



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Comparación del efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y de *Manguifera indica* (Mango) en hiperglucemia inducida en animales de experimentación

**TESIS PARA OBTENER EL TTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTORA:

Cabrera Cabrera, Lesly Alexandra (orcid.org/0000-0001-6316-9485)

ASESOR:

Mg. Alvarado García, Paul Alan Arkin (orcid.org/0000-0003-1641-207X)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la Salud, Nutrición y Salud Alimentaria

TRUJILLO — PERÚ

2023

DEDICATORIA

A Dios, por brindarme las fuerzas suficientes para atravesar los diferentes obstáculos que se me presentaron en la carrera y salir victoriosa de ellos.

A mi madre, por apoyar mi meta de ser médico desde el primer momento, porque nunca me dejó sola en este camino difícil pero satisfactorio, por alentarme siempre a ser mejor y a nunca rendirme.

A mi padre, por aconsejarme en cada paso que doy y apoyarme incondicionalmente.

A mi hermana, por apoyarme siempre en mis metas, mostrándome su apoyo sincero, ser mi complemento y por enseñarme a ser mas fuerte.

A mi hermano, por acompañarme en las amanecidas estudiando, porque todo lo que estudiaba se lo exponía escuchandome atentamente.

AGRADECIMIENTO

A mis padres, por estar siempre a mi lado y ser mi sustento para poder luchar día a día por mis metas y objetivos.

A mis hermanos, por ser mi complemento perfecto y llenar los matices de mi vida.

A mi asesor Alvarado García Paul Alan Arkin, por brindarme las herramientas necesarias en conocimiento científico y práctico para poder ejecutar satisfactoriamente la tesis; además de su apoyo incondicional.

A mi Co-asesora Marilú Roxana Soto Vásquez, por apoyarme en la ejecución de la tesis y guiar los pasos para una culminación satisfactoria.

A mi tío José Britto Mendiola, por apoyarme incondicionalmente en el momento más difícil de mi carrera.

A Dalton, por ser mi soporte emocional y alentarme siempre a ser mejor cada día.

A mis amigos, por ser mi segunda familia.

Índice de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos.....	iv
Índice de tablas	v
Índice de figuras.....	vii
Resumen.....	viii
Abstract.....	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. MARCO TEÓRICO.....	15
III. METODOLOGÍA.....	24
3.1. Tipo y diseño de investigación.....	24
3.2. Variables y operacionalización.....	25
3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis.....	25
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	26
3.5. Procedimientos.....	26
3.6. Método de análisis de datos.....	30
3.7. Aspectos éticos.....	30
IV. RESULTADOS.....	32
V. DISCUSIÓN.....	49
VI. CONCLUSIONES.....	57
VII. RECOMENDACIONES.....	59
REFERENCIAS.....	60
ANEXOS.....	65

Índice de tablas

Tabla N °1

Medidas descriptivas de los grupos control y de los extractos etanólicos de las hojas de Annona muricata L. (Guanábana) y de Manguifera indica (Mango) según el tiempo.....32

Tabla N °2

Análisis de varianza para evaluar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos y el tiempo.34

Tabla N °3

Metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de Annona muricata L. (Guayaba), Manguifera indica (mango) y la mezcla de Annona muricata L. (Guayaba) y Manguifera indica (mango).35

Tabla N °4

Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólico a las 0 horas de tratamiento.36

Tabla N °5

Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 0 horas de tratamiento.....37

Tabla N °6

Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólicos a las 12 horas de tratamiento.39

Tabla N °7

Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 12 horas de tratamiento..... 40

Tabla N °8

Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólicos a las 24 horas de tratamiento.....42

Tabla N °9

Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 24 horas de tratamiento.....43

Tabla N °10

Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólicos a las 48 horas de tratamiento.....45

Tabla N °11

Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 48 horas de tratamiento..... 46

Tabla N °12

D de Cohen y porcentaje de cambio Posttest en el grupo experimental..... 48

Índice de figuras

Figura 1. Comparación del efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) y de <i>Mangifera indica</i> (Mango) según el tiempo.....	33
Figura 2. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 0 horas.....	38
Figura 3. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 12 horas.....	41
Figura 4. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 24 horas.....	44
Figura 5. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 48 horas.....	47

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue comparar el efecto hipoglicemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata L.* (Guanábana) y de *Manguijera indica* (Mango) en hiperglicemia inducida en animales de experimentación. Para lo cual se realizó una investigación experimental en 30 *Rattus norvegicus* cepa Holtzman, divididos en 6 grupos de 5 especímenes, un grupo blanco sin tratamiento, un grupo control con hiperglicemia inducida con Alozano al 5% en dosis de 100 mg/kg, un grupo patrón con tratamiento de Glibenclamida 350mg/kg, y tres grupos problemas, uno con tratamiento de extracto de *Annona muricata L.* 500 mg/kg, uno con tratamiento de extracto de *Manguijera indica L.* 500 mg/kg, y un grupo con la mezcla de los extractos anteriores 500 mg/kg; evaluándose la glicemia a las 0, 12, 24 y 48 horas. Como resultado se obtuvo que se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos al final de la experimentación ($p < 0.05$), siendo el de mayor efecto el grupo mezcla de los extractos con un Eta parcial de 0.857, confirmándose estos hallazgos con los grandes tamaños de efectos encontrados; concluyéndose que todos los extractos trabajados tienen efecto hipoglicemiante, siendo el más significativo el de mezcla de *Annona muricata L.* y *Manguijera indica L.*

Palabras clave: *Annona muricata L.*, *Manguijera indica L.*, flavonoides, diabetes mellitus, hiperglicemia, glibenclamida, alozano, extracto etanólico, actividad antidiabética.

ABSTRACT

The aim of this research was to compare the hypoglycemic effect of ethanolic extracts from *Annona muricata L.* (Soursop) and *Manguifera indica L.* (Mango) leaves on induced hyperglycemia in experimental animals. For which an experimental investigation was carried out in 30 *Rattus norvegicus* strain Holtzman, divided into 6 groups of 5 specimens, a white group without treatment, a control group with hyperglycemia induced with 5% Aloxane in a dose of 100 mg/kg, a group pattern with 350mg/kg Glibenclamide treatment, and three problem groups, one with 500 mg/kg *Annona muricata L.* extract treatment, one with 500 mg/kg *Manguifera indica L.* extract treatment, and a group with the mixture of the previous extracts 500 mg/kg; evaluating glycemia at 0, 12, 24 and 48 hours. As a result, it was obtained that significant differences were found between all the groups at the end of the experimentation ($p < 0.05$), the group with the greatest effect being the mixture of the extracts with a partial Eta of 0.857, confirming these findings with the large sizes of found effects; concluding that all the extracts worked have a hypoglycemic effect, the most significant being the mixture of *Annona muricata L.* and *Manguifera indica*.

Keywords: *Annona muricata L.*, *Manguifera indica*, flavonoids, diabetes mellitus, hyperglycemia, glibenclamide, alloxan, ethanolic extract, antidiabetic activity

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula para el año 2030, la cantidad de pacientes diabéticos se elevará a 439 millones, a nivel mundial esto representa el 7,7% de adultos en edades de 20 a 79 años y hacia el 2045 las estadísticas de casos ascienda a 695 millones de adultos con Diabetes Mellitus (DM) (1). A nivel mundial es una epidemia que cada día va en extensión, volviéndose una amenaza que cruza barreras económicas, sociales y culturales. Aquella persona que vive con DM, desarrollará un grupo de complicaciones graves macrovasculares y microvasculares que pueden llevar a la muerte conduciendo a una deficiente calidad de vida en los pacientes diagnosticados (1,2); esto se debe a la variación en los hábitos alimentarios, el sedentarismo y la expectativa de vida del pueblo (3).

La diabetes engloba un conjunto de trastornos metabólicos crónicos degenerativos de origen multifactorial, identificada por altos niveles de hidratos de carbono en la sangre, también conocida como hiperglucemia. Siendo la causa principal la alteración de la segregación de insulina, o a su resistencia a la insulina o una combinación de uno y otro.

La hiperglucemia crónica se caracteriza por cambios a periodos largos en la función y daño a varios órganos, causando complicaciones crónicas como: neuropatía diabética , enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, pie diabético, retinopatía y nefropatía diabética, entre otras (3).

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en el 2020, clasifica a la DM en 4 categorías: Diabetes tipo 1, autoinmune e insulino-dependiente; tipo 2, no insulino-dependiente; DM gestacional, se diagnostica en el 2do o 3er trimestre de la gestación; DM por otras causas o secundaria. Los tipos más frecuentes son la tipo 1 y 2 (4).

La DM es una enfermedad no transmisible, que representa a nivel mundial, uno de los problemas primordiales en salud pública, calificada como enfermedad crónica por su persistencia permanente, debido a la alta incidencia que representa cada año (5).

En el Perú, la DM se ha vuelto la sexta causa de muerte con un total de 7,122 casos y a nivel mundial es la décima causa de fallecimiento; a pesar de los datos en aumento, aun se puede prevenir esta enfermedad, realizando un diagnóstico precoz y una atención médica adecuada evitando así sus complicaciones (5,6). Además, las cifras peruanas indican que en el 2020 los mayores de 15 años tuvieron tendencia de sobrepeso y obesidad en un 62.5% (6).

En los últimos años, uno de los fines primordiales de salud es fomentar y fortalecer acciones que ayuden a mejorar la atención médica, pretendiendo que se cumpla y logre reducir un 30% de fallecimientos precoces a causa de enfermedades no transmisibles; sin embargo, en Latinoamérica, muchos países aun no cuentan con sistemas básicos de saneamiento y un plan para tratar la DM, considerando que así no se cumpliría uno de los objetivos primordiales de la OMS de detener el incremento de la DM tipo 2 para el 2025 (7).

Dado que todavía no existe un tratamiento eficaz para la diabetes, varios medicamentos antihiper glucémicos, como las biguanidas y las sulfonilureas, se usan solas o en combinación con insulina para tratar esta afección. No obstante, los medicamentos ya mencionados pueden producir reacciones adversas graves, que impulsa a la investigación de sustancias más efectivas para manejar la diabetes (8).

Según la OMS, el 80% de la población a nivel mundial, más de 4.000.000.000 de habitantes, emplea las plantas como su principal medicina para sus urgencias de atención primaria de la salud, y la

mayoría de los procedimientos emplean el uso de extractos de plantas o sus ingredientes activos (8,9).

Aunque se han inscrito más de 400 remedios herbales naturales para la diabetes, solo unos pocos han sido evaluados científica y médicamente con el fin de demostrar su eficacia. Actualmente los procedimientos tradicionales se están perdiendo en las sociedades del occidente, pero además de los tratamientos tradicionales, también existen tratamientos que son recetados o administrados por profesionales y pacientes de medicina alternativa. Sin embargo, en los países en desarrollo, los remedios a base de hierbas siguen siendo fundamentales para el tratamiento (9).

En el Perú, el Ministerio de Agricultura menciona que el 45% de las plantas en expedición provienen de la Amazonía y el 55% de los andes y costa del país. La tendencia en el uso de plantas medicinales en el país muestra que cerca del 80% de peruanos reconoce la fitoterapia como demanda medicinal. Se ha confirmado que, en los asegurados de EsSalud, el 76% están prestos a usar plantas medicinales como parte de su tratamiento. Por otro lado, aproximadamente 90,000 asegurados hacen uso de los servicios de medicina complementaria. Hay varias plantas en nuestra zona que se han utilizado durante mucho tiempo como agentes hipoglucemiantes en la medicina tradicional y los remedios caseros (10).

Desde la antigüedad, las plantas han sido durante mucho tiempo su principal alimento y curación para los humanos. Hoy en día, diversas plantas son empleadas en la medicina folklórica para atenuar distintas enfermedades (11). Por esta razón el motivo de estudio es intensificar el tratamiento de hiperglucemia basado en plantas medicinales, logrando así promover la medicina natural.

Bajo lo mostrado se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y

de *Manguijera indica* L. (Mango) tienen efecto hipoglucemiante en animales inducidos con hiperglicemia?

La elaboración de esta tesis nos plantea una forma de tratamiento distinta a la convencional; en el Perú se cuenta con múltiples fármacos, en algunos casos poco eficaces, esto prolonga el tiempo de administración y en su mayoría suelen ser muy caros, teniendo en cuenta que además producen reacciones adversas agresivas.

En los países desarrollados de Latinoamérica, el uso de fármacos es un consumo habitual, se rigen mucho por los avances de la ciencia sin contar que la medicina natural también es parte de ella, considerando que el 25% de medicamentos provienen de plantas (12). En los tratamientos farmacológicos, no solo se debe tener en cuenta la salud, si no también la parte intercultural (13), la fusión de ambas crearían e identificarían estrategias de carácter étnico y cultural de la población para el correcto proceso de atención de salud, esto mejorará el perfil negativo de salud que muestran los pueblos; respetando así sus creencias y la economía del pueblo.

Además, las hojas son un material que en mercados desechan y estas tienen propiedades importantes puesto que su desarrollo en bosques tropicales donde obtienen humedad, nutrientes y vitaminas, la convierte en materia prima valiosa para la población y para la gestión corporativa relacionada, a las medidas preventivas y cuidado de la salud.

