996
Grupo Control	Grupo Experimental 1	5,8	4,5	0,567
	Grupo Experimental 2	-2,3	4,5	0,958
	Grupo Experimental 3	1,0	4,5	0,996

Concerniente a la prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de ratas de laboratorio según grupos de estudio y momento basal de tratamiento, observamos que no existió diferencia significativa estadísticamente entre el grupo experimental 1 y los grupos experimental 2 ( $p \leq 0,280$ ), experimental 3 ( $p \leq 0,706$ ) y el grupo control ( $p \leq 0,567$ ). La diferencia de medias fue de -0,8; -4,8 y -5,8; respectivamente. Y, no existió diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimental 2 ( $p \leq 0,958$ ) y experimental 3 ( $p \leq 0,996$ ).

Respecto a la prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de ratas de laboratorio según grupos de estudio y a 30 minutos de tratamiento, observamos que existió diferencia significativa estadísticamente entre el grupo experimental 3 y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,000$ ), experimental 2 ( $p \leq 0,000$ ) y el grupo control ( $p \leq 0,000$ ). La diferencia de medias fue de -21,2; -24,6 y -26,0; respectivamente. Y, no existió diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,691$ ) y experimental 2 ( $p \leq 0,989$ ); y grupo experimental 1 y experimental 2 ( $p \leq 0,862$ ).

Tabla 2. Prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de las ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia según grupos de estudio a 30 minutos de tratamiento. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2016

Grupos de estudio		Diferencia de medias	Error típico	Significancia
Grupo Experimental 1	Grupo Experimental 2	-3,5	4,4	0,862
	Grupo Experimental 3	21,2	4,4	0,000
	Grupo Control	-4,9	4,4	0,691
Grupo Experimental 2	Grupo Experimental 1	3,5	4,4	0,862
	Grupo Experimental 3	24,6	4,4	0,000
	Grupo Control	-1,4	4,4	0,989
Grupo Experimental 3	Grupo Experimental 1	-21,2	4,4	0,000
	Grupo Experimental 2	-24,6	4,4	0,000
	Grupo Control	-26,0	4,4	0,000
Grupo Control	Grupo Experimental 1	4,9	4,4	0,691
	Grupo Experimental 2	1,4	4,4	0,989
	Grupo Experimental 3	26,0	4,4	0,000

Tabla 3. Prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de las ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia según grupos de estudio a 6 horas de tratamiento. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2016

Grupos de estudio		Diferencia de medias	Error típico	Significancia
Grupo Experimental 1	Grupo Experimental 2	-5,1	5,7	0,807
	Grupo Experimental 3	52,3	5,7	0,000
	Grupo Control	5,6	5,7	0,764
Grupo Experimental 2	Grupo Experimental 1	5,1	5,7	0,807
	Grupo Experimental 3	57,5	5,7	0,000
	Grupo Control	10,8	5,7	0,249
Grupo Experimental 3	Grupo Experimental 1	-52,3	5,7	0,000
	Grupo Experimental 2	-57,5	5,7	0,000
	Grupo Control	-46,7	5,7	0,000
Grupo Control	Grupo Experimental 1	-5,6	5,7	0,764
	Grupo Experimental 2	-10,8	5,7	0,249
	Grupo Experimental 3	46,7	5,7	0,000

En relación a la prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de ratas de laboratorio según grupos de estudio y a 6 horas de tratamiento, observamos que existió diferencia significativa estadísticamente entre el grupo experimental 3 y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,000$ ), experimental 2 ( $p \leq 0,000$ ) y el grupo control ( $p \leq 0,000$ ). La diferencia de medias fue de -52,3; -57,5 y -46,7; respectivamente. Y, no existió diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,764$ ) y experimental 2 ( $p \leq 0,249$ ); y grupo experimental 1 y experimental 2 ( $p \leq 0,807$ ).

Tabla 4. Prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de las ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia según grupos de estudio a 18 horas de tratamiento. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2016

Grupos de estudio		Diferencia de medias	Error típico	Significancia
Grupo Experimental 1	Grupo Experimental 2	-3,6	7,6	0,964
	Grupo Experimental 3	74,8	7,6	0,000
	Grupo Control	2,5	7,6	0,988
Grupo Experimental 2	Grupo Experimental 1	3,6	7,6	0,964
	Grupo Experimental 3	78,4	7,6	0,000
	Grupo Control	6,1	7,6	0,854
Grupo Experimental 3	Grupo Experimental 1	-74,8	7,6	0,000
	Grupo Experimental 2	-78,4	7,6	0,000
	Grupo Control	-72,3	7,6	0,000
Grupo Control	Grupo Experimental 1	-2,5	7,6	0,988
	Grupo Experimental 2	-6,1	7,6	0,854
	Grupo Experimental 3	72,3	7,6	0,000

En referencia a la prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de ratas de laboratorio según grupos de estudio y a 18 horas de tratamiento, observamos que existió diferencia significativa estadísticamente entre el grupo experimental 3 y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,000$ ), experimental 2 ( $p \leq 0,000$ ) y el grupo control ( $p \leq 0,000$ ). La diferencia de medias fue de -74,8; -78,4 y -72,3; respectivamente. Y, no existió diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,988$ ) y experimental 2 ( $p \leq 0,854$ ); y grupo experimental 1 y experimental 2 ( $p \leq 0,964$ ).

