

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**“COMPARACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LOS EXTRACTOS
DE LAS HOJAS DE *Ficus carica* “Higo” Y HOJAS DE *Morinda citrifolia* “Noni” EN
HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.
AREQUIPA 2019”**

Tesis presentada por los bachilleres:

Carrillo Cutipa, Edith Karina

Huamani Apaza, Pablo Darwin

Para optar el título profesional de:

Químico Farmacéutico

Asesor:

Mg. Paredes Fuentes, Julitza

Arequipa – Perú

2020

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA Expediente N°. 20190000021049
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas N° Trámite en Fac. 1786-2019
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica Fecha 06-06-2019

FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL

DE: **CARRILLO CUTIPA, Edith Karina**
HUAMANI APAZA, Pablo Darwin

TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:

“COMPARACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LOS EXTRACTOS DE LAS HOJAS DE Ficus carica “Higo” Y HOJAS DE Morinda citrifolia “Noni” EN HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION, AREQUIPA 2019”

DICTAMINADORES: 1) Dr. Carlos Medina Pomareda 2) Mgter. María Elena Guillen Nuñez

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por la recurrente, se ha procedido a la revisión del trabajo de investigación y hechas las observaciones y sugerencias correspondientes, consideramos que se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad

Atentamente

Firmas :



Fecha 18/6/19.

ASESOR: Mgter. Julitza Paredes Fuentes

DICTAMEN DE ASESOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación como Asesora del presente Trabajo de Investigación, cumpro con informarle que este ha sido desarrollado de acuerdo a los lineamientos trazados cumpliendo con los objetivos planteados por lo que considero se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad.

Atentamente

Firma



Fecha 13/03/2020

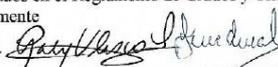
DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

- 1) **Dra. Gaby Velasco Lozanos** 3) **Mgter. María Elena Guillen Nuñez**
2) **Dr. Carlos Medina Pomareda**

DICTAMEN DE BORRADOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por los recurrentes, y luego de haber verificado el cumplimiento de los objetivos, la redacción del informe, de los resultados, discusión y conclusiones correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad

Atentamente

Firma



Fecha 16/07/20

JURADOS: Presidente
Vocal
Secretario

SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:

Fecha:

Hora:

Local: C- 402 (SUM)

DECANO

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. En primer lugar, queremos agradecer a Dios por la vida de nuestros padres y porque cada día bendice nuestras vidas.

A nuestros padres, por apoyarnos a cada momento de nuestra vida que han dado toda su confianza, amor, fortaleza en los momentos más difíciles y el esfuerzo que hicieron posibles para culminar esta etapa de nuestras vidas.

A nuestra alma mater la Universidad Católica Santa María y la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas.

A nuestra Asesora Mg. Julitza Paredes Fuentes, por brindarnos todo su apoyo incondicional durante todo el procedimiento de la realización de nuestro proyecto de tesis.

De igual manera a Dra. Gaby Velasco Losano, Mg María Elena Guillen, Dr. Carlos Medina Pomareda, por su apoyo en todo momento al brindarnos los conocimientos necesarios en los momentos correspondientes en la ejecución experimental del proyecto de tesis.

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Se trata de una enfermedad de gran prevalencia por lo que el tratamiento comprende una dieta saludable y actividad física, con la finalidad de reducir la glucemia y otros factores de riesgo. Ante esta situación evidentemente existen tratamientos convencionales que incluyen la administración de insulina y fármacos hipoglucemiantes pero, además de ello existen tratamientos coadyuvantes a los que la población refiere como eficaces en el tratamiento de la hiperglucemia, este grupo sobre todo incluyen plantas medicinales, una de ellas son las hojas de *Ficus carica* (Higo) y *Morinda citrifolia* (Noni), plantas que brindan a los conocidos frutos llamados higo y noni, sin embargo, las hojas también son muy conocidas para el tratamiento de la hiperglucemia.

La presente investigación tuvo como objetivo comparar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) en hiperglucemia inducida en animales de experimentación.

Los extractos fueron obtenidos por el método de extracción con soxhlet, utilizando como solvente etanol con ciclos de 15 a 20. Los extractos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) fueron sometidos a un análisis fitoquímico preliminar lográndose identificar terpenos, alcaloides, flavonoides y cumarinas. Para la parte experimental se utilizó 6 grupos, cada uno conformado por 4 animales de experimentación en los cuales se indujo diabetes mellitus administrando estreptozotocina por vía intraperitoneal, consiguiendo la máxima hiperglucemia al primer día luego de la inducción (285.7 mg/dl). Se aplicaron todos los tratamientos por vía oral los cuales consistían en un grupo blanco (no recibe estreptozotocina), un grupo placebo (recibe estreptozotocina, pero no recibe tratamiento), un grupo con extracto de *Ficus carica* (Higo) 500 mg, un grupo con *Morinda citrifolia* (Noni) 500 mg, un grupo con Metformina 350 mg y por último un grupo sinergismo higo/noni 250mg cada uno.

Los resultados encontrados de los extractos de *Ficus carica* (Higo) 500 mg, *Morinda citrifolia* (Noni) 500 mg, metformina 350 mg y sinergismo 250 mg produjeron hipoglucemia; logrando reducir los niveles de glucemia hasta valores normales de 108 mg/dl al día 15. Lo cual difiere de un humano ± 10 mg/dl de su valor. Dentro de las diferencias significativas, se hicieron tomas al día 1, 5, 10, 15, 20, 25 y 30. Los grupos se fueron

homogenizando y la glucosa descendiendo incluso hasta por debajo del nivel normal (80 – 110 mg/dl), además se encontró que el extracto *Morinda citrifolia* (Noni) 500 mg presentó mayor efecto hipoglucémico a nivel global durante todo el periodo de estudio (75 mg/dl).

Se concluye que al comparar la actividad hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y *Morinda citrifolia* (Noni), se mostró que el noni tiene un mayor efecto hipoglucemiante, en comparación con el higo.

Palabras clave: Diabetes, *Ficus carica*, *Morinda citrifolia*, terpenos, alcaloides, flavonoides, cumarinas, hipoglucemiante, sinergismo, metformina.



ABSTRACT

Diabetes is a chronic disease that appears when the pancreas does not produce enough insulin or when the body does not use the insulin it produces effectively. It is a highly prevalent disease, so the treatment includes a healthy diet and physical activity, with the aim of reducing blood glucose and other risk factors. Given this situation, there are obviously conventional treatments that include the administration of insulin and hypoglycemic drugs, but, in addition, there are adjuvant treatments that the population refers to as effective in the treatment of hyperglycemia, this group especially includes medicinal plants, one of them They are the leaves of *Ficus carica* (Fig) and *Morinda citrifolia* (Noni), plants that provide the well-known fruits called fig and noni, however, the leaves are also well known for the treatment of hyperglycemia.

The present investigation aimed to compare the hypoglycemic effect of the ethanolic extracts of the leaves of *Ficus carica* (Fig) and leaves of *Morinda citrifolia* (Noni) in hyperglycemia induced in experimental animals.

The extracts were obtained by the soxhlet extraction method, using ethanol as a solvent with cycles of 15 to 20. The extracts of the leaves of *Ficus carica* (Fig) and leaves of *Morinda citrifolia* (Noni) were subjected to a preliminary phytochemical analysis, achieving identify terpenes, alkaloids, flavonoids, and coumarins. For the experimental part, 6 groups were used, each consisting of 4 experimental animals in which diabetes mellitus was induced by administering streptozotocin intraperitoneally, achieving maximum hyperglycemia on the first day after induction (285.7 mg / dl). All oral treatments were applied, which consisted of a white group (not receiving streptozotocin), a placebo group (receiving streptozotocin, but not receiving treatment), a group with *Ficus carica* extract (Fig) 500 mg, a group with *Morinda citrifolia* (Noni) 500 mg, a group with Metformin 350 mg and finally a fig / noni synergism group 250mg each.

The results found from the extracts of *Ficus carica* (Fig) 500 mg, *Morinda citrifolia* (Noni) 500 mg, metformin 350 mg and synergism 250 mg produced hypoglycemia; managing to reduce blood glucose levels to normal values of 108 mg / dl on day 15. This differs from a human ± 10 mg / dl of its value. Among the significant differences, measurements were taken on day 1, 5, 10, 15, 20, 25 and 30. The groups were homogenized and the glucose decreased even to below the normal level (80 - 110 mg / dl), In addition, it was found that

the extract *Morinda citrifolia* (Noni) 500 mg presented greater global hypoglycemic effect throughout the study period (75 mg / dl).

It is concluded that when comparing the hypoglycemic activity of the ethanolic extracts of the leaves of *Ficus carica* (Fig) and *Morinda citrifolia* (Noni), noni was shown to have a greater hypoglycemic effect, compared to fig.

Keywords: Diabetes, *Ficus carica*, *Morinda citrifolia*, terpenes, alkaloids, flavonoids, coumarins, hypoglycemic.



INTRODUCCION

Los pacientes con diabetes tienen problemas a nivel del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, además de una deficiencia en la secreción de insulina ocasionando un conjunto de trastornos metabólicos y la elevación de la glucosa plasmática e incluso con hiperglucemia persistente ⁽⁴⁶⁾.

Cuando la enfermedad está más avanzada se ve acompañada de hiperglucemia en ayunas. La hiperglucemia crónica está asociada a un daño a largo plazo, como disfunción, fallo en distintos órganos como los ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos. Cuando la enfermedad es mucho más complicada está se presenta como cetoacidosis, coma o en el peor de los casos la muerte ⁽⁴⁶⁾.

Según los valores de glucosa, se podrá indicar si hay algún desorden metabólico. Si la medición en ayunas de la glucosa es mayor o igual a 126 mg/dl se podría hablar de un estado de diabetes ⁽⁴⁵⁾.

La planta de higo (*Ficus carica*) es un árbol con propiedades alimenticias importantes para el organismo, estas propiedades también lo presentan sus hojas, que presentan gran contenido en fibra, que ayuda a disminuir los niveles de glucosa en sangre ⁽⁸⁰⁾.

La planta del noni (*Morinda citrifolia*) es un árbol pequeño de hojas perennes que crece en regiones costeras abiertas al nivel del mar y en áreas boscosas hasta aproximadamente unos 400 metros sobre el nivel del mar, pudiendo desarrollarse a menudo en terrenos de origen volcánico ⁽⁷⁸⁾.

En la medicina alternativa actual, las hojas de higo y noni se ha utilizado para tratar diferentes tipos de enfermedades tales como la diabetes, la hipertensión, problemas menstruales, cefaleas, enfermedad cardíaca, sida, cáncer, úlceras gástricas, esguinces, depresión mental, senilidad, problemas digestivos, aterosclerosis, problemas vasculares y drogadicción, entre otros ^(6, 17, 78).

Es por esto que el presente trabajo se realizó porque la población utiliza las hojas de higo y noni como recurso fitoterapéutico para disminuir la glucosa en la sangre u otras enfermedades. La ejecución de este trabajo también se justifica por su alcance investigativo ya que aporta información científica brindando un marco metodológico investigativo para futuras investigaciones relacionadas con la indagación con drogas hipoglucemiantes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) en hiperglucemia inducida en animales de experimentación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Provocar hiperglucemia en animales de experimentación inducidos con Estreptozotocina.
- Obtener los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) mediante el método de Soxhlet.
- Identificar los grupos de metabolitos secundarios presentes en los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y las hojas de *Morinda citrifolia* (Noni).
- Comparar el efecto del extracto etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (Higo) y las hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) a dosis de 500 mg/Kg frente a la metformina a dosis de 350 mg/Kg.
- Comparar el efecto del sinergismo de los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) a dosis de 250 mg/Kg frente a la metformina a dosis de 350 mg/Kg.

HIPOTESIS

Dado que la medicina popular atribuye a las hojas de *Ficus carica* (Higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (Noni) propiedades hipoglucemiantes, es probable que los extractos etanólicos de estas dos especies administrados separadamente o en combinación muestren un efecto hipoglucemiante sinérgico o antagónico en animales de experimentación.



INDICE

RESUMEN.....	iv
ABSTRACT	vi
INTRODUCCION	viii
OBJETIVOS.....	ix
HIPOTESIS	x
CAPITULO I MARCO TEORICO	1
1. <i>Ficus carica</i> . (higo).....	2
1.1. ORIGEN.....	2
1.2. DESCRIPCION BOTANICA	2
1.3. CLASIFICACION DE LA ESPECIE.....	3
1.4. COMPOSICION QUIMICA.....	3
1.5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	4
2. <i>Morinda citrifolia</i> . (noni)	5
2.1. ORIGEN.....	5
2.2. DESCRIPCION BOTANICA	5
2.3. CLASIFICACION DE LA ESPECIE.....	6
2.4. COMPOSICION QUIMICA.....	6
2.5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	7
3. PANCREAS	7
3.1. PARTES DE PANCREAS.....	7
3.2. FUNCION DEL PANCREAS.....	8
3.2.1. FUNCION EXOCRINA	8
3.2.2. FUNCION ENDOCRINA	9
3.3. INSULINA	10
3.4. GLUCAGON.....	11
3.5. SOMATOSTATINA.....	12
4. DIABETES MELLITUS.....	12
4.1. CLASIFICACION	13
4.1.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1	13
4.1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2	14
4.1.3. DIABETES GESTACIONAL.....	14
4.2. SINTOMAS.....	14

4.3.	DIAGNOSTICO	14
4.4.	COMPLICACIONES AGUDAS	15
4.5.	COMPLICACIONES CRONICAS	15
4.6.	TRATAMIENTO	16
4.6.1.	INSULINAS	16
4.6.2.	METFORMINA	16
4.6.3.	OTROS TRATAMIENTOS.....	17
5.	HIPERGLUCEMIA EXPERIMENTAL	19
5.1.	ESTREPTOZOTOCINA (STZ)	19
CAPITULO II MATERIALES Y METODOS		20
1.	LUGAR DE LA INVESTIGACION	21
2.	MATERIALES	21
2.1.	MATERIAL VEGETAL.....	21
2.2.	MATERIAL BIOLÓGICO	21
2.3.	MATERIAL DE LABORATORIO.....	21
2.4.	Equipos.....	21
2.4.1.	Instrumentos	22
2.5.	TRATAMIENTOS Y FARMACOS	22
2.6.	REACTIVOS.....	22
2.7.	MATERIAL ANEXO	23
3.	MÉTODOS.....	23
3.1.	TRATAMIENTO DE LA UNIDAD VEGETAL	23
3.1.1.	SELECCION Y RECOLECCION	23
3.1.2.	PREPARACION	24
3.2.	MÉTODO DE OBTENCION DE LOS EXTRACTOS.....	25
3.2.1.	EXTRACCION POR SOXHLET	25
3.2.1.1.	FUNDAMENTO.....	25
3.2.1.1.1.	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS EXTRACTOS .	
	26
3.3.	RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS.....	27
3.3.1.	PROCEDIMIENTO PARA CONOCER EL RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS.....	27
3.4.	PRUEBA PILOTO PARA EVALUAR EFECTO HIPOGLUCEMIANTE.....	28

3.4.1.	EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE	28
3.5.	ANALISIS FITOQUIMICO	29
3.5.1.	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	29
3.5.1.1.	PROCESO CROMATOGRÁFICO	30
3.6.	METODOS BIOLOGICOS	30
3.6.1.	PROCESO DE ADAPTACIÓN Y ALIMENTACION DE LOS ANIMALES	30
3.6.2.	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	31
3.6.3.	INDUCCION EXPERIMENTAL DE LA HIPERGLUCEMIA POR ESTREPTOZOTOCINA.....	32
3.6.4.	OBTENCION DE LA MUESTRA DE SANGRE	33
3.6.5.	MEDICION DE LA GLUCEMIA	34
4.	ANALISIS ESTADISTICO	34
	CAPITULO III	36
	RESULTADOS Y DISCUSION	36
1.	RECOLECCION E IDENTIFICACION	37
2.	OBTENCION DE EXTRACTOS BLANDOS DE <i>Ficus carica</i> “Higo” Y <i>Morinda citrifolia</i> “Noni”	37
2.1.	CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS DE <i>Ficus carica</i> “Higo” Y <i>Morinda citrifolia</i> “Noni”	37
3.	RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS BLANDOS	39
4.	ANALISIS FITOQUIMICO	39
5.	EVALUACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE	44
6.	ANALISIS ESTADISTICO	44
6.1.	RESULTADOS GLUCOSA BASAL.....	44
6.2.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 1	46
6.3.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 5	49
6.4.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 10.....	51
6.5.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 15.....	53
6.6.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 20.....	55
6.7.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 25.....	58
6.8.	RESULTADOS GLUCOSA DIA 30.....	60

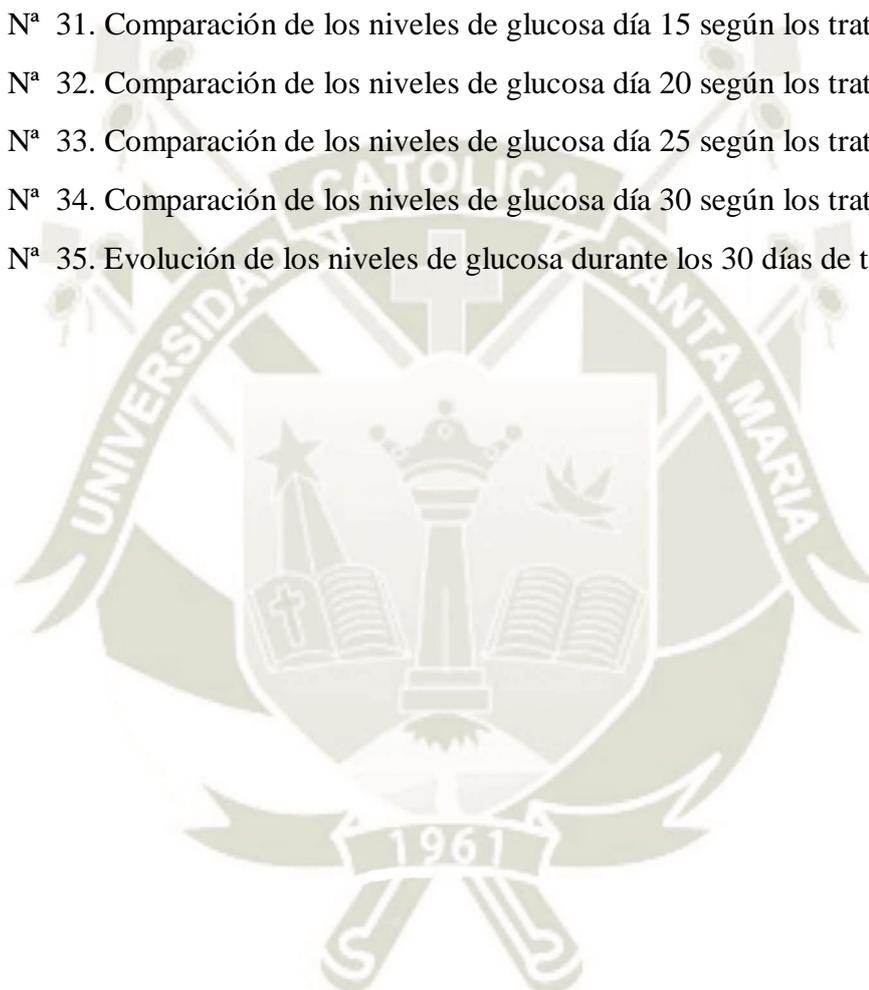
6.9. PROGRESION DE LOS NIVELES DE GLUCOSA DURANTE LOS 30 DIAS DE TRATAMIENTO.....	62
CONCLUSIONES	65
RECOMENDACIONES	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68
ANEXOS.....	78



INDICE DE FIGURAS

Figura N ^ª 1. Arbol de <i>Ficus carica</i>	2
Figura N ^ª 2. Partes de <i>Ficus carica</i>	3
Figura N ^ª 3. Estructura química de la quercetina en el higo	4
Figura N ^ª 4. Arbol de <i>Morinda citrifolia</i>	6
Figura N ^ª 5. Fisiología del páncreas	8
Figura N ^ª 6. Histología del páncreas exocrino	8
Figura N ^ª 7. Histología del páncreas endocrino	9
Figura N ^ª 8. Estructura de la insulina	10
Figura N ^ª 9. Estructura química de la metformina	16
Figura N ^ª 10. Estructura química de estreptozotocina.....	19
Figura N ^ª 11. Cultivos de <i>Ficus carica</i> “Higo” y <i>Morinda citrifolia</i> “Noni”	23
Figura N ^ª 12. Secado de las hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	24
Figura N ^ª 13. Secado y Pulverizado de las hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	25
Figura N ^ª 14. Equipo de Extracción por Soxhlet.....	26
Figura N ^ª 15. Extracción mediante Soxhlet de las hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	27
Figura N ^ª 16. Procedimiento de secado de la placa de sílica gel.....	30
Figura N ^ª 17. Procedimiento de acondicionamiento de las ratas	31
Figura N ^ª 18. Esquema de diseño experimental.....	32
Figura N ^ª 19. Administración del tratamiento de <i>Ficus carica</i>	33
Figura N ^ª 20. Obtención de la muestra de sangre.....	34
Figura N ^ª 21. Extracto blando de las hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	38
Figura N ^ª 22. Cromatofolio del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> “higo” y <i>Morinda citrifolia</i> “noni”	40
Figura N ^ª 23. Cromatofolio de terpenos del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> “higo” y <i>Morinda citrifolia</i> “noni”	41
Figura N ^ª 24. Cromatofolio de alcaloides del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> “higo” y <i>Morinda citrifolia</i> “noni”	42
Figura N ^ª 25. Cromatofolio de flavonoides del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> “higo” y <i>Morinda citrifolia</i> “noni”	43

Figura N ^o 26. Cromatofolio de cumarinas del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> “higo” y <i>Morinda citrifolia</i> “noni”	44
Figura N ^o 27. Comparación de los niveles de glucosa basal según los tratamientos.....	46
Figura N ^o 28. Comparación de los niveles de glucosa día 1 según los tratamientos	48
Figura N ^o 29. Comparación de los niveles de glucosa 5 ^o día según los tratamientos	50
Figura N ^o 30. Comparación de los niveles de glucosa día 10 según los tratamientos	52
Figura N ^o 31. Comparación de los niveles de glucosa día 15 según los tratamientos	54
Figura N ^o 32. Comparación de los niveles de glucosa día 20 según los tratamientos	57
Figura N ^o 33. Comparación de los niveles de glucosa día 25 según los tratamientos	59
Figura N ^o 34. Comparación de los niveles de glucosa día 30 según los tratamientos	61
Figura N ^o 35. Evolución de los niveles de glucosa durante los 30 días de tratamiento	63

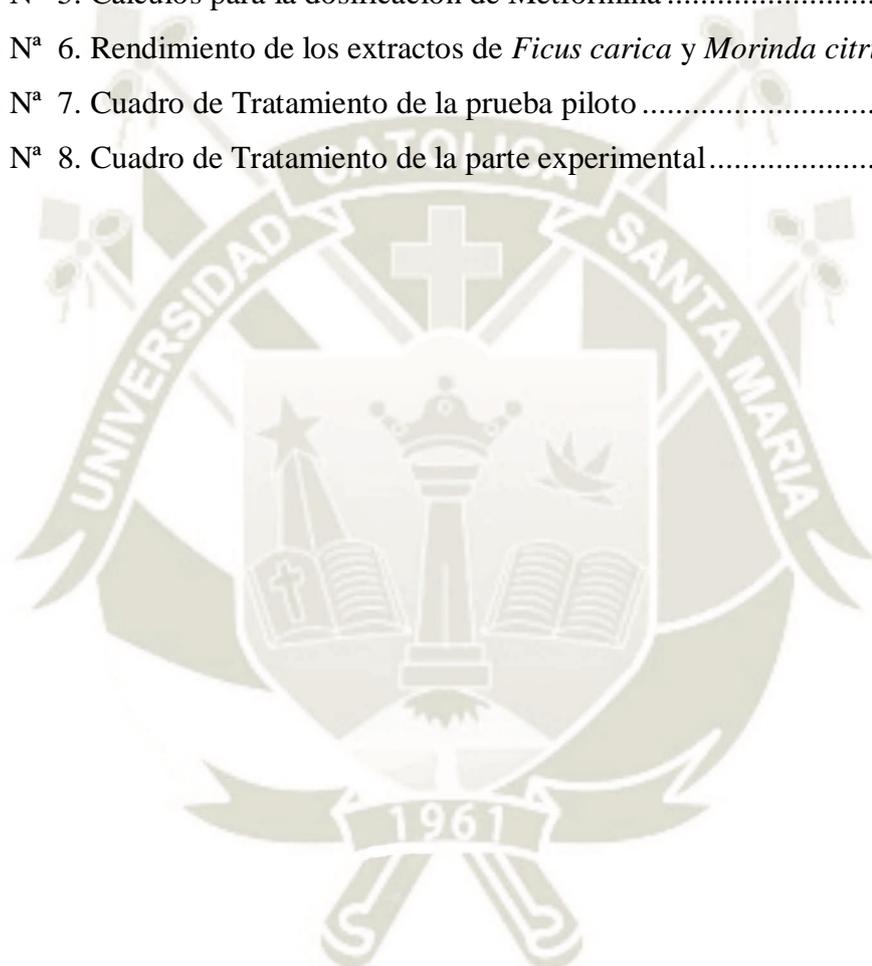


INDICE DE TABLAS

Tabla N ^a 1: Clasificación taxonómica del Higo	3
Tabla N ^a 2: Clasificación taxonómica del noni	6
Tabla N ^a 3. Características organolépticas de los extractos obtenidos	38
Tabla N ^a 4. Promedio de los rendimientos de los extractos de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	39
Tabla N ^a 5. ANOVA Glucosa basal.....	45
Tabla N ^a 6. Comparaciones múltiples Glucosa Basal.....	45
Tabla N ^a 7. ANOVA Glucosa Día 1	47
Tabla N ^a 8. Comparaciones múltiples glucosa Día 1.....	47
Tabla N ^a 9. ANOVA Glucosa Día 5	49
Tabla N ^a 10. Comparaciones múltiples Glucosa Día 5.....	50
Tabla N ^a 11. ANOVA Glucosa Día 10	51
Tabla N ^a 12. Comparaciones múltiples Glucosa Día 10.....	52
Tabla N ^a 13. ANOVA Glucosa Día 15	53
Tabla N ^a 14. Comparaciones múltiples Glucosa día 15.....	53
Tabla N ^a 15. ANOVA Glucosa Día 20	56
Tabla N ^a 16. Comparaciones múltiples Glucosa Día 20.....	57
Tabla N ^a 17. ANOVA Glucosa Día 25	58
Tabla N ^a 18. Comparaciones múltiples Glucosa Día 25.....	58
Tabla N ^a 19. ANOVA Glucosa Día 30	60
Tabla N ^a 20. Comparaciones múltiples Glucosa Día 30.....	60
Tabla N ^a 21. Recuento de niveles de Glucosa durante los 30 días de experimentación.....	63