La fuente principal activa es la hoja, en la guanábana esta engloba ciertos tipos de compuestos bioactivos encontrando las acetogeninas de anonáceas, estas contienen una actividad inhibitoria sobre la proliferación de las líneas celulares neoplásicas. Algunos estudios refieren que el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. tiene efecto citotóxico de cultivos de líneas celulares de adenocarcinoma en estómago y pulmones. No solo se considera a la guanábana como la

planta anticancerígena mas poderosa del mundo, si no que sus hojas también tienen propiedades antidiabéticas.

El Perú posee 25 mil especies de las cuales solo 5,000 plantas fueron identificadas como medicina natural (14).

Con esto se busca una nueva clase de tratamientos alternativos ya que estas plantas tienen bajo costo, escasos efectos secundarios, son de fácil acceso, además de tener una preferencia por parte de la población al ser un tratamiento natural.

Por lo tanto nos planteamos los siguiente objetivos de investigación, siendo el objetivo general: Comparar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y de *Manguifera indica* L. (Mango) en hiperglucemia inducida en animales de experimentación.

Además, nos planteamos los siguientes objetivos específicos: Determinar los metabolitos secundarios de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y de *Manguifera indica* L. (Mango), así como de su mezcla.

Comparar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Manguifera indica* L. (Mango) y de la mezcla frente a Glibencamida a las 0 horas de tratamiento. Comparar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Manguifera indica* L. (Mango) y de la mezcla frente a Glibencamida a las 12 horas de tratamiento. Comparar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Manguifera indica* L. (Mango) y de la mezcla frente a Glibencamida a las 24 horas de tratamiento.

Comparar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Manguifera indica* L. (Mango) y de la mezcla frente a Glibencamida a las 48 horas de tratamiento. Determinar el tamaño de efecto y porcentaje de cambio del extracto etanólico de las

hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Mangifera indica* L. (Mango), de la mezcla frente y glibencamida.

II. MARCO TEÓRICO

Bazalar, Perú, 2020; en su investigación, formó 7 grupos aleatoriamente, un grupo con suero fisiológico considerado control negativo, grupo 2 con aloxano considerado el control positivo, dos grupos con aloxano y Kent a dosis distintas, otros dos grupos aloxano y variedad Edward a dosis diferentes y un último grupo con aloxano e insulina, evaluando si el extracto hidroalcohólico de dos variedades de las hojas de *Mangifera indica* L., disminuye la glicemia en *rattus norvegicus* con hiperglucemia inducida. Las variedades fueron Edward y Kent, mostrando en sus resultados que el extracto de variedad Kent a una dosis de 1000 mg/kg presentó un efecto hipoglicemiante alto ($p < 0.001$) a comparación de la variedad Edward (15).

Falcón, en Perú, 2019; comparó si el extracto etanólico de hojas de mango disminuyen la glucemia con la glibenclamida en 40 ratas albinas. Se formaron 4 grupos, un grupo fue control, dos de ellos recibieron extracto y el último grupo recibió glibenclamida. Se les realizó seguimiento por 48 horas después del tratamiento determinándose los niveles de glucosa cada 24 horas por 5 días. Los resultados posteriores a esto fueron que pasada las 48 horas los niveles de glicemia eran normales ($P \leq 0.05$). Luego del tratamiento, la glicemia a 122 horas para los 4 grupos fueron resultados significativos ($p \leq 0.05$). Concluyéndose que el extracto de hojas de mango a 15% y 30% de concentración, baja los niveles de glicemia similar a la de glibenclamida (16).

Bracamonte, Perú, 2018; en su investigación de tipo inductivo experimental, longitudinal, con una muestra de 30 ratones machos (*Mus musculus*), en la cual estableció cinco grupos experimentales, cada uno con 6 ratones, un grupo control negativo con suero fisiológico al 0.9%, grupo control positivo con Metformina a 500mg/kg y tres grupos de

Annona muricata L. (hojas) de extracto etanólico al 1- 3%. En los resultados se obtuvieron que el extracto al 1% y 2% de *Annona muricata* L. demostró efecto hipoglicemiante, por otro lado el tercer extracto al 3% no mostró dicho efecto. Por tanto, las hojas al 1% presentan mayor efecto hipoglicemiante a diferencia del extracto al 2%, 3% y Metformina (17).

En Indonesia se usan una variedad de plantas como tratamientos empíricos para tratar la hiperglucemia y en un estudio, Ahmad et al., en el 2017 decidieron comparar la actividad hipoglicemiante del extracto de 10 plantas medicinales que se usan de manera frecuente para poder determinar cual es la planta con mas potencia como agente hipoglicemiante. Las plantas se secaron, molieron, extrajeron y concentraron; el extracto de las plantas se disolvió en alginato de propilenglicol de goma de acacia al 2% para preparar la dosis y administrarla por vía oral. Cada media hora en cuatro tiempos, todos los extractos redujeron los niveles de glucosa, a las 90 minutos, todos los extractos tenían mejor actividad hipoglicemiante; por tanto se procedió a realizar un análisis de varianza para poder encontrar las diferencias de la actividad hipoglucémica de cada grupo, seguida del método de Duncan. Los resultados mostraron que *M. indica* L. tiene la actividad hipoglicemiante mas alta, seguida de *Z. officinale*, *Roscoe*, *A. calamus* L., *T. indica* L., *Momordica charantia* L., *S. cumini* (L.) Skeels, *P. niruri* L., *P. americana* Mill., *A. indica* A. Juss y *M. oleifera* Lam. Concluyendo que la *Mangifera indica* L. es un potente antidiabético, ofrecería un mayor beneficio terapéutico para el manejo de la DM y las complicaciones diabéticas asociadas con altos valores en el perfil lipídico (18).

Emeka J, et al. Nigeria 2018. Realizaron un estudio para valorar la actividad antidiabética del extracto etanólico de raíz de *U. chamae*, induciendo a ratas Sprague Dawley con aloxano via intraperitoneal, 7 grupos conformados por 5 ratas, en los cuales los mantuvieron en ayunas, después de una noche se les colocó 150 mg/kg de aloxano vía intraperitoneal y a las 72 horas las ratas con glucosa mayor de 200mg/dl

fueron clasificadas como diabéticas. El tratamiento vía oral duro 14 días, donde sólo los grupos 4, 5 y 6 recibieron 100, 250 y 400 mg/kg del extracto de raíz de *U. chamae*. Las ratas tratadas con 100, 250 y 400 mg/kg del extracto de raíz de *U. chamae* en el séptimo día mostraron una marcada reducción de glucosa en sangre de 72,14%, 78,75% y 87,71% respectivamente. A diferencia de los que fueron tratados con Glibenclamida y Pioglitazona donde tuvieron una reducción de la glucosa plasmática del 63,10% y el 30,46%. Quince días después del tratamiento, las ratas tratadas con 100, 250 y 400 mg/kg del extracto de raíz de *U. chamae* mostraron una reducción significativa de glucosa del 79,11%, 78,56% y 88,11%, respectivamente, en comparación con el 74% y 55,07% de reducción de glucosa de Glibenclamida y Pioglitazona, respectivamente (19).

Un estudio en Nigeria, 2020, Abonyi U, et al, evaluó las propiedades antiabéticas del extracto de metanol y las fracciones de hojas de *Dennettia tripetala* en ratas diabéticas inducidas con aloxano. Un total de 65 ratones en grupos de 5 fueron tratados de la siguiente manera: el grupo 1 (control normal) recibió Tween 80 al 5 % (5 ml), el grupo 2 (diabéticos control) recibieron Tween 80 al 5 % (5 ml), el Grupo 3 recibió 5 mg/kg de Glibenclamida y los Grupos 4 y 5 recibieron 250 y 500 mg/kg de extracto crudo de metanol respectivamente, los Grupos 6 y 7 recibieron 250 y 500 mg/ kg de fracción de acetato de etilo respectivamente, los grupos 8 y 9 recibieron 250 y 500 mg/kg de fracción de n-hexano respectivamente, los grupos 10 y 11 recibieron 250 y 500 mg/kg de fracción de butanol respectivamente, mientras que los grupos 12 y 13 recibieron 250 y 500 mg de fracción acuosa mg/kg respectivamente. El tratamiento de las ratas con el extracto y sus fracciones redujo de manera significativa los niveles de glucosa tomadas en ayunas ($p < 0,05$) dentro de las 10 horas del tratamiento y 14 días de tratamiento a corto plazo. La mayor reducción fue por parte del extracto crudo, (500 mg/kg) con un porcentaje de reducción de 62.89 %. Además, el estudio reveló reducción significativa ($p < 0,05$) en los niveles de

triglicéridos séricos, colesterol sérico y LDL por los extractos y sus fracciones, mientras que fue evidente un crecimiento significativo ($p < 0,05$) en los niveles de HDL. El efecto del extracto y las fracciones sobre el peso corporal indicó un aumento de peso moderado. El tratamiento con dosis altas del extracto y fracciones (500 mg/kg) resultó en un marcado rejuvenecimiento de las células β pancreáticas. Los resultados indican que las hojas de *Dennetia tripetala* están dotadas de potentes propiedades antidiabéticas y antilipidémicas (20).

La DM es una afección crónica metabólica que se hace presente cuando los niveles de glucosa están alterados debido a que su cuerpo no elabora la dosis suficiente de insulina o no la produce de manera eficaz o, por lo general, de ambas maneras (21).

La Insulina, es una hormona anabólica elaborada por las células beta en los islotes de Langerhans del páncreas, con el propósito de regular los niveles de glucosa en sangre, permitiendo así que la glucosa se integre a las células del organismo convirtiéndose en energía. Cuando los valores de glucosa bajan en sangre, se detiene la segregación de insulina, produciendo así que el hígado libere glucosa en la sangre; además, esta hormona ayuda al metabolismo de proteínas y grasas. La carencia de secreción de insulina por medio de las células, genera altos valores de glucosa en la sangre llamado Hiperglucemia, teniendo en cuenta que este es un indicador clínico de la DM (22).

La insulina inicia su acción uniéndose a un receptor de glicoproteínas en la superficie de la célula. Este receptor consiste en una subunidad alfa, que se une a la hormona, y una subunidad beta, que es una proteína quinasa específica de tirosina estimulada por insulina. Se cree que la activación de esta cinasa genera una señal que finalmente resulta en la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Los efectos promotores del crecimiento de la insulina parecen ocurrir a través de la activación de receptores para la familia de factores

de crecimiento similares a la insulina relacionados. Tanto las anomalías genéticas como las adquiridas en el número de receptores de insulina, la actividad del receptor quinasa y los diversos pasos posteriores al receptor en la acción de la insulina se producen en estados de enfermedad que conducen a la resistencia tisular a la acción de la insulina (23).

Según la ADA, la Diabetes Mellitus se clasifica en dos tipos: DM tipo 1 y tipo 2, además de la diabetes gestacional y por otras causas. Anteriormente se catalogaba a la DM tipo 1 en niños y la tipo 2 en adultos, pero hoy en día esos paradigmas cambiaron, ya no son precisos, por tanto ambos tipos suelen estar en todos los grupos etarios (24).

En la época de los antiguos egipcios se consideraba a la DM tipo 1 como una enfermedad incurable, los pacientes fallecían después del diagnóstico. (25) La DM tipo 1, es causada por la devastación de las células beta de los islotes pancreáticos atacadas por el sistema inmunitario, creando déficit absoluto de insulina, causando cetoacidosis diabética (CAD) en ausencia de la insulina. Actualmente se desconocen las causas exactas de este proceso, pero según estudios genéticos, han demostrado un componente genético para la DM; las investigaciones destinadas a identificar el componente se basa en los vínculos familiares. (20,25) Por tanto, es necesario que los pacientes midan sus niveles de glucosa en sangre para poder ajustar la dosis de insulina y prevenir así complicaciones mortales (25,26).

En su etiología, por lo general la destrucción de las células B es autoinmune pero también se puede deber a una causa idiopática, donde los anticuerpos conocidos previamente medidos dan resultados negativos. Por ende, la medición de anticuerpos como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), anti-tirosina fosfatasa IA-2 y anti-insulina, permitira subdividir en DM tipo 1 de origen autoinmune o idiopática (27).

Los niños con DM tipo 1, con frecuencia muestran síntomas distintivos de la poliuria y polidipsia; aproximadamente la mitad presentan CAD. En los adultos, los síntomas no son clásicos como en los infantes y pueden presentar una remisión transitoria por la necesidad de insulina. Los síntomas de la DM se indican en la figura A. Existe ocasiones en que los síntomas clásicos como polidipsia, poliuria y pérdida de peso no se presentan y esto retrasa el diagnóstico o incluso se puede pasar por alto (24,28).

En la DM tipo 2, las células β son incapaces de responder a la insulina, esto se conoce como resistencia a la insulina, además se ser consecuencia de factores genéticos y ambientales (25,28). En este estado la hormona no es eficiente, por lo que deriva en una mayor producción de insulina. Existe mayor reiteración de la diabetes tipo 2 en adultos mayores, sin embargo también se evidencia en niños y jóvenes, debido a los altos índices de obesidad y sedentarismo (28).

