



# Efecto hipolipidémico del extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus altilis* "árbol del pan" en *Rattus norvegicus* con hiperlipidemia inducida

Hypolipidemic effect of aqueous extract from the leaves of *Artocarpus altilis* "breadfruit" in *Rattus norvegicus* induced hyperlipidemia

Julio Campos Florián\*

Departamento Académico de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo.

Recibido 30 abril 2013. Aceptado 05 agosto 2013.

## Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo demostrar la actividad hipolipidémica del extracto acuoso de las hojas del árbol del pan, *Artocarpus altilis*, en un modelo de hiperlipidemia aguda inducida con tritón X-305, utilizando como especímenes *Rattus norvegicus* machos, peso promedio 204,5 g, a los que se les administró por vía oral 0,05 g/100 g y 0,2 g/100 g del extracto acuoso de *A. altilis*; se incluyó un grupo control negativo que recibió solución salina fisiológica y un grupo control positivo hiperlipidémico. Luego de 24 horas de administrar los tratamientos, se realizaron las mediciones en suero de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Encontramos reducciones significativas ( $p < 0,01$ ) tanto de las cifras de colesterol, como de triglicéridos en relación a las concentraciones obtenidas en el grupo control positivo. También encontramos diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) entre las concentraciones de triglicéridos de los animales tratados con las dos dosis del extracto acuoso de *A. altilis*. Concluimos que el extracto acuoso de las hojas de *A. altilis* presenta efecto hipolipidémico a las dosis ensayadas para el modelo de hiperlipidemia inducida con tritón X-305.

**Palabras clave:** *Artocarpus altilis*, hipolipidémico, colesterol, triglicéridos.

## Abstract

The present study aimed to demonstrate the hypolipidemic activity of aqueous extract of leaves of breadfruit, *Artocarpus altilis*, in a model of acute hyperlipidemia induced with triton X-305, using *Rattus norvegicus* specimens males, mean weight 204.5 g, who were orally administered 0.05 g/100g and 0.2 g/100 g of aqueous extract of *A. altilis*; included a negative control group received physiological saline and hyperlipidemic positive control group. After 24 hours of administering the treatments were made measurements of the concentrations of serum cholesterol and triglycerides. Found significant reductions ( $p < 0.01$ ) in both cholesterol and triglyceride levels relative to the positive control group. We also found a significant difference ( $p < 0.01$ ) between triglyceride concentrations of the animals treated with both doses of the aqueous extract of *A. altilis*. Conclude that the aqueous extract from the leaves of *A. altilis* has hypolipidemic effect at the doses tested for the model of hyperlipidemia induced with triton X-305.

**Keywords:** *Artocarpus altilis*, hypolipidemic, cholesterol, triglycerides.

## 1. Introducción

La flora peruana es muy rica en especies a las que la Medicina Tradicional atribuye eficaces propiedades terapéuticas, las que sin embargo aún no son investigadas convenientemente, más aún si éstas pueden ser incorporadas a la medicina convencional (Villar y Villavicencio 2001).

*Artocarpus altilis* (S. Park) Fosb., familia Moraceae, conocido comúnmente como "pan de árbol" o "árbol del pan" o "breadfruit" en inglés, es un árbol siempre verde, de tamaño mediano con un fuste recto, una corteza lisa de color marrón y una copa abierta compuesta de grandes hojas con lóbulos bien marcados (Ragone, 1977). Se cultiva a través de los trópicos

\* Autor para correspondencia

Email: [jcamposf@unitru.edu.pe](mailto:jcamposf@unitru.edu.pe) (J. Campos)

principalmente por sus frutas comestibles, las cuales son producidas en abundancia; crece preferentemente en condiciones tropicales húmedas, en sitios que reciben una precipitación anual de entre 1500 y 2500 mm (Ragone, 2006). En el Perú crece en los departamentos de Tumbes, Cajamarca, Loreto y Junín.