INDICE DE ANEXOS

Anexo N ^o 1. Identificación y tipificación de la especie vegetal <i>Ficus carica</i>	79
Anexo N ^o 2. Identificación y tipificación de la especie vegetal <i>Morinda citrifolia</i>	80
Anexo N ^o 3. Cálculos para la dosificación de Estreptozotocina.....	81
Anexo N ^o 4. Cálculos para la dosificación de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	83
Anexo N ^o 5. Cálculos para la dosificación de Metformina	84
Anexo N ^o 6. Rendimiento de los extractos de <i>Ficus carica</i> y <i>Morinda citrifolia</i>	85
Anexo N ^o 7. Cuadro de Tratamiento de la prueba piloto	86
Anexo N ^o 8. Cuadro de Tratamiento de la parte experimental.....	87



ABREVIATURAS

DNA:	Acido desoxirribonucleico
mRNA:	Acido ribonucleico mensajero
GPA:	Glucemia plasmática en ayunas
STZ:	Estreptozotocina
ANOVA:	Análisis de varianza
Q. P.:	Químicamente puro
NADPH:	Nicotina adenina dinucleótido - fosfato
PEPCK:	Fosfoenolpiruvatocarboxinasa
ATP:	Trifosfato de adenosina
CoA:	Coenzima A
GLUT – 4:	Glucotransportador 4
Na⁺:	Sodio
K⁺:	Potasio
ARN:	Acido ribonucleico
DM:	Diabetes mellitus
dl:	Decilitro
L:	Litro
mmol:	Milimol
mg:	Miligramo
Kg:	Kilogramo
DM 1:	Diabetes mellitus tipo 1
HLA:	Antígeno Leucocitario
GPA:	Glucemia plasmática en ayunas
TTOG:	Test de tolerancia oral a la glucosa
h:	Hora
NPH:	Protamina neutra de hagerdorn
GLP – 1:	Péptido similar al glucagón
DPP4:	Dipeptidilpeptidasa 4

HUSA: *Herbarium arequipense*
% RE: Porcentaje de Rendimiento
CCF: Cromatografía de Capa Fina
Rf: Factor de Retención
VN: Valor Normal





CAPITULO I

MARCO TEORICO

1. *Ficus carica*. (higo)

1.1. ORIGEN

Pertenece a la familia *Moráceas*, se origina en el cercano oriente, Asia menor, en el área mediterránea, se cultiva en países subtropicales, se encuentra bajo puentes o canales de drenaje o donde se retiene el agua, en la época de la Grecia clásica fue considerado un manjar ^(1,2).

1.2. DESCRIPCION BOTANICA

En la figura N^o 1 se observa un árbol de modesta dimensión de 8 m de alto, con un tallo de 18 cm de diámetro corteza lisa de color gris claro, con tronco ligero y quebradizo, hojas alternas, pecioladas y rugosas, de tres a siete lóbulos palmiformes, ásperas al tacto, irregularmente dentadas ^(4, 22).

Tiene ramas grandes, gruesas de madera poco densa y con tendencia a colgarse, se ramifica a poca distancia del suelo, y enraíza fácilmente al contacto con el mismo ⁽³⁾.

Las flores son un conjunto de inflorescencia y nacen del sicono, las flores son de 3 tipos una estaminadas, una apístolada que son cortos y otra apístolada que son largos que dan paso al fruto ^(5, 76).

La raíz es un numeroso sistema radicular fibroso, superficial y extenso. Suele alcanzar 15 m de terreno ^(6, 21).

En la figura N^o 2 se observa un fruto ovoide, carnoso con una cascara fina, el color de la fruta es azulado a negro con un sabor dulce y mide aproximadamente 7 cm ^(6, 24).



Figura N^o 1. Arbol de *Ficus carica*

Fuente: Elaboración Propia

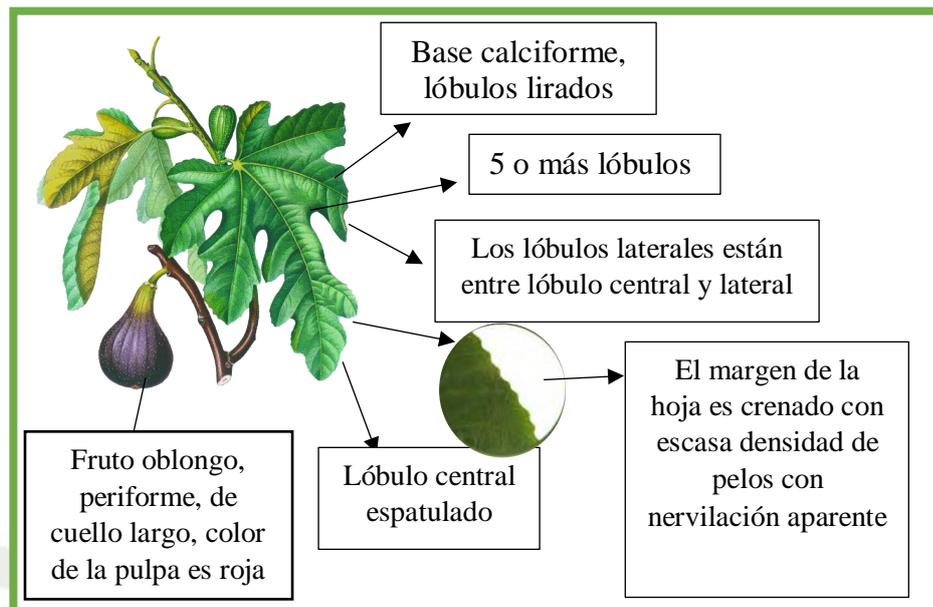


Figura N^ª 2. Partes de *Ficus carica*.

Fuente: Gonzales y Grajal, 2011⁽⁷⁾

1.3. CLASIFICACION DE LA ESPECIE

En la tabla N^ª 1 se observa una clasificación según el sistema de información de biodiversidad la especie se encuentra dentro de la siguiente clasificación ^(8, 20).

Tabla N^ª 1: Clasificación taxonómica del Higo

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnliopsida
Subclase	Rosidae
Orden	Rosales
Familia	Caricaceae
Género	<i>Ficus</i>
Especie	<i>Ficus carica</i>

Fuente: Sistema de información de biodiversidad, 2017⁽⁸⁾

1.4. COMPOSICION QUIMICA

El contenido energético del *Ficus carica* contribuye una gran fuente de fibra, minerales, proteínas, ácidos orgánicos, no contiene grasa ni colesterol, contiene calcio, potasio, ácido cítrico, málico, mucílagos, enzimas (cravina, diastasa, esterasa,

lipasa, proteasa), fósforo, hierro, tiamina, rivo flavina, niacina, vitamina A, B₁ y C^(9, 10).

En la figura N^o 3 se observa a la quercetina que es un flavonoide fitoquímico reportado como antioxidante, hipoglucemiante, hipotensor, antiinflamatorio y antidislipidemico^(12, 23).

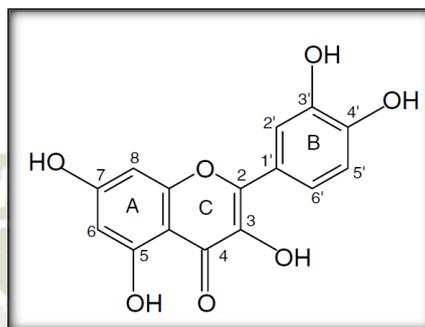


Figura N^o 3. Estructura química de la quercetina en el higo

Fuente: Katzung , Masters y Trevor, 2013^(11, 26)

1.5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El fruto maduro se usa como laxante.

El látex se usa para eliminar los callos, verrugas⁽¹⁾.

Las hojas tienen efecto antiinflamatorio⁽⁵⁾.

Es inocuo, digestivo, cardiovascular, dermatológico⁽¹⁾.

También sirve como emoliente, para la bronquitis, enfermedades poliquísticas, fibroquísticas, miomas, anovulación, controla la pérdida de colágeno y elastina, mejora la diabetes, antialérgico⁽¹⁾.

Se usa como refrescante, calmante, cicatrizante, depurativo y alimenticio⁽⁵⁾.

Se usa también como pectoral, anticatarral, antidiabético y antiasmático⁽⁶⁾.

Se usa el higo seco para el estreñimiento⁽¹⁾.

La decocción del higo se usa para la afección digestiva o respiratoria⁽⁵⁾.

También se usa para heridas infectadas, furúnculos, abscesos e inflamaciones dentarias⁽⁵⁾.

Se puede administrar en forma de decocción, maceración, cataplasma, fruta fresca, fruta seca ⁽⁶⁾.

El *Ficus carica* tiene propiedades pectorales, ayuda al alivio de la tos y elimina las secreciones. Para esta propiedad se utiliza hojas de higo lavadas y hervidas en 250 ml de leche. Este preparado se usa antes de dormirse ⁽⁵⁾.

Los higos frescos son laxantes, y más aún si se bebe agua a continuación, esto se debe a que se hinchan sus gomas y mucílagos, y producen un efecto hidratante de las heces y favorecen su expulsión, al que hay que añadir su alto contenido en fibra. ⁽⁶⁾.

En la piel pueden emplearse cocidos, y abiertos, aplicados como emplastos para madurar abscesos y sanar durezas cutáneas ⁽⁵⁾.

2. *Morinda citrifolia*. (noni)

2.1. ORIGEN

El noni es el nombre Hawaiano que recibe la fruta de *Morinda citrifolia*. (*Rubiaceae*). Comprende desde el sureste asiático hasta Australia y se cultiva en Polinesia, India, el Caribe, México, América Central y la parte sur de América del Sur ⁽¹³⁾.

La *Morinda citrifolia*. abarca también una extensión a lo largo de las Islas del Pacífico, lo usaron celebridades como el Capitán James Cook, de la Armada británica a fines del siglo XVIII y fue recomendada para la supervivencia del ejército norteamericano en la segunda guerra mundial ⁽¹⁴⁾.

2.2. DESCRIPCION BOTANICA

Arbusto de 3 – 6 metros tiene l tronco erecto, su tallo es nudoso de 13 cm de ancho aproximadamente. Se puede observar hojas grandes lampiñas, pecioladas. Tiene un limbo delgado y nerviosidades bien marcadas ⁽¹⁵⁾.

En la figura N^a 4 se observa flores que crecen en racimos, son flores perfectas con corola, son de color blanco y tubulares, y tienen de 4 – 6 lóbulos. El fruto es carnoso, mide de 20 – 45 cm de largo por 7-25 cm de ancho, es ovoide, maloliente y mala sabor. Sus semillas son triangulares de color marrón rojizo ⁽¹⁵⁾.



Figura N^o 4. Arbol de *Morinda citrifolia*

Fuente: Sanchez, 2004⁽¹⁶⁾

2.3. CLASIFICACION DE LA ESPECIE

Según Chavira, 2018 la clasificación de la especie es como se observa en la tabla N^o 2⁽¹⁷⁾.

Tabla N^o 2: Clasificación taxonómica del noni

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Gentianales
Familia	<i>Rubiaceae</i>
Género	<i>Morinda</i>
Especie	<i>Morinda citrifolia</i>

Fuente: Chavira, J., 2018⁽¹⁷⁾

2.4. COMPOSION QUIMICA

Contiene compuestos fenólicos como las antraquinonas (damnacanthal, morindona, moridina), ácidos orgánicos (ácido caprónico y ácido caprílico) y alcaloides como xeronina, el *Morinda citrifolia* tiene gran cantidad de agua, además de fibra dietética y proteínas, contiene también potasio azufre, calcio, fósforo y trazas de selenio⁽¹⁸⁾.

2.5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Las raíces, los tallos, la corteza, las hojas, las flores y los frutos de la *Morinda citrifolia* en diferentes combinaciones es parte de más de 40 remedios, además que de la raíz se extrae un pigmento de color rojo o amarillo para poder teñir las ropas ⁽¹⁹⁾.

Tienen los siguientes efectos:

Antiinflamatorio: reduce el dolor y la hinchazón en heridas, aplicándose sobre la parte afectada ⁽⁶⁾.

Analgésico: reduce el dolor significativamente, es eficaz contra migraña y tensiones por dolores de cabeza ⁽¹⁷⁾.

Tónico diario: es tomado con otros suplementos, incluyendo las vitaminas, minerales e hierbas: pycnogenol, germanio, vitaminas C y E, chondroitin, aloe vera, otros, produciendo incremento general en la salud y funcionamiento, mejora dramática en condiciones de debilidad, aumento en la absorción y utilización de vitaminas, hierbas y minerales (el alimento y otros suplementos en su dieta); además, tiene función antioxidante de gran alcance, y protege contra el daño de radicales libres ^(6, 78).

3. PANCREAS

Es una glándula accesoria del aparato digestivo la cual tiene forma de pera, se encuentra en el abdomen a nivel de la primera y segunda vértebra lumbar y por detrás del estómago, cerca al intestino delgado, hígado, bazo y vesícula biliar. Macroscópicamente es amarillo pálido, mide 15 – 23 cm de largo, 4 de ancho y 5 de grueso, pesa 70- 150 g ⁽²⁵⁾.

3.1. PARTES DE PANCREAS

En la figura N^o 5 se observa las partes del páncreas que se dividen en cabeza, cuello, cuerpo y cola. El páncreas está junto a la vena cava inferior, la arteria aorta y las arterias que irrigan el intestino y el hígado. El páncreas cumple funciones mixtas, exocrinas y endocrinas. Otra división que adopta este órgano es páncreas derecho que está formado por la cabeza y páncreas pequeño de Winslow, páncreas central o istmo pancreático se ubica a la derecha de la vena mesentérica superior y páncreas izquierdo formado por el cuerpo y la cola pancreática ⁽²⁷⁾.

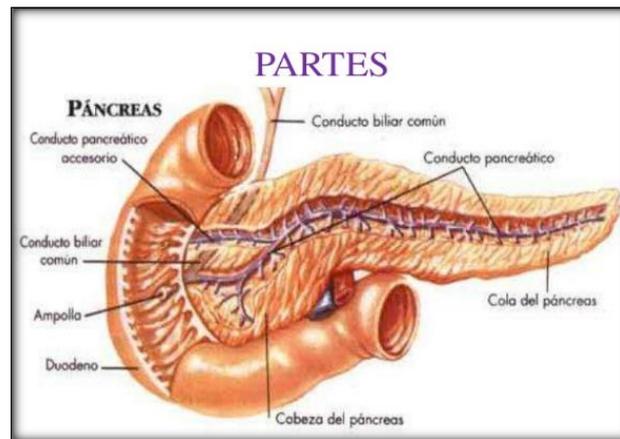


Figura N^o 5. Fisiología del páncreas

Fuente: Katzung , Masters y Trevor, 2013 ⁽²⁶⁾

3.2. FUNCION DEL PANCREAS

3.2.1. FUNCION EXOCRINA

En la figura N^o 6 se observa como el páncreas secreta enzimas como la amilasa y lipasa cuya función es descomponer las grasas y proteínas. La lipasa y la bilis descomponen las grasas, para que puedan absorberse en el organismo. La amilasa es la que descompone los carbohidratos y los convierte en azúcares simples, que hace más fácil su absorción. La amilasa también la podemos encontrar en la saliva (28).

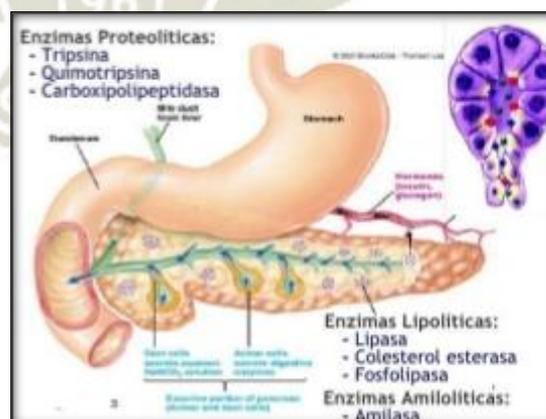


Figura N^o 6. Histología del páncreas exocrino

Fuente: Longnecker, D., 2014 ⁽³¹⁾

3.2.2. FUNCION ENDOCRINA

La más importante de ellas es la insulina, sirve para la regular los niveles de azúcar en la sangre. Las células responsables de la producción de estas hormonas se encuentran distribuidas en los islotes de Langerhans ⁽²⁹⁾.

La función endocrina se encuentra en el cuerpo y la cola del páncreas, si bien pueden hallarse “islotes de Langerhans” en todo el páncreas. Estos islotes de Langerhans o islotes pancreáticos son unos acúmulos de células que se encargan de producir hormonas como la insulina y el glucagón, con función netamente endocrina ⁽³⁰⁾. Como se observa en la figura N^o 7.

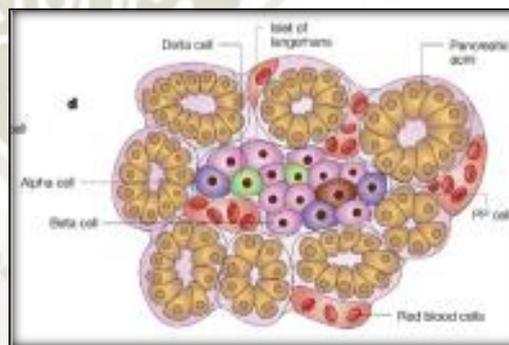


Figura N^o 7. Histología del páncreas endocrino

Fuente: Leiva, R., 2012 ⁽³²⁾

Células Beta: Están dentro de los islotes de Langerhans, son las que secretan insulina, son el 60 – 70 % de los islotes ^(33, 34).

Células alfa: Son células que están ubicadas en los islotes de Langerhans. Favorecen la secreción de glucagón, contribuye un 33 – 46% de los islotes. A nivel microscópico se observa como gránulos con núcleos densos y una periferie blanca. Estos gránulos tienen en su interior glucagón que es quien se encarga de regular la glucosa en caso de que se vea disminuida. En los islotes las células alfa junto con las células delta rodean a las células beta ⁽⁴⁰⁾.

Células delta Las células delta forman del 5 – 10 % de los islotes. Estas células se encargan de la producción de somatostatina ⁽⁴⁰⁾.

3.3. INSULINA

La insulina controla el metabolismo de la glucosa y los lípidos manteniéndolos bajos. Las células usan el azúcar en la sangre como combustible. La insulina estimula la lipogénesis, disminuye la lipólisis y aumenta el transporte de aminoácidos ⁽³⁶⁾.

Su peso molecular es de 5808 DA, en los seres humanos. Tiene 51 aminoácidos que están en dos cadenas (A y B) unidas por puentes disulfuro ⁽³⁷⁾ figura N^o 8.

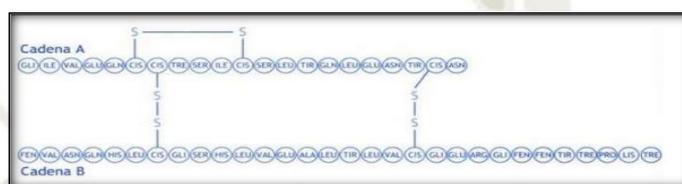


Figura N^o 8. Estructura de la insulina

Fuente: Santamaria, C., 2016 ⁽³⁵⁾

Se sintetiza en las células beta solo en cantidades importantes. La síntesis es por vía transcripción y traslación de la DNA en cadena mRNA y del aminoácido o cadenas del polipéptidicas ⁽³⁸⁾.

El mecanismo de acción y efectos en el hígado son: Estimulación de la síntesis de Glucoquinasa, utilizando favorablemente la glucosa; aumenta la vía de las pentosas aportando NADPH cuando estimula a la glucosa – 6 – fosfato deshidrogenasa; aumenta la glucólisis estimulando la glucosidasa, fosfofructoquidasa y la vía del piruvatocinasa; favorece la síntesis de glucógeno, cuando estimula la actividad del glucógeno sintetasa; reduce la gluconeogénesis, principalmente la de los fosfoenolpiruvatocarboxicinasa (PEPCK); estimula la síntesis de proteínas; aumenta la síntesis de lípidos, estimula la actividad de la ATP citrato liasa, acetil – CoA – Carboxilasa, “enzima málica” y de la hidroximetilglutaril – CoA reductasa; inhibe la formación de cuerpos cetónicos ⁽³⁹⁾.

El mecanismo de acción y efectos en el musculo son: Estimula la entrada de glucosa por translocación de los GLUT 4 hacia la membrana; aumenta el glucólisis por estimulación de la fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa; estimula la síntesis de glucógeno al estimular la actividad de la Glucogenosintetasa; favorece la entrada de aminoácidos a la célula y su incorporación a las proteínas, estimula la síntesis e inhibe

el catabolismo de proteínas, estimula la captación y utilización de cuerpos cetónicos; estimula la bomba de Na^+/K^+ , lo que favorece la entrada de K^+ a las células ⁽³⁹⁾.

El mecanismo de acción y efectos en el tejido adiposo son: Estimula la captación (GLUT 4) y utilización de glucosa por el adipocito; aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la glucosa – 6- fosfato deshidrogenasa; favorece la captación de ácidos grasos al estimular a la enzima lipoproteínalipasa 1, que degrada los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas; estimula la síntesis de triglicéridos al promover el glucólisis y la vía de las pentosas e inhibe los procesos de lipólisis, por lo que se favorece la acumulación de los adipocitos ⁽³⁹⁾.

3.4. GLUCAGON

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos cuya principal función es estimular la producción de glucosa por el hígado, aumentando así la glucemia. Esta hormona tiene un peso molecular de 3485 Dalton y es sintetizada por las células alfa del páncreas (en la estructura anatómica denominada islotes de Langerhans ⁽⁴¹⁾.

La síntesis de glucagón comienza con la síntesis del precursor pro glucagón, codificado por un solo gen y ARN mensajero único, en las células alfa del páncreas. El pro glucagón es procesado por ruptura proteolítica produciendo así glucagón junto con otros péptidos biológicamente inactivos ⁽⁴¹⁾.

Es un polipéptido no dializable; aumenta los niveles de glucosa en sangre estimulando a los hematocitos; se le considera una hormona de acción sinérgica a la de la insulina; la mayor parte del glucagón se extrae de la cola del páncreas; los gránulos secretores que contienen glucagón contienen un contenido electrodenso; tiene efecto en el metabolismo de proteínas y grasas; el glucagón se degrada en el riñón ⁽⁴¹⁾.

El gen del pro glucagón es también expresado en la porción terminal del intestino delgado donde, seguido por proteólisis, forma otros péptidos similares al glucagón y que llevan ese nombre, péptido similar al glucagón tipo 1 y tipo 2 y la oxintomodulina. Este paso alterno en el procesamiento del pro glucagón ocurre en los endocrinocitos intestinales llamados *células L*. En la literatura se encuentra que a estos péptidos se les llama enteroglucagón. ⁽³⁸⁾.

La acción del glucagón se ve principalmente en el tejido adiposo y el hígado: Estimula la glucogenólisis e inhibe la glucogenogénesis, estimula la gluconeogénesis

e inhibe el glucólisis, inhibe la lipogénesis al reducir la concentración de malonil – CoA, que es el primer producto intermedio de la lipogénesis, favorece la cetosis, permitiendo que los ácidos grasos sean transportados a las mitocondrias, donde serán oxidados a cuerpos cetónicos ⁽⁴²⁾.