Los criterios diagnósticos se muestran en la figura B, donde se incluye a la hemoglobina glicosilada como criterio para diabetes. La OMS apoya este criterio solo para DM, pero no para diagnosticar hiperglucemia intermedia. Actualmente, recomienda una prueba para conocer la tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Para la hiperglucemia intermedia, esta prueba de una hora se considera como método de identificación de manera temprana (28).

Los síntomas son muy similares que en la DM tipo 1, pero por lo general son muchos mas drásticos y es factible que se efectue sin síntomas. El tratamiento no farmacológico es la piedra angular de la DM tipo 2, promoviendo una calidad de vida saludable, que comprenda dieta sana, ejercicio diario, no fumar y mantener un peso corporal saludable. Además de llevar un tratamiento conjunto con fármacos como las sulfonilureas, inhibidores de la dipeptil peptidasa-4. Si no es suficiente este tratamiento es recomendable pasar a la inyección de insulina (24,28).

No obstante, existen diversos fármacos empleados para manejar la DM como insulina y sulfonilureas que poseen algunos efectos adversos que no ayudan a mejorar el pronóstico cardiovascular , pero si mejoran los valores de glucosa (29).

Hoy en día, muchas de las plantas son el ejemplo principal de la medicina, siendo empleadas como complementos en el manejo de la DM, principalmente en aquellos lugares que la compra de medicamentos representa un problema económico (29).

El desarrollo social del hombre se ocasiona cuando el interés de conservar la vida y calmar dolores lo promueve a predisponer de la naturaleza, ocasionando así la producción de la medicina (30).

La medicina natural definida como la destreza y la ciencia de promover el uso de la naturaleza, para restituir la salud, manejando los agentes esenciales de la naturaleza. Cuenta con 7 pilares fundamentales, La fuerza vital, la organización del ambiente físico-químico, teoría humoral, las leyes naturales, leyes de los estímulos, ley de la curación y la ley del amor (31).

En el Perú el manejo de las plantas medicinales, es una maniobra muy conocida a partir de la época prehispánica; hoy en día, el uso de estas plantas se encuentra en las zonas urbanas y rurales de las tres regiones del Perú. El conocimiento de las características curativas de muchas plantas fue transmitido por los indígenas a lo largo del tiempo, lo que sentó los cimientos de la medicina experimental que continúa hasta el día de hoy, y por ende incluso del conocimiento científico del siglo pasado (32,33,34).

Los orígenes de la medicina natural y la medicina tradicional (MNT) están internamente relacionados con los orígenes de la humanidad y la historia

humana en la lucha por la conservación. Considerandose una especialidad que combina una amplia gama de procedimientos y habilidades terapéuticas encaminadas a restituir la estabilidad en el interior del individuo y entre éste y el universo (30).

La MNT, denominada internacionalmente alternativa, dinámica natural, es parte del patrimonio de la cultura mundial, es decir, noción y destreza transmitidos de generación en generación. Incluyen la homeopatía, la medicina herbal, la acupuntura, la terapia de ozono, la terapia de pulso, el agotamiento por moxibustión y otros (30).

La fitoterapia funciona como un medicamento para la alergia, es decir, empleando principios activos idóneos de combatir el problema. Existe solo una diferencia entre un producto fitoterapéutico y un producto químico sintético que el producto sintético en función de su eficacia se basa en una molécula aislada desarrollada en laboratorio; en los productos fitoterapéuticos su eficacia se basa en un compuesto vegetal, es decir, el grupo de ingredientes activos y todos los demás ingredientes naturales comprendidos en el medicamento (35).

Al contrario de las medicinas sintéticas o tradicionales, la fitoterapia utiliza sustratos vegetales complejos. Estos sustratos están constituidos por plantas enteras, sus partes (hojas, raíces, etc.), así como sus productos, como resultado del tratamiento directo con ciertos solventes o medios, denominados compuestos relativamente concentrados y facilitando su uso con extractos (36).

Los compuestos aislados de las plantas se denominan metabolitos secundarios (MS) porque se cree que no están directamente involucrados en la evolución y progreso de las plantas. Las plantas utilizan estos compuestos para interactuar con su entorno, ya sean elementos bióticos (hongos, herbívoros, bacterias entre otras plantas) o factores abióticos (temperatura, luz, humedad, minerales, etc.). De

manera general, los MS se pueden clasificar por su naturaleza química en compuestos fenólicos (flavonoides, cumarinas, lignanos, estilbenos), terpenos (monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, teterpenos, politerpenos) y alcaloides (alcaloides verdaderos, etc.), que son responsables de las propiedades farmacológicas de la planta (37).

La amplia gama de acciones farmacológicas de las plantas se origina por los metabolitos secundarios, ya que estos son polimórficos, es decir, puede interactuar con proteínas, membranas celulares y ácidos nucleicos a causa de la presencia de grupos funcionales con pares de electrones libres. Algunos metabolitos secundarios contienen dianas moleculares específicas, como alcaloides, que operan sobre los receptores de neurotransmisores, lo que explicaría la acción sobre el sistema nervioso central. La especificidad de los compuestos fenólicos y los terpenos es baja, además de interactuar con diferentes proteínas a través de enlaces de hidrógeno (37).

Los compuestos fenólicos y flavonoides presentes, en la guanábana, explicaría la disminución del azúcar en sangre. La bibliografía ha demostrado que los flavonoides tienen muchas actividades biológicas, que incluyen actividades hipotensiva, hipoglucemiantes, estrogénicas, antiespasmódicas, antiinflamatorias, antilipémica y antioxidantes (38,39). Actualmente existen estudios sobre el glicósido de flavona (un derivado de los flavonoides) (40) que muestran actividad hipoglucemiante porque se une a los receptores de proliferación de peroxisomas (PPAR) o antagonistas de los receptores de glucagón, junto con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV y un activador del receptor de insulina (41,42).

Actualmente existen 3 subtipos de Receptores de Proliferación de Peroxisomas (PPAR): PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ . El PPAR- α , se ubica en el músculo esquelético, el hígado, y riñones; PPAR- δ se expresa considerablemente y el PPAR- γ , que está involucrado en la regulación y maduración de los adipocitos, y es el sitio de acción de fármacos

insulinosensibles, como troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, resultando niveles bajos de glucosa en sangre (43,44,45). Esta diana molecular puede ser el sitio activo sobre el que puedan actuar los flavonoides que se encuentran en el extracto etanólico de las hojas de guanábana, ya que se ha comprobado la función hipoglucemiante con provenientes de flavonoides, tal como la quercetina (46) y la isoorientina (47).

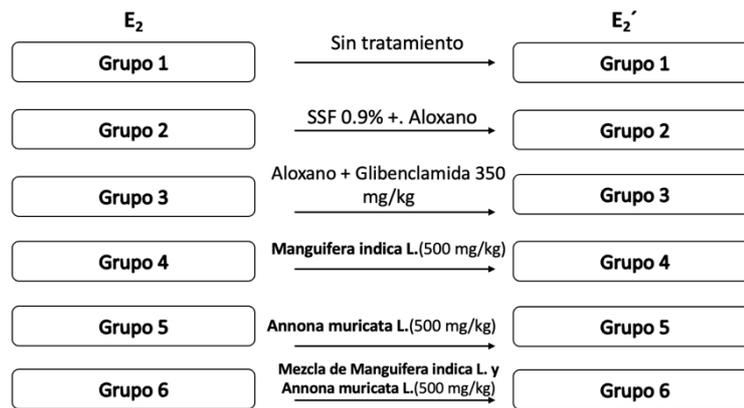
La descomposición de la hormona incretina, se debe a la enzima dipeptil peptidasa IV (DPP-IV). La incretina GLP-1, es la principal y más predominante que induce la segregación de insulina, inhibe la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la ingesta de alimentos (48, 49); Y los flavonoides potencian la presencia de inhibidores de la DPP-IV (50).

Existen otros metabolitos secundarios que se cree que contribuyen al efecto hipoglucemiante, como los alcaloides, que estimulan la segregación de insulina solo a altas concentraciones de glucosa, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia (51-53); Esto fue demostrado por investigaciones in vitro, al apartar los islotes pancreáticos y exponerlos al alcaloide quinolizidina, que determina la segregación de insulina, valorada por radioinmunoensayo (54).

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo aplicada, diseño experimental puro de con estímulo creciente de enfoque cuantitativo.



LEYENDA:

E₂: Del grupo 2 al grupo 6, se procederá a la inducción de la hiperglicemia experimental, administrándoles alozano 5% p/v.

E₂': Del Grupo 1 al grupo 6 son aquellos después del tratamiento.

3.2. Variables y operacionalización.

- **Variable Independiente:** Extracto etanólico de *Annona muricata L* y *Manguifera indica L*.
- **Variable Dependiente:** Actividad hipoglicemiante.

Cuadro de operacionalización de variables en **Anexo N°1**.

3.3. Población (criterios de selección), muestra, muestreo, unidad de análisis.

Población :

Todos las *Rattus novergicus* cepa holtzman en experimentación.
 Todas las plantas de *Annona muricata L*. y *Manguifera indica L*. de la región La Libertad.

- **Criterios de Inclusión:** Animales de experimentación *Rattus novergicus* cepa holtzman, de dos meses de edad, de entre 180 a 240 grs, y sin distinción en sexo.

- **Criterios de exclusión:** Animales de experimentación *Rattus norvegicus* cepa holtzman fueron usados anteriormente en ensayos de hiperglicemia, hipoglucemia, preñadas, enfermas, o que no se presenten valores de normoglicemia.

Muestra:

Plantas:

- 1kg de hojas de *Manguifera indica* L.
- 1kg de hojas de *Annona muricata* L.

Animales:

- 20 *Rattus norvegicus* cepa holtzman.

Unidad de análisis:

Cada uno de *Rattus norvegicus* cepa holtzman considerados en el estudio.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se seleccionó 1 kg de hoja de *Manguifera indica* L. y *Annona muricata* L. por la técnica de observación según la norma técnica peruana; se lavaron y desinfectaron con hipoclorito de sodio 100 ppm; luego se alistó el extracto de las hojas de *Manguifera indica* L. y *Annona muricata* L.

Instrumento: glucómetro , ficha de recolección de valores de datos. (grupo de sujeto experimental, valores).

3.5. Procedimientos:

Obtención de la muestra

La muestra del extracto crudo en estudio, estuvo conformada por las hojas de *Manguifera indica* L. y *Annona muricata* L., se obtuvo del Jardín Botánico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica UNT,

departamento La Libertad. Se tomaron en cuenta los criterios de selección para materia vegetal como las hojas sanas, tamaño y color característico, sin muestra de deterioro, plagas u otros que puedan comprometer la calidad de los ensayos.

Identificación inicial de metabolitos secundarios

Se procedió a realizar la identificación inicial de los metabolitos secundarios fundamentado por el modelo de Olga Lock: prueba de la gota.

Cuantificación de sólidos totales del extracto crudo del fruto de *Annona muricata* L. y *Manguifera indica* L.

Se añadieron 5ml del extracto en tres cápsulas taradas y se llevaron a evaporar a temperatura de 105°C, en baño de María, hasta obtener sequedad en el residuo. Posteriormente, las cápsulas fueron colocadas en una estufa de convección de aire hasta la obtención de peso constante (aproximadamente 3 h). A continuación se retiraron, y se colocaron en un desecador para alcanzar la temperatura ambiente.

Para adquirir la masa constante entre una pesada y otra se mantuvo un tiempo de 60 minutos de secado.

La cantidad de sólidos totales, expresado en %, se calculó por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Sólidos totales} = \frac{\text{Pr} - \text{P}}{\text{V}} \times 100$$

Dónde:

Pr = Masa de la cápsula más el residuo en gramos.

P = Masa de la cápsula vacía en gramos.

V = Volumen de la porción de ensayo

100 = factor matemático para el cálculo

Procedimiento Farmacodinámico (ANEXO N°2)

Los animales de experimentación se conseguieron del INS (Instituto Nacional de Salud), y luego se aclimataron durante diez días en jaulas metálicas. Todos contaron con condiciones estándares, por lo que fueron sometidos a los mismos ciclos de iluminación, así como alimento, temperatura ambiental, alimento y agua ad libitum.

Todos los animales de experimentación fueron tratados bajo los criterios de la National Advisory Committee for Laboratory Animal Research. (56)

Inducción de la Hiperglicemia

Los animales de experimentación (30 de estos), fueron seleccionados aleatoriamente, pesados y sometidos a ayuno a 12 horas. Además, se les administró una solución de aloxano al 5% p/v en dosis de 100 mg/kg disuelto en buffer citrato a pH 4.5 en dosis única durante tres días. Después de las 24 horas de la primera, segunda y tercera administración del aloxano se realizó la medición de la glicemia.

Evaluación de la Glicemia Basal

Después de la debida aclimatación (10 días), todos los animales de la experimentación fueron expuestos a ayuno de diez a doce horas. Posteriormente se les pesará y se midió la glicemia basal, las muestras de sangre fueron colectadas del ápice de la cola, la cual fue desinfectada con alcohol medicinal 70°; y se realizó un piquete con una lanceta, desechándose la primera gota, para ser añadida en una tira reactiva. Los valores de glucosa fueron medidos utilizando un glucómetro digital.