Las especies de *Artocarpus* contienen componentes fenólicos y triterpénicos (Bustamente y Rojas, 2005; Makmur *et al.*, 2000). Los compuestos fenólicos presentes en *A. altilis* son: Artocarpina, Artonina E y Morusina (flavonas isopreniladas); Artoindonesianina B y Chaplashin (Oxepinoflavonas); Cicloartocarpina (Piranoflavona); Cicloartobiloxantona (Furanodihidrobencoxantona); Artonol B (Xantonolido) y Artoindonesianina F (Estilbeno). Así mismo, se ha reportado la presencia de geranil flavonoides, algunos de ellos son denominados Cicloaltisinas. Los compuestos triterpénicos incluyen a las saponinas (Hakim *et al.*, 2006; Patil *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2007).

El uso tradicional de las especies de *Artocarpus* ha sido reportado en el sureste asiático, de donde es originario, así como en el Caribe. Las partes utilizadas son frutos, raíces, hojas, tallos, brotes y la corteza (Parrota, 2001). Los usos etnofarmacológicos incluyen el tratamiento de úlceras, abscesos y diarrea, como antiinflamatorio, en el manejo de fiebre malárica, así como en cirrosis hepática, hipertensión y diabetes. El látex se aplica en la piel para tratar fracturas y esguinces, también se usa para tratar micosis cutáneas. El látex diluido es ingerido para tratar la disentería. La savia y las hojas son usadas para tratar infecciones del oído. La corteza también es usada para tratar dolores de cabeza (Lans, 2006). En América del Sur, específicamente en Ecuador, es usado para controlar la hipertensión arterial y el colesterol alto (Cerón, 2006). Asimismo, se han realizado estudios farmacológicos en diabetes e hipertensión arterial utilizando modelos animales, en ambos casos se han

encontrado efectos hipoglicemiantes (Bardales *et al.*, 2007) y antihipertensivos (Bipat *et al.*, 2008), respectivamente.

Una de las áreas que ha despertado mayor interés es la relación que existe entre los niveles de lípidos, el riesgo aterogénico y las enfermedades cardiovasculares. La base patológica común a la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, es la arteriosclerosis, proceso de naturaleza multifactorial, que predispone a infarto del miocardio, trombosis cerebral, entre otras enfermedades, en cuyo origen está implicada la hipercolesterolemia, como uno de los factores de riesgo (Cizek *et al.*, 2007).

Estudios realizados a lo largo de las tres últimas décadas relacionan las elevaciones del colesterol total y del colesterol - LDL, así como las reducciones del colesterol - HDL con el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica (Ashen y Blumenthal, 2005).

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas compuestas por un núcleo hidrofóbico, que consta de triglicéridos y ésteres de colesterol; y una superficie polar, donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas, que juegan roles estructurales y funcionales. Transportan a los lípidos del intestino bajo la forma de quilomicrones y a los hepáticos como VLDL, para su oxidación en gran parte de los tejidos y al tejido adiposo para su almacenamiento (Mathews, 2003).

La dislipidemia determina un aumento de la incorporación de partículas de LDL a la pared arterial, donde se asocian con proteoglicanos de la matriz extracelular. De esta manera aumenta el tiempo de permanencia en la pared arterial y al quedar separada de antioxidantes plasmáticos, la partícula de LDL se oxida y se pone en marcha una respuesta inflamatoria local (Berliner, 2002).

El objetivo general del tratamiento hipolipemiente, tanto en las poblaciones como en un paciente concreto, estriba en la

disminución en la incidencia y mortalidad de las enfermedades asociadas con la elevación del perfil lipídico, disminuir su progresión si se encontrase presente e incluso lograr cierta regresión de las lesiones (Knopp y Wood, 1999).

La reducción de los niveles elevados de colesterol - LDL retrasa la progresión e incluso reduce el tamaño de la placa de aterosclerosis y se acompaña de una reducción en la morbimortalidad cardiovascular. En tal sentido, el control de la hiperlipidemia es de crucial interés en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares (Molinero y Martínez, 2006).

La administración de tensioactivos no iónicos a roedores induce hiperlipidemia, tal es el caso del Tritón X-305 utilizado en el presente estudio, este agente desestabiliza a los receptores que facilitan la captación de lípidos en el hepatocito, como consecuencia los niveles de lípidos sanguíneos se incrementan (Patil *et al.*, 2004). Constituye un modelo bastante práctico debido a que el aumento de lípidos se consigue en menor tiempo que otros modelos farmacológicos y es menos costoso que los modelos utilizando animales modificados genéticamente (Campos *et al.*, 2011; Levine y Saltzman, 2007).