3.5. SOMATOSTATINA

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos con estructura cíclica que se une intramolecularmente por los residuos de cisteína ⁽⁴³⁾.

Esta hormona se sintetiza en los islotes pancreáticos, se considera a la somatostatina como un neurotransmisor modulador de las funciones endocrinas.

La somatostatina deriva de su precursor preprosomatostatina. Que se convierte en prosomatostatina y luego en somatostatina - 14 que es quien predomina en el páncreas y nervios del intestino, o también tenemos a la somatostatina – 28 que se encuentra presente en la mucosa digestiva que se logra estimular con la glucosa, aminoácidos, péptidos digestivos (secretina o gastrina) ⁽⁴³⁾.

En el páncreas inhibe la secreción de insulina, glucagón y polipéptidos pancreáticos a través de la paracrina y también autorregula la autocrina ⁽⁴³⁾. En el páncreas exocrino disminuye la secreción de bicarbonato y de las enzimas digestivas ⁽⁴³⁾.

4. DIABETES MELLITUS

Es un conjunto de trastornos metabólicos, es la elevación de la glucosa plasmática, algunas veces se acompaña de hiperglucemia persistente. En la DM el paciente tiene problemas a nivel del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, además de una deficiencia en la secreción de insulina ⁽⁴⁶⁾.

Cuando la enfermedad está más avanzada se ve acompañada de hiperglucemia en ayunas. La hiperglucemia crónica está asociada a un daño a largo plazo, como disfunción, fallo en distintos órganos como los ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos. Cuando la enfermedad es mucho más complicada está se presenta como cetoacidosis, coma o en el peor de los casos la muerte ⁽⁴⁶⁾.

Glucemia define a la concentración de glucosa en sangre, la concentración de glucosa va de acuerdo a la cantidad de alimentos ingeridos o el estado de ayuno ⁽⁴⁴⁾.

Según los valores de glucosa, se podrá indicar si hay algún desorden metabólico. Si la medición en ayunas de la glucosa es mayor o igual a 110 mg/dl se podría hablar de un estado de diabetes ⁽⁴⁴⁾.

La prediabetes se refiere a la presencia de niveles de glucosa, aunque no cumplen los criterios para diabetes, son elevados para ser considerados normales. Incluye las categorías de alteración de la glucosa de ayuno e intolerancia a la glucosa ⁽⁴⁴⁾.

Se establece intolerancia a la glucosa frente a la presencia de niveles plasmáticos de glucosa a las 2 horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con valores ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/L) ⁽⁴⁶⁾.

La palabra hiperglucemia se utiliza para referirse a niveles elevados de azúcar en la sangre. El elevado nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la insulina suficiente. También se da cuando la hormona insulina no funciona correctamente. Las causas de hiperglucemia pueden ser los diferentes tipos de DM o cuando se comió más de lo planeado sin la actividad física suficiente para realizar el gasto requerido ⁽⁴⁵⁾.

4.1. CLASIFICACION

4.1.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1

DM1 autoinmune: Ocurre cuando la destrucción de células β es debida a la activación de linfocitos T. Generalmente ocurre a consecuencia de una respuesta autoinmune contra determinadas moléculas del islote, como, por ejemplo: insulina, glutamato – decaboxilasa, antígeno de islote tipo tirosina-fosfatasa, carboxipeptidasa ⁽⁴⁸⁾.

DM1 B o idiopática: no se asocia con signos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico ⁽⁴⁸⁾.

Cuando empieza a faltar insulina, suceden graves alteraciones fisiológicas: Hay una alteración en el metabolismo de glucosa, la cual se acumula en sangre produciéndose una hiperglucemia, la falta de insulina impide a la glucosa ingresar en el interior de las células, la falta de glucosa en las células produce falta de energía en estas, el exceso de glucosa en sangre hace que se pierda por la orina glucosa (glucosuria) ⁽⁴⁷⁾.

4.1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 es cuando el organismo hace resistencia a la insulina. Inicialmente el páncreas produce insulina adicional. Pero con el tiempo deja de producir lo suficiente para que el nivel de glucosa sea normal. La diabetes mellitus tipo 2 fue considerado por mucho tiempo como un padecimiento solo de los adultos, pero en la actualidad se ha visto casos en niños y adolescentes, además que en esta población muchas veces no presenta síntomas, por lo que su diagnóstico es tardío, el tratamiento preventivo es menos efectivo, al igual que el tratamiento oral, y las complicaciones propias de la enfermedad como la cetoacidosis, llegan en menos tiempo ^(48, 49, 50).

4.1.3. DIABETES GESTACIONAL

Es la intolerancia de los hidratos de carbono. Aparece a partir de la semana 20 de gestación. La diabetes gestacional implica riesgos tanto para la madre como para el feto. Riesgos que pueden verse afectados hasta después del parto. Los riesgos que implican son hipertensión, infecciones vaginales, partos prematuros, aumento del líquido amniótico, anemia, abortos, aumento del peso del feto hasta 4 Kg ⁽⁵¹⁾.

4.2. SINTOMAS

Los síntomas pueden ser: poliuria, polidipsia, polifagia, aumento de peso, pérdida repentina de peso, disminución de la agudeza visual ⁽⁵⁰⁾.

4.3. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de diabetes se ha basado en criterios de glucemia. Glucemia plasmática en ayunas (GPA) debe ser ≥ 110 mg/dl; el Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG, con 75 g de glucosa disueltos el 250 ml de agua) los resultados de intolerancia pasadas las 2 horas post carga estarán dados de la siguiente manera:

Normal: 80 – 110 mg/dl

Intolerante: 140 – 179 mg/dl

Diabetes mellitus: ≥ 180 mg/dl

El diagnóstico va acompañado de la sintomatología: poliuria, polidipsia, pérdida repentina de peso ⁽⁵²⁾.

4.4. COMPLICACIONES AGUDAS

Hipoglucemia: Es el nivel de azúcar menor de 70 mg/dl por lo que las causas que llevan a esto son: exceso de ejercicio físico, exceso de insulina y la sintomatología que presenta es palidez, irritabilidad, temblor, taquicardia, ansiedad; falta de concentración, confusión, mareos, marcha inestable, convulsiones. Se puede prevenir la hipoglucemia tomando correctamente la medicación, evitar el alcohol ⁽⁵²⁾.

Hiper glucemia: Se refiere a una hiper glucemia severa ≥ 180 mg/dl. Las causas pueden ser: tratamiento erróneo, ingesta excesiva de hidratos de carbono. La sintomatología es aumento de la sed, necesidad de orinar, cansancio. Se puede prevenir siguiendo correctamente el tratamiento, evitar los corticoides ⁽⁵²⁾.

Cetosis: Es el exceso de cuerpos cetónicos en sangre, por la utilización de grasas como fuente de energía ya que falta insulina para usar la glucosa ⁽⁵²⁾.

Cetoacidosis: Es la falta parcial o total de insulina, con niveles de glucosa superiores a los 300 mg/dl además hay exceso de cuerpos cetónicos y acidosis ⁽⁵²⁾.

Hiperosmolar: Es el déficit de insulina acompañado de una deshidratación. La hiper glucemia que presenta es por encima de los 600 mg/dl ⁽⁵²⁾.

4.5. COMPLICACIONES CRONICAS

Retinopatía diabética: Es causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina. Se presenta en la diabetes mellitus tipo 1 y con mayor frecuencia en la diabetes mellitus tipo 2 y es la principal causa de ceguera en adultos ^(53,54).

Nefropatía diabética: Complicación renal que se ve en la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 pero de mayor frecuencia en la diabetes tipo 2. Esta enfermedad afecta los riñones evitando que este elimine los productos de desecho. Se caracteriza por que presenta albuminuria más de 300 mg/24 h ^(53,54).

Neuropatía diabética: Es un daño a nivel del nervio. La neuropatía diabética afecta con mayor frecuencia a las piernas y los pies. Esta enfermedad se da en ambas diabetes tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2 y su prevalencia aumenta con la edad del paciente ^(53,54).

4.6. TRATAMIENTO

4.6.1. INSULINAS

Inicialmente la insulina se extraía de los páncreas de res y de chanco, hasta que llegó la tecnología y se creó la insulina humana sintética ⁽³⁵⁾.

Las insulinas se clasifican: De acción rápida, intermedia y larga

Las insulinas de acción rápida se absorben desde el tejido adiposo. Se usa para controlar el azúcar en la sangre durante las comidas, Lispro, Aspartato, Glulisina ⁽³⁵⁾.

Las insulinas de acción intermedia se absorben de manera lenta, es quien controla el azúcar mientras se está en ayunas y entre comidas: NPH ⁽³⁵⁾.

Las insulinas de acción larga se absorben de manera muy lenta, su efecto es más estable que la de la acción intermedia: Detemir, Glargina ⁽³⁵⁾.

4.6.2. METFORMINA

En la figura N° 9 se observa la metformina que es una Biguanida que deriva de la planta galega officinalis. El efecto sobre la glucosa fue identificado desde 1920 ⁽⁵⁸⁾.



Figura N° 9. Estructura química de la metformina

Fuente: López, J., 2011 ⁽⁶⁷⁾

El mecanismo de acción de la Metformina es el siguiente:

Actúa por 3 mecanismos.

Reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenolisis.

En el músculo incrementa la sensibilidad a insulina y mejora de captación de glucosa periférica y su utilización.

Retrasa la absorción intestinal de glucosa. No estimula la secreción de insulina por lo que no provoca hipoglucemia ⁽⁵⁷⁾.

La farmacocinética de la Metformina: Tiene una biodisponibilidad de 50 – 60 %; se absorbe en el intestino delgado; no sufre el metabolismo hepático; se excreta en el riñón ⁽⁵⁹⁾.

Respecto a las indicaciones y posología Adultos: Metformina se usa solo o combinado con otros antidiabéticos; Niños a partir de los 10 años: Se usa como monoterapia o en combinación.

Es la primera línea de tratamiento en la diabetes tipo 2, cuando la dieta y no funciona

Dosis inicial es de 500 mg – 850 mg 2 ó 3 veces al día después de las comidas. Se reajusta la dosis a los 13 días aproximadamente hasta 1000 mg cada 8 horas ⁽⁶⁰⁾.

Algunas interacciones pueden ser: La amiodorona, digoxina, Morfina, quinidina, Ranitidina, trimetropina, vancomicina. Disminuye la excreción renal ⁽⁵⁷⁾.

Pueden presentarse algunas reacciones adversas como: Dermatológicos: Dermatitis; Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia; náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito ⁽⁵⁷⁾.

4.6.3. OTROS TRATAMIENTOS

Sulfonilúreas

Actúan estimulando la liberación de insulina desde las células pancreáticas, y se usan solo en pacientes que tienen alguna función de la célula pancreática. Es un diabético oral, se usan en la DM 2. Glipizida, Glibenclamida, Glimepirida ^(55,56,57).

Glitinidas

Tiene el mismo mecanismo de acción es igual que las sulfonilúreas: Repaglinida, Nateglinida ⁽⁵⁷⁾.

Inhibidores de la glucosidasa beta

Inhiben las enzimas alfa – glucosidasa intestinal que están en las vellosidades intestinales. Lo que hace que haya una demora en la digestión. Actúa también en la disminución de los polipéptidos intestinales Acarbosa, Miglitol ^(57,61).

Tiazolidinedionas

Aumenta la sensibilidad a la insulina. Porque incrementa la captación de glucosa por el músculo liso y tejido graso y reducen la lipólisis aminorando la síntesis de ácidos grasos: Pioglitazona, Rosiglitazona ^(57,62).

Agonistas de los receptores del polipéptido similar al glucagón 1 (GLP - 1)

También se llaman miméticos de incretina. Por lo mismo tienen acción en la incretina «efecto incretina», apoyando la idea de que algunas sustancias segregadas en los intestinos favorecían la liberación de insulina tras la ingesta. Los receptores del polipéptido similar al glucagón imitan la acción del GLP – 1 del cuerpo, pero duran aproximadamente 10 horas, por ejemplo, tenemos a la Exenatida ⁽⁶³⁾.

Inhibidores de la dipéptidil peptidasa 4 (dpp-4)

Aumenta el nivel basal y prandial del GLP-1, reducen la glucosa basal y prandial, hace que mejore la función beta y alfa pancreática en la diabetes tipo 2, aumenta la sensibilidad de la insulina: Sitagliptina ⁽⁶⁴⁾.

Análogo de Amilina

También llamado polipéptido amiloide del islote. Se encuentra junto con la insulina en las células beta pancreática y sus receptores pertenecen a la familia de la calcitonina y adrenomodulina. La liberación se da por la ingesta de alimentos, glucagón, GLP – 1 y agonistas colinérgicos: Por ejemplo, la Pramlintida ⁽⁶⁵⁾.

Secuestradores de ácidos biliares

Reduce el colesterol malo. Hace que se evite la absorción del ácido biliar del estómago a la sangre. Esto hace que disminuya el colesterol y el nivel de azúcar en la sangre: Por ejemplo, el Clorhidrato de colesevelam ⁽⁶⁶⁾.

5. HIPERGLUCEMIA EXPERIMENTAL

5.1. ESTREPTOZOTOCINA (STZ)

En la figura N° 10 se observa la estructura de la estreptozotocina el cual es el N – (metil-nitrosocarbamoil) – α – D- glucosamida, tiene una porción de nitrosurea que esta entre un grupo de glucosamida y un grupo metilo. Su presentación es en polvo cristalino, se disuelve en alcohol, agua y cloruro de sodio ⁽⁶⁸⁾ figura N° 10.

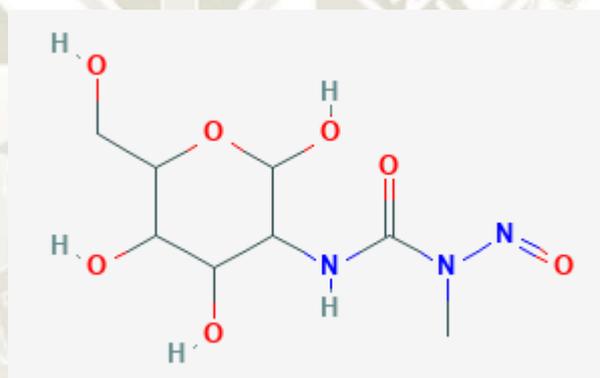


Figura N° 10. Estructura química de estreptozotocina

Fuente: PubChem, 2018 ⁽⁶⁹⁾

El mecanismo de acción se ve relacionado con el grupo N – nitrosurea y cuando se descompone químicamente actúa como un agente alquilante o donante de óxido nítrico, entonces se puede ver que el óxido nítrico aumenta en las células beta pancreáticas por la acción de la STZ ⁽⁷⁰⁾.



CAPITULO II

MATERIALES Y METODOS

1. LUGAR DE LA INVESTIGACION

El estudio se realizó en el Bioterio de la Universidad Católica de Santa María; la indagación cromatografía y obtención de los extractos de las hojas de *Ficus carica* (higo) y *Morinda citrifolia* (noni) en los laboratorios de la Universidad Católica de Santa María en el área de Farmacognosia y Farmacotécnia entre los meses de Mayo – Octubre del 2019.

2. MATERIALES

2.1. MATERIAL VEGETAL

Consistente en Hojas de *Ficus carica* “Higo”, procedente de Uchumayo, provincia de Arequipa, Departamento de Arequipa – Perú y Hojas de *Morinda citrifolia* “Noni”, procedentes de Yurimaguas, Provincia del Alto Amazonas, Departamento de Loreto, Loreto – Perú.

2.2. MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas hembras Wistar las cuales tenían un peso entre 230-280 gramos, de las camadas aproximadamente 4 meses de edad, procedentes del Bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

El material biológico fue sometido a una adaptación con respecto a las condiciones ambientales (temperatura, humedad y luz). Su alimentación fue a base de maíz trigo, cebada y agua en proporciones iguales para que puedan alimentarse a voluntad propia durante una semana antes de comenzar la parte experimental, los grupos fueron divididos en 6.

2.3. MATERIAL DE LABORATORIO

2.4. Equipos

- Glucómetro Accu – Check Performa.
- Tiras reactivas Accu – Check Performa.
- Equipo de extracción Soxhlet.
- Equipo Rotavapor.
- Balanza para pesar ratas.
- Cocina eléctrica.
- Lámpara de luz Uv.

2.4.1. Instrumentos

- Probetas de 10 ml y 100 ml
- Vasos Beaker de 50 ml y 200 ml
- Mortero de Porcelana
- Espátula
- Tubos de ensayo
- Gradilla
- Soporte universal
- Pinzas
- Mechero
- Pizetas
- Cuba
- Pipeta de 1 ml, 5 ml y 10 ml
- Propipeta
- Placa de Sílica gel

2.5. TRATAMIENTOS Y FARMACOS

- Metformina 850 mg (Laboratorio MEDIFARMA)
- Extracto de hojas de *Ficus carica*
- Extracto de hojas de *Morinda citrifolia*
- Agua Destilada

2.6. REACTIVOS

- Agua destilada
- Alcohol 96 ° QP.
- Acetato de etilo QP.
- Acetona QP.
- Ácido acético QP.
- Reactivo de vainillina - Ácido sulfúrico
- Reactivo de Lieberman
- Tricloruro de Aluminio 1 %
- Cloroformo QP.
- Hexano QP.
- Tolueno QP.

- Reactivo de Dragendorff
- Estreptozotocina MERCK

2.7. MATERIAL ANEXO

- Jeringa de 1 ml, 3 ml y 5 ml
- Sonda orogástrica
- Frascos ámbar
- Jaulas metálicas
- Guantes Quirúrgicos
- Papel filtros
- Algodón
- Barbijos

3. METODOS

3.1. TRATAMIENTO DE LA UNIDAD VEGETAL

3.1.1. SELECCION Y RECOLECCION

La recolección de las hojas de *Ficus carica* “Higo”, se realizó en Uchumayo, distrito de Arequipa, donde crece en abundancia de manera silvestre. Las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni”, se trajeron desde Yurimaguas – Loreto, ambas especies vegetales fueron recogidas en su hábitat en horas de la mañana de forma manual, se recolecto aproximadamente 5 kg de hojas de *Ficus carica* “Higo” y 5 kg de *Morinda citrifolia* “Noni” como se aprecia en la figura N^a 11.



Figura N^a 11. Cultivos de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni”

Fuente: Elaboración Propia

En la recolección se tomó en cuenta el buen estado de las hojas, seleccionando las hojas más verdes que no estén maltratadas o picadas por los insectos y se eliminaron las hojas que estaban en mal estado, luego se procedió a cortar la base de las hojas cuidadosamente para no maltratarlas, después de recogerlas se colocó las hojas en papel Kraff con el fin de evitar el maltrato o posible contaminación al momento de su traslado.

3.1.2. PREPARACION

Para comprobar que las muestras vegetales sean correctas, se llevó un ejemplar de cada especie vegetal al Herbario de la Facultad de Ciencias Biológicas del Departamento de Biología, *Herbarium Arequipense* (HUSA) para su adecuada tipificación y clasificación taxonómica de la muestra de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni”. Ver ANEXO N° 1 y 2.

Posteriormente las hojas de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni” recolectadas y seleccionadas se llevaron al laboratorio de Farmacognosia de la Universidad Católica de Santa María para un cuidadoso y adecuado tratamiento y su posterior uso. Seguidamente se procedió a lavar las hojas varias veces con agua destilada con el fin de eliminar sustancias extrañas, finalmente se las colocó en papel kraft para su secado como se muestra en la figura N° 12.



Figura N° 12. Secado de las hojas de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*

Fuente: Elaboración Propia

El secado de las hojas de *Ficus carica* “Higo” fue a temperatura ambiente $\pm 18^{\circ}\text{C}$, durante 7 días y de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” fue a temperatura ambiente $\pm 18^{\circ}\text{C}$, durante 15 días para obtener un secado completo como se muestra en la figura N° 13.



Figura N^o 13. Secado y Pulverizado de las hojas de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*.

Fuente: Elaboración Propia

Después del procedimiento de secado se pulverizó en un mortero las hojas hasta un tamaño considerable, el producto se pesó en una balanza analítica y se almacenó en una bolsa hermética envuelta con papel kraft para evitar la alteración de los principios activos por la luz y contacto con el polvo, hasta el momento de la extracción.

3.2. METODO DE OBTENCION DE LOS EXTRACTOS

3.2.1. EXTRACCION POR SOXHLET

3.2.1.1. FUNDAMENTO

Es el lavado sucesivo y por agotamiento de una mezcla sólida con un determinado solvente (etanol). Este solvente va extrayendo de la muestra los compuestos más solubles. Es una extracción sólida – líquido. Sigue cuatro pasos fundamentales ^(71, 72, 73). Colocar el solvente en un balón; la ebullición del solvente se evapora hasta llegar a un condensador de reflujo; lo condensado cae al recipiente que contiene el cartucho con la muestra en su interior; el solvente debe cubrir todo el cartucho hasta llegar a reflujo que regresa al balón; se repite el proceso hasta agotamiento. Como se observa en la figura N^o 14 ^(71, 72, 73).

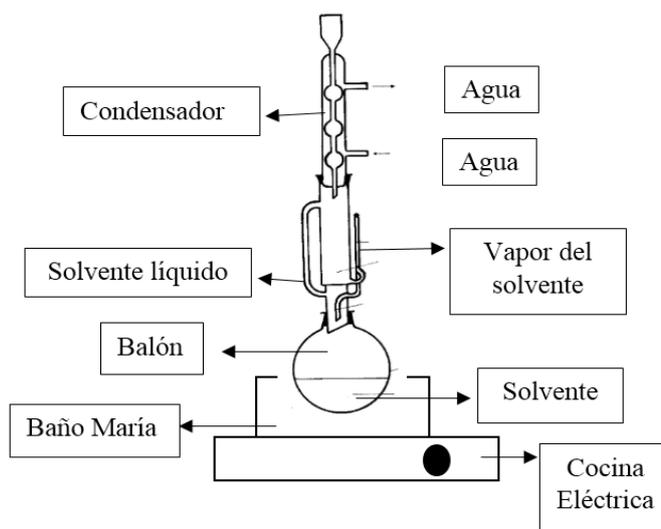


Figura N^o 14. Equipo de Extracción por Soxhlet

Fuente: Hernández, B., 2013 ⁽⁷¹⁾.

Las ventajas de este método son que: es simple que tiene la capacidad de recuperación, no se filtra, hay un mínimo proceso oxidativo, el solvente se orgánico se evapora quedando solamente la muestra, la muestra está en contacto constante con el disolvente. Haciendo que de esta manera se mejore la extracción ^(71, 73).

Algunas desventajas pueden ser: Se necesita mucho solvente, no aplicable a muestras termolábiles, necesita una evaporación ⁽⁷³⁾.

3.2.1.1.1. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS EXTRACTOS

Se formó cartuchos de papel filtro los cuales contenían 5 gramos ya sea de las hojas de *Ficus carica* “Higo” y 5 gramos de *Morinda citrifolia* “Noni” anteriormente pulverizada, de manera que el cartucho se colocó en el tubo Soxhlet por lo que luego se añadió en el balón 200 ml de etanol 96°, finalmente se armó el equipo de Soxhlet sobre baño maría teniendo las medidas de seguridad como: un soporte universal firme, las pinzas bien sujetadas al equipo, el condensador correctamente conectado a una pileta de agua fría, verificando la entrada y salida de agua.

Por otra parte, cuando el equipo se llevó a baño maría se controló su temperatura. Al poner en marcha el sistema el solvente en estado gaseoso ascendió por el tubo lateral hasta llegar al refrigerante donde se condensó y regresó hasta ponerse en contacto con la muestra contenida en el cartucho de papel filtro, repitiendo el proceso hasta el punto más alto del sifón, donde el solvente extrajo las sustancias activas del *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni”, para regresarlo al balón y se cumpla un primer ciclo, este proceso fue continuo y se realizó 20 ciclos hasta agotamiento de la muestra, donde se finalizó la extracción. Como se observa en la figura N° 15.

Finalmente, el extracto que se obtuvo se colocó en un frasco ámbar herméticamente cerrado para evitar la alteración de los principios activos con la luz, dicho frasco previamente pesado y tarado.



