

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO



**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
VETERINARIAS**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS

TESIS:

**EFFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL GRANO TOSTADO
DEL CAFÉ (*Coffea arabica*) L. SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y
SUS AFECCIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO Y URINARIO EN
Rattus norvegicus VAR. ALBINUS, CEPA HOLTZMAN**

Para optar el Grado Académico de

DOCTOR EN CIENCIAS

MENCIÓN: CIENCIAS VETERINARIAS

Presentada por:

M.Cs. MIGUEL ENRIQUE CHÁVEZ FARRO

Asesor:

Dr. GIUSSEPE MARTÍN REYNA COTRINA

Cajamarca – Perú

2020

COPYRIGHT © 2020 by
MIGUEL ENRIQUE CHÁVEZ FARRO
Todos los derechos reservados

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO



**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
VETERINARIAS**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS

TESIS APROBADA:

**EFFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL GRANO TOSTADO
DEL CAFÉ (*Coffea arabica*) L. SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y
SUS AFECCIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO Y URINARIO EN
Rattus norvegicus VAR. ALBINUS, CEPA HOLTZMAN**

Para optar el Grado Académico de

DOCTOR EN CIENCIAS

MENCIÓN: CIENCIAS VETERINARIAS

Presentada por:

M.Cs. MIGUEL ENRIQUE CHÁVEZ FARRO

JURADO EVALUADOR

Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina
Asesor

Dr. Teófilo Severino Torrel Pajares
Jurado Evaluador

Dr. José Fernando Coronado León
Jurado Evaluador

Dr. Juan De Dios Rojas Moncada
Jurado Evaluador

Cajamarca – Perú

2020



Universidad Nacional de Cajamarca
 LICENCIADA CON RESOLUCIÓN DE CONSEJO DIRECTIVO N° 080-2018-SUNEDU/CD
Escuela de Posgrado
 CAJAMARCA - PERU



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

MENCIÓN: CIENCIAS VETERINARIAS

Siendo las 11.26 Horas, del día 18 de febrero del año dos mil veinte, reunidos en el Auditorio de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, el Jurado Evaluador presidido por Dr. TEÓFILO SEVERINO TORREL PAJARES, Dr. JOSÉ FERNANDO CORONADO LEÓN, Dr. JUAN DE DIOS ROJAS MONCADA y en calidad de Asesor, el Dr. GIUSSEPE MARTÍN REYNA COTRINA. Actuando de conformidad con el Reglamento Interno de la Escuela de Posgrado y el Reglamento del Programa de Doctorado de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, se inició la SUSTENTACIÓN de la tesis titulada: **EFFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL GRANO TOSTADO DEL CAFÉ (*Coffea arabica*) L. SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y SUS AFECCIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO Y URINARIO EN *Rattus norvegicus* VAR. ALBINUS, CEPA HOLTZMAN**; presentada por el M.Cs. MIGUEL ENRIQUE CHÁVEZ FARRO.

Realizada la exposición de la Tesis y absueltas las preguntas formuladas por el Jurado Evaluador, y luego de la deliberación, se acordó Aprobada con la calificación de Distinta (18) la mencionada Tesis; en tal virtud, el M.Cs. MIGUEL ENRIQUE CHÁVEZ FARRO, está apto para recibir en ceremonia especial el Diploma que lo acredita como **DOCTOR EN CIENCIAS**, de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias, con Mención en **Ciencias Veterinarias**

Siendo las 1.00 pm horas del mismo día, se dio por concluido el acto.



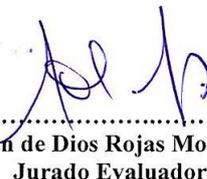
 Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina
 Asesor



 Dr. Teófilo Severino Torrel Pajares
 Presidente-Jurado Evaluador



 Dr. José Fernando Coronado León
 Jurado Evaluador



 Dr. Juan de Dios Rojas Moncada
 Jurado Evaluador

A:

Mis padres, Iris y Luis; mis hermanos, Rosa, Jackeline y Martín, a mi esposa Toria Castillo; por sus apoyos incondicionales que sin esperar nada a cambio me orientaron, compartieron y fortalecieron a mi persona, motivándome a formar pilares de conocimiento intelectual de gran importancia en mi vida.

Miguel Enrique

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de Cajamarca, Escuela de Posgrado y Facultad de Ciencias Veterinarias, gracias por haberme permitido formarme y por todas las facilidades otorgadas para la superación académica.

A mi asesor, Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina, orientación, sugerencias y aporte profesional, que permitieron culminar este trabajo de tesis doctoral.

Al Comité Científico, por sus valiosos aportes que enriquecieron a la presente investigación.

CONTENIDO

| Ítem | Página |
|--|--------|
| AGRADECIMIENTOS | vi |
| CONTENIDO..... | vii |
| LISTA DE ILUSTRACIONES..... | ix |
| LISTA DE ABREVIACIONES | xv |
| RESUMEN | xvii |
| ABSTRACT | xix |
| | |
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 1 |
| | |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1. Antecedentes teóricos de la investigación | 6 |
| 2.2. Bases teóricas | 7 |
| 2.3. Aloxano..... | 14 |
| 2.4 <i>Coffea arabica</i> L. “Café”..... | 18 |
| 2.5 Glibenclamida..... | 29 |
| 2.6 Morfofisiología del aparato digestivo y urinario de <i>Rattus</i> norvegicus var. albinus, cepa Holtzman..... | 32 |
| 2.7. Definición de Términos Básicos..... | 45 |
| | |
| CAPÍTULO III: DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE LA HIPÓTESIS | 47 |
| 3.1. Hipótesis | 47 |
| 3.2. Tipo y descripción del diseño de contrastación de la hipótesis..... | 47 |
| 3.3. Descripción del diseño metodológico | 49 |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recopilación de información | 53 |
| 3.5. Análisis estadístico | 56 |

| | |
|----------------------------------|----|
| CAPÍTULO IV: RESULTADOS | 57 |
| CAPÍTULO V: DISCUSIÓN | 80 |
| CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES | 84 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 85 |
| ANEXOS | 92 |

LISTA DE ILUSTRACIONES

CUADROS

| | |
|--|----|
| Cuadro 1. Cuadro resumen de la descripción del diseño metodológico de los grupos | 52 |
|--|----|

TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Niveles de glicemia promedio en ratas sometidas a cuatro tratamientos por 15 días experimentales | 57 |
| Tabla 2. Afecciones patológicas ocasionadas por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” registradas en cortes histológicos del estómago de las ratas en los grupos 1 y 3..... | 63 |
| Tabla 3. Afecciones patológicas ocasionadas por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” registradas en cortes histológicos del intestino de las ratas en los grupos 1 y 3 | 64 |
| Tabla 4. Afecciones patológicas ocasionadas por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” registradas en cortes histológicos del riñón de las ratas en los grupos 1 y 3 | 65 |
| Tabla 5. Afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” registradas en cortes histológicos del estómago de las ratas de los grupos 1 y 3 | 66 |
| Tabla 6. Afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” registradas en cortes histológicos del intestino delgado (duodeno) de las ratas de los grupos 1 y 3..... | 70 |
| Tabla 7. Afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” registradas en cortes histológicos del riñón de las ratas de los grupos 1 y 3 | 76 |

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Mecanismo de acción del aloxano | 16 |
| Figura 2. Acción del aloxano | 17 |
| Figura 3. Proceso metabólico propuesto del ácido clorogénico | 24 |
| Figura 4. Metabolismo de ácidos clorogénicos | 24 |
| Figura 5. Mecanismo de acción de las sulfonilureas | 31 |
| Figura 6. Estómago. Especie: rata (<i>Rattus norvegicus</i>). Cortes de parafina teñidas con hematoxilina | 35 |
| Figura 7. Transición entre esófago y estómago. La línea negra marca la transición entre el esófago y el estómago. El esófago contiene un epitelio plano estratificado queratinizado. <i>Rattus norvegicus</i> .. | 35 |
| Figura 8. Epitelio estomacal mostrando las partes del estómago de <i>Rattus norvegicus</i> | 36 |
| Figura 9. Tipos celulares de las glándulas gástricas. No se representan las células madre. Las células G es una variedad de células endocrinas liberadoras de hormonas, como somatostatina, gastrina, histamina, y otras. <i>Rattus norvegicus</i> | 36 |
| Figura 10. Esquema donde se observan: 1 hígado, 2 riñón derecho, 3 estómago, 4 bazo, 5 duodeno, 8 ciego, 9 colon ascendente, 10 colon transversal, 11 colon descendente, 12 recto, 13 omento menor, 14 ligamento hepatoduodenal, 15 y 15* ligamento hepatogástrico, 16 omento mayor, 19 mesoduodeno, 22 pliegue ileocecal, 23 mesocolon ascendente, 24 mesocolon transversal, 25 mesocolon descendente, 26 pliegue duodenocólico | 37 |
| Figura 11. Intestino delgado <i>Rattus norvegicus</i> . Secciones de parafina teñidas con A) Tricrómico de Masson; B) hematoxilinaeosina..... | 41 |

| | |
|---|----|
| Figura 12. Intestino delgado de rata. La imagen de la derecha muestra la organización de las vellosidades intestinales (plano de corte horizontal), paralelo a la superficie intestinal | 41 |
| Figura 13. Secciones del riñón de rata albina en parafina teñidas con hematoxilina – eosina..... | 43 |
| Figura 14. Aumento del número de capas del epitelio de transición en la pelvis renal hasta convertirse en uréter..... | 44 |
| Figura 15. Riñón de rata (<i>Rattus norvegicus</i>). Secciones de parafinas teñidas con hematoxilina – eosina. A: Corpúsculo renal; B: Túbulo contorneado proximal; C: Túbulo recto proximal; D: Segmento delgado del asa de Henle; E: Túbulo recto distal; F: Túbulo contorneado distal; G: Túbulo colector..... | 44 |

GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Niveles de glicemia durante 15 días en ratas del Grupo 1 (G1), con hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con el extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” a la dosis de 150 mg/kg p.c..... | 59 |
| Gráfico 2. Niveles de glicemia durante 15 días en ratas del Grupo 2 (G2), con hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con glibenclamida a la dosis de 0,36 mg/kg p.c..... | 60 |
| Gráfico 3. Comparación de los niveles de glicemia en ratas sometidas a tratamiento durante 15 días experimentales..... | 61 |

ANEXOS

| | |
|---|-----|
| Anexo 1. Gráfico 4, niveles de glicemia durante 15 días en ratas del Grupo 3 (G3), sin hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con el extracto hidroalcohólico del grano tostado de <i>Coffea arabica</i> L “café” a la dosis de 150 mg/kg p.c..... | 94 |
| Anexo 2. Gráfico 5, niveles de glicemia durante 15 días sin hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con suero fisiológico al 0,9% a la dosis de 0,5 mL/animal..... | 95 |
| Anexo 3. Análisis de varianza de los pesos de las ratas entre grupos..... | 96 |
| Anexo 4. Análisis de varianza de glucosa en ratas por tratamiento medido en el tiempo..... | 96 |
| Anexo 5. Correlación de Pearson entre cada tratamiento con los días..... | 97 |
| Anexo 6. Análisis de Regresión Lineal entre tratamiento por días..... | 98 |
| Anexo 7. Cuadro ANOVA ^a | 99 |
| Anexo 8. Coeficientes ^a | 100 |
| Anexo 9. Resultados de Análisis Citológico de Estómago (Grupo I. Problema)..... | 101 |
| Anexo 10. Resultados de Análisis Citológico de Estómago (Grupo III. Patrón)..... | 113 |
| Anexo 11. Resultados de Análisis Citológico de Intestino Delgado (Grupo I. Problema)..... | 125 |
| Anexo 12. Resultados de Análisis Citológico de Intestino Delgado (Grupo III. Patrón)..... | 143 |
| Anexo 13. Resultados de Análisis Citológico del Riñón (Grupo I. Problema).. | 160 |
| Anexo 14. Resultados de Análisis Citológico del Riñón (Grupo III. Patrón)... | 172 |
| Anexo 15. Fotos | 184 |

LISTA DE ABREVIACIONES

| | |
|----------|---|
| ADA: | Asociación Americana de Diabetes |
| ATP: | Adenosín trifosfato |
| °C: | Grados centígrados |
| CGA: | Ácidos clorogénicos |
| CIAL: | Ciencias de la Alimentación |
| CQA: | Ácido cafeoil quínico |
| DAHP: | Deoxy-D-arabinoheptulose 7-phosphate |
| dL: | Decilitro |
| DM2: | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| DPPH: | Difenil picrihidracilo |
| Eh: | Extracto hidroalcohólico |
| ER: | Retículo endoplasmático |
| GAD: | Descarboxilasa del ácido glutámico |
| Glc: | Glucosa |
| Glc-6-P: | Glucosa 6 fosfato |
| GLUT: | Transportador de glucosa |
| HLA: | Human leucocyte antigen |
| IA2: | Antitirosina fosfatasa |
| ICA: | Anticuerpo antiislote |
| INEI: | Instituto Nacional de Estadística e Informática |
| kg: | Kilogramo |
| L: | Linneo |
| LADA: | Latent autoimmunity diabetes adulthood |
| mg: | Miligramo |

| | |
|--------|--------------------------------------|
| mg/dL: | Miligramos por decilitro |
| mg/kg: | Miligramos por kilo |
| mL: | Mililitro |
| MODY: | Maturity onset diabetes of the young |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud |
| P: | Fosfatasa |
| p.c.: | Peso corporal |
| PCv: | Peso cápsula de vidrio |
| PEhs: | Peso extracto hidroalcohólico seco |
| PEP: | Fosfoenolpiruvato |
| Ptf: | Peso total final |
| Pti: | Peso total inicial |
| p/v: | Peso volumen |
| ROS: | Especies reactivas de oxígeno |
| SH: | Grupos sulfhidrilos |
| µg: | Microgramo |
| µg/mL: | Microgramos por mililitro |
| var: | Variedad |

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” sobre los niveles de glicemia administrados en 15 días, y sus afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman. El material vegetal se obtuvo del distrito de Chirinos, provincia de San Ignacio, Región Cajamarca. Se obtuvo el extracto hidroalcohólico a rotavapor. Para la metodología experimental se trabajó con 24 especímenes, divididos en 4 grupos al azar; al grupo 1 y 2 se les indujo hiperglicemia con aloxano en dosis de 70 mg/kg peso corporal (p.c.), los grupos 3 y 4 fueron normoglicémicos. Al grupo problema 01 y patrón 03 se les administró el extracto hidroalcohólico a dosis de 150 mg/kg p.c. El grupo control 02 se le administró glibenclamida en dosis de 0,36 mg/kg p.c.; y al blanco 04 se les administró suero fisiológico al 0,9 %. La vía de administración fue oral, con ayuda de una sonda nasogástrica durante 15 días de tratamiento para todos los grupos. En los resultados se determinó el descenso de glucosa en el Grupo 1 y 2, siendo mayor a los registrados en el Grupo 3 y 4. En el tratamiento del primer grupo existe diferencia significativa ($p < 0,01$) con un coeficiente de correlación de $r: -0,928$ y un coeficiente de determinación de $R^2: 0,862$; el tratamiento del segundo grupo, la tendencia es la misma que del primer grupo, existiendo diferencia significativa ($p < 0,01$), $r: -0,899$ y $R^2: 0,809$; el tratamiento del tercer grupo registró diferencia significativa ($p < 0,01$), $r: -0,966$ y $R^2: 0,932$; el tratamiento del cuarto grupo no registró diferencia significativa ($p > 0,05$). Con respecto a las afecciones patológicas registradas en cortes histológicos del estómago, intestino (duodeno) y riñón en los grupos 1 y 3. Se identificó que en el grupo 1 el 100% presentaron gastritis aguda leve en el estómago, en el grupo 3 el 33% presentaron gastritis aguda leve mientras que el 66,7% no presentaron lesiones; con respecto al intestino, en el grupo 1 el

100% de 6 ratas evaluadas, presentaron enteritis aguda, en el grupo 3 presentaron 2 ratas con enteritis aguda (33,3%), el 16,7% con enteritis aguda grave, el 33% enteritis aguda moderada y una rata no presentó lesión; con respecto a las lesiones en el riñón, en el grupo 1, el 33,3% presentó glomérulo nefritis tubular, el 66,7% presentó lesión tubular aguda, en el grupo 3 registró un 50% con glomérulo nefritis túbulo intersticial, el 33,3% túbulo nefritis intersticial y el 16,7% glomérulo esclerosis, nefritis túbulo intersticial. En conclusión, el efecto del extracto hidroalcohólico del grano tostado de café posee efectos hipoglicemiantes que permiten mantener niveles bajos de glucosa en forma significativa ($p < 0,01$); y las afecciones sobre el aparato digestivo y urinario, demostró una gastritis aguda leve, enteritis aguda moderada y grave; y nefritis túbulo intersticial.

Palabras clave: *Coffea arabica* L. “café”, hipoglicemia, glibenclamida, aloxano, afecciones patológicas.

ABSTRACT

The objective of this research work was to evaluate the effect of the hydroalcoholic extract of the roasted grain of *Coffea arabica* L. “coffee” on the glycemic levels administered in 15 days, and its effects on the digestive and urinary tract in *Rattus norvegicus* L. var. albinus, Holtzman strain. Plant material was obtained from the district of Chirinos, province of San Ignacio, Cajamarca Region. The hydroalcoholic extract was obtained by rotary evaporation. For the experimental methodology, we worked with 24 specimens, divided into 4 randomized groups; Group 1 and 2 were induced hyperglycemia with aloxan in doses of 70 mg/kg body weight (p.c.), groups 3 and 4 were normoglycemic. Problem group 01 and standard 03 were administered the hydroalcoholic extract at a dose of 150 mg/kg p.c. Control group 02 was given glibenclamide at a dose of 0,36 mg / kg p.c.; and blank 04 was given 0.9% physiological serum. The route of administration was oral, with the help of a nasogastric tube for 15 days of treatment for all groups. In the results, the decrease in glucose in Group 1 and 2 was determined, being greater than those registered in Group 3 and 4. In the treatment of the first group there is a significant difference ($p < 0,01$) with a correlation coefficient of $r: -0,928$ and a coefficient of determination of $R^2: 0,862$; the treatment of the second group, the tendency is the same as that of the first group, there being significant difference ($p < 0,01$), $r: -0,899$ and $R^2: 0,809$; the treatment of the third group registered a significant difference ($p < 0,01$), $r: -0,966$ and $R^2: 0,932$; The treatment of the fourth group did not show a significant difference ($p > 0,05$). With respect to the pathological conditions recorded in histological cuts of the stomach, intestine (duodenum) and kidney in groups 1 and 3. It was identified that in group 1 100% presented mild acute gastritis in the stomach, in group 3 (33 %) presented mild acute gastritis while 66,7% had no lesions; with respect to the intestine, in group 1 100% of 6 rats evaluated, presented acute enteritis, in group 3

presented 2 rats with acute enteritis (33,3%), 16,7% with severe acute enteritis, 33% moderate acute enteritis and one rat did not present an injury; With respect to kidney lesions, in group 1, 33,3% presented with glomerular tubular nephritis, 66,7% had acute tubular lesion, in group 3,50% had glomerulus with interstitial tubule nephritis, 33,3% interstitial nephritis tubule and 16,7% sclerosis glomerulus, interstitial tubule nephritis. In conclusion, the effect of the hydroalcoholic extract of roasted coffee beans has hypoglycemic effects that make it possible to maintain glucose levels significantly ($p < 0,01$); and the conditions on the digestive and urinary tract, showed a mild acute gastritis, moderate and severe acute enteritis; and interstitial tubule nephritis.

Keywords: *Coffea arabica* L. “coffee”, hypoglycemia, glibenclamide, aloxan, pathological conditions.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Los niveles altos de azúcar o glucosa en la sangre (hiperglucemia), sucede cuando se da un desorden del consumo de los alimentos en la dieta diaria, rica en glucosa y grasa, pero la poca actividad física de la persona (sedentarismo) sin gasto de calorías, contribuye a aumentar el peso y alto riesgo de conducir patologías en páncreas y desórdenes fisiopatológicos en los receptores de glucosa, dando como cuadro clínico a la enfermedad denominada diabetes; que a su vez, trae consecuencias cardiovasculares, ceguera y lesiones en los diferentes órganos del cuerpo. La hiperglucemia también puede presentarse cuando el organismo se vuelve insuficiente para utilizar la insulina adecuadamente, presentándose de esta manera la Diabetes Mellitus de Tipo 2 – DM2, (Riobó and González, 2008). El número de personas con diabetes a nivel mundial ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 (Organización Mundial de la Salud, 2016); y el Instituto Nacional de Estadística e Informática – INEI en Perú, informó que, en el año 2015, el 2,9% del total de la población de 15 y más años de edad reporta tener diabetes mellitus diagnosticada por un profesional de la salud (INEI, 2016).

La diabetes mellitus tipo 2, pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas, presentándose en forma crónica, y asintomática por muchos años; de mucho riesgo de padecer morbimortalidad cardiovascular, deterioro funcional de muchos órganos, como: ojos, sistema nervioso, riñones, osteomusculares, disfunción sexual. Prevenir las complicaciones subsecuentes, producto de la hiperglicemia es un argumento principal en detener el deterioro de los órganos, para alargar la calidad de vida del paciente (Uhua, 2009).

De allí la importancia del tratamiento con antihiperlicemiantes a pacientes con este problema, para el control glucémico, permitiendo retardar complicaciones asociadas. Sin embargo, su consumo se asocia frecuentemente con efectos adversos sobre la salud. Actualmente existen muchas opciones terapéuticas para el tratamiento de la DM2, como monoterapia o en combinación, conllevando a tener altos gastos económicos en el paciente. Los tratamientos alternativos permiten desarrollar nuevas opciones terapéuticas para llevar un mejor control de la diabetes. Al evaluar el efecto del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabia* L. “Café” en *Rattus norvegicus* L. var. *albinus*, cepa Holtzman, permitió demostrar la disminución de los niveles de azúcar en sangre; y a través de la biopsia del aparato digestivo (estómago, duodeno e hígado) y urinario (riñón y vejiga), permitió describir posibles daños de las estructuras de dichos órganos.

Actualmente se está dando interés en la investigación del café, principalmente del café tostado, obteniéndose como primera conclusión que sus principios activos más importantes son: ácido clorogénico, ácido cafeico, cafeína y magnesio. El ácido clorogénico posee propiedades nutraceuticas de valor farmacéutico, por tener una acción antioxidante, antiinflamatoria, antinociceptivos, hepatoprotector, inhibir compuestos mutagénicos e inhibir la glucosa-6-fosfatasa (Meng *et al.*, 2013).

A nivel mundial el café se está utilizando para bajar de peso, prevenir afecciones cardiovasculares, y primordialmente para reducir el riesgo relativo de la DM2; ya que al inhibir la glucosa-6-fosfatasa limita la liberación de la glucosa a la circulación en el torrente sanguíneo. El ácido clorogénico, por lo tanto, posee una función importante, en la prevención de algunas enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, como el cáncer, envejecimiento cardiovascular y neurodegenerativas. Cabe indicar que el ácido clorogénico, también se concentra en mayores proporciones en algunos frutos, hortalizas

y semillas como: manzana, mango, pera, ciruela, albaricoque, uva, lechuga, papa, papa dulce (Olthof *et al.*, 2003).

La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados sobre el café y el riesgo de diabetes encuentran que el consumo del café reduce el riesgo de DM2 y mejora los indicadores del metabolismo de la glucosa, como lo demostró un ensayo clínico, concluyendo que el ácido clorogénico promueve la pérdida de peso reduciendo el riesgo de contraer diabetes (Bisht and Sisodia, 2011).

Actualmente se observa un consumo de alimentación con altos niveles de glucosa y grasa que pueden afectar los niveles de glicemia conllevando a una insuficiencia pancreática con respuestas inadecuadas de producción de insulina. Por otro lado, las estadísticas, sigue amenazando a todo el mundo, el aumento progresivo de la prevalencia de diabetes afecta casi al 12% de la población. Las estimaciones indicaron que en 2010, hubo unos 220 millones afectados de DM2 en el mundo, según las previsiones de la OMS; y para el año 2030 la diabetes sería la séptima causa de defunción (Organización Mundial de la Salud, 2016).

De ahí, que el control de la diabetes se debe equilibrar los niveles de glucosa presentes en la sangre para mantener la buena salud, reducir y desarrollar complicaciones de esta enfermedad. Las personas con DM2 deben adquirir un estilo de vida con hábitos alimenticios adecuados y sus controles y tratamientos deben ser importantes y constantes en todo momento para así mantener la salud.

Por lo tanto, el estudio del extracto hidroalcohólico del grano del café tostado, evalúa su efecto sobre los niveles de azúcar en sangre, utilizando ratas alvinas de 3 meses de edad. No obstante, su empleo se asocia frecuentemente con afecciones contrarias sobre

la salud. Sin embargo, el consumo de café podría contribuir a la mejora de salud en pacientes diabéticos teniendo una mejor calidad de vida.

La utilización y consumo de este café podría ser un componente principal dentro del tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se conseguirá controlar la glicemia y reducir la enfermedad para mejorar la calidad de vida.

Por tal motivo en este estudio se formuló la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los niveles de glicemia y sus afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman ocasionados por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” durante 15 días?

Teniendo el siguiente objetivo general.

- Determinar los niveles de glicemia y sus afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman sometidas a tratamiento con el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” durante 15 días.

Y los siguientes objetivos específicos.

- Determinar los niveles de glicemia durante 15 días en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman con hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con el extracto hidroalcohólico de granos tostado de *Coffea arabica* L. “café” a la dosis de 150 mg/kg p.c.
- Determinar los niveles de glicemia durante 15 días en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman con hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con glibenclamida” a la dosis de 0,36 mg/kg p.c.
- Comparar los niveles de glicemia en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman sometidas a tratamiento durante 15 días experimentales.

- Determinar las afecciones sobre el aparato digestivo y urinario de *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman, a través de cortes histopatológicos, sometidas a tratamiento con el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café”.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Estudios similares, acerca del café y sus beneficios en la prevención y el control de diabetes mellitus tipo 2, concluyeron que la ingesta de café disminuye de manera significativa los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en lo cual intervienen antioxidantes, ácidos clorogénicos, ácidos polifenoles además de la cafeína, los cuales tienen diversos mecanismos, tanto para la disminución de glicemia en pacientes con DM2 y la disminución de factores de riesgo en pacientes que aún no han desarrollado esta enfermedad (Uhua, 2009).

También se demostró el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de los granos verdes de *Coffea arabica* L. “café” en *Rattus rattus* L. var. albinus con hiperglicemia inducida con aloxano a una dosis de 140 mg/kg p.c., en el año 2013. Realizaron un estudio experimental in vivo con *Rattus rattus* L. var. albinus, en donde concluyeron que el extracto acuoso administrado a dosis de 62 y 93 mg/dL tiene efecto hipoglicemiante, observando una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$), reduciendo hasta en un 71% la hiperglicemia (Carhuajulca y Cueva, 2013).

Acerca del estudio “*El café, la cafeína y su relación con la salud y ciertas patologías*”, demostraron que entre los principales efectos de la cafeína son psicoestimulantes, respiratorios, músculo – esqueléticos y cardiovasculares, junto con modificaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, y mejora la

sensibilidad a la insulina. Los ácidos clorogénicos que contiene el café, y sus derivados constituyen una familia de ésteres formados por ácidos trans cinámicos (cafeico y ferúlico, principalmente) y ácido quínico. Una sola porción de café proporciona entre 20 y 675 mg de ácidos clorogénicos, dependiendo del tipo (variedad, tostado, procesamiento) y la cantidad consumida; se ha comprobado por varios estudios que el ácido clorogénico ayuda a regular la glucemia, se cree que éste actúa reduciendo la liberación de glucosa por el hígado o retrasando la absorción de glucosa en el intestino (Sánchez, 2015).

Además, se menciona que el café es una de los líquidos más tomadas a nivel mundial, debido a sus características organolépticas y por su propiedad de mantener a las personas en estado de alerta. No obstante, su empleo tiene frecuentemente efectos negativos sobre la salud, demostrando potenciales efectos del consumo de café sobre el riesgo de muerte fetal, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer mamario premenopáusico, fracturas osteoporóticas, artritis reumatoidea y aumento de la homocisteína (Gotteland y De Pablo, 2007).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus pertenece al grupo de enfermedades metabólicas diferenciada por el aumento de la glucosa en la sangre (hiperglicemia), producida por la resistencia a la insulina y disminución de secreción de ésta en el páncreas. En el organismo produce modificaciones fisiológicas en diferentes órganos, produciendo patologías en: ojos, riñones, nervios, corazón (Mena, 2000).

2.2.2. Clasificación de la diabetes

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes – ADA, presentó una clasificación que se encuentra vigente hasta la actualidad, la que se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de sujetos que tienen glicemias anormales con elevado riesgo de producir diabetes (considerados con mayor riesgo cardiovascular), (AAD, 2015):

- Diabetes Mellitus tipo 1

Diferenciada por una pérdida de las células beta pancreáticas, ausencia absoluta de insulina, predisposición a la cetoacidosis y urgencia de tratamiento con insulina para sobrevivir (insulinodependientes) (AAD, 2015).

Se diferencian dos sub-grupos:

- a) Diabetes autoinmune: que tiene marcadores positivos en un 85 – 95% de los casos presentados, anticuerpos antiisletos (ICAs), antiGADs (decarboxilasa del ac. Glutámico); y anti tirosina fosfatasas IA2 e IA2 β.8, esta forma también se asocia a componentes genéticos de antígenos leucocitario humano (HLA). (AAD, 2015).
- b) Diabetes idiopática: con igual conducta metabólica, pero sin agrupación de marcadores de autoinmunidad ni de HLA (Mena, 2000).

- Diabetes Mellitus tipo 2

Distinguida por insulino – resistencia y deficiencia (no absoluta) de insulina. Es un grupo diverso de individuos, la mayoría son obesos y/o con

distribución de lípidos (grasa) preferentemente abdominal, con fuerte tendencia genética no bien aclarada (multigénica). Con niveles de insulina plasmática normal o alta, sin predisposición a la acidosis, indican a tener dieta e hipoglicemiantes orales, no obstante, muchos con el pasar del tiempo requieren de insulina para su control, pero ella no es necesaria para salvar la vida (insulino-requ岸entes) (Mena, 2000).

2.2.3. Otros tipos específicos de diabetes

Pertenece a pacientes con deterioros genéticos en la función de la célula beta llamadas MODY (maturity onset diabetes of the young); otros con fallas genéticas de la acción de la insulina; otros con enfermedades pancreáticas (pancreatectomía, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, tumores del páncreas, hemocromatosis); endocrinopatías (Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma) (Mena, 2000).

También algunos medicamentos o tóxicos pueden originar diabetes secundaria, tales como: corticoides, ácido nicotínico, lasparagina, interferón alfa, pentamidina; agentes infecciosos, como: rubeola congénita, coxsackie B, citomegalovirus, parotiditis; y algunas enfermedades como: síndromes de down, klinefelter, young, enfermedad de stiff-man y lipoatrofias. En estos casos se precisa de una diabetes secundaria, en tanto que los tipos 1 y 2 son clasificados como primarios (Mena, 2000).

- Diabetes gestacional

Se caracteriza por el aumento de glucosa sanguínea, presentándose en el curso de la gestación. Se relaciona con elevado riesgo en el embarazo y parto, y de mostrar diabetes clínica. La diabetes gestacional puede

disminuir y desaparecer al terminar la gestación o inclusive permanecer como intolerante a la glucosa llamada diabetes clínica intolerante a la glucosa, y/o glicemia de ayuno alterada (Mena, 2000).

2.2.4. Patogenia de la Diabetes

El síndrome diabético, con patologías comunes (hiperglicemia y sus secuelas) es diverso en su patogenia. Habiendo diferencias dentro de sus clasificaciones primarias del tipo 1 y 2 en cuanto a componentes hereditarios y medioambientales que producen el trastorno metabólico (Riobó, 2008).

- Etiopatogenia de la Diabetes tipo 1

Se ha estudiado con mayor prevalencia de este perfil clínicamente en pacientes que demuestran algunos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen) que se ubica en el cromosoma 6 y que intervienen en la respuesta inmune (Mrozikiewicz *et al.*, 1994).

La relación de la Diabetes Mellitus tipo 1 con antígenos HLA DR3, DR 4, DQA Arg 50 y DBQ No Asp 57, estaría manifestando una alta susceptibilidad a presentar la patología. Para que esto se presente se necesita de otros componente medioambientales y ciertos patógenos, como: virus, tóxicos u otros inmunogénicos. Esto nos conlleva a tener una explicación del por qué solamente el 50% de los gemelos idénticos son semejantes en la presentación de este tipo de diabetes (Mena, 2000).

Los pacientes con susceptibilidad, ante las condiciones medio ambientales, demuestran en sus células beta del páncreas un antígeno del tipo II de histocompatibilidad diferentes, que no son conocidos por el sistema de inmunocompetencia del enfermo, iniciándose como un transcurso de autoinmunoagresión, de velocidad distinta, que conlleva en meses o años a una disminución fuerte de la masa de células beta pancreáticas y a la presentación de esta patología (Uhua, 2009).

Actualmente, se puede descubrir esta presentación en su periodo pre-clínica (es decir, prediabetes) a través de la localización de anticuerpos antiislotos (ICA) y antiGAD, los cuales, en concentraciones altas y constantes, junto a un desperfecto de la respuesta de la fase rápida de secreción de insulina admiten pronosticar la aparición de esta patología (Mena, 2000).

Si bien la patología de la autoinmunoagresión es creciente y concluye con la pérdida casi total de las células β del páncreas, la enfermedad puede manifestarse antes que esto suceda, al relacionarse a una realidad de estrés que prohíbe en forma transitoria la capacidad secretora de insulina de las células residuales (Riobó, 2008).

Durante la etapa de la presentación de la enfermedad puede haber una reparación parcial de células beta, responsables de la secreción de la insulina, que puede durar meses, para luego presentar un progreso irreversible con insulinopenia que se puede manifestar por niveles muy bajos de péptidos C (< 1 ng/mL). Por lo tanto, los enfermos dependerán de la administración exógena de insulina para conservar la calidad de vida y no dejar presentar la cetoacidosis (OMS, 2014).

- Etiopatogenia de la Diabetes Tipo 2

Si bien, se ha reconocido errores genéticos puntuales que explican la etiopatogenia de algunos pacientes, en la gran mayoría se desconoce el defecto, siendo lo más probable que exista alteraciones genéticas múltiples (poligénicas). El primer evento en la secuencia que conduce a esta Diabetes es una resistencia insulínica que lleva a un incremento de la síntesis y secreción insulínica, e hiperinsulinismo compensatorio, capaz de mantener la homeostasia metabólica por años. Una vez que se quiebra el equilibrio entre resistencia insulínica y secreción, se inicia la expresión bioquímica (intolerancia a la glucosa) y posteriormente la diabetes clínica. Los individuos con intolerancia a la glucosa y los diabéticos de corta evolución son hiperinsulinémicos y esta enfermedad es un componente frecuente en el llamado Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome Metabólico (Uhua, 2009).

Otros componentes de este cuadro y relacionados con la insulina-resistencia y/o hiperinsulinemia son hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad tóraco-abdominal (visceral), gota, aumento de factores protrombóticos, defectos de la fibrinólisis y aterosclerosis. Por ello, estos pacientes tienen aumentado su riesgo cardiovascular. La obesidad y el sedentarismo son factores que acentúan la insulina-resistencia. La obesidad predominantemente visceral, a través de una mayor secreción de ácidos grasos libres y de adipocitoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1 y 6) y disminución de adiponectina, induce resistencia insulínica. Si coexiste con una resistencia genética, produce una mayor

exigencia al páncreas y explica la mayor precocidad en la aparición de DM tipo 2 que se observa incluso en niños. Para que se inicie la enfermedad que tiene un carácter irreversible en la mayoría de los casos, debe asociarse a la insulina – resistencia un defecto en las células beta. Se han postulado varias hipótesis: agotamiento de la capacidad de secreción de insulina en función del tiempo, coexistencia de un defecto genético que interfiere con la síntesis y secreción de insulina, interferencia de la secreción de insulina por efecto de fármacos e incluso por el incremento relativo de los niveles de glucosa y ácidos grasos en la sangre (glucolipototoxicidad) (OMS, 2016).

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva en que a medida que transcurren los años su control metabólico de va empeorando producto de la resistencia a la insulina y a mayor deterioro de su secreción (Mena, 2000).

2.2.5. Etiología de la Diabetes

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune, esto quiere decir que el fallo original está en nuestro sistema inmunitario, cuya función principal es defendernos de lo extraño, y que en estas enfermedades reconoce erróneamente como ajeno un tejido propio y lo destruye (Mena, 2000).

En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 son atacadas y destruidas las células productoras de insulina: las células beta del páncreas. Al carecer de insulina no se puede realizar correctamente el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas (Mena, 2000).

El desencadenamiento de este ataque autoinmune se produce por una combinación de factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales,

los virus parecen los candidatos más probables. Los factores hereditarios parecen tener un papel importante, pero el problema, prácticamente, nunca se adquiere directamente por herencia (Mena, 2000).

Es bien conocida la mayor frecuencia de diabetes tipo 2 en personas con antecedentes familiares de diabetes, aunque suele acompañarse de factores ambientales relacionados, en este caso fundamentalmente con los hábitos de vida: sedentarismo y alimentación inadecuada. El 80 % de las personas con diabetes tipo 2 son obesas (OMS, 2016).

En la diabetes Tipo 2, las células del páncreas todavía producen insulina, pero pueden haber perdido su capacidad de reponer el suministro de insulina rápidamente, cuando es necesario (Uhua, 2009).

Si el número de receptores de insulina en la superficie de las células es demasiado pequeño o si no funcionan debidamente, el azúcar de la sangre no puede entrar libremente en las células. Esta situación es llamada resistencia a la insulina o insensibilidad a la insulina (Uhua, 2009).

Cuando el azúcar entra en una célula, es conducido al lugar en el que es necesario, por un sistema de transportadores. Un defecto en este sistema es otra posible causa de resistencia a la insulina (Uhua, 2009).

2.3. Aloxano

Es un compuesto orgánico, cuya fórmula es $OC(NH)CO-C(OH)$. Está clasificado como un derivado de la pirimidina. Al aloxano, también se le conoce como derivado anhidro, siendo un derivado dimérico, con diversas actividades biológicas (Holmgren y Wenner, 2017).