División de los especímenes

- **GRUPO I (blanco):** constituido por 5 especímenes de *Rattus novergicus* cepa holtzman, el grupo no recibió ningún tratamiento ni inducción
- **GRUPO II (control):** constituido por 5 especímenes de *Rattus novergicus* cepa holtzman con hiperglicemia inducida y manejados con solución salina fisiológica (SSF) al 0.9% + Alozano, a una dosis de 2mL/kg p.c por Vía Oral (VO) durante 2 días, iniciando a las 7:30 hasta las 8:30 a.m.
- **GRUPO III (patrón):** constituido por 5 especímenes de *Rattus novergicus* cepa holtzman con hiperglicemia inducida y manejados con Glibenclamida a dosis de 350mg/kg p.c. al 10% disuelto en agua destilada por VO durante 2 días, iniciando a las 7:30 hasta las 8:30 a.m.
- **GRUPO IV (problema 1):** constituido por 5 especímenes *Rattus novergicus* cepa holtzman con hiperglicemia inducida y tratados con el extracto crudo del fruto de *Manguifera indica L.* a la dosis de 500mg/kg p.c. por VO durante 2 días, iniciando a las 7:30 hasta las 8:30 a.m.
- **GRUPO V (problema 2):** constituido por 5 especímenes *Rattus novergicus* cepa holtzman con hiperglicemia inducida y tratados con el extracto crudo del fruto *Annona muricata L.* a dosis de 500mg/kg p.c. por VO durante 2 días, iniciando a las 7:30 hasta las 8:30 a.m.
- **GRUPO VI (problema 3):** conformado por 5 especímenes *Rattus novergicus* cepa holtzman con hiperglicemia inducida y tratados con el extracto crudo de la mezcla del

fruto *Manguijera indica L.* y *Annona muricata L.* a dosis de 500mg/kg p.c. por vía oral durante dos días, en el horario de 7:30 -8:30 a.m.

3.6. Método de análisis de datos

Los resultados descriptivos fueron expresados en tablas, donde se describió la media y desviación estándar, de los valores de glicemia antes y después de cada tratamiento.

Asimismo, para los resultados inferenciales, se evaluó previamente los supuestos de normalidad y homogeneidad mediante la prueba de Shapiro – Wilk (Anexo 4), debido a que se trabajó con una muestra de treinta animales de experimentación. Posteriormente, de acuerdo con los resultados, se usó la prueba de ANOVA. A continuación, con la intención de evidenciar diferencias significativas en los tratamientos se aplicarán pruebas de Post Hoc, utilizando un nivel de confianza del 95%. Todos los datos fueron procesados mediante un programa estadístico.

3.7. Aspectos éticos

Para el trabajo, se tomaron en cuenta los Principios Éticos Internacionales utilizadas en investigación Biomédica con Animales recomendados por CIOMS; se mostró respeto por el bienestar animal con respecto al cuidado y el uso, ya que se mantuvieron en condiciones estándares tomándose las medidas necesarias para garantizar un ambiente adecuado que contribuya al bienestar animal. Se utilizó el número mínimo de animales que permita lograr el objetivo científico y a la vez resguardar el bienestar del animal, teniendo en cuenta que se refinaron los procedimientos para minimizar el dolor. Además, se contó con un médico veterinario capacitado con experiencia en la manipulación del animal, brindándoles monitoreo constante que garantice un adecuado manejo de ellos, evitándoles sufrimiento, minimizar el estrés y el dolor.

También, se siguió la normativa de la Ley general de Salud para la investigación. Por lo tanto, se valoró la declaración de derechos para animales , establecido en 1978 y el principio ético internacional donde se afirma realizar una correcta investigación en animales experimentales.

IV. RESULTADOS

Tabla N °1: Medidas descriptivas de los grupos control y de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y de *Manguijera indica* (Mango) según el tiempo.

Grupos	Hora			
	0 h	12 h	24 h	48 h
G1. Blanco	88,2 ± 9.96	87,6 ± 8.41	88,0 ± 9.45	87,4 ± 9.45
G2. ssf+Aloxano	410,8 ± 9.20	443,0 ± 22.64	469,8 ± 34.29	495,8 ± 35.34
G3. Aloxano+ Glibencamida	407,4 ± 19.82	337,6 ± 11.48	272,4 ± 16.47	208,0 ± 16.51
G4. Mango	412,2 ± 16.90	351,2 ± 27.81	312,6 ± 14.43	251,6 ± 18.50
G5. Guanábana	409,6 ± 6.07	374,8 ± 11.34	337,8 ± 15.83	297,6 ± 10.62
G6. Mango + Guanábana	411,6 ± 22.85	329,0 ± 20.74	259,6 ± 12.18	171,4 ± 21.99

De la tabla 1, se verifica la cantidad media de glucemia por cada tratamiento, observando que en el grupo blanco no hubo variación, según en tiempo transcurrido, siendo en el tiempo basal de 88.2 con una variación de ± 9.96 y a las 48 horas de $87,4 \pm 9.45$. Mientras que, en el grupo control de Aloxano+ glibencamida inició con $407,4 \pm 19.82$ y bajó a $208,0 \pm 16.51$. En los grupos experimentales G4, G5 y G6, se observa descenso del valor medio de glucosa a medida que pasa el tiempo de tratamiento; siendo G6, el grupo que más bajo, pasando de $411,6 \pm 22.85$ en las 0 horas a $171,4 \pm 21.99$ en las 48 horas.

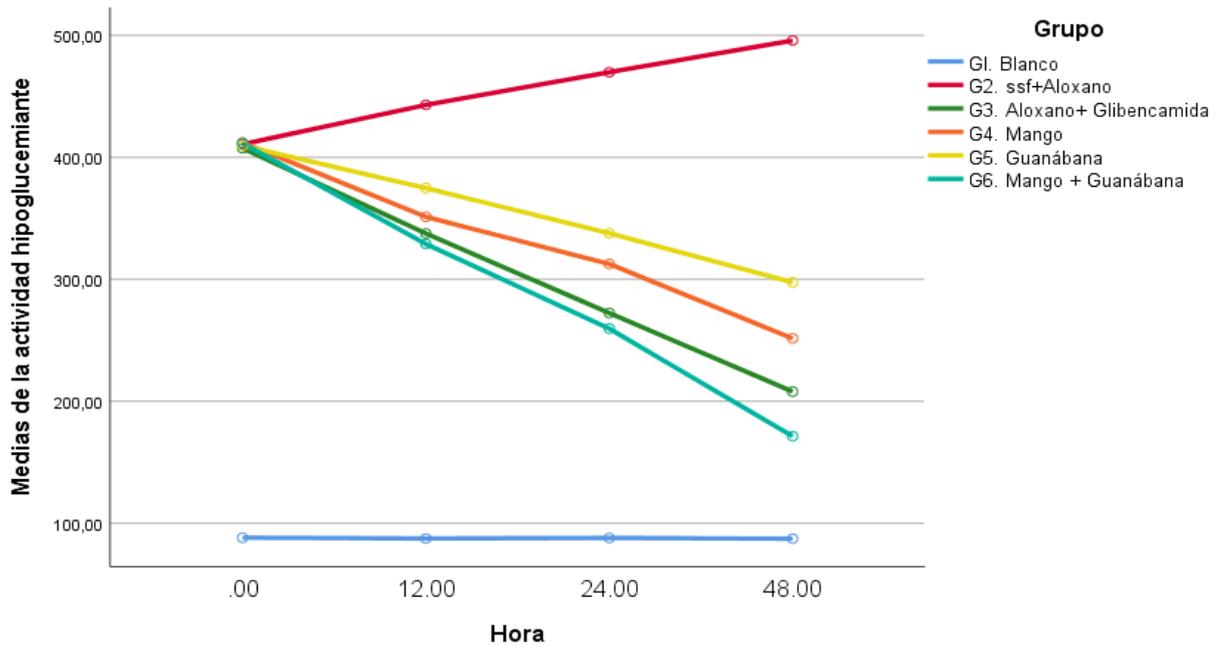


Figura 1. Comparación del efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y de *Mangifera indica* L. (Mango) según el tiempo.

De la figura 1. Se observa que el extracto etanólico de la mezcla de Mango + Guanábana, logra un efecto hipoglucemiante promedio, mayor que los otros extractos; así mismo se observa la mayor actividad hipoglucemiante a las 48 horas. Por otra parte, el grupo control 2 de ssf + aloxano, muestra menor actividad hipoglucemiante y se va elevando a medida que pasa el tiempo.

Tabla N °2: *Análisis de varianza para evaluar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos y el tiempo.*

Variable dependiente: Actividad Hipoglucemiante						
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Modelo	12786013,575 ^a	9	1420668,175	647,191	,000	,981
Grupo	1459948,942	5	291989,788	133,017	,000	,857
Hora	178309,425	3	59436,475	27,077	,000	,423
Error	243659,425	111	2195,130			
Total	13029673,000	120				

a. R al cuadrado = ,981 (R al cuadrado ajustada = ,980)

En la tabla 2, se aprecia por el análisis de varianza, que existe diferencias significativas en el efecto hipoglucemiante entre los grupos evaluados de extractos etanólicos ($F = 133.017$, sig <0.05) , con un tamaño del efecto grande (Eta parcial de 0.857). De igual manera se observa que existe diferencias significativas entre el tiempo ($F = 27.077$, sig <0.05), con un tamaño del efecto grande (Eta parcial de 0.423).

Tabla N °3: Metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guayaba), *Manguifera indica* (mango) y la mezcla de *Annona muricata* L. (Guayaba) y *Manguifera indica* (mango).

METABOLITOS	ENSAYOS	Extracto etanólicos		
		<i>Annona muricata</i> L.	<i>Manguifera indica</i> L.	Mezcla de <i>Annona muricata</i> L. y <i>Manguifera indica</i> L.
Catequinas	Na ₂ CO ₃ + Luz UV	-	-	-
Lactonas	Baljet	+	+	+
Triterpenos y esteroides	Liebermann - Burchard	+	+	+
Quinonas	Bornträger	+	+	+
Glicósidos cardiotónicos	Kedde	-	+	
Compuestos fenólicos	Cloruro Férrico	++	+++	+++
Flavonoides	Shinoda	++	++	+++
Saponinas	Espuma	+	+	+
	Dragendorff	-	-	-
	Mayer	-	-	-
Alcaloides	Wagner	-	-	-
Taninos	Gelatina	++	+	++

Fuente: Datos experimentales

Leyenda:

Resultado positivo: +

Resultado negativo: -

Intensidad:

+ Baja

++ Moderada

+++ Alta

De la tabla 3, se aprecia que las Lactonas, tierpenos y quinonas, se presenta en igual intensidad en todos los grupos experimentales; sin embargo, en lo que refiere a los compuestos fenólicos y flavonoides se observa que, en el grupo G6. Mezcla de *Annona muricata* L. y *Manguifera indica* L, están presentes en alta intensidad.

Tabla N °4: *Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólico a las 0 horas de tratamiento.*

ANOVA^a					
Actividad Hipoglucemiante					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	432410,967	5	86482,193	365,032	,000
Dentro de grupos	5686,000	24	236,917		
Total	438096,967	29			

a. Hora = ,00

En la tabla 4, se aprecia por el análisis de varianza, que al menos uno de los grupos difiere significativamente de los demás grupos de extractos etanólicos a las 0 horas (F = 365.032, sig <0.05).

Tabla N °5: Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 0 horas de tratamiento.

Actividad Hipoglucemiante^a				
		Subconjunto para alfa = 0.05		
	Grupo	N		
			1	
			2	
HSD Tukey ^b	GI. Blanco	5	88,2000	
	G3. Aloxano+ Glibencamida	5		407,4000
	G5. Guanábana	5		409,6000
	G2. ssf+Aloxano	5		410,8000
	G6. Mango + Guanábana	5		411,6000
	G4. Mango	5		412,2000
	Sig.		1,000	,996
	Duncan ^b	GI. Blanco	5	88,2000
G3. Aloxano+ Glibencamida		5		407,4000
G5. Guanábana		5		409,6000
G2. ssf+Aloxano		5		410,8000
G6. Mango + Guanábana		5		411,6000
G4. Mango		5		412,2000
Sig.			1,000	,664

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Hora = ,00

b. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

De las pruebas post hoc de Tukey y Duncan se aprecia que, a las 0 horas, no se encuentran diferencias significativas entre los extractos; sin embargo, si se diferencian del grupo blanco.