Figura N° 15. Extracción mediante Soxhlet de las hojas de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*

Fuente: Elaboración Propia

3.3. RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS

3.3.1. PROCEDIMIENTO PARA CONOCER EL RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS

Los extractos de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni” obtenidos se colocaron en un balón previamente pesado, seguidamente se llevó al rota vapor hasta eliminar la mayor cantidad de solvente. Culminado el procedimiento se pesó nuevamente el balón con el extracto, y por diferencia de pesos se obtuvo el peso

de los extractos de ambas especies, para realizar el cálculo correspondiente al rendimiento del extracto.

$$\% \text{ rendimiento} = \frac{\text{Peso del extracto concentrado}}{\text{Peso de la muestra}} \times 100$$

3.4. PRUEBA PILOTO PARA EVALUAR EFECTO HIPOGLUCEMIANTE

3.4.1. EFECTO HIPOGLUCEMIANTE

La prueba piloto se desarrolló durante 30 días evaluando 8 grupos de experimentación de los cuales 7 de ellos se les administró STZ a una dosis de 40 mg/kg para inducir la diabetes experimental. Los grupos son:

- Primer grupo; se consideró el blanco, al cual no se administró STZ y recibió como tratamiento agua destilada para así monitorear y comparar los niveles de glucosa con los demás grupos.
- Segundo grupo; se le consideró el placebo, al que se le administró STZ 40 mg/kg y recibió como tratamiento agua destilada para poder comparar los niveles de glucosa con los demás grupos.
- Tercer grupo; se le administró STZ 40 mg/kg y recibió como tratamiento extracto de noni 500 mg/kg.
- Cuarto grupo; se le administró STZ 40 mg/kg y recibió como tratamiento extracto de noni 1000 mg/kg como dosis tóxica.
- Quinto grupo; se le administró STZ 40 mg/kg y recibió como tratamiento extracto de higo 500 mg/kg.
- Sexto grupo; se le administró STZ 40 mg/Kg y recibió como tratamiento extracto de higo 1000 mg/kg como dosis tóxica.
- Séptimo grupo; se administró STZ 40 mg/kg y se recibió como tratamiento el sinergismo de los extractos de las hojas de higo y las hojas de noni a una dosis de 500 mg/kg del extracto de las hojas de higo y 500 mg/kg del extracto de las hojas de noni.
- Octavo grupo; se administró STZ 40 mg/kg y se recibió como tratamiento metformina 350 mg/kg para así comparar con los grupos de los extractos de hojas de higo y los extractos de las hojas de noni.

Al tercer día, una vez que comenzó la prueba piloto, la rata del segundo grupo denominado “placebo” falleció porque no recibió ningún tipo de tratamiento, solo recibió agua destilada, por lo cual presento síntomas de poliuria y polidipsia.

En el séptimo día falleció la rata del sexto grupo, la cual recibió como tratamiento extracto de higo 1000 mg/kg, se repuso con otra rata a la cual se le administró STZ a una dosis 40 mg/ kg, y una dosis de extracto de higo a 750 mg/kg, por lo que respondió favorablemente.

En el décimo día falleció la rata del cuarto grupo que recibía como tratamiento de noni 1000 mg/kg, se repuso con otra rata a la cual se le administró STZ de 40 mg/kg, y recibió de 750 mg/ kg de extracto de noni por lo que respondió favorablemente.

Al decimotercer día falleció la rata del séptimo grupo que recibió el sinergismo de 500 mg/kg, se repuso con otra rata a la cual se le administró STZ a 40 mg/kg, pero recibió un sinergismo de 250 mg/kg, respondiendo favorablemente.

3.5. ANALISIS FITOQUIMICO

Para identificar la composición química de las especies vegetales y conocer sus constituyentes biológicamente activos pueden seguirse metodologías que van desde un análisis fitoquímico preliminar hasta estudios químicos sistemáticos bioguiados, este último, requiere una inversión considerable de tiempo y recursos. El objetivo de un estudio fitoquímico preliminar es determinar la presencia o ausencia de los principales grupos de metabolitos en las especies vegetales, a saber: alcaloides, flavonoides, cumarinas ⁽⁷⁴⁾.

3.5.1. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

El análisis preliminar se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina, que es un método químico donde el eluyente asciende por capilaridad por medio de la fase estacionaria y va a separar los componentes por migración diferencial, donde se quedan retenidos selectiva y temporalmente. El grado de elución de las sustancias depende tanto de su propia polaridad como de la polaridad del eluyente utilizado ⁽⁷⁵⁾.

3.5.1.1. PROCESO CROMATOGRÁFICO

Una vez terminado los sembrados necesarios, se esperó aproximadamente 5 minutos para que seque, se colocó cuidadosamente a la cuba cromatográfica que contiene la fase móvil adecuada para cada compuesto.

Se esperó el tiempo necesario para que la fase móvil ascienda a través de la placa hasta la línea superior, finalmente se retiró la placa y se dejó secar.

Seguidamente se pasó a observar las bandas de diferentes colores a la cámara de luz UV, luego se aplicó un revelador para identificar la molécula y determinar su R_f. Como se observa en la figura N^o 16.

El mismo procedimiento se realizó para los terpenos, alcaloides, flavonoides y cumarinas, cada uno con sus respectivas fases móviles como se mencionará en el acápite de resultados.

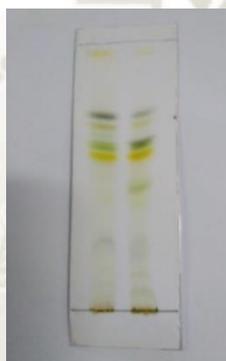


Figura N^o 16. Procedimiento de secado de la placa de sílica gel

Fuente: Elaboración Propia

3.6. METODOS BIOLÓGICOS

3.6.1. PROCESO DE ADAPTACIÓN Y ALIMENTACION DE LOS ANIMALES

Las ratas de experimentación fueron sometidas a un proceso de estandarización de 7 días antes comenzar la experimentación, se tomó en cuenta los factores ambientales, su alimentación la cual consistió en cebada, trigo, maíz y agua. Después se procedió a la formación de los grupos experimentales distribuidos aleatoriamente y marcados a la vez con fucsina en diferentes partes de su cuerpo y se acondicionó en diferentes jaulas como se observa a continuación en la figura N^o 17.

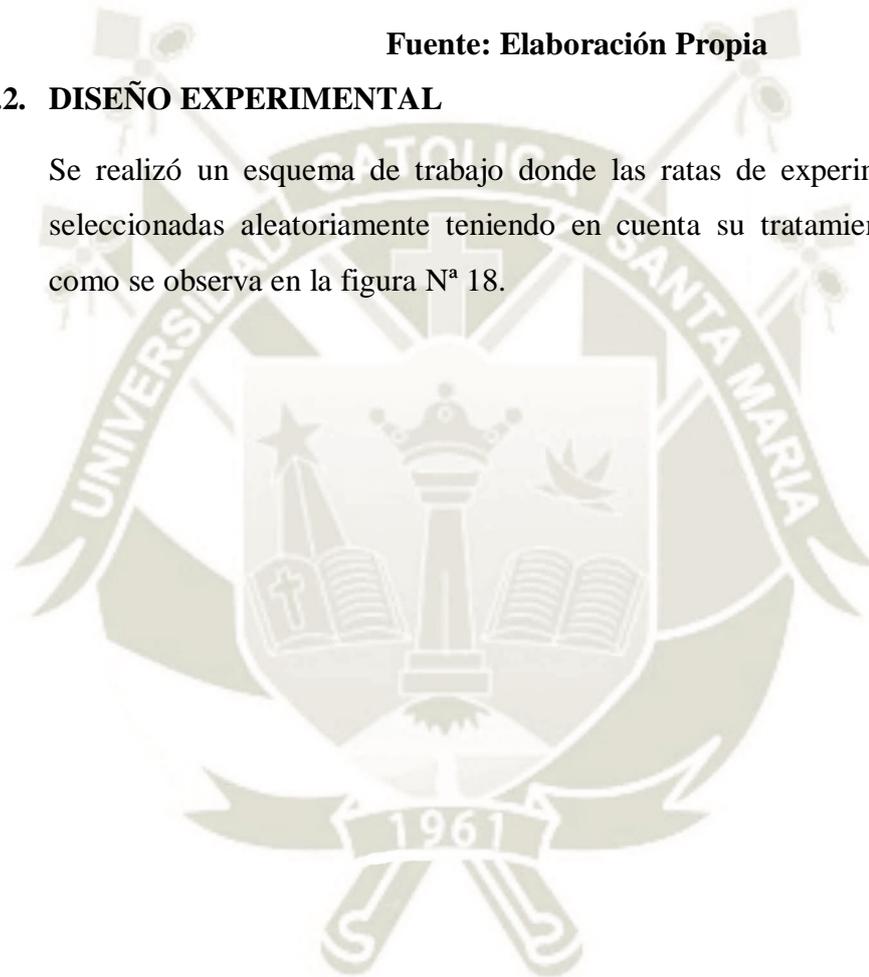


Figura N^o 17. Procedimiento de acondicionamiento de las ratas

Fuente: Elaboración Propia

3.6.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó un esquema de trabajo donde las ratas de experimentación fueron seleccionadas aleatoriamente teniendo en cuenta su tratamiento y evaluación como se observa en la figura N^o 18.



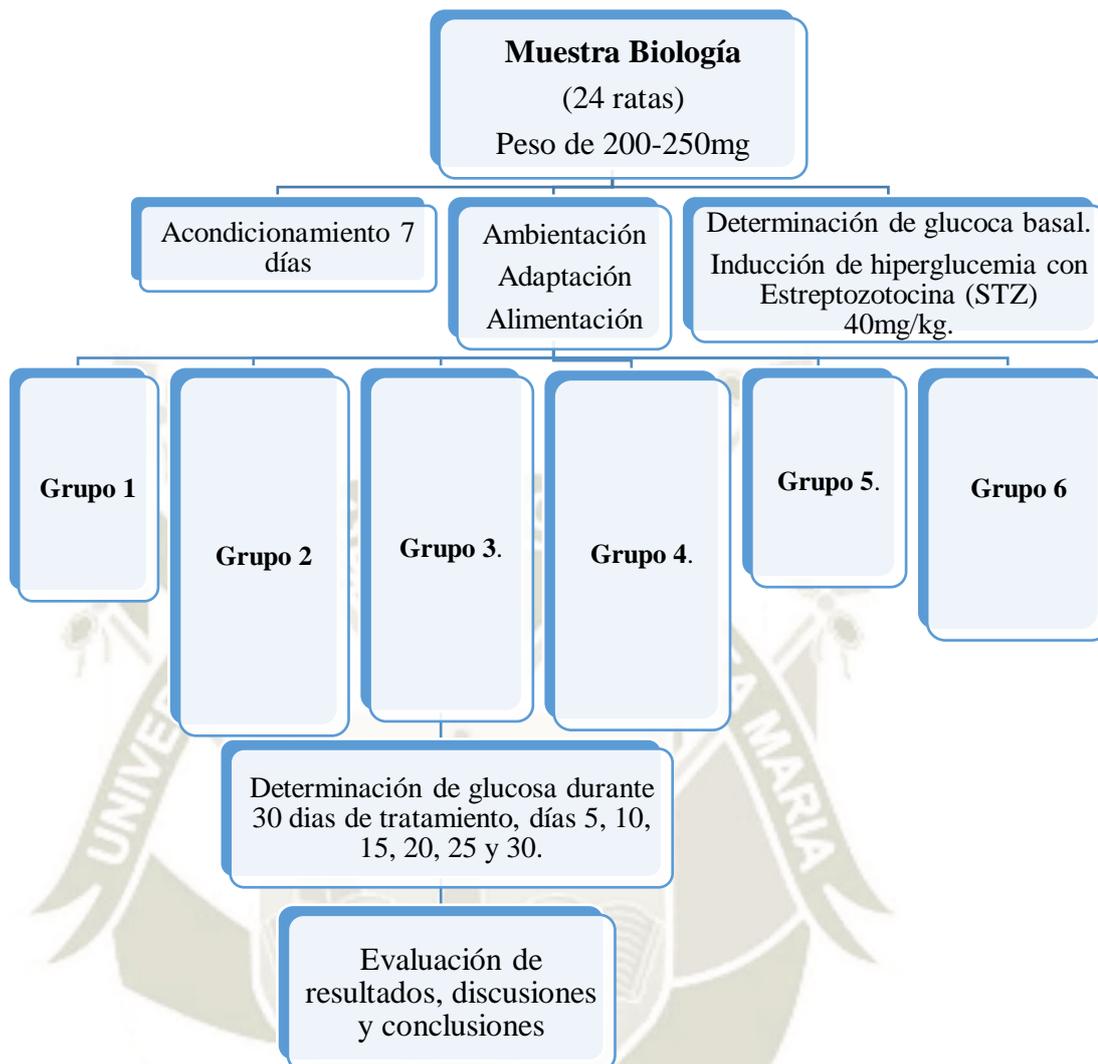


Figura N^a 18. Esquema de diseño experimental

Fuente: Elaboración Propia

3.6.3. INDUCCION EXPERIMENTAL DE LA HIPERGLUCEMIA POR ESTREPTOZOTOCINA

La hiperglucemia experimental en los animales de experimentación fue inducida mediante la inyección intraperitoneal de STZ de 40 mg/kg. La STZ se diluyó inmediatamente antes de su uso en suero fisiológico al 0.9 %. El cálculo se realizó como se observa en el ANEXO N^a 3.

1.1.1. PREPARACION Y DOSIFICACION DE TRATAMIENTO

Después de conseguir el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni”, se procedió a pesar el extracto, considerando la presencia de agua ya que se trabajó con un extracto blando de hojas de ambas especies.

Se pesó a cada animal de experimentación para poder hallar la dosis que le corresponde a cada uno, como se observa en el ANEXO N^o 4. Luego se administró por vía oral a través de una sonda orogástrica como se ve en la siguiente figura N^o 19.



Figura N^o 19. Administración del tratamiento de *Ficus carica*

Fuente: Elaboración Propia

Para que los animales de experimentación reciban el tratamiento de Metformina se trituró la tableta, se pesó y se disolvió en agua destilada. Los cálculos se observan en el ANEXO N^o 5.

La administración del tratamiento placebo para los animales de experimentación constó de agua destilada administrando 2 ml a cada animal de experimentación del grupo de STZ.

Se pesó a cada animal de experimentación para poder hallar la dosis que le corresponde a cada uno, luego se administró por vía oral a través de una sonda orogástrica.

3.6.4. OBTENCION DE LA MUESTRA DE SANGRE

La muestra de sangre se recolectó por punción en el ápice de la cola, hasta obtener una gota de sangre, que al contacto con el extremo libre de la tira reactiva del

glucómetro nos da los valores de glucosa expresados en mg/ dl, como se observa en la figura N° 20.



Figura N° 20. Obtención de la muestra de sangre

Fuente: Elaboración Propia

3.6.5. MEDICION DE LA GLUCEMIA

En primer lugar, se realizó la higiene de las manos, se colocó guantes estériles para evitar la contaminación, luego se preparó el equipo de corte, se fijó la tira reactiva y el equipo emitió una señal visual para efectuar el corte en el extremo de la cola de la rata y así ponerla en contacto con la tira reactiva hasta que el resultado de la medición apareció en la pantalla.

Seguidamente se midió los niveles de glucosa en los animales de experimentación con un glucómetro digital AccuChek Performa y tiras reactivas Accu-Chek Performa, que sirve para controlar la diabetes de manera rápida y sencilla

Las muestras de sangre de los animales de experimentación se tomaron por la mañana, durante los días 5, 10, 15, 20, 25 y 30 de tratamiento visualizando en la pantalla del equipo el valor de la glucosa, teniendo en cuenta que el valor normal de glucosa en sangre es 80 - 110 mg/ dl.

El equipo usado es un aparato electroquímico que, al tener contacto con la sangre, ocasiona una corriente eléctrica de baja intensidad que se expresa en unidad de mg/dl .

4. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recolectados se ordenaron en una matriz de sistematización, para poder ser procesados mediante un software. Para lo que se usó las siguientes pruebas estadísticas:

1.1.2. ANALISIS DE VARIANZA (ANOVA)

Se comparó los niveles de glucosa por medio de la prueba estadística ANOVA.

Esta técnica se usa para evaluar si existe o no diferencia estadística significativa.

Por lo que se debe considerar un nivel de confianza del 95 % (77, 89, 90, 91).

1.1.3. PRUEBA TUKEY

Discrimina las posibles comparaciones del tratamiento entre las medias de los distintos grupos. La prueba Tukey evalúa la hipótesis y determina el tratamiento más adecuado en los niveles de glucosa y debe tener un nivel de significancia (77, 91, 92).





CAPITULO III
RESULTADOS Y DISCUSION

1. RECOLECCION E IDENTIFICACION

Como se ha mencionado en el acápite anterior, las muestras vegetales fueron recolectadas en el mes de noviembre en el distrito de Uchumayo del Departamento de Arequipa en el caso del *Ficus carica* “Higo” y en Yurimaguas, provincia de Alto Amazonas, departamento de Loreto en el caso de *Morinda citrifolia* “Noni”. Por lo tanto, se escogieron ejemplares de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni” para su respectiva identificación en la Universidad Nacional de San Agustín en la Facultad de Ciencias Biológicas, en el departamento académico de biología “Herbarium Arequipense (HUSA)”. El cual esta adjunto en el ANEXO N^o 1 y ANEXO N^o 2.

2. OBTENCION DE EXTRACTOS BLANDOS DE *Ficus carica* “Higo” Y *Morinda citrifolia* “Noni”

La elaboración de los extractos se realizó con el equipo de Soxhlet, hasta agotamiento de la muestra. Se utilizó como solvente etanol y los ciclos dados fueron de 15 a 20. El extracto blando obtenido de las hojas de *Ficus carica* “Higo” y de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni”, tienen una consistencia semisólida, como se ve en la figura N^o 21.

2.1. CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS DE *Ficus carica* “Higo” Y *Morinda citrifolia* “Noni”

Las características organolépticas de las especies vegetales analizadas fueron, el color, el olor, el aspecto y la consistencia. Estos cuatro parámetros dan cada especie sus particularidades específicas.

Se debe considerar las variaciones de cultivo, crecimiento y cosecha de las plantas de *Ficus carica* “Higo” y de *Morinda citrifolia* “Noni”, también se debe considerar las técnicas al momento de procesar las hojas y observar que aspectos pueden obstaculizar en la efectividad del tratamiento hipoglucemiante ^(15, 22).

En la tabla N^o 3, se muestran las características organolépticas de los extractos etanólicos de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “noni”.

Tabla N° 3. Características organolépticas de los extractos obtenidos

Características Organolépticas	EXTRACTOS ETANOLICOS	
	<i>Ficus carica</i> “Higo”	<i>Morinda citrifolia</i> “Noni”
Color	Verde Oscuro	Verde oscuro
Olor	Dulce	Sui géneris
Aspecto	Pastoso y pegajoso	Pastoso
Consistencia	Blanda	Blanda

Fuente: Elaboración propia



Figura N° 21. Extracto blando de las hojas de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*

Fuente: Elaboración Propia

Se realizó la evaluación de las características organolépticas de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni”, ambos extractos presentan el mismo color y consistencia sin embargo en el olor varia el higo presenta un olor dulce y el noni presenta un olor sui géneris, en el aspecto el higo es pastoso y pegajoso mientras el noni es pastoso y en la consistencia ambos son blandas.

Es necesario aclarar que las extracciones se realizaron a partir de las hojas de ambas especies vegetales, por lo general la bibliografía consultada y los estudios hacen referencia las características organolépticas del fruto mas no de los extractos de las hojas, estos sin embargo como lo menciona Olga Lock en los extractos etanólicos y acuoso, pueden variar según la identificación de flavonoides de las hojas y en los liofilizados, así también según Ruiz y Cols. el color final puede ser debido a factores determinantes en la concentración de fitoconstituyentes de la plantas como: la época, el suelo, la edad, el clima, etc. ^(79, 80)

3. RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS BLANDOS

Se calculó el % RE de los extractos blandos de las hojas de *Ficus carica* “Higo” y de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” en ANEXO N° 6.

Tabla N° 4. Promedio de los rendimientos de los extractos de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*.

Extractos blandos	Peso promedio (g)	% de rendimiento
<i>Ficus carica</i> “Higo”	5.0000	33.20
<i>Morinda citrifolia</i> “Noni”	5.0002	40.64

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N° 4 se puede ver el peso promedio proveniente de las extracciones etanólicas de *Ficus carica* “Higo” y *Morinda citrifolia* “Noni” bajo las mismas condiciones experimentales. Se observa que el mejor rendimiento es del extracto etanólico de *Morinda citrifolia* “Noni”.

La elaboración de los extractos se realizó por el método de Soxhlet, hasta agotamiento de la muestra, donde se observa que el extracto etanólico con mayor rendimiento es el extracto etanólico de *Morinda citrifolia* “Noni” sobre el extracto etanólico de *Ficus carica* “Higo”, esto se debe a que la mayor cantidad de metabolitos secundarios presentes en las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” han sido mucho más fácil de ser extraídos que los metabolitos de las hojas *Ficus carica* “Higo”.

4. ANALISIS FITOQUIMICO

A. IDENTIFICACION DE GRUPOS DE METABOLITOS SECUNDARIOS POR CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA (CCF)

Se ejecutó la identificación cromatográfica de los conjuntos de metabolitos secundarios de los extractos etanólicos obtenidos de las hojas de *Ficus carica* “Higo” y de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni”, en el cual se pudo diferenciar con ayuda de la fase móvil adecuada para cada grupo de metabolito secundario y también se calculó el R_f para cada banda.

Se desarrolló una corrida general para cada planta donde se diferenció múltiples bandas de diferentes distancias recorridas, consecutivamente se utilizó fases móviles

apropiadas y se procedió a la identificación de flavonoides, terpenos, alcaloides y cumarinas.

i. CORRIDA GENERAL

Para el desarrollo de esta corrida se utilizó n-hexano: acetona como fase móvil 6:4 en donde se observó bandas a simple vista y también al ser expuestas a la luz UV a 365 nm. En el cromatofolio de identificación general del extracto etanólico se pudo ver a la vista bandas de color amarillo, naranja, gris, azul, morado, las cuales presentan un Rf para el noni de 0.05, 0.12, 0.57, 0.61, 0.66, 0.74 y los Rf para el higo de 0.05, 0.07, 0.49, 0.59, 0.61, 0.69, 0.74. Aquí también se observó que los Rf iguales tanto del higo como del noni fueron: 0.74, 0.61, 0.05. Estos datos se pueden diferenciar en la figura N^o 22.

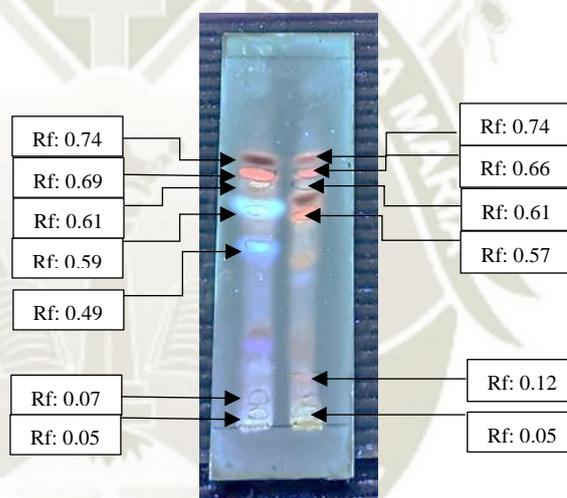


Figura N^o 22. Cromatofolio del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* “higo” y *Morinda citrifolia* “noni”

Fuente: Elaboración Propia

Los colores que se muestran en la corrida general nos identifica la presencia de metabólicos como terpenos, alcaloides, flavonoides y cumarinas. Los posibles resultados que se encontraron e incluso los que tienen los mismos Rf nos indican que tienen metabolitos secundario igual o parecidos, para poder estar seguro de que metabolito se trata es necesario la aplicación de reveladores específico para saber de qué metabolito se encontró en la corrida general, ya que los solventes de la fase móvil pueden varia en diferentes proporciones.

ii. IDENTIFICACION DE TERPENOS

La fase móvil empleada fue tolueno: acetato de etilo (9.5: 0.5), las bandas que se observó a simple vista son rojo, naranja, verde y purpura.

Se usó como revelador Rx de Lieberman, que intensificó las bandas para hallar el Rf del cromatofolio. Los Rf de las hojas de *Ficus carica* “Higo” son: 0.05, 0.08, 0.36, 0.43, 0.78 y los Rf de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” son: 0.17, 0.43. Además, se observó que el Rf igual tanto del Higo como del Noni fue: 0.43. Estos datos se pueden diferenciar en la figura N^a 23.

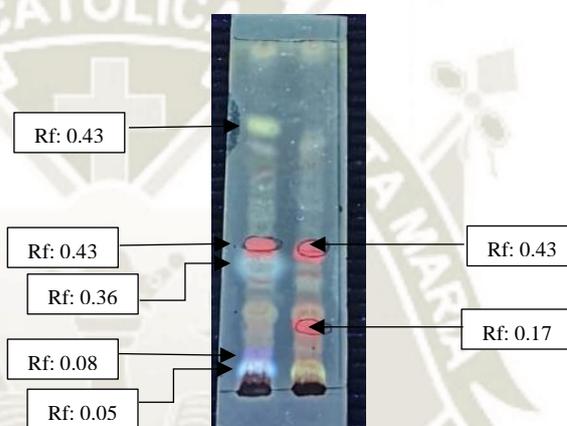


Figura N^a 23. Cromatofolio de terpenos del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* “higo” y *Morinda citrifolia* “noni”

Fuente: Elaboración Propia

Se puede observar en la placa de terpenos los colores que se muestran en el higo son (purpura, verde claro, rojizo – naranja) y el noni se muestran los colores (rojizo – naranja). Se puede observar en la corrida tanto como el higo y el noni presentan a la misma altura un Rf 0.43 con color similar rojizo – naranja que nos indica un metabolito secundario que puede ser similar o parecido, porque se modificó en relación a las proporciones de la fase móvil y el Rf sea de otro posible metabolito secundario (terpeno) al igual de los demás colores que se encuentra en la placa.

iii. IDENTIFICACION DE ALCALOIDES

A fase móvil empleada fue cloroformo: etanol (6: 4), las bandas que se observó a simple vista son naranjas. Se usó como revelador Rx de Dragendorff, que intensificó las bandas para hallar el Rf de cromatofolio. El Rf de las hojas de *Ficus carica* “Higo” es 0.3 y el Rf de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” es 0.3. Estos datos se pueden diferenciar en la figura N^a 24.