2.3.1. Efectos biológicos

El aloxano es un análogo de glucosa, que destruye selectivamente las células productoras de insulina en el páncreas (células beta) cuando se administra a roedores y muchas otras especies animales. Esto provoca una diabetes mellitus insulino-dependiente (llamada “diabetes aloxano”) en estos animales, con características similares a la diabetes tipo 1 en seres humanos. El aloxano es selectivamente tóxico para las células beta pancreáticas productoras de insulina, acumulándose preferentemente en las células beta a través de la captación del transportador de glucosa GLUT2. Este aloxano, en presencia de tioles intracelulares, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) en una reacción cíclica con su producto reductor, ácido dialúrico. La acción tóxica de las células beta del aloxano es iniciada por los radicales libres formados en esta reacción redox. Se ha investigado que el aloxano no causa diabetes en los seres humanos. Otros encontraron una diferencia significativa en los niveles plasmáticos de aloxano en niños con y sin diabetes Tipo 1 (Mrozikiewicz *et al.*, 1994).

2.3.2. Impacto sobre las células beta del páncreas

Debido a que elimina selectivamente las células beta productoras de insulina que se encuentran en el páncreas, el aloxano se utiliza para inducir la diabetes en animales de laboratorio, como ratas y ratones, debido a la captación selectiva del compuesto y por su similitud estructural con la glucosa, así como el mecanismo de absorción altamente eficiente de las células beta (GLUT2). Además, el aloxano tiene una alta afinidad por los compuestos celulares que contienen grupos sulfhidrilos (SH) y, como resultado, reduce el contenido de glutatión.

También, inhibe la glucoquinasa, una proteína que contiene SH esencial para la secreción de insulina inducida por la glucosa (Mrozikiewicz *et al.*, 1994).

2.3.3. Mecanismo de acción del aloxano

La acción citotóxica del aloxano está mediada por especies reactivas de oxígeno. El aloxano y el producto de su reducción, ácido dialúrico, establecen un ciclo redox con la formación de radicales superóxidos. Estos radicales sufren dismutación al peróxido de hidrógeno, formándose radicales hidroxilos altamente reactivo mediante la reacción de Fenton. La acción de las especies reactivas de oxígeno aumenta masivamente la concentración de calcio citosólico, causando una rápida destrucción de las células B del páncreas (Szkudelski, 2001).

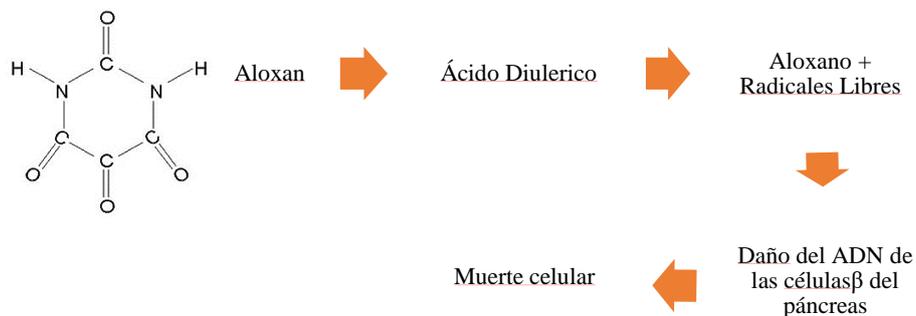


Figura 1. Mecanismo de acción del aloxano.
Fuente: (Holmgren and Wenner, 2017)

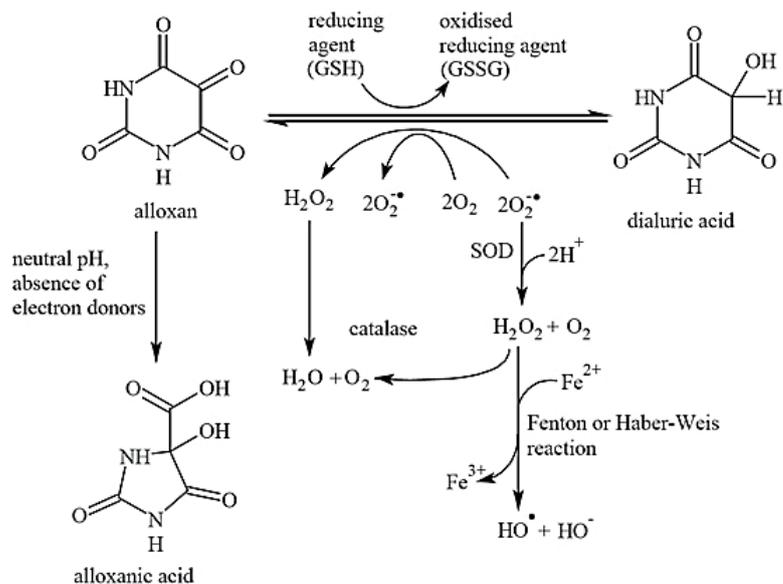


Figura 2. Acción del aloxano.
Fuente: (Holmgren and Wenner, 2017)

2.3.4. Dosis utilizadas en experimentación

Algunos estudios han demostrado que el aloxano no es tóxico para las células beta humanas, incluso en dosis muy altas, probablemente debido a los diferentes mecanismos de absorción de glucosa en humanos y roedores. Sin embargo, es tóxico para el hígado y los riñones en dosis altas (Mrozikiewicz *et al.*, 1994).

El rango de dosis de aloxano para inducir a la hiperglicemia es de 70 a 150 mg/peso corporal, menos de 70 mg/kg, se ha demostrado el no aumento de glucosa sanguínea; y más de 140 mg/kg, se ha demostrados coma diabético, con necrosis pancreática (Rees y Alcolado, 2005).

2.4. *Coffea arabica* L. “Café”

Etimológicamente, café procede de la palabra árabe quahwah (Anna, 2010). Es un arbusto perteneciente a la familia de las rubiáceas, originario de Etiopía; es una especie importante de ese país con mayor antigüedad en agricultura, cultivada para producir café, y obtenida a partir de las semillas tostadas, datándose su uso a fines del primer milenio en la península arábiga (ANC, 2014). Llega a los 12 metros de altura en estado silvestre, con hojas ovales u oblongas de color verde oscuro. Las inflorescencias son axilares. Produce una baya de color rojo brillante, que contiene dos semillas. Su cultivo tiene gran importancia económica en África y América. Costa Rica, Brasil, Vietnam y Colombia son los principales productores mundiales de café. En el mercado mundial de consumo de café, destacan los Estados Unidos, seguidos de Alemania, y por número de habitantes, Finlandia es el país que consume más café (ANC, 2014).

2.4.1. Taxonomía

- Clase : Equisetopsida
- Subclase : Magnoliidae
- Superorden : Asteranae
- Orden : Gentianales
- Familia : Rubiaceae
- Género : Coffea

2.4.2. Composición de *Coffea arabica* L.

El grano de café está constituido por agua, carbohidratos, lípidos, compuestos nitrogenados, ácidos y minerales. Dentro de los ácidos, tenemos a los ácidos clorogénicos (CGA, del inglés chlorogenic acids), considerados los más abundante. Estos ácidos comprenden varios ácidos, llamados ácidos hidroxicinámicos, que son: cafeico, ferúlico, cumárico, y sinápico; todos estos son esterificados con el ácido quínico (Marín y Puerta, 2008). En la figura 3, se describe la ruta biosintética de la fenilalanina, a partir de la Eritrosa 3 – P y PEP (Fosfoenolpiruvato), que luego, gracias a la enzima 3 – Deoxy – D – arabinoheptulose 7 – phosphate (DAHP) synthase, reacciona metabólicamente para la vía del shikimato (Rocha, 2012).

Los CGA se encuentran en las paredes celulares, esterificados a los polisacáridos; se biosintetizan a partir de la fenilalanina, de la ruta del ácido shikímico; son precursores de la lignina, influyen en la textura y la plasticidad de las plantas, cumplen funciones similares al ácido indolacético, de protección de las plantas contra los microorganismos, la luz ultravioleta, el daño por herbívoros y los daños físicos (Del Río *et al.*, 2010).

En el siglo XIX, se investigaron y aislaron los ácidos clorogénicos. Se le denominó clorogénico por el pigmento verde formado por la reacción entre el ácido cafeico más el cloruro férrico, y también por el color de los precipitados de estos ácidos clorogénicos que tiene el café, formados en varias reacciones de oxidación. A finales de los años 60 se han investigado sobre estos ácidos, en las cuales se ha destacado su función y contenido en diferentes vegetales. Muchas controversias mencionan a cerca de las consecuencias que tiene el café en la salud humana. Sin embargo, en algunas publicaciones se les atribuye

efectos antioxidantes y anticancerígenos; estos estudios se han efectuado in vitro y en animales, demostrando que no existen evidencias in vivo, y ningún efecto contrario en los humanos (Marín y Puerta, 2008).

Los ácidos clorogénicos se encuentran en los granos de café como mono y di-ésteres. En total, conforman más de 40 ácidos, en grupos de isómeros con sustituciones en las posiciones. De todos los ácidos clorogénicos, sólo el ácido clorogénico 5 – cafeoil – quínico (5 – CQA), llamado ácido clorogénico propiamente dicho, tiene mayores propiedades farmacológicas, con efectos biológicos, por tener una acción antioxidante, antiinflamatoria antinociceptivos, hepatoprotector, inhibir compuestos mutagénicos e inhibir la glucosa-6-fosfatasa. Este mecanismo, sin embargo, depende de la biodisponibilidad de ácido clorogénico y sus isómeros, es decir, produce hidrólisis de la glucosa-6-fosfato (Glc – 6 – P) del paso de glucógeno a gluconeogénesis, cuyo sitio activo se encuentra en el lumen del retículo endoplásmico (ER), esta hidrólisis de Glc-6-P parece implicar a una translocasa Glc – 6 – P (Glc – 6 – PT), que transporta Glc – 6 – P a través de la ER, y una Subunidad catalítica, localizada en el lado luminal de la ER. Por lo tanto, se requieren proteínas transportadoras para transferir Glc – 6 – P en este compartimiento y expulsar glucosa y fosfato; lo que forzaría a que los lípidos se tendrían que utilizar como energía para compensar la disminución y liberación de glucosa de la glucogenólisis. La Glc – 6 – P en el hígado es un multicomponente que cataliza el paso final de la glucosa hepática. En ratas, se demostró que el 5 – CQA es absorbido en el estómago en su forma intacta y como caffeic y ferúlicos en el intestino delgado. El CQA y diCQA son diferencialmente absorbidos y metabolizados a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (Vitrac *et al.*, 2010).

Por tales razones, a nivel mundial el café se está utilizando para bajar de peso, prevenir afecciones cardiovasculares, y primordialmente para reducir el riesgo relativo de la DM2; ya que al inhibir la glucosa – 6 – fosfatasa limita la liberación de la glucosa a la circulación en el torrente sanguíneo. El ácido clorogénico es el más potente para la reducción del peso corporal y la regulación del metabolismo de lípidos que el ácido cafeico, inhibiendo la actividad en forma característica del ácido graso sintetasa, 3 – hidroxil – 3 – metilglutaril CoA reductasa y acil – CoA colesterol (Rocha, 2012).

Estructuralmente, el ácido clorogénico es el éster formado entre el ácido cafeico y la posición 3 – hidroxilo del ácido L – quínico. Los isómeros de ácido clorogénico incluyen el éster de cafeóilo en otros sitios hidroxilo en el anillo de ácido quínico: Ácido 4 – O – cafeoylquínico (ácido criptoclorógeno o 4 – CQA) y ácido 5 – O – cafeoylquínico (5 – CQA) (Clifford, 2017).

El CGA es más abundante en los granos de café verde, el 5 – CQA, representa el 76% - 84% del CGA total, o aproximadamente 10g/100 g de granos de café. Además de la 5 – CQA, los granos de café verde también contienen 3 y 4 – CGA, ácidos dicaffeoylquínico (3,4, 3,5 y 4,5 diCQA), ácidos feruloylquínicos (3 -, 4 – y 5 – FQA), y ácidos p – cotometilquínicos (3 – p -, 4 – p, y 5 – P – QQA) (Liang y Kitts, 2015). Las mayores diferencias se han encontrado entre las especies silvestres de África, con promedios de CGA del 1,4% al 14,4% (suma de los tres isómeros de CQA, tres isómeros de di-CQA y 5-FQA). El CGA en los granos de café tostado disminuyen en un 50% (Maldonado *et al.*, 2010).

En cuanto al estado de desarrollo del fruto de café, se ha reportado un mayor contenido de los di – CQA en los frutos inmaduros que en los maduros,

así como diversas tendencias entre el contenido de los CGA según la maduración del fruto. También se ha publicado que el contenido de CGA disminuye en los granos de café según varía el deterioro del color de verde a amarillo, marrón y a negro (Del Río *et al.*, 2010).

- **Compuestos Fenólicos de *Coffea arabica* L.**

Los compuestos fenólicos del café contienen un anillo aromático con 1 ó más grupos hidroxilos; tales como: los fenilpropanoides, quienes tienen una estructura básica de fenoles con más de una cadena tricarbonada en su grupo lateral (Naranjo *et al.*, 2011).

Las propiedades de los compuestos fenólicos de las plantas generalmente son antioxidantes, ejerciendo acciones quelantes y modulando la acción de algunos sistemas enzimáticos, por lo que actúan dentro de la dieta como materiales que promueven salud ante causas químicas y físicas estresantes para el cuerpo. Algunas sustancias líquidas consumidas habitualmente en el desayuno, son ricas en compuestos fenólicos; por ejemplo: el café contiene entre 200 – 500 mg por taza; el té, entre 150 – 200 mg por taza; y el vino tinto, entre 200 – 800 mg por vaso (Naranjo *et al.*, 2011).

El café al someterse a altas temperaturas como el tostarse afecta fuertemente su composición a los fenoles debido a una reacción química llamada: reacción de Maillard, lo cual le otorga un atractivo sabor y aroma, originando pigmentos llamados melanoidinas, dándole al café tostado su color y olor particular. El ácido clorogénico es el mayor contenido fenólico del café, se ha demostrado que cada taza contiene de 15 a 325 mg, con promedio de 200 mg por taza para el café de norte américa; de igual forma,

se ha estimado que el consumo diario de personas consumidoras a él se estima entre 0,5 a 1 gramo (Naranjo *et al.*, 2011).

El conocer de la biodisponibilidad y saber los niveles en sangre y en tejido de los compuestos fenólicos recubre mucha importancia en estudios de líneas genéticas y celulares como modelos a animales y humanos; se aclara que en este momento hay escasa información acerca de la cinética de la mayoría de los compuestos fenólicos presentes en el café, sin embargo se ha demostrado que el ácido cafeico tiene su absorción en el intestino delgado, y con mayor parte del ácido clorogénico (alrededor de dos tercios) llegando al colon, en donde se produce un hidrolizado por las enzimas esterasas de la flora propia del colon. (Naranjo *et al.*, 2011).

- **Farmacocinética del ácido clorogénico**

La absorción del ácido clorogénico se da principalmente en el intestino delgado, un tercio del total ingerido; los otros dos tercios se dirigen al colon para su metabolismo. La excreción, se realiza principalmente por orina. Se ha investigado que el ácido clorogénico durante el metabolismo, lo realiza los microorganismos del colon, produciendo ácido hipúrico; que, al ser hidrolizado este ácido, forma ácido cafeico y ácido quínico. Luego, el ácido cafeico es deshidroxilado por las bacterias del colon, se absorbe y se oxida en gran medida en ácido benzoico (este ácido se conjuga con glicina, excretándose por la orina en forma de ácido hipúrico). La fracción del ácido quínico es deshidroxilado en ácido ciclohexano carboxílico, y aromatizados en ácido benzoico por la microflora del colon. (Rocha, 2012).

- **Dosis efectivas hipoglicemiante del ácido clorogénico**

El Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) demostró que en 48 ratas Wistar con hiperglicemia inducida con estreptozotocina (65 mg/kg peso) y nicotinamida (250 mg/kg de peso) pudo ser controlados con compuestos bioactivos del café (ácido clorogénico y cafeína) en dosis correspondiente: cafeína (5 mg/kg peso/día) y ácido clorogénico (CGA) (1,5 y 10 mg/kg peso/día), durante 42 días, la dosis de compuesto se suministró diluida en 1 ml de agua mediante una sonda nasofaríngea. Concentraciones de CGA de 10 mg/kg peso y cafeína 5 mg/kg de peso tendieron a mejorar la tolerancia a la glucosa en ratas. Tras la inducción de la enfermedad, todos los tratamientos redujeron significativamente los niveles de insulina plasmática de las ratas diabéticas (Fernández *et al.*, 2014).

A una dosis 200 mg/kg de peso corporal, del extracto etanólico de *Coffea arabica* L. “Café”, por vía oral, durante un período de 40 días, las ratas demostraron una reducción significativa de niveles de glucosa en la sangre. Se demostró, que el extracto de etanol de semilla de *Coffea arabica* L. “Café”, presentaba efecto antidiabético y antidislipidémico (Bisht y Sisodia, 2011).

El ácido clorogénico (CGA) a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal ejerce un potencial antidiabético. Se analizaron los efectos de CGA sobre la producción de glucosa hepática, los niveles de glucosa en sangre y la glucosa tolerancia. Se encontró que CGA promovió una en el pico de glucosa plasmática en la glucosa oral, prueba de tolerancia, muy probablemente atenuando la glucosa intestinal. Esta absorción indica un

posible papel de la CGA como el agente reductor del índice de glucosa, cabe resaltarlo como un compuesto de interés por reducir el riesgo de desarrollar DM2 (Meng *et al.*, 2013).

2.4.3. Diabetes y *Coffea arabica* L.

Hay cada vez más pruebas de que el consumo de café puede reducir considerablemente el peligro de contraer la diabetes tipo 2, que es la forma más común de la diabetes y la que más contribuye al aumento epidémico de esa enfermedad en todo el mundo (Sánchez, 2015).

El número de personas afectadas por esa enfermedad hace que esas conclusiones sean importantes y susciten interés. Se calcula que en el 2000 contrajeron esa enfermedad 150 millones de personas aproximadamente, y es probable que en 2025 esa cantidad se haya duplicado. En Europa la cantidad de personas afectadas, que fue de 16 millones aproximadamente en 1994, aumentará a 24 millones en 2010, y en los centros de control y prevención de esa enfermedad en los Estados Unidos se calcula que más de 18 millones de estadounidenses tienen diabetes, y que la diabetes tipo 2 supone más del 90% de ese total (OMS, 2016).

Aunque se sabe que el café reduce la sensibilidad a la insulina, se sabe también que otros componentes del café, tales como los ácidos clorogénicos y el magnesio, pueden tener efectos beneficiosos para la salud. En un estudio reciente que se hizo en los Países Bajos se descubrió que había un 50% menos de probabilidad de contraer diabetes entre los hombres que consumían siete tazas de café al día que entre los que consumían dos tazas al día. En un estudio a largo plazo que se hizo en los Estados Unidos, en el que se abarcó un

período de 12 a 18 años, se descubrió que, en comparación con los que no consumían café, en los hombres que consumían más de seis tazas de café cafeinado al día el peligro de contraer diabetes tipo 2 se reducía a la mitad aproximadamente, y en las mujeres ese peligro se reducía un 30% aproximadamente. Se descubrieron esos efectos también entre los que consumían café descafeinado, aunque a un nivel más modesto, puesto que en ese caso la reducción del peligro era del 25% en los varones y del 15% en las mujeres. Se cree que los ácidos clorogénicos inhiben una de las enzimas que intervienen en la formación de glucosa en el intestino delgado, y uno de los métodos que se usan habitualmente para controlar el nivel elevado de glucosa en la sangre o hiperglicemia consiste en inhibir esa enzima (Rocha, 2012).

2.4.4. *Coffea arabica* L en el Perú

El café se desarrolla con relativa facilidad desde los 600 hasta los 1800 metros sobre el nivel del mar en casi todas las regiones geográficas del Perú. Sin embargo, el 75% de los cafetales está sobre los 1,000 msnm (OMS, 2016; Chacón, 2014). La diversidad de combinaciones de climas, suelos, precipitación y luz solar constituye un escenario propicio para el cultivo del café. Los cafés del Perú son *Coffea arabica* con distintos perfiles de sabor, aroma y acidez. Las variedades que se cultivan son: Typica (70%), Caturra (20%) y otras (10%), el 90% del café peruano crece bajo sombra, principalmente de leguminosas, a una densidad promedio de 2,000 plantas por hectárea (OMS, 2016; Chacón, 2014).

Actualmente en el Perú, algunos agricultores se han especializado en la producción del café, trabajando con café orgánico y otros cafés especiales,

definidos por su composición y características propias, como de su calidad de taza, grado de acidez, aroma y sabor balanceado, que se acostumbra muy bien a los microclimas, la temperatura y la altura (1400 – 1800 msnm) (OMS, 2016; Chacón, 2014).

- **Zonas de producción:** la producción del café en el Perú se da en 210 distritos agrarios ubicados en 47 provincias de 10 departamentos. La superficie cultivada con café ocupa aproximadamente 230,000 hectáreas distribuidas en tres zonas del país, siendo la región más conveniente para obtener los mejores beneficios con mayor calidad ubicada en el extremo centro oriental de la Cordillera de los Andes, en la zona de la selva, con condiciones óptimas de una ecología tropical (Chacón, 2014).

La zona norte del Perú constituye de 98 mil hectáreas cafetaleras que representan el 43% del área total cultivada y está conformada por las regiones de Piura, Cajamarca, Amazonas y San Martín. La zona central del país, abarca aproximadamente 79 mil hectáreas, es decir un 34% de producción del café, conformándolo las regiones de Junín, Pasco y Huánuco (Chacón, 2014).

En la zona sur, aproximadamente 53 mil hectáreas representan el 23% del área total, está integrada por las regiones de Apurímac, Ayacucho, Cusco y Puno. Y el 85% de los productores tienen cultivadas entre 0.5 y 5 hectáreas. Se ha considerado que el Perú posee 4 regiones cafetaleras, cada región está desarrollada por diferentes zonas cafetaleras (Chacón, 2014).

2.4.5. *Coffea arabica* L en el Departamento de Cajamarca

El café, es una de las sustancias líquidas de consumo más conocidas en el mundo, además por ser una de las más antiguas. La Región Cajamarca posee condiciones favorables para la producción de cafés especiales, debido a la diversidad de pisos ecológicos y geográficos con climas apropiados para el cultivo del café (Chacón, 2014; Gobierno Regional de Cajamarca, 2008). Se cultiva principalmente en las provincias de: Jaén, San Ignacio, San Miguel, Chota, Cutervo, Hualgayoc y Santa Cruz, siendo las provincias de mayor producción Jaén y San Ignacio, con un grano de café muy calificado por su aroma y sabor (Chacón, 2014).

Con respecto a su estacionalidad, está determinada por la campaña cafetalera que dura 12 meses con 4 fases definidas, demostrándose que su fitología de la planta en cada etapa es diferente, determinándose las labores culturales que se realizan (Gobierno Regional de Cajamarca, 2008).

2.5. Glibenclamida

La glibenclamida es una sulfonilurea activa de segunda generación (por vía oral que disminuye las concentraciones de glucosa plasmática estimulando la liberación de insulina preformada por el páncreas).

2.5.1. Química

Químicamente son arilsulfonilureas substituidas, difieren por el substituyente en la posición para del ciclo bencénico y en un residuo nitrogenado de la fracción urea (Contreras *et al.*, 2002).

Las sulfonilureas se dividen en tres generaciones (Contreras *et al.*, 2002):

- Primera generación: clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, tolbutamida.
- Segunda generación: glipizida, gliburida, glibenclamida, gliclazida, glimepiride.

2.5.2. Farmacocinética

Su absorción es en el tracto gastrointestinal, y puede interferirse por la presencia de hiperglicemia, por lo que son más efectivas cuando se administran media hora antes de la comida. Llega al plasma de 90 a 99% uniéndose a la albúmina (88 – 99%). Su distribución es alrededor de 0,2 L/Kg. Se metaboliza en el hígado, donde se forman metabolitos con cierta actividad hipoglucemiante; y se elimina en la orina. La vida media es entre 10 a 15 horas. Si la glibenclamida es administrada continuamente, permaneciendo los valores plasmáticos elevados puede conllevar a una desensibilización de la célula beta pancreática teniendo como consecuencia una disminución temporal de la secreción de insulina (Rodríguez, 2015; MINSA, 2010; Contreras *et al.*, 2002).

2.5.3. Mecanismo de acción

El efecto de la glibenclamida actúa aumentando la secreción de la insulina por la presencia de las células beta funcionales en los islotes de Langerhans, esta acción depende de su unión a una porción receptora del complejo que regula la entrada de potasio dependiente de ATP (Adenosín trifosfato) en la membrana de las células pancreáticas beta; el complejo fármaco-receptor inhibe la entrada de potasio provocando la despolarización de la membrana celular y favoreciendo la entrada de calcio a la célula y la liberación de insulina (Rodríguez, 2015; MINSA, 2010).

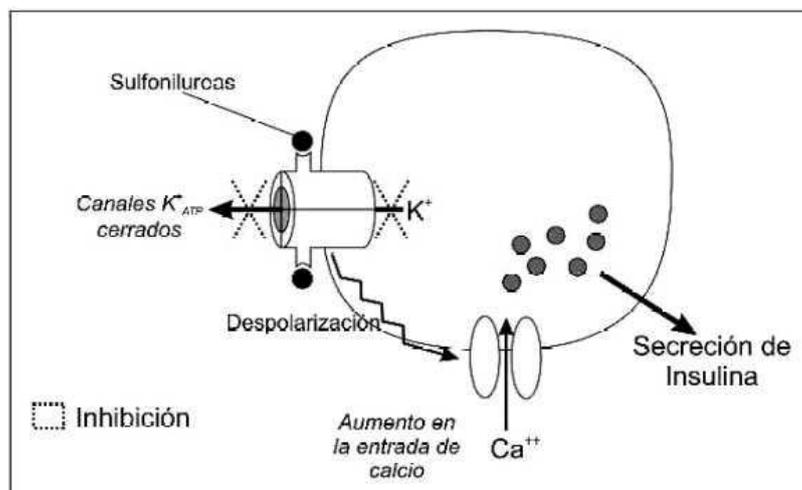


Figura 5. Mecanismo de acción de las sulfonilureas.
Fuente: (Contreras *et al.*, 2002)

2.5.4. Indicaciones y contraindicaciones

Las sulfonilureas están indicadas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, para pacientes con peso normal y sobrepeso; además se tiene que comprobar su función pancreática con el péptido C conservado. También está indicado en pacientes con dieta y ejercicio físico, sin tratamiento previo de insulina o con dosificación diaria inferior a 30 unidades; y presencia de glicemia basal < 250 mg/dL (Pallardo, 2008).

Está contraindicado en diabetes mellitus tipo 1, DM2 gestacional, diabetes pancreopriva y la diabetes tipo LADA (latent autoimmunity diabetes adulthood), cirugías mayores, infecciones graves, estrés, traumatismos, hepatopatía, nefropatía, desnutrición e hipersensibilidad a la glibenclamida (Pallardo, 2008).

2.6. Morfofisiología del aparato digestivo y urinario de *Rattus norvegicus* var. albinus, cepa Holtzman

2.6.1. Aparato digestivo

2.6.1.1. Estómago

El estómago presenta 4 partes: cardias (zona de unión con el esófago); fundus (región dilatada, especie de bóveda que sobresale por encima del cardias); cuerpo (región extensa del estómago); y antro pilórico (región más pequeña del estómago, termina en forma de embudo y se estrecha para unirse al intestino para formar el píloro). De acuerdo a la histología de la mucosa gástrica se diferencian solamente tres zonas: cardias, fúndica (fundus y cuerpo), y la región pilórica (antro pilórico y píloro) (Megías *et al.*, 2019).

El estómago está formado por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa (Megías *et al.*, 2019):

- Mucosa. Formada por epitelio simple de células cilíndricas altas que forma pliegues muy compactados. En las zonas más profundas de esos pliegues se forman las fositas gástricas o foveolas (cavidades en las que desembocan las glándulas gástricas).
 - Foveolas. Son tubulares simples o ramificadas. Su epitelio está formado por células de revestimiento secretoras de moco que lubrican la superficie de la mucosa, y la protegen de posibles lesiones. Las foveolas se forman de la invaginación del epitelio estratificado plano del esófago al prismático simple, en el fondo desembocan glándulas mucosas de morfología túbulo alveolar similar a las que se encuentran en el esófago.

En la rata, las células mucosas de estómago se encuentran pocas células entero endócrinas secretoras de gastrina (hormona que interviene en la motilidad del estómago y en la activación de células secretoras).

- La región fúndica (fundus y cuerpo), se encuentran foveolas de profundidad moderada, llegando incluso hasta la muscular de la mucosa. En el fondo desembocan 7 glándulas gástricas, de forma tubular, recta y alargada, la parte más alta de la glándula toma el nombre de cuello o istmo y en esta parte del estómago una glándula gástrica presenta cinco tipos celulares en su epitelio (aunque el número varía según las subdivisiones que se hagan en cada grupo).
- Células mucosas del cuello, producen un moco sulfatado líquido distinto del que secretan las células mucosas situadas más superficialmente en los pliegues, estas se concentran en la región del cuello de la glándula fúndica.
- Células madre, se encuentran en la parte superior del cuello, responsables de la renovación del epitelio de las células superficiales de revestimiento como de todos los tipos celulares de la glándula. Las células parietales producen el ácido clorhídrico, estas células son voluminosas con citoplasma eosinófilo de forma triangular y a veces presentan dos núcleos. Se sitúan principalmente en la parte del cuello y en parte más profunda de la glándula.
- Células principales, se localizan en la parte inferior de la glándula, son más pequeñas con citoplasma basófilo, secretan pepsina, que se sintetiza en forma de pepsinógeno inactivo. Esta secreción es

estimulada por la gastrina, la histamina y la acetilcolina, sin embargo, son inhibidas por la somatostatina.

- Células endocrinas, se distribuyen por toda la mucosa gástrica, sintetizan diversas hormonas y neurotransmisores.
 - Región pilórica, se caracteriza por la presencia de profundas foveolas y glándulas tubulosas ramificadas y enrolladas, células glandulares (producen moco), células parietales secretoras de pepsinas y células endocrinas secretoras de gastrina.
 - El epitelio del estómago descansa sobre una lámina basal bajo la cual se extiende la lámina propia de la mucosa, esta capa está formada por tejido conjuntivo laxo rico en tejido linfóide difuso, es delgada, contiene fibras de colágeno y reticulares.
- Submucosa está formada por tejido conectivo laxo con numerosos linfocitos y células plasmáticas. Contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos.
 - Muscular, formado por músculo liso, se encuentra debajo de la submucosa que contiene tres capas, una con fibras musculares orientadas de forma circular y otra de forma longitudinal. A veces aparece una tercera orientada de forma oblicua. Estas 3 capas son: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal. Entre las capas longitudinal y circular se encuentran numerosas fibras nerviosas que forman el denominado plexo de Auerbach, las cuales coordinan las contracciones estomacales para digerir la comida.
 - Serosa, similar a la de otras partes del tubo digestivo, y continúa con el peritoneo de la cavidad abdominal y visceral.

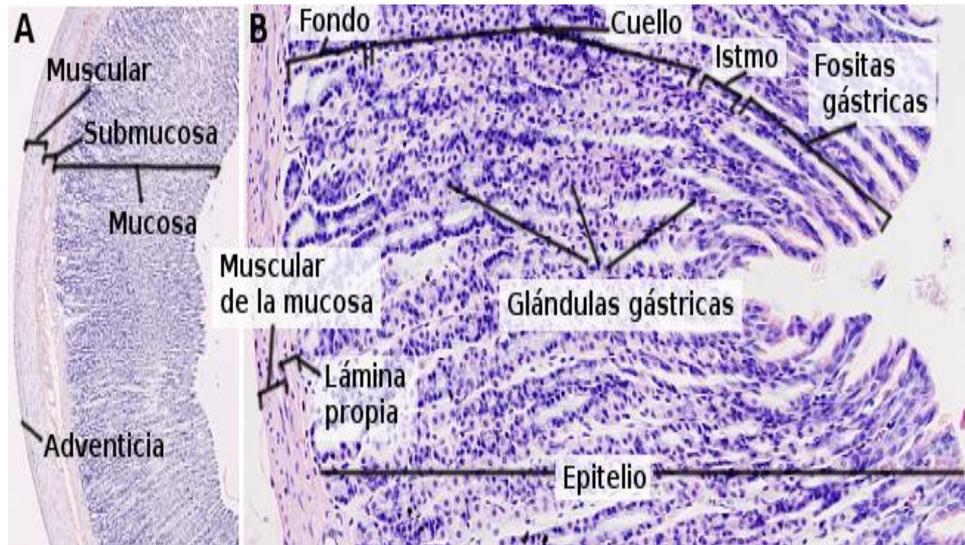


Figura 6. Estómago. Especie: rata (*Rattus norvegicus*). Cortes de parafina, teñidas con hematoxilina – eosina.

Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

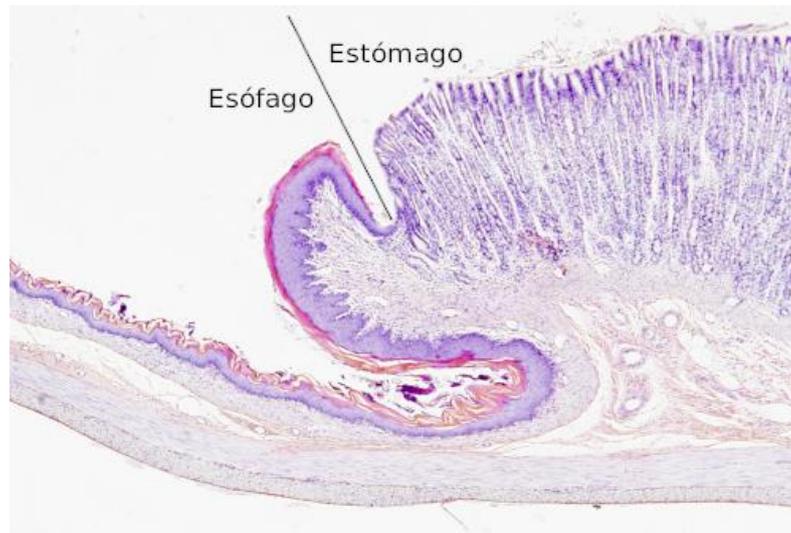


Figura 7. Transición entre esófago y estómago. La línea negra marca la transición entre el esófago y el estómago. El esófago contiene un epitelio plano estratificado queratinizado. *Rattus norvegicus*.

Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

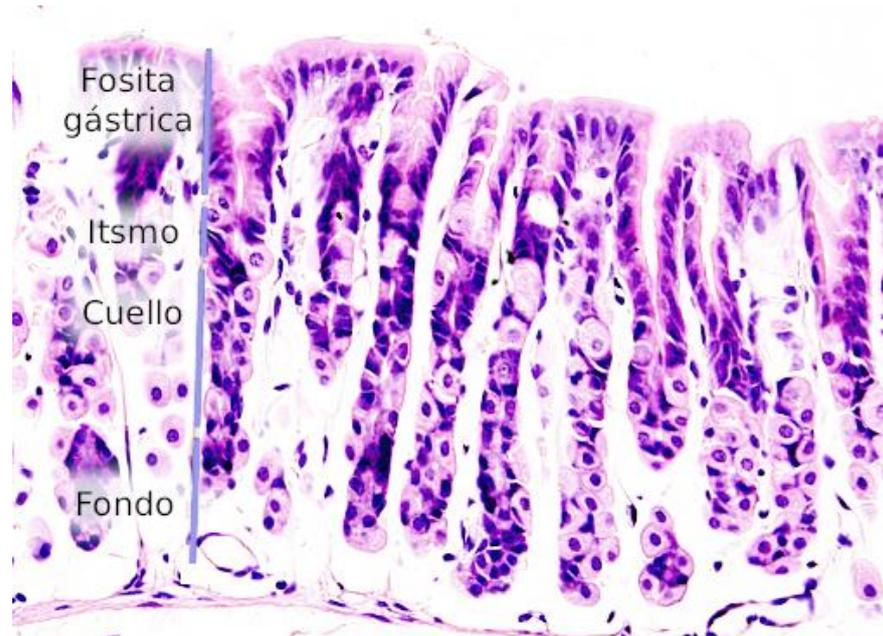


Figura 8. Epitelio estomacal mostrando las partes del estómago de *Rattus norvegicus*.
Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

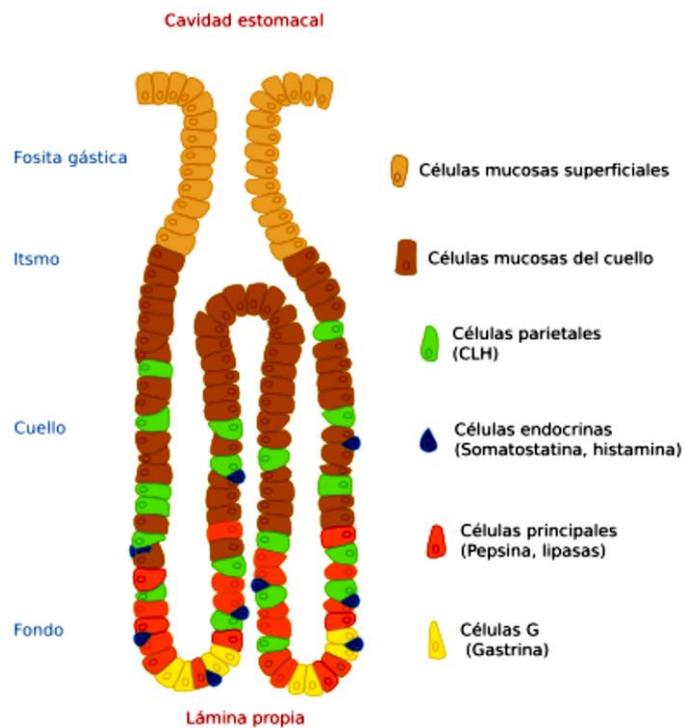


Figura 9. Tipos celulares de las glándulas gástricas. No se representan las células madre. Las células G es una variedad de células endocrinas liberadoras de hormonas, como somatostaina, gastrina, histamina, y otras. *Rattus norvegicus*
Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

2.6.1.2. Intestino delgado

Se extiende desde el orificio pilórico (unión con estómago) hasta la unión ileocecal (unión con intestino grueso). Es un tubo largo, en humanos puede medir más de 6 metros de largo, en las ratas albinas 1.12 m. Presenta tres partes: la más próxima al estómago llamada duodeno mide 3.7 cm aproximadamente, una parte media llamada yeyuno (aproximadamente dos quintas partes de la longitud total) y otra final más larga llamada íleon (Megías *et al.*, 2019).