Como se mencionó, los estudios fitoquímicos realizados en *Artocarpus altilis* “árbol del pan” revelan que este vegetal es una fuente poco despreciable de flavonoides y esteroides, compuestos bioactivos relacionados con actividades biológicas benéficas sobre el sistema cardiovascular. Además en el desarrollo de sustancias con actividad terapéutica, la

investigación farmacológica es requisito fundamental.

Nuestro propósito es determinar el efecto del “árbol del pan” en los lípidos séricos utilizando un modelo murino de hiperlipidemia.

## 2. Material y Métodos

### Obtención y procesamiento del vegetal

Las hojas de *Artocarpus altilis* (Anexo 1), familia Moraceae, fueron obtenidas en el Distrito de Bellavista, Provincia de Jaén, Departamento de Cajamarca. El distrito de Bellavista se encuentra ubicado en la parte nor-este de la provincia de Jaén, siendo sus coordenadas, geográficas: 5° 38' de latitud sur y 78° 42' 30" de longitud oeste, con una altitud de 421 m.s.n.m. Después de la recolección se procedió a lavarlas y luego a secarlas a temperatura ambiente, con protección del sol. Se separó las nervaduras de las hojas desecadas y luego fueron llevadas a estufa a 30°C por 12 horas. Posteriormente se trituraron para finalmente pasarlas por un tamiz. De esta forma la droga quedó almacenada en recipientes debidamente acondicionados, protegida de la luz y humedad, hasta el momento de su utilización. El extracto acuoso al 10% se preparó mediante decocción, luego lo concentramos (Figura 1) a una temperatura de 65°C con la ayuda de un rotaevaporador, bajo esta forma se administró a los especímenes. Para conocer los sólidos totales presentes, se midió 1 mL del extracto concentrado en una luna de reloj y se llevó a estufa a 40°C hasta peso constante, obteniéndose 0,1364 g de extracto seco, en base a este dato se realizó la dosificación.

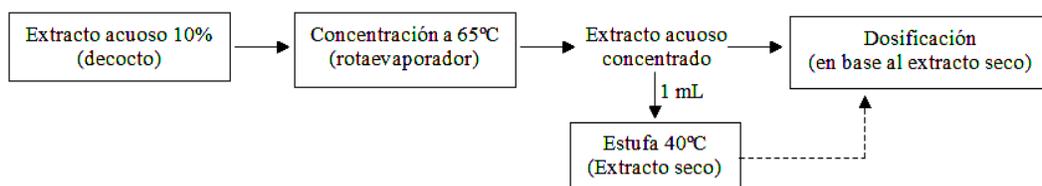


Figura 1. Concentración del extracto acuoso.

## Animales de experimentación

Se emplearon ratas albinas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), que fueron adquiridas del bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima. Los especímenes tuvieron un peso promedio de  $204,5 \pm 12,1$ g. A lo largo del estudio recibieron dieta balanceada (Purina®) y se mantuvieron a temperatura y humedad del ambiente, con ciclos de luz oscuridad natural. En todo momento se siguieron las normas éticas internacionales para el manejo de animales (Fujikura *et al.*, 1993).

## Diseño experimental

Se trabajó con 24 especímenes distribuidos uniformemente en cuatro grupos (Figura 2): Control negativo: se les administró 0,7 mL de solución salina fisiológica (SSF) por vía intraperitoneal (VIP), luego recibieron 2,5 mL de agua destilada por vía oral (VO).

Control positivo: se les administró 400 mg/kg de Tritón por VIP, con 0,62 mL de promedio de volumen administrado, luego recibieron 2,5 mL de agua destilada por VO.

*Artocarpus* 0,05: se les administró 400 mg/kg de Tritón por VIP, con 0,64 mL de promedio de volumen administrado, luego recibieron 0,05 g de la droga por cada 100 g de peso corporal por VO, en base al extracto seco; el promedio de cantidad administrada fue de 2,5 mL.

*Artocarpus* 0,2: se les administró 400 mg/kg de Tritón por VIP, con 0,67 mL de promedio de volumen administrado, luego recibieron 0,2 g de la droga por cada 100 g de peso corporal por VO, en base al extracto seco; el promedio de cantidad administrada fue de 2,5 mL.