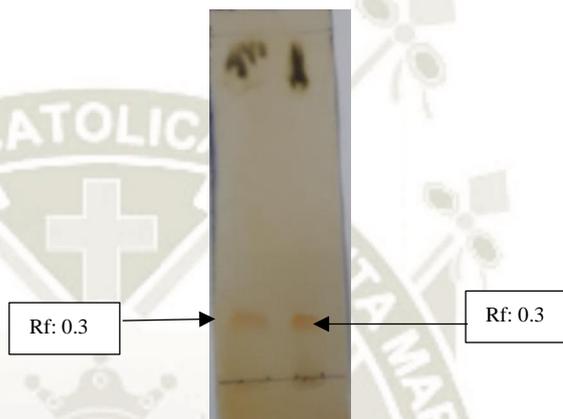


Figura N^a 24. Cromatofolio de alcaloides del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* “higo” y *Morinda citrifolia* “noni”

Fuente: Elaboración Propia

Se puede observar en la placa de alcaloides los colores que se muestran ambos como el higo y el noni es de color (naranja). También se puede observar tanto como el higo y el noni presentan a la misma altura con un Rf 0.03 con similar color naranja que nos puede indicar que sea similar o parecido al alcaloide de la xeronina, porque se modificó en relación de los reactivos de la fase móvil y sus proporciones, los Rf de ambos pueden ser de otro posible alcaloide.

iv. IDENTIFICACION DE FLAVONOIDES

La fase móvil empleada fue cloroformo: acetato de etilo (4: 6), las bandas que se observó a simple vista son naranja, amarillo, rojo y verde. Se usó como revelador Rx de tricloruro de aluminio, que intensificó las bandas para hallar el Rf de cromatofolio. Los Rf de las hojas de *Ficus carica* “Higo” son: 0.05, 0.21, 0.88, 0.92, 0.95 y los Rf de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” son: 0.05, 0.74, 0.77, 0.85, 0.88, 0.92, 0.95. Además, se observó que los Rf iguales tanto del Higo como

del Noni fueron: 0.05, 0.88, 0.92, 0.95. Estos datos se pueden diferenciar en la figura N° 25.

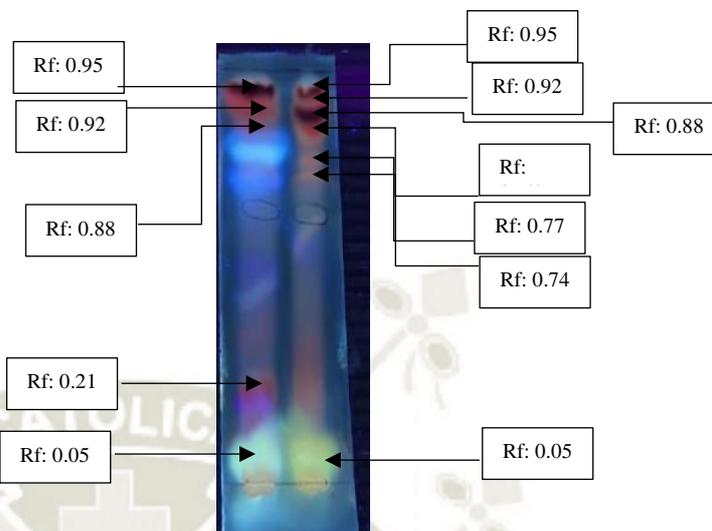


Figura N° 25. Cromatofolio de flavonoides del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* “higo” y *Morinda citrifolia* “noni”

Fuente: Elaboración Propia

Se puede observar en la placa de flavonoides los colores que se muestran en el higo son (celestes, rojizo – naranja y rojo) y el noni se muestran los colores (verde claro, rojizo – naranja y rojo). También se puede observar tanto como el higo y el noni presentan a la misma altura con un Rf (0.05, 0.88, 0.92, 0.95) con color similar rojizo – naranja y rojo que nos puede indicar que sean similares o parecidos. El Rf 0.92 pueda que sea similar o parecida al flavonoide de la quercetina, porque se modificó en relación a los reactivos de la fase móvil y sus proporciones.

v. IDENTIFICACION DE CUMARINAS

La fase móvil empleada fue cloroformo: ácido acético (9: 1), las bandas que se observó fue en la lámpara de UV son azul y amarillo. Los Rf de las hojas de *Ficus carica* “Higo” son: 0.13, 0.29, 0.43 y los Rf de las hojas de *Morinda citrifolia* “Noni” son: 0.13, 0.29. Así se observó que los Rf iguales tanto del higo como del noni fueron: 0.13 y 0.29, figura N° 26.

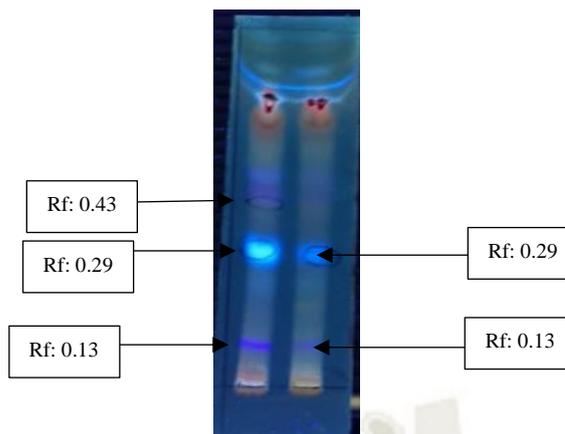


Figura N^o 26. Cromatofolio de cumarinas del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* “higo” y *Morinda citrifolia* “noni”

Fuente: Elaboración Propia

5. EVALUACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE

Como se ha mencionado anteriormente en la prueba piloto, se buscaba encontrar la dosis máxima tolerable para los animales de experimentación. En dicha prueba piloto se observó que a una dosis de 1000 mg/kg la rata no sobrevivía. Por lo que se decidió trabajar a una dosis de 500 mg/kg tanto para *Ficus carica* “Higo” como para la *Morinda citrifolia* “Noni” y el sinergismo con 250 mg/kg cada uno. Dichos valores obtenidos durante los 60 días se encuentran en los ANEXOS N^o 7 y ANEXO N^o 8. Seguidamente se realizaron los respectivos análisis estadísticos para conocer el efecto del tratamiento, para ello se tuvieron valores de glucemia basal en un rango de 98 – 120 mg/ dl con lo que se hizo el análisis ANOVA.

6. ANALISIS ESTADISTICO

6.1. RESULTADOS GLUCOSA BASAL

En la Tabla N^o 5, nos muestra la corrida de la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos de experimentación respecto a los niveles de glucosa Basal,

Tabla N° 5. ANOVA Glucosa basal

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	345,708	5	69,142	,988	,452
Dentro de grupos	1259,250	18	69,958		
Total	1604,958	23			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0.452 > p=0.05$; esto significa que no existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (Blanco, placebo, higo, noni, metformina y sinergismo) al inicio no deberían presentarse diferencias en los grupos.

Tabla N° 6. Comparaciones múltiples Glucosa Basal

	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
HSD Tukey	Blanco	Placebo	-6,250	5,914	,892	-25,05	12,55
	Placebo	Blanco	6,250	5,914	,892	-12,55	25,05
	Higo 500 mg	Blanco	-4,000	5,914	,982	-22,80	14,80
	Noni 500 mg	Blanco	,000	5,914	1,000	-18,80	18,80
	Metformina 350 mg	Blanco	5,250	5,914	,945	-13,55	24,05
	Sinergismo 250 mg/ 250 mg	Blanco	-2,750	5,914	,997	-21,55	16,05

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N° 6, observamos que todos los valores de significancia son mayores que 0.05; por lo que concluimos que no hay diferencias en los niveles de glucosa basal entre los grupos.

Por otro lado, se ha construido un diagrama de cajas donde se puede ver todas las distribuciones de las medias de los niveles de glucosa de los diferentes grupos.

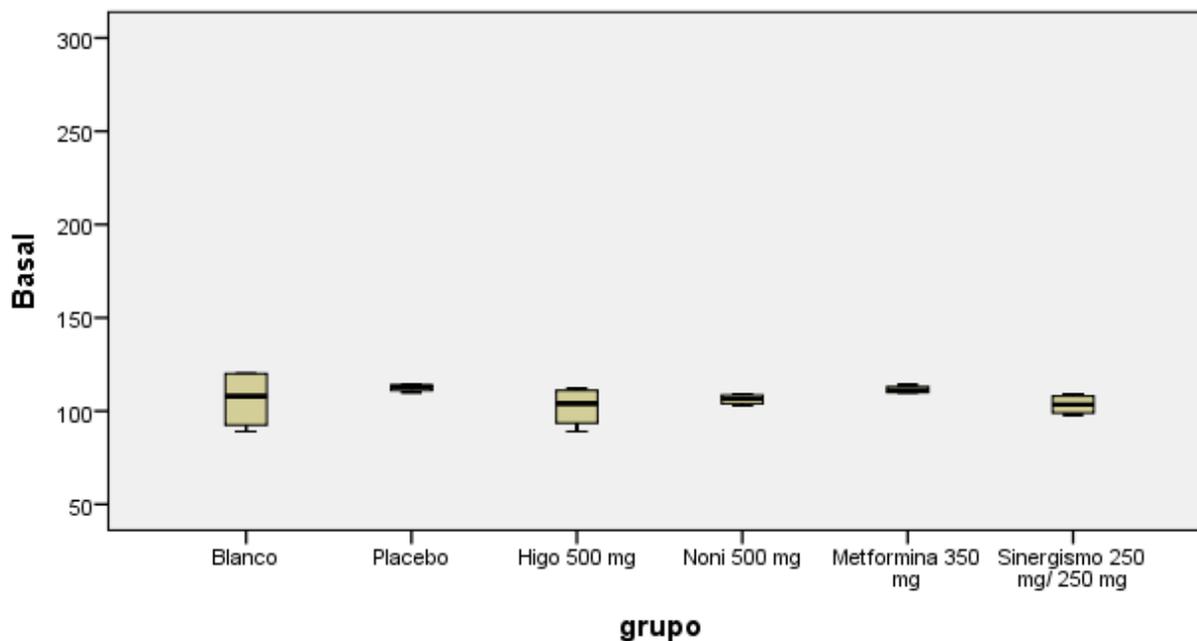


Figura N^a 27. Comparación de los niveles de glucosa basal según los tratamientos

Fuente: Elaboración Propia

En la figura N^a 27, Vemos que los promedios en los niveles de glucosa van desde 104 mg/dl hasta 112 mg/dl, siendo uniformes y homogéneos entre sí, no existiendo mucha diferencia, por lo que podemos asumir igualdad de medias.

Dado que, nos interesa saber la respuesta a la hiperglucemia inducida por STZ, en cada uno de los diferentes tratamientos (metformina, higo, noni y sinergismo), se han realizado las mediciones de los niveles de glucosa en el 1^o día (siendo este el valor obtenido después de la inducción), 5^o, 10^o, 15^o, 20^o, 25^o y 30^o día, lo que se analiza a continuación:

6.2. RESULTADOS GLUCOSA DIA 1

En la Tabla N^a 7, nos muestra la corrida de la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos de experimentación respecto a los niveles de glucosa 1^o día.

Tabla N° 7. ANOVA Glucosa Día 1

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	102394,208	5	20478,842	208,643	,000
Dentro de grupos	1766,750	18	98,153		
Total	104160,958	23			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0 < p = 0.05$; esto indica que ya existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, placebo, higo, noni, metformina y sinergismo).

Como se ha comprobado que existen diferencias entre los diferentes grupos, lo que nos interesa es conocer entre que grupos se vienen manifestando esas diferencias, para esto corremos la prueba de Tukey:

Tabla N° 8. Comparaciones múltiples glucosa Día 1

	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
HSD	Blanco	Placebo	-169,000*	7,005	,000	-191,26	-146,74
Tukey		Higo 500 mg	-176,000*	7,005	,000	-198,26	-153,74
		Noni 500 mg	-181,250*	7,005	,000	-203,51	-158,99
		Metformina 350 mg	-177,000*	7,005	,000	-199,26	-154,74
		Sinergismo 250 mg/ 250 mg	-171,500*	7,005	,000	-193,76	-149,24

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N° 8, observamos que entre los siguientes grupos blanco-placebo, blanco-higo, blanco-noni, blanco-metformina y blanco-sinergismo, ya se establecieron diferencias; es decir, son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Esto significa que la inducción de hiperglucemia por STZ se ha realizado con éxito y los niveles de glucosa se han incrementado en todos los grupos a diferencia del blanco que es un grupo que no recibe tratamiento.

Por otro lado, se ha corrido un diagrama de cajas en donde se hace notorias las variaciones en las medias de glucosa de los diferentes grupos

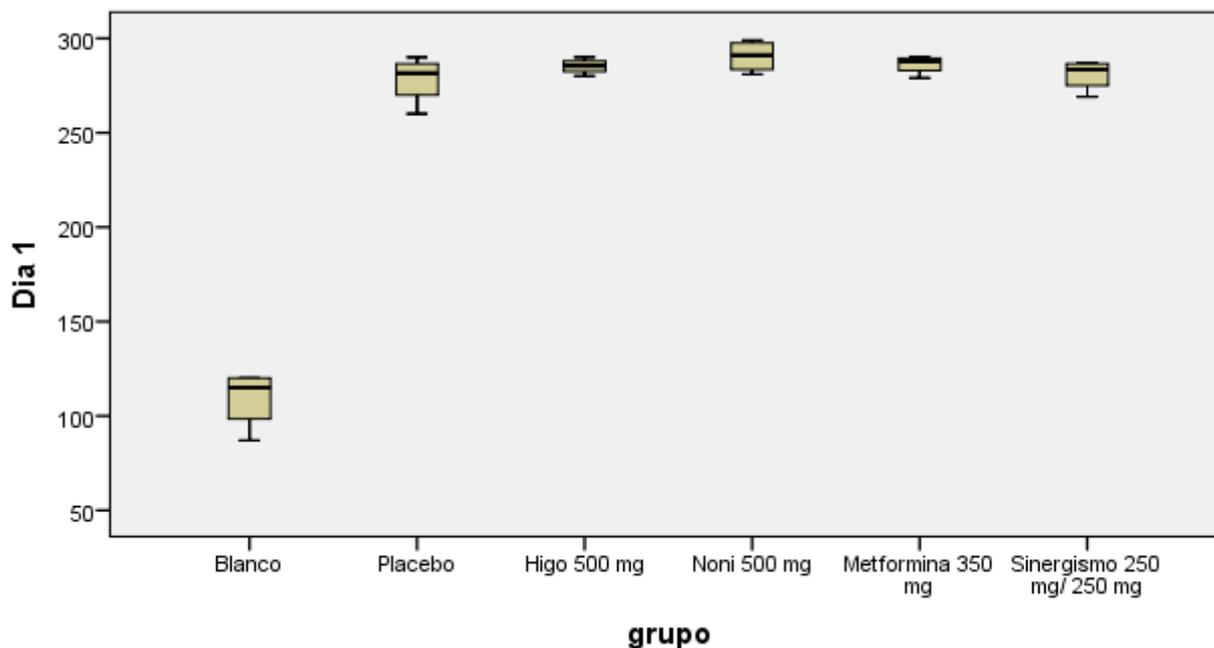


Figura N^o 28. Comparación de los niveles de glucosa día 1 según los tratamientos

Fuente: Elaboración Propia

En la figura N^o 28, se puede ver que los promedios de los niveles de glucosa en el 1^o día están más elevados en los grupos placebo, higo, noni, metformina y sinergismo (que van desde 250 mg/dl hasta 300 mg/dl) con respecto al grupo blanco; además se puede ver que el grupo noni muestra el nivel más elevado de glucosa con 290 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, el grupo blanco tiene una diferencia más pronunciada con respecto a los demás grupos del experimento en el 1^o día, se resalta que los demás grupos son más uniformes en sus niveles de glucosa entre sí.

Como se mencionó antes, luego de administrar STZ a las ratas se procedió a medir por dosaje los niveles de glucosa, en el día 1, 5, 10 y posteriores a la inducción de hiperglucemia en los diferentes grupos de investigación. Por medio de la medición de estos niveles se pudo establecer cuantitativamente la magnitud de la glucemia inducida, niveles entre 80 y 110 mg/dl se consideraron normales. Urzúa⁽⁸¹⁾ considera hiperglucemia en ratas cuando los niveles superan los 200 mg/dl. Por su parte Mejía⁽⁸²⁾ menciona que puede confirmarse diabetes inducida cuando los niveles de glucosa sanguínea en ayunas alcanzan o superan los 250 mg/dl al segundo día después de haber administrado STZ.

Ayala y López, observaron que los valores de glucosa registrados luego de la aplicación de 55 mg/kg de STZ junto a 225 mg/kg de Nicotinamida, por vía intraperitoneal a sus grupos de ratas experimentales fueron de 260 mg/dl al grupo blanco, 240.4 mg/dl al grupo experimental y 233 mg/dl al grupo experimental; nosotros en cambio en nuestra investigación encontramos valores promedio que fluctúan entre 260 mg/dl y 300 mg/dl a las 24 horas de administrar STZ, esto quizás se deba a las dosis administradas puesto que empleamos 500 mg, además ellos emplearon Nicotinamida el cual podría tener un efecto antagonista al actuar con la STZ⁽⁸³⁾.

Según Ramírez al realizar la medición luego de 3 días de haber hecho inducción con STZ pudo confirmar un aumento en los niveles glucémicos de entre 173 mg/dl a 500 mg/dl, lo que representa una elevación de 40% hasta un 400% respecto a los niveles basales. Sus hallazgos coinciden con los encontrados por Lemus y Cols.⁽⁸⁵⁾, quienes reportaron aumentos hasta 510.42 mg/dl al tercer día de realizada la inducción por STZ, es decir de alrededor de 400%, la permanencia de hiperglucemia en animales de experimentación confirma el efecto inductor de diabetes de la STZ⁽⁸⁴⁾.

6.3. RESULTADOS GLUCOSA DIA 5

En la Tabla N^o 9, nos muestra la corrida de la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos de experimentación respecto a los niveles de glucosa en el 5^o día.

Tabla N^o 9. ANOVA Glucosa Día 5

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	83630,000	5	16726,000	209,584	,000
Dentro de grupos	1436,500	18	79,806		
Total	85066,500	23			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0 < p=0.05$; esto indica que existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, placebo, higo, noni, metformina y sinergismo).

Ya que existen diferencias entre los diferentes grupos, conozcamos entre que grupos, con la prueba de Tukey:

Tabla N^a 10. Comparaciones múltiples Glucosa Día 5

(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Blanco	Placebo	-173,500*	6,317	,000	-193,58	-153,42
	Higo 500 mg	-155,000*	6,317	,000	-175,08	-134,92
	Noni 500 mg	-141,250*	6,317	,000	-161,33	-121,17
	Metformina 350 mg	-163,750*	6,317	,000	-183,83	-143,67
	Sinergismo 250 mg/ 250 mg	-145,000*	6,317	,000	-165,08	-124,92
Noni 500 mg	Placebo	-32,250*	6,317	,001	-52,33	-12,17
Metformina 350 mg	Noni 500 mg	22,500*	6,317	,023	2,42	42,58
Sinergismo 250 mg/ 250 mg	Placebo	-28,500*	6,317	,003	-48,58	-8,42

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N^a 10, Observamos que entre los siguientes grupos: blanco con el resto de grupos, noni-placebo, metformina-nonni y sinergismo- placebo; son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas entre grupos, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Se observa que al 5^o día el grupo tratado con nonni es el que alcanzado el nivel más bajo en comparación con los otros grupos que ha reducido hasta 250 mg/dl los niveles de glucosa además cabe mencionar que todos los demás grupos también tienden a la disminución de los niveles de glucosa a excepción del placebo.

Por otro lado, se ha corrido un diagrama de cajas en donde se hace notorias las variaciones en las medias de glucosa de los diferentes grupos.

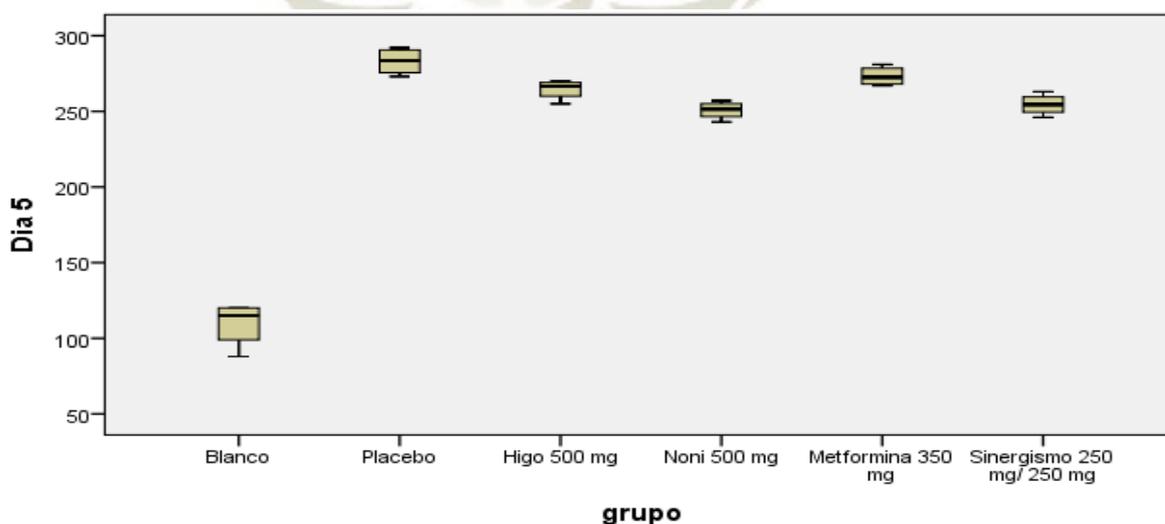


Figura N^a 29. Comparación de los niveles de glucosa 5^o día según los tratamientos

Fuente: Elaboración propia

En la figura N° 29, se puede ver que los promedios de los niveles de glucosa en el 5° día están elevados en los grupos placebo, higo, noni, metformina y sinergismo (que van desde 250 mg/dl hasta 290 mg/dl) con respecto al grupo blanco; además se puede ver que el grupo placebo muestra el nivel más elevado de glucosa con 290 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, el grupo blanco tiene una diferencia más pronunciada con respecto a los demás grupos del experimento en el 5° día, se resalta que los demás grupos ya no son tan uniformes en sus niveles de glucosa entre sí; además se observa un descenso significativo del nivel de glucosa en el tratamiento con Noni hasta 250 mg/dL con respecto los otros tratamientos. Sin embargo, aún son catalogado como DM.

6.4. RESULTADOS GLUCOSA DIA 10

En la Tabla N°11, nos muestra la corrida de la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos de experimentación respecto a los niveles de glucosa en el 10° día.

Tabla N° 11. ANOVA Glucosa Día 10

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	31848,700	4	7962,175	39,781	,000
Dentro de grupos	3002,250	15	200,150		
Total	34850,950	19			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0 < p = 0.05$; esto indica que existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, higo, noni, metformina y sinergismo).

Como existen diferencias entre los diferentes grupos, interesa saber entre que grupos, mediante la prueba de Tukey:

Tabla N^a 12. Comparaciones múltiples Glucosa Día 10

(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Blanco	Higo 500 mg	-87,000*	10,004	,000	-117,89	-56,11
	Noni 500 mg	-72,250*	10,004	,000	-103,14	-41,36
	Metformina 350 mg	-112,250*	10,004	,000	-143,14	-81,36
	Sinergismo	-103,250*	10,004	,000	-134,14	-72,36
Noni 500 mg	Metformina 350 mg	-40,000*	10,004	,009	-70,89	-9,11
	Sinergismo	-31,000*	10,004	,049	-61,89	-,11

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N^a 12, se muestra que entre los siguientes grupos: Blanco – resto de grupos, noni – metformina, y noni – sinergismo; son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas entre grupos, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Se ha construido un diagrama de cajas para observar las distribuciones de los diferentes grupos, donde se hace notorias las variaciones en las medias de glucosa de los diferentes grupos.