Tabla 5. Prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de las ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia según grupos de estudio a 36 horas de tratamiento. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2016

Grupos de estudio		Diferencia de medias	Error típico	Significancia
Grupo Experimental 1	Grupo Experimental 2	8,6	6,0	0,493
	Grupo Experimental 3	104,4	6,0	0,000
	Grupo Control	9,0	6,0	0,453
Grupo Experimental 2	Grupo Experimental 1	-8,6	6,0	0,493
	Grupo Experimental 3	95,8	6,0	0,000
	Grupo Control	0,4	6,0	1,000
Grupo Experimental 3	Grupo Experimental 1	-104,4	6,0	0,000
	Grupo Experimental 2	-95,8	6,0	0,000
	Grupo Control	-95,4	6,0	0,000
Grupo Control	Grupo Experimental 1	-9,0	6,0	0,453
	Grupo Experimental 2	-0,4	6,0	1,000
	Grupo Experimental 3	95,4	6,0	0,000

En cuanto referencia a la prueba de diferencia de medias a posteriori de Tukey en glucosa en mg/dl de ratas de laboratorio según grupos de estudio y a 36 horas de tratamiento, observamos que existió diferencia significativa estadísticamente entre el grupo experimental 3 y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,000$ ), experimental 2 ( $p \leq 0,000$ ) y el grupo control

( $p \leq 0,000$ ). La diferencia de medias fue de -104,4; -95,8 y -95,4; respectivamente. Y, no existió diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimental 1 ( $p \leq 0,453$ ) y experimental 2 ( $p \leq 1,000$ ); y grupo experimental 1 y experimental 2 ( $p \leq 0,493$ ).

Tabla 6. Prueba “post hoc” de Bonferroni para la variable glucosa en mg/dl de las ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia según grupos de estudio del momento basal respecto a los 4 momentos posteriores. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2016

Finalmente, se realizó 6 análisis “post hoc” con ajuste de Bonferroni, para comprobar si

Grupo de estudio	Momentos del estudio	Diferencia de medias	Significancia
Grupo Experimental 1	Basal - 30 minutos	3,7	1,000
	6 horas	2,8	1,000
	18 horas	8,6	1,000
	36 horas	0,5	1,000
Grupo Experimental 2	Basal - 30 minutos	8,3	1,000
	6 horas	5,8	1,000
	18 horas	13,1	0,123
	36 horas	17,1	0,218
Grupo Experimental 3	Basal - 30 minutos	29,7	0,000
	6 horas	60,0	0,000
	18 horas	88,2	0,000
	36 horas	109,7	0,000
Grupo Control	Basal - 30 minutos	4,6	1,000
	6 horas	14,3	0,879
	18 horas	16,9	0,442
	36 horas	15,3	0,681

existían diferencias estadísticamente significativas en los valores de la glucosa en mg/dl, en el momento basal del estudio y los 4 momentos posteriores, entre las ratas de laboratorio de cada uno de los cuatro grupos de estudio. En el grupo experimental 3, se encontraron diferencias significativas entre el momento basal y a 30 minutos ( $p \leq 0,000$ ), a 6 horas ( $p \leq 0,000$ ), a 18 horas ( $p \leq 0,000$ ) y a 36 horas ( $p \leq 0,000$ ) post tratamiento. Por otro lado, en los grupos experimental 1, experimental 2 y grupo control en las mediciones estudiadas no se evidenciaron diferencias significativas estadísticamente entre el momento basal y los 4 momentos posteriores ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

En nuestra investigación encontramos que los extractos etanólicos al 75 % poseen efectos hipoglucemiantes en ratas

aloxanizadas, ya que existió diferencia significativa estadísticamente con  $p \leq 0,000$ . Asimismo, en el grupo experimental 3 (Tratamiento con extracto etanólico al 75%), se encontraron diferencias significativas entre el momento basal y a 30 minutos ( $p \leq 0,000$ ), a 6 horas ( $p \leq 0,000$ ), a 18 horas ( $p \leq 0,000$ ) y a 36 horas ( $p \leq 0,000$ ) post tratamiento. Al respecto, León (11) en su investigación demostró que el nivel de glucosa disminuye en un 100% de su glucosa basal en dosis de alta y mediana concentración (100% y 50%) de extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) previa inducción del extracto, la dosis más efectiva en el tratamiento mencionado es la de concentración alta (100%) a las 36 horas de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barthelson, Roger A. et al. Desarrollo de

- un método de detección integral para las especies de plantas medicinales y tóxicas. *American Journal of Botany*, 2006; 4:566-574.
2. Annan K, Houghton P. Antibacteriano, Antioxidante y Estimulación del Crecimiento Fibroblástico de Extractos Acuáticos de *Ficus asperifolia* Miq. Y *Gossypium arboreum* L., Plantas de curación de heridas de Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007; 119:141-144.
  3. Esteban VV, Rodríguez EY. Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” en ratones. [Tesis de licenciatura]. Lima – Perú: Universidad Wiener; 2016.
  4. Valle DB, Carrión M. Actividad hipoglucemiante de la planta tuna (*Opuntia ficus indica*) en ratones. Universidad Cristiana de Bolivia, 2010.
  5. Salgado ER. Las ramas floridas del bosque [internet]. [Consultados enero 2017]. Disponible en: <http://www.iiap.org.pe/publicaciones/CD/libros.html>
  6. Maiz A, Arteaga A, Serrano V. Manual de diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Chile* 2015; 143: 124-125.
  7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
  8. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94 (3):311-21.
  9. Parrotta J. *Artocarpus altilis* (S. Park.) Fosb. Panapén, pana de pepitas. 2001. Disponible en: <http://www.fs.fed.us/global/iitf/Artocarpusaltilis.pdf>
  10. Lans C. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 2006; 2 : 4 5 . Disponible en: <http://www.ethnobiomed.com/content/pdf/1746-4269-2-45.pdf>
  11. León JV. Op. Cit. P. 58.