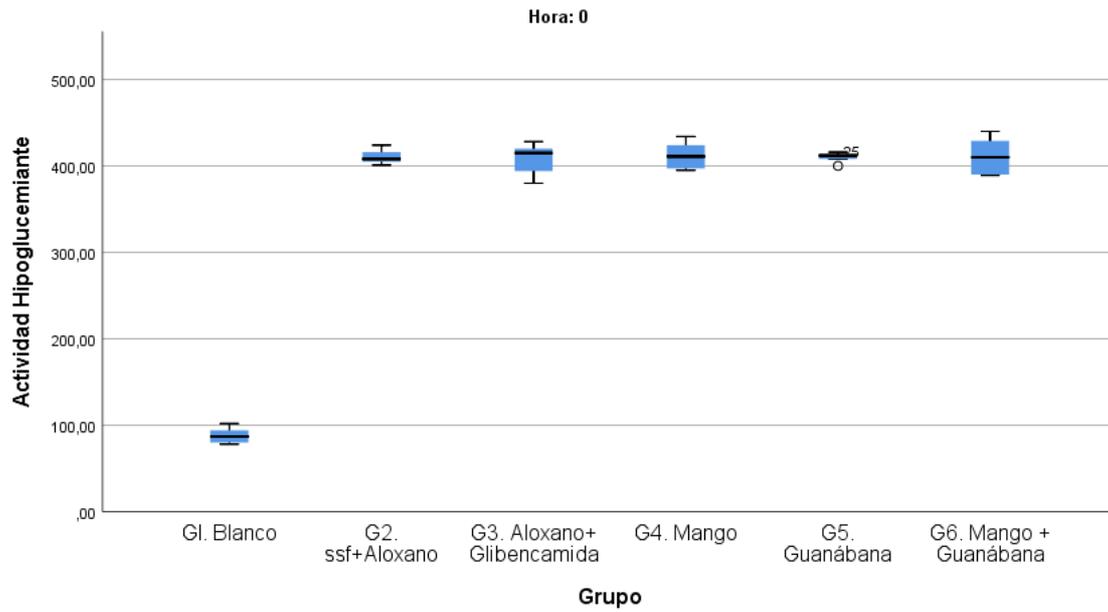


Figura 2. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 0 horas.

En la figura 2, se aprecia que el grupo 1 o grupo blanco es el único que, se diferencia de los otros grupos a las 0 horas de tratamiento, presentando la menor cantidad media de glucosa.

Tabla N °6: *Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólicos a las 12 horas de tratamiento.*

ANOVA^a					
<i>Actividad Hipoglucemiante</i>					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	367521,467	5	73504,293	215,450	,000
Dentro de grupos	8188,000	24	341,167		
Total	375709,467	29			

a. Hora = 12,00

En la tabla 6, se aprecia por el análisis de varianza, que existe diferencias significativas en el efecto hipoglucemiante entre los grupos evaluados de extractos etanólicos a las 12 horas (F = 215.450; sig <0.05).

Tabla N °7: Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 12 horas de tratamiento.

Actividad Hipoglucemiante^a						
Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05				
		1	2	3	4	
HSD Tukey ^b	G1. Blanco	5	87,6000			
	G6. Mango + Guanábana	5		329,0000		
	G3. Aloxano+ Glibencamida	5		337,6000		
	G4. Mango	5		351,2000	351,2000	
	G5. Guanábana	5			374,8000	
	G2. ssf+Aloxano	5				443,0000
	Sig.		1,000	,426	,361	1,000
	Duncan ^b	G1. Blanco	5	87,6000		
G6. Mango + Guanábana		5		329,0000		
G3. Aloxano+ Glibencamida		5		337,6000		
G4. Mango		5		351,2000	351,2000	
G5. Guanábana		5			374,8000	
G2. ssf+Aloxano		5				443,0000
Sig.			1,000	,084	,055	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Hora = 12,00

b. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

De las pruebas post hoc de Tukey y Duncan se aprecia que, a las 12 horas, el G6 de Mango + Guanábana, es el extracto que presenta mayor actividad hipoglucemiante promedio, y no difiere significativamente del G3: Aloxano +Glibencamida , tampoco difiere significativamente del G4: Mango.

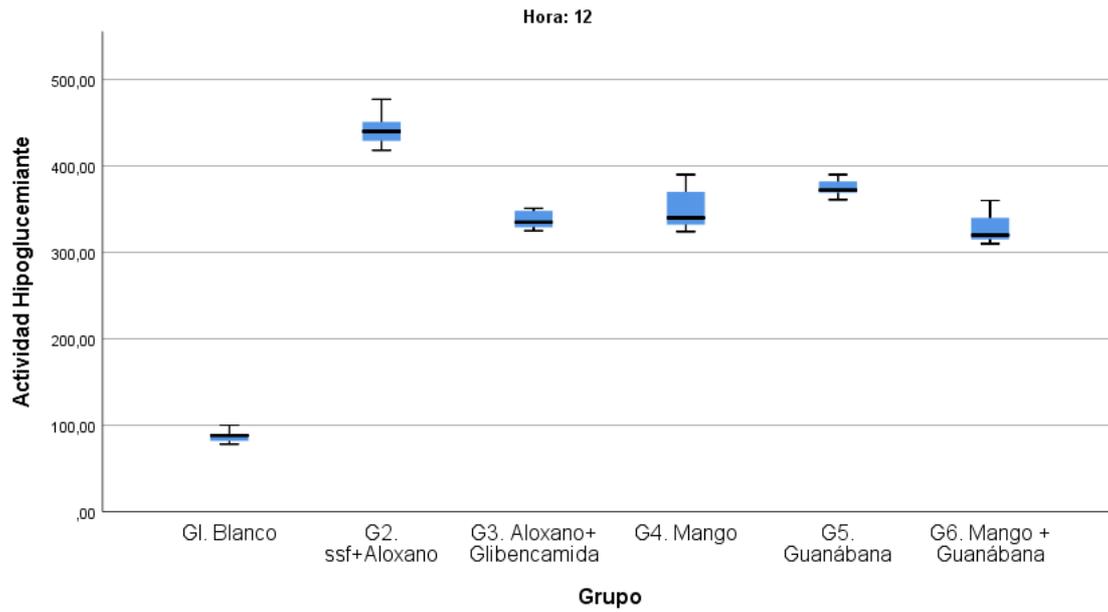


Figura 3. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 12 horas.

En la figura 3, se aprecia que el grupo 1 o grupo blanco aún se mantiene distante de los otros grupos a las 12 horas de tratamiento, presentando la menor cantidad media de glucosa y los grupos G3, G4 y G6 ya evidencian que su nivel de glucosa, ha ido en descenso.

Tabla N °8: *Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólicos a las 24 horas de tratamiento.*

ANOVA^a					
<i>Actividad Hipoglucemiante</i>					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	385807,767	5	77161,553	215,907	,000
Dentro de grupos	8577,200	24	357,383		
Total	394384,967	29			

a. Hora = 24,00

En la tabla 8, se aprecia por el análisis de varianza, que existe diferencias significativas en el efecto hipoglucemiante entre los grupos evaluados de extractos etanólicos a las 24 horas (F = 215.907; sig <0.05).

Tabla N °9 : Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 24 horas de tratamiento.

Actividad Hipoglucemiante^a							
Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05					
		1	2	3	4	5	
HSD Tukey ^b	G1. Blanco	5	88,000				
	G6. Mango + Guanábana	5		259,600			
	G3. Aloxano+ Glibencamida	5		272,400			
	G4. Mango	5			312,600		
	G5. Guanábana	5			337,800		
	G2. ssf+Aloxano	5				469,800	
	Sig.		1,000	,888	,317	1,000	
	Duncan ^b	G1. Blanco	5	88,000			
G6. Mango + Guanábana		5		259,600			
G3. Aloxano+ Glibencamida		5		272,400			
G4. Mango		5			312,600		
G5. Guanábana		5				337,800	
G2. ssf+Aloxano		5					469,800
Sig.			1,000	,295	1,000	1,000	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Hora = 24,00

b. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

De las pruebas post hoc de Tukey y Duncan se aprecia que, a las 24 horas, el G6 de Mango + Guanábana, es el extracto que presenta maor actividad hipoglucemiante promedio, y no difiere significativamente del G3: Aloxano +Glibencamida; pero si presenta diferencias significativas con el G4: Mango; G5. Guanábana y G2. SSF+ aloxano.

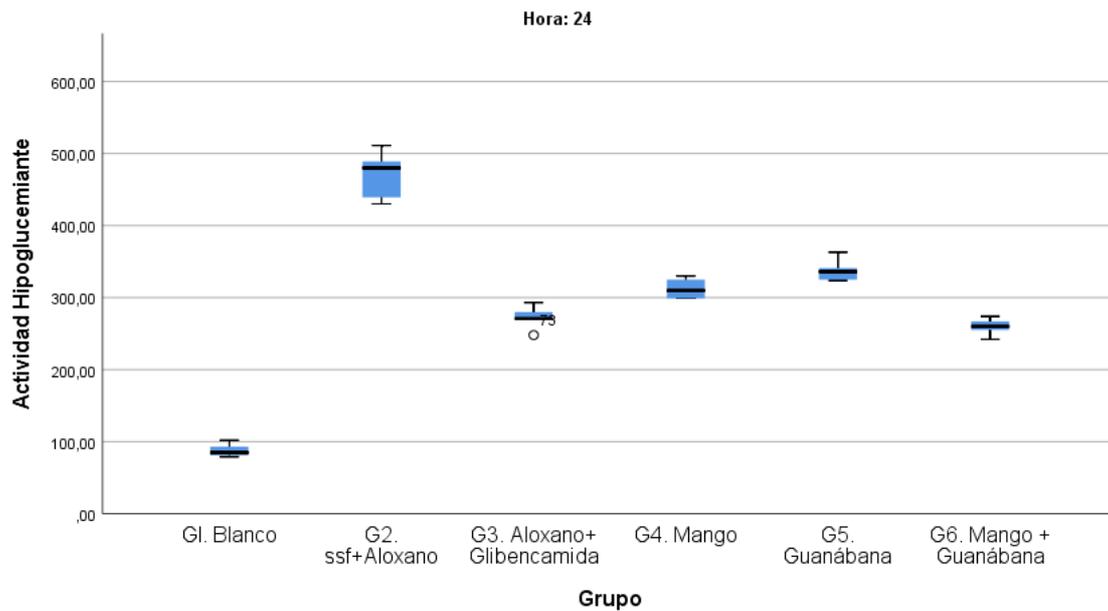


Figura 4. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 24 horas.

En la figura 4, se aprecia que los grupos experimentales y el grupo control G3, han ido en bajando el nivel de glucosa a las 24 horas; sin embargo, el Grupo 3 y el Grupo 6, se muestran gráficamente en un nivel muy cercano y los Grupos 4 y 5, se encuentran con valores de glucosa por encima del G3 y G6.

Tabla N °10: Análisis de varianza para evaluar el efecto del extracto etanólicos a las 48 horas de tratamiento.

ANOVA^a					
Actividad Hipoglucemiante					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	485217,367	5	97043,473	228,347	,000
Dentro de grupos	10199,600	24	424,983		
Total	495416,967	29			

a. Hora = 48,00

En la tabla 10, se aprecia por el análisis de varianza, que existe diferencias significativas en el efecto hipoglucemiante entre los grupos evaluados de extractos etanólicos a las 48 horas (F = 228.347; sig <0.05).

Tabla N °11: Prueba post hoc del efecto del extracto etanólico a las 48 horas de tratamiento.

Actividad Hipoglucemiante^a								
Subconjunto para alfa = 0.05								
	Grupo	N	1	2	3	4	5	6
HSD	G1. Blanco	5	87,400					
Tukey ^b	G6. Mango + Guanábana	5		171,400				
	G3. Aloxano+ Glibencamida	5		208,000				
	G4. Mango	5			251,600			
	G5. Guanábana	5				297,600		
	G2. ssf+Aloxano	5					495,800	
	Sig.		1,000	,091	1,000	1,000	1,000	1,000
	\$Duncan ^b	G1. Blanco	5	87,400				
G6. Mango + Guanábana		5		171,400				
G3. Aloxano+ Glibencamida		5			208,000			
G4. Mango		5				251,600		
G5. Guanábana		5					297,600	
G2. ssf+Aloxano		5						495,800
Sig.			1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Hora = 48,00

b. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

De las pruebas post hoc de Duncan que es más potente se aprecia que, a las 48 horas, el G6 de Mango + Guanábana, es el extracto que presenta mayor actividad hipoglucemiante promedio, y difiere significativamente de los otros grupos de estudio.

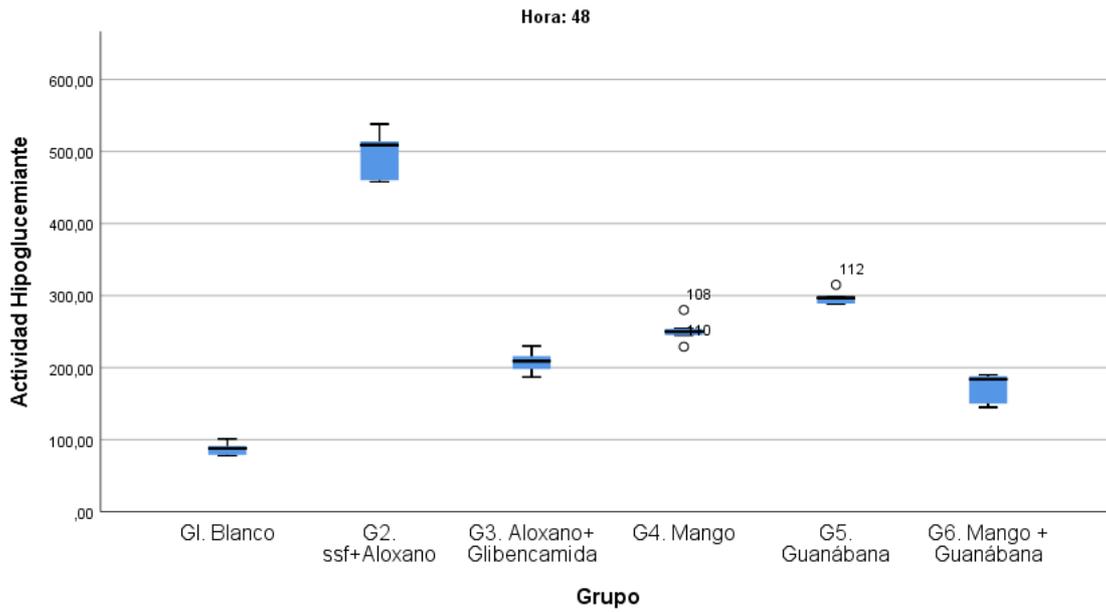


Figura 5. Actividad hipoglucemiante promedio de cada tratamiento a las 48 horas.