Se observa que al 10^o día el grupo tratado con noni ha reducido hasta 175 mg/dl los niveles de glucosa y que todos los demás grupos también tienden a la disminución de los niveles. Pero aún están por encima del valor mencionado.

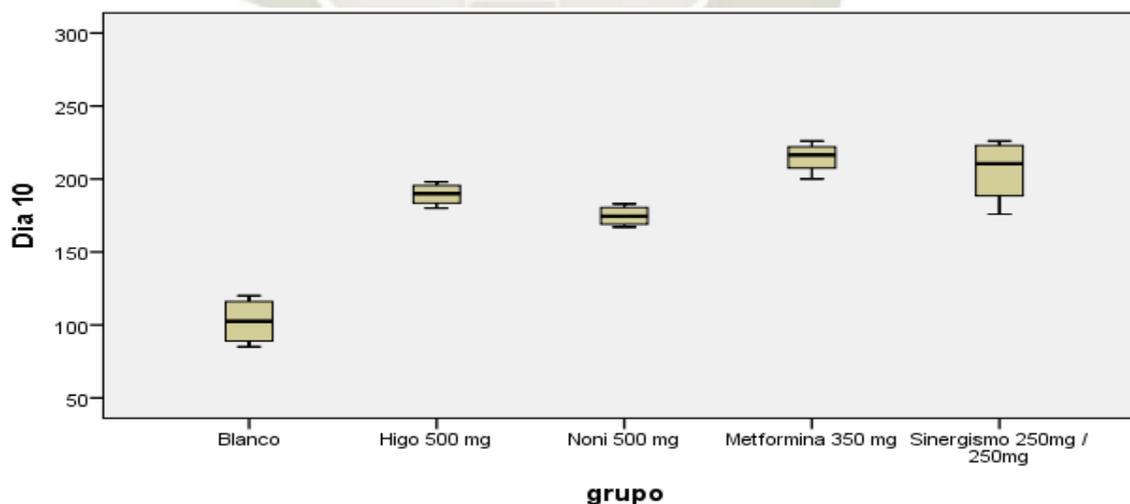


Figura N^a 30. Comparación de los niveles de glucosa día 10 según los tratamientos

Fuente: Elaboración propia

En la figura N^a 30, se puede ver que los promedios de los niveles de glucosa en el 10^o día están elevados en los grupos higo, noni, metformina y sinergismo (que van

desde 175 mg/dl hasta 220 mg/dl) con respecto al grupo blanco; además se puede ver que el grupo metformina muestra el nivel más elevado de glucosa con 220 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, se puede notar que los demás grupos no son tan uniformes entre sí en sus niveles de glucosa; además continua el descenso significativo del nivel de glucosa en el tratamiento con noni hasta 175 mg/dl con respecto los otros tratamientos.

6.5. RESULTADOS GLUCOSA DIA 15

En la Tabla N^a 15, podemos ver la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos de experimentación respecto a los niveles de glucosa en el 15^o día.

Tabla N^a 13. ANOVA Glucosa Día 15

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	5369,800	4	1342,450	12,243	,000
Dentro de grupos	1644,750	15	109,650		
Total	7014,550	19			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0 < p = 0.05$; y se concluye que existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, higo, noni, metformina y sinergismo).

Dado que se han encontrado diferencias entre los grupos, nos interesa saber entre que grupos se dan, para esto empleamos la prueba de Tukey:

Tabla N^a 14. Comparaciones múltiples Glucosa día 15

(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Blanco	Higo 500 mg	-35,500*	7,404	,002	-58,36	-12,64
	Metformina 350 mg	-47,000*	7,404	,000	-69,86	-24,14
	Sinergismo	-32,750*	7,404	,004	-55,61	-9,89
Noni 500 MG	Metformina 350 mg	-30,500*	7,404	,007	-53,36	-7,64

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N^a 14, observamos que entre los siguientes grupos: blanco – higo, blanco – metformina, blanco – sinergismo y noni – metformina, son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas entre grupos, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Para observar de forma gráfica las distribuciones de los diferentes grupos, se ha construido un diagrama de cajas donde se puedan ver notoriamente las variaciones en las medias de glucosa.

Se observa que al 15^o día el grupo tratado con noni ha reducido hasta 108 mg/dl los niveles de glucosa y que los demás grupos también han reducido los niveles. Sin embargo, los demás grupos están por encima de este valor lo que nos indica ha tenido mejor efectividad al ser el primero en bajar la glucosa a los rangos de VN.

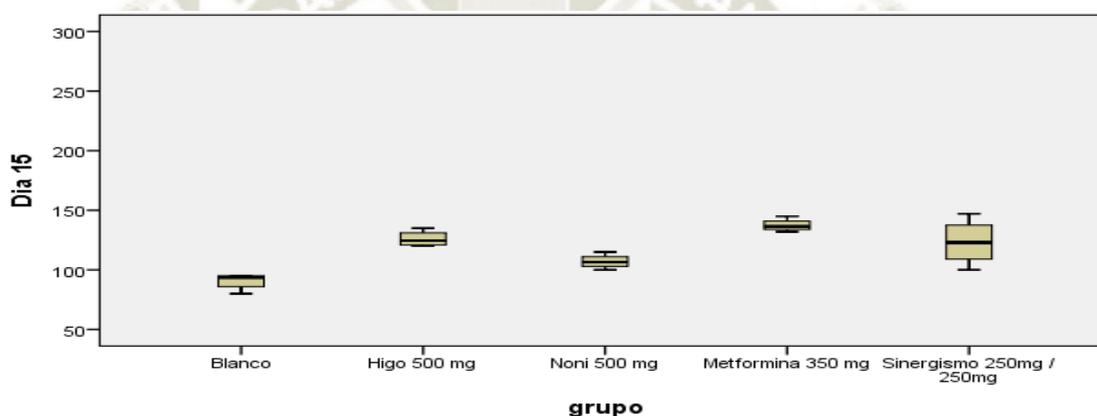


Figura N^a 31. Comparación de los niveles de glucosa día 15 según los tratamientos

Fuente: Elaboración propia

En la figura N^a 31, se puede ver que los promedios de los niveles de glucosa en el 15^o día son superiores en los grupos higo, noni, metformina y sinergismo (los cuales van desde 108 mg/dl hasta 135 mg/dl) con respecto al grupo blanco; además se puede ver que el grupo metformina muestra el nivel más elevado de glucosa con 135 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, los demás grupos del experimento en el 15^o día tienen una diferencia, aunque no muy elevada, pero si notoria con respecto al grupo blanco, se puede ver que las medias de glucosa de los demás grupos se aproximan entre sí, se tornan más homogéneas; además continúa el descenso significativo del nivel de glucosa en el tratamiento con noni hasta 108 mg/dl con respecto a los otros tratamientos.

En nuestra investigación se ha podido observar la acción reductora o hipoglucémica de las especies vegetales higo y noni, el medicamento metformina y el sinergismo. En el 5° día se registraron niveles entre 250 mg/dl y 290 mg/dl; al 10° día se encontraron niveles promedio entre 175 mg/dl hasta 220 mg/dl y para el 15° día de experimentación el recuento dio valores entre 108 mg/dl – 135 mg/dl de glucosa en sangre. Según la bibliografía consultada no existe ninguna investigación que evalúe el efecto antidiabético de *Ficus carica* higo y *Morinda citrifolia* noni ni de los frutos ni de las hojas conjuntamente, es decir en sinergismo; sin embargo, se ha encontrado algunos estudios que consideran los efectos de cada especie vegetal por separado, además estas investigaciones realizan la evaluación de los niveles de glucosa a los pocos minutos o días después de haber provocado la inducción de diabetes.

Carrillo estudio los efectos hipoglucémicos del zumo de noni en ratas de 5 a 6 semanas de edad, en periodos de observación de 30', 60', 120', 240' y 360', durante 14 días; reporto un efecto ola de los niveles de glucosa donde los recuentos suben y bajan; señala que en el grupo de experimentación administrado con jugo de noni al 20% de concentración a los 30 minutos la hiperglucemia se mantenía estable, pero pasadas las 6 horas se observó una disminución en un grupo mientras que otro grupo el nivel aumento, este mismo efecto se observó a las 24, 72 y 78 horas en todos los animales, por último, confirma una tendencia a la reducción alcanzando al 5° día valores glucémicos entre cercanos a la referencia ⁽⁸⁶⁾.

Mejía y Morales evaluaron el efecto del extracto de hojas secas de higo para la reducción de diabetes, la cuantificación de glucemia luego del tratamiento con higo al 15° día fue de 134.0305 mg/dl y 114.6875 mg/dl similar a nuestros resultados, esto demuestra que la glucosa disminuyó por la administración del extracto de las hojas secas de *Ficus carica*. debido a los diferentes Fito constituyentes y enzimas presentes en la hoja; que tiene acción hipoglucemiante ⁽⁸⁷⁾.

6.6. RESULTADOS GLUCOSA DIA 20

En la Tabla N^a 15, podemos ver la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales respecto a los niveles de glucosa en el 20° día.

Tabla N° 15. ANOVA Glucosa Día 20

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2007,200	4	501,800	5,332	,007
Dentro de grupos	1411,750	15	94,117		
Total	3418,950	19			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0.007 < p=0.05$; y se concluye que existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, higo, noni, metformina y sinergismo).

Dado que se hallaron diferencias entre los diferentes grupos, nos interesa saber entre que grupos se dan, para esto calculamos la prueba de Tukey:

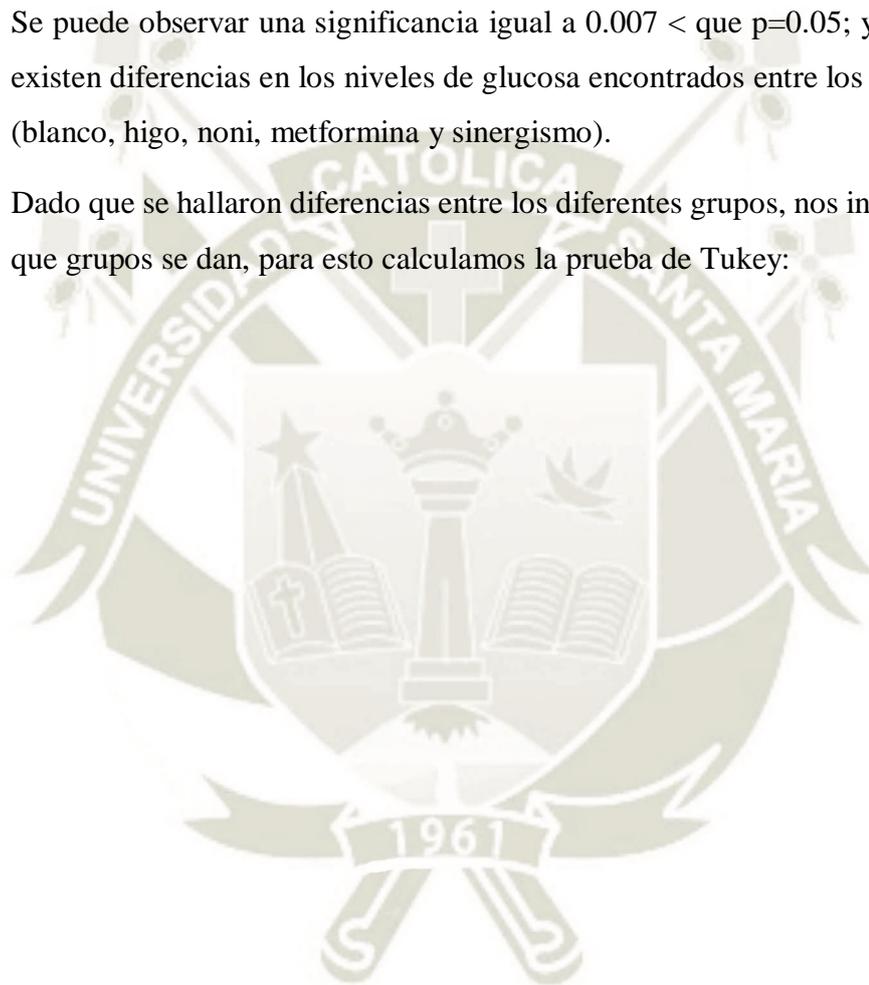


Tabla N^a 16. Comparaciones múltiples Glucosa Día 20

(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Blanco	Metformina 350 mg	-21,500*	6,860	,046	-42,68	-,32
Noni 500 mg	Metformina 350 mg	-29,000*	6,860	,006	-50,18	-7,82

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N^a 16, observamos que entre los siguientes grupos: Blanco – metformina y noni – metformina, son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas entre grupos, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Para observar gráficamente las distribuciones de los diferentes grupos, se ha construido un diagrama de cajas donde se puedan ver claramente las variaciones en las medias de glucosa.

Se observa que al 20^o día el grupo tratado con noni ha reducido hasta 93 mg/dl los niveles de glucosa cercanos a los valores del grupo blanco, y que los demás grupos también han reducido los niveles de glucosa.

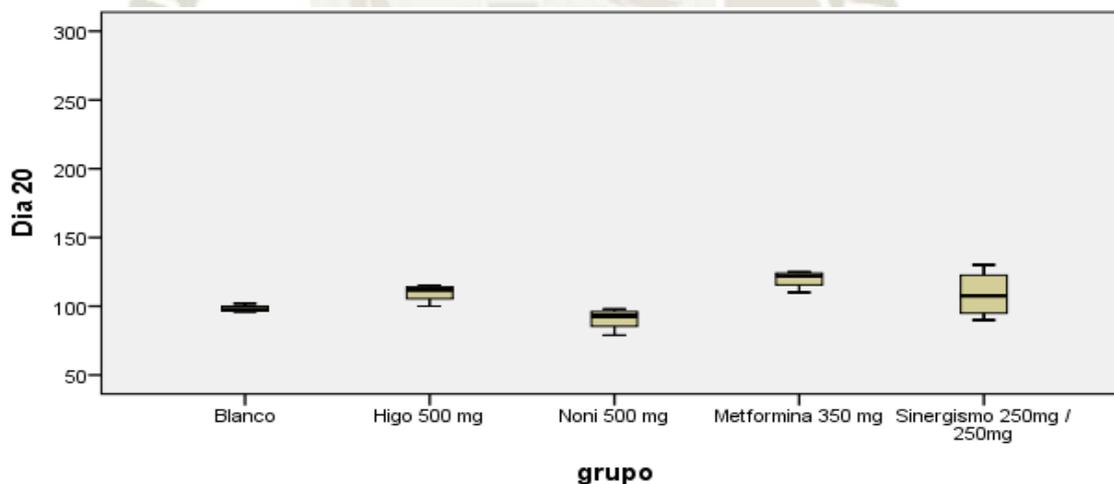


Figura N^a 32. Comparación de los niveles de glucosa día 20 según los tratamientos

Fuente: Elaboración propia

En la figura N^a 32, se puede ver que los promedios de los niveles de glucosa en el 20^o día son diferentes en los grupos higo, noni, metformina y sinergismo (los cuales van desde 93 mg/dl hasta 123 mg/dl) con respecto al grupo blanco; además se puede ver que el grupo metformina muestra el nivel más elevado de glucosa con 123 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, solo los grupos blanco – metformina, noni – metformina e higo – sinergismo del experimento en el 20° día tienen una diferencia significativa con respecto al grupo blanco, se puede ver que todos los grupos incluyendo el blanco, se hacen más uniformes; además el descenso significativo del nivel de glucosa en el tratamiento con noni está por debajo del grupo blanco, hasta 108 mg/dl.

6.7. RESULTADOS GLUCOSA DIA 25

En la Tabla N^a 17, podemos ver la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales respecto a los niveles de glucosa en el 25° día.

Tabla N^a 17. ANOVA Glucosa Día 25

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1852,000	4	463,000	6,076	,004
Dentro de grupos	1143,000	15	76,200		
Total	2995,000	19			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0.004 < p=0.05$; y podemos concluir que existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, higo, noni, metformina y sinergismo).

Puesto que se hallaron diferencias entre los diferentes grupos, nos interesa saber entre que grupos, para esto empleamos la prueba de Tukey:

Tabla N^a 18. Comparaciones múltiples Glucosa Día 25

(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Metformina 350 mg	Noni 500 mg	28,000*	6,173	,003	8,94	47,06
Sinergismo	Noni 500 mg	23,000*	6,173	,015	3,94	42,06

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N^a 18, observamos que entre los siguientes grupos: metformina – noni y sinergismo – noni, son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas entre grupos, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Las distribuciones de los diferentes grupos, se ve más claramente a través de un diagrama de cajas, donde se puedan registrar las variaciones en las medias de glucosa.

Se observa que al 25° día el grupo tratado con noni ha reducido hasta 82 mg/dl que está por debajo del grupo blanco de los niveles de glucosa, el grupo tratado con higo esta parecido al grupo blanco, también los demás grupos han reducido los niveles de glucosa.

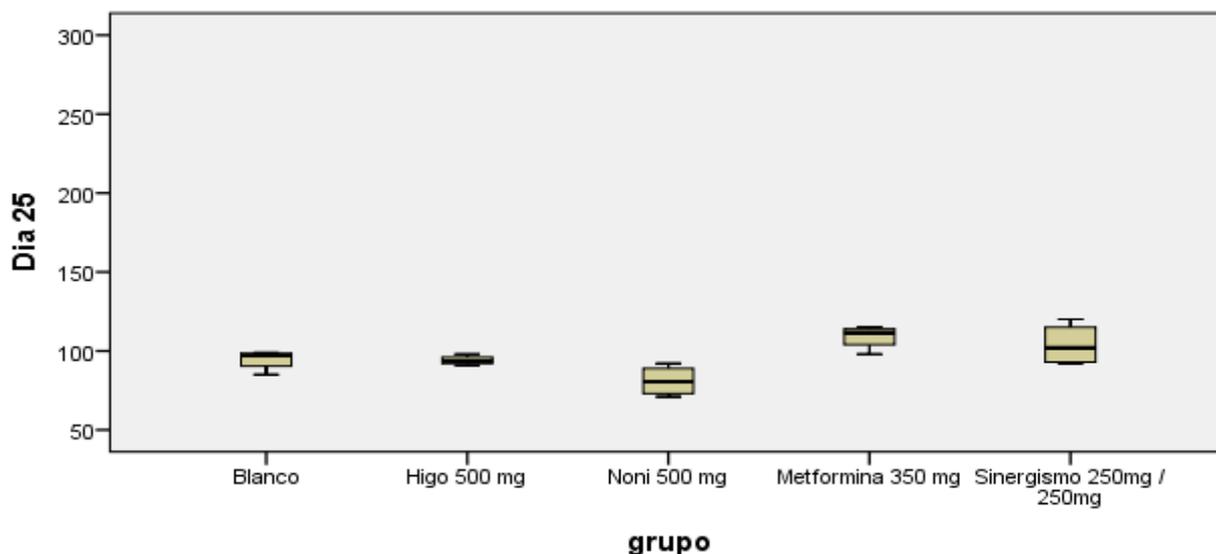


Figura N^a 33. Comparación de los niveles de glucosa día 25 según los tratamientos

Fuente: Elaboración propia

En la figura N^a 33, se puede ver que los promedios de los niveles de glucosa en el 25° día son diferentes en los grupos higo, noni, metformina y sinergismo (los cuales van desde 82 mg/dl hasta 113 mg/dl) con respecto al grupo blanco; además se puede ver que el grupo metformina muestra el nivel más elevado de glucosa con 113 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, solo los grupos metformina – noni y sinergismo – noni del experimento en el 25° día tienen una diferencia significativa con respecto al grupo blanco, se puede ver que los todos los grupos se van homogenizando y la glucosa van recuperando sus niveles normales; además el descenso significativo del nivel de glucosa en el tratamiento con higo y noni está por debajo del grupo blanco, en 95 mg/dl y 82 mg/dl, respectivamente.

6.8. RESULTADOS GLUCOSA DIA 30

En la Tabla N^o 19, podemos ver la prueba de ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales respecto a los niveles de glucosa en el 20^o día.

Tabla N^o 19. ANOVA Glucosa Día 30

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1866,700	4	466,675	7,863	,001
Dentro de grupos	890,250	15	59,350		
Total	2756,950	19			

Fuente: Elaboración propia

Se puede observar una significancia igual a $0.001 < p=0.05$; y podemos concluir que existen diferencias en los niveles de glucosa encontrados entre los diferentes grupos (blanco, higo, noni, metformina y sinergismo).

Puesto que se hallaron diferencias entre los diferentes grupos, nos interesa saber entre que grupos, para esto empleamos la prueba de Tukey:

Tabla N^o 20. Comparaciones múltiples Glucosa Día 30

(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Higo 500 mg	Noni 500 mg	21,250*	5,447	,011	4,43	38,07
Noni 500 mg	Sinergismo	-27,000*	5,447	,001	-43,82	-10,18
	Metformina 350 mg	-23,750*	5,447	,004	-40,57	-6,93

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N^o 20, observamos que entre los siguientes grupos: Higo – noni, noni – sinergismo y noni – metformina son las combinaciones donde se encuentran diferencias significativas entre grupos, dado que todos los valores de significancia son menores que 0.05.

Las distribuciones de los diferentes grupos, se ve más claramente a través de un diagrama de cajas, donde se puedan registrar las variaciones en los promedios de glucosa.

Se observa que al 30^o día el grupo tratado con noni ha reducido hasta 75 mg/dl los niveles de glucosa y que los demás grupos también han reducido los niveles.

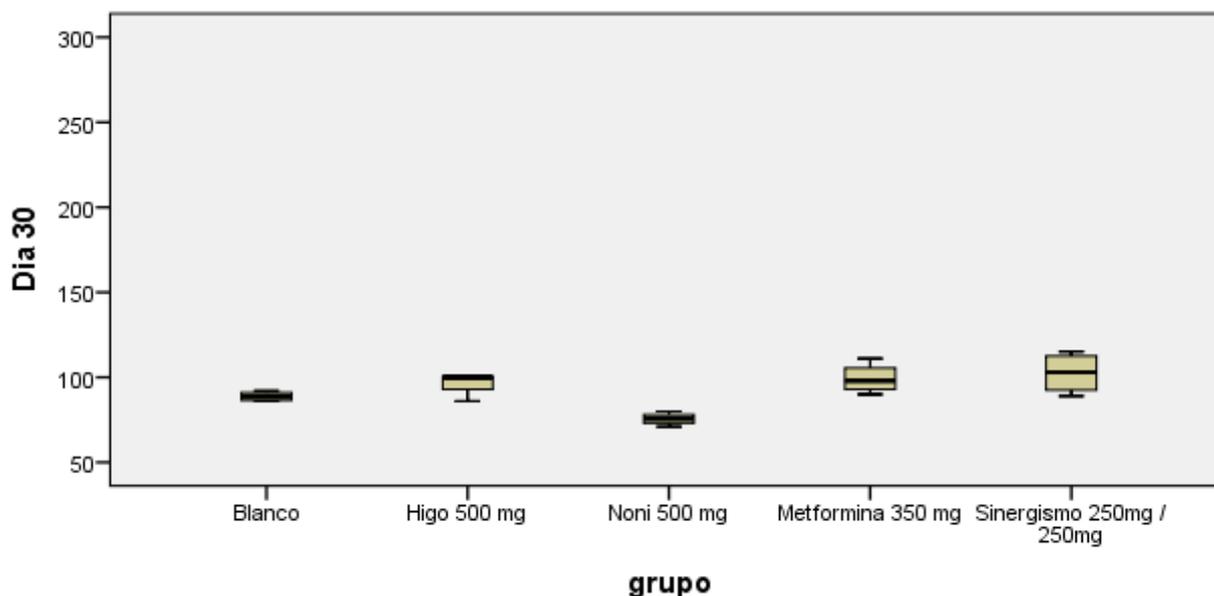


Figura N^a 34. Comparación de los niveles de glucosa día 30 según los tratamientos

Fuente: Elaboración propia

En la figura N^a 34, se puede ver que las medias de los niveles de glucosa en el 30^o día son diferentes en los grupos higo, noni, metformina y sinergismo (los cuales van desde 75 mg/dl hasta 104 mg/dl); además se puede ver que el grupo sinergismo muestra el nivel más elevado de glucosa con 104 mg/dl.

Luego de aplicar la prueba de Tukey, se pone en evidencia las diferencias existentes, solo los grupos higo – noni, noni – sinergismo y noni – metformina del experimento en el 30^o día tienen una diferencia significativa, se puede ver que los todos los grupos se van homogenizando y la glucosa ha disminuido incluso ha descendido por debajo del nivel normal; además el descenso significativo del nivel de glucosa en el tratamiento noni está por debajo del grupo blanco, con 75 mg/dl, respectivamente.

De acuerdo con las investigaciones realizadas por Arroyo y Briones en extractos crudos de frutos como el noni, la ingestión de extracto de *Morinda citrifolia* (noni) tiene el efecto de disminuir la masa corporal y los niveles de glucosa en sangre de 300 mg/dl a 150 mg/dl (50 %) en ratas diabéticas, afirman además que en estudios comparativos con glibenclamida, esta especie vegetal tiene un efecto significativo hepatoprotector contra agentes químicos y medicamentos agresivos como el paracetamol⁽⁸⁸⁾.