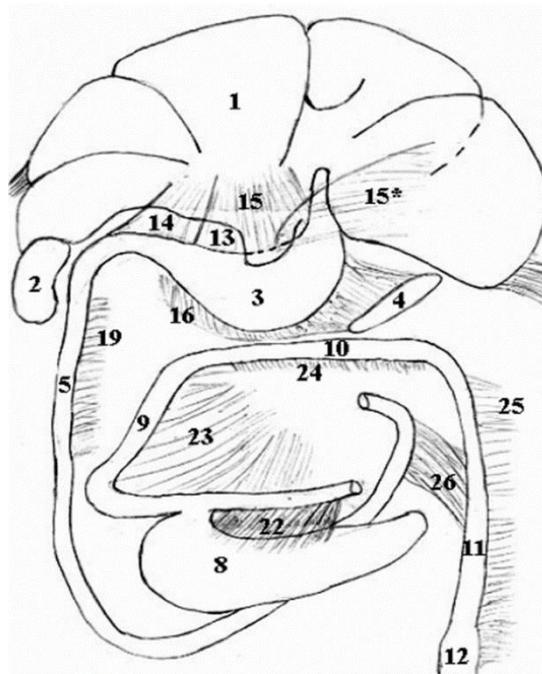


Figura 10. Esquema donde se observan: 1 hígado, 2 riñón derecho, 3 estómago, 4 bazo, 5 duodeno, 8 ciego, 9 colon ascendente, 10 colon transverso, 11 colon descendente, 12 recto, 13 omento menor, 14 ligamento hepatoduodenal, 15 y 15* ligamento hepatogástrico, 16 omento mayor, 19 mesoduodeno, 22 pliegue ileocecal, 23 mesocolon ascendente, 24 mesocolon transverso, 25 mesocolon descendente, 26 pliegue duodenocólico.

Fuente: (Möller *et al.*, 2013)

El duodeno (figura 10) se encuentra suspendido por el mesoduodeno (19) que tiene su origen hacia la derecha de la raíz del mesenterio. El pliegue duodenocólico (26) se extiende entre la parte ascendente del duodeno (5) y la

hoja derecha del mesocolon descendente (25). La raíz del mesenterio da origen al mesoyeyuno y al mesoíleon desde donde derivaba la sujeción para el ciego, continuándose como pliegue ileocecal. El mesocolon ascendente (23) se origina hacia la derecha del mesenterio y el colon transverso (10) se encuentra unido por un corto mesocolon cranealmente a la raíz del mesenterio. El colon descendente (11) se encuentra sujeto por el mesocolon descendente (25) y la parte craneal del recto por el mesorrecto, (Möller *et al.*, 2013).

El tubo digestivo el intestino estructuralmente está formado por una mucosa, submucosa, muscular y una adventicia (Möller *et al.*, 2013):

- Mucosa. Presenta tres capas: epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa. Tiene células especializadas, la que permite distender la superficie interna del intestino, y por ende aumentar la superficie su absorción. La superficie de la mucosa intestinal presenta prominencias pequeñas en forma de dedo de guante, con una longitud de 0.5 a 2 mm, llamadas vellosidades intestinales.
 - Las vellosidades tienen epitelio cilíndrico simple en su superficie, tejido conectivo laxo en su interior, la que constituye parte de la lámina propia de la mucosa. En este tejido conectivo se encuentran broblastos, células del sistema inmune y células musculares lisas. La irrigación de las vellosidades está dada por capilares sanguíneos con endotelio fenestrado (aberturas en sus paredes) y vasos linfáticos. En la base de las vellosidades se encuentran las criptas de Lieberkühn (aberturas de secreción de las glándulas intestinales).

- Glándulas de Lieberkühn, poseen una fracción secretora en la capa muscular de la mucosa que corren por la lámina propia hasta unirse con el epitelio intestinal.
 - Tejido conectivo, forma la lámina propia ubicada en las vellosidades, base de esas vellosidades y alrededor de las glándulas intestinales.
 - Placas de Peyer, ubicadas en la zona del íleon, son nódulos linfáticos que recubren interiormente las paredes del intestino delgado.
- La muscular de la mucosa, presenta dos capas de fibras: interna circular y externa, con orientación longitudinal. La absorción de los alimentos cae sobre las células del epitelio intestinal, con 5 tipos de células: enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendócrinas y células M.
- Los enterocitos, son las más abundantes, responsables de la absorción de la digestión de los alimentos, segregan enzimas digestivas. La superficie libre de los enterocitos está recubierta con microvellosidades, las que aumentan considerablemente la superficie de la membrana citoplasmática para concentrar alimentos. Los espacios intercelulares entre cada enterocito se encuentran cerrados mediante uniones delgadas y adherentes, los que impiden el paso de los productos de la digestión. Consecuentemente, el paso de sustancias desde el interior del tubo digestivo hasta los vasos sanguíneos es un proceso controlado y selectivo.
 - Células caliciformes, son menos numerosas que los enterocitos, se distribuyen a lo largo de todo el intestino. Su función es la de producir y liberar sustancias mucosas que recubren la superficie epitelial libre.

- Células de Paneth, situadas en la base de las vellosidades intestinales, segregan diferentes tipos de enzimas, son responsables de la flora bacteriana.
 - Células enteroendócrinas, estas células segregan hormonas intestinales como: secretina, colecistoquinina, péptido inhibidor gástrico y motilina. Cada hormona posee diferentes funciones, como: en actividad hepática, regular el peristaltismo intestinal.
 - Células M, células presentadoras de microorganismos y moléculas intestinales, que actúan en la luz intestinal hacia las células del sistema inmune (ubicadas en la lámina media de la mucosa).
- Submucosa, constituida por tejido conectivo denso y adipocitos. A nivel del duodeno, la submucosa posee glándulas submucosas o también llamadas de Brunner, estas son especializadas para producir sustancias alcalinas, cuya función es la de neutralizar el pH ácido del quimo que viene del estómago.
 - Muscular externa, formada por dos capas de musculo liso: interna con células circularmente, y la externa en forma longitudinal. Entre estas dos capas se encuentra el plexo de terminales nerviosas o plexo de Auerbach. Cada capa realiza un tipo de contracción con funciones diferentes. La capa interna provoca desplazamientos del contenido intestinal hacia adelante y hacia atrás (mezcla las sustancias digestivas y remueve el líquido en contacto con las células epiteliales). La capa externa produce contracciones en forma de onda (provocan el avance del contenido a lo largo del intestino).

- La adventicia es tejido conectivo que en algunas regiones esta recubierto por el peritoneo.

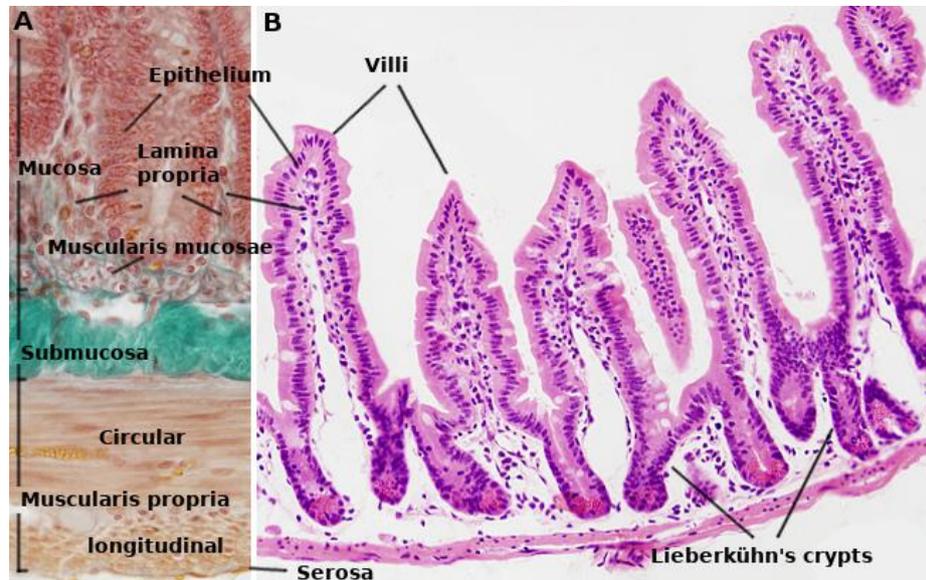


Figura 11. Intestino delgado *Rattus norvegicus*. Secciones de parafina teñidas con A) Tricrómico de Masson; B) hematoxilinaeosina.
Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

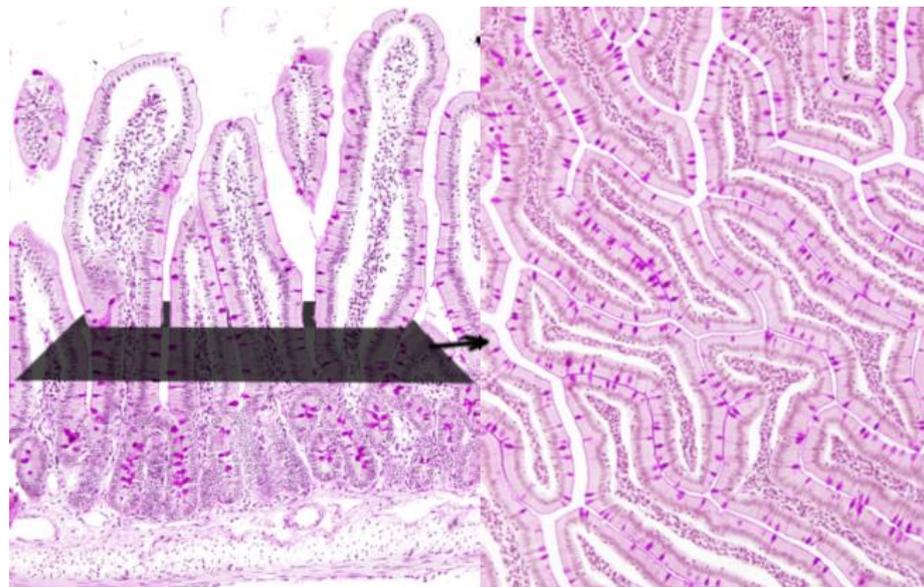


Figura 12. Intestino delgado de rata. La imagen de la derecha muestra la organización de las vellosidades intestinales (plano de corte horizontal), paralelo a la superficie intestinal.
Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

2.6.2. Aparato urinario

Los riñones en el organismo de las ratas albinas (*Rattus norvegicus*) se encuentran ubicados en el retroperitoneo (parte posterior del abdomen), con forma de frejol, presenta una zona convexa situada hacia la parte lateral del cuerpo y una zona cóncava orientada hacia la zona medial. En la zona cóncava se encuentra el área llamada hilio, en el que las arterias renales y venas entran y salen proveyendo sangre a los riñones, de igual forma salen los uréteres que conectan hasta la vejiga urinaria (Megías *et al.*, 2019).

El riñón posee una envoltura por tejido adiposo, en su parte dorsal se ubican las glándulas suprarrenales. Tiene una capa externa (cápsula), de tejido conectivo, en la mayoría de especies de animales es una fina capa de tejido conectivo, mientras que en el humano se divide en dos segmentos: externa e interna. Desde la parte del hilio, la cápsula se extiende con el tejido conjuntivo de los conductos y vasos sanguíneos (Megías *et al.*, 2019).

Inmediatamente después de la cápsula se encuentra la corteza renal, de color rojizo (debido a la gran irrigación sanguínea). En esta corteza se hallan los corpúsculos renales de las nefronas, túbulos contorneados proximales y distales, los que van formando los laberintos corticales. En la corteza se diferencian unas líneas (estrías) no visibles macroscópicamente que se dirigen a las pirámides renales denominadas rayos o estrías medulares, estas vienen a ser las asociaciones de los túbulos rectos, proximales, distales y colectores de la nefrona. Los túbulos rectos y colectores se amplían hasta la parte más interna llamada médula, estos túbulos son de mayor calibre disponiéndose en haces grandes los que van conformando en estructuras de forma de pirámide (la punta hacia el hilio y la base en contacto con la corteza), llamadas pirámides renales

o medulares. En humanos hay de cerca de 8 a 18 pirámides renales por cada riñón, mientras que en la rata sólo hay una. El vértice de la pirámide se denomina papila, ésta se encuentra perforada liberando el filtrado renal en los cálices menores (prolongaciones del cáliz mayor de la estructura colectora), los que a su vez son ramificaciones de la pelvis renal y que finalmente se continúa con el uréter (Megías *et al.*, 2019).

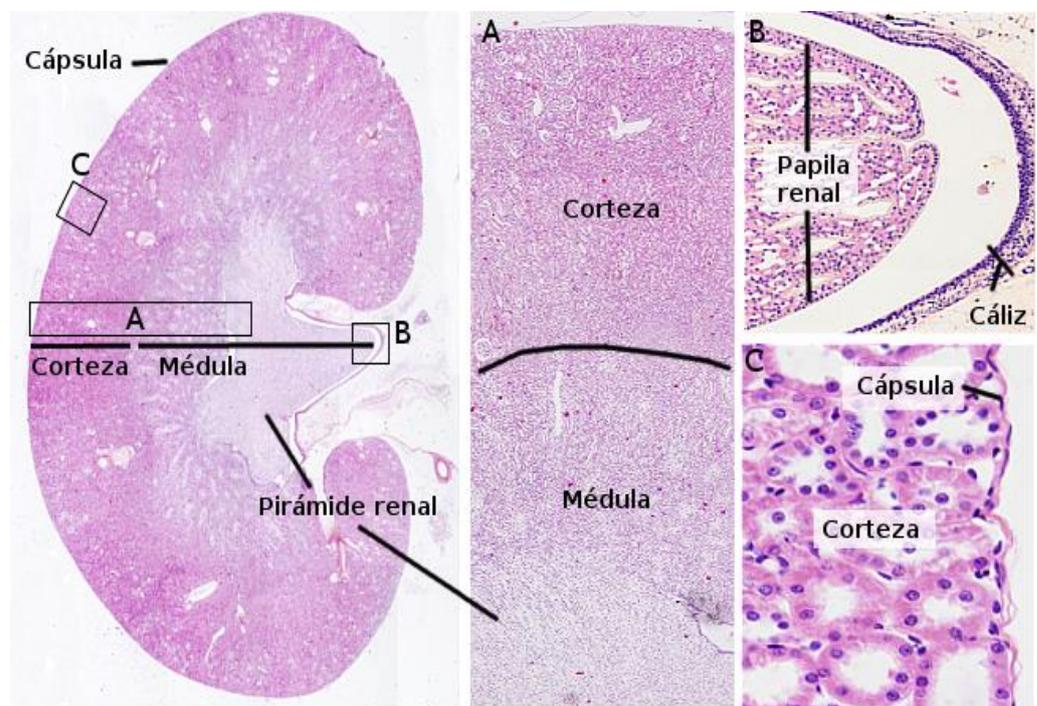


Figura 13. Secciones del riñón de rata albina en parafina teñidas con hematoxilina – eosina.

Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

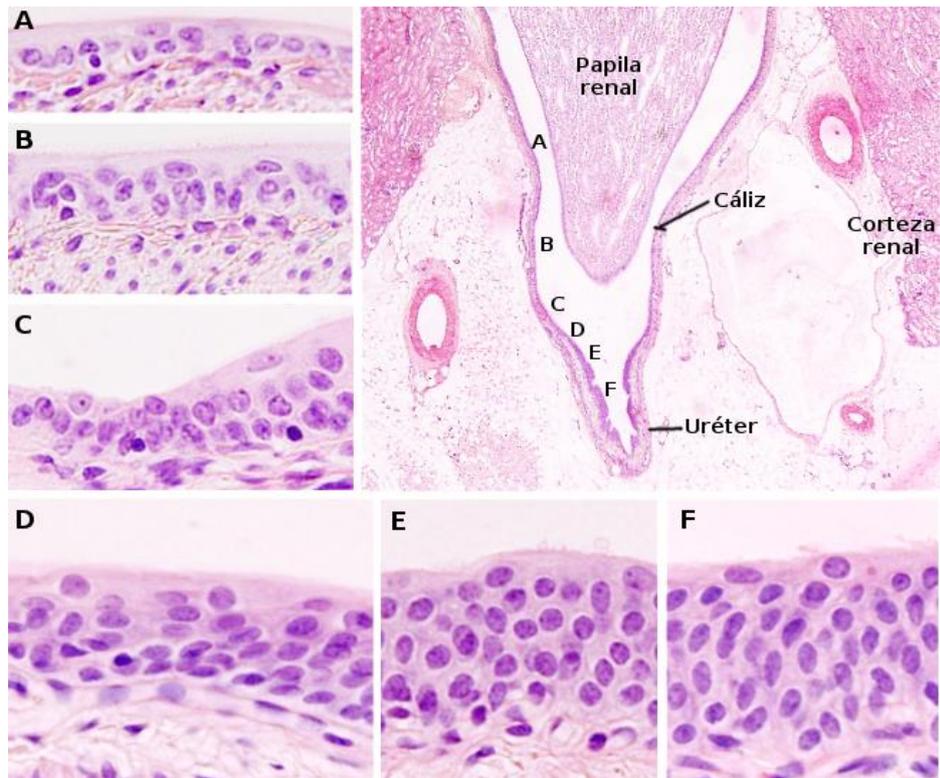


Figura 14. Aumento del número de capas del epitelio de transición en la pelvis renal hasta convertirse en uréter.
Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

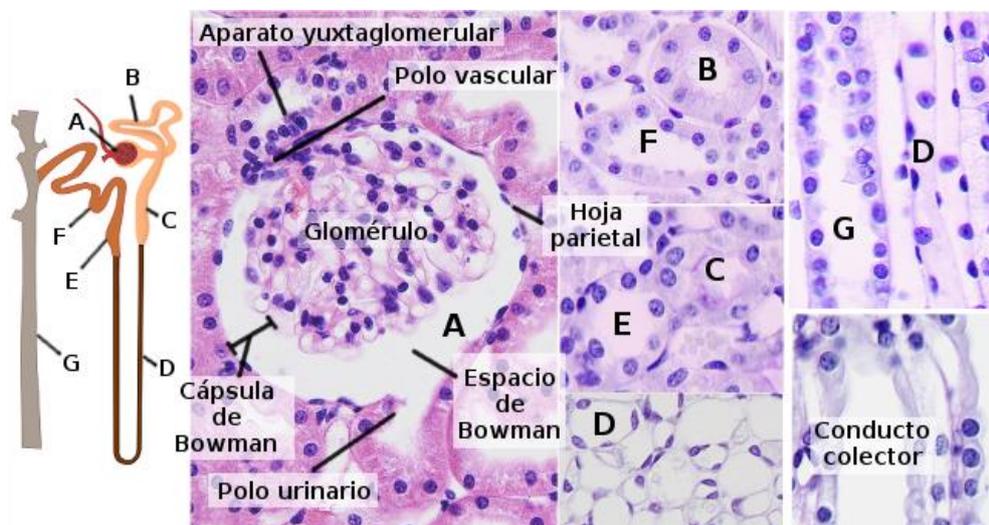


Figura 15. Riñón de rata (*Rattus norvegicus*). Secciones de parafinas teñidas con hematoxilina – eosina.

A: Corpúsculo renal; B: Túbulo contorneado proximal; C: Túbulo recto proximal; D: Segmento delgado del asa de Henle; E: Túbulo recto distal; F: Túbulo contorneado distal; G: Túbulo colector.

Fuente: (Megías *et al.*, 2019)

2.7. Definición de Términos Básicos

2.7.1.1. Ácido Clorogénico

El ácido clorogénico está presente en casi todas las plantas superiores en las que juega el papel de responder al estrés medioambiental, como, por ejemplo, al desgarro de las hojas o de las flores o a los cortes que tengan lugar en la piel de la fruta. En general, la cantidad de este ácido presente en la mayoría de las plantas es muy pequeña como para afectar al ser humano cuando lo ingiere en la dieta, pero ocasionalmente se acumula en los frutos o en las semillas en cantidades suficientes como para mostrar un efecto fisiológico. Así, los granos de café sin tostar contienen entre un 6 y 7% de este ácido (Marín y Puerta, 2008).

2.7.1.2. Extracto hidroalcohólico

Un extracto es una sustancia obtenida por maceración de una parte de una materia prima, usando un solvente como etanol o agua. Los extractos hidroalcohólicos se hacen de alcohol a diferentes grados, la función del alcohol es de extraer las sustancias, o las propiedades de las plantas. Un nuevo método de cromatografía líquida de alta eficiencia fue desarrollado para la determinación simultánea de ácido clorogénico, ácido cafeico y cafeína en el extracto hidroalcohólico y acuoso de *Ilex paraguariensis*. Las curvas de calibración mostraron una buena regresión lineal en las bandas de concentración 0,49 – 7,8 µg/mL para el ácido clorogénico, 0,25 – 3,9 µg/mL para ácido cafeico y 0,244 – 7,8 µg/mL para el ácido Cafeína. La reducción del radical DPPH se utilizó para determinar la capacidad antioxidante de los

extractos. Este método para la determinación simultánea de ácido cafeico, ácido clorogénico y cafeína fue altamente sensible, lo que indica que estos ácidos del café son solubles en alcohol, sin alterar su estructura química (Azevedol *et al.*, 2008).

2.7.1.3. Glicemia

Niveles de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo, (Maldonado, 2010).

2.7.1.4. Efecto hipoglicemiante

Es la propiedad de un compuesto químico que posee la capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre, (Maldonado, 2010).

CAPÍTULO III

DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE LA HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis

El extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” tiene un efecto hipoglicemiante con posibles afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman.

3.2. Tipo y descripción del diseño de contrastación de la hipótesis

Se utilizó un diseño descriptivo y experimental y de nivel analítico, explicativo y de corte transversal, consistente en la administración oral del extracto hidroalcohólico del grano tostado del café para evaluar el efecto sobre los niveles de glicemia y sus afecciones en el aparato digestivo y urinario en ratas albinas, en la ciudad de Cajamarca.

3.2.1. Localización

El estudio se desarrolló dentro del área urbana de la ciudad de Cajamarca:

- Latitud sur : entre 4°33'7" y 7° 45'
- Longitud oeste : entre meridianos 77°44'20" y 78°42'27"
- Densidad demográfica : 41,7 habitantes/km².
- Altura de la capital : 2 750 msnm
- Temperatura media anual : máxima media 22,2°C y mínima media 4,9°C
- Precipitación : 24,96 mm promedio anual

(*) Fuente: SENAMHI-2017 (Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología del Perú)

3.2.2. Unidad de análisis, universo y muestra

3.2.2.1. Unidad de análisis

- Todas las muestras de sangre en cantidad de 0,05 mL (01 gota) por animal para evaluar el efecto del café sobre la glicemia.
- Todas las muestras de cortes histológicos de tejido de estómago, duodeno, y riñón para evaluar las afecciones negativas del café.

3.2.2.2. Universo

- Plantas de *Coffea arabica* L. “café”, procedentes del distrito de Chirinos, de la provincia de San Ignacio, Región Cajamarca.
- *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman, de tres meses de edad, con peso corporal de 220 a 235 g procedentes del laboratorio del Instituto Nacional de Salud, del distrito de Chorrillos, Provincia y Región Lima.

3.2.2.3. Tamaño de la muestra

- Una muestra de materia seca en cantidad de 100 g del extracto hidroalcohólico de los granos tostados de *Coffea arabica* L. “café” diluido en 1 litro de alcohol de 70°.
- Una muestra de 24 especímenes distribuidos al azar en 4 grupos, cada grupo constituido por 6 especímenes, y denominado así: Grupo 1 (Problema), Grupo 2 (Control), Grupo 3 (Patrón), y Grupo 4 (Blanco).

3.3. Descripción del diseño metodológico

3.3.1. Grupos experimentales

Todos los grupos fueron sometidos a experimentación durante 15 días consecutivos.

- Del 01 al día 15, se obtuvieron muestras sanguíneas, en horas de la mañana, en ayunas.
- Para los días de tratamientos con el café, la glibenclamida y suero fisiológico se consideró el primer, tercero, quinto, sétimo, noveno, décimo primero, décimo tercero y décimo quinto día de experimentación.
- La designación de los grupos fue de la siguiente manera:

Problema.

Es el grupo experimental, se aplica el tratamiento testado, en el que se desea obtener los efectos del café. Hace referencia al objetivo de la investigación.

Control.

A este grupo no se aplica el tratamiento testado. Se mide una diferencia de la acción del café entre los otros grupos experimentales.

Patrón.

En este grupo se esperan cambios fisiopatológicos que puede provocar el café, se mide la diferencia con el grupo experimental. Valida respuestas del componente estudiado.

Blanco.

Conjunto de especímenes al que hace referencia la pregunta de investigación u objetivo del estudio. Es la población a la que se desearía generalizar los

resultados. Se define principalmente por sus características generales (especie, raza, sexo, genotipo).

a) Grupo 1: Problema.

Constituido por 6 especímenes con hiperglucemia inducida con aloxano durante el día cero. Con este grupo se demostró el efecto del extracto hidroalcohólico del café tostado sobre los niveles de glicemia y sus afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en las ratas albinas. Se realizó dos eventos:

- Primero: se cuantificó la glucosa en ayunas (7 am).
- Segundo: inmediatamente después, se les administró el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” en dosis de 150 mg/kg. p.c. por vía oral, una vez al día (7:10 am). Se usó una sonda nasogástrica para dicha administración.

b) Grupo 2: Control

Constituido por 6 especímenes con hiperglucemia inducida con aloxano durante el día cero. Con este grupo se demostró el efecto de la glibenclamida (sulfonilurea estimulante de las células beta del páncreas) sobre los niveles de glicemia. Se realizó dos eventos:

- Primero: se cuantificó la glucosa en ayunas (7 am).
- Segundo: inmediatamente después, se les administró en forma disuelta glibenclamida en tabletas de 5 mg a una dosis de 0,36 mg/kg. p.c. por vía oral, una vez al día, en horas de la mañana (7:10 am). Se usó una sonda nasogástrica para dicha administración.

c) Grupo 3: Patrón

Constituido por 6 especímenes sin hiperglucemia inducida, es un grupo normo glucémico. Con este grupo se demostró el efecto del extracto hidroalcohólico del café tostado sobre los niveles de glicemia y sus afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en las ratas albinas. Se realizó dos eventos:

- Primero: se cuantificó la glucosa en ayunas (7 am).
- Segundo: inmediatamente después, se les administró la materia seca del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” en dosis de 150 mg/kg. p.c. por vía oral, una vez al día, en horas de la mañana (7:10 am). Se usó una sonda nasogástrica para dicha administración.

d) Grupo 4: Blanco.

Constituido por 6 especímenes sin hiperglucemia inducida, es un grupo normo glucémico. Es un grupo placebo, de ser el blanco muy alto indicó que algo incorrecto ha ocurrido, por lo tanto, el grupo blanco proporcionó la base que nos permite ver si el tratamiento tiene algún efecto. Se realizó dos eventos:

- Primero: se cuantificó la glucosa en ayunas (7am).
- Segundo: inmediatamente después, se les administró 0,5 mL/animal de suero fisiológico al 0,9% por vía oral, una vez al día, en horas de la mañana (7:10 am). Se usó una sonda nasogástrica para dicha administración.

Cuadro 1. Cuadro resumen de la descripción del diseño metodológico de los grupos.

| DÍA TRATAMIENTO | GRUPO 1: PROBLEMA (HIPERGLICÉMICO CON ALOXANO 70 mg/kg p.c.) | | GRUPO 2: CONTROL (HIPERGLICÉMICO CON ALOXANO 70 mg/kg p.c.) | | GRUPO 3: PATRÓN (NORMOGLICÉMICO) | | GRUPO 4: BLANCO (NORMOGLICÉMICO) | |
|--------------------|--|---|---|--|---|--|---|---|
| | 1 ^{er} evento | 2 ^o evento | 1 ^{er} evento | 2 ^o evento | 1 ^{er} evento | 2 ^o evento | 1 ^{er} evento | 2 ^o evento |
| | Cuantificación de la glucosa en ayunas (7 am) | Extracto hidroalcohólico del café tostado: 150 mg/kg.p.c./día, vía oral (7:10 am) | Cuantificación de la glucosa en ayunas (7 am) | Glibenclamida (tab. 5 mg) en dosis de 0,36 mg/kg.p.c./día, por vía oral, (7:10 am) | Cuantificación de la glucosa en ayunas (7 am) | Extracto hidroalcohólico del café tostado: 150 mg/kg.p.c./día, vía oral, (7:10 am) | Cuantificación de la glucosa en ayunas (7 am) | 1 mL de suero fisiológico al 0,9% por vía oral, una vez al día, en horas de la mañana (7:10 am) |
| 1 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 2 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 3 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 4 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 5 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 6 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 7 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 8 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 9 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 10 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 11 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 13 | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 14 | | | | Día sin tratamiento | | | | |
| 15 | X | X | X | X | X | X | X | X |

Fuente: Elaborado por el tesista para el presente estudio

3.3.2. Efecto hiperglucemiante

Para la determinación del efecto hiperglucemiante, se utilizó el aloxano, (Holmgren and Wenner, 2017), con el siguiente protocolo de administración:

- Día cero: se administró por única vez en dosis de 70 mg/kg p.c. a cada animal (Rees and Alcolado, 2005) de los Grupos de Experimentación 1 y 2. Una vez administrada la dosis respectiva, se procedió a cuantificar la glucosa a las veinticuatro horas (24 h), en ayunas (7 am.). Se consideraron hiperglucémicas si el valor de glicemia es mayor a 115 mg/dL. Se usó la tira reactiva PrestiGe fácil Nipro (el equipo fue calibrado y validado conforme lo recomienda el fabricante, insertándola en el glucómetro.

3.4. Técnicas e instrumentos de recopilación de información

3.4.1. Técnicas

3.4.1.1. Preparación del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” (al 10% p/v)

- Se pesó 100 gramos del grano tostado del café.
- Luego se maceró en 1000 mL de etanol a 70°.
- Se dejó reposar por 10 días en un frasco de vidrio de color ámbar. La maceración del café en etanol, se obtuvo un extracto de sustancias solubles, extrayéndose los compuestos polares del café, como son los principios activos (ácidos clorogénicos (CGA)). Un etanol a 70°, tienen la propiedad de ser más polar y soluble que el de 96°, debido a que el alcohol de 70° es una disolución de 7 partes de alcohol por cada 3 de

agua, y por tanto es más denso que el alcohol al 96°, que es una disolución de 95 partes de alcohol por cada 5 partes de agua.

- Posteriormente se filtró y se lo llevó al rotavapor para remover el solvente.
- Luego, se tomó 1 mL del filtrado y se colocó en una cápsula de vidrio, previamente tarada, con la finalidad de obtener la materia seca del café

$$PCv + 1 \text{ mL Eh} = Pti$$

PCv = Peso cápsula de vidrio

Eh = Extracto hidroalcohólico

Pti = Peso total inicial

- Posteriormente, se llevó a la estufa a 120°C por dos horas para su respectiva evaporación, obteniéndose el extracto hidroalcohólico seco.
- Pasada las dos horas, la cápsula de vidrio con el extracto, se retiró de la estufa. Luego, se procedió a pesar la cápsula de vidrio con la muestra respectiva para calcular el peso de la muestra evaporada o seca.

$$Ptf - PLr = Pehs$$

Ptf = Peso total final

PCv = Peso cápsula de vidrio

Pehs = Peso Extracto hidroalcohólico seco

- Por diferencia de pesos se obtuvo el peso de la materia seca del extracto hidroalcohólico, lo cual se diluyó en agua destilada en proporción 1:10 para luego ser administrada en cada espécimen según el peso corporal de cada uno.

3.4.1.2. Obtención de la muestra de sangre

- Primero: se masajeó la cola de cada rata hacia la terminación de ella con una torunda de algodón con alcohol de manera que se desinfectó dicha zona.
- Segundo: con una aguja N° 25 se hincó en la vena coccígea (parte ventral de la cola).
- Tercero: se eliminó la primera gota y con la segunda se procedió a cuantificar la glucosa, haciendo uso de la tira reactiva PrestiGe fácil, insertándose en el glucómetro.

3.4.1.3. Obtención de tejidos de estómago, intestino y riñón

Pasados los 15 días, después de la experimentación (según cuadro resumen del diseño de investigación), se obtuvo tejidos de estómago, duodeno y riñón de cada espécimen del Grupo I (problema) y Grupo III (patrón). A cada espécimen se le aplicó la eutanasia con ketamina en dosis de 90 mg/kg p.c. y xilacina en dosis de 200 mg/kg p.c. intraperitoneal (American Veterinary Medical Association, 2013).

Mediante un estudio histopatológico, las muestras se remitieron de inmediato al laboratorio de patología del *Centro Oncológico Veterinario KBMC*, en la ciudad de Trujillo (Perú).

3.4.1.4. Trabajo de laboratorio

Las muestras de tejido de estómago, duodeno, y riñón, fueron sometidas a deshidratación en alcohol etílico en diluciones de 80°, 95° y etanol

absoluto. Luego se procedió al aclaramiento de la muestra en xilol, al término de la cual se incluyó en bloques de parafina, obteniéndose los cortes en micrótomos de rotación, a 5 micrones de grosor. Obtenidos los cortes se extendió en Baño de María (40° a 50°C), se recuperó el corte y se montó sobre una lámina portaobjetos, a la cual se le colocó albúmina glicerinada, como pegamento.

Una vez seca la muestra, se realizó la coloración núcleo – citoplasmática de hematoxilina/eosina corriente descrita por Harris (1980) (Anexos 2 y 3). Finalmente se realizó el montaje, adicionando una gota de Bálsamo de Canadá, se colocó una laminilla cubreobjetos limpia. Por microscopía óptica se realizó la lectura e interpretación de los cortes microhistológico.

3.5. Análisis estadístico

Los datos obtenidos de la investigación fueron analizados mediante la estadística descriptiva, para lo cual se utilizó la hoja de cálculo del programa Excel aplicando el análisis de varianza y la distribución de tablas de frecuencias con correlación.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla 1. Niveles de glicemia promedio en ratas sometidas a cuatro tratamientos por 15 días experimentales.

| Día de tratamiento | Niveles de glicemia promedio mg/dL | | | |
|--------------------|------------------------------------|--------|--------|--------|
| | G1 | G2 | G3 | G4 |
| 0 | 481,33 | 512,00 | 115,17 | 118,67 |
| 1 | 468,17 | 495,50 | 112,00 | 118,67 |
| 2 | 455,00 | 480,33 | 108,33 | 118,33 |
| 3 | 439,50 | 463,00 | 107,67 | 118,50 |
| 4 | 423,33 | 445,17 | 105,50 | 117,83 |
| 5 | 410,33 | 427,00 | 102,17 | 117,50 |
| 6 | 398,50 | 409,83 | 99,00 | 117,00 |
| 7 | 386,83 | 396,50 | 98,50 | 117,33 |
| 8 | 374,83 | 388,00 | 95,17 | 117,50 |
| 9 | 338,17 | 350,17 | 93,00 | 117,17 |
| 10 | 306,17 | 330,17 | 90,33 | 117,33 |
| 11 | 271,50 | 290,67 | 87,83 | 117,33 |
| 12 | 232,17 | 234,00 | 84,67 | 117,83 |
| 13 | 190,17 | 192,83 | 82,67 | 117,50 |
| 14 | 141,50 | 162,33 | 80,17 | 117,33 |
| 15 | 100,67 | 141,17 | 79,50 | 114,33 |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Leyenda:

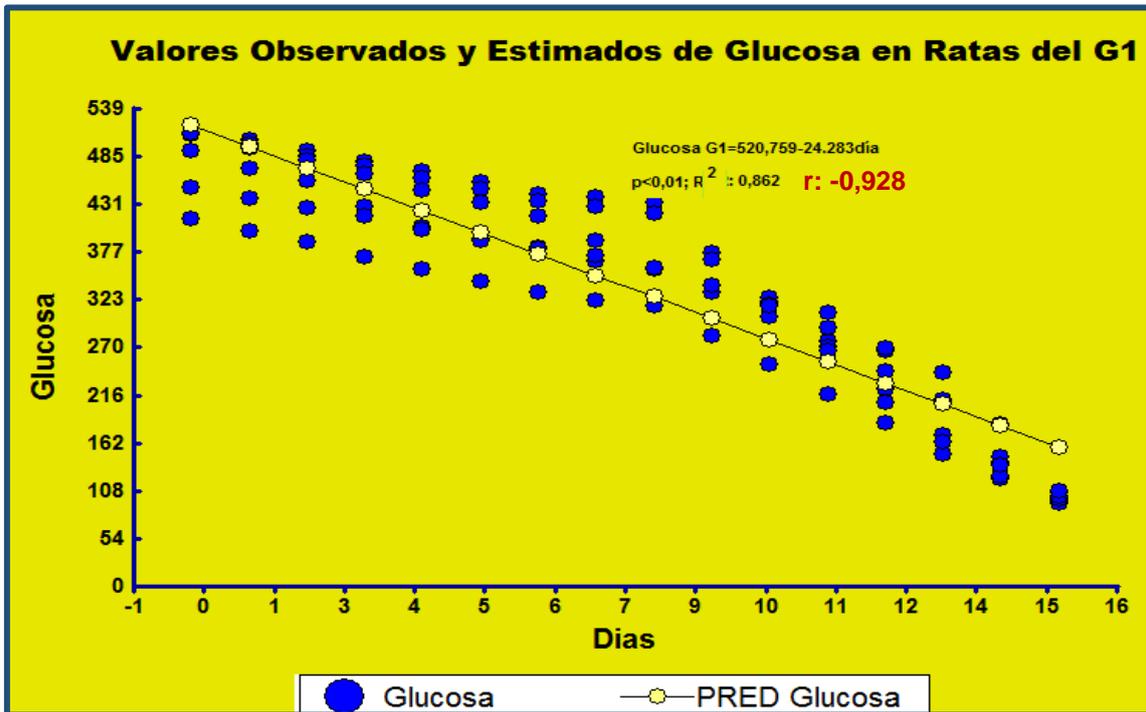
G1 = Grupo hiperglicémico con aloxano, para lo cual se le administró café tostado (150 mg/kg p.c.)

G2 = Grupo hiperglicémico con aloxano, para lo cual se le administró glibenclamida (0,36 mg/kg p.c.)

G3 = Grupo normoglicémico, para lo cual se le administró café tostado (150 mg/kg p.c.)