En la figura 4, se aprecia a las 48 horas que, los grupos experimentales y el grupo control G3, han ido en bajando su nivel de glucosa y se sigue observando que los Grupos 4 y 5, se encuentran con valores de glucosa por encima del G3 y G6. Así mismo se aprecia en el gráfico que, el nivel medio de glucosa en el G6 es menor al del grupo control G3.

Tabla N °12: *D de Cohen y porcentaje de cambio Posttest en el grupo experimental.*

	Comparación del G3 y grupos experimentales		Comparación del tiempo basal y a las 48 horas		0 horas	48 horas	% de cambio
	D de Cohen	Tamaño del efecto	D de Cohen	Tamaño del efecto			
G3. Aloxano+ Glibencamida			10.93	0.984	407.4	208	48.94
G4. Mango	-2.487	-0.779	9.06	0.976	412.2	251.6	38.96
G5. Guanábana	-6.455	-0.955	12.95	0.988	409.6	297.6	27.34
G6. Mango + Guanábana	1.882	0.685	10.71	0.983	411.6	171.4	58.36

En la tabla 12, se evaluó el tamaño del efecto, comparando el grupo control G3 con los grupos experimentales, verificándose diferencia clínica a favor del tratamiento G6. (D de Cohen = 1.882) y un tamaño de efecto grande de 0.685 mientras que en los otros grupos experimentales se observa valores negativos, mostrando diferencia clínica a favor del Grupo 3.

Para el tamaño del efecto, comparando el tiempo de tratamiento se detectó que los valores medios de glucemia disminuyeron significativamente, en los grupos experimentales y G3. Por otra parte se verifica que el porcentaje de cambio en el grupo 3, fue de 48.94%; en el caso del G4 cambió 38.96% y para el G5, 27.34% de cambio; mientras que en el grupo G6, presentó 58.36% de cambio.

V. DISCUSIÓN

En el estudio realizado, se tuvo como propósito comparar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) y de *Mangifera indica* L. (Mango) en hiperglucemia inducida en animales de experimentación. Ante lo cual, el análisis brindó evidencia de que, existe diferencia significativa entre los extractos etanólicos y el tiempo transcurrido.

En la tabla y figura 1; encontramos que, en el grupo blanco, el valor promedio de glucemia se mantuvo similar en las distintas horas; en el grupo control G3. Aloxano+ Glibencamida, presentó a las 0 horas un valor medio de glucemia de 407.4 mg/dl \pm 19.82, pasando a las 48 horas con un valor medio de glucemia de 208 mg/dl \pm 16.51. En el grupo experimental del extracto de Mango, se obtuvo en el tiempo inicial, 412,2 mg/dl \pm 16.90 de glucemia, pasando en las 48 horas, a un valor medio de glucemia de 251,6 mg/dl \pm 18.50; para el grupo de extracto de Guanábana, se observó a las 0 horas un promedio de 409.6 mg/dl \pm 6.07 bajando a las 48 horas a un valor medio de 297.6 mg/dl \pm 10.62. Obteniéndose mejores resultados con la mezcla de Mango + Guanábana, siendo a las 0 horas su glucemia promedio de 411.6 mg/dl \pm 22.85 pasando en las 48 horas a un valor medio de 171.4 mg/dl \pm 21.99 de glucemia. Estos resultados, son similares a Arquero (55), quien demostró en su estudio, que en el grupo experimental de extracto hidroalcolico de *Mangifera indica* L., evidenció un efecto hipoglucemiante a los 60 minutos de aplicado el tratamiento, pasando de 482.27 mg/dl a 370.75 mg/dl. Por su parte Bracamonte (56) menciona en sus resultados, que el cambio porcentual medio de la glucosa en sangre de los extractos etanólicos obtenidos de las hojas de *Annona muricata* L. al 1%, 2%, 3% disminuyen los niveles de glucosa viendo un cambio significativo a los 30 minutos 1 y 2 horas, en comparación con el grupo de suero fisiológico. Así mismo en la tabla 2, por el análisis de varianza se comprueba que existe diferencias significativas, entre los resultados de glucemia de los extractos etanólicos (F = 133.017, sig <0.05) y el tiempo transcurrido en

el tratamiento ($F = 27.077$, sig <0.05). De lo antes mencionado, se determina que los extractos etanólicos, tienen un efecto hipoglucemiante significativamente diferente, mostrando mayor actividad a las 48 horas. Así mismo, se puede inferir que el G6, obtenido de la mezcla de Mango + Guanábana, es el mejor extracto para disminuir los niveles de glucosa; debido a que, la glucemia promedio de su extracto etanólico estaba por debajo de los resultados de grupo control 3 de aloxano + glibenclamida, además presentaba valores cercanos a los valores normales de glicemia; mientras que, en el extracto etanólico de Mango el valor de glicemia era ligeramente superior al grupo control de aloxano + glibenclamida y para el extracto de Guanábana, los valores medios de glicemia también superaban a los reportes del G3 y G4.

En la tabla 3, se evidencia del análisis fisicoquímico, como metabolitos secundarios, las lactonas, terpenos, quinonas y saponinas presentes en un nivel bajo, en los extractos de *Annona muricata L.* y *Manguijera indica L.*; así como en la mezcla de ambos extractos. Con una presencia moderada, se encontró a los compuestos fenólicos, flavonoides y taninos en el extracto *Annona muricata L.*; sin embargo, en el grupo experimental de la Mezcla de *Annona muricata L.* y *Manguijera indica L.*, se evidencia los compuestos fenólicos y flavonoides en una intensidad alta. Estos hallazgos, se respaldan en los resultados de Inocente – Camones et al (57), quienes evidenciaron que en el extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata L.*, hay regular presencia de los compuestos fenólicos, flavonoides y taninos entre otros. Siendo los compuestos fenólicos y flavonoides, potenciadores de la presencia de inhibidores de la DPP-IV. (50) y cumplen la función hipoglucemiante (46). Del análisis, se determina que los valores medios de glicemia, en el extracto de Mezcla de *Annona muricata L.* y *Manguijera Indica L.*, son inferiores a los otros grupos experimentales e inferior al G3 de aloxano+ glibenclamida, lo cuál se explicaría por la alta presencia de compuestos fenólicos y flavonoides, en la mezcla de guanábana+ mango. La literatura ha

mostrado que los compuestos fenólicos y flavonoides ayudan en la disminución de azúcar en la sangre.

En la tabla 4 y figura 2, donde se comparó el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Manguifera indica* L. (Mango) y de la mezcla frente a glibencamida a las 0 horas del tratamiento, mediante el análisis de varianza, se determinó que al menos uno de los grupos difiere significativamente ($F = 365.032$, sig <0.05), de los demás grupos; sin embargo mediante las pruebas post hoc de Tukey y Duncan vistas en la tabla 5, se verificó que, a las 0 horas, sólo el grupo blanco difiere significativamente de los otros controles y de los grupos experimentales. Por su parte, Lavado (58), encontró en la prueba de Tukey, que el grupo blanco, difería significativamente de los otros grupos conformados por (Aloxano + E.A *Psidium guajava* 600 mg/Kg) y del grupo (Aloxano + E.A *Psidium guajava* 300 mg/Kg). De lo expuesto, se verifica que, en el tiempo basal, los valores de glucemia se mantenían altos y similares, en los grupos experimentales.

En la tabla 6 y figura 3, donde se comparó el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), *Manguifera indica* L. (Mango) y de la mezcla frente a glibencamida, a las 12 horas del tratamiento, mediante el análisis de varianza, se comprobó que al menos uno de los grupos difiere significativamente ($F = 215.450$; sig <0.05), de los otros grupos; así mismo mediante las pruebas post hoc de Tukey y Duncan vistas en la tabla 7, se confirmó que, a las 12 horas, el grupo blanco difiere significativamente de los otros grupos con un valor de medio de glucemia de 87.6 mg/dl; el G6 de Mango + Guanábana, es el extracto que presenta menor valor medio de glucemia (329 mg/dl), siendo sus resultados similares al G3 Aloxano+ Glibencamida y al G4 Mango, es decir no difieren significativamente. Comparando con los hallazgos de Bracamonte (56), el autor, muestra que el extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) presenta una reducción de glicemia a la primera hora de administrado el extracto, con una concentración de

2% (200 mg/Kg); mientras que Inocente - Camones et al(57) menciona que la aplicación del extracto etanólico de hojas de Guayaba 250 mg/kg de dosis, no produjo efecto alguno, pero a una dosis de 500 mg/kg ejerció una discreta disminución de la glicemia.

En la tabla 8 y figura 4, se comparó el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata L.*, *Manguifera indica L.* y la mezcla frente a glibencamida, a las 24 horas del tratamiento, mediante el análisis de varianza, se comprobó que al menos uno de los grupos difiere significativamente ($F = 215.907$; sig <0.05), de los otros grupos; así mismo de las pruebas post hoc de Tukey y Duncan vistas en la tabla 9, se observa que, a las 24 horas, el grupo blanco difiere significativamente de los otros grupos con un valor de medio de glucemia de 88 mg/dl ; el grupo 6 de Mango + Guanábana, presenta menor valor medio de glucemia (259.6 mg/dl), siendo su resultado similar al grupo 3. Aloxano+ Glibencamida (272.4 mg/dl), es decir no difieren significativamente.

En la tabla 10 y figura 5, se comparó el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata L.*, *Manguifera indica L.* y la mezcla frente a glibencamida, a las 48 horas del tratamiento, del análisis de varianza, se comprobó que al menos uno de los grupos difiere significativamente ($F = 228.347$; sig <0.05), de los otros grupos; así mismo de las pruebas post hoc de Tukey y Duncan vistas en la tabla 11, se observa que, a las 48 horas, el grupo blanco difiere significativamente de los otros grupos con un valor de medio de glucemia de 87.4 mg/dl ; el grupo 6 de Mango + Guanábana, presenta menor valor medio de glucemia (171.4 mg/dl) y según la prueba post hoc de Duncan difiere significativamente del grupo 3. Aloxano+ Glibencamida (208 mg/dl). Para Falcón (16) quien realizó un seguimiento por 48 horas en extracto de las hojas de mango, muestra que, pasada las 48 horas, los niveles de glicemia eran normales ($P \leq 0.05$).

En la tabla 12, se aprecia el tamaño del efecto de todos los grupos experimentales, evidenciando un tamaño de efecto grande, entre el tiempo basal y el tiempo transcurrido a las 48 horas del tratamiento, determinándose que a medida que pasó el tiempo de tratamiento los valores medios de glucemia disminuyeron significativamente. Así mismo, al evaluar el tamaño del efecto entre el grupo 3. Aloxano + Glibencamida y los grupos experimentales se determinó que hay diferencia clínica a favor del tratamiento G6. Mango + Guanábana, con un valor D de Cohen de 1.882 y un tamaño de efecto grande de 0.685 . Por otra parte se verifica que el G3, presentaba un valor medio de glucemia de 407.1 mg/dl a las 0 horas bajando a 208 mg/dl al transcurrir las 48 horas de administrar el extracto, presentando 48.94% de cambio; en el caso del extracto de Mango el porcentaje de cambio fue de 38.96% y para el extracto de Guanábana sólo se verifica 27.34% de cambio; mientras que en el grupo que mezcla el Mango + Guanábana, presentaba un valor medio inicial de glucemia de 411.6 mg/dl a las 0 horas bajando a 171.4 mg/dl al transcurrir las 48 horas de administrar el extracto, presentando 58.36% de cambio. En el estudio de Bracamonte (56), que evaluó la administración del extracto de *Annona muricata* L. (Guanábana), muestra una reducción de glicemia a las 48 horas de ser administrada con un extracto de 200 mg/kg con una inhibición de 36.52%, mientras que en nuestro caso el extracto de Guanábana + Mango, muestra una reducción de glucosa al 58.36% a una concentración de 500 mg/kg. De todo lo indicado, se corrobora el efecto hipoglucemiante significativo, del extracto conformado por la mezcla de las hojas de Guanábana y Mango. Finalmente, con base al tamaño del efecto y al porcentaje de cambio, se concluye que el G6. Mango + Guanábana, muestra ser el mejor tratamiento.

El Aloxano se comporta como una sustancia tóxica sobre las células del páncreas induciendo diabetes mellitus experimental. Su mecanismo de acción se da por dos efectos distintos: 1. Existe inhibición selectiva de la secreción de insulina causada por la inhibición de la glucoquinasa. 2. Se

forma especies reactivas de oxígeno provocando necrosis selectiva por las células β y produciendo diabetes insulino dependiente (55).