Al analizar del fruto de *Morinda citrifolia*, confirma componentes químicos identificados por espectrofotometría tales como: ácido de acetilasperulosidico, ácido asperulosidico, damnacanthol-3-O-b, D-primeverosida, entre otros glucósidos, de los cuales presume que tienen efectos protectores antidiabéticos en animales de experimentación; así lo confirman Arroyo y Briones quienes experimentaron con especímenes de *Rattus rattus var. norvegicus* machos de 7 a 8 semanas de edad de entre 200 y 250 gramos tal reduciendo sus niveles de glucosa en el grupo problema (88).

Arroyo y Briones certifican estadísticamente la diferencia entre los grupos problema respecto al control, la prueba de Tukey confirma que los especímenes tratados con dosis de extracto crudo de *Morinda citrifolia L.* por 28 días a dosis de 10 mg/kg de peso presentan los niveles de glucemia más bajos y por lo tanto puede prevenir la hiperglucemia (88).

6.9. PROGRESION DE LOS NIVELES DE GLUCOSA DURANTE LOS 30 DIAS DE TRATAMIENTO

Respecto al recuento progresivo de los resultados en cada uno de los días que duro el tratamiento, en la Tabla N^a 21, se evidencia notoriamente, que en el grupo blanco los niveles no tienen variación con valores promedio que están entre 106.25 mg/dl y 88.75 mg/dl; en el grupo higo al primer día los niveles de glucosa se elevan drásticamente, al igual que en los restantes, como resultado de la administración de STZ, de allí en adelante se manifiesta un descenso que va desde 285.25 mg/dl a 96.75 mg/dl en el 30° día; lo mismo ocurre con el noni cuyo promedio de glucosa en el 1° día fue de 290.5 mg/dl y en el día 30° de 75.5 mg/dl; el grupo metformina manifiesta un descenso de 286.25 mg/dl a 99.25 mg/dl; por último en el grupo sinergismo el recuento va desde 280.75 mg/dl hasta 102.5 mg/dl en el 30° día.

Tabla N^o 21. Recuento de niveles de Glucosa durante los 30 días de experimentación

GRUPO	Niveles promedio de Glucosa (mg/dL)							
	BASAL	DIA 1	DIA 5	DIA 10	DIA 15	DIA 20	DIA 25	DIA 30
Blanco	106.25	109.25	109.5	102.5	90.5	98.25	94.5	88.75
Higo 500 mg	102.25	285.25	264.5	189.5	126	109.75	94	96.75
Noni 500 mg	106.25	290.5	250.75	174.75	107	90.75	81	75.5
Metformina 350 mg	111.5	286.25	273.25	214.75	137.5	119.75	109	99.25
Sinergismo 250 mg	103.5	280.75	254.5	205.75	123.25	108.75	104	102.5

Fuente: Elaboración propia

El descenso más significativo que se ha observado en el tratamiento de la Hiperglucemia inducida durante los días de experimentación, es con la administración de noni 500 mg, estando muy por debajo del valor inicial y superando a los demás tratamientos.

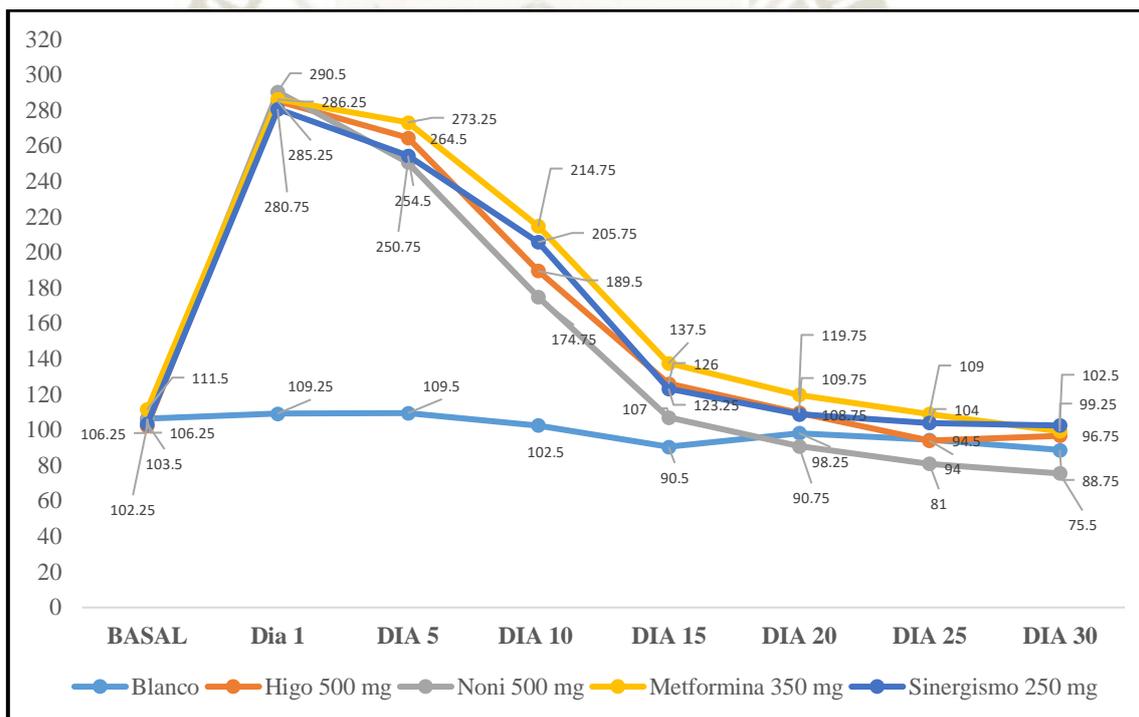


Figura N^o 35. Evolución de los niveles de glucosa durante los 30 días de tratamiento

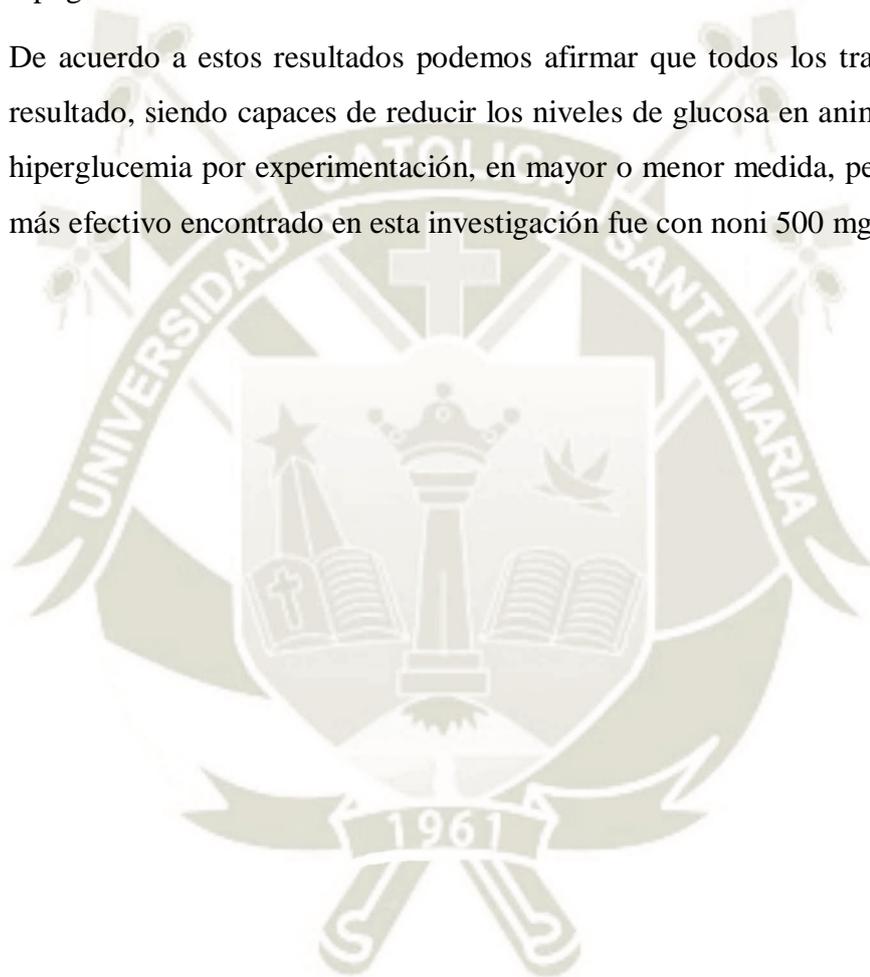
Fuente: Elaboración propia

Figura N^o 35; en segundo lugar, se encuentra el tratamiento con higo 500 mg que también produjo descensos significativos de los niveles de glucosa, pero no tanto

como el noni, en tercer lugar, se encuentra el medicamento común sintético la metformina utilizado para el tratamiento de la DM.

En cuarto lugar, se encuentra el tratamiento combinado de higo con noni (sinergismo) administrado a las ratas de experimentación, se esperaba que este tratamiento fuera sinérgico y que administrado en combinación sus efectos se potenciarán, sin embargo, manifestaron cierto antagonismo disminuyendo sus propiedades hipoglucemiantes en la interacción.

De acuerdo a estos resultados podemos afirmar que todos los tratamientos dieron resultado, siendo capaces de reducir los niveles de glucosa en animales inducidos a hiperglucemia por experimentación, en mayor o menor medida, pero el tratamiento más efectivo encontrado en esta investigación fue con noni 500 mg.



CONCLUSIONES

PRIMERA:

Se indujo la diabetes en animales de experimentación con Estreptozotocina 40 mg/kg consiguiendo una hiperglucemia de 284.2 mg/dl, al primer día posterior a la administración de Estreptozotocina.

SEGUNDA:

Se obtuvieron los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (higo) y hojas de *Morinda citrifolia* (noni) mediante el método de Soxhlet, el cual presentó un rendimiento de 33.20 % en el caso del higo y un 40.64 % en el caso del noni.

TERCERA:

Se identificaron los grupos de metabolitos secundarios presentes en los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (higo) y *Morinda citrifolia* (noni), hallándose terpenos, alcaloides, flavonoides y cumarinas.

CUARTA:

Se comparó el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* (higo) y *Morinda citrifolia* (noni) a dosis de 500 mg/Kg frente a la metformina a dosis de 350 mg/Kg, se encontró que el grupo del "Noni" con un promedio de 108mg/dl provocó un mayor efecto hipoglucemiante en comparación con la metformina en el día 15 que tuvo un promedio de 135mg/dl.

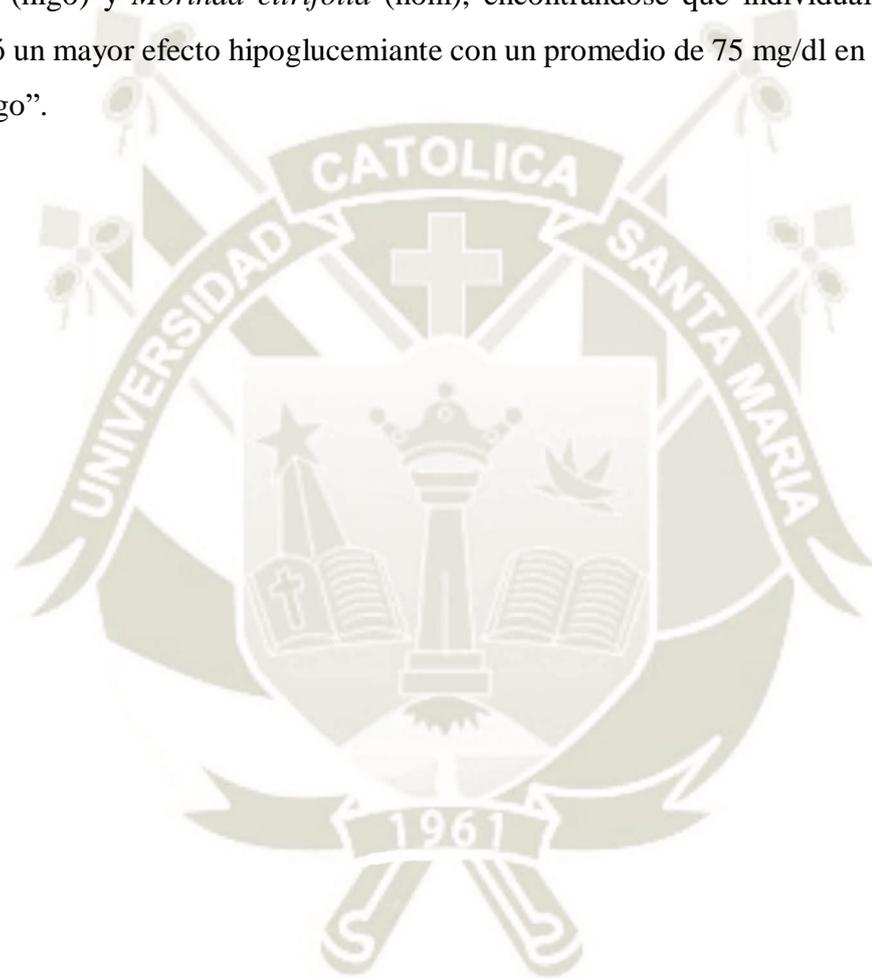
QUINTA

Al comparar el sinergismo entre los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (higo) y *Morinda citrifolia* (noni) a dosis de 250/250 mg/Kg administrados en conjunto, no se

encontró que potenciaran su efecto hipoglucemiante y en comparación con la metformina 350 mg/Kg se encontró un mejor efecto hipoglucemiante frente al sinergismo.

SIXTA:

Se comparó la actividad hipoglucemiante de los extractos etanólicos de las hojas de *Ficus carica* (higo) y *Morinda citrifolia* (noni), encontrándose que individualmente el “Noni” mostró un mayor efecto hipoglucemiante con un promedio de 75 mg/dl en comparación con el “Higo”.



RECOMENDACIONES

PRIMERA

Realizar estudios histológicos, para observar el daño a nivel de las células β del páncreas y a la vez el efecto hipoglucemiante, debido que estas plantas de higo y noni se usan para el tratamiento de la diabetes mellitus.

SEGUNDO

Desarrollar parámetros farmacocinéticos para el higo y noni cada uno individualmente y así poder elaborar de una forma farmacéutica adecuada.

TERCERA

Realizar estudios por el método de liofilización y así poder comparar el rendimiento de las hojas de higo y noni.

CUARTO

Desarrollar estudios del perfil lipídico en los animales de experimentación, ya que están relacionados el colesterol y triglicéridos con la diabetes mellitus.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berdonces J. Gran Enciclopedia De Las Plantas Medicinales. 2nd Ed. Madrid: Tikal; 2002.
2. Fernández J. Caracterización Química Y Morfológica De Ocho Ecotipos De Higo (*Ficus carica L.*) [Tesis Para Optar El Título Profesional De Ingeniero Agrónomo Fitotecnista]. Universidad Autónoma Del Estado De México; 2016.
3. Morales A, González J. Frutoterapia: Los Frutos Que Dan Vida. 7th Ed. Bogotá: Ecoe; 2017.
4. Instituto Tecnológico De Costa Rica. Desarrollo Del Cultivo Del Higo (*Ficus carica*) Para Consumo Fresco Y Procesado, Como Una Alternativa De Diversificación Para El Sector Agrícola [Internet]. Cartago: Vicerrectoría De Investigación Y Extensión Centro De Investigación En Biotecnología; 2007. Available From: <https://frutales.files.wordpress.com/2011/01/H-04-Desarrollo-Del-Cultivo-Del-Higo1.Pdf>
5. Pereira C. Comportamiento Agronómico Y Estudio Del Punto Óptimo De Maduración Nutricional Y Funcional De Variedades De Higuera Interesantes Para Consumo En Fresco [Tesis Doctoral]. Universidad De Extremadura; 2016.
6. Comisión Nacional Para El Conocimiento Y Uso De La Biodiversidad. *Ficus carica L.* México: Conabio; 2014 P. 194-197.
7. Instituto Canario de investigación Agrarias. Higueras de canarias. caracterización Morfológica de variedades. Santa Lucía de Tirajana: Gobierno de Canarias; 2011.
8. Sistema de Información de Biodiversidad. Árboles Nativos introducidos en Patagonia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Vázquez Mazzini; 2017.
9. Hoyos R. Diccionario Naturista. El de la Naturaleza y de la Vida. 2th ed. Bogotá: Grupo Empresarial Naturaleza y Vida; 2001.
10. Uday F. Elaboración de un Digestivo de Higo (*Ficus carica L.*), aprovechando su alto contenido en fibra y cradina (enzima) [Tesis para Optar el título Profesional de Ingeniero de Alimentos]. Universidad Católica de Cuenca; 2013.

11. Universidad de Talca. Estructura de la quercetina [Internet]. 2014 [cited 15 March 2019]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Estructura-quimica-de-la-Quercetina-extraida-de-Harwood-et-al-2007_fig16_316583136
12. Yassa H, Tohamy A. Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats. *Acta histochem. scienceDirect* [Internet]. 2014 [cited 19 March 2019];(116). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065128114000397?via%3Dihub>
13. Antecedentes y estado actual de investigaciones sobre la utilidad médica de la *Morinda citrifolia* (Noni Tahitiano). *cocmedsldcu* [Internet]. 2009 [cited 18 March 2019];(1):1-17. Available from: <http://www.cocmed.sld.cu/no134/pdf/no134rev1.pdf>
14. Ulloa J, Ulloa P, Ramirez J, Ulloa B. El noni: Propiedades, usos y aplicaciones potenciales. *UAN* [Internet]. 2012 [cited 20 March 2019];(4):44-49. Available from: <http://fuente.uan.edu.mx/publicaciones/04-10/5.pdf>
15. Sullón J. Evaluación de la actividad antioxidante del noni (*Morinda citrifolia* L.) en tres estados de madurez en Tingo María [Tesis para optar el título de Ingeniero en Industrias Alimentarias]. Universidad Nacional Agraria de la Selva; 2009.
16. Sánchez de Lorenzo Cáceres J. Guía de las plantas ornamentales. Madrid: Mundi-Prensa; 2001.
17. La labor investigadora e innovadora en México. *Researchgate* [Internet]. 2018 [cited 18 March 2019];(1):121-134. Available from: https://www.researchgate.net/publication/329625754_Capitulo_6_Metabolitos_secundarios_del_Noni_Morinda_citrifolia/citation/download
18. Mostacero J. Plantas medicinales del Perú. 1st ed. Trujillo (Perú): Asamblea Nacional de Rectores, Instituto de Estudios Universitarios "José Antonio Encinas"; 2011.
19. González M, Lopera W, Arango A. Manual de terapéutica. 14th ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2011.
20. Capote M, Rodríguez A. El Noni (*Morinda citrifolia* L.). beneficios y usos. *Citrifrut* [Internet]. 2007 [cited 18 March 2019];(1):47-49. Available from: <https://es.scribd.com/document/112574419/El-Non-i-Cura-Cancer>

21. Bolívar I. Diccionario naturista. El de la naturaleza y la vida. 9th ed. Bogotá: Grupo Empresarial Naturaleza y Vida; 2010.
22. Fernández J. Plantas medicinales. Un recetario básico. 1st ed. Barcelona: Ediciones Omega; 1994.
23. Pamplona R. Enciclopedia de las plantas medicinales. 2nd ed. Madrid: Editorial Safeliz; 2007.
24. Font P. Plantas medicinales. 1st ed. Barcelona: Península; 2016.
25. Raichholz G, Giménez S, Dumoulin S, Sañudo J. Anatomía segmentada del páncreas y variantes del desarrollo. *Webcir* [Internet]. 2016 [cited 18 March 2019];(5). Available from:
https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2016/3_agosto/argentina/fed_arg/anatomia_segmentaria_del_pancreas.pdf
26. Katzung, B., 2013. *Farmacología Básica Y Clínica*. 12th ed. España: McGraw-Hill.
27. Carrato, A., 2017. *Cáncer De Páncreas*. 1st ed. Madrid: Grupo Español de Pacientes con Cáncer, GEPAC.
28. Javeriana.edu.co. 2000. *Fisiología Pancreática*. [online] Available at: <<https://javeriana.edu.co/Facultades/Medicina/fisiologia/autoestudio/FISIOLOGIAPANCREAS.PDF>> [Accessed 5 March 2018].
29. Montes, J., 2014. *Efecto Antidiabetico Del Fruto Del Higo (Ficus carica L.) Sometido A Altas Presiones Hidrostaticas*. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Autónoma de Querétaro.
30. Méndez, N. and Uribe, M., 2010. *Gastroenterología*. 2nd ed. España: McGraw-Hill.
31. Longnecker, D., 2014. Anatomy and histology of the Pancreas. In: *Pancreapedia*, 1st ed. Hanover: American Pancreatic Association.
32. Leiva, R., 2014. *Páncreas. Cuidados En La Diabetes Mellitus*. Tesis para obtener el grado de Enfermera. Universidad de Cantabria.
33. De Haro, R. and Méndez, J., 2002. Neogénesis y regeneración de las células β pancreáticas. In: *Gaceta Médica de México*, 1st ed. México: medigraphic.
34. Olvera, C., Leo, G. and hernández, H., 2008. Páncreas y células beta: mecanismo de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?.

- Scielo*, [online] (1). Available at: <<http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v65n4/v65n4a9.pdf>> [Accessed 4 March 2018].
35. Santamaría, C., 2016. *Insulina. Función Fisiológica Y Acciones Farmacológicas*. Trabajo de Fin de grado de la Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.
36. Olivares, J. and Arellano, A., 2008. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Facmed*, [online] (2). Available at: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2008/01/f_Articulo2.pdf> [Accessed 4 March 2018].
37. Gonzáles, M. and Martínez, E., 2001. Las insulinas. *Redalyc*, [online] (99). Available at: <<https://www.redalyc.org/pdf/142/14239910.pdf>> [Accessed 4 March 2018].
38. Laserna, E., 2011. El Páncreas Endocrino. *ResearchGate*, [online] (1). Available at: <https://www.researchgate.net/publication/257482997_El_pancreas_endocrino> [Accessed 2 March 2018].
39. Ganong, W. and Barrett, K., 2017. *Ganong Fisiología Médica*. 25th ed. México: McGraw-Hill.
40. Tresguerres, J. and Ariznavarreta, C., 2010. *Fisiología Humana*. 4th ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
41. Universidad Nacional del Nordeste, 2011. *Hórmomas Pancreáticas*. [online] Argentina: Universidad Nacional del Nordeste. Available at: <<https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hpancreas.pdf>> [Accessed 5 March 2018].
42. Martínez, M., Betancourt, L. and Bermúdez, A., 2011. Avances en Diabetología. *Elsevier*, [online] (1). Available at: <<https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-glucagon-un-simple-espectador-o-S1134323011000032>> [Accessed 5 March 2018].
43. Lumbreras, A., 2017. *Somatostatina: Bioquímica, Fisiología Y Uso Farmacológico*. Trabajo de fin de grado. Universidad Complutense.
44. Saucedo, J., Caballero, E., Brito, G., García, H., Costa, J., Lyra, R. and Rosas, J., 2017. Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). *Alad*, [online] (1). Available at:

- <http://www.revistaalad.com/files/alad_v7_n4_184-202.pdf> [Accessed 7 March 2018].
45. American Diabetes Association. 2015. *Hiperglucemia*. [online] Available at: <<http://archives.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hiperglucemia.html>> [Accessed 7 March 2018].
46. Gobierno de México, 2013. *Diabetes Mellitus: Actualizaciones*. México: Alfíl.
47. Borrás, V., 2006. *Diabetes Mellitus Tipo I En Niños Menores De 5 Años. Estudio Epidemiológico En Cataluña*. Tesis para acceder al grado de Doctor en medicina y Cirugía. universidad Autónoma de Barcelona.
48. Boyarska, A., 2017. *Diabetes Mellitus Tipo 1 En La Edad Pediátrica*. Trabajo de fin de grado de Enfermería. Universidad de Cantabria.
49. Professional.diabetes.org. 2015. *Diabetes Tipo 2*. [online] Available at: <https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/Type_2_Spanish.pdf> [Accessed 4 March 2018].
50. Gobierno de Chile, 2006. *Diabetes Mellitus Tipo 2*. Santiago: Ministerio de Salud.
51. Cabrera, M. and Giagnoni, M., 2011. *Diabetes Gestacional*. Tesis de Fin de Grado de Enfermería. Universidad Nacional de Cuyo.
52. *Revista Andaluza de Atención Primaria*, 2014. Guía de respuestas en Diabetes. Colaboración intersociedades Andalucía. [online] (1). Available at: <<https://semergenandalucia.org/docs/formacion/revistas/revista3.pdf>> [Accessed 5 March 2018].
53. Miladinova, V., 2016. *Complicaciones Crónicas De La Diabetes Mellitus Tipo 2*. Trabajo de fin de grado de la facultad de Farmacia. Universidad complutense.
54. Carrasco, I., 2017. *Complicaciones Crónicas De La Diabetes Mellitus Tipo 2*. Trabajo de fin de grado de la facultad de farmacia. Universidad Complutense.
55. Sánchez, P., 2008. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Elsevier*, [online] (1). Available at: <<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-sulfonilureas-el-tratamiento-del-paciente-S1575092208762594>> [Accessed 7 March 2018].