La inducción de la hiperlipidemia se realizó mediante el método descrito por Dixit, que consiste en la administración de Tritón por VIP. La administración de las sustancias por VO se realizó mediante intubación gástrica. Luego de la administración del extracto o SSF, según grupo, se les dejó acceso a agua *ad libitum* por un espacio de 24 horas. Pasado este

tiempo se tomaron muestras de sangre en todos los especímenes.

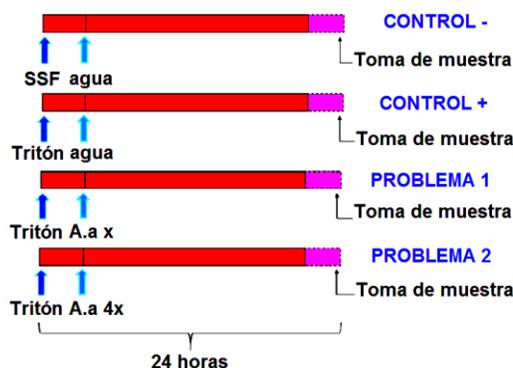


Figura 2. Distribución de los grupos.

## Cuantificación del colesterol

El colesterol se determinó utilizando *Colestat enzimático* (Wiener lab). Este es un método enzimático que se basa en la acción de las enzimas Colesterol éster hidrolasa (CEH) y Colesterol oxidasa (CHOD). La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de la enzima Peroxidasa (PAP) reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.

## Cuantificación de los triglicéridos

Los triglicéridos fueron determinados utilizando *TG Color GPO/PAP AA* (Wiener lab). Se trata de un método enzimático en el cual los triglicéridos son hidrolizados por la Lipoproteinlipasa a glicerol más ácidos grasos. El glicerol formado es fosforilado mediante la enzima Glicerol cinasa (GC) produciendo glicerol-1-P que es oxidada enzimáticamente por la Glicerol fosfato oxidasa (GPO) produciendo agua oxigenada la cual produce la copulación oxidativa del clorofenol con la 4-aminofenazona mediante una reacción catalizada por la peroxidasa (POD). El producto quinonimina roja absorbe a 505 nm.

### Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron procesados automáticamente empleando el programa SPSS v. 20.0. El efecto hipolipemiante del decocto de *Artocarpus altilis* fue analizado empleando el ANOVA para comparar los cuatro grupos de estudio, posteriormente se realizó la prueba LSD y la prueba de Duncan para determinar si el efecto es real y si existe diferencia entre los grupos *Artocarpus* 0,05 y *Artocarpus* 0,2.

### 3. Resultados y discusión

En la Tabla 1 se observan las concentraciones medias  $\pm$  las desviaciones estándar de seis ratas por grupo. El control negativo es normolipémico mientras que el control positivo es hiperlipémico. *Artocarpus* 0,05 y *Artocarpus* 0,2 son los grupos que reciben 0,05g/100g y

0,2g/100g de decocto de *A. altilis* respectivamente. Los métodos farmacológicos constituyen herramientas muy valiosas a la hora de encontrar actividad biológica en ciertas sustancias, las mismas que luego de validar su efecto pueden constituirse en potenciales fármacos que servirían, con un adecuado uso, para el manejo de enfermedades mejorando en última instancia la calidad de vida de la población.

A pesar de que se han desarrollado modelos no animales para la investigación científica y la enseñanza superior en el desarrollo de fármacos, estos modelos a menudo no pueden imitar el complejo cuerpo humano o animal (Benavides y Guenet, 2000), en tal sentido la continuación del progreso en el hallazgo de moléculas con actividad biológica requiere el uso de animales vivos.