G4 = Grupo normoglicémico, para lo cual se le administró suero fisiológico al 0,9% (0,5 mL/animal)

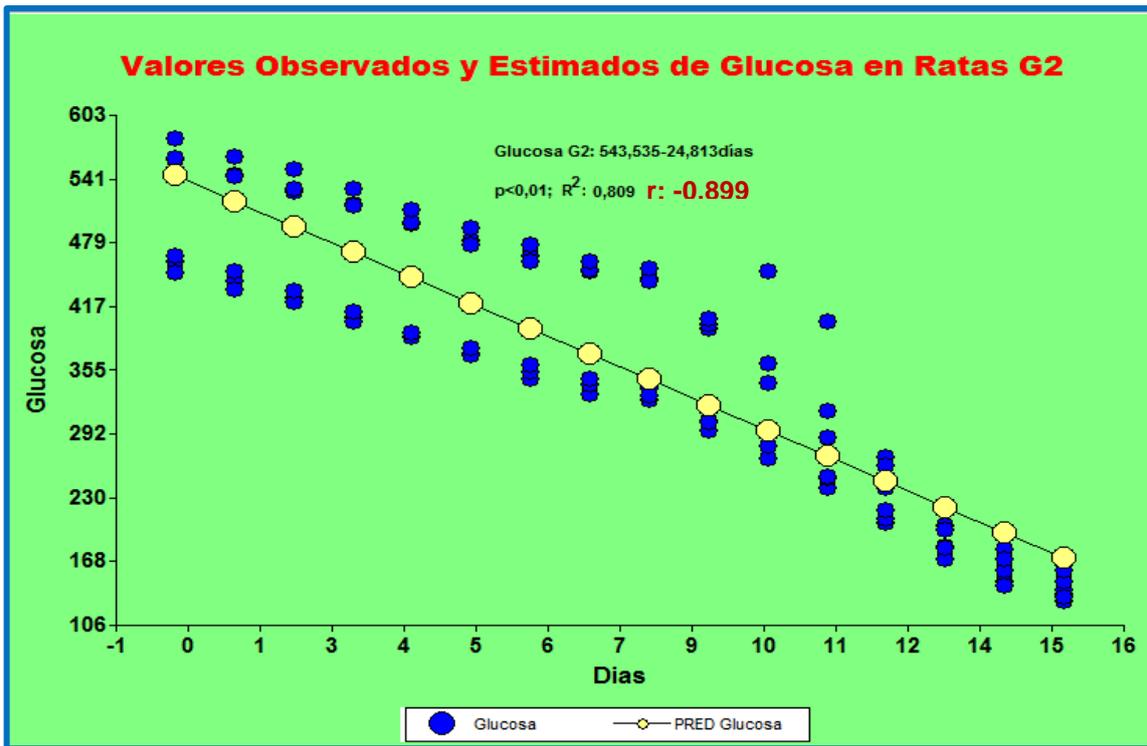
Interpretación: Al comparar los niveles de glicemia promedio de los cuatro tratamientos, se observa que a medida que transcurre el tiempo el descenso de glucosa se ve disminuida en el Grupo 1 en relación al Grupo 2, pero los valores de descenso de glucosa son mayores a los registrados en el Grupo 3 y 4. El descenso de glucosa en el grupo 3 es mayor al del grupo 4, quien este último no sufre modificaciones. Al análisis de varianza existe diferencia significativa ($p < 0,01$) entre los promedios de glucosa sanguínea del G1 y G2; en los días evaluados. El mantenimiento estricto de la normoglicemia (70 y 110mg/dL) y la aplicación de un protocolo dirigido a mantener glicemias por debajo de 140mg/dl en pacientes críticos reduce de la morbilidad, ingresos a cuidados intensivos y de la mortalidad.



Fuente: Registro de resultados elaborado por el tesista para el presente estudio

Gráfico 1. Niveles de glicemia durante 15 días en ratas del Grupo 1 (G1), con hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidos a tratamiento con el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” a la dosis de 150 mg/kg.

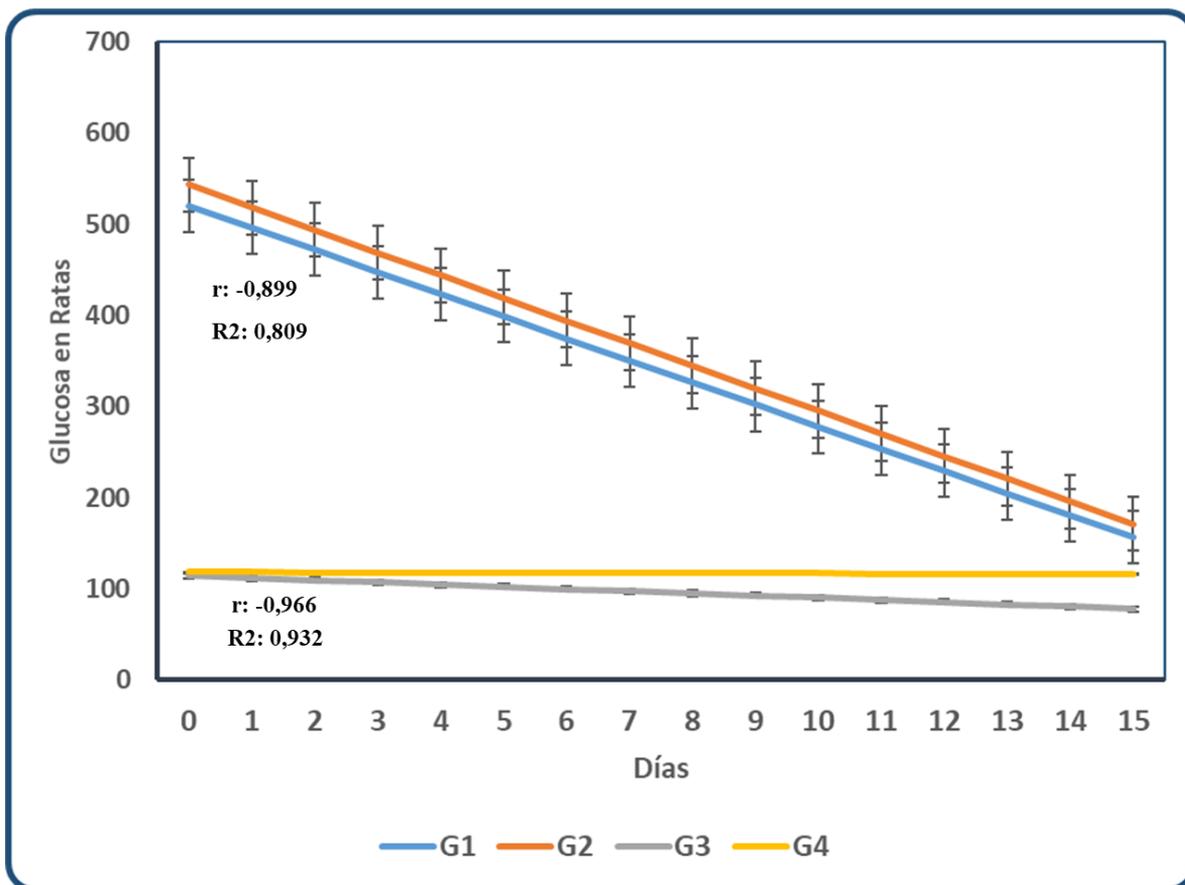
Interpretación: En el gráfico 1 los niveles de glucosa de las ratas sometidas en el tratamiento 1, registraron un nivel de significancia ($p < 0,01$) donde la ecuación indica que a medida que transcurre un día el nivel de glucosa desciende 24,283, con un coeficiente de correlación inversamente proporcional de $r = -0,928$, y un coeficiente de determinación de $R^2 = 0,862$, lo que demuestra lo bien que explica el modelo.



Fuente: Registro de resultados elaborado por el tesista para el presente estudio

Gráfico 2. Niveles de glicemia durante 15 días en ratas del Grupo 2 (G2), con hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con glibenclamida a la dosis de 0,36 mg/kg p.c.

Interpretación: Los niveles de glucosa de las ratas cuando fueron sometidas en el tratamiento 2, registraron un nivel de significancia ($p < 0,01$) donde la tendencia es la de disminuir los niveles de glucosa a medida que transcurre el tiempo, es decir que a medida que transcurre un día el nivel de glucosa desciende 24,813 con un coeficiente de correlación inversamente proporcional de $r: -0,899$, y un coeficiente de determinación de $R^2: 0,809$, lo que demuestra lo bien que explica el modelo.



Leyenda:

G1 = Grupo hiperglicémico con aloxano, para lo cual se le administró café tostado en dosis de 150 mg/kg p.c.

G2 = Grupo hiperglicémico con aloxano, para lo cual se le administró glibenclamida en dosis de 0,36 mg/kg p.c.

G3 = Grupo normoglicémico, para lo cual se le administró café tostado en dosis de 150 mg/kg p.c.

G4 = Grupo normoglicémico, para lo cual se le administró suero fisiológico al 0,9% en dosis de 0,5 mL

Gráfico 3. Comparación de los niveles de glicemia en ratas sometidas a tratamiento durante 15 días experimentales.

Interpretación: Al comparar los cuatro tratamientos, en el siguiente gráfico se observa que a medida que transcurre el tiempo el descenso de glucosa es la misma en el Grupo 1 y el Grupo 2, siendo mayores los valores de descenso de glucosa a los registrados en el Grupo 3 y 4. El descenso de glucosa en el grupo 3 es mayor al del grupo 4, quien este último no sufre modificaciones.

El tratamiento del primer grupo a medida que transcurre un día el nivel de glucosa desciende, existiendo diferencia significativa ($p < 0,01$) con un coeficiente de correlación inversamente proporcional de $r: -0,928$ y un coeficiente de determinación de $R^2: 0,862$. En el tratamiento del segundo grupo, la tendencia es la misma que sufre el primer grupo, es decir que también existió una diferencia significativa en *la regresión lineal* ($p < 0,01$), es decir, la tendencia de los niveles de glucosa a través del tiempo y la ecuación, indica que a medida que transcurre un día el nivel de glucosa desciende 24,813, con un coeficiente de correlación inversamente proporcional de $r: -0,899$, y un coeficiente de determinación de $R^2: 0,809$, lo que demuestra lo bien que explica el modelo.

Los niveles de glucosa de las ratas cuando fueron sometidas en al tratamiento 3, registraron un nivel de significancia ($p < 0,01$) donde la tendencia es la de disminuir los niveles de glucosa a medida que transcurre el tiempo, es decir que a medida que transcurre un día el nivel de glucosa desciende 2,418 con un coeficiente de correlación inversamente proporcional de $r: -0,966$, y un coeficiente de determinación de $R^2: 0,932$, lo que demuestra lo bien que explica el modelo.

Los niveles de glucosa de las ratas cuando fueron sometidas en el tratamiento 4, no registraron diferencia ($p > 0,05$), donde la tendencia es la misma a medida que transcurre el tiempo.

Tabla 2: Afecciones patológicas ocasionadas por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” registradas en cortes histológicos del estómago de las ratas en los grupos 1 y 3.

| Grupo | Patología | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|----------------------|------------|------------|
| 1 | Gastritis aguda leve | 6 | 100,0 |
| 3 | Gastritis aguda leve | 2 | 33,3 |
| | No presenta lesiones | 4 | 66,7 |
| Total | | 6 | 100,0 |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Interpretación: En el grupo 1 el 100% presentaron gastritis aguda leve en el estómago, en el grupo 3 el 33% (2/6) presentaron gastritis aguda leve mientras que el 66,7% (4/6) no presentaron lesiones, de un total de 6 ratas por grupo.

Tabla 3. Afecciones patológicas ocasionadas por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” registradas en cortes histológicos del intestino de las ratas en los grupos 1 y 3.

| Grupo | Patología | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|--------------------------|------------|------------|
| 1 | Enteritis aguda | 6 | 100,0 |
| | Enteritis aguda | 2 | 33,3 |
| | Enteritis aguda grave | 1 | 16,7 |
| 3 | Enteritis aguda moderada | 2 | 33,3 |
| | No presenta lesiones | 1 | 16,7 |
| Total | | 6 | 100,0 |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Interpretación: En lo relacionado a la lesión histológica registrada en el intestino, en el grupo 1 el 100% de 6 ratas evaluadas, presentaron enteritis aguda. En el grupo 3 se presentaron 2 ratas con enteritis aguda (33,3%), el 16,7% con enteritis aguda grave, el 33% enteritis aguda moderada y una rata no presentó lesión, de un total de 6 ratas por grupo.

Tabla 4. Afecciones patológicas ocasionadas por el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” registradas en cortes histológicos del riñón de las ratas en los grupos 1 y 3.

| Grupo | Patología | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|--|------------|------------|
| 1 | Glomérulo nefritis tubular | 2 | 33,3 |
| | Lesión tubular aguda | 4 | 66,7 |
| | Total | 6 | 100,0 |
| 3 | Glomérulo nefritis túbulo intersticial | 3 | 50,0 |
| | Glomérulo esclerosis, nefritis túbulo intersticial | 1 | 16,7 |
| | Túbulo nefritis intersticial | 2 | 33,3 |
| | Total | 6 | 100,0 |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Interpretación: Las lesiones que se registraron en el riñón, en el grupo 1 de 6 ratas analizadas, el 33,3% presentó glomérulo nefritis tubular, la diferencia, es decir el 66,7% presentó lesión tubular aguda.

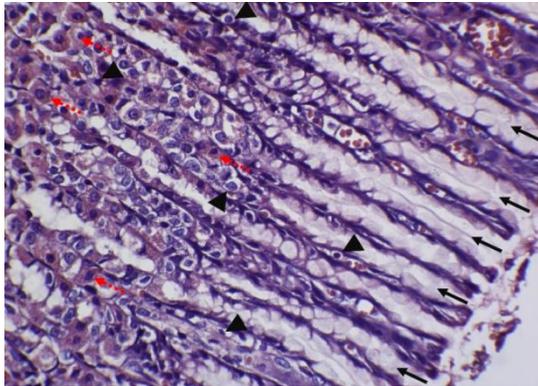
El grupo 3 registró un 50% con Glomérulo nefritis túbulo intersticial, el 33,3% túbulo nefritis intersticial y el 16,7% Glomérulo esclerosis, nefritis túbulo intersticial.

Tabla 5. Afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” registradas en cortes histológicos del estómago de las ratas de los grupos 1 y 3.

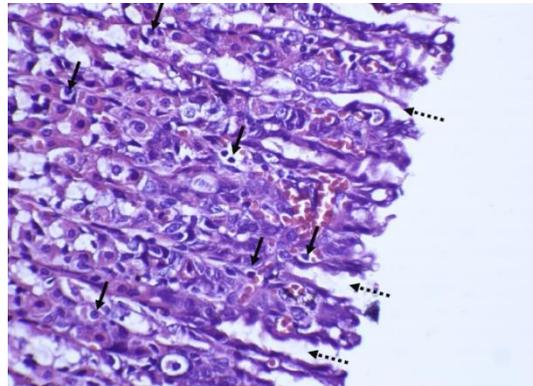
| GRUPO DE RATAS | ESTÓMAGO | | | | | | | | DIAGNÓSTICO | |
|----------------|---|---|--|------------------|--|------------------|------------------|---------------------|----------------|-------|
| | Cardias | Fundus | Cuerpo | Antro pilórico | Mucosa | Submucosa | Muscular | Serosa o adventicia | | |
| G1-1 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Infiltración plasmocítica/lin fócítica | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |
| G1-2 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Infiltración plasmocítica/lin fócítica | Sin alteraciones | Células epitelio superficial leve hiperplasia Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |
| G1-3 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Sin alteraciones | Desprendimiento de células epitelio superficial Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |
| G1-4 | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica con desprendimiento de epitelio gástrico | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |
| G1-5 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica | Leve infiltración plasmocítica/lin fócítica con desprendimiento de epitelio gástrico | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |

| | | | | | | | | | | |
|------|------------------|--|--|------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------|----------|
| G1-6 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin focítica | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |
| G3-1 | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | No alteraciones morfológicas | presenta |
| G3-2 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin focítica Pérdida de mucosa en células epitelio superficial | Áreas hemorrágicas con desprendimiento de mucosa a lumen y pérdida de epitelio superficial | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis aguda + | |
| G3-3 | Sin alteraciones | Leve infiltración plasmocítica/lin focítica | Leve infiltración plasmocítica/lin focítica En lámina propia células hiperplásicas | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Gastritis leve | aguda |
| G3-4 | Sin alteraciones | Escasa infiltración plasmocítica/lin focítica | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | No alteraciones morfológicas | presenta |
| G3-5 | Sin alteraciones | Escasa infiltración plasmocítica/lin focítica | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | No alteraciones morfológicas | presenta |
| G3-6 | Sin alteraciones | Escasa infiltración plasmocítica/lin focítica | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Células parietales leve hiperplasia | Sin alteraciones | Sin alteraciones | Sin alteraciones | No alteraciones morfológicas | presenta |

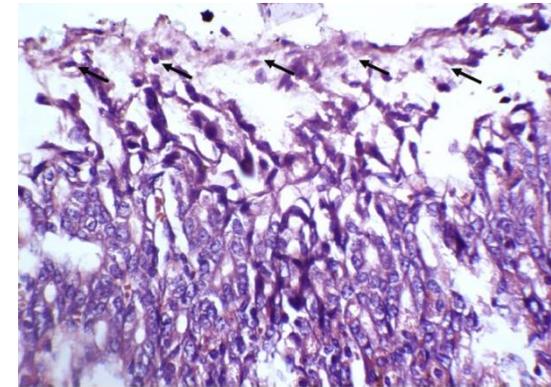
Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio



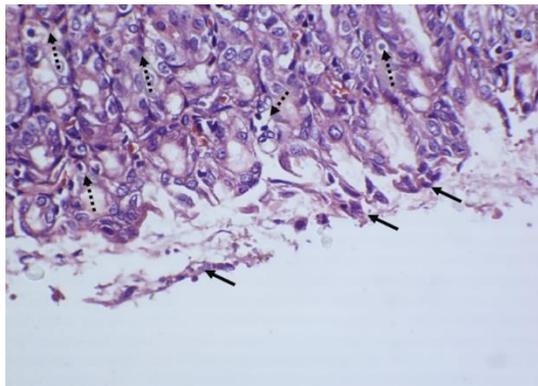
G1-1. Foveolas o fositas gástricas (flechas), se observa también epitelio superficial de mucosa gástrica escaso, células parietales (flechas punteadas) aumentadas en número escaso número de células inflamatorias macrófagos (puntas de flecha).



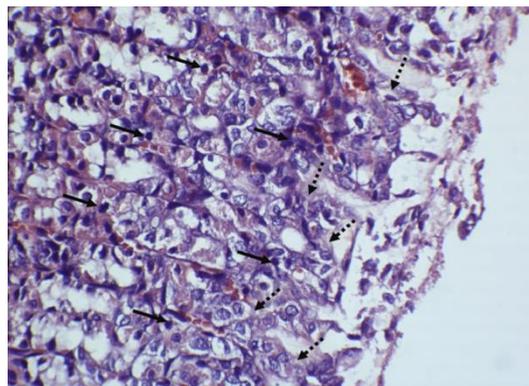
G1-2. Infiltración linfocítica/plasmocítica en mucosa gástrica (flechas). Fosa gástrica (flechas punteadas).



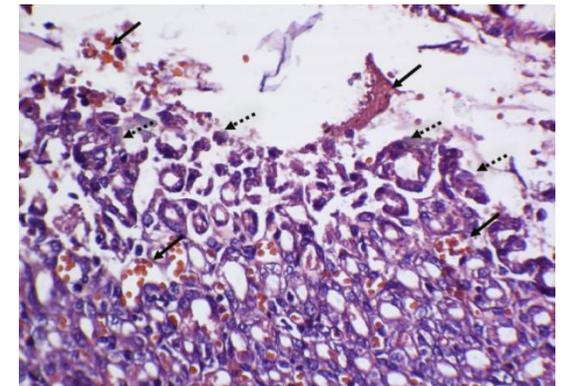
G1-3. Desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen. Restos celulares (flechas).



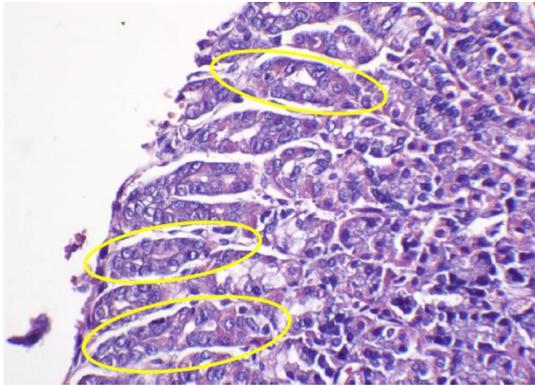
G1-4. Desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen (flechas). Moderado contenido celular inflamatorio (puntas de flecha).



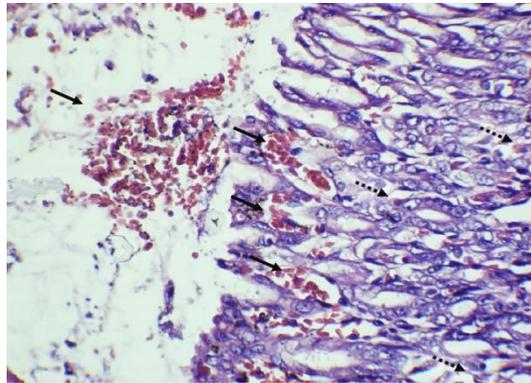
G1-5. Moderada cantidad de infiltrado inflamatorio (flechas), abundante células mucosas del cuello de la glándula gástrica y escaso contenido de células del epitelio superficial (flecha punteada).



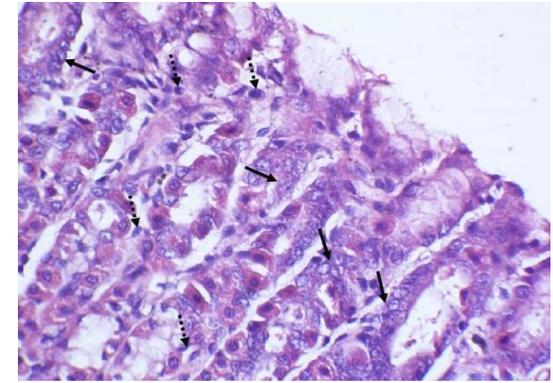
G1-6. Áreas de hemorragia en mucosa gástrica (flecha), desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen (flecha punteada).



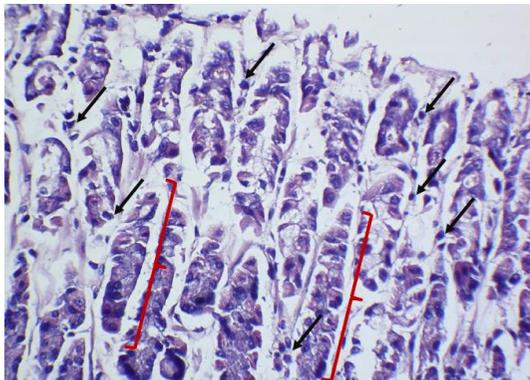
G3-1. Mucosa gástrica intacta, se observan las células epiteliales superficiales aparentemente normales (círculos).



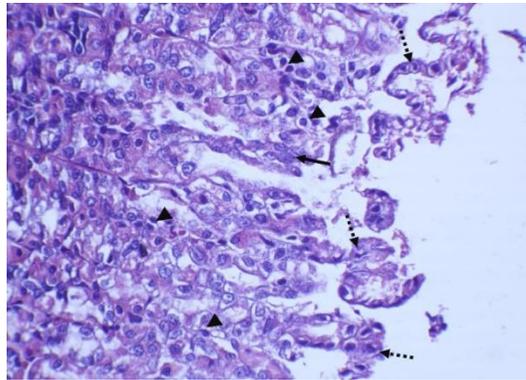
G3-2. Áreas hemorrágicas (flecha), escasa células inflamatorias (flecha punteada).



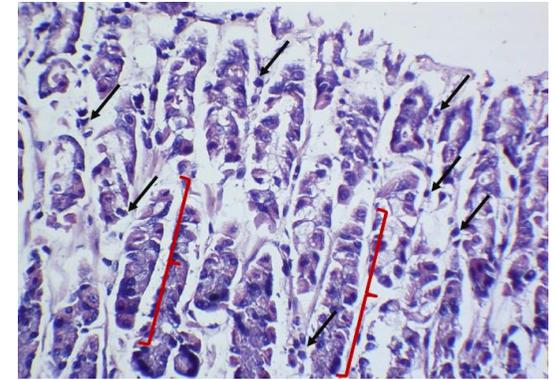
G3-3. Se observa una leve hiperplasia regenerativa de la mucosa epitelial superficial del estómago (flecha), con escaso contenido de células inflamatorias (flecha punteada).



G3-4. Células parietales en contacto con el lumen gástrico con ausencia de células epiteliales superficiales. Restos celulares en lumen gástrico (flecha punteada).



G3-5. Escasa cantidad de células superficiales en la mucosa gástrica (flecha). Restos celulares en lumen (flecha punteada). Células inflamatorias infiltradas en lámina propia (cabeza de flecha).



G3-6. Se observan las glándulas gástricas aparentemente normales (}), escaso infiltrado linfocítico/plasmocítico (flecha).

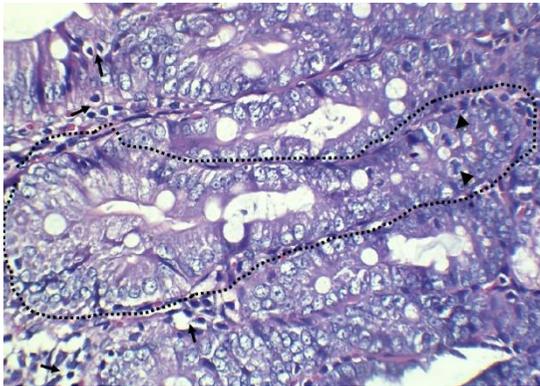
Tabla 6. Afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” registradas en cortes histológicos del intestino delgado (duodeno) de las ratas de los grupos 1 y 3.

| GRUPO DE RATAS | INTESTINO DELGADO (DUODENO) | | | | | | | | DIAGNÓSTICO |
|----------------|--|--|--|---|--------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------|
| | Mucosa | Vellosidades Intestinales | Criptas de Lieberkühn | Lámina propia | Muscularis mucosae | Submucosa | Muscularis externa | Serosa y subserosa | |
| G1-1 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda |
| G1-2 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Sin alteración | Abundante infiltración de linfocitos maduros | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda + |
| G1-3 | Infiltración linfocítica/plasmocítica leve | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda + |

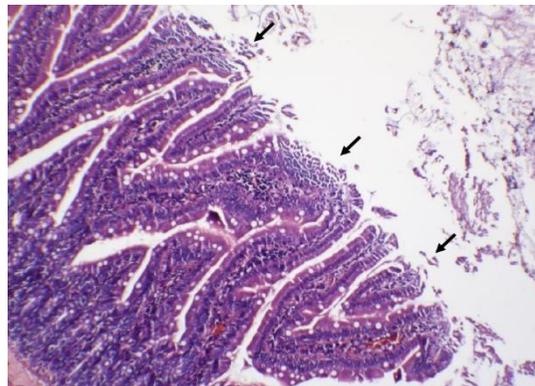
| | | | | | | | | | |
|------|---------------------------------------|--|--|---|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|-------------------|
| | | | mucosa a la luz intestinal | | | | | | |
| G1-4 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Escasa infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda |
| G1-5 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda + |
| G1-6 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Sin alteración | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda |
| G3-1 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda + |

| | | | | | | | | | |
|------|---------------------------------------|--|--|---|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| | | Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | | | | | | | |
| G3-2 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis ++ |
| G3-3 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Sin alteración | Sin alteración | Escasa infiltración de linfocitos maduros | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Mucosa duodenal aparentemente normal |
| G3-4 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda |
| G3-5 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda ++ |
| G3-6 | Infiltración linfocítica/plasmocítica | Hiperplasia de enterocitos Infiltración linfocítica intracelular | Aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 | Abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos | Sin alteración | Sin alteración | Infiltración de células espumosas | Sin alteración | Enteritis aguda ++ |

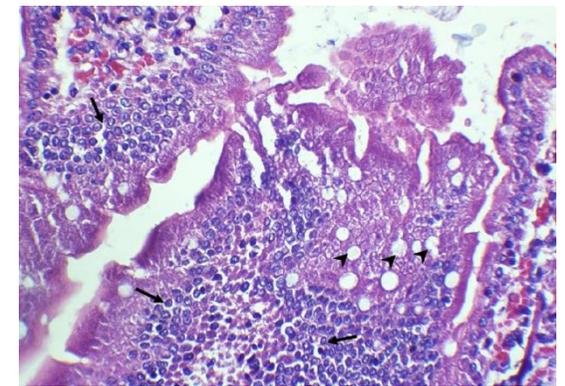
Desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal



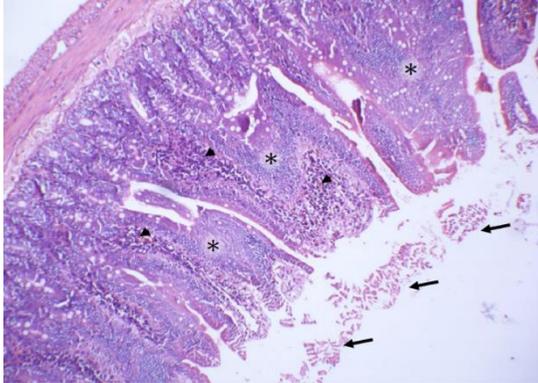
G1-1. Aumento tamaño de las criptas intestinales 2:1(borde punteado), infiltración linfocitos >20 por cada 100 células entéricas (flechas). Mitosis normales (puntas de flecha).



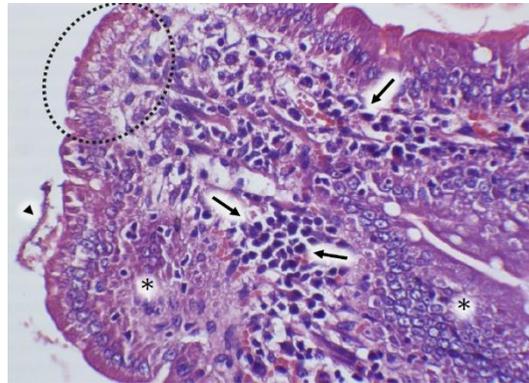
G1-2. Vellosidades intestinales, desprendimiento de mucosa hacia el lumen intestinal (flechas).



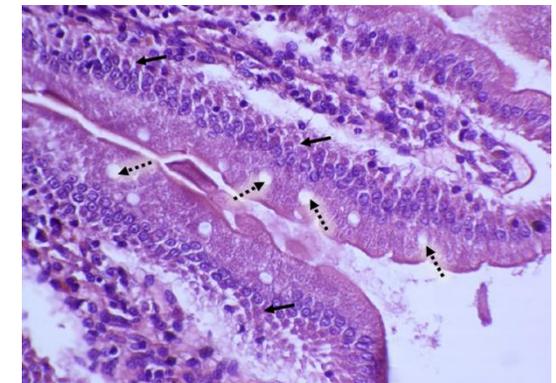
G1-3. Hiperplasia de enterocitos (flechas). Hiperplasia de células caliciformes (puntas de flecha). Zonas hemorrágicas e infiltrado.



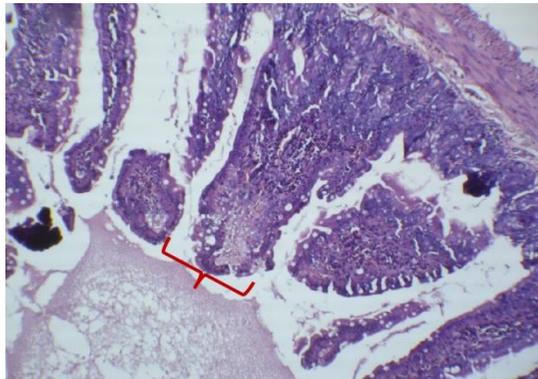
G1-4. Desprendimiento de la mucosa duodenal hacia el lumen intestinal (flechas). Hiperplasia de enterocitos (*), moderado infiltrado linfocítico/plasmocítico (puntas de flecha).



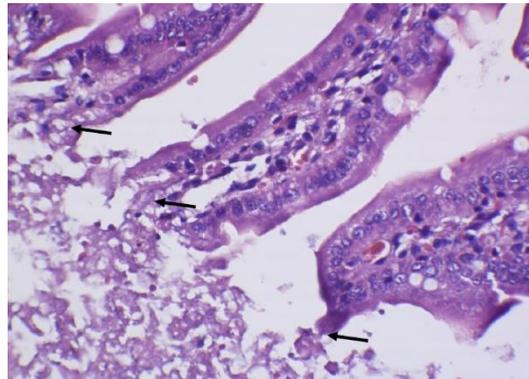
G1-5. Infiltración linfocítica/plasmocítica (flechas) en vellosidades intestinales, hiperplasia de enterocitos (*), desprendimiento de la mucosa intestinal hacia el lumen (punta de flecha). Se observan células de mucosa intestinal anucleadas (área ovalada punteada).



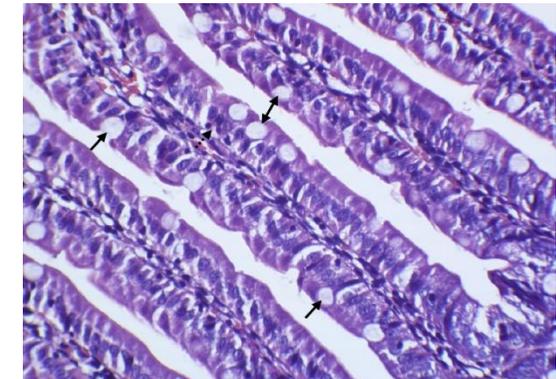
G1-6. Leve hiperplasia enterocitos (flechas), células caliciformes aparentemente normales (flechas punteadas).



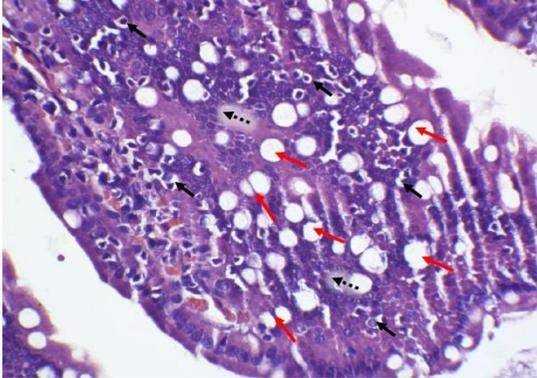
G3-1. Leve embotamiento de vellosidades intestinales ({}).



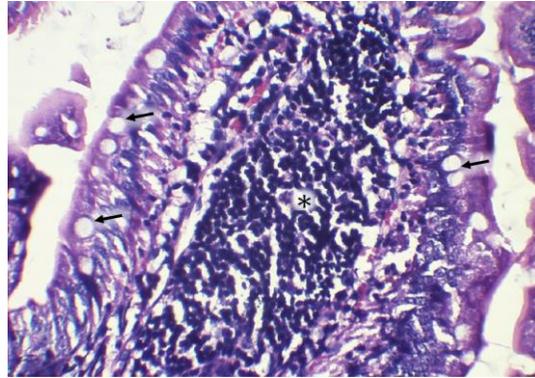
G3-2. Se observa desprendimiento de la mucosa de las vellosidades hacia el lumen intestinal (flechas).



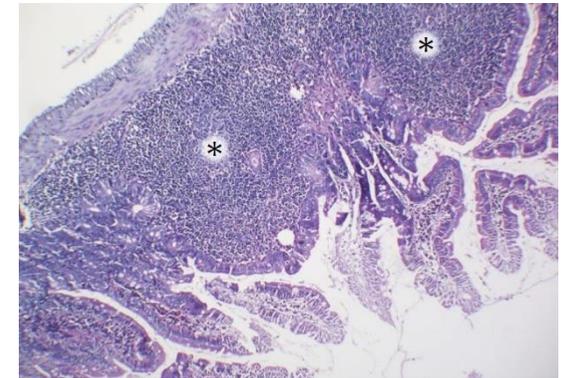
G3-3. Epitelio de las vellosidades aparentemente normal, el ratio linfocitos x célula epitelial (flechas punteadas), no sobre pasa los 4:1, células caliciformes con vacuolas lipídicas evidentes (flechas).



G3-4. Vellosidad intestinal muestra escaso infiltrado linfocítico/plasmocítico (flecha), hiperplasia de enterocitos (flecha punteada), e hiperplasia de células caliciformes (flecha).



G3-5. Infiltración linfocítica/plasmocítica en vellosidades intestinales superando la proporción 30/100 (*). Se observan células caliciformes con una vacuola basofílica en su interior (flechas).



G3-6. Infiltración linfocítica/plasmocítica en la lámina propia duodenal. Muscularis externa leve infiltración linfocítica/plasmocítica (*).

