



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE
LA SALUD**
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TESIS:

EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE HOJAS DE *Annona muricata* L. (GUANÁBANA)
SOBRE SU ACTIVIDAD HIPOGLICEMIANTE

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:
MARIA YNES BRACAMONTE ROMERO

ASESOR:
Q.F. FABRICIO MONTEAGUDO MONTENEGRO

LIMA, PERÚ JULIO 2018

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mis padres por todo su amor, dedicación, su apoyo incondicional, por ser mi soporte, mi calma y por enseñarme siempre mirar adelante.

También para mis abuelos Rolando, Inés, Juan y María que siempre me guían y cuidan de cada pasó que doy.

Gracias a ustedes he llegado hasta aquí por su empuje y cariño brindado.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a la Universidad Alas Peruanas, a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y en especial al Dr. Javier Ramírez por su tiempo, dedicación y brindarme sus conocimientos.

ÍNDICE

	Pág
<i>Caratula</i>	<i>i</i>
<i>Dedicatoria</i>	<i>ii</i>
<i>Agradecimiento</i>	<i>iii</i>
<i>Índice</i>	<i>iv</i>
<i>Índice de figuras</i>	<i>viii</i>
<i>Índice de cuadros</i>	<i>ix</i>
<i>Índice de tablas</i>	<i>x</i>
<i>Índice de gráficos</i>	<i>xi</i>
<i>Resumen</i>	<i>xii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xiii</i>
<i>Introducción</i>	<i>xiv</i>

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	18
1.2 Problemas de la Investigación.....	20
1.2.1 Problema General.....	20
1.2.2 Problemas Específicos.....	20
1.3 Objetivos de la Investigación.....	21
1.3.1 Objetivo General.....	21

1.3.2 Objetivos Específicos.....	21
1.4 Justificación, importancia y limitaciones de la investigación.....	22
1.4.1 Justificación de la investigación.....	22
1.4.2 Importancia de la investigación.....	22
1.4.3 Limitaciones de la Investigación.....	23

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLE DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Hipótesis de la investigación.....	24
2.1.1 Hipótesis General.....	24
2.1.2 Hipótesis Específicas.....	24
2.2 Variables de la Investigación.....	25
2.2.1 Identificación y clasificación de variables.....	25
2.2.2 Operacionalización de variables.....	25

CAPITULO III: MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes de la Investigación.....	27
3.1.1 A nivel Nacional.....	27
3.1.2 A nivel Internacional.....	30
3.2 Bases teóricas.....	33
3.2.1 Generalidades de <i>Annona muricata L.</i> (“Guanábana”).....	33
3.2.1.1 Origen	

3.2.1.2 Taxonomía.....	34
3.2.1.3 Descripción botánica.....	35
3.2.1.4 Composición química.....	37
3.2.1.5 Composición nutricional.....	42
3.2.1.6 Propiedades farmacológicas.....	43
3.2.2 Diabetes Mellitus.....	45
3.2.2.1 Clasificación de Diabetes Mellitus.....	47
a. Diabetes Mellitus Tipo 1.....	47
b. Diabetes Mellitus Tipo 2.....	49
c. Diabetes Gestacional.....	54
3.2.2.2 Descripción fisiológica de la dinámica de la glucosa.....	56
3.2.2.3 Criterios de diagnóstico para Diabetes Mellitus ADA 2016...57	
3.2.2.4 Complicaciones de Diabetes Mellitus.....	58
3.2.3 Fármacos antidiabéticos.....	60
3.3 Definición de términos básicos.....	63

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Tipo y Nivel de Investigación.....	65
4.1.1 Tipo de Investigación.....	65
4.1.2 Nivel de la Investigación.....	65
4.2 Método y Diseño de la investigación.....	65

4.2.1 Método de la Investigación.....	65
4.2.2 Diseño de la Investigación.....	66
4.3 Población y Muestreo de la Investigación.....	66
4.3.1 Población.....	66
4.3.2 Muestra.....	66
4.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos.....	66
4.4.1 Técnicas.....	66
4.4.2 Instrumentos.....	67
4.5 Procedimiento de Recolección de Datos.....	67
CAPITULO V: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	
5.1 Análisis de tablas y gráficos.....	75
5.2 Discusión de los resultados.....	79
CONCLUSIONES.....	82
RECOMENDACIONES.....	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
ANEXOS.....	92