**Tabla 1**

Concentraciones medias y desviación estándar de colesterol y triglicéridos en los grupos control y tratados con *A. altilis*

Parámetros	Control negativo	Control positivo	<i>Artocarpus</i> 0,05	<i>Artocarpus</i> 0,2
Colesterol <sup>a</sup>	47,08 $\pm$ 4,76	107,33 $\pm$ 31,98 <sup>#</sup> (+128%)	74,14 $\pm$ 5,75* (-31%)	65,95 $\pm$ 4,35** <sup>NS</sup> (-39%)
Triglicéridos <sup>b</sup>	0,42 $\pm$ 0,02	0,92 $\pm$ 0,11 <sup>#</sup> (+119%)	0,69 $\pm$ 0,06** (-25%)	0,54 $\pm$ 0,05** <sup>+</sup> (-41%)

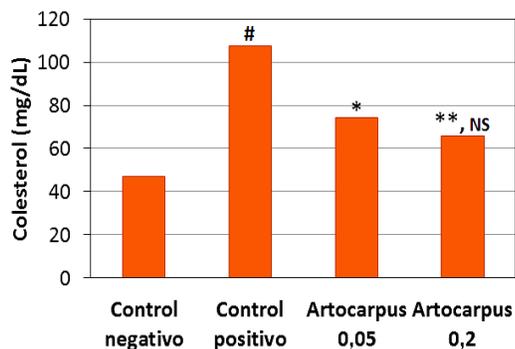
<sup>#</sup>p < 0,001 comparado con el control negativo.

\*p < 0,01; \*\*p < 0,001 comparado con el control positivo.

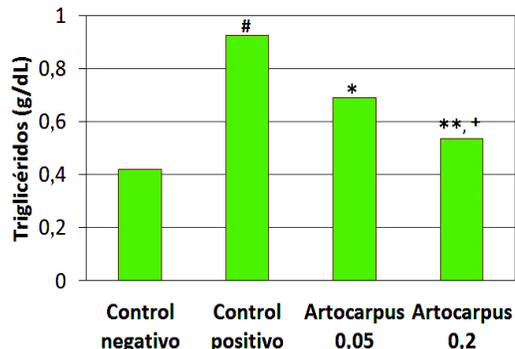
<sup>+</sup>p < 0,01; NS (no significativo) comparado con el grupo *Artocarpus* 0,05.

<sup>a</sup> mg/dL

<sup>b</sup> g/L



**Figura 3.** Niveles de colesterol según grupos de estudio.



**Figura 4.** Niveles de triglicéridos según grupos de estudio.

En la Tabla 1, Figura 3 y Figura 4 podemos observar las variaciones tanto de colesterol como de triglicéridos en los distintos grupos de estudio. Se nota que los valores más altos de colesterol y de triglicéridos, corresponden al grupo que sólo recibió Tritón, observándose diferencia altamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre este grupo, el tratado sólo con Tritón (control positivo), con el que recibió solución salina fisiológica (control negativo) para las dos variables consideradas, con lo que corroboramos la efectividad del modelo empleado.

Las elevaciones obtenidas con el Tritón fueron de 128 y 119 % para colesterol y triglicéridos respectivamente. Varios autores reportan elevaciones similares en el perfil lipídico de roedores tratados con este agente. Khanna *et al.* (2000), obtuvieron una elevación de colesterol en un 134%, mientras que Tillán *et al.* (2005), alcanzaron 109% de triglicéridos. Sin embargo se pueden obtener elevaciones mayores, tal es el caso de Harnafi *et al.* (2007), quienes obtienen elevaciones de 270% para colesterol y hasta más de 1000% para triglicéridos. En estos casos depende de la cepa de los animales empleados.

El Tritón es un tensioactivo que impide la captación del colesterol circulante por los tejidos periféricos, incluso impide la entrada de colesterol al hepatocito, con esto último logra interferir en los mecanismos de retroalimentación inhibitorios de la síntesis endógena de colesterol, provocando una elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos (Levine y Saltzman, 2007).

Las elevaciones alcanzadas son congruentes con los datos de Patil *et al.* (2004), en donde se obtiene una hiperlipidemia aguda.

Las concentraciones de colesterol en los grupos Artocarpus 0,05 y Artocarpus 0,2 fueron significativamente menores a las que obtuvimos con el grupo control positivo (Tabla 1, Figura 3), este grupo actúa como control de la hiperlipidemia

experimental. Al comparar los grupos Artocarpus 0,05 con Artocarpus 0,2, notamos que el grupo que recibió la mayor dosis del extracto de *Artocarpus altilis* presenta los menores niveles de colesterol, a pesar de ello no hay diferencia significativa entre los referidos grupos (Tabla 1, Figura 3).