Tabla 7. Afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” registradas en cortes histológicos del riñón de las ratas de los grupos 1 y 3.

| GRUPO DE RATAS | RIÑÓN | | | DIAGNÓSTICO |
|----------------|---|---|---|----------------------------|
| | Cápsula y corteza renal | Médula renal | Papila renal | |
| G1-1 | Calcificación distrófica tubular | Dilatación de la luz intratubular moderada | Sin alteración | Lesión tubular aguda |
| G1-2 | Infiltración de material hialino en el espacio de Bowman | Material hialino intraluminal segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal | Túbulos colectores pérdida de la luz tubular Mitosis en epitelio tubular | Glomerulonefritis tubular+ |
| G1-3 | Túbulos contorneados proximales atenuación del borde de cepillo Infiltración de material hialino en el espacio de Bowman Cápsula de Bowman (células parietales) presenta adhesión glomerular leve | Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal con leve infiltrado linfocítico | Túbulos colectores pérdida de la luz tubular | Glomerulonefritis tubular+ |
| G1-4 | Sin alteración | Asas de Henle en su parte fina y gruesa presentan escaso material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo Escasas figuras mitóticas | Sin alteración | Lesión tubular aguda |

| | | | | |
|------|--|--|--|------------------------------|
| | | Aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal | | |
| G1-5 | Glomérulo con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman | Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan escaso material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo, algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) y algunos cilindros eritrocitarios Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal | Túbulos colectores presentan pérdida de la luz tubular por contenido celular necrótico | Lesión tubular aguda |
| G1-6 | Glomérulo con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman | Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan escaso material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo, algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal | Túbulos colectores pérdida de la luz tubular Células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura Aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina presentan pérdida de nucleación | Lesión tubular aguda |
| G3-1 | Glomérulo con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman | Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan escaso material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo (restos citoplasmáticos necróticos) Escasas figuras mitóticas | Túbulos colectores pérdida de la luz tubular Células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura Aumento ratio n/c | Nefritis túbulo intersticial |

| | | | | |
|------|---|---|--|---------------------------------------|
| | | Aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal | | |
| G3-2 | Glomérulo renal compuesto por un polo vascular: mácula densa, células yuxtglomerulares | Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan cilindros eritrocitarios en moderada cantidad Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo y cilindro eritrocitario Material hialino moderado | Asas de Henle parte fina presentan moderada cantidad de cilindros eritrocitarios | Túbulonefritis intersticial |
| G3-3 | Glomérulo renal con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal | Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan escaso material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo, algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes Presencia de calcificaciones distróficas que evidencian el daño tubular | Túbulos colectores pérdida de la luz tubular Células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura Aumento ratio n/c Asas de Henle parte fina presencia de cilindros eritrocitarios | Glomerulonefritis túbulo-intersticial |
| G3-4 | Túbulos contorneados proximales moderada dilatación de la luz intraluminal Glomérulo renal con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal Presencia de cilindros eritrocitarios | Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo, algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c Núcleos grandes con nucléolos prominentes Presencia de grandes cilindros eritrocitarios | Túbulos colectores dilatación moderada de la luz tubular Células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura Aumento ratio n/c | Glomerulonefritis túbulo-intersticial |

| | | | | |
|------|--|--|---|--|
| G3-5 | <p>Glomérulo renal con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal Presencia de cilindros eritrocitarios</p> | <p>Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo, algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c Núcleos grandes con nucléolos prominentes Presencia de grandes cilindros eritrocitarios</p> | <p>Túbulos colectores pérdida de la luz tubular Células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura Aumento ratio n/c Asas de Henle parte fina presencia de cilindros eritrocitarios y material hialino</p> | <p>Glomeruloesclerosis, nefritis tubulo-intersticial</p> |
| G3-6 | <p>Glomérulo renal con infiltración de material hialino en el espacio de Bowman Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal Presencia de cilindros eritrocitarios</p> | <p>Asas de Henle, parte gruesa y parte fina presentan material hialino intraluminal Segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo, algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) Escasas figuras mitóticas Aumento ratio n/c Núcleos grandes con nucléolos prominentes Presencia de grandes cilindros eritrocitarios</p> | <p>Túbulos colectores pérdida de la luz tubular Células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura Aumento ratio n/c Asas de Henle parte fina presencia de cilindros eritrocitarios y material hialino</p> | <p>Glomeruloesclerosis, nefritis tubulo-intersticial</p> |

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados, aceptamos la hipótesis alternativa general que establece que el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” tiene un efecto hipoglicemiante con posibles afecciones sobre el aparato digestivo y urinario en *Rattus norvegicus* var. albinus, cepa Holtzman.

Estos resultados no guardan relación con los que sostiene Caruajulca & Cueva (2013), quienes señalan una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$), no estando acorde con la evaluación de los resultados de este trabajo de investigación en los primeros 8 días de tratamiento. Con el extracto hidroalcohólico en los grupos 01 y 02 se ha observado una reducción de la glicemia, considerándose aún no significativa ($p > 0,05$). Esto puede ser debido al modo de obtención del extracto, sin embargo, se ha utilizado la misma dosis. Dichos autores utilizaron extracto acuoso, mientras que en esta investigación se ha utilizado extracto hidroalcohólico. Una explicación podría ser que, al macerar el café en etanol, se obtuvo un extracto de sustancias solubles concentradas de metabolitos secundarios del café. El café es una sustancia bebible con diversidad de principios activos, siendo importante realizar nuevas búsquedas que puedan justificar el resultado encontrado (Martinez, 2005).

Al evaluar los resultados de este experimento a los quince días del tratamiento, los grupos tratados con café; es decir, 01 y 02; disminuyeron la glicemia dentro de los límites normales, demostrando el grupo 01 presentó niveles de glicemia más bajos que el resto de los grupos, teniendo estadísticamente significativa ($p < 0,05$); esto guarda relación con

Caruajulca & Cueva (2013), quienes mencionan que hubo disminución de la hiperglicemia a los quince días del experimento.

La investigación realizada por Martinez (2005), guarda similitud con este trabajo, quien efectuó un estudio transversal llevado a cabo en España con 1020 sujetos, demostrando que las personas que tomaban habitualmente café (una taza al día) presentaban hipoglucemias tras una sobrecarga oral de glucosa inferiores que aquellos que no tomaban nunca café. Esto demuestra que hay una relación directa entre consumo de café y glucemia del organismo. Por tanto, según concluye el autor, que la cafeína es la que protege de la hiperglicemia. Otra investigación realizada por Naranjo & otros (2011), indicaron que el café contiene entre 200 – 500 mg por taza de compuestos fenólicos; lo que puede administrarse en pacientes con DM2 para favorecer la disminución de la hiperglicemia y tener un buen estilo de vida saludable. En otro trabajo de investigación en ratas, realizado por Fernández (2014), a una dosis de 200 mg/kg p.c., del extracto etanólico de *Coffea arabica* L. “café”, por vía oral, durante un período de 40 días, demostraron una reducción significativa de niveles de glucosa en la sangre. Hay que mencionar que la dosis del extracto hidroalcohólico del café tostado disminuyó la hiperglicemia en más del 90%, resultado muy similar a la investigación realizada por Caruajulca & Cueva (2013). Esto indica que el café puede reducir significativamente la glicemia. En otra investigación realizada por Martinez (2005) estudiaron el efecto de la administración aguda de cafeína en la respuesta a una prueba de tolerancia a la glucosa, lo cual incrementó el consumo de café durante 14 días a pacientes diabéticos, reduciendo la glucemia en pocos días, recomendando una dosis de 5 – 8 mg de cafeína por kg de masa corporal. El trabajo de Liang (2015), demostró que los derivados fenólicos aislados de las infusiones del café son los responsables de producir un efecto antioxidante e hipoglicemiante.

La investigación de Fernández & otros (2014) conjuntamente con el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación-CIAL guarda similitud con este trabajo y lo investigado por Liang (2015), señalando que en 48 ratas Wistar con hiperglicemia inducida con estreptozotocina (65 mg/kg p.c.) y nicotinamida (250 mg/kg p.c.) pudieron ser controlados con compuestos bioactivos del café (ácido clorogénico y cafeína) en dosis correspondiente: cafeína a 5 mg/kg p.c./día y ácido clorogénico-CGA a 1,5 y 10 mg/kg p.c./día, durante 42 días.

Por otro lado, Bisht & otros (2011) demostraron, que el extracto de etanol de semilla de *Coffea arabica* L. “café”, presentaba efecto antidiabético y antidislipidémico, concordando con esta investigación. Ellos concluyeron que el consumo de café es muy beneficioso para pacientes diabéticos. Similar al trabajo de Meng & otros (2013), en sus estudios evidenciaron que el ácido clorogénico (CGA) procedentes del café (10 g/100 g de granos de café, representando entre 76% - 84%), a dosis de 5 mg/kg p.c. ejerce un potencial antidiabético en ratas diabéticas inducidas por nicotinamida.

Otro estudio de cohortes, citado por Riobó (2008) evaluaron el consumo de café y cafeína en 41,934 varones del Professional Health Study y en 84,276 enfermeras del Nurses Health Study; estas personas de alto nivel cultural se le aplicaron un cuestionario acerca de la ingesta alimentaria, tras 12 – 16 años de seguimiento, el consumo de café se asociaba con menor riesgo de diabetes, después de ajustar según la edad y el índice de masa corporal. Concluyendo que los componentes del café producen efectos hipoglicémicos, siendo una alternativa para la prevención de diabetes mellitus tipo 2 sin encontrar efectos indeseables. Por lo tanto, las investigaciones indican que los CGA promueven la disminución del pico de glucosa plasmática, considerado como un compuesto de interés para reducir el riesgo de desarrollar DM2. En tanto, que los resultados de este trabajo

concuerdan con las indagaciones antes mencionadas, indicando que la ingesta de café reduce significativamente las respuestas tempranas de glucosa.

Castetbon (2015), en su estudio *Rôle du café dans la prévention primaire du diabète de type 2: Arguments épidémiologiques récents*, concluye que los efectos del café en el estado de salud son el tema de muchos estudios. Los estudios epidemiológicos, que convergen en sus conclusiones, reducen significativamente el riesgo de diabetes tipo 2 con un consumo de una taza de café por día.

Con respecto a las afecciones sobre el aparato digestivo y urinario del efecto del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” en *Rattus norvegicus* var. *albinus*, en 24 especímenes, las que fueron divididos en 4 grupos al azar. Según la tabla 2 se puede demostrar las afecciones patológicas del estómago, intestino y riñón, teniendo el grupo 1 gastritis aguda leve en el estómago, mientras que en el grupo 3 presentaron gastritis aguda leve; en el intestino presentaron enteritis aguda (grupo 1), y enteritis aguda moderada y grave (grupo 3); en el riñón presentaron glomérulo nefritis tubular e intersticial, glomérulo esclerosis, nefritis túbulo intersticial. Esto concuerda con los estudios de Ramírez, demostrando que el consumo del café presenta efectos adversos, como: aumento en la severidad de patologías gastrointestinales, aumento en la presión arterial; los que constituye riesgo para la salud cardiovascular, teniendo en cuenta que estos efectos, están sujetos a las características fisiopatológicas y a la susceptibilidad individual (Ramírez, 2010).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- La evaluación del efecto del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” sobre los niveles de glicemia en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman, a dosis de 150 mg/kg durante 15 días, posee efectos hipoglicemiantes que permiten mantener niveles bajos de glucosa en forma significativa ($p < 0,01$) en *Rattus norvegicus* L. var. albinus, cepa Holtzman.
- Al comparar el efecto del extracto hidroalcohólico del café frente a la administración de la glibenclamida se demostró que el café tiene mayor efecto hipoglicemiante ($R^2: 0,862$) pudiéndose considerar ser un producto en controlar la hiperglicemia.
- Las afecciones del extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L. “café” sobre el aparato digestivo y urinario de ratas albinas, a través de cortes histopatológicos, demostró una gastritis aguda leve, enteritis aguda moderada y grave; y nefritis túbulo intersticial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANC, 2014. Estadística de exportaciones del café. [Sede Web]. [s.l.]: Asociación Nacional de Café. Disponible en:
https://www.anacafe.org/glifos/index.php?title=02EYP:Registro_expodestinos.
[Consulta: 19 junio 2016].
- AAD, 2015. Hiperglucemia. [Sede Web]. Washington DC: Association American Diabetes. 2015. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hiperglucemia.html?referrer=https://www.google.com.pe/>. [Consulta: 04 abril 2016]
- Azevedol, A., Mazzafera, P., Mohamed, P., Vieira, S., Kieckbusch, T. 2008. Extraction of caffeine, chlorogenic acids and lipids from green coffee beans using supercritical carbon dioxide and co-solvents. *Rev. Scielo Brazilian Chemical Engineering*. [online]. 2008, vol. 25, n.3, pp. 546 – 650.
- Bisht, S., Sisodia, S. 2011. Protective Role of Coffee Beans in Diabetes Mellitus Model of Rats. *Rev. J. Pharmacy Research*. [online]. 2011, vol. 4, n.19, pp.3717 – 3720.
- Caruajulca, L., Cueva, D. 2012. Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de los granos verdes de *Coffea arabica* L. “café” en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia inducida, Cajamarca 2012. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. Cajamarca, Perú. 105pp.

- Castetbon, K. 2015. Rôle du café dans la prévention primaire du diabète de type 2: Arguments épidémiologiques récents. Rev. Elsevier. [online]. 2015, vol. 9, n.3, pp.292 – 298.
- Chacón, F. 2014. Café Peruano. Expo Café Perú. [Sede Web]. Chacón F; 2014. Disponible en: <http://www.expocafeperu.com/cafeperuano.aspx>. [Consulta: 13 junio 2016]
- Clifford, M. 2017. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence and dietary burden. Rev. J. of the Science of Food and Agriculture. [online]. 2017, vol. 79, n.3, pp. 355 – 490.
- Contreras, F., Romero, B., Suárez, N., González, M., Fouillioux, C., Guevara, E., Betancourt, M., Torres, D. & Velasco, M. 2002. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev. Scielo Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. [online]. 2002, 21, 148-155.
- Del Río, D., Stalmach, A., Calani, L., Crozier, A. 2010. Bioavailability of Coffee Chlorogenic Acids and Green Tea Flavan-3-ols. Rev. J. Nutrients. [online]. 2010, vol. 2, n.8, pp. 820 – 833.
- Fernández, B., Ullate, M., Mesa, M., Castillo, M. 2014. Biociencia del café. Estudio de prevención de la diabetes tipo II. (documentos In: DIGITAL C, editor. I Jornadas Científicas CIAL. Forum Celebrado en Madrid el 5 de junio de 2014). [Sede Web]. Fernández B; 2014. Disponible en: <http://digital.csic.es/handle/10261/115380>. [Consulta: 22 mayo 2016].

- Gobierno Regional de Cajamarca. Productos con Potencial Exportable Región Cajamarca. In: Gerencia de Desarrollo Económico, editor. [Sede Web]. Cajamarca: Gobierno Regional de Cajamarca, 2008. P. 43. Disponible en: <http://www.infocafes.com/descargas/biblioteca/122.pdf>. [Consulta 07 junio 2016]
- Gotteland, M., De Pablo, S. 2007. Algunas verdades sobre el café. Rev. Nutrición. [online]. 2007, vol. 34, n.2, pp 105 – 115
- Holmgren, A., Wenner, W. 2017. Monohidrato de Alloxano. [Internet]. Holmgren A, 2017. Química del aloxano. Disponible en: https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=es&prev=search&rurl=translate.google.com.pe&sl=en&sp=nm4&u=http://www.orgsyn.org/demo.aspx%3Fprep%3DCV4P0023&usg=ALkJrhbbJX_2voW_zJz4a69zMpjd_CX8iw. [Consulta 4 abril 2016].
- INEI, 2016. Diabetes Perú. Lima: Instituto Nacional de Estadística Informática, 2016. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/prensa/noticias/en-el-peru-3-de-cada-100-personas-de-15-y-mas-anos-reportan-tener-diabetes-8993/>. [Consulta 10 junio 2016].
- Liang, N., Kitts, D. 2015. Role of Chlorogenic Acids in Controlling Oxidative and Inflammatory Stress Conditions. Rev. Nutrients [online]. 2015, vol. 8, n.1, pp.16.
- Maldonado, O., Jiménez, E., Guapillo, M., Ceballos, G., Méndez, E. 2010. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico degenerativas. Rev Méd. De la Universidad Veracruzana, [online]. 2010, vol. 2, n.8, pp.16.

- Marín, C., Puerta, G. 2008. Contenido de Ácidos Clorogénicos en Granos de *Coffea arabica* y *Coffea canephora*, según el desarrollo del fruto. [Sede Web]. N.1. pp. 7 – 28. Disponible en: [https://www.cenicafe.org/es/publications/arc059\(01\)007-028.pdf](https://www.cenicafe.org/es/publications/arc059(01)007-028.pdf). [Consulta: 20 setiembre 2016].
- Martinez, R., Morcillo, S., Almaraz, M., Soriguer, F. 2005. Consumo de café y diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición. Rev. Science Direct* [online]. 2005, vol. 10, n.1, pp. 556 – 563.
- Megías, M., Molist, P., Pombal, M. 2019. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Órganos animales: Excretor, Digestivo. Universidad de Vigo, España. Vol. 1. Pp. 1 – 7. Disponible en: https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_08digestivo.php. [Consulta: 20 setiembre 2019]
- Mena, G. 2000. Diabetes mellitus: Definición y etiopatogenia de la diabetes. [Sede Web]. Definición y etiopatogenia de la diabetes, 2000. Disponible en: http://www.academia.edu/6911034/DIABETES_MELLITUS_Definici%C3%B3n_y_Etiopatogenia. [Consulta: 08 abril 2016].
- Meng, S., Cao, J., Feng, Q., Peng, J., Hu, Y. 2013. Roles of Chlorogenic Acid on Regulating Glucose and Lipids Metabolism: A Review. *Rev. Hindawi*. [online]. 2013, vol. 1, pp.12.
- MINSA. 2010. INFORME TÉCNICO N° 12 – 2010. Glibenclamida 5mg + Metformina 500 mg tableta [Online]. Lima, Perú: Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/12-10_GLIBENCLAMIDA_METFORMINA.pdf. [Consulta 03 marzo 2020].

- Möller, R., Vazquez, N., Teliz, D., Méndez, V. 2013. Peritoneo del Aparato Digestivo de la Rata Wistar (*Rattus norvegicus*). International Journal of Morphology. Rev. Scielo. [online]. 2013, vol. 31, n.1, pp. 128 – 130. DOI: 10.4067/S0717-95022013000100020
- Mrozikiewicz, A., Kielczewska-Mrozikiewicz, D., Lowicki, Z., Chmara, E., Korzeniowska, K., Mrozikiewicz, P. 1994. Niveles en sangre de aloxano en niños con diabetes mellitus insulino dependiente. Rev. Acta Diabetológica [online]. 1994, vol. 31, n.4, pp. 236 – 237. ISSN 1432-5233.
- Naranjo, M., Vélez, L., Rojano, B. 2011. Actividad antioxidante de café colombiano de diferentes calidades. Rev. Cubana Scielo Plantas Med. [online]. 2011, vol. 16, n.2, pp. 164 – 173.
- OMS, 2016. Diabetes mellitus. Organización Mundial de la Salud. [Sede Web]. Ginebra, 2016. Disponible en: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2016/es/>. [Consulta: 11 julio 2016].
- Pallardo, L. 2008. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Rev. Endocrinología y Nutrición [online]. 2008, 55, 17-25.
- Ramírez, D. 2010. Café, cafeína vs. Salud revisión de los efectos del consumo de café en la salud. Rev. Scielo. Universidad y salud [online]. 2010, vol. 12, pp. 156 – 167.
- Rees, D., Alcolado, J. 2005. Animal models of diabetes mellitus. Diabetic Medicine. [Sede Web]. 2005. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x/epdf>. [Consulta: 17 mayo 2016].

Riobó, P. 2008. Café y diabetes mellitus. Rev. Elsevier. [online]. 2008, vol. 131, pp. 670 – 675.

Rocha, M. 2012. Ácidos clorogénicos. [Sede Web]. Disponible en:

<http://es.calameo.com/read/00175220284f5881b728b>. [Consulta: 06 mayo 2016].

Rodríguez, R. 2015. Vademecum Académico de Medicamentos, México, McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.

Sánchez, A. 2015. Introducción a la experimentación con animales. Editores Universidad de Jaén. [Sede web]. Vol. 1. Editores Universidad de Jaén. 2015. Pp. 39.

Disponible en:

http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/1985/1/Snchez_Marn_Aitana_Mercedes_TFG_Psicologa..pdf. [Consulta: 10 setiembre 2016].

Sánchez, M. 2015. El café, la cafeína y su relación con la salud y ciertas patologías. In: Universidad de Valladolid, editor. España 2015. Pp. 30. Disponible en:

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/14253/1/TFG-M-N370.pdf>. [Consulta: 16 agosto 2016].

Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Rev. J. Med. Physiological research. [online]. 2001, vol. 20, n.2, pp. 536 – 546.

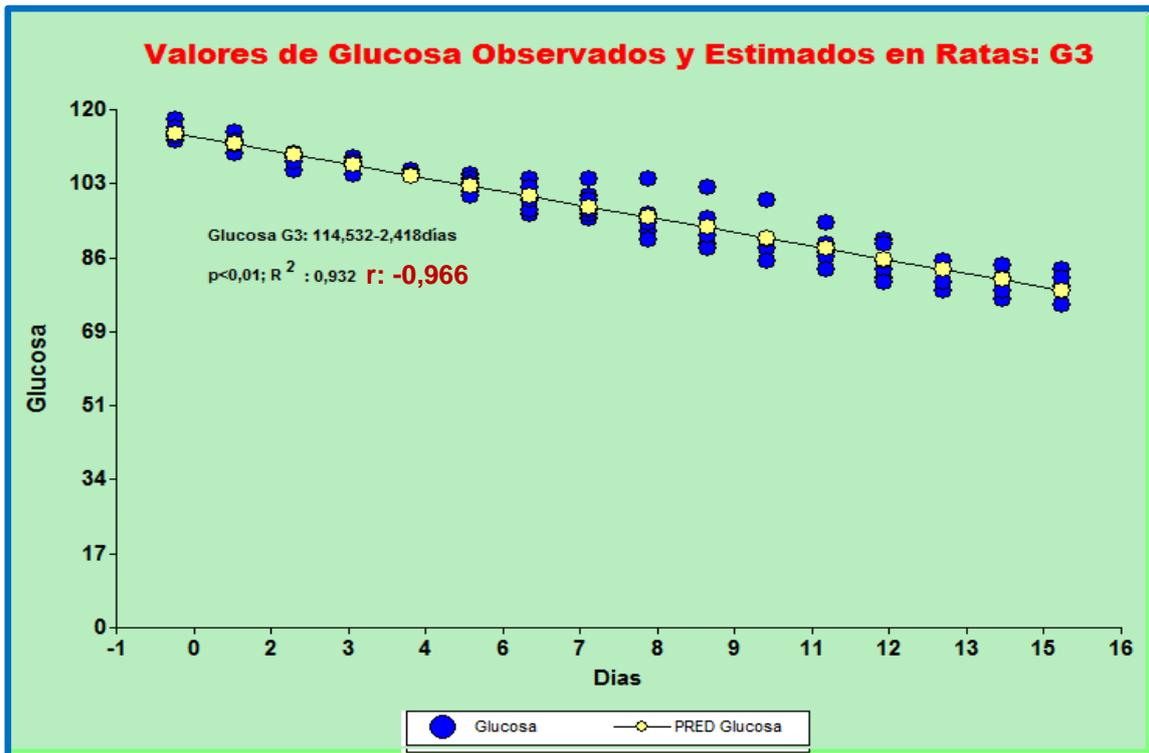
Uhua, E. 2009. Diabetes. [Sede Web]. Uhua E; 2009. Disponible en:

<http://diabetesuhu.blogspot.com>. [Consulta: 17 enero 2016].

Valenzuela, A. 2010. El café y sus efectos en la salud cardiovascular y en la salud materna. *Rev. Scielo, Nutrición*. [online]. 2010, vol. 37, n.4, pp. 514 – 523

Vitrac, C., Ibarra, A., Roller, M., Rillon, J., Vitrac, D. 2010. Contribution of Chlorogenic Acids to the Inhibition of Human Hepatic Glucose-6-phosphatase. *Rev. Agricultural and Food Chemistry*. [online]. 2010, vol. 58, n.7.

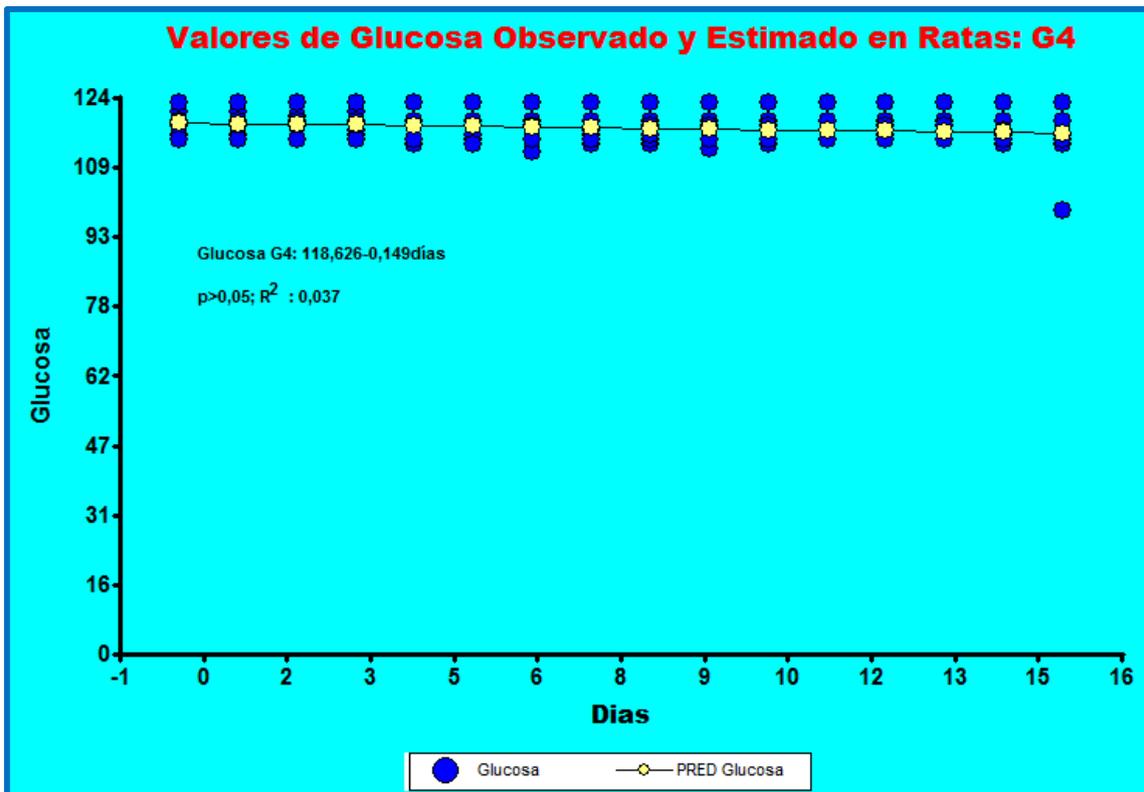
ANEXOS



Fuente: Registro de resultados elaborado por el tesista para el presente estudio

Anexo 1. Gráfico 4, niveles de glicemia durante 15 días en ratas del Grupo 3 (G3), sin hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con el extracto hidroalcohólico del grano tostado de *Coffea arabica* L “café” a la dosis de 150 mg/kg p.c.

Interpretación: En el Grupo 3, los niveles de glucosa de las ratas cuando fueron sometidas a tratamiento, registraron un nivel de significancia ($p < 0,01$) donde la tendencia es la de disminuir los niveles de glucosa a medida que transcurre el tiempo, es decir que a medida que transcurre un día el nivel de glucosa desciende 2,418 con un coeficiente de correlación inversamente proporcional de $r: -0,966$, y un coeficiente de determinación de $R^2: 0,932$, lo que demuestra lo bien que explica el modelo..



Fuente: Registro de resultados elaborado por el tesista para el presente estudio

Anexo 2. Gráfico 5, niveles de glicemia durante 15 días sin hiperglicemia inducida con aloxano, y sometidas a tratamiento con suero fisiológico al 0,9% a la dosis de 0,5 mL/animal.

Interpretación. Los niveles de glucosa de las ratas cuando fueron sometidas en el tratamiento 4, no registraron diferencia ($p > 0,05$) donde la tendencia es la misma a medida que transcurre el tiempo.

Anexo 3: Análisis de varianza de los pesos de las ratas entre grupos

ANÁLISIS DE VARIANZA

| <i>Origen de las variaciones</i> | <i>Suma de cuadrados</i> | <i>Grados de libertad</i> | <i>Promedio de los cuadrados</i> | <i>F</i> | <i>Probabilidad</i> |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------|---------------------|
| Entre grupos | 0,00027 | 3 | 9,03E-05 | 8,58E-02 | 9,67E-01 |
| Dentro de los grupos | 0,02104 | 20 | 1,05E-03 | | |
| Total | 0,02131 | 23 | | | |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Anexo 4: Análisis de varianza de glucosa en ratas por tratamiento medido en el tiempo.

| Source | DF | SS | MS | F | P |
|------------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| Tratamiento | 3 | 5617741 | 1872580 | 149,02 | 0,0000 |
| Error | 20 | 251314 | 12566 | | |
| DÍAS | 15 | 1432362 | 95491 | 302,68 | 0,0000 |
| Tratamiento*DÍAS | 45 | 1185097 | 26335 | 83,48 | 0,0000 |
| Error | 300 | 94645 | 315 | | |
| Total | 383 | 858116 | | | |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Grand Mean 227,49
 CV Error A= 49,28 %
 CV Error B = 7,81%

Anexo 5: Correlación de Pearson entre cada tratamiento con los días

| Tratamiento | Correlaciones | | Glucosa | Día |
|--|---|---------------------|---------|--------|
| | G1 HIPERGLICÉMICO Café Tostado 150 mg/kg | Pearson Correlation | Glucosa | 1,000 |
| Día | | | -0,928 | 1,000 |
| Sig. (1-tailed) | | Glucosa | . | 0,000 |
| | | Día | 0,000 | . |
| N | | Glucosa | 96 | 96 |
| | | Día | 96 | 96 |
| G2 Control HIPERGLICÉMICO Glibenclamida 0,36 mg/kg | Pearson Correlation | Glucosa | 1,000 | -0,899 |
| | | Día | -0,899 | 1,000 |
| | Sig. (1-tailed) | Glucosa | . | 0,000 |
| | | Día | 0,000 | . |
| | N | Glucosa | 96 | 96 |
| | | Día | 96 | 96 |
| G3 NORMOGLICÉMICO con café tostado 150 mg/kg | Pearson Correlation | Glucosa | 1,000 | -0,966 |
| | | Día | -0,966 | 1,000 |
| | Sig. (1-tailed) | Glucosa | . | 0,000 |
| | | Día | 0,000 | . |
| | N | Glucosa | 96 | 96 |
| | | Día | 96 | 96 |
| G4 NORMOGLICÉMICO Suero fisiológico | Pearson Correlation | Glucosa | 1,000 | -0,193 |
| | | Día | -0,193 | 1,000 |
| | Sig. (1-tailed) | Glucosa | . | 0,030 |
| | | Día | 0,030 | . |
| | N | Glucosa | 96 | 96 |
| | | Día | 96 | 96 |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Anexo 6: Análisis de Regresión Lineal entre tratamiento por días

Resumen Modelo^b

| Tratamiento | Model | R | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Durbin-Watson |
|---|-------|--------------------|----------|-------------------|----------------------------|---------------|
| G1 HIPERGLICÉMICO Café Tostado 150 mg/kg | 1 | 0,928 ^a | 0,862 | 0,860 | 45,354 | 0,878 |
| G2 Control HIPERGLICÉMICO Glibenclamida 0.36 mg/kg | 1 | 0,899 ^a | 0,809 | 0,807 | 56,222 | 1,996 |
| G3 NORMOGLIEEMICO con café tostado 150 mg/kg | 1 | 0,966 ^a | 0,932 | 0,932 | 3,036 | 1,786 |
| G4 NORMOGLICÉMICO Suero fisiológico | 1 | 0,193 ^a | 0,037 | 0,027 | 3,532 | 2,009 |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

a. Predictors: (Constant), Día

b. Dependent Variable: Glucosa

Anexo 7. Cuadro ANOVA^a

| Tratamiento | Model | | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|---|-------|-----------|----------------|----|-------------|----------|--------------------|
| G1 HIPERGLICÉMICO Café Tostado 150 mg/kg | 1 | Regresión | 1202923,483 | 1 | 1202923,483 | 584,793 | 0,000 ^b |
| | | Residual | 193358,756 | 94 | 2057,008 | | |
| | | Total | 1396282,240 | 95 | | | |
| G2 Control HIPERGLICÉMICO Glibenclamida 0.36 mg/kg | 1 | Regresión | 1255996,344 | 1 | 1255996,344 | 397,351 | 0,000 ^b |
| | | Residual | 297127,145 | 94 | 3160,927 | | |
| | | Total | 1553123,490 | 95 | | | |
| G3 NORMOGLICÉMICO con café tostado 150 mg/kg | 1 | Regresión | 11928,671 | 1 | 11928,671 | 1294,369 | 0,000 ^b |
| | | Residual | 866,287 | 94 | 9,216 | | |
| | | Total | 12794,958 | 95 | | | |
| G4 NORMOGLICÉMICO Suero fisiológico | 1 | Regresión | 45,153 | 1 | 45,153 | 3,619 | 0,060 ^b |
| | | Residual | 1172,837 | 94 | 12,477 | | |
| | | Total | 1217,990 | 95 | | | |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

a. Dependent Variable: Glucosa

b. Predictors: (Constant), Día

Anexo 8. Coeficientes^a

| Tratamiento | | Unstandardized | | Standardized | | 95.0% | | |
|----------------------------|--------------|----------------|------------|--------------|--------|------------|-------------|-------------|
| | | Coefficients | | Coefficients | | Confidence | | |
| | | B | Std. Error | Beta | t | Sig. | Lower Bound | Upper Bound |
| G1 HIPERGLICÉMICO | 1 (Constant) | 520,76 | 8,84 | | 58,91 | 0,00 | 503,21 | 538,31 |
| Café Tostado 150 mg/kg | Día | -24,28 | 1,00 | -0,93 | -24,18 | 0,00 | -26,28 | -22,29 |
| G2 Control | 1 (Constant) | 543,52 | 10,96 | | 49,60 | 0,00 | 521,77 | 565,28 |
| HIPERGLICÉMICO | Día | -24,81 | 1,24 | -0,90 | -19,93 | 0,00 | -27,28 | -22,34 |
| Glibenclamida 0.36 mg/kg | | | | | | | | |
| G3 | 1 (Constant) | 114,53 | 0,59 | | 193,56 | 0,00 | 113,36 | 115,71 |
| NORMOGLICÉMICO | Día | -2,42 | 0,07 | -0,97 | -35,98 | 0,00 | -2,55 | -2,28 |
| con café tostado 150 mg/kg | | | | | | | | |
| G4 | 1 (Constant) | 118,63 | 0,69 | | 172,30 | 0,00 | 117,26 | 119,99 |
| NORMOGLICÉMICO | Día | -0,15 | 0,08 | -0,19 | -1,90 | 0,06 | -0,30 | 0,01 |
| Suero fisiológico | | | | | | | | |

Fuente: Datos elaborados por el tesista para el presente estudio

Anexo 9. Resultados de Análisis Citológico de Estómago

(Grupo I. Problema)

Rata Albina N° 1

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes, Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia, Cuerpo, Infiltración plasmocítica/linfocítica leve, con desprendimiento de epitelio gástrico hacia el lumen. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

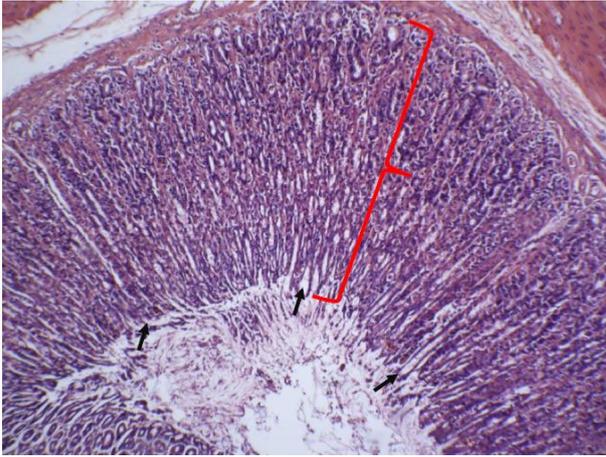


Figura 5. Glándulas de la mucosa gástrica aparentemente normales, no se observan alteraciones significativas ({}). Se observan fosas gástricas aparentemente normales (flechas).

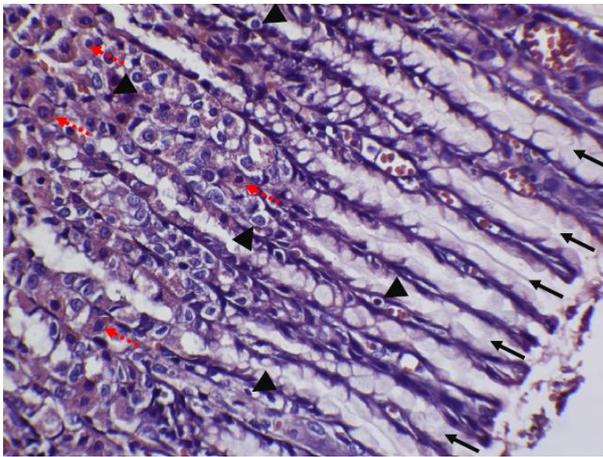


Figura 6. Foveolas gástricas (flechas), se observa también epitelio superficial de mucosa gástrica escaso, células parietales (flechas punteadas) aumentadas en número escaso número de células inflamatorias (puntas de flecha).

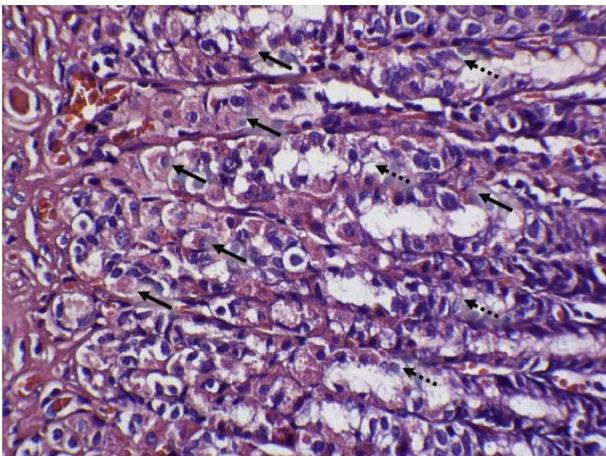


Figura 7. Células parietales abundantes (flechas), células mucosas del cuello gástricos escasas (flechas punteadas).

Rata Albina N° 2

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes, Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia, Cuerpo, Infiltración plasmocítica/linfocítica leve, con desprendimiento de epitelio gástrico hacía el lumen. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células epitelio superficial muestra leve hiperplasia regenerativa de tejido, células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

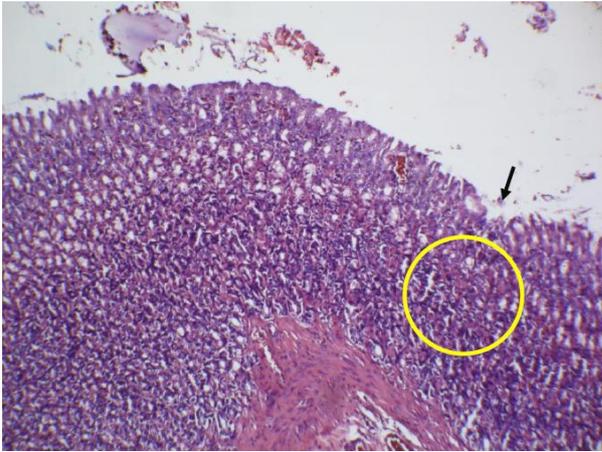


Figura 8. Áreas de leve erosión gástrica (flecha), ausencia de congestión de mucosa, se puede evidenciar una pérdida de las células mucosas del cuello de la glándula fúngica (círculo).