56. Comité de Farmacología de la Diabetes, 2018. *Sulfonilureas*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Diabetes.
57. Sánchez, A., 2006. Protocolos. Diabetes Mellitus Tipo 2. *Sociedad Española de Medicina Interna*, [online] (1). Available at: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-10_2.pdf> [Accessed 5 March 2018].
58. Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes, 2014. *Metformina: Un Fármaco Que Resiste La Prueba Del Tiempo..* [online] Aprenderly.com. Available at: <<https://aprenderly.com/doc/1951124/metformina--un-f%C3%A1rmaco-que-resiste-la-prueba-del-tiempo.>> [Accessed 6 March 2018].
59. castro, M., Castillo, V., Ochoa, A. and Godínez, S., 2014. La Metformina y sus Aplicaciones Actuales en la Clínica. In: *Medicina Interna de México*, 1st ed. México: Medigraphic.
60. Castro, D. and Castro, M., 2006. Biguaninas. In: *Medicina Interna de México*, 1st ed. México: Medigraphic.
61. Ávila, L., 2010. Inhibidores alfa - glucosidasas. *Samfyc*, [online] (1). Available at: <<http://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/151.html>> [Accessed 5 March 2018].
62. Hernández, S., Aguilar, C. and Gómez, F., 2002. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Medigraphic*, [online] (10). Available at: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2002/er022e.pdf>> [Accessed 6 March 2018].
63. Inzucchi, S. and Rosenstock, J., 2012. Agonistas del Receptor de GLP - 1 para la Diabetes de Tipo 2. *Hormone Health Network*, [online] (1). Available at: <<https://www.hormone.org/pacientes-y-cuidadores/agonistas-del-receptor-de-glp-1>> [Accessed 5 March 2018].
64. Hospital Costa del Sol, 2010. *Inhibidores DPP - 4*. Reunión del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular. [online] Córdoba: Hospital Costa del Sol. Available at: <<https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/vi-reunion-rv/Dr.%20Garcia%20Alegria.pdf>> [Accessed 6 March 2018].

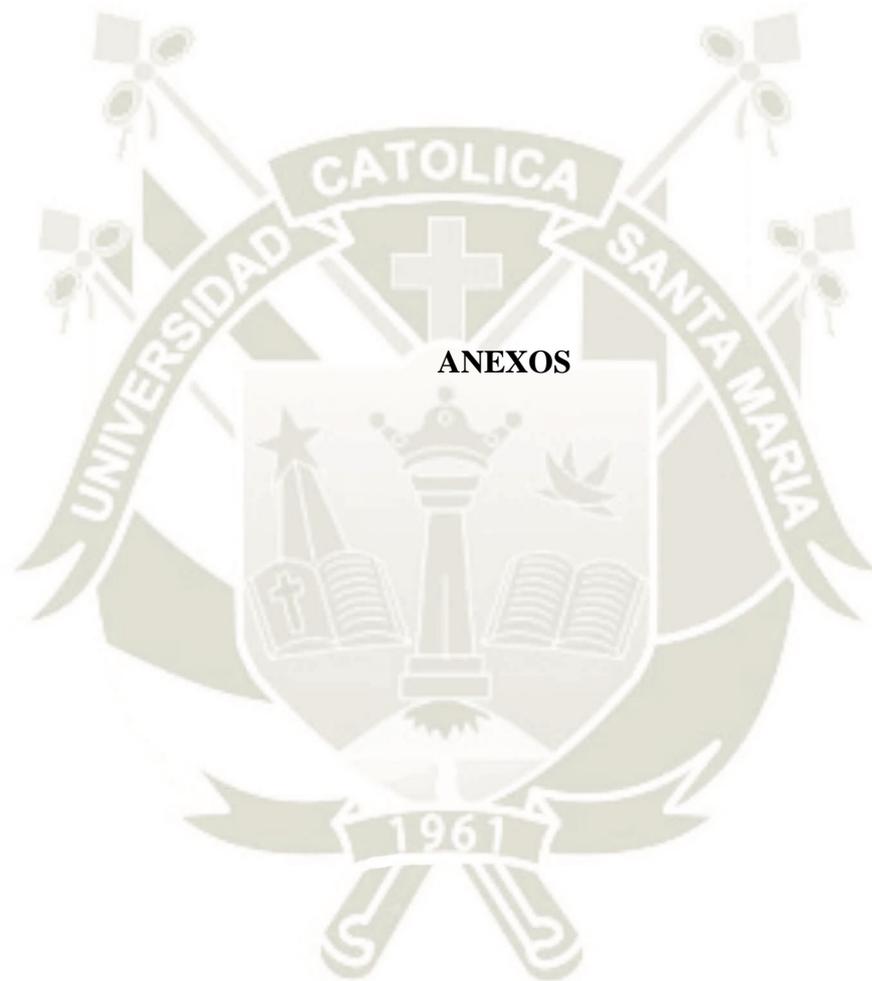
65. Feliciano, J. and Sierra, I., 2008. Nuevas Terapias en Diabetes: Más Allá de la Insulina inyectable y de los Antidiabéticos Orales. *Scielo*, [online] (1). Available at: <<https://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n5/a20v54n5.pdf>> [Accessed 4 March 2018].
66. Chen, M., 2018. Secuestrantes de Ácidos Biliares para el Colesterol. *Medlineplus*, [online] (1). Available at: <<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000787.htm>> [Accessed 6 March 2018].
67. López, J., 2011. Metformina: informe técnico. *Info - Farmacia.com*, [online] (1). Available at: <<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/metformina>> [Accessed 3 March 2018].
68. Camargo, C. and Choque, I., 2018. *Evaluación Del Efecto Hipoglucemiante Del Extracto De Hojas De Moringa Oleífera Lam "Moringa" En Hiperglucemia Inducida En Animales De Experimentación*. Arequipa - 2018. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Universidad Católica de Santa María.
69. Biblioteca nacional de Medicina. centro Nacional de información Biotecnológica, 2018. 1- metil-1- nitroso - 3 - [2, 4, 5 - trihidroxi - 6 - (hidroximetil) oxan - 3 - il] urea. *PubChem*, [online] Available at: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5300#section=Information-Sources>> [Accessed 4 March 2018].
70. Pathak, S., Dorfmüller, H., Borodkin, V. and Van Aalten, D., 2008. Chemical Dissection of the link between Streptozotocin, 0-GlcNAc, and pancreatic cell Death. *NCBI*, [online] (1). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2568864/>> [Accessed 5 March 2018].
71. Martínez, G., Bram, C., Aguayo, D., Machuca, F., Zaragoza, A., González, P., Salazar, A. and González, C., 2013. *Equipo SOXHLET*. [online] Rosagerlam.blogspot.com. Available at: <<http://rosagerlam.blogspot.com/2013/05/equipo-soxhlet.html>> [Accessed 6 March 2018].
72. Nuñez, C., 2008. *Extracciones Con Equipo Soxhlet*. [online] Cenunez.com.ar. Available at: <<http://www.cenunez.com.ar/archivos/39-extraccinconequiposoxhlet.pdf>> [Accessed 7 March 2018].

73. Caldas, A., 2012. *Optimización, Escalamiento Diseño De Una Planta Piloto De Extracción Sólido Líquido*. Tesis Previa a la Obtención del Título de Ingeniera Química. Universidad de Cuenca.
74. Carvajal, L., Hata, Y., Sierra, N. and Rueda, D., 2009. Análisis Fitoquímico Preliminar de Hojas, Tallos y Semillas de Cupatá (*Strychnos Schultesiana Krukoff*). *Colombia Forestal*, [online] (12). Available at: <<http://www.scielo.org.co/pdf/cofo/v12n1/v12n1a11.pdf>> [Accessed 7 March 2018].
75. Huayhua, M. and Moya, G., 2018. *Extracción, Purificación Y Caracterización Físicoquímica De Los Compuestos Volátiles Del Tecoma Fulva (Arequipensis)*. Tesis para optar el Título de licenciado en Química. Universidad Nacional de San Agustín.
76. Pereira, M., 1990. *Manejo Y Cuidados De Huertos De Higuera*. Terra Natural. Bello Horizonte. Brasil.
77. Gómez, S., Vivó, M. and Soria, E., 2001. Pruebas de Significación en Bioestadística. *Scielo*, [online] (50). Available at: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000400008> [Accessed 7 March 2018].
78. Arguedas, L., Cordero, J., Gómez, P., Villalobos, K. and Garro, G., 2004. *Morinda citrifolia* (Noni) y sus posibles efectos como planta medicinal. *Dialnet*, [online] (17). Available at: <[http://file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-MorindaCitrifoliaNoniYSusPosiblesEfectosComoPlanta-4835808%20\(2\).pdf](http://file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-MorindaCitrifoliaNoniYSusPosiblesEfectosComoPlanta-4835808%20(2).pdf)> [Accessed 6 March 2018].
79. Lock Sing, O., 1998. Avances en el Estudio del género *Werneria* y sus metabolitos secundarios. *Revista de química*, [online] (1). Available at: <[http://file:///C:/Users/User/Downloads/7552-Texto%20del%20art%C3%ADculo-29628-1-10-20131024%20\(3\).pdf](http://file:///C:/Users/User/Downloads/7552-Texto%20del%20art%C3%ADculo-29628-1-10-20131024%20(3).pdf)> [Accessed 5 March 2018].
80. Ruíz, S., Venegas, E., Chávez, M. and Eustaquio, C., 2010. Identificación preliminar de los metabolitos secundarios de los extractos acuosos y etanólicos del fruto y hojas de *Morinda citrifolia* L. "noni" y cuantificación espectrofotométrica de los flavonoides totales. *UCV - Scientia*, [online] (1). Available at: <[http://file:///C:/Users/User/Downloads/405-Texto%20del%20art%C3%ADculo-1265-2-10-20171030%20\(1\).pdf](http://file:///C:/Users/User/Downloads/405-Texto%20del%20art%C3%ADculo-1265-2-10-20171030%20(1).pdf)> [Accessed 7 March 2018].

81. Urzúa, Z., 2011. Efectos Crónicos De La Cafeína Sobre El Nivel Y Tolerancia A La Glucosa En Ratas Sanas Y Con Diabetes Mellitus Experimental. Universidad de Colima.
82. Mejía, V., 2015. Determinación De La Actividad Hipoglicemiante De Las Hojas De *Rubusurticifolius* Poir. (Mora Silvestre) Y Las Hojas De *Rubusrosaefolius*sm. (Frambuesa Silvestre) En Ratas Diabéticas Inducidas Con Estreptozotocina. Tesis para Optar el título de Químico farmacéutico. Universidad de San Carlos de Guatemala.
83. Ayala, K. and López, L., 2015. *Determinación De La Dosis Adecuada De Los Aceites Esenciales De Cinnamomum Zeylanicum(Canela) Sobre La Hiperglicemia En Rattus Norvegicus Con Diabetes Mellitus Tipo 2 Inducida*. Para optar el título de Licenciada en Nutrición Humana. Universidad Nacional de San Agustín.
84. Ramírez, P., 2007. *Desarrollo De Microalbuminuria En La Diabetes Experimental Inducida Por Estreptozotocina*. Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile.
85. Lemus, I., García, R., Delvillar, E. and Knop, G., 1999. Hypoglycaemic Activity of Four Plants Used in Chilean Popular Medicine+. *Phytotherapy Research*, [online] Available at: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/%28SICI%291099-1573%28199903%2913%3A2%3C91%3A%3AAID-PTR350%3E3.0.CO%3B2-8>> [Accessed 5 March 2018].
86. Carrillo, P., 2011. *Comparación Del Efecto Hipoglucemiante Del Zumo Del Fruto De Noni (Morinda citrifolia) En Ratas (Rattus Novergicus) Con Hiperglucemia Inducida*. tesis de Grado de Bioquímico Farmacéutico. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.
87. Mejía, M. and Morales, E., 2008. *Efecto Del Decocto De Hojas Secas De Ficus carica L. En Rattus Norvegicus Var. Albinus Con Hiperglicemia Inducida*. Trabajo de Investigación tipo I. Universidad Nacional de Trujillo.
88. Arroyo, F. and Briones, S., 2016. *Efecto Protector Del Extracto Crudo Del Fruto Morinda citrifolia (Noni), Sobre Los Niveles Séricos De Glucosa En Rattus Rattus Var. Norvegicus*. Tesis I. Universidad de Trujillo.
89. Dagnino, J., 2014. Analisis de varianza. *Revista Chilena de Anestesiología*, [online] (4). Available at: <<https://revistachilenadeanestesia.cl/PII/revchilanestv43n04.07.pdf>> [Accessed 5 March 2019].

90. Miller, J. y Miller, J., 2002. *Estadística Y Quimiometría Para Química Analítica*. 4th ed. Madrid: Prentice Hall.
91. Fallas, J., 2012. *Análisis De Varianza*. [online] Ucipfg.com. Available at: <http://www.ucipfg.com/Repositorio/MGAP/MGAP-05/BLOQUE-ACADEMICO/Unidad-2/complementarias/analisis_de_varianza_2012.pdf> [Accessed 5 March 2018].
92. Wagner, H. and Blatt, S., 2009. *Plant Drug Analysis*. 2nd ed. Dordrecht: Springer.





Anexo N^o 1. Identificación y tipificación de la especie vegetal *Ficus carica*



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA
HERBARIUM AREQVIPENSE (HUSA)



CONSTANCIA N^o 055-2019-HUSA

El Director del *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

HACE CONSTAR:

Que las plantas frescas presentadas por **Edith Karina, Carrillo Cutipa y Pablo Darwin, Huamani Apaza**, egresados de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas de la Universidad Católica de Santa María, para la ejecución de su Tesis "**Comparación del efecto hipoglucemiante de los extractos de las hojas de *Ficus carica* "higo" y *Morinda citrifolia* "noni" en hiperglucemia inducida en animales de experimentación. Arequipa 2019**". La muestra fue traída al Laboratorio de Botánica al estado fenológico fresco, para su determinación en el *Herbarium Arequipense* (HUSA) y corresponde a la siguiente clasificación y especie.

Reino	Plantae
Division	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Rosidae
Orden	Rosales
Familia	Caricaceae
Genero	<i>Ficus</i>
Especie	<i>Ficus carica</i> L

Se expide la presente a solicitud del interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 3 de julio del 2019.


Blgo. Leoncio Marín Herrera
DIRECTOR
Herbarium Arequipense (HUSA)



Avenida Daniel Alcides Carrión s/n cercado
Teléfono: (054) 237755 / 993659045
Apartado Postal: 0028
AREQUIPA – PERÚ

Anexo N° 2. Identificación y tipificación de la especie vegetal *Morinda citrifolia*



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA
HERBARIUM AREQVIPENSE (HUSA)



CONSTANCIA N° 056-2019-HUSA

El Director del *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

HACE CONSTAR:

Que las plantas frescas presentadas por **Edith Karina, Carrillo Cutipa y Pablo Darwin, Huamani Apaza**, egresados de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Farmaceuticas, Bioquimicas y Biotecnologicas de la Universidad Catolica de Santa Maria, para la ejecución de su Tesis "**Comparacion del efecto hipoglucemiante de los extractos de las hojas de *Ficus carica* "higo" y *Morinda citrifolia* "noni" en hiperglucemia inducida en animales de experimentación. Arequipa 2019**". La muestra fue traída al Laboratorio de Botánica al estado fenológico fresco, para su determinación en el *Herbarium Arequipense* (HUSA) y corresponde a la siguiente clasificación y especie.

Reino	Plantae
Division	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Gentianales
Subfamilia	Rubioideae
Familia	Rubiaceae
Genero	<i>Morinda</i>
Especie	<i>Morinda citrifolia</i> L

Se expide la presente a solicitud del interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 3 de julio del 2019.


Blgo. Leoncio Mariño Herrera
DIRECTOR
Herbarium Arequipense (HUSA)



Avenida Daniel Alcides Carrión s/n cercado
Teléfono: (054) 237755 / 993659045
Apartado Postal: 0028
AREQUIPA – PERÚ

Anexo N^o 3. Cálculos para la dosificación de Estreptozotocina

Dosificación de STZ (40 mg/ Kg)

Placebo

40 mg ----- 1000 mg

18 mg ----- 1 ml

X ----- 250 mg

10 mg ----- Y

X = 10 mg de STZ

Y = 0.55 ml

Higo

40 mg ----- 1000 mg

18 mg ----- 1 ml

X ----- 250 mg

10 mg ----- Y

X = 10 mg de STZ

Y = 0.55 ml

Noni

40 mg ----- 1000 mg

18 mg ----- 1 ml

X ----- 251 mg

10.04 mg ----- Y

X = 10.04 mg de STZ

Y = 0.56 ml

Sinergismo

40 mg ----- 1000 mg

18 mg ----- 1 ml

X ----- 241 mg

9.64 mg ----- Y

X = 9.64 mg de STZ

Y = 0.54 ml

Metformina

40 mg ----- 1000 mg

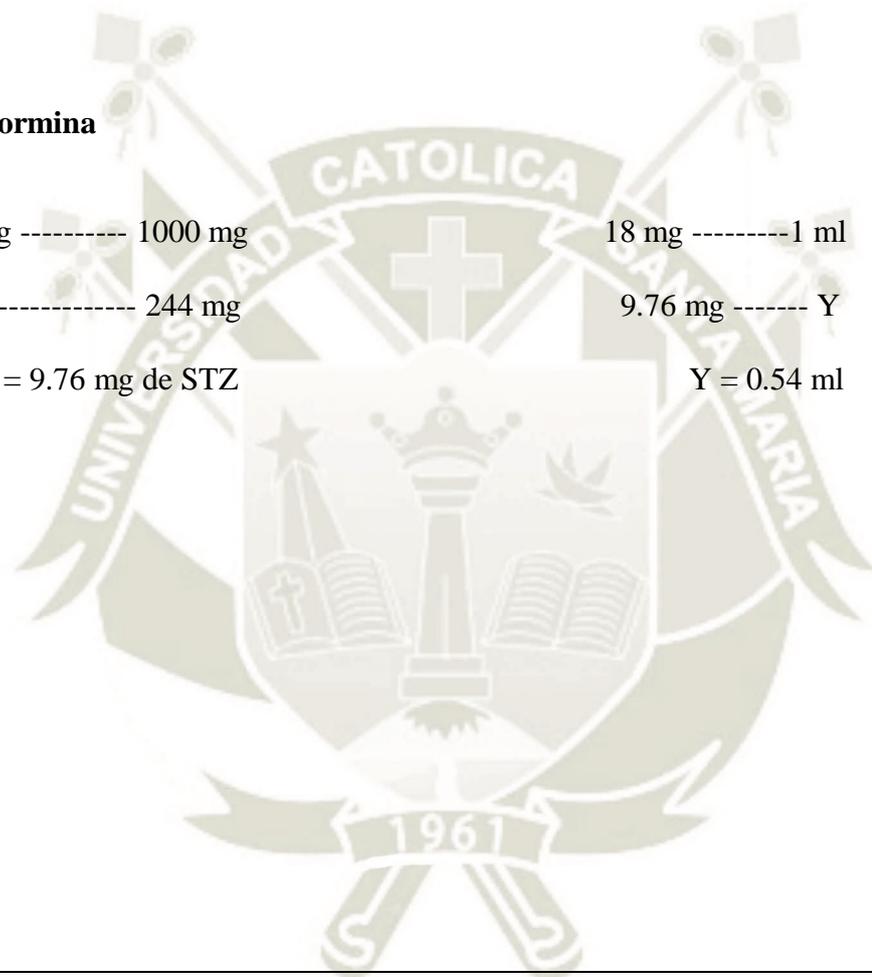
18 mg ----- 1 ml

X ----- 244 mg

9.76 mg ----- Y

X = 9.76 mg de STZ

Y = 0.54 ml



Anexo N^o 4. Cálculos para la dosificación de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*

Higo: Dosis de 500 mg/1000 mg

Se tuvo en consideración en porcentaje de agua

500 mg ----- 1000 mg

80 mg ----- 1 ml

X ----- 250 mg

125 mg ----- Y

X = 125 mg de extracto

Y = 1.56 ml

Noni: Dosis de 500 mg/1000 mg

500 mg ----- 1000 mg

80 mg ----- 1 ml

X ----- 251 mg

125.5 mg ----- Y

X = 125.5 mg de extracto

1.57 ml

Sinergismo: Dosis de 250 mg/1000 mg

250 mg ----- 1000 mg

18 mg ----- 1 ml

X ----- 241 mg

60.25 mg ----- Y

X = 60.25 mg de extracto

Y = 0.75 ml

Anexo N^o 5. Cálculos para la dosificación de Metformina

Metformina: Dosis de 350 mg/1000 mg

350 mg ----- 1000 mg

X ----- 244 mg

X = 85.4 mg de STZ



Anexo N^o 6. Rendimiento de los extractos de *Ficus carica* y *Morinda citrifolia*

Muestra higo	Peso muestra (g)	Peso del extracto blando (g)
1	5.0000	1.65
2	5.0000	1.65
3	5.0001	1.68
Promedio	5.0000	1.66

Muestra Noni	Peso muestra (g)	Peso del extracto blando (g)
1	5.0002	2.10
2	5.0002	2.10
3	5.0001	1.90
Promedio	5.0002	2.03

Anexo N^o 7. Cuadro de Tratamiento de la prueba piloto

Efecto Hipoglucemiante de Hojas de Higo y Noni													
VN	Glucosa 80- 110 mg/dl												
MARCA	GRUPOS	PESO	G. BASAL	30min	1 Hora	2 hora	3 Hora	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Cola	Blanco	298	118	113	108	90	90	96	94	96	95	96	
PAI	Placebo	243	101	103	116	225	244	256	202	198	200	180	
Cabeza	Noni 500mg	238	108	111	164	250	312	223	95	92	95	96	
Dorzo	Noni 1000mg	241	116	129	164	242	302	223	94	96			
PAD	Higo 500mg	260	88	125	140	250	333	250	96	96	96	95	
PPI	Higo 1000mg	245	112	137	147	262	318	213					
	Higo 750mg	165	96	101	115	242	322		211	96	95	93	
Sinergismo	500/500	249	114	118	128	282	308	200	104				
	250/250	230	124	140	151	263	332				198	96	
PLD	Metformina 350mg	230	102	119	129	276	300	205	90	100	98	92	

Anexo N^o 8. Cuadro de Tratamiento de la parte experimental

Efecto Hipoglicemiante de Hojas de Noni e Higo											
VN	80- 110 mg/dl	GLUCOSA									
GRUPO	MARCACIÓN	BASAL	30 MIN	1 HORA	DIA 1	DIA 5	DIA 10	DIA 15	DIA 20	DIA 25	DIA 30
Blanco	CABEZA	120	110	110	110	110	93	92	97	99	87
Blanco	DORZO	89	118	120	120	120	120	95	98	96	92
Blanco	COLA	96	96	90	87	88	85	95	96	98	86
Blanco	PAD	120	115	118	120	120	112	80	102	85	90
Placebo	PPD	110	130	179	260	278	X	X	X	X	X
Placebo	PAI	114	125	181	283	273	X	X	X	X	X
Placebo	PPI	114	128	189	290	292	X	X	X	X	X
Placebo	PLD	112	126	175	280	289	X	X	X	X	X
Higo 500 MG	PLI	89	134	170	290	268	198	120	100	94	86
Higo 500 MG	P. DELANTERAS	112	128	180	285	270	187	135	111	91	100
Higo 500 MG	P. POSTERIORES	98	131	185	286	265	180	127	115	98	101
Higo 500 MG	P. CRUZADAS	110	142	178	280	255	193	122	113	93	100
Noni 500 MG	4 PATAS	109	130	170	281	250	178	100	79	71	75
Noni 500 MG	CABEZA, DORZO	108	120	180	299	243	167	115	92	75	71
Noni 500 MG	DORZO, COLA	103	154	186	296	253	171	107	94	86	76
Noni 500 MG	CABE, DORZ, COLA	105	135	188	286	257	183	106	98	92	80
Metformina 350 MG	CABEZA, PAD	114	128	181	289	269	200	137	110	98	90
Metformina 350 MG	CABEZA, PPD	110	139	189	279	276	226	145	121	115	111
Metformina 350 MG	CABEZA, PAI	112	147	163	287	267	215	132	125	110	96
Metformina 350 MG	CABEZA, PPI	110	141	178	290	281	218	136	123	113	100
Sinergismo 250 mg/ 250 mg	CABEZA, PLD	107	155	179	286	263	220	128	100	92	89
Sinergismo 250 mg/ 250 mg	CABEZA, PLI	109	137	175	287	256	201	118	115	110	110
Sinergismo 250 mg/ 250 mg	CABEZA, P. DELANTERAS	98	156	180	269	246	226	100	90	94	96
Sinergismo 250 mg/ 250 mg	CABEZA, P. POSTERIORES	100	126	183	281	253	176	147	130	120	115