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA Nº 1: <i>Annona murica L.</i> (Guanábana).....	34
FIGURA Nº 2: Flavonoides. Estructura básica y tipos.....	41
FIGURA Nº 3: Características estructurales de los principales tipos de flavonoides.....	41

ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
CUADRO Nº 1: Clasificación taxonómica de <i>Annona muricata</i> L.....	34
CUADRO Nº 2: Estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de hoja de <i>Annona muricata</i> L.....	37
CUADRO Nº 3: Contenido total de flavonoides, polifenoles y proteínas de hoja fresca y seca, pulpa y semillas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana).....	38
CUADRO Nº 4: Composición nutricional de <i>A. muricata</i> L. (Guanábana).....	42
CUADRO Nº 5: Tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de hoja de <i>Annona muricata</i> L.....	75

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
TABLA Nº 1: Esquema de trabajo para la evaluación del efecto hipoglicemiante.....	73
TABLA Nº 2: Inhibición porcentual hipoglucemiante promediadas por horas.....	78
TABLA Nº 3: Prueba de homogeneidad de varianzas.....	102
TABLA Nº 4: Estadísticas descriptivas de porcentaje de hipoglicemia.....	103
TABLA Nº 5: Prueba análisis de varianza (ANOVA).....	104
TABLA Nº 6: Comparación múltiple DMS.....	105

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
GRÁFICO N° 1: Curva de actividad hipoglicemiante de control negativo (suero fisiológico), extractos etanólicos de hojas de <i>Annona muricata L.</i> al 1% (100mg/kg), 2% (200mg/kg), 3% (300mg/kg) y control negativo metformina.....	77
GRÁFICO N° 2: Inhibición porcentual hipoglicemiante promediados por horas.....	78

RESUMEN

Annona muricata L. (Guanábana) es un recurso vegetal oriundo de la Selva Central del Perú, diversas investigaciones han demostrado sus propiedades farmacológicas, entre ellas su actividad hipoglicemiante por la presencia de flavonoides, mejorando así la salud pública de la población. **Objetivo:** Determinar el efecto de la concentración del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata L.* sobre su actividad hipoglicemiante. **Material y Método:** Para el presente trabajo se realizó un estudio ambispectivo, longitudinal y analítico teniendo un diseño de investigación experimental. Se recolectó 7kg de hojas de *Annona muricata L.* en el departamento de Arequipa, provincia de Camaná, las cuales fueron seleccionadas, lavadas y secadas para posteriormente pasar por los procesos de estabilización, triturado y maceración con alcohol etílico 96% por 20 días. Se estableció 5 grupos de 6 ratones de la especie *Mus músculos* con un peso promedio de 25-40 gr; presentando el siguiente diseño: control negativo (suero fisiológico 0.9%), extracto etanólico de hojas de *Annona muricata L.* al 1%, 2% y 3% y control positivo metformina (500mg/kg) administradas por sonda orogástrica, para la determinación del efecto hipoglicemiante se indujo aloxano monohidratado (250 mg/kg) por vía intraperitoneal. **Resultados:** Se determinó que los extractos etanólicos de hojas de *Annona muricata L.* al 1%, 2% presentan efecto hipoglicemiante, mientras que el extracto al 3% no presentó efecto significativo. **Conclusión:** Se determinó que el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata L.* al 1% presentó un mayor efecto de actividad hipoglicemiante, considerándose una mejor opción para contrarrestar la Diabetes Mellitus, en comparación con el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata L.* al 2%, 3% y metformina (500 mg/kg).

Palabras claves: Actividad hipoglicemiante, *Annona muricata L.*, extracto etanólico.

ABSTRACT

Annona muricata L. (Soursop) is a plant resource native to the Central Selva of Peru, various research has shown its pharmacological properties, including its hypoglycemic activity due to the presence of flavonoids, thus improving the public health of the population. **Objective:** To determine the effect of the concentration of the ethanolic extract of leaves of *Annona muricata* L. on its hypoglycemic activity. **Material and Method:** For the present work an ambispective, longitudinal and analytical study was carried out having an experimental research design. We collected 7kg of leaves of *Annona muricata* L. in the department of Arequipa, province of Camaná, which were selected, washed and dried to later go through the processes of stabilization, crushing and maceration with ethyl alcohol 96% for 20 days. We established 5 groups of 6 mice of the *Mus Musculus* species with an average weight of 25-40 gr; presenting the following design: negative control (physiological serum 0.9%), ethanolic extract of leaves of *Annona muricata* L. at 1%, 2% and 3% and positive control metformin (500mg / kg) administered by orogastric tube, to determine the **Hypoglycemic effect induced alloxan monohydrate (250 mg / kg) intraperitoneally.** **Results:** It was determined that the ethanolic extracts of leaves of *Annona muricata* L. at 1%, 2% present hypoglycemic effect, while the extract at 3% did not show any significant effect. **Conclusion:** The ethanolic extract of leaves of *Annona muricata* L. at 1% was found to have a greater effect of hypoglycemic activity, being considered a better option to counteract Diabetes Mellitus, in comparison with the ethanolic extract of leaves of *Annona muricata* L. 2%, 3% and metformin (500 mg / kg).