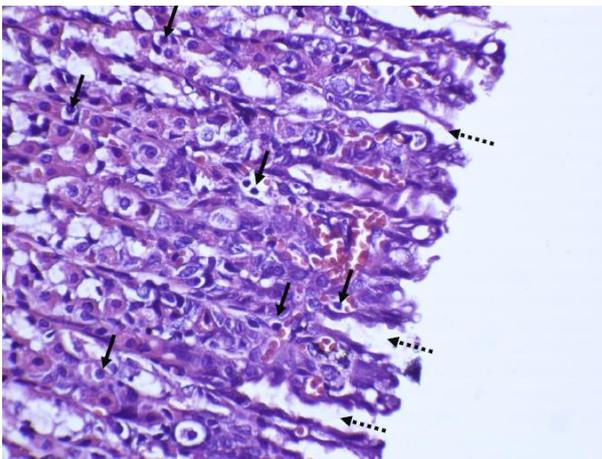


Figura 9. Infiltración linfocítica/plasmocítica en mucosa gástrica (flechas). Fosa gástrica (flechas punteadas).

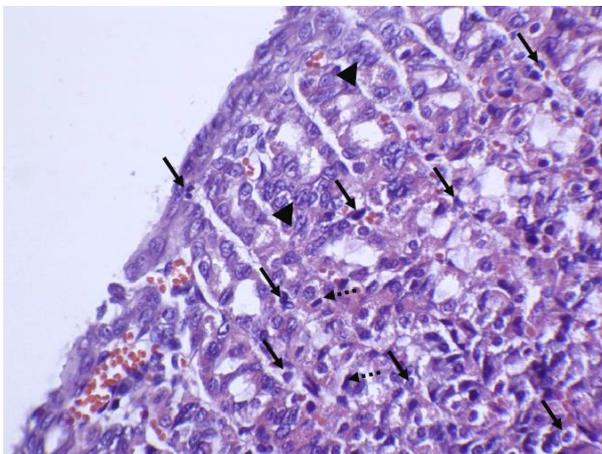


Figura 10. Se observa infiltración linfocítica/plasmocítica (flecha). Figuras mitóticas normales (flecha punteada). Se observa en la superficie de la mucosa cambios nucleares de células epiteliales gástricas, principalmente cromatina laxa, nucleolos evidentes característico de respuestas inflamatorias (cabeza de flecha).

Rata Albina N° 3

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes, Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia, Cuerpo, Infiltración plasmocítica/linfocítica leve, con desprendimiento de epitelio gástrico hacía el lumen. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: desprendimiento de epitelio superficial en áreas de la mucosa gástrica, formando patrones compatibles con necrosis tisular, células mucosas del cuello aparentemente normal, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

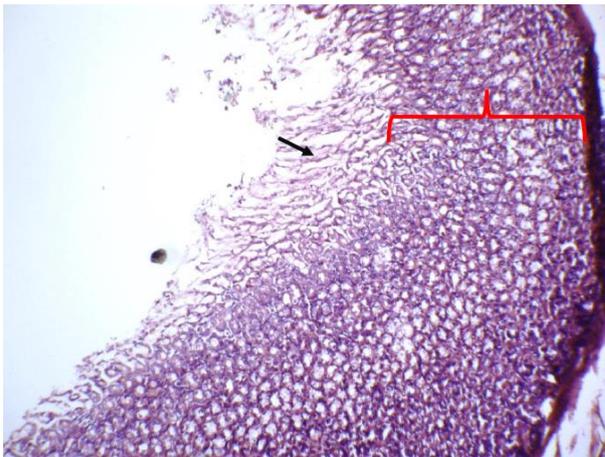


Figura 11. Erosión de mucosa gástrica ({}), restos necróticos de mucosa gástrica (flecha).

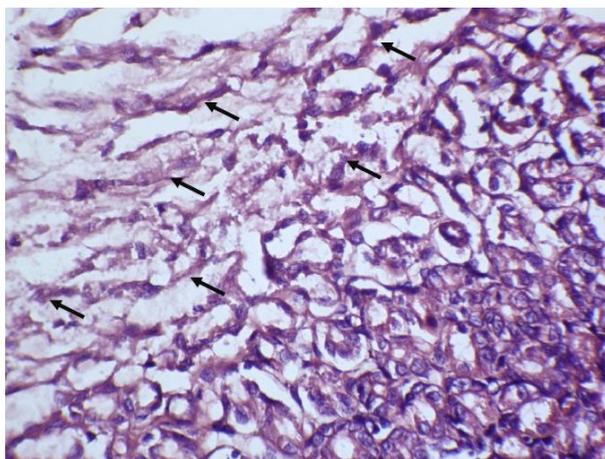


Figura 12. Restos de tejido necrótico de células epiteliales de mucosa gástrica (flecha).

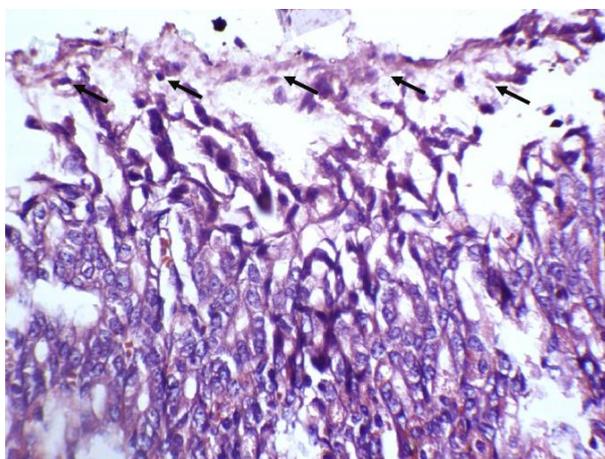


Figura 13. Desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen. Restos celulares (flechas).

Rata Albina N° 4

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) infiltración linfocítica/plasmocítica leve en lámina propia de la glándula gástrica, lámina propia en algunas áreas se presenta levemente fibrótica con disminución del tamaño de las glándulas gástricas. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia. Cuerpo, Infiltración plasmocítica/linfocítica leve, con desprendimiento de epitelio gástrico hacia el lumen. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

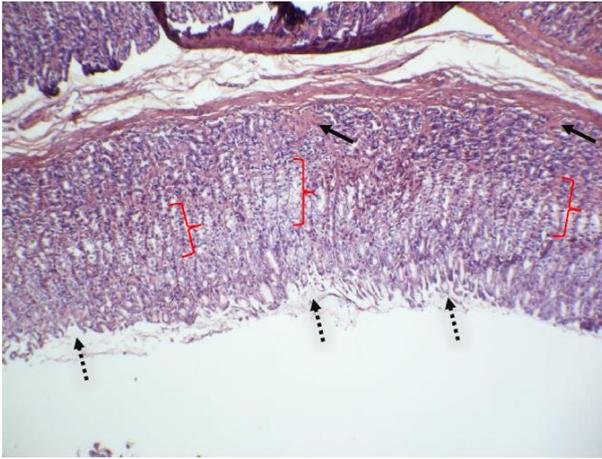


Figura 14. Pérdida leve de la uniformidad dentro de la mucosa gástrica (punta de flecha), se observa abundante cantidad de células mucosas del cuello de la glándula fúndica (}). Lámina propia fibrótica (flecha).

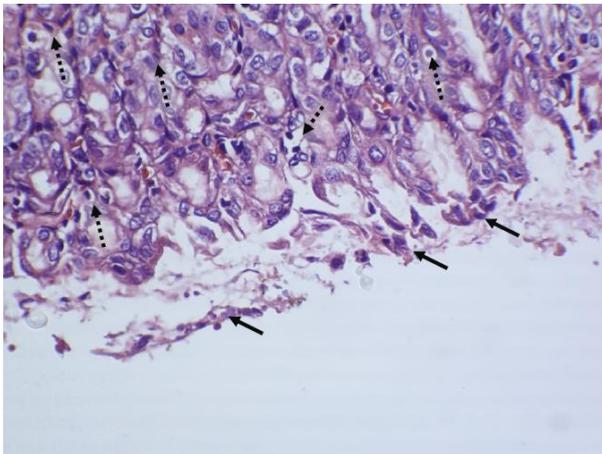


Figura 15. Desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen (flechas). Moderado contenido inflamatorio (puntas de flecha).

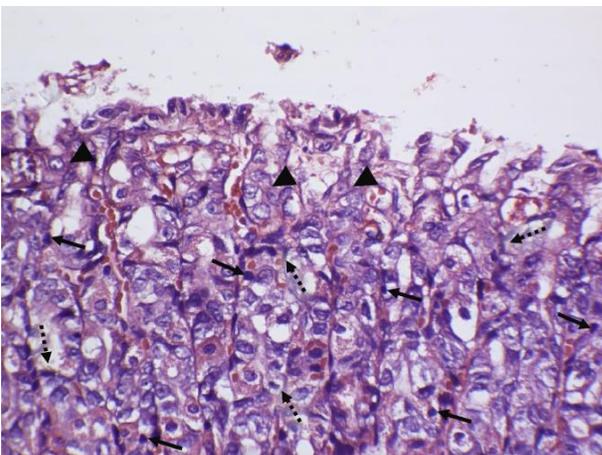


Figura 16. Se observa escasa cantidad de infiltrado inflamatorio (flecha). Algunas figuras mitóticas (puntas de flecha), presencia de algunas células parietales y células superficiales de la mucosa (cabezas de flecha).

Rata Albina N° 5

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes, Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia, leve erosión de mucosa gástrica fúndica, Cuerpo, Infiltración plasmocítica/linfocítica leve, con desprendimiento de epitelio gástrico hacia el lumen. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

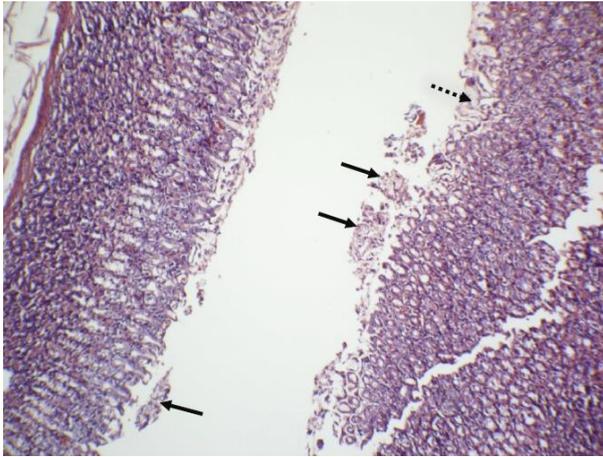


Figura 17. Desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen (flecha), áreas de erosión de la mucosa gástrica (flecha punteada).

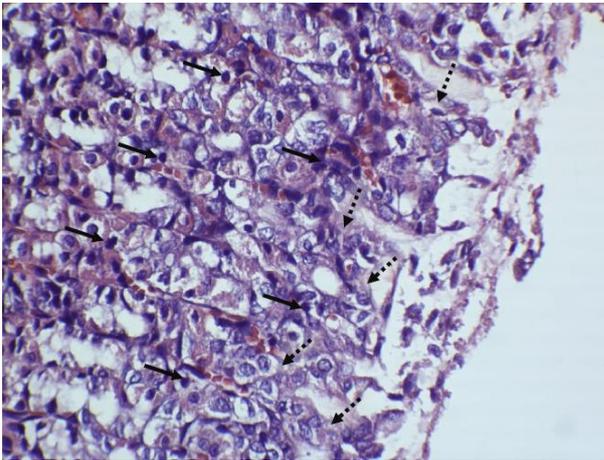


Figura 18. Moderada cantidad de infiltrado inflamatorio (flechas), abundante cantidad de células mucosas del cuello de la glándula gástrica y escaso contenido de células del epitelio superficial (flecha punteada), las cuales muestran cambios sugerentes a un proceso regenerativo.

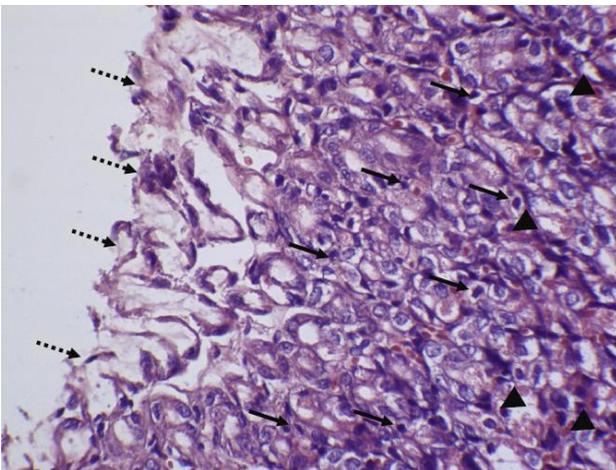


Figura 19. Observamos infiltrado inflamatorio escaso (flecha), desprendimiento de restos células de superficiales de la mucosa gástrica (flecha punteada), así como se observan células mucosas del cuello y células parietales (cabezas de flecha).

Rata Albina N° 6

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia y escasas áreas hemorrágicas. Cuerpo, Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: músculo liso, una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

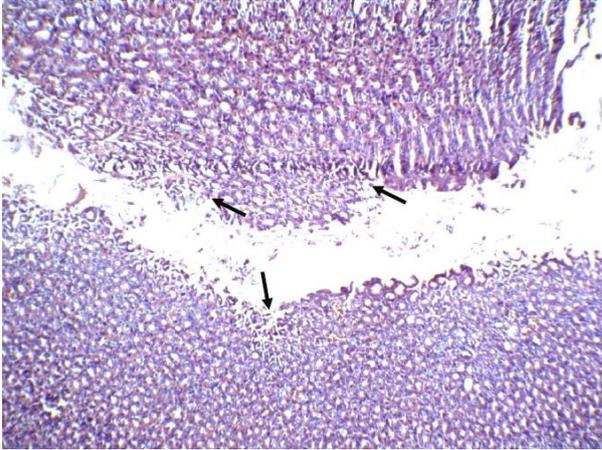


Figura 20. Evidencia dilatación de la luz de glándulas estomacales, desprendimientos de mucosa gástrica hacia el lumen (flechas).

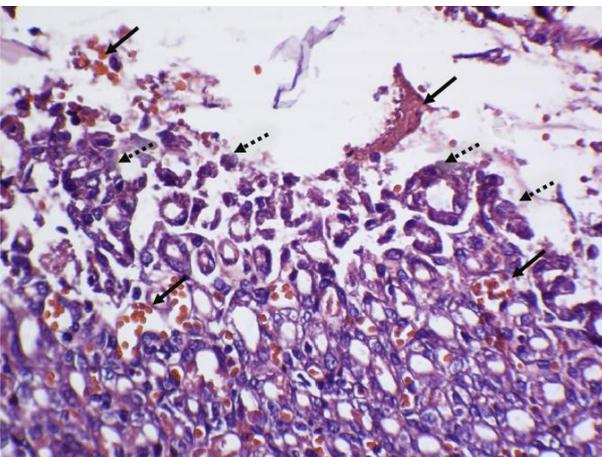


Figura 21. Áreas de hemorragia en mucosa gástrica (flecha), desprendimiento de la mucosa gástrica hacia el lumen (flecha punteada).

Anexo 10. Resultados de Análisis Citológico de Estómago

(Grupo III. Patrón)

Rata Albina N° 1

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia. Cuerpo, Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endócrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach, Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

No presenta alteraciones morfológicas

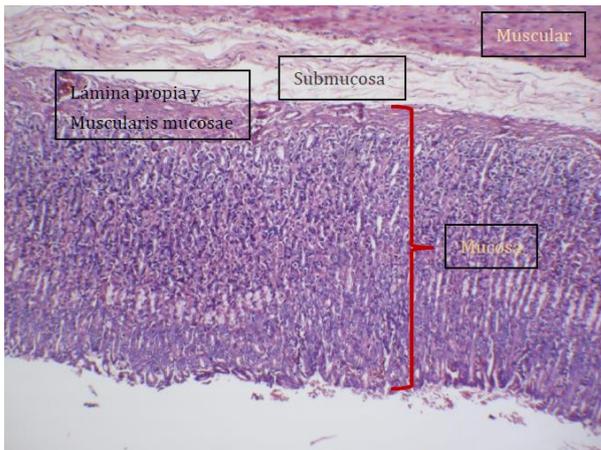


Figura 22. Mucosa gástrica aparentemente normal, escasa presencia de células mucosas del cuello, células principales, células parietales. Lámina propia, capa submucosa y muscular aparentemente normal.

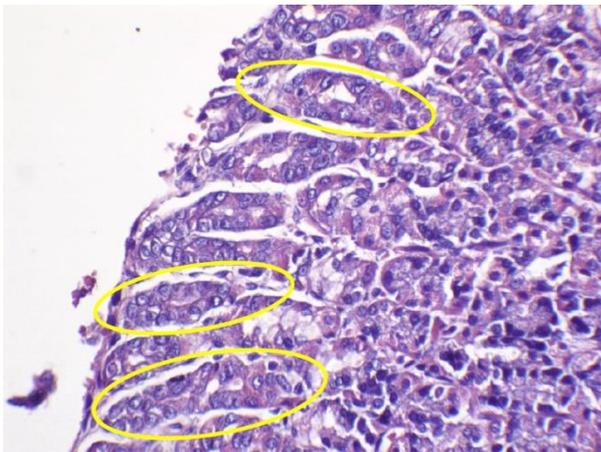


Figura 23. Mucosa gástrica intacta, se observan las células epiteliales superficiales aparentemente normales (círculos).

Rata Albina N° 2

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia, pérdida de mucosa de epitelio superficial. Cuerpo, áreas hemorrágicas, con desprendimiento de mucosa a lumen y pérdida de epitelio superficial. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endócrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach. Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda +

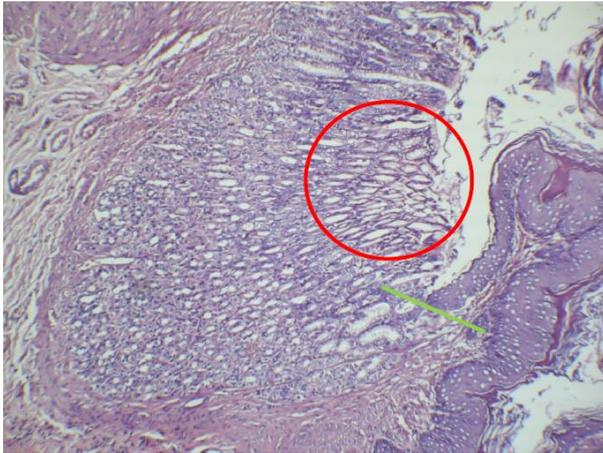


Figura 24. División entre la región glandular y la no glandular del estómago (línea recta). En la región glandular podemos observar pérdida de la mucosa superficial normal del estómago, con pérdida de epitelio glandular (área punteada).

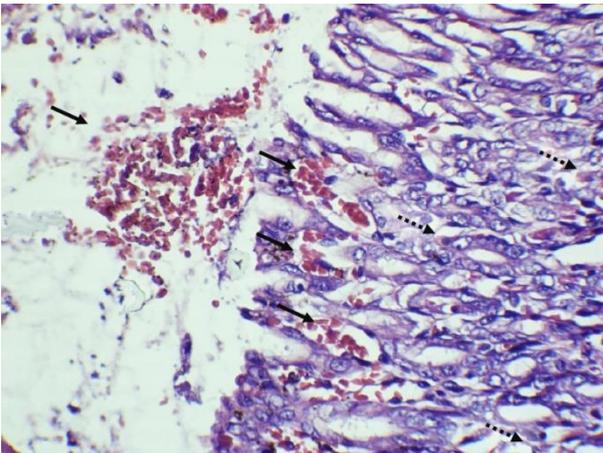


Figura 25. Áreas hemorrágicas (flecha), escasa células inflamatorias (flecha punteada).

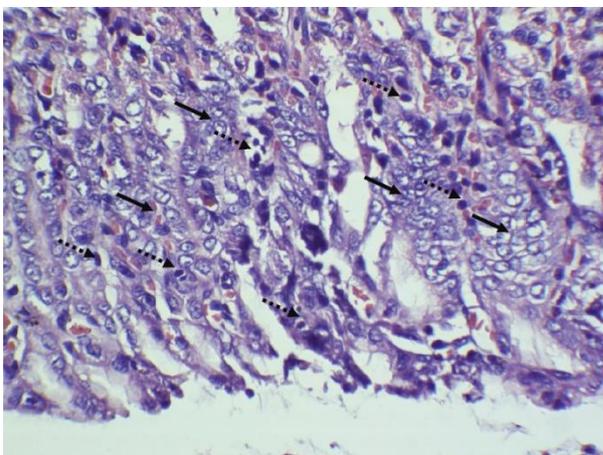


Figura 26. Cambios morfológicos en las células superficiales de la mucosa gástrica: hiperplasia tisular (flecha), con presencia de aumento ratio núcleo citoplasma, macronúcleos con nucléolos evidentes. Escasas células inflamatorias (flecha punteada).

Rata Albina N° 3

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia células hiperplásicas regenerativas sugieren recuperación de mucosa gástrica. Cuerpo, leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia células hiperplásicas regenerativas. Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach. Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

Gastritis aguda leve

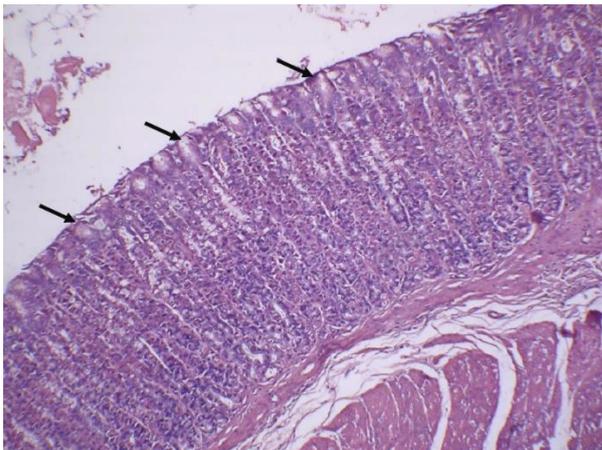


Figura 27. Se observan las fosas gástricas aparentemente normales. Se pueden diferenciar algunas fosas y glándulas gástricas (flechas), sin cambios muy evidentes en su estructura.

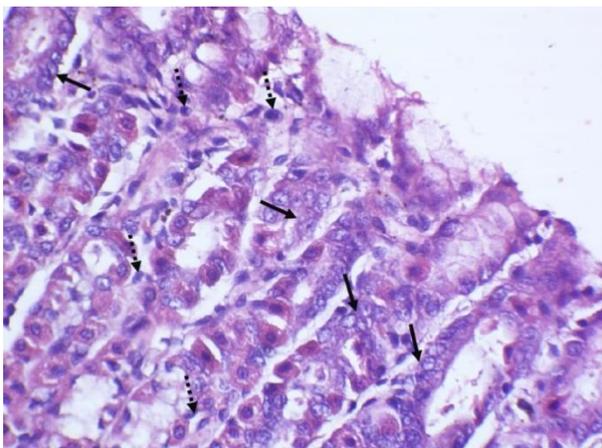


Figura 28. Se observa una leve hiperplasia regenerativa de la mucosa epitelial superficial del estómago (flecha), con escaso contenido de células inflamatorias (flecha punteada).

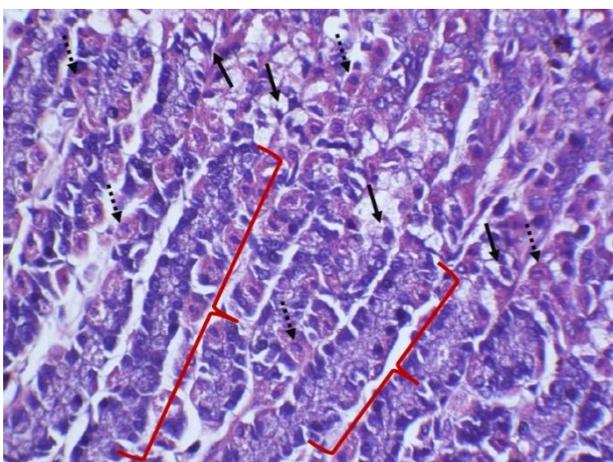


Figura 29. Glándula gástrica aparentemente normal glándulas gástricas bien definidas (}, dónde se observa principalmente células mucosas del cuello gástrico (flecha), células perietales eosinofílicas (flecha punteada) y células principales

Rata Albina N° 4

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia. Cuerpo, Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach. Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

No presenta alteraciones morfológicas.

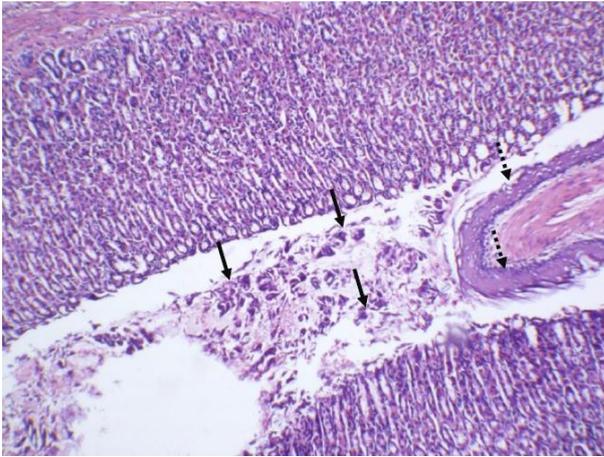


Figura 30. Glándula gástrica aparentemente normal. Restos celulares en lumen gástrico (flecha). Parte no glandular del estómago (flecha punteada).

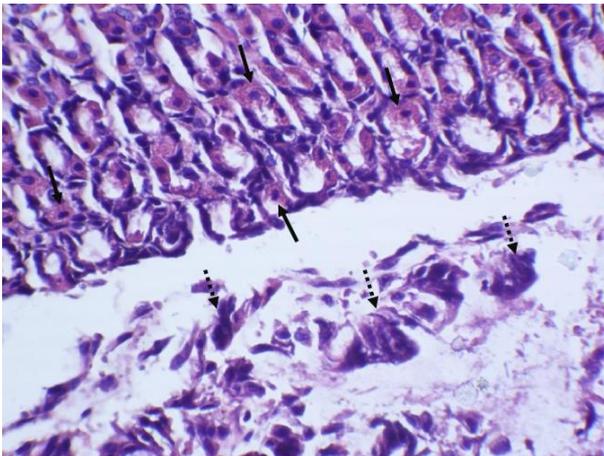


Figura 31. Células parietales en contacto con el lumen gástrico con ausencia de células epiteliales superficiales. Restos celulares en lumen gástrico (flecha punteada).

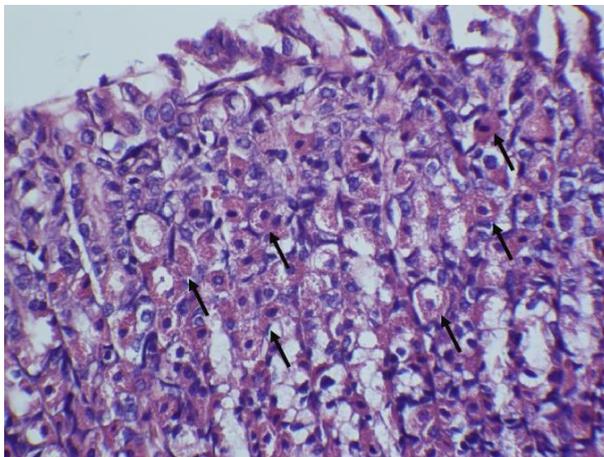


Figura 32. Escasa cantidad de células superficiales gástricas. Se observa abundante cantidad de células parietales cercanas al lumen gástrico (flecha).

Rata Albina N° 5

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia. Cuerpo, Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endocrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach. Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

No presenta alteraciones morfológicas.

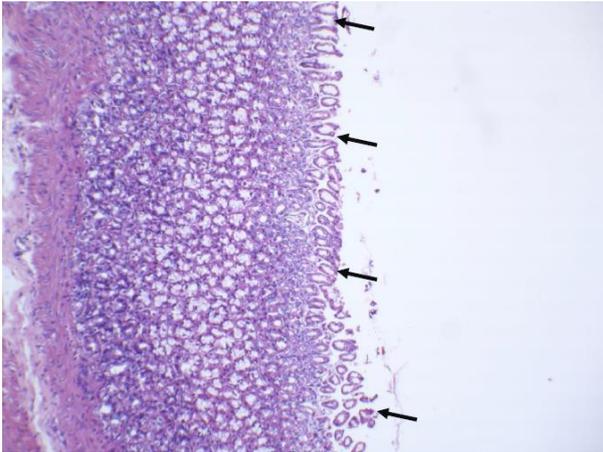


Figura 33. Mucosa gástrica: presencia de glándulas gástricas, dónde se aprecia desprendimiento de células superficiales hacia el lumen gástrico (flecha). Se puede diferenciar el cuerpo cuello y fundus de las glándulas.

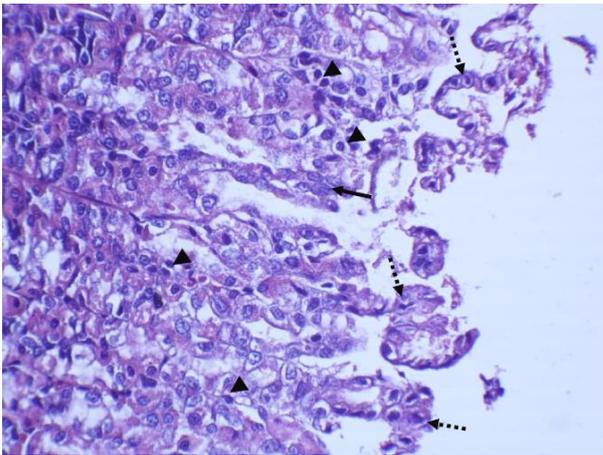


Figura 34. Escasa cantidad de células superficiales en la mucosa gástrica (flecha). Restos celulares en lumen (flecha punteada). Células inflamatorias infiltradas en lámina propia (cabeza de flecha).

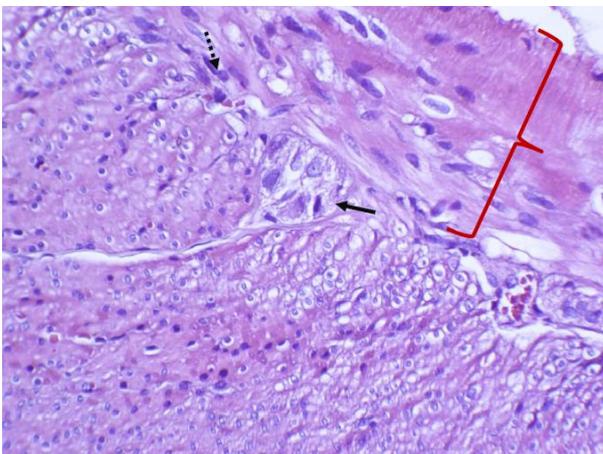


Figura 35. Plexo de Meissner (flecha) en submucosa (flecha punteada). Túnica muscular externa, circular media y diagonal interna (}).

Rata Albina N° 6

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Estómago

b) Descripción histológica

- Cardias (Glándulas Cardiales) sin alteraciones morfológicas importantes. Fundus (Glándulas fúndicas) leve infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia. Cuerpo, Antro Pilórico sin alteraciones morfológicas importantes.
- Mucosa: células mucosas del cuello aparentemente normales, células madre aparentemente normales, células parietales u oxíntica leve hiperplasia, células principales, células endócrinas aparentemente normales.
- Submucosa: Plexo Submucoso de Meissner fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares sin cambios aparentes.
- Muscular: Músculo liso: una interna oblicua, una intermedia circular y una externa longitudinal, plexo de Auerbach. Sin cambios estructurales.
- Serosa o adventicia: Tejido conjuntivo. Sin cambios estructurales.

c) Diagnóstico histológico

No presenta alteraciones morfológicas.

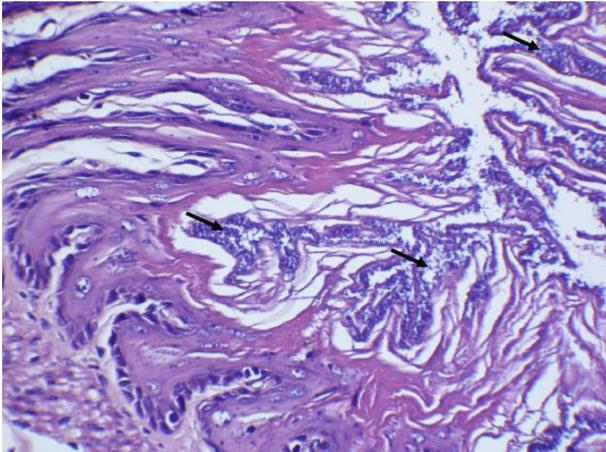


Figura 36. Capa no glandular del estómago. Se puede apreciar proliferación microbiana en lumen (flecha).

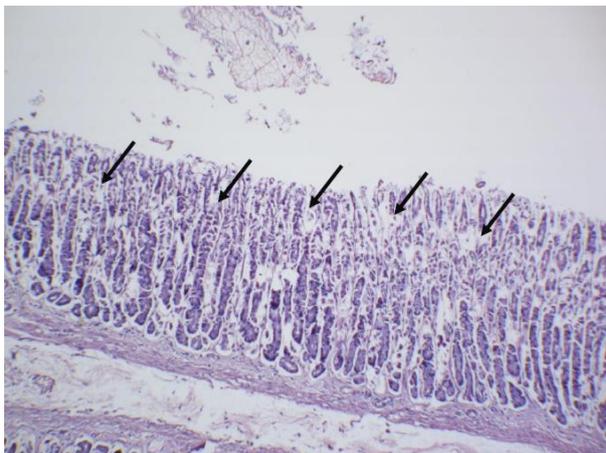


Figura 37. Mucosa gástrica de aspecto aparentemente normal, se pueden apreciar las glándulas gástricas detalladamente, de igual manera la lámina propia (flecha).

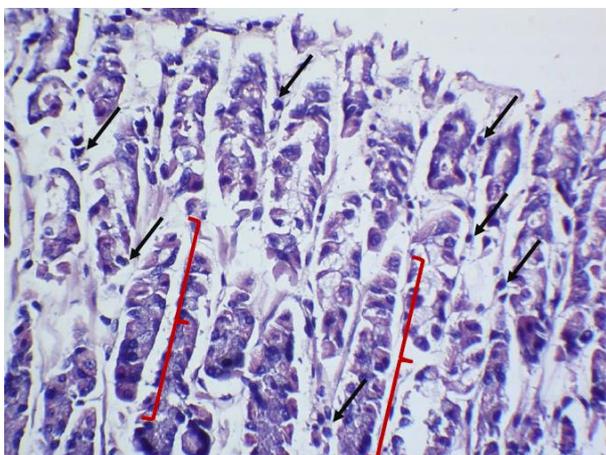


Figura 38. Se observan las glándulas gástricas aparentemente normales ({}), escaso infiltrado linfocítico/plasmocítico (flecha).

Anexo 11. Resultados de Análisis Citológico de Intestino Delgado

(Grupo I. Problema)

Rata Albina N° 1

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular. Lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.

- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.
- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda

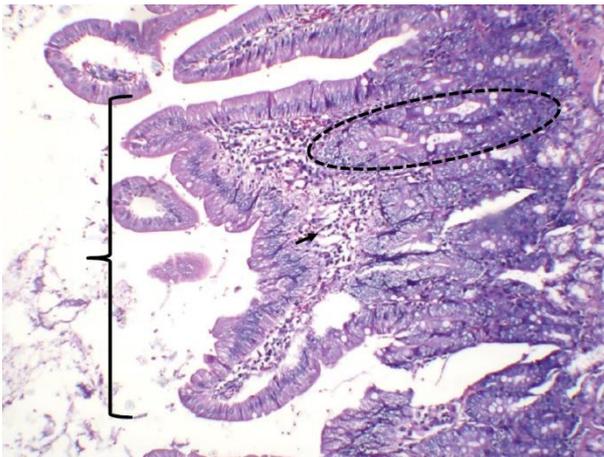


Figura 39 Se observa fusión de las vellosidades intestinales ({}), aumento en tamaño de las criptas de Lieberkühn 2:1 (círculos), aumento en cantidad de linfocitos intra-epiteliales (flechas).

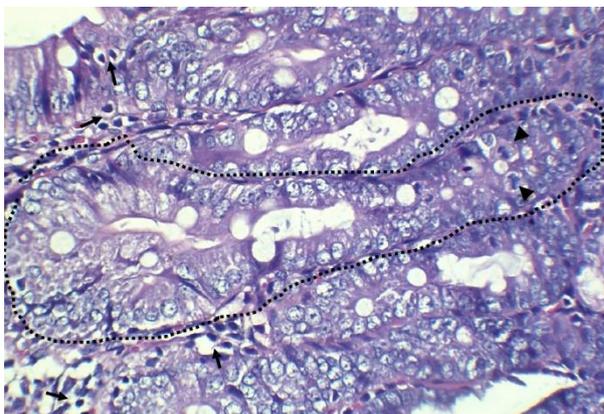


Figura 40. Aumento tamaño de las criptas intestinales 2:1 (borde punteado), infiltración linfocitos >20 por cada 100 células entéricas (flechas). Mitosis normales (puntas de flecha).

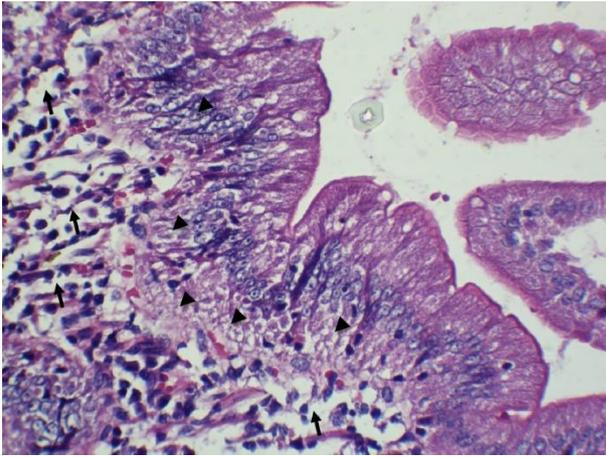


Figura 41. Microvellosidades intestinales con abundante infiltrado linfocítico/plasmocítico (flechas). Moderada hiperplasia de enterocitos (Puntas de flecha).