Después de inyectar el aloxano se produce la fase hipoglucemia transitoria, es de corta duración y es el resultado de una estimulación transitoria de la secreción de insulina, esto se da porque existe un consumo temporal reeducido y mayor disponibilidad de ATP ocasionado por el bloqueo de la fosforilación de la glucosa a través de la inhibición de la glucocinasa, esta inhibición se logra dentro de 1 minuto de exposición al aloxano. En la segunda fase existe un aumento de la concentración de glucosa en sangre y un descenso de la insulina plasmática. Esta fase llamada hiperglucemia se produce por la inhibición de la secreción de insulina que conduce a una hipoinsulinemia, en esta fase las células β del páncreas presentan características morfológicas como vacuolización intracelular, el reticulo endoplasmático rugoso se dilata, el área de golgi disminuye, disminución de los granulos secretores y del contenido de insulina, además de la inflamación de las mitocondrias (55,56).

La tercera fase hipoglucémica, en la mayoría de casos es tan grave que produce convulsiones y puede llegar a ser mortal si no se administra glucosa, en especial cuando las reservas de glucógeno en el hígado se agotan. Esta fase se produce por ruptura de los granulos secretores y de la membrana celular inducida por aloxano (55).

La fase hiperglucémica diabética permanente, es la cuarta fase y la última donde se observa desgranulación completa y pérdida de la integridad de las células β en el tiempo de 12 a 48 horas. Se demuestra selectividad de células β de los islotes de Langerhans, puesto que las células no β permanecen intactas. Todas estas fases producidas por la inyección de aloxano causan síndrome de diabetes mellitus tipo 1 dependiente de insulina, las características morfológicas descritas anteriormente son típicos de la muerte celular necrótica (55).

La diabetes mellitus una enfermedad crónica con alta prevalencia a nivel mundial, es producida por el aumento de glucosa en sangre llamado hiperglicemia, esta patología es tratada en su mayoría con medicamentos para controlar la glucosa, en otro porcentaje de la población es manejada con medicina natural por bajos recursos económicos o por creencias de antepasados, además, por su naturaleza segura y no tóxica; con esto se busca evidenciar si existe efecto hipoglicemiante de las hojas de *Annona muricata L.* y *Manguijera indica L.* para disminuir los niveles de glucosa.

En el estado diabético, la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis relacionadas con el descenso de la utilización de glucosa es el principal mecanismo de la hiperglicemia. Esta bien descrito que el aloxano destruye las células β de los islotes de Langerhans y así ocasiona una hiperglicemia en ratas. La disminución significativa de los niveles de glucosa en sangre en ratas inducidas con aloxano, puede explicarse por la estimulación del mecanismo pancreático residual, esto puede deberse a la utilización aumentada de glucosa periférica. Existen estudios que demuestran que las plantas con funciones antidiabéticas pueden afectar los niveles de insulina (57). Estudios demuestran que el estrés oxidativo producido por especies reactivas de oxígeno que se dió por aloxano, se considera un mecanismo fisiopatológico común en las complicaciones dadas por la diabetes (58).

Se ha demostrado que el aloxano produce radicales libres originando destrucción de las células β del páncreas, esto podría alterar la acción de insulina y así aplacar los estados de tolerancia a la glucosa. Los radicales libres generados producen diabetes tipo 1 y 2 . El estudio fitoquímico realizado de las hojas de *Annona muricata L.* demostraron la presencia de fenoles y flavonoides, estos producen reducción del estrés oxidativo relacionado con la diabetes, ayudando así a regular la concentración de glucosa en plasma (57,55). Un derivado de los

flavonoides como es el flavona demuestra actividad hipoglicemiante debido a su unión a los receptores de (PPAR) o antagonistas de los receptores de glucagón junto a un inhibidor de DPP-IV y un activador de insulina (41,42).

La actividad antioxidante de las hojas de *Annon muricata L.* es mas potente a diferencia de *A. squamosa* y *A. reticulata*, sus semillas y las hojas contienen antioxidantes enzimáticos como la catalasa y superóxido dismutasa y algunos antioxidantes no enzimáticos, dentro de ellos la vitamina C y E. Además, estudios demuestran que el extracto de la corteza del tallo de *Annona muricata L.* provocó una disminución en la peroxidación de lípidos producida por el estrés causado por la inmovilización por frío en el hígado y cerebro de ratas, esto se resuelve en que la planta presenta altos niveles potenciales adaptogénicos.

Algunos estudios han demostrado en el examen histopatológico que el extracto de hoja de *Annona muricata* ocasionó regeneración de las células β en los islotes de Langerhans (59).

Por ende, la actividad antidiabética mas importante de *Annona muricata L.* en el estudio puede deberse a la presencia de flavonoides en las hojas. Se ha evidenciado que la *Annona muricata L.* no solo tiene actividad antidiabética si no tambien antiinflamatoria, algunas investigaciones muestran la implicancia que presenta el estrés oxidativo dado por la diabetes mellitus en la activacion de NF- $\kappa\beta$. Fisiopatologicamente se sabe que el NF- $\kappa\beta$ activa las citocinas proinflamatorias que tienen una importante relevancia en la reacción inflamatoria (58).

The Lancet Journal, publicó un estudio donde se evidenciaría una posible relacion entre el consumo de frutas tropicales y la incidencia de parkinsonismo, se demostro una estrecha relación entre el consumo de acetogenina anonácea, un policétido que se encuentra en la familia *Annonaceae*. Este policétido son neurotoxinas responsables de los trastornos neurodegenerativos, recientemente se mostró que puede ser

un factor de riesgo potente para la neurodegeneración. A nivel celular en las neuronas de las ratas, la acetogenina anonácea provoca agotamiento del suministro de ATP e interrumpe el transporte de las mitocondrias al soma celular, provocando así perturbaciones celulares. Se cree que el consumo diario de guanábana en fruta o néctar, después de un año provoca lesiones cerebrales en ratas por intermedio de infusión intravenosa (59).

VI. CONCLUSIONES

Se determinó que el extracto de la mezcla de *Annona muricata* L. + *Manguijera indica* L., es el mejor para disminuir los niveles de glucosa ($171,4 \pm 21.99$); debido a que, la glucemia promedio de su extracto etanólico a las 48 horas, estaba por debajo de los resultados de G3 control de aloxano + glibenclamida ($208,0 \pm 16.51$) y al extracto etanólico de *Manguijera indica* L. ($251,6 \pm 18.50$) presentando diferencias significativas en el efecto hipoglucemiante ($F = 133.017$, sig <0.05), con un tamaño del efecto grande (Eta parcial de 0.857).

Se determinó como metabolitos secundarios con presencia moderada (++) a los compuestos como flavonoides, fenólicos, saponinas, taninos y quinonas, lactonas, triterpenos y esteroides, siendo de mayor intensidad en la mezcla de los extractos.

A las 0 horas de tratamiento, se determinó que al menos uno de los grupos difiere significativamente ($F = 365.032$, sig <0.05), siendo sólo el grupo blanco, el que difiere significativamente de los otros controles y tratamientos experimentales.

A las 12 horas se determinó que al menos uno de los grupos difiere significativamente ($F = 215.450$; sig <0.05) de los otros grupos, la prueba de post hoc de Tukey y Duncan confirmó que el grupo blanco difiere significativamente de los otros grupos, además, el grupo 6 de la mezcla

de *Annona Muricata L.* y *Manguifera L.* presentó menor valor medio de glicemia (329 mg/dl), obteniéndose resultados similares al G3 aloxano + glibenclamida y al G4 de *Manguifera indica*, es decir no hay diferencia significativa ($p>0,05$).

A las 24 horas el extracto de *Annona muricata L.* + *Manguifera indica L.*, presentó mayor actividad hipoglicemiante promedio, pero aún no presentaba diferencia significativa ($p>0,05$) con el G3: Aloxano + Glibenclamida (sig:0.091).

Después de las 48 horas, el extracto *Annona muricata L.* y *Manguifera indica L.*, presentó mayor actividad hipoglucemiante (171.4 mg/dl) y ya se evidenciaba diferencia significativa ($P\leq 0.05$) con el grupo control G3: Aloxano + Glibenclamida, según la prueba de Duncan, comparándose con a las 24 horas donde aun no presentaba diferencia significativa ($p>0,05$) con el grupo control 3.

Se determinó un tamaño del efecto grande en todos los grupos experimentales; el G3 aloxano + glibenclamida en comparación con los grupos experimentales G4, G5 y G6, se evidenció un tamaño del efecto grande (0.685) y 1.882 con D de Cohen del G 6 *Annona muricata L.* + *Manguifera indica L.* con diferencia clínica a favor de ese grupo con una potencia del 75%. Los porcentajes de cambio muestran que el G3 a las 48 horas presentó 48.94% de cambio, en el G4 *Manguifera indica L.* fue de 38.96% y para el grupo de extracto de *Annona muricata L.* solo se evidenció 27.34% de cambio; a diferencia del G6 de la mezcla tiene un porcentaje de cambio de 58.36%.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar mas estudios considerando la dosis tóxica del extracto etanólico de *Annona muricata L.* y *Manguifera indica L.*
- Continuar el tratamiento por más días y asi evidenciar la potencia de los extractos etanólicos de *Annona muricata L.* y *Manguifera indica L.*
- Compara el efecto antihiperglicemiente con otro otro fármaco de mayor potencia, como la insulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Cole JB, Flórez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 [citado el 24 de julio de 2022];16(7):377–90. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0278-5>
3. Castillo GE. Fitoterapia para la diabetes. En: Castillo GE, Martínez SI, editor. *Manual de fitoterapia*. 2da ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 813-815.
4. Dueñas Rivadeneira AA. Identificación de especies vegetales utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, mecanismos de acción y modelos experimentales. *técnica* [Internet]. 2014 [citado el 1 de agosto de 2022];(13):64. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6087638>
5. Stephen Colagiuri et al. Informe mundial sobre la diabetes. OMS. 2016, p 21. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>
6. Revilla L. Epidemiología de la diabetes en el Perú. Perú, 2021. Gob.pe. [citado el 1 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2022/01/Unidad-I-Tema-1-Epidemiologia-de-la-diabetes_pub.pdf
7. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995- 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998 Sep;21(9):1414–31.
8. Gorgillo GC. Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (Yacón) en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 [Tesis de Magister]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/226/Gordillo_rq.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. García C, Pérez B, Martínez A, Castro F. Uso de plantas medicinales y suplementos dietéticos para el control glucémico de la diabetes. Universidad Juárez del Estado de Durango. México. *Revista Chapingo Serie Zonas Áridas.* 2009, 8:229-239.
10. Situación de las plantas medicinales en el Perú. Grupo técnico de expertos en plantas medicinales OPS/OMS Lima- Perú 2018
11. Lock De Ugas O. Investigación Fitoquímica. Fondo editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú 1994: 3 - 11.
12. Martínez O, Mizael D. Evaluación de la actividad antidiabética In vitro de plantas medicinales de uso tradicional [Tesis doctoral]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2018. p 9.
13. Almeida Vera L, Almeida Vera L. Fundamentación del modelo de gestión intercultural ecuatoriana en la atención primaria de salud. *Medisan* [Internet]. 2014 [citado el 1 de agosto de 2022];18(8):1170–83. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000800019
14. Pardo TH, Bernardo R. Plantas medicinales. Charleston, SC: BiblioLife; 2010. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/salud-intercultural/medicina-tradicional/plantas-medicinales>
 15. Bazalar Palacios JS. Actividad antioxidante e hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de dos variedades de mango *Mangifera indica* L. en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por aloxano [Tesis de pregrado]. Chimbote: Universidad Católica Los Ángeles Chimbote; 2020. 55 p. Recuperado a partir de: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/21832/MANGO_MANGIFERA_INDICA_L_ALOXANO_BAZALAR_PALACIOS_JONNI_STARLYN.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 16. Falcón Mallqui TR. Efecto hipoglucemiante del extracto Etanólico de hojas de mango (*Mangifera Indica*) en ratas Aloxanizadas [Tesis de pregrado]. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizán; 2019.
 17. Bracamonte Romero MY. Efecto de la concentración del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Alas Peruanas; 2018. Recuperado a partir de: https://repositorio.uap.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/20.500.12990/7684/Tesis_Efecto_Concentración.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 18. Muhtadi A , Irenka Y, Chandra A, Hendriani R, Zuhrotun A. Hypoglycemic activity of 10 medicinal plants extract in glucose induced mice. *Asian Journal of Pharmaceutic and Clinical Research* [Internet]. 2017[Consultado 20 de Junio 2022]; 10(14). Disponible en: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/19473>
 19. Emeka Emordi J, Oluwatoyin Agbaje E, Adekunle Oreagba I, Ignis Iribhogbe O. Antidiabetic Effects of the Ethanolic Root Extract of *Uvaria chamae* P. Beauv (Annonaceae) in Alloxan-Induced Diabetic Rats: A Potential Alternative Treatment for Diabetes Mellitus. *Hindawi* [Internet]. 2018 [Consultado 20 de Junio 2022]; 2018: 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1314941>
 20. Abonyi UC, Omoiri MA, Akah PA. Evaluación del efecto antidiabético del extracto de hoja de metanol y fracciones de *Dennettia tripetala* G. Bak (Annonaceae) en ratones diabéticos inducidos por aloxano. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. [Internet].2020; 10(2):129-139. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i2.3969>
 21. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2019;127(S 01): S1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1018-9078>
 22. Utiger RD. Insulin [Internet]. En: *Encyclopedia Britannica*. 2020 [Consultado 22 Junio 2022]. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/insulin>
 23. The molecular mechanism of insulin action. *Nih.gov*. [citado el 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2986528/>
 24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 [citado el 24 de julio de