En contraparte con lo anterior, existe diferencia estadísticamente significativa entre el nivel de colesterol del grupo que recibió solución salina fisiológica (grupo control negativo) y el grupo Artocarpus 0,05, pero no hay diferencia estadística entre el grupo control negativo y el grupo Artocarpus 0,2 (Tabla 1, Figura 3); lo que sugiere que el tratamiento de los especímenes con *Artocarpus altilis* a una dosis de 0,2g/100g, aproxima los niveles de colesterol a sus valores basales; este resultado es muy importante puesto que es un indicador de la efectividad de la droga ensayada.

Al parecer los componentes presentes en las hojas del “árbol del pan” otorgan protección frente al efecto hiperlipemiente del tensioactivo utilizado. Los flavonoides y las saponinas están asociados a notables efectos cardiovasculares, dentro de estos, los hipolipemiantes. (Navarro, 2006; Peña, 2007) La presencia de los mencionados metabolitos secundarios justificaría el efecto de la droga que hemos encontrado.

Las posibilidades que existen para explicar el efecto hipocolesterolemiente de la droga ensayada, en base a sus componentes activos, se podrían basar en un aumento de la densidad de los receptores LDL hepáticos, inhibición de la recaptación de ácidos biliares y/o a través de reducción de la síntesis de colesterol a través de inhibición de la HMG-CoA reductasa.

El comportamiento de las concentraciones de Triglicéridos fue similar a las de Colesterol (Tabla 1, Figura 4). Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento, pero a diferencia del colesterol, en este caso existe diferencia significativa entre los grupos Artocarpus

0,05 y *Artocarpus* 0,2 (Tabla 1). Como es de esperar, la dosis de 0,2 g / 100 g de *Artocarpus altilis* produce una disminución estadísticamente superior que la dosis de 0,05 g / 100 g (Figura 4).

Los triglicéridos al igual que el colesterol forman parte de unas estructuras denominadas lipoproteínas, las que sirven en última instancia como medio de transporte de los mencionados lípidos. La disminución de los triglicéridos, podría explicarse por un incremento en la actividad de la enzima Lipoprotein lipasa, la cual hidroliza a los triglicéridos produciendo glicerol y ácidos grasos.

Los mecanismos a través de los cuales los flavonoides ejercen su acción están basados en modulación de la actividad enzimática (Aller, 2008; Álvarez y Orallo, 2003). Así, se ha demostrado que pueden inhibir enzimas relacionadas con actividad inflamatoria u oxidativa, tales como lipoxigenasa, ciclooxigenasa, NADPH oxidasa, fosfolipasa A2, xantina oxidasa, entre otras; además también estimulan la actividad de ciertas enzimas involucradas en la protección celular (Pérez, 2003; Su *et al.*, 2002). En tal sentido podríamos afirmar que *Artocarpus*, *Artonina E* o *Murusina*, flavonoides presentes en *Artocarpus altilis* (Chan, 2003; Chen, 1993; Iwaoka, 1994; Kijjoa, 1998; Obasuyi, 2006) estarían modificando la actividad de enzimas clave en el metabolismo del colesterol y triglicéridos, de tal forma que eviten la elevación de los mismos; esto último abre horizontes para investigaciones posteriores. La efectividad y la seguridad son características inherentes a los medicamentos. Las dosis de 0,2 g de extracto seco por cada 100 g de peso si bien nos sirve para determinar proporcionalidad en el efecto esperado, también puede ser un buen indicador de toxicidad de la droga ensayada. Durante la fase experimental no observamos evidencia de efectos tóxicos en los especímenes del grupo *Artocarpus* 0,2; a pesar de ello, son necesarios estudios toxicológicos especiales que incluyan toxicidad aguda y crónica.

De lo mencionado podemos decir que el extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus altilis* inhibe la acción del tensioactivo utilizado, al disminuir significativamente las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos. Esto nos permite afirmar que la droga a las dosis ensayadas manifiesta efecto hipolipédico y podría constituirse en una opción en el manejo de personas con niveles elevados de lípidos.

#### 4. Conclusiones

El tratamiento de los animales de experimentación con el extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus altilis* "árbol del pan" a las dosis de 0,05 g y 0,2 g/ 100g de peso corporal, produce un efecto hipolipidémico.

El extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus altilis* "árbol del pan" a la dosis de 0,2 g / 100 g, ocasiona en los animales experimentalmente hiperlipidémicos una disminución del colesterol comparable con aquellos normolipidémicos.

#### Referencias Bibliográficas

- Aller, R. 2008. Papel de los flavonoides del té en la protección cardiovascular. *An Med Interna (Madrid)* 25: 105-107.
- Álvarez, E.; Orallo, F. 2003. Actividad biológica de los flavonoides (I): Acción frente al cáncer. *OFFARM – Farmacia y Sociedad* 22(10): 130-140.
- Ashen, M.; Blumenthal, R. 2005. Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 353(12): 1252-1260.
- Bardales, J.; Campos, J.; Ganoza, M.; Ramos, G. 2007. Efecto hipoglicémico del extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg "árbol del pan", en *Rattus rattus* var. *albinus* normoglicémicas y con hiperglicemia inducida. *Perspectiva* 8: 27-36.
- Benavides, F.; Guenet, J. 2000. Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)* 61: 215-231.
- Berliner, J. 2002. Lipid oxidation products and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology* 38: 187-191.
- Bipat, R.; Toelsie, J.; Joemmanbaks, R.; Gummels, J.; Klaverweide, J.; Jhanjan, N. 2008. Effects of plants popularly used against hypertension on norepinephrine-stimulated guinea pig atria. *Phcog Mag* 4(13): 12-19.
- Bustamante, A.; Rojas, R. 2005. Determinación de los fitoconstituyentes presentes en las hojas de *Artocarpus altilis* "árbol del pan". Tesis de Bachiller en Farmacia y Bioquímica Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. Cajamarca.

- Campos, J.; Bobadilla, D.; Huamán, M.; Bazán, M. 2011. Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. swis con hiperlipemia inducida. *Scientia Agropecuaria* 2: 83-89.
- Cerón, C. 2006. Plantas medicinales de los andes ecuatorianos. *Botánica Económica de los Andes Centrales*. Universidad Mayor de San Andrés, La Paz: 285-293. Disponible en: <http://monicamoraes45.googlepages.com/BEISA18.pdf>
- Chan, S.; Ko, H.; Lin, Ch. 2003. New prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. *J Nat Prod* 66(3): 427-430.
- Chen, Ch.; Huang, Y.; Ou, J. 1993. Three new prenylflavones from *Artocarpus altilis*. *J Nat Prod* 56(9): 1594-1597.
- Cizek, S.; Bedri, S.; Talusan, P.; Silva, N.; Lee, H.; Stone, J. 2007. Risk factors for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hyperplasia. *Cardiovascular Pathology* 16: 344-350.
- Fujikura, T.; Howell, G.; Hanninen, O.; Pelkonen, K. 1993. Guidelines for breeding and care of laboratory animal. World Health Organization (WHO) and International council for laboratory animal (ICLA).
- Hakim, E.; Achmad, S.; Juliawaty, L.; Makmur, L.; Syah, Y.; Aimi, N. 2006. Prenylated flavonoids and related compounds of the Indonesian *Artocarpus* (Moraceae). *J Nat Med* 60: 161-184.
- Harnafi, H.; Bouanani, N.; Aziz, M.; Serghini, H.; Ghalim, N.; Amrani, S. 2007. The hypolipidaemic activity of aqueous *Erica multiflora* flowers extract in triton WR-1339 induced hyperlipidaemic rats: A comparison with fenofibrate. *Journal of Ethnopharmacology* 109: 156-160.
- Iwaoka, W.; Hagi, Y.; Umamo, K.; Shibamoto, T. 1994. Volatile chemicals identified in fresh and cooked breadfruit. *J Agric Food Chem* 42: 975-976.
- Khanna, A.; Rizvi, F.; Chander, R. 2002. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipidemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 82: 19-22.
- Kijjoo, A.; Cidade, H.; Gonzalez, M.; Afonso, C.; Silva, A.; Herz, W. 1998. Further prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. *Phytochemistry* 47(5): 875-878.
- Knopp, R.; Wood, A. 1999. Drug treatment of lipid disorders. *Drug therapy*. *N Engl J Med* 341(7): 498-509.
- Lans, C. 2006. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 2:45. Disponible en: <http://www.ethnobiomed.com/content/pdf/1746-4269-2-45.pdf>
- Levine, S.; Saltzman, A. 2007. A procedure for inducing sustained hyperlipemia in rats by administration of a surfactant. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 55: 224-226.
- Makmur, L.; Syamsurizal, S.; Tukiran, T.; Achmad, S.; Aimi, N.; Hakim, E.; Kitajima, M.; Takayama, H. 2000. Artoindonesianin C, a new xanthone derivative from *Artocarpus teysmanii*. *J Nat Prod* 63(2): 243-244.
- Mathews, C.; van Holde, K. 2003. *Bioquímica*. 2da ed. Ed. Mc Graw-Hill. Interamericana. Madrid.
- Moliner, A.; Martínez, D. 2006. Educación sanitaria en Hipercolesterolemia: Prevención de riesgos cardiovascular desde la oficina de Farmacia. *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Práctica Farmacéutica N° 2*. Disponible en: [http://217.116.8.90/recursos/doc/Canal\\_Profesional/Actualidad/Publicaciones\\_colegiales/](http://217.116.8.90/recursos/doc/Canal_Profesional/Actualidad/Publicaciones_colegiales/)
- Navarro, C. 2006. Antihiperlipemiantes de origen vegetal. *Revista de Fitoterapia* 6(1):11-26. 11
- Obasuyi, J.; Nwokoro, S. 2006. Physical and chemical characteristics of Breadfruit (*Artocarpus altilis*) seeds collected from three locations in Edo State, Nigeria. *Pakistan Journal of Nutrition* 5(3): 212-214.
- Parrotta, J. 2001. *Artocarpus altilis* (S. Park.) Fosb. Panapén, pana de pepitas. Disponible en: <http://www.fs.fed.us/global/iitf/Artocarpusaltilis.pdf>
- Patil, A.; Freyer, A.; Killmer, L.; Offen, P.; Taylor, P.; Votta, B.; et al. 2002. A new dimeric dihydrochalcone and a new prenylated flavone from the bud covers of *Artocarpus altilis*: Potent inhibitors of cathepsin K. *J Nat Prod* 65: 624-627.
- Patil, U.; Saraf, S.; Dixit, V. 2004. Hypolipidemic activity of seeds of *Cassia tora* Linn. *Journal of Ethnopharmacology* 90: 249-252.
- Peña, A.; Paco, O. 2007. Medicina alternativa: intento de análisis. *An Fac Med Lima* 68(1): 87-96.
- Pérez, G. 2003. Los Flavonoides: Antioxidantes o Prooxidantes. *Rev Cubana Invest Biomed* 22(1):48-57.
- Ragone, D. 2006. *Artocarpus altilis* (breadfruit), ver. 2.1. In: Elevitch, C.R. (ed.). *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry*. Permanent Agriculture Resources (PAR). Hōlualoa, Hawai'i.
- Ragone, D. 1977. Breadfruit. *Artocarpus altilis*(Parkinson) Fosberg. Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops. 10. Institute of Plant.
- Su, B.; Cuendet, M.; Hawthorne, M.; Kardono, L.; Riswan, S.; Fong, H.; Mehta, R.; Pezzuto, J.; Kinghorn, A. 2002. Constituents of the bark and twigs of *Artocarpus dadah* with cyclooxygenase inhibitory activity. *J Nat Prod* 65(2): 163-169.
- Tillán, J.; Gómez, J.; Menéndez, R. 2005. Efecto hipolipemiente de *Aloe vera* L. Centro de investigación y desarrollo de medicamentos (CIDEM). *Rev Cubana Plant Med*: 10: 3-4.
- Villar, M.; Villavicencio, O. 2001. *Manual de Fitoterapia*. EsSalud. OPS. Lima – Perú.
- Wang, Y.; Xu, K.; Lin, L.; Pan, Y.; Zheng, X. 2007. Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry* 68: 1300-1306.

**Anexo 1**

Árbol del pan (*Artocarpus altilis*), distrito de Bellavista, provincia de Jaén, departamento de Cajamarca