Rata Albina N° 2

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión leve de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido, hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: no se evidencia aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades, las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios. Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda+

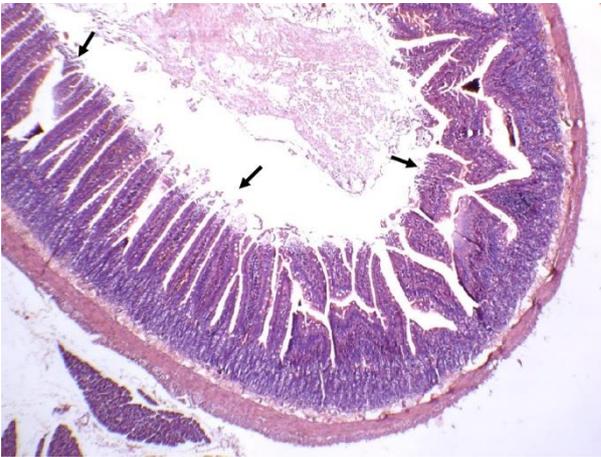


Figura 42. Vellosidades intestinales, se observa desprendimiento de la mucosa hacia el lumen intestinal (flechas).

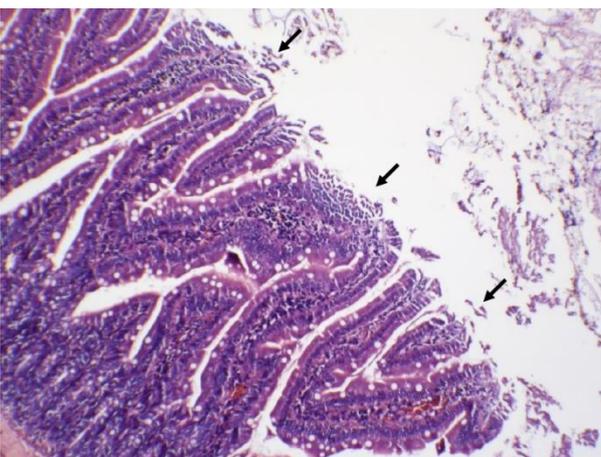


Figura 43. Vellosidades intestinales, desprendimiento de mucosa hacia el lumen intestinal (flechas).

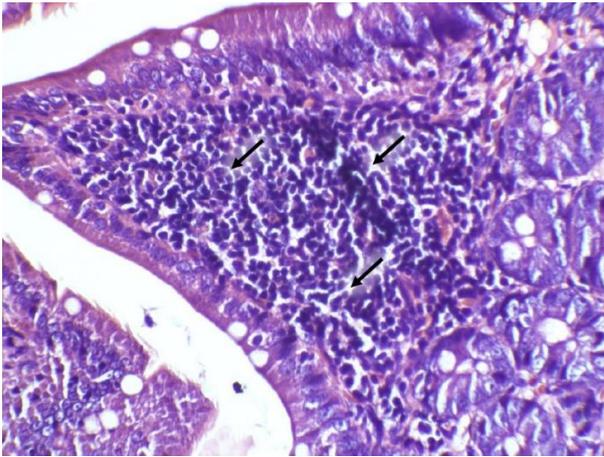


Figura 44. Infiltrado linfocítico plasmocítico en lámina propia de las vellosidades intestinales (flechas).

Rata Albina N° 3

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular. Lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda+

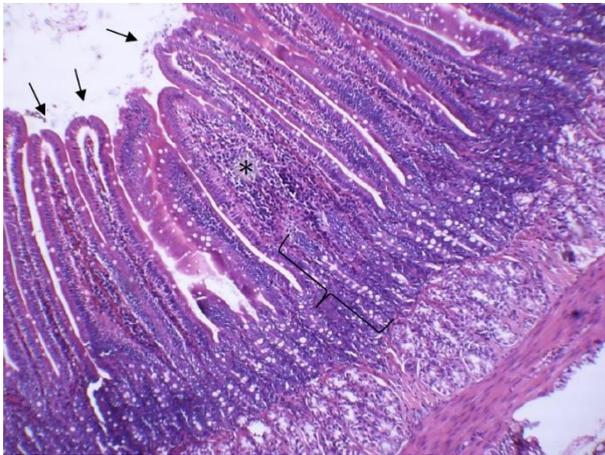


Figura 45. Vellosidades intestinales aparentemente normales (flechas), al centro de la imagen se puede apreciar una vellosidad intestinal con aumento en el infiltrado linfocítico/plasmocítico normal (*). Cripta con gran tamaño ({}).

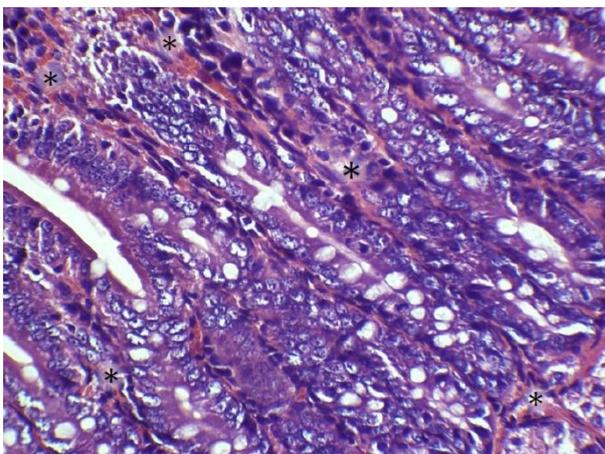


Figura 46. Áreas hemorrágicas entre criptas de Lieberkühn (*), escaso infiltrado linfocítico/plasmocítico, escasas figuras 131enle131131id, criptas presentan un ligero aumento de tamaño.

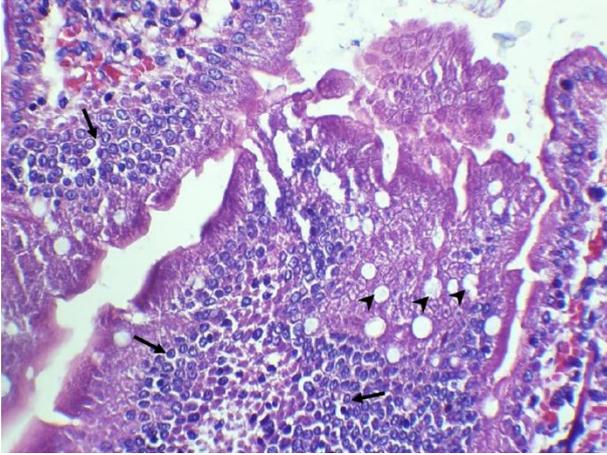


Figura 47. Hiperplasia de enterocitos (flechas). Hiperplasia de células caliciformes (puntas de flecha). Zonas hemorrágicas e infiltrado inflamatorio escaso.

Rata Albina N° 4

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan escasa infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda



Figura 48. Abundante infiltrado celular plasmocítico/linfocítico en vellosidades intestinales (flecha). Se puede observar embotamiento leve de una vellosidad intestinal (círculo).

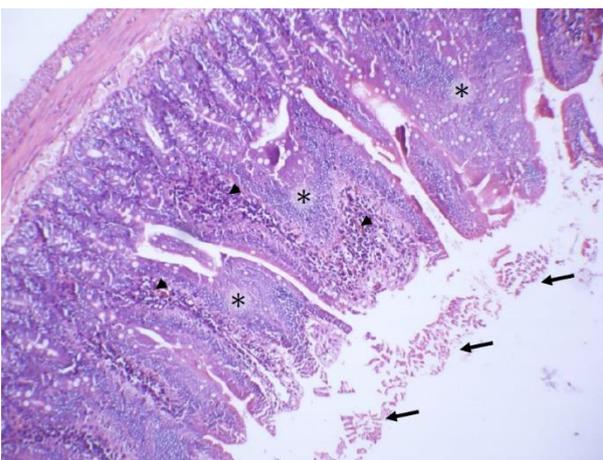


Figura 49. Desprendimiento de la mucosa duodenal hacia el lumen intestinal (flechas). Hiperplasia de enterocitos (*), moderado infiltrado linfocítico/plasmocítico (puntas de flecha).

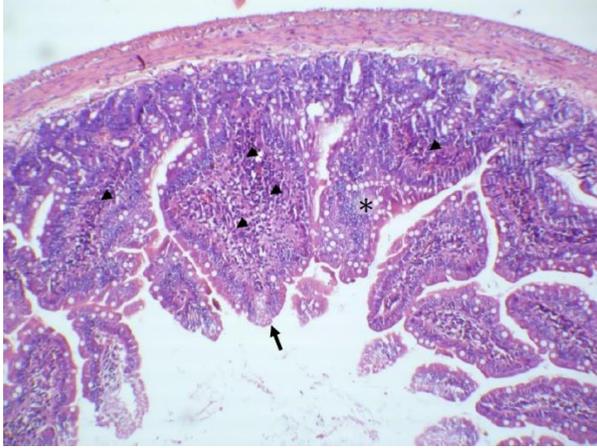


Figura 50. Embotamiento moderado de vellosidades intestinales (flecha), se observa hiperplasia de enterocitos (*) y moderado infiltrado linfocítico/plasmocítico (punta de flecha).

Rata Albina N° 5

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macro fagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda+

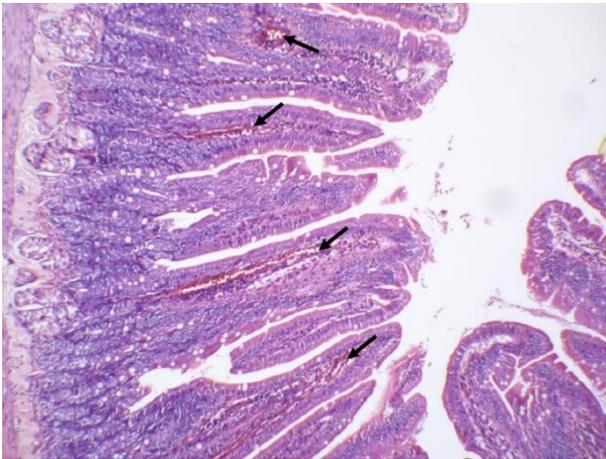


Figura 51. Vellosidades intestinales alargadas de gran tamaño, se observan áreas de abundante contenido eritrocitario (flechas).

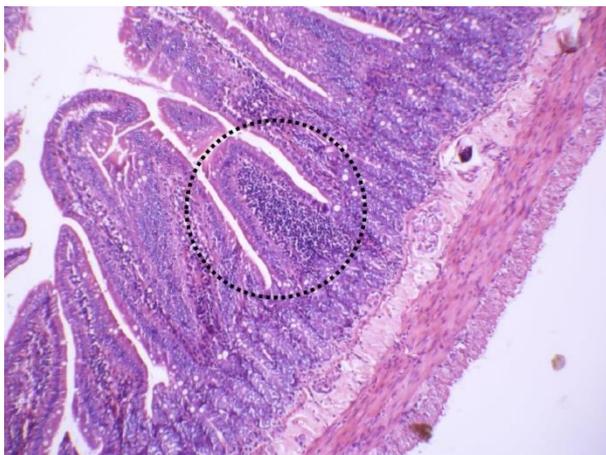


Figura 52. Infiltración linfocítica/plasmocítica en vellosidad intestinal (círculo) supera el ratio de 25-30/100 linfcitos/célula epitelial.

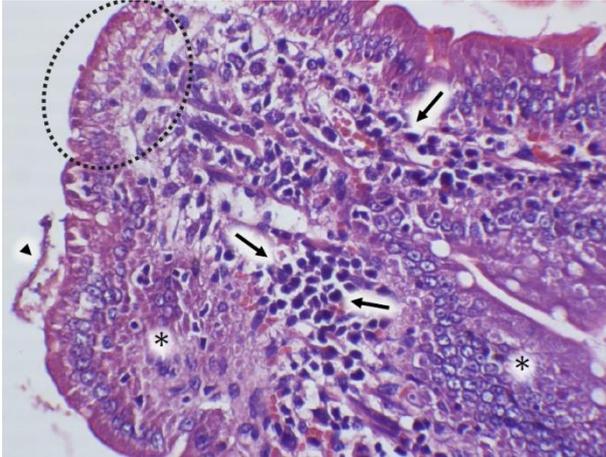


Figura 53. Infiltración linfocítica/plasmocítica (flechas) en vellosidades intestinales, hiperplasia de enterocitos (*), desprendimiento de la mucosa intestinal hacia el lumen (punta de flecha). Se observan células de mucosa intestinal anucleadas (área ovalada punteada).

Rata Albina N° 6

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales 139enle139139ido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda

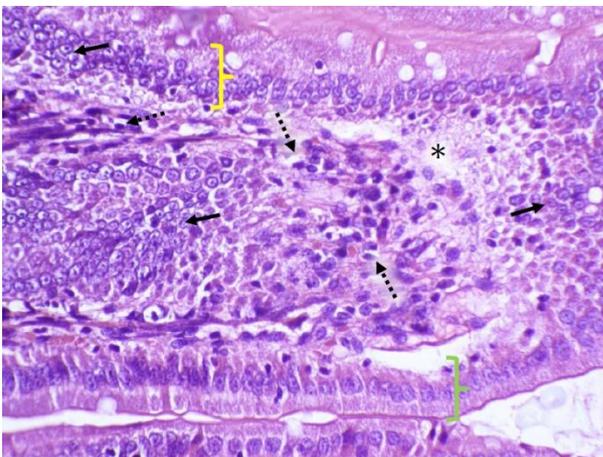


Figura 54. Hiperplasia de enterocitos (flechas), escaso infiltrado linfocítico/plasmocítico (flechas punteadas). Áreas de edema (*). Mono capa de células epiteliales (}) vs hiperplasia de células epiteliales ({}).

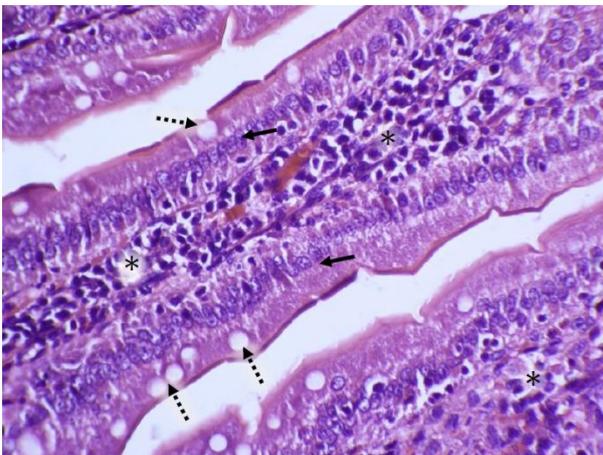


Figura 55. Infiltrado linfocítico/plasmocítico en la lámina propia de una vellosidad intestinal (*). Enterocitos (flechas), y células caliciformes (flechas punteadas) de apariencia aparentemente normal.

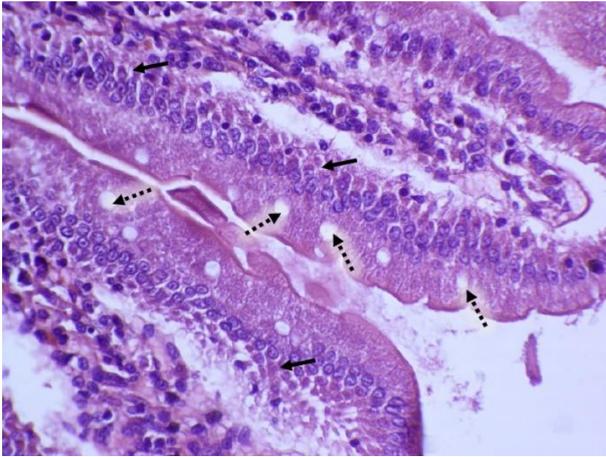


Figura 56. Leve hiperplasia enterocitos (flechas), células caliciformes aparentemente normales (flechas punteadas).

Anexo 12. Resultados de Análisis Citológico de Intestino Delgado

(Grupo III. Patrón)

Rata Albina N° 1

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.

- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.
- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda+

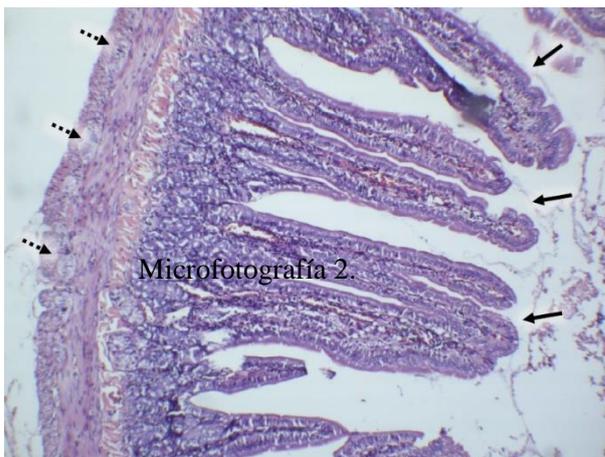


Figura 57. Vellosidades intestinales alargadas (flechas), escaso contenido infiltrativo linfocítico/plasmocítico. Plexos de Auerbach (flechas punteadas).



Figura 58. Vellosidades intestinales finas, alargadas, en el centro de la imagen se observa moderado contenido infiltrativo linfocítico/plasmocítico (círculo).



Figura 59. Leve embotamiento de vellosidades intestinales ({}).

Rata Albina N° 2

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis ++

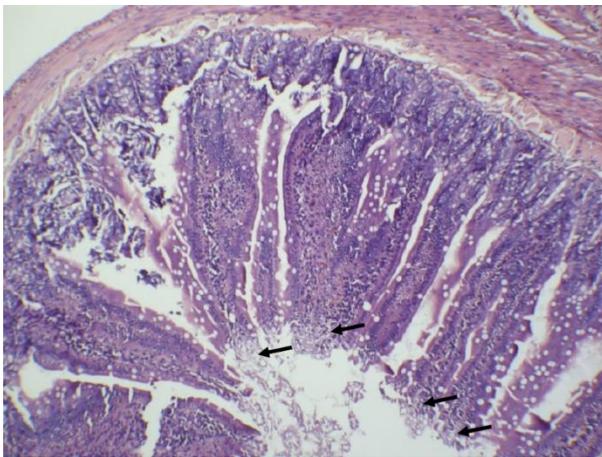


Figura 60. Se observan vellosidades intestinales alargadas, fusionadas, con desprendimiento de mucosa hacia el lumen (flecha).

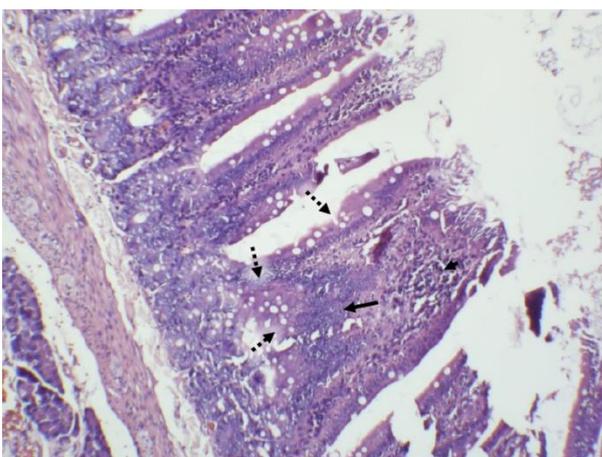


Figura 61. Se observa fusión de vellosidades intestinales, en la cual se puede observar hiperplasia de enterocitos (flecha), hiperplasia de células caliciformes (flecha punteada) y también se aprecia un leve infiltrado inflamatorio (punta de flecha).

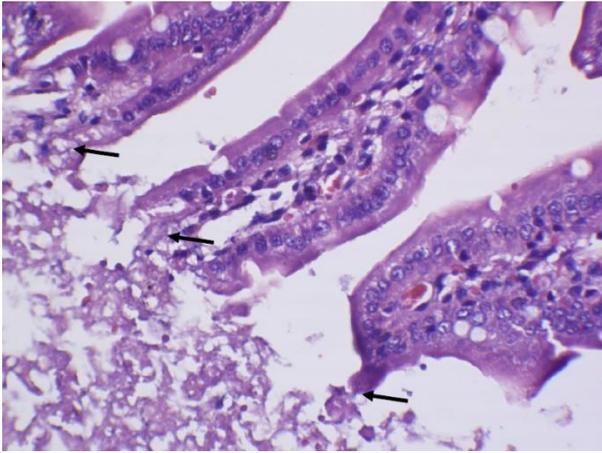


Figura 62. Se observa desprendimiento de la mucosa de las vellosidades hacia el lumen intestinal (flechas).

Rata Albina N° 3

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional no presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: sin aparentes cambios celulares.
- Criptas de Lieberkühn: mitosis por cripta no supera las 12/cripta, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan escasa infiltración de linfocitos maduros.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.
- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Mucosa duodenal aparentemente normal.

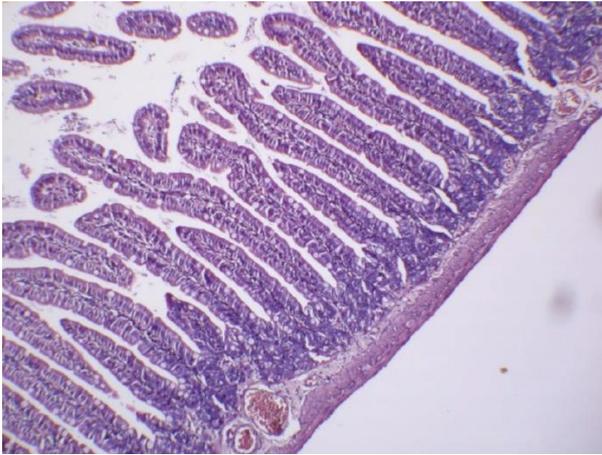


Figura 63. Se observan vellosidades intestinales conservadas sin infiltraciones inflamatorias anormales, criptas aparentemente normales, muscularis mucosae y submucosa aparentemente normales.

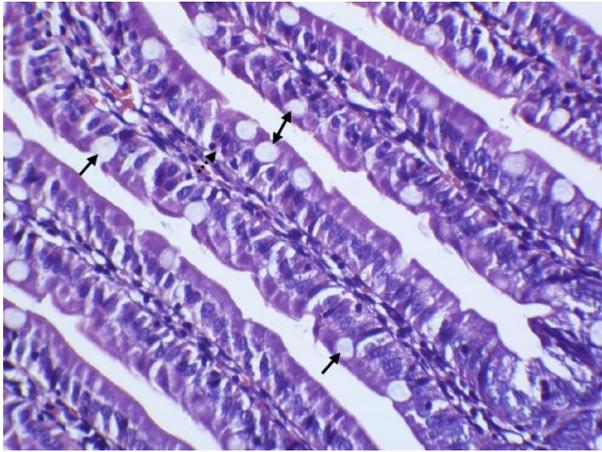


Figura 64. Epitelio de las vellosidades aparentemente normal, el ratio linfocitos x célula epitelial (flechas punteadas), no sobre pasa los 4:1, células caliciformes con vacuolas lipídicas evidentes (flechas).

Rata Albina N° 4

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras cola genas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda

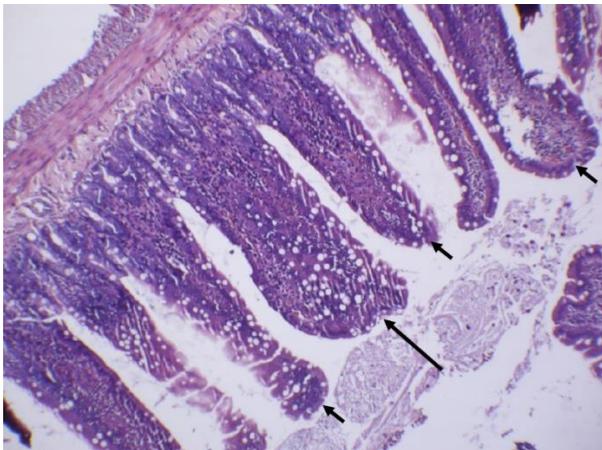


Figura 65. Vellosidades intestinales alargadas, en el centro (flecha), se observa una vellosidad de diámetro aumentado (fusionada) (flecha larga), con hiperplasia de células caliciformes (flecha punteada).

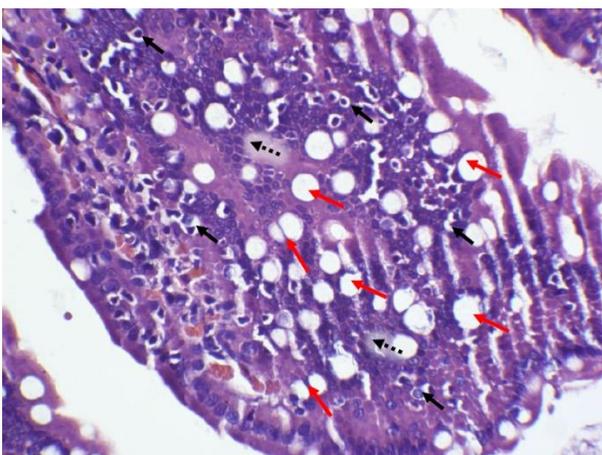


Figura 66. Vellosidad intestinal muestra escaso infiltrado linfocítico/plasmocítico (flecha), hiperplasia de enterocitos (flecha punteada), e hiperplasia de células caliciformes (flecha).

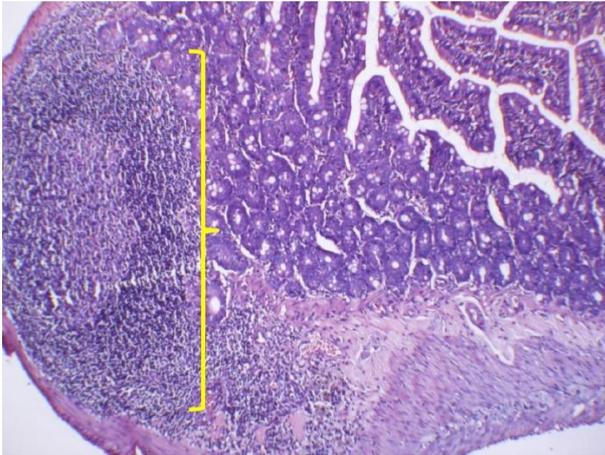


Figura 67. Corte histológico duodeno. Se aprecia infiltrado linfocítico/plasmocítico originado en la lámina propia (nódulo linfático) ({}),

Rata Albina N° 5

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macro fagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) **Diagnóstico histológico**

Enteritis aguda ++

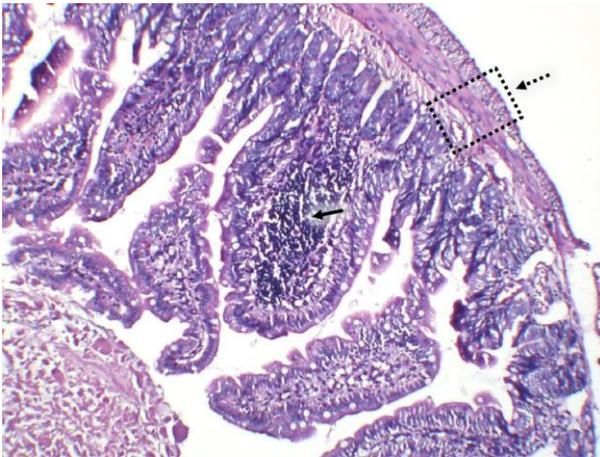


Figura 68. Infiltración linfocítica/plasmocítica en lámina propia de las vellosidades intestinales superando la proporción de 30/100 (Flecha). Muscularis externa aparentemente normal (flecha punteada).

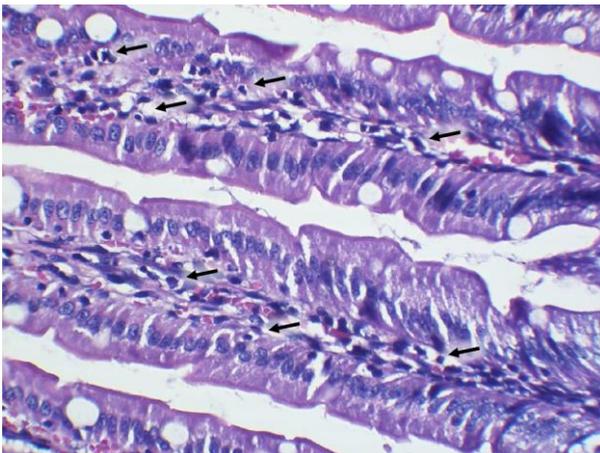


Figura 69. Se observa la mucosa de las vellosidades intestinales aparentemente normales, habiendo una proporción de infiltrado linfocítico/plasmocítico menor a 30/100 (flechas).

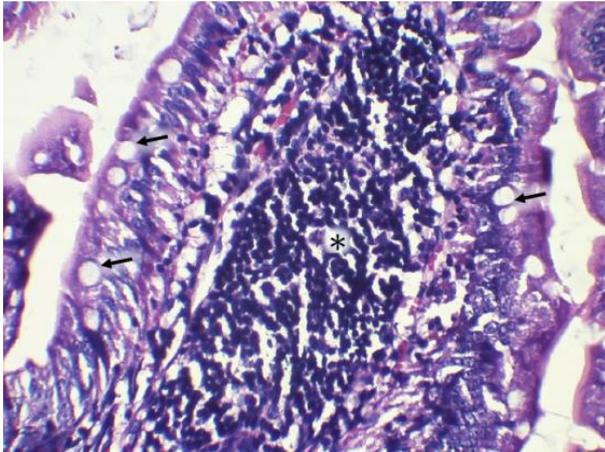


Figura 70. Infiltración linfocítica/plasmocítica en vellosidades intestinales superando la proporción 30/100 (*). Se observan células caliciformes con una vacuola basofílica en su interior (flechas).

Rata Albina N° 6

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Duodeno

b) Descripción histológica

- Mucosa: las células epiteliales de tipo antrales, tipo transicional presentan infiltración linfocítica/plasmocítica leve al igual que la lámina propia y muscularis mucosae.
- Vellosidades intestinales: fusión de vellosidades intestinales, aumento de diámetro, longitud de las vellosidades intestinales disminuido (embotamiento de las vellosidades intestinales), hiperplasia de enterocitos, células caliciformes aumento de la infiltración linfocítica intracelular, lámina propia; células migratorias abundantes, desprendimiento de las células epiteliales de la mucosa a la luz intestinal.
- Criptas de Lieberkühn: aumento del ratio longitud entre las criptas y las vellosidades en 1:2 y 1:3 las criptas se extienden hasta la muscular mucosae cantidad de mitosis por cripta no supera las 10 mitosis, células epiteliales columnares, células caliciformes, células de Paneth aparentemente normales.
- Lámina propia: las fibras de tejido conectivo, fibroblastos, fibrocitos maduros, células de músculo liso presentan abundante infiltración de linfocitos maduros y macrófagos activos.
- Muscularis mucosae: fibras elásticas, músculo liso sin cambios.
- Submucosa: fibras colágenas, elásticas, fibroblastos. Vasos linfáticos y vasos sanguíneos regionales. Escasas células migratorias.

- Muscularis externa (muscularis propia): infiltración de células espumosas entre las fibras musculares longitudinales, banda muscular circular interna (rodeado por una cubierta de colágeno).
- Serosa y subserosa: células mesoteliales, sobre tejido conectivo libre.

c) Diagnóstico histológico

Enteritis aguda ++

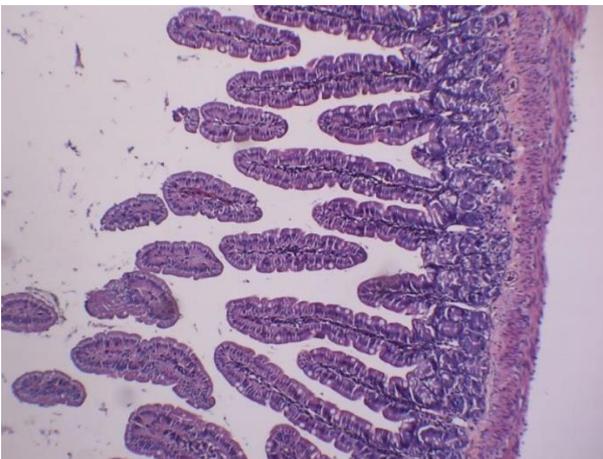


Figura 71. Se observan vellosidades intestinales alargadas y terminadas en punta, abundante cantidad de vacuolas provenientes de las células caliciformes de la mucosa de las vellosidades intestinales. Criptas de Lieberkühn sin cambios estructurales anómalos, lámina propia y muscularis aparentemente normales.

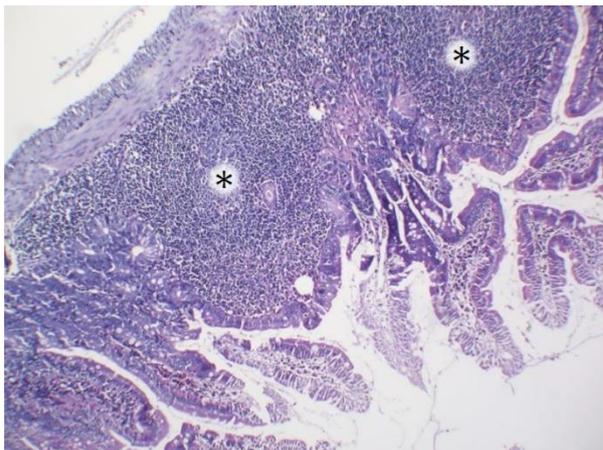


Figura 72. Infiltración linfocítica/plasmocítica en la lámina propia duodenal. Muscularis externa leve infiltración linfocítica/plasmocítica (*).

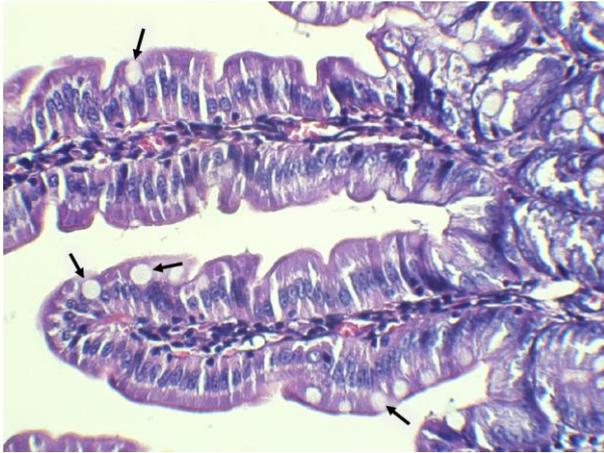


Figura 73. Vellosidades intestinales aparentemente normales, se aprecian las células caliciformes con una sola vacuola basofílica en su interior (flecha). Lámina propia, componentes vasculares y criptas aparentemente normales.

Anexo 13. Resultados de Análisis Citológico del Riñón

(Grupo I. Problema)

Rata Albina N° 1

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal compuesto por un polo vascular: mácula densa, células yuxtaglomerulares, arteriola aferente y arteriola eferente, células mesangiales extraglomerulares, células mesangiales intraglomerulares, podocitos, asas capilares; un polo urinario: túbulo proximal y la cápsula de 159enle159 (células parietales).
- Médula renal; parte interna: asas de 159enle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales.
- Papila renal, túbulos colectores (epitelio columnar – en la región distal de la papila renal), asas de Henle parte fina. Pelvis renal.

c) Diagnóstico histológico

Lesión tubular aguda.

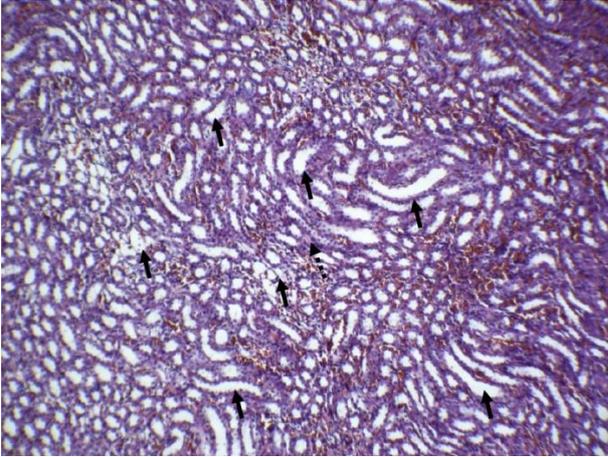


Figura 74. Dilatación de luz intratubular moderada en región de la médula renal (flechas). Escasa evidencia de contenido hialino intratubular (flecha punteada).

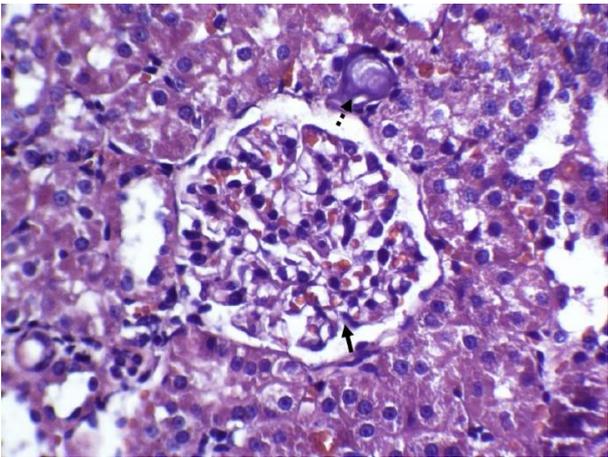


Figura 75. Glomérulo renal aparentemente normal (flecha), presenta calcificación distrófica como evidencia de lesión tubular (oxalato calcio) (flecha punteada).

Rata Albina N° 2

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal y la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales, escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, asas de Henle parte fina. Pelvis renal.

c) Diagnóstico histológico

Glomerulonefritis tubular+.

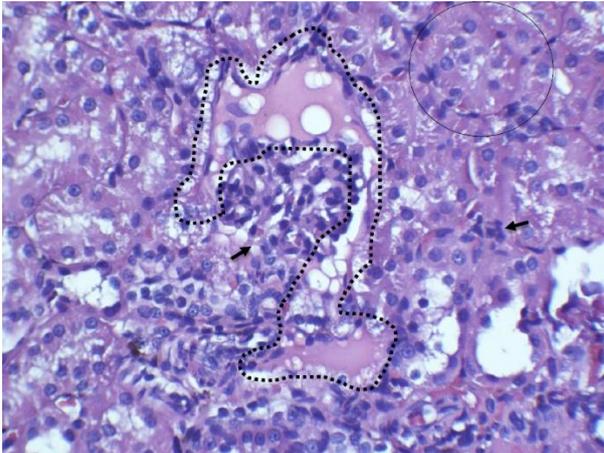


Figura 76. Depósito hialino en el espacio de Bowman (área punteada). Pérdida de la luz tubular, atenuación del borde de cepillo (círculo), mitosis en epitelio tubular (flecha).