- 2022];45(Suppl 1):S17–38. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
25. Silvio E, Escofet N. Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. Medigraphic.com. [citado el 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm2020u.pdf>
 26. The Massachusetts General Hospital. Diabetes Mellitus. En: Marc S, Sabatine, editor. Medicina de bolsillo. 7ªed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p 7-13.
 27. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Revistaalad.com. [citado el 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
 28. ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID. Diabetesatlas.org. [citado el 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
 29. Vásquez Mercedes YN, Zavala Obando SM. Efecto del extracto crudo del fruto de Morinda Citrifolia en Rattus norvegicus cepa holtzman con hiperglicemia inducida. [Tesis de pregrado]; Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2015. Recuperado a partir de: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3511>
 30. Pazos CP, de Alejo Plain AP, Viera YR. La Medicina Natural y Tradicional como tratamiento alternativo de múltiples enfermedades. Rev cuba med gen integral [Internet]. 2019 [citado el 24 de julio de 2022];35(2). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/754/253>
 31. Minsal.cl. [citado el 10 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/Medicina%20Naturista.pdf>
 32. Gutierrez RM., Alva BS. Fitoconstituyentes de las hojas de Psoralea glandulosa y efecto del infuso sobre la glicemia en Rattus rattus var. albinus con hiperglicemia experimental. Rev. med. Vallejiana, 2006; 3(2):85-90.
 33. Madrid A., Espinoza I., Mellado M., et al. Evaluation of the antioxidant capacity of psoralea glandulosa l. (fabaceae) extracts. J. Chil. Chem June 2012; 57 (3): Concepción 20121328-1332
 34. Guerrero et al. Aislamiento y caracterización estructural de los principios activos hipoglucemiantes de Rubus floribundus Kunth (Rosaceae) “zarzamora” Revista Arnaldoa 2015 (2): 381 – 394.
 35. FITOTERAPIA Y SUS APLICACIONES [Internet]. Elsevier.es. [citado el 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-podologia-224-pdf-X0210123811501573>
 36. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile [Internet]. Conicyt.cl. [citado el 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2014.pdf>
 37. David L, Instituto A, Nacional P. Plantas medicinales: Metabolitos secundarios. Pasado, presente y futuro [Internet]. Edu.co. [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.colmayor.edu.co/wp-content/uploads/2019/10/12_conferencia_inaugural_plant_plp2mh.pdf
 38. Arroyo J, Rojas J, Ruez E, Ronceros G, Bonilla P, Li E. Influencia de compuestos fenólicos y triterpenoides de Annona muricata más Krameria

- lappacea sobre el proceso inflamatorio crónico. Estudio preclínico y clínico. *An Fac med.* 2004;65 Supl 1:36.
39. Adeneye AA, Adeleke TI, Adeneye AK. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of the aqueous fresh leaves extract of *Clerodendrum capitatum* in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2008 (116): 7-10.
 40. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res.* 2005;51:117-23.
 41. Varma SD, Kinoshita JH. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids. Their possible role in the prevention of diabetic cataracts. *Bioch Pharmacol.* 1976; 25:2505-13.
 42. Arroyo J, Martínez J, Ronceros G, Palomino R, Villarreal A, Bonilla P, et al. Efecto hipoglicemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *An Fac Med (Lima Peru : 1990)* [Internet]. 2009 [citado el 24 de julio de 2022];70(3):163–7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300002
 43. Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2000;21:259-65.
 44. Asgary S, Naderi Gh, Sarrafzadegan N, Ghassemi N, Boshtam M, Rafie M, Arefian A. Anti-oxidant effect of flavonoids on hemoglobin glycosylation. *Pharm Acta Helvetiae.* 1999;73:223-6.
 45. Feinstein D, Spagnolo A, Akar C, Weinberg G, Murphy P, Gavrilyuk V, Dello Russo C. Receptor-independent actions of PPAR thiazolidinedione agonists: Is mitochondrial function the key? *Bioch Pharmacol.* 2005;70:177-88.
 46. Panunti B, Jawa A, Fonseca V. Mechanisms and therapeutic targets in type 2 diabetes mellitus *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms.* 2004;1:151-7.
 47. Jannetta PJ, Hollihan L. Type 2 diabetes mellitus, etiology and possible treatment: preliminary report. *Surg Neurol.* 2004;61:422-6.
 48. Bradley C. The glitazones: a new treatment for type 2 diabetes mellitus. *Intens Crit Care Nurs.* 2002;18:189-91.
 49. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C. Toxicol Pharmacol.* 2003;135:357-64.
 50. Sezika E, Aslana M, Yesiladaa E, Ito S. Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay- directed fractionation techniques. *Life Sci.* 2005;76:1223-8.
 51. Christopher H, McIntosh S, Hans-Ulrich Demuth, J, Pospisilik A, Raymond P. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Peptides.* 2005;128:159-65. [Links]
 52. Arechavaleta GR. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med.* 2006;6: S581-5. [Links]
 53. Vinson JA, Dabbagh YA, Serry MM, Jang J. Plant flavonoids, especially tea flavonols, are powerful antioxidants using an in vitro oxidation model for heart disease. *J Agric Food Chem.* 1985; 43:2800-2.

54. Costantino L, Raimondi L, Pirisino R, Brunetti T, Pessotto P, Giannessi F, Paulino A, Barlocco D, Antolini L, El-Abady S. Isolation and pharmacological activities of the *Tecoma stans* alkaloids. *Pharmacy Res.* 2003;58:781-5.
55. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2008;51(2):216–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
56. Cubillos V, López C, Alberdi A. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano. *Arch Med Vet* [Internet]. 2008 [citado el 15 de enero de 2023];40(2):169–77. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2008000200009&script=sci_abstract
57. Shirwaikar A, Rajendran K, Kumar C. Oral antidiabetic activity of *Annona squamosa* Leaf alcohol extract in NIDDM rats. *Pharm Biol* [Internet]. 2004;42(1):30–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13880200490505438>
58. Wen W, Lin Y, Ti Z. Antidiabetic, antihyperlipidemic, antioxidant, anti-inflammatory activities of ethanolic seed extract of *Annona reticulata* L. in streptozotocin induced diabetic rats. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019;10:716. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00716>
59. Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali HM, Kadir HA. *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 [citado el 15 de enero de 2023];16(7):15625–58. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/7/15625>

ANEXOS

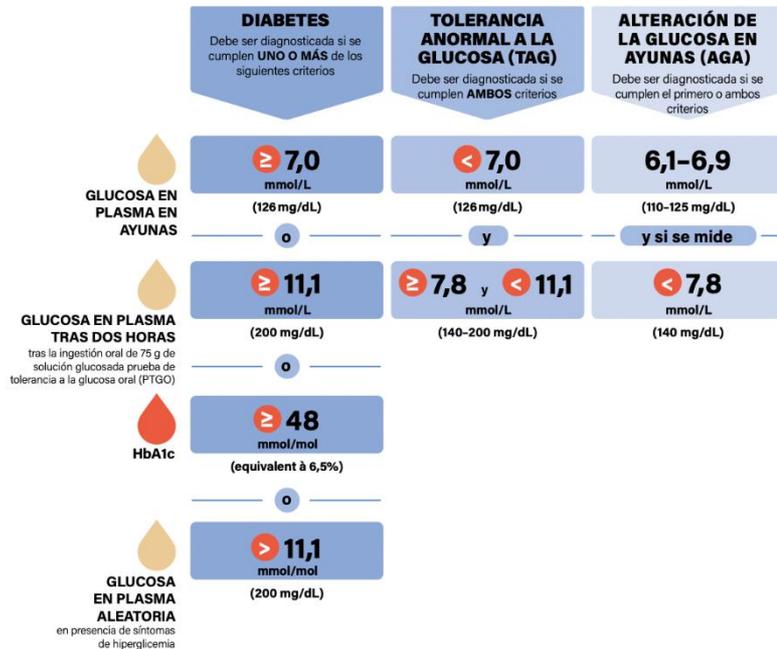
Figura A

Figura 1.2 Síntomas característicos de la diabetes tipo 1



Figura B

Figura 1.1 Criterios de diagnóstico modificados para la diabetes¹



El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas.

La prueba de HbA1c se debe realizar en un laboratorio que aplique el método certificado por el NGSP y estandarizado para el Ensayo sobre el control y las complicaciones de la diabetes.

El examen de glucosa posprandial de dos horas se debe realizar con una solución glucosada que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

Nota: La Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés)² recomienda diagnosticar la "prediabetes" con valores de HbA1c que varíen entre 39 y 47 mmol/mol (5,7–6,4%) y la alteración de la glucosa en ayunas cuando la glucosa en plasma en ayunas oscile entre 5,6 y 6,9 mmol/l (100–125 mg/dl).

Anexo N° 1: Cuadro de operacionalización de variables.

	VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Tipo	Criterio
ACTIVIDAD HIPOGLICEMIANTE	Glicemia	Glucosa (un tipo de azúcar) que se localiza en la sangre. Además, se le suele llamar azúcar en sangre.	Es el total de glucosa (azúcar) en sangre tomada en ayunas, estudiada por intermedio de un glucómetro digital.	Examinada en base a concentración mg/dL.	Cuantitativa	Los valores normales deben estar entre: 99.67mg/dl-102.63mg/dl+- 5.
EXTRACTO ETANÓLICO DE HOJA <i>Annona muricata</i> L. Y <i>Mangifera indica</i> L.	Extracto de <i>Annona</i> Extracto de <i>Mangifera</i> Extracto de la mezcla	Un extracto etanólico se adquiere macerando la planta aromática en etanol, ya que sólo extraeremos los compuestos solubles en este alcohol.	Se medirá mediante las concentraciones a: 500 mg/kg de <i>Annona muricata</i> L. y <i>Mangifera indica</i> L.	-	Cualitativa	-

Anexo N° 2: Constancia del Instituto Nacional de Salud

		INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO	
CERTIFICADO SANITARIO N°		138- 2022	
Producto	: Rata albina	Lote N°	: R – 12- 2022
Especie	: <i>Rattus norvegicus</i>	Cantidad	: 20
Cepa	: Holtzman	Edad	: 2 meses
Peso	: 180 gr.	Sexo	: macho
Boleta de Venta	: B002-0003516	Destino	: Cabrera Cabrera, Lesly
Fecha	: 01-12-2022		
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, Jorge Ruiz Alarcón Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p>			
Chorrillos, 01 de diciembre del 2022			
(Fecha de emisión del certificado)			
NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.		 M.V. <i>Jorge Ruiz Alarcón</i> . C.M.V.P. 5052	

Anexo Nº 3: Fotos del procedimiento



Recolección de las hojas de *Mangifera indica* L.



Recolección de las hojas de *Annona muricata* L.



Selección de las hojas de *Mangifera indica* L.



Lavado de las hojas de *Mangifera indica* L.



Proceso de secado de las hojas de *Manguifera indica* L.



Proceso de selección y secado de las hojas de *Annona muricata* L.



Secado de las hojas de *Manguifera indica* L. y *Annona muricata* L. en la estufa de circulación de aire a 40 grados centígrados.



Colocando las hojas de *Manguifera indica* L. y *Annona muricata* L. en la estufa de circulación de aire.



Estableciendo pesos de las *Rattus Norvigecus*.



Rattus Norvigecus divididas en 6 grupos.



Rattus Norvigecus por grupo.



Disolviendo el Aloxano en la SS.



Inducción a hiperglicemia
con aloxano en *Rattus*
Norvegicus



Medición de glucemia a
Rattus Norvegicus.

Anexo N° 4: Prueba de Normalidad

Pruebas de normalidad ^a							
Grupo	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk			
	Estadístic o	gl	Sig.	Estadístic o	gl	Sig.	
Actividad	G1. Blanco	,195	5	,200*	,942	5	,678
Hipoglucemiante	G2. ssf+Aloxano	,220	5	,200*	,950	5	,738
	G3. Aloxano+ Glibencamida	,249	5	,200*	,928	5	,581
	G4. Mango	,216	5	,200*	,921	5	,535
	G5. Guanábana	,254	5	,200*	,914	5	,492
	G6. Mango + Guanábana	,228	5	,200*	,898	5	,398

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Hora = ,00

b. Corrección de significación de Lilliefors



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, ALVARADO GARCIA PAUL ALAN ARKIN, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Comparación del efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de Annona muricata L. (Guanábana) y de Manguifera indica (Mango) en hiperglucemia inducida en animales de experimentación", cuyo autor es CABRERA CABRERA LESLY ALEXANDRA, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 19.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 16 de Enero del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
ALVARADO GARCIA PAUL ALAN ARKIN DNI: 18207322 ORCID: 0000-0003-1641-207X	Firmado electrónicamente por: PALVARADOG el 16- 01-2023 22:35:25

Código documento Trilce: TRI - 0521671