Key words: Hypoglycemic activity, *Annona muricata* L., ethanolic extract.

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas medicinales se remota desde los inicios de la civilización humana, los conocimientos sobre las diferentes propiedades terapéuticas de muchas especies naturales fueron transmitidos por los aborígenes a través de generaciones, siendo la base para los estudios científicos; a pesar de ello aún no se han investigado la mayoría de las especies vegetales ya que para el hombre es una fuente importante de lucha contra diferentes patologías.

El valor medicinal que presenta cada especie vegetal se debe a la presencia de Fitoconstituyentes, dependiendo de cada género va a ser utilizada para el tratamiento de una o varias enfermedades, siendo una de ellas la Diabetes.

La Diabetes es una enfermedad que causa hiperglicemia, alterando de esta manera el normal funcionamiento del organismo; desencadenando factores de riesgo a otras diversas enfermedades. Esta enfermedad está relacionada con aspectos genéticos, exceso de hormonas propias del estrés, la administración de diferentes fármacos u otras enfermedades relacionadas con el páncreas, como la disminución de insulina por las células betas de los islotes de Langerhans.

Nuestro territorio Peruano presenta una gran variedad de plantas medicinales, teniendo entre ellas a *Annona muricata L.* (Guanábana) que es originaria del continente Americano y ha sido introducida en diversos países; estudios indican que el presente recurso natural cuenta con diversas propiedades farmacológicas tales como: hipoglucemiante, bactericida, antiparasitaria, antiviral, anticonvulsivante, antioxidante, antihipertensiva.

Es por ello que el presente trabajo tiene como objetivo determinar el efecto de la concentración del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata L.* (Guanábana) sobre su actividad hipoglucemiante en ratones diabéticos inducidos con aloxano, con la finalidad de encontrar una alternativa

terapéutica eficaz y natural para mejorar la salud de los pacientes que padecen de diabetes mellitus.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática

La Diabetes mellitus (DM), es un problema de salud pública, ya que hoy en día es una de las enfermedades crónicas más prevalentes alcanzando proporciones epidémicas en todo el mundo.¹

La diabetes mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina. Esta enfermedad representa un grave problema de salud pública. Su incidencia oscila entre el 1-2% de la población mundial. El tipo más frecuente es la diabetes no insulino dependiente (DMNID), o tipo 2.²

Según las estimaciones de la OMS, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones en el año 1980. Evidenciándose que la prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Ello supone también un incremento en los factores de riesgo conexos, como el sobrepeso o la obesidad. Así mismo en la última década, la prevalencia de la diabetes ha aumentado raudamente en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos.

3

El número de personas con diabetes mellitus está creciendo rápidamente en nuestro país y la causa principal de su veloz incremento es el importante cambio en el estilo de vida de la población peruana, caracterizada por una ingesta excesiva de alimentos de alto contenido calórico como la “comida chatarra” y las bebidas azucaradas, así como una reducción de la actividad física que conllevan a altas tasas de sobrepeso y obesidad. 4

La necesidad de encontrar en nuestra flora Peruana, plantas con efecto hipoglicemiante ha despertado el interés dentro del campo de la investigación, es allí donde le damos un enfoque importante al estudio del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) para así obtener un resultado afirmativo y respaldarlo en un futuro uso clínico, los diversos estudios actualizados evidencian mediante una marcha fitoquímica que *Annona muricata* L. (Guanábana) presenta flavonoides glicósidos tales como quercetina, ácido gálico, epicatequina, canferol, siendo quercetina el alcaloide más importante encontrado en el extracto etanólico de las hojas de guanábana en la acción hipoglucemiante,⁵ considerándose importante para la disminución de glucosa en sangre. Pese a ello aún no se han evidenciado estudios para identificar las concentraciones idóneas para

conseguir el efecto deseado. Después de comprobar sus propiedades hipoglicemiantes se podrá recomendar su uso con gran eficacia y de esta manera brindar mayor información lo cual puede ser difundido a nivel nacional.

1.2 Problemas de investigación

1.2.1 Problema General

¿Cuál es el efecto de la concentración del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?

1.2.2 Problema Específico

- ¿Cuál es el efecto de la concentración al 1% del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?
- ¿Cuál es el efecto de la concentración al 2% del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?
- ¿Cuál es el efecto de la concentración al 3% del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?

- ¿Cuáles son los principales metabolitos presentes en el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana)?

1.3 Objetivo General

1.3.1 Objetivo General

Determinar la concentración del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el efecto de la concentración al 1% del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.
- Evaluar el efecto de la concentración al 2% del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.
- Evaluar el efecto de la concentración al 3% del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.
- Determinar los principales metabolitos presentes en el extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (Guanábana)

1.4 Justificación, importancia y limitaciones de la investigación

1.4.1 Justificación de la investigación

En la actualidad la Diabetes Mellitus, según la Organización Mundial de la Salud es considerada como uno de los principales problemas de salud pública y en nuestro país constituye una de las enfermedades crónicas no transmisibles de gran prevalencia por el inadecuado estilo de vida. Es por ello la búsqueda de recursos naturales eficaces y seguros como una alternativa para el tratamiento y prevención de dicha enfermedad; no obstante, en diversas investigaciones se evidencian las propiedades hipoglicemiantes de *Annona muricata* L. (Guanábana) pero no se enfocan en calcular las concentraciones idóneas para su adecuado uso.

La concentración idónea y correcta de esta especie vegetal podrá ser de gran aporte a la sociedad, como una opción de mantenimiento, control y prevención de la salud para los pacientes que padecen es Diabetes Mellitus.

La presente investigación cuenta con una justificación teórica ya que pretende aportar conocimientos a futuras investigaciones.

1.4.2 Importancia de la investigación

Con la finalidad de combatir las diversas enfermedades que padece el ser humano, la medicina se ha visto vinculada en el uso de los diferentes compuestos provenientes de recursos vegetales, en la última década los métodos de diferentes

extractos han permitido la obtención de los principios activos para darle un uso farmacéutico.

El Perú posee numerosas plantas medicinales con propiedades hipoglucemiantes que ayudan a una mejor condición integral de las personas diabéticas, teniendo entre ellas a *Annona muricata* L. (Guanábana).

El presente trabajo de investigación es de gran importancia ya que la información obtenida servirá para el estudio de futuras investigaciones sobre *Annona muricata* L. (Guanábana), para poder contribuir con el adecuado uso de sus propiedades farmacológicas para el tratamiento de diversas enfermedades en especial la Diabetes Mellitus, así mismo será una alternativa segura y eficaz de menor costo para las poblaciones de recursos menores, pudiendo mejorar con la salud pública.

1.4.3 Limitaciones de la Investigación

Unas de las limitaciones del presente trabajo fueron en la administración de aloxano a los ratones por vía intraperitoneal. Ya que algunos ratones no lograron obtener glicemias altas y otros murieron por hiperglicemias.

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS Y VARIABLE DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Hipótesis de la Investigación

2.1.1 Hipótesis General

El extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (Guanábana) a diversas concentraciones modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.

2.1.2. Hipótesis Específicas

- El extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 1% modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.
- El extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 2% modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.

- El extracto etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana) al 3% modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.
- Los principales metabolitos presentes en el extracto etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana) son flavonoides, antocianinas, alcaloides, lactonas, esteroides, saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores, fenoles.

2.2 Variables de la Investigación

2.2.1 Identificación y clasificación de variables

CLASIFICACIÓN DE VARIABLES	IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES
VARIABLE INDEPENDIENTE	Concentración del extracto etanólico de <i>Annona muricata L.</i> (Guanábana)
VARIABLE DEPENDIENTE	Actividad hipoglicemiante

Fuente: Elaboración propia 2017

2.2.2 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	UNIDAD DE MEDIDA
Concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana).	Producto de la extracción de metabolitos secundarios presentes en la especie vegetal	Concentración del extracto (mg/100mL)	1%	%
			2%	
			3%	
Actividad hipoglicemiante	Propiedad para disminuir la concentración de glucosa en sangre.	Niveles de glucosa	Basal	mg/dL
			Post-inducción	
			Post-tratamiento	

Fuente: Elaboración propia 2017

CAPÍTULO III MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

3.1.1 A nivel Nacional

La investigación realizada por Palomino C. titulada **EFFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE HOJAS *Annona muricata* L. (“GUANÁBANA”) SOBRE LA HIPERGLICEMIA INDUCIDA CON ALOXANO EN RATAS** 2007. Tesis para optar el Grado Académico de Magister en Farmacología Experimental en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. Tuvo como objetivo determinar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) en ratas diabéticas. Para evaluar la eficacia reductora se administró por vía oral el extracto etanólico a 200, 400, 600 mg/kg y glibenclamida a 5mg/kg por 5 días; la inducción de diabetes a las ratas fue por una inyección intraperitoneal de aloxano monohidratado a una dosis de 130 mg/kg a 36 ratas machos de 3 meses de edad con 210 g de peso; los niveles de glucosa en sangre fueron medidas por un glucómetro determinadas por el método de Sándwich. Dando como resultado que el extracto etanólico de hojas de *Annona*

muricata L. a dosis de 200, 400 y 600 mg/kg presentan efecto hipoglicemiante. Concluyendo que el extracto etanólico a dosis de 200 mg/kg presenta mejores resultados. ⁶

La investigación realizada por Palomino C. titulada **EFFECTO PREVENTIVO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Annona muricata* L. (GUANÁBANA) SOBRE SÍNDROME METABÓLICO INDUCIDO EN RATAS** 2016. Tesis para optar en Grado Académico de Doctor en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. Tiene como objetivo principal evaluar el efecto preventivo los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada A1c del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (Guanábana) administrado en ratas con síndrome metabólico. El estudio es experimental donde el método de inducción del síndrome metabólico consistió en 90 roedores formando 9 grupos, con cada grupo de 10 ratas donde 7 recibieron la combinación de 1 mL de fructuosa al 60% más colesterol 95% en dosis de 200mg/kg de peso por vía oral, donde sus resultados más importantes fueron que los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada que recibieron inducción del síndrome metabólico de fructuosa más colesterol se observó una disminución de 21.5% ambos con dosis de 200mg/kg ($p < 0.0001$). Concluyendo que el extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) a dosis de 200mg/kg mostro un mejor efecto ante la inducción de síndrome metabólico experimental. ⁷

En la tesis realizada por Fernández Oloya A. titulada **EFFECTO ANTIOXIDANTE E HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE *Annona muricata***

L. “GUANÁBANA” EN *ORYCTOLAGUS CUNICULUS* “CONEJO” VAR. NEM. ZELAND 2012. Tesis para optar el título profesional de Biólogo-Microbiólogo en la Universidad Nacional de Trujillo. Perú. Los objetivos fueron determinar su posible efecto hipoglucemiante y capacidad antioxidante en conejos. Es estudio es de tipo experimental donde los animales de experimentación son tratados diariamente con una dosis de 1.8 g/kg de glucosa diluida y 400mg/Kg del extracto hidroalcoholico de *Annona muricata* L. (Guanábana) durante una semana por sonda orogástrica, donde se determinó las glicemias mediante una punción cardiaca a 0, 30, 60, 90,120 minutos por método enzimático (glucosa oxidasa/peroxidasa) y leídos en un espectrofotómetro a 505 nm de longitud de onda; mientras para la determinación de radicales libres en hígado de los conejos se utilizó el método de sustancias reactivas de ácido tiobarbiturico (TBARS). Dando como resultado que el efecto hipoglucemiante de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre la concentración de glucosa a nivel sanguíneo durante los 120 minutos presentan una diferencia estadística significativa, disminuyendo la absorción de la glucosa intestinal en conejos a partir de 30 hasta los 120 minutos. Concluyendo que el extracto hidroalcoholico de *Annona muricata* L. (Guanábana) ejerce su efecto hipoglucemiante en conejos con una diferencia estadísticamente significativa, también ejerce su efecto inhibidor altamente significativa sobre la absorción intestinal de la glucosa y se aprecia su actividad antioxidante. ⁸

3.1.1 A nivel Internacional

El estudio realizado por Sovia E, Ratwita W, Wijayanti D, Novianty D. titulada **HYPOGLYCEMIC AND HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF *Annona muricata* L. LEAF ETANOL EXTRACT** 2017. Estudio realizado por el Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Jenderal. Indonesia. Presenta como objetivo determinar los efectos hipoglicémicos e hipolipidémicos del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. en ratas diabéticas inducidas con aloxano. Los animales de experimentación se dividieron en 5 grupos con 5 individuos cada uno, A (control), B (tratado con aloxano), C (50 mg/kg), D (100 mg/kg) y E (200 mg/kg) los niveles de glucosa en sangre y de colesterol se midieron antes y después de la inducción de aloxano por 21 días. Dando como resultado que todos los grupos tratados con extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. disminuyeron significativamente ($p < 0.05$) el nivel de glucosa en sangre. Concluyendo que el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. presenta efectos hipoglicémicos e hipolipidémicos.

9

El estudio realizado por Ahalya B, Ravi K, Klranmayi G con título **EXPLORATION OF ANTI-HYPERGLYCEMIC AND HYPOLIPIDEMIC ACTIVITIES OF ETHANOLIC EXTRACT OF *Annona muricata* BARK IN ALLOXAN INDUCED DIABETIC RATS** 2014. Departamento de Farmacología, Instituto de Ciencias e Investigación Farmacéutica. India. Tiene como objetivo demostrar la actividad hipoglucemiante y hipolipémicas del extracto etanólico del tallo de *Annona*

muricata L. (Guanábana) en animales inducidos con aloxano. La metodología fue la administración diaria en dosis únicas de 150mg/kg, 300mg/kg y glibenclamida (500ug.kg) por un periodo de 14 días. Obteniendo como resultados que a 150mg/kg, 300mg/kg presentan un cambio significativo en los niveles de azúcar en sangre. Concluyendo que el extracto de la corteza etanólica de *Annona muricata* L. (Guanábana) parece ser útil en el control de los niveles elevados de glucosa en sangre en ratones inducidos con aloxano.¹⁰

La investigación realizada por Minari J, Okeke U. **CHEMOPREVENTIVE EFFECT OF *Annona muricata* ON DMBA-INDUCED CELL PROLIFERATION IN THE BREAST TISSUES OF FEMALE ALBINO MICE** 2014. Departamento de Biología Celular y Genética, Universidad de Lagos. Nigeria. Tuvo como objetivo evaluar el efecto quimiopreventivo potencial de un extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* en la proliferación celular inducida por 7,12-dimetilbencenoantraceno (DMBA) en los tejidos mamarios de ratones albinos hembras. Para este estudio se utilizaron hojas de *Annona muricata* y treinta ratones hembra albinos que se dividieron en 5 grupos, cada uno de 6 ratones teniendo un grupo A (200 mg/ml), B (100 mg/ml), C (50 mg/ml), D (control negativo) y E (solo agua destilada) . La electroforesis en gel de agarosa se utilizó para analizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) extraído de los tejidos mamarios de ratones experimentales, mientras que la tinción con hematoxilina y eosina se usó para el ensayo histológico. Resultando que los frotis de ADN obtenidos de electroforesis en gel de agarosa sugirieron posible daño

inducido por DMBA que se evitó significativamente debido al efecto del extracto de hojas de *Annona muricata*. El ensayo histológico reveló la presencia de hiperplasia alveolar lobular inducida por DMBA, hiperplasia adenomatoide, estroma fibroadiposo y glándula sebácea proliferativa en las secciones histológicas de los tejidos mamarios de ratones tratados, sin embargo, estos cambios tuvieron variación en la ocurrencia entre los diferentes grupos de animales tratados. Concluyendo que el estudio ha demostrado que el extracto de hoja de *Annona muricata* podría ser utilizado como una medida profiláctica contra el DMBA inducida por la proliferación celular en los tejidos mamarios de ratones hembra albino. ¹¹

En el estudio realizado por Ngueguin F. y colaboradores titulada **ANTIDIABETIC AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF *Annona muricata* (ANNONACEAE) AQUEOUS EXTRACT ON STREPTOZOTOCIN- INDUCED DIABETIC RATS 2014.** Departamento de Farmacia, Universidad de Montagnes. Camerún. Presenta como objetivo evaluar el efecto antidiabético y antioxidante del extracto acuoso de *Annona muricata* en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. Para el presente estudio se tuvo 3 grupos experimentales de 5 ratones cada uno teniendo el siguiente diseño: A (grupo negativo). B (100 mg/kg) y C (200 mg/kg) lo cual se administró el extracto acuoso por 28 días consecutivos para poder observar el efecto protector. Teniendo como resultado la que el extracto no fue efectivo en ratas normales, en ratas diabéticas la administración de dosis en 100 mg/kg y 200 mg/kg redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre en un 75% y 58.22% respectivamente. Concluyendo

que el extracto acuoso de *Annona muricata L.* muestra efecto antidiabético mejorando a su vez el metabolismo de la glucosa.¹²

3.2 Bases Teóricas

3.2.1 Generalidades de *Annona muricata L.* (Guanábana)

3.2.1.1 Origen

El recurso vegetal *Annona muricata L.* posiblemente originario de Suramérica, que tuvo una gran expansión en tiempos prehispánicos.¹³

Guanábana es oriunda de nuestro territorio peruano y se cultiva en mayor porcentaje en América tropical, Colombia cuenta con pocas áreas sembradas de este fruto, siendo muy escasos los cultivos tecnificados. Sin embargo, se puede evidenciar cultivos en el Valle del Cauca y en el Caribe colombiano.¹³

Annona muricata L., guanábana o graviola, es un árbol habitual del Caribe, México, Centro y Sudamérica, austeramente relacionado con el fruto de chirimoya, en nuestra Selva Peruana, se cultiva en los Departamentos de Loreto, San Martín, Ucayali, La Libertad, Arequipa, etc.

La zona de mayor producción en el Perú es la Selva central de Chanchamayo.¹⁴



FIGURA Nº 1: *Annona muricata* L. (Guanábana).

Fuente: Foto propia 2017.

3.2.1.2 Taxonomía

Annona muricata L. (Guanábana) presenta la siguiente taxonomía según Carlos Linneo 1753.

CUADRO Nº 1: Clasificación taxonómica de *Annona muricata* L. (Guanábana).

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Sub clase	Magnoliidae
Orden	Magnoliales
Familia	Annonaceae
Género	<i>Annona</i>
Especie	<i>Annona muricata</i> L.

Fuente: Según sistema de Clasificación de Cronquist (1988)

3.2.1.3 Descripción botánica

- **Los tallos** son de forma redondeada, rugosa, granulosa y no contiene vellosidades; son de color café oscuro. ¹⁵
- **Las hojas** son resistentes, de color verde oscuro, brillante en el lado superior y de color amarillo en el lado inferior, tienen peciolo cortos y son anchamente ovadas a cilíndricas, de 14 a 16 cm de largo y de 5 a 7 cm de ancho, debido a la semejanzas del árbol y forma de las hojas, la guanábana y la guanábana de montaña frecuentemente confundidas. ^{13,15,16}
- **Las flores** de guanábana son hermafroditas crecen solitarias o en pares en tallos pequeños que germinan de las ramas viejas, pueden ser de 3.2 a 3.8 cm de largo. Las flores de este género se abren al amanecer, cuando las anteras están comenzando la expulsión de polen; los pétalos externos comienzan a caer algunas horas más tarde, y los internos permanecen aproximadamente unos días más o a veces caen juntos. La floración casi siempre es constante durante todo el año. ^{13,15}

Esta especie vegetal presenta una polinización natural deficiente (generalmente ejecutada por los escarabajos) y con regularidad produce frutos con escasa formación o madurez (amorfa o asimétrica); por lo consiguiente la práctica de la polinización manual es de trascendencia en el manejo de huertos. ¹⁵

- **El fruto** es de forma ovoide, conoidal o acorazonada por lo general la guanábana tiene frutos grandes que suelen pesar de 0.9 a 10 k midiendo hasta 40 cm de longitud, son de color verde oscuro y suelen variar sutilmente a verde claro cuando llegan a su etapa de madurez. La cáscara es delicada debido a que es delgada; el fruto es carnoso, las protuberancias que presenta el fruto son consideradas como espinosas. La pulpa es blanca, algodónado, fibrosa y el jugo se asimila al de la chirimoya. Su sabor es agrídulce. Presenta de 127 a 170 semillas, disgregadas en toda la pulpa. Las semillas son tóxicas, su tamaño varía entre 1 y 2 cm de largo y pesan de 0.33 a 0.59 g, son de color negro poco después de poscosecha y varían a un color marrón oscuro. Presentan un alto contenido de vitamina A y C. ^{13,15}
- **Los carpelos** son muy prominentes, siempre están unidos, presentan un estigma blanco y reluciente rodeado de pelos sedosos. ¹³
- **Las semillas** son obovoideas y aplanadas miden de 15 a 20 mm de longitud, tiene la testa gruesa, brillante de marrón oscuro. ¹³

3.2.1.4 Composición química

El estudio fotoquímico realizado ha evidenciado la presencia de alcaloides, flavonoides, saponinas, compuestos fenólicos y taninos presente en el extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana)

CUADRO Nº 2: Estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L.

Prueba de caracterización	Extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana)
Alcaloides	+++
Flavonoides	++
Saponinas	+
Otros Compuestos Fenólicos	++
Taninos	++
Otros Glicósidos	++

Fuente: Palomino Flores C. (2007).⁶

(+++)= Abundante cantidad

(++)= Regular cantidad

(+)= Poca cantidad

CUADRO Nº 3: Contenido total de flavonoides, polifenoles y proteínas de hoja fresca y seca, pulpa y semilla de *A. muricata L.* (Guanábana).

Extractos alcohólicos de guanábana	Contenido de flavonoides (mg EQ/100g)	Contenido de polifenoles (mg EGA/100g)	Contenido de proteínas (mg proteínas/100g)
Hoja fresca (extracto etanólico)	337,4 ±2,3 e	629,3 ±10,7 e	344,9 ±3,8 d
Hoja fresca (extracto metanólico)	250,5 ±10,7 c	549,5 ±3,3 d	258,8 ±3,3 c
Hoja seca (extracto etanólico)	245,4 ±2,0 c	766,4 ±5,7 f	181,0 ±2,5 b
Hoja seca (extracto metanólico)	97,3 ±3,9 a	375,3 ±2,3 b	145,8 ±1,9 a
Pulpa (extracto etanólico)	574,0 ±5,9 g	941,4 ±5,2 g	733,3 ±5,8 f
Pulpa (extracto metanólico)	480,6 ±2,5 f	624,2 ±11,8 e	589,3 ±3,5 e
Semilla (extracto etanólico)	309,2 ±3,3 d	451,4 ±9,7 c	191,2 ±1,3 b
Semilla (extracto metanólico)	159,8 ±1,4 b	280,8 ±4,6 a	56,4 ±1,1 a

Fuente: Vit Patricia, Santiago Bertha y Pérez Elizabeth (2014). Composición química y actividad antioxidante de pulpa, hoja y semilla de *Annona muricata L.* (Guanábana).¹⁷

- **Alcaloides:** Los alcaloides son compuestos naturales que presentan átomos de nitrógeno básicos. La más representativa en el fruto de guanábana son reticulina y coreximine, sus hojas contienen la mayor concentración de alcaloide, aunque estudios han evidenciado en tallos, raíces y frutos. Los alcaloides reportados en guanábana son primordialmente del tipo isoquinolina, aporfina y protoberberina.²¹
- **Acetogeninas:** Se han evidenciado más de 120 acetogeninas en extractos etanólicos, metanólicos u otros extractos orgánicos de diferentes órganos y tejidos de *Annona muricata L.*, tales como hojas, tallos, corteza, semillas, pulpa y cáscara de fruta.²¹ Estructuralmente, la mayoría de las acetogeninas poseen una cadena alifática de 35 ó 37 átomos de carbono con uno, dos o tres anillos tetrahidrofuránicos (THF) adyacentes o no, así como sustituyentes oxigenados (hidroxilos, cetonas y epóxidos) localizados a lo largo de ésta. En uno de sus extremos presentan un anillo lactónico metil sustituido, α , β insaturado, en ocasiones saturado o rearmado como cetolactona. Algunos estudios sugieren que su bioactividad depende de su estructura.¹⁸
- **Compuestos fenólicos:** Se ha informado que 37 compuestos fenólicos están presentes en *Annona muricata L.* Los compuestos fenólicos más predominantes encontrados en las hojas de *Annona muricata L.* incluyen quercetina y ácido gálico.¹⁶ Los tres

grupos más importantes en los que se dividen los compuestos fenólicos son: Ácidos fenólicos, flavonoides y polifenoles. Químicamente los fenoles pueden ser definidos como sustancias que poseen un anillo aromático con uno o más grupos hidroxilo, incorporando sus derivados funcionales.¹⁹

- **Flavonoides:** Los flavonoides son compuestos fenólicos biactivos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), están compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo (C) de pirano (heterocíclico) común en los flavonoides. Los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 2 al 8, y los del anillo B desde el 2' al 6'.^{19,20}
 - a. **Flavanos**, como la catequina, con un grupo -OH en posición 3 del anillo C.²⁰
 - b. **Flavonoles**, representados por la quercitina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C.²⁰
 - c. **Flavonas**, como la diosmetina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.²⁰
 - d. **Antocianidinas**, tienen unido el grupo -OH en posición 3 pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.²⁰