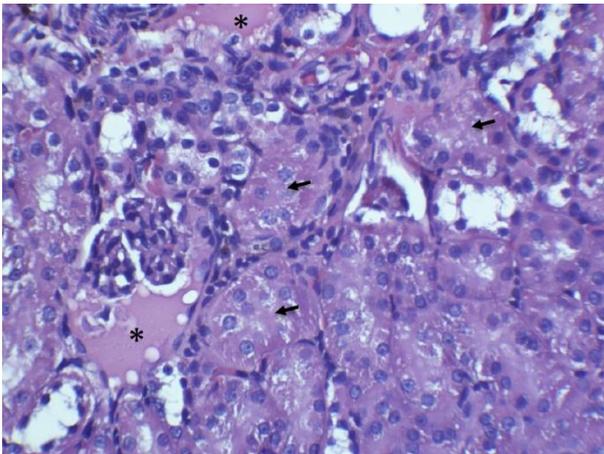


Figura 77. Depósito hialino en el espacio de Bowman (*). Colapso de la luz tubular, atenuación del borde de cepillo (flechas).

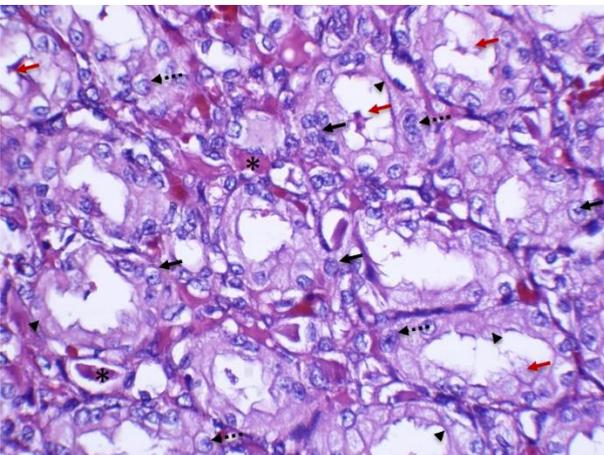


Figura 78. Congestión de la médula renal (*). Núcleos grandes y nucléolos evidentes de epitelio tubular (flecha). Aumento ratio de núcleo/citoplasma, en el epitelio tubular (flecha punteada). Fragmentos citoplasmáticos, ausencia de núcleo y adelgazamiento de epitelio tubular (flecha). Atenuación del borde de cepillo (cabeza de flecha).

Rata Albina N° 3

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales aparentemente normales, túbulos contorneados proximales atenuación del borde de cepillo, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. La Cápsula de Bowman (células parietales) presenta adhesión glomerular leve.
- Médula renal (parte interna): se observa parte fina y gruesa de las asas de Henle. La fina presentan material hialino intraluminal.
- Médula renal (parte externa): segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo y algunos restos celulares (núcleo y restos citoplásmicos necróticos) intraluminales, escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal con leve infiltrado linfocítico.
- Papila renal, en túbulos colectores pérdida de la luz tubular, asas de Henle parte fina sin alteración aparente. Pelvis renal. Arterias presentan oclusión parcial de luz por presencia de material hialino.

c) Diagnóstico histológico

Glomerulonefritis tubular+.

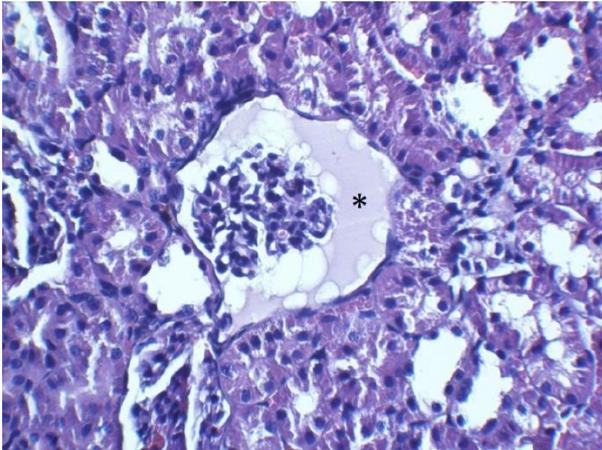


Figura 79. Material hialino dentro del espacio de Bowman (*), glomérulo atrofiado.

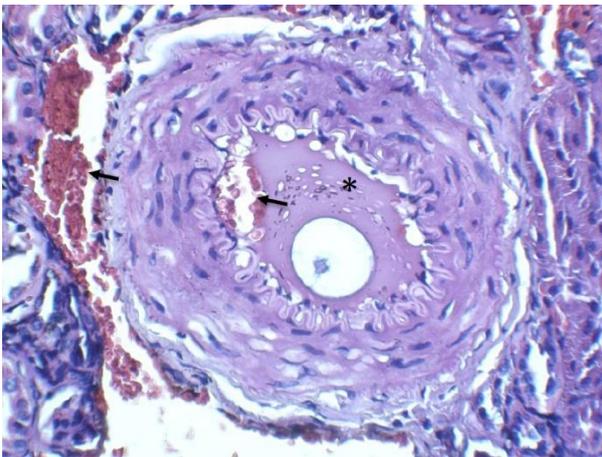


Figura 80. Material hialino ocluyendo la luz arterial (*). Eritrocitos (flecha).

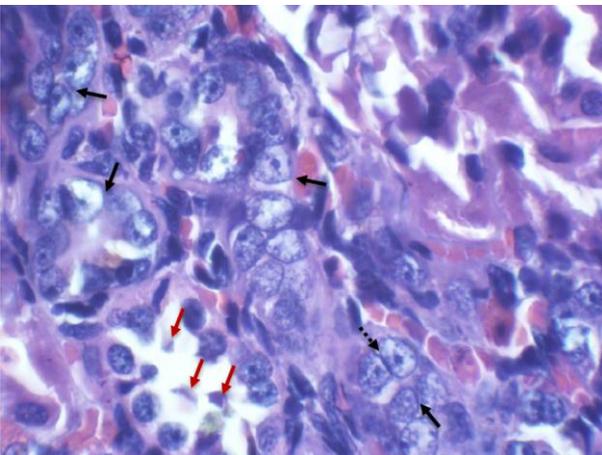


Figura 81. Túbulos en médula renal con presencia de macrocariosis, aumento ratio núcleo/citoplasma, nucléolos evidentes (flecha), moldeamiento nuclear (flecha punteada), restos nucleares/citoplasmáticos hacia la luz tubular con pérdida del borde en cepillo (flecha).

Rata Albina N° 4

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal no presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal y la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas.
- Médula renal; parte interna: las asas de Henle en su parte fina y gruesa presentan escaso material hialino intraluminal; parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, asas de Henle parte fina sin alteraciones evidentes.

c) Diagnóstico histológico

Lesión tubular aguda



Figura 82. Dilatación de la luz tubular en médula renal leve, separación entre corteza © y médula (M).

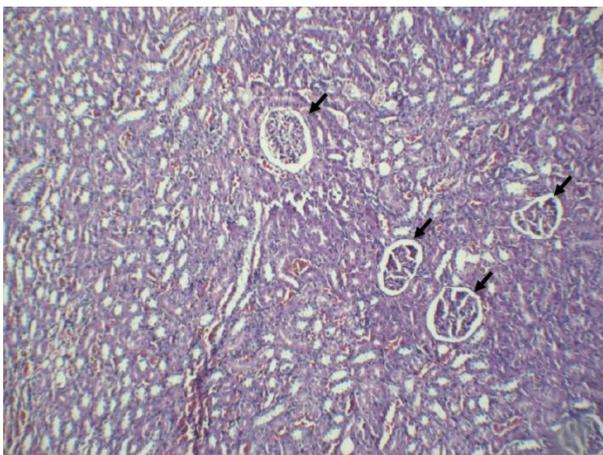


Figura 83. Corteza renal, se observan cuatro glomérulos con aparente estructura conservada, sin presencia de material hialino en su interior o adhesión a la cápsula de Bowman (flecha).

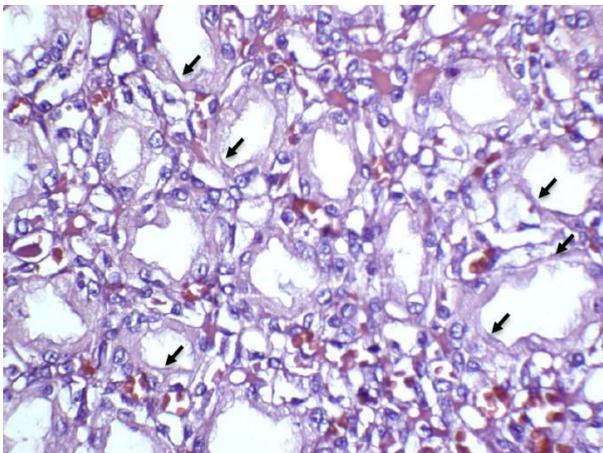


Figura 84. Dilatación de la luz tubular con pérdida de bordes de cepillo. Áreas de mucosa tubular delgadas y anucleadas (flechas).

Rata Albina N° 5

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal y la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan escaso material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos) y algunos cilindros eritrocitarios, escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal.
- Papila renal, túbulos colectores presentan pérdida de la luz tubular por contenido celular necrótico.

c) Diagnóstico histológico

Lesión tubular aguda

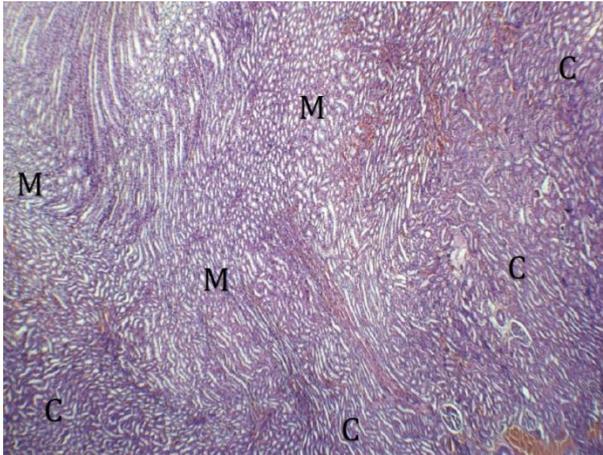


Figura 85. División entre médula renal y corteza renal se observan glomerulos renales, túbulos renales aparentemente bien conservados, luces visibles. Cilindros eritrocitarios.

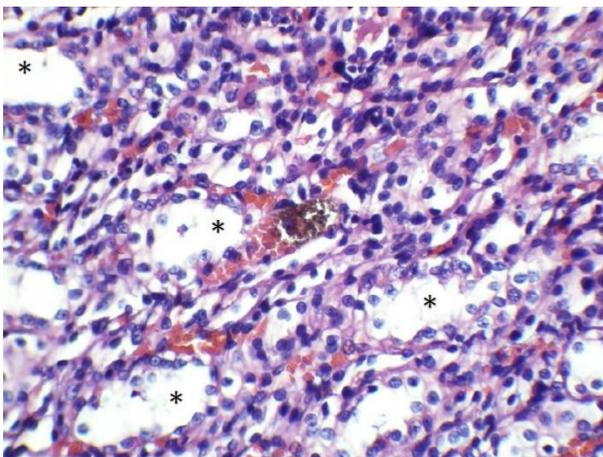


Figura 86. Pérdida de borde en cepillo del epitelio tubular, células con citoplasma vacuolado, áreas de adelgazamiento de epitelio tubular y dilatación de luz tubular (*).

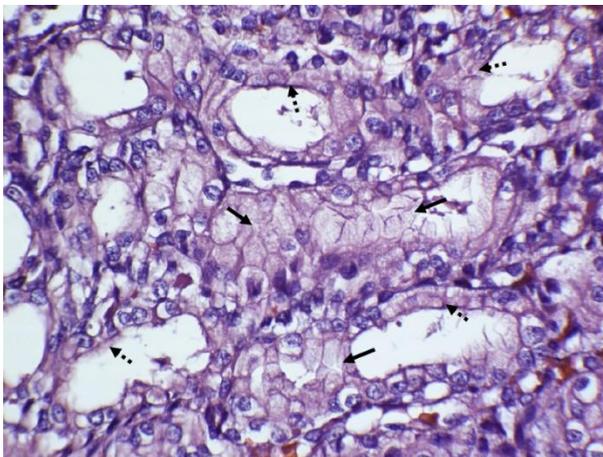


Figura 87. Mucosa tubular; pérdida de bordes de cepillo, áreas anucleadas y delgadas (flechas punteadas), aumento ratio núcleo/citoplasma, núcleos grandes con nucléolos evidentes. Pérdida de luz de túbulos colectores por hiperplasia de tejido epitelial/restos nucleares necróticos (flechas).

Rata Albina N° 6

Se le indujo hiperglicemia mediante la administración de aloxano por vía intraperitoneal y posteriormente se le administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal y la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura, aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina presentan pérdida de nucleación.

c) Diagnóstico histológico

Lesión tubular aguda

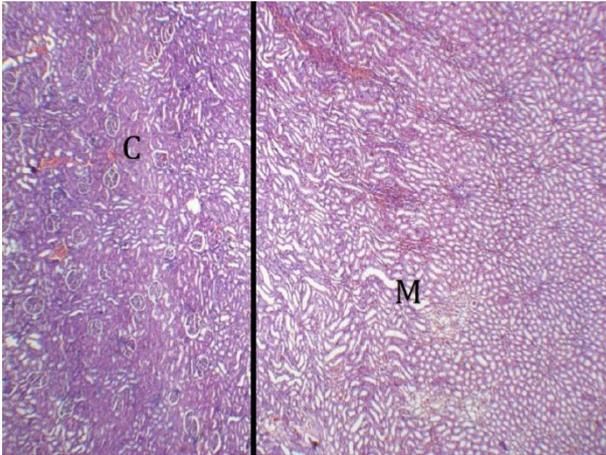


Figura 88. División entre corteza y médula renal.

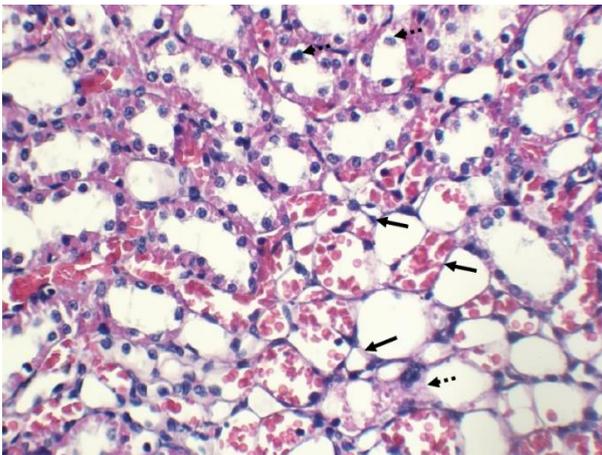


Figura 89. Epitelio tubular; pérdida de borde en cepillo, adelgazamiento y pérdida nuclear de túbulos (flecha). Epitelio tubular desprendido, restos citoplasmáticos (flecha punteada). Eritrocitos.

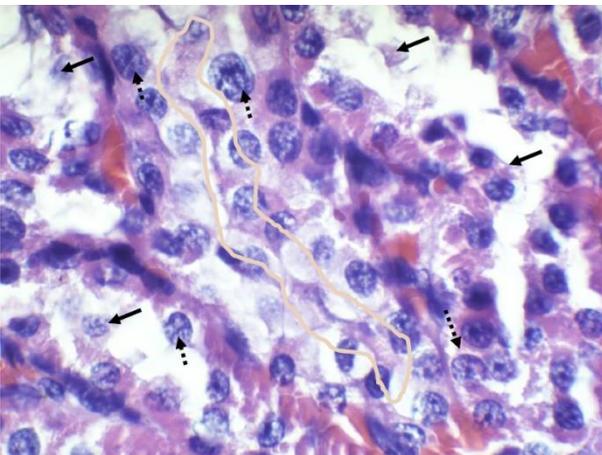


Figura 90. Células del epitelio tubular presentan macrocariosis, nucléolos grandes y evidentes, citoplasma vacuolado (flecha punteada), desprendimiento de epitelio tubular y restos epiteliales en lumen tubular (flecha). Pérdida de luz tubular, restos celulares necróticos (área bordeada).

Anexo 14. Resultados de Análisis Citológico del Riñón

(Grupo III. Patrón)

Rata Albina N° 1

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal y la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Abundante cantidad de eritrocitos en el intersticio medular renal.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura, aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina.

c) Diagnóstico histológico

Nefritis túbulo intersticial.

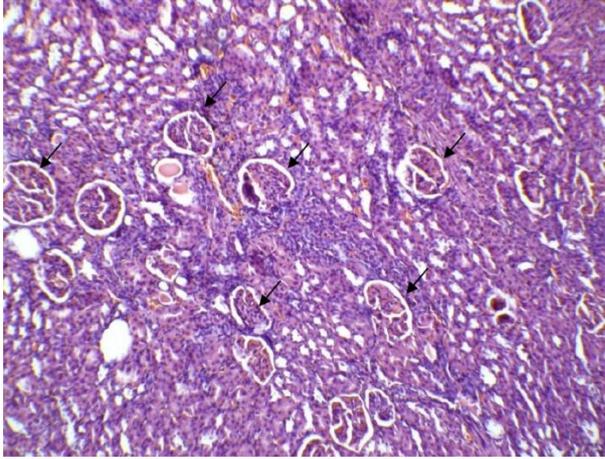


Figura 91. Se observan glomerulos de apariencia normal, dilación leve de túbulo en corteza renal.

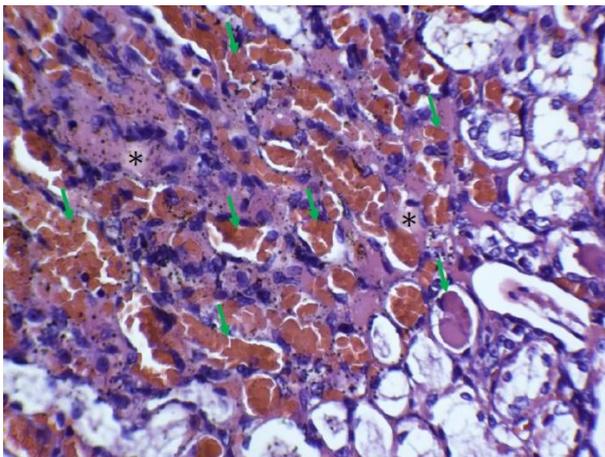


Figura 92. Área de infiltración de material hialino en el intersticio medular renal (*), se observa dilatación de la luz tubular, en algunos túbulo hay presencia de material hialino/cilindros eritrocitarios intraluminales (flechas).

Rata Albina N° 2

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal compuesto por un polo vascular: mácula densa, células yuxtglomerulares, arteriola aferente y arteriola eferente, células mesangiales extraglomerulares, células mesangiales intraglomerulares, podocitos, asas capilares; un polo urinario: túbulo proximal y la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente normales.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle, presentan cilindros eritrocitarios en moderada cantidad. Parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan pérdida del borde de cepillo y cilindros eritrocitarios además de presencia de material hialino moderado.
- Papila renal, túbulos colectores (epitelio columnar – en la región distal de la papila renal), asas de Henle parte fina presentan moderada cantidad de cilindros eritrocitarios.

c) Diagnóstico histológico

Túbulonefritis intersticial.

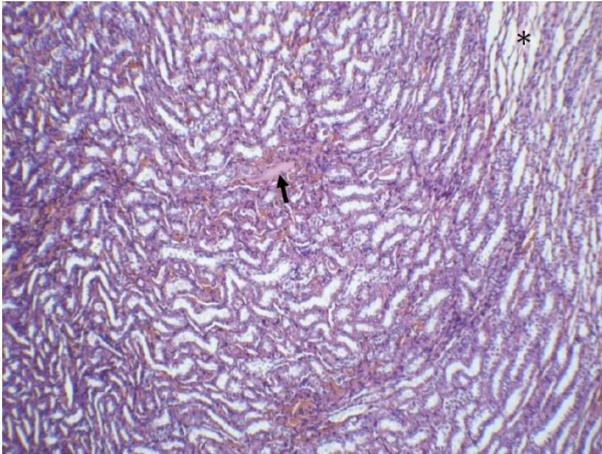


Figura 93. Dilatación de luz tubular en médula renal. Presencia de material hialino (flecha). Evidencia de dilatación intraluminal (*).

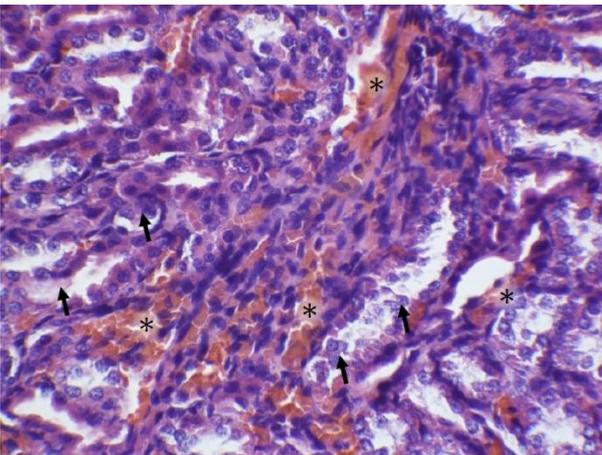


Figura 94. Restos celulares en luz tubular (tejido necrótico desprendido del epitelio) (Flecha). Presencia de cilindros eritrocitarios (*).

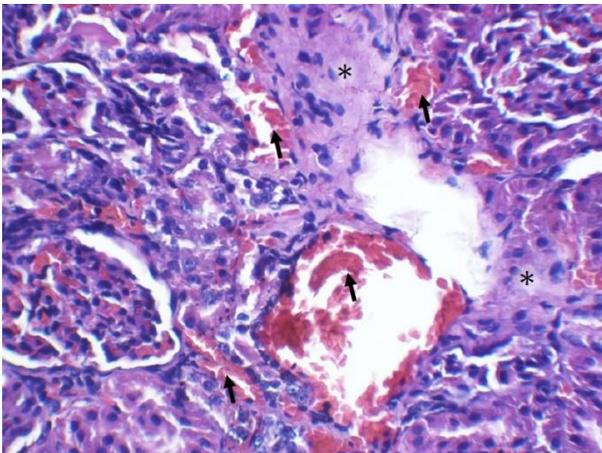


Figura 95. Se observan cilindros eritrocitarios (flechas). Áreas de edema intersticial (*).

Rata Albina N° 3

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal, la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Presencia de calcificaciones distróficas que evidencian el daño tubular.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura, aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina presencia de cilindros eritrocitarios.

c) Diagnóstico histológico

Glomerulonefritis túbulo-intersticial

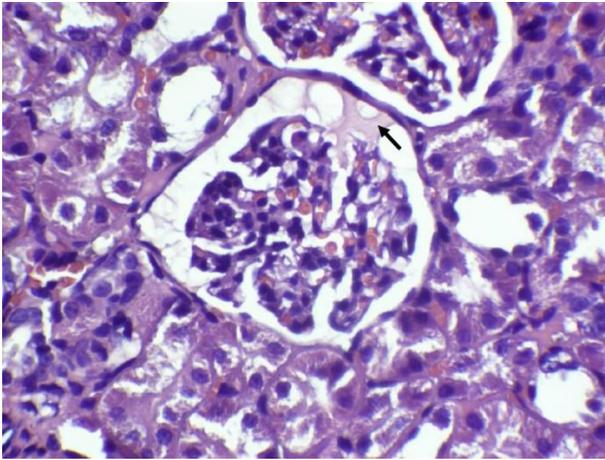


Figura 96. Material hialino en espacio glomerular (flecha). Estructura del glomérulo aparentemente normal.

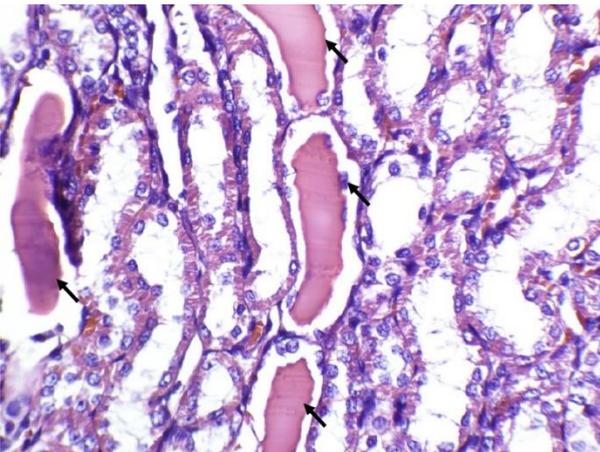


Figura 97. Material hialino en luz tubular con ausencia de borde de cepillo. Áreas de epitelio tubular anucleadas que muestran adelgazamiento y restos de células epiteliales apoptóticas (flechas).

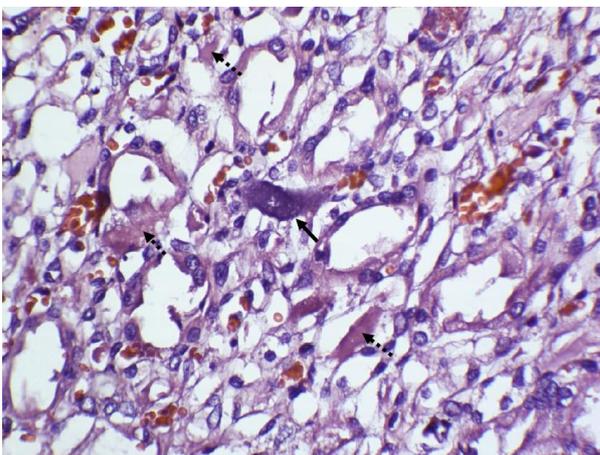


Figura 98. Formaciones de calcificaciones distróficas (flecha). Material hialino en el intersticio medular (flecha punteada).

Rata Albina N° 4

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales moderada dilatación de la luz intraluminal, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal, la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas. Presencia de cilindros eritrocitarios.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Presencia de grandes cilindros eritrocitarios.
- Papila renal, túbulos colectores dilatación moderada de la luz tubular, células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura, aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina aparentemente normal.

c) Diagnóstico histológico

Glomerulonefritis tubulo-intersticial.

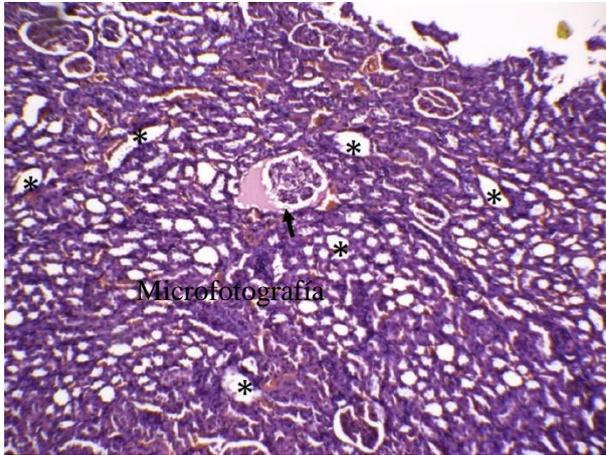


Figura 99. Glomérulo renal muestra dilatación del espacio de Bowman, se observa infiltrado hialino (flecha) y dilatación de la luz tubular (*).

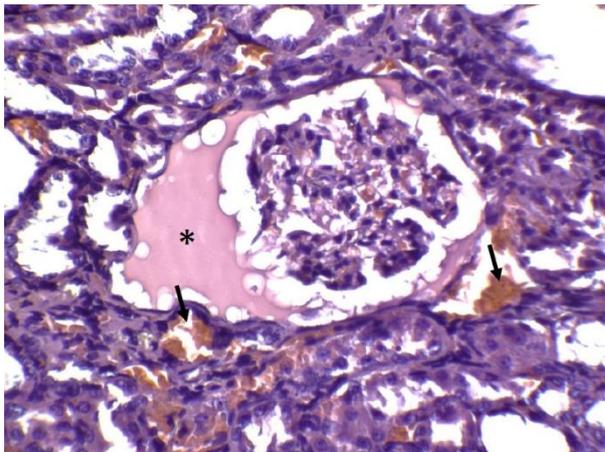


Figura 100. Material hialino, en espacio de Bowman (*). Cilindros eritrocitarios (flechas).

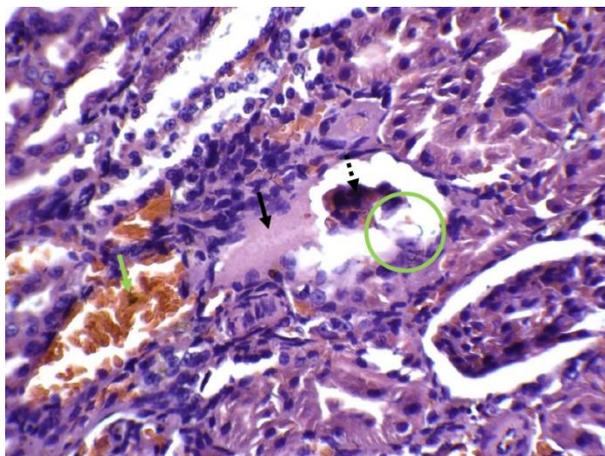


Figura 101. Material hialino en el espacio de Bowman (flecha) de un glomérulo aparentemente atrofiado (flecha punteada), se puede observar atrofia del glomérulo afectado y la capsula de Bowman presenta área de adhesión al glomérulo (círculo). Cilindros eritrocitarios (flecha).

Rata Albina N° 5

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrotico intraluminal, la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas. Presencia de cilindros eritrocitarios.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Presencia de grandes cilindros eritrocitarios.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura, aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina presencia de cilindros eritrocitarios y material hialino.

c) Diagnóstico histológico

Glomeruloesclerosis, nefritis tubulo-intersticial.

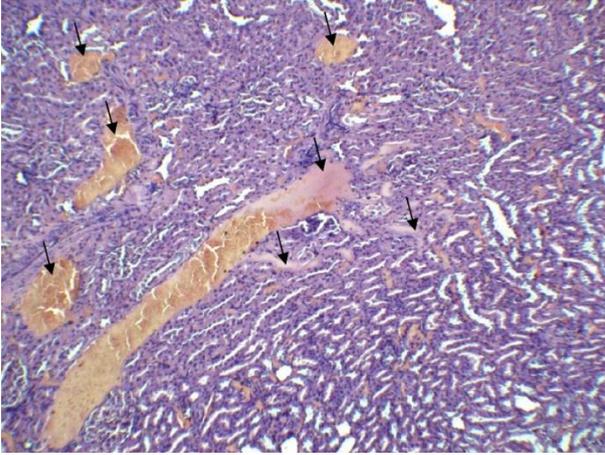


Figura 102. Formación de cilindros eritrocitarios en la corteza renal (flechas).

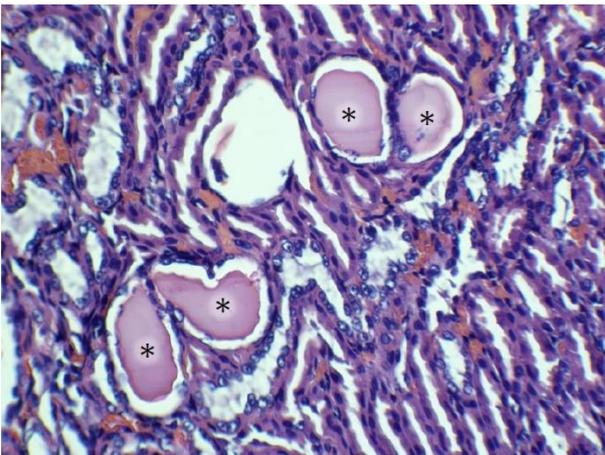


Figura 103. Material hialino en lumen tubular, se observa degeneración a nivel epitelio tubular colector (*).

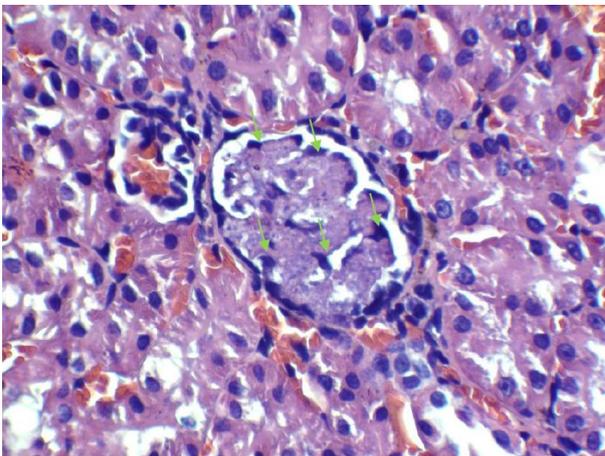


Figura 104. Glomérulo renal esclerótico, pérdida de la estructura normal del glomérulo renal, células mesangiales sin estructura diferenciada, así como ausencia de vasos sanguíneos glomerulares, restos celulares necróticos (flechas).

Rata Albina N° 6

No se indujo hiperglicemia y se les administró extracto hidroalcohólico de café tostado por vía oral.

Tipo De Muestra

a) Corte histológico

Riñón

b) Descripción histológica

- Cápsula renal. Corteza renal, túbulos contorneados distales, túbulos contorneados proximales, glomérulo renal presenta infiltración de material hialino en el espacio de Bowman. Túbulo proximal atenuación del borde de cepillo además de evidencia de escasos restos de epitelio necrótico intraluminal, la Cápsula de Bowman (células parietales) aparentemente sin alteraciones patológicas. Presencia de cilindros eritrocitarios.
- Médula renal; parte interna: asas de Henle, parte gruesa de las asas de Henle, parte fina de las asas de Henle presentan material hialino intraluminal, parte externa: segmentos rectos de los túbulos contorneados proximales presentan atenuación del borde de cepillo algunos restos intraluminales (restos citoplasmáticos necróticos), escasas figuras mitóticas, aumento ratio n/c, núcleos grandes con nucléolos prominentes. *Presencia de grandes cilindros eritrocitarios.
- Papila renal, túbulos colectores pérdida de la luz tubular, células de epitelio presentan macrocariosis, anisocitosis nuclear, cromatina inmadura, aumento ratio n/c, asas de Henle parte fina presencia de cilindros eritrocitarios y material hialino.

c) Diagnóstico histológico

Glomerulonefritis túbulo-intersticial.

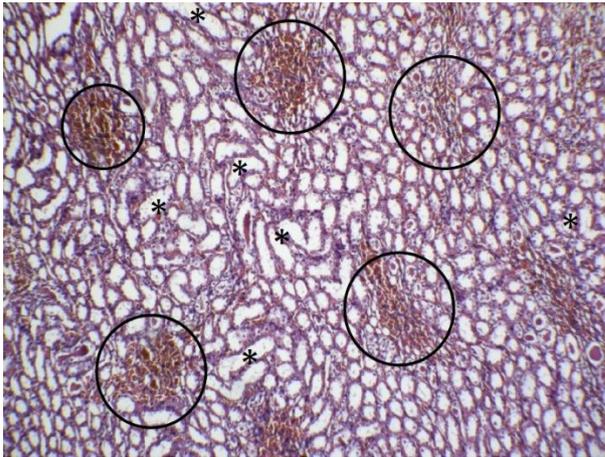


Figura 105. Dilatación de luz tubular, túbulos colectores, túbulos contorneados, y asas de Henle (*). Cilindros eritrocitarios intraluminales en muchas áreas del preparado (círculos).

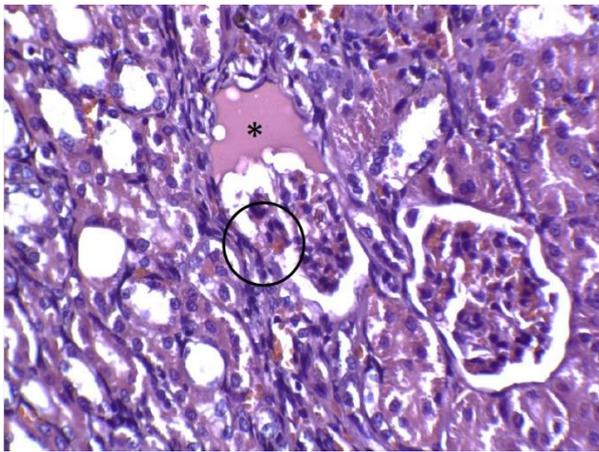


Figura 106. Material hialino en el espacio de Bowman (*), glomerulo muestra adhesión a la cápsula de Bowman (círculo).

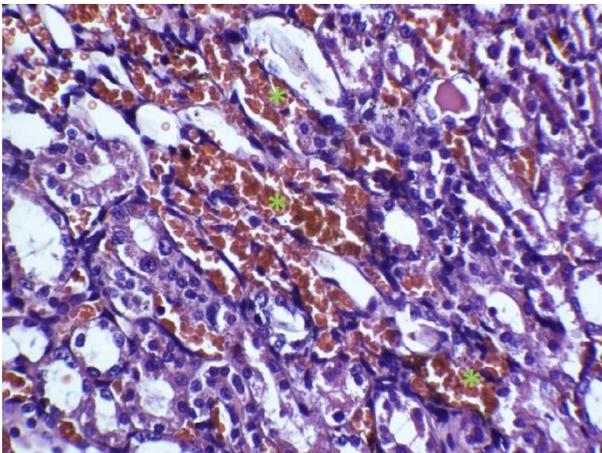


Figura 107. Cilindros eritrocitarios (*), luz tubular levemente dilatada.

Anexo 15. Fotos



Foto 1. Peso del café tostado (100 g).



Foto 2. Maceración del café tostado en 1000 mL de etanol de 70°.



Foto 3. Filtración del café.



Foto 4. Café tostado en rotavapor.



Foto 5. Café en estufa a 120°C para la obtención del extracto hidroalcohólico en forma seca.



Foto 6. Materia seca del café tostado.



Foto 7. Toma del peso corporal de la rata albina.

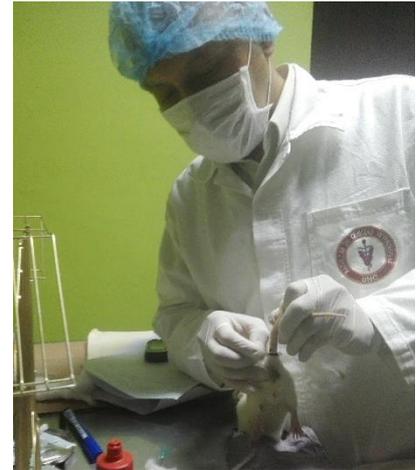


Foto 8. Obtención de la muestra de sangre de la vena coccígea.



Foto 9. Cuantificación de la glucosa (día "0") en la rata albina.



Foto 10. Cuantificación de la glucosa (día 6) del tratamiento 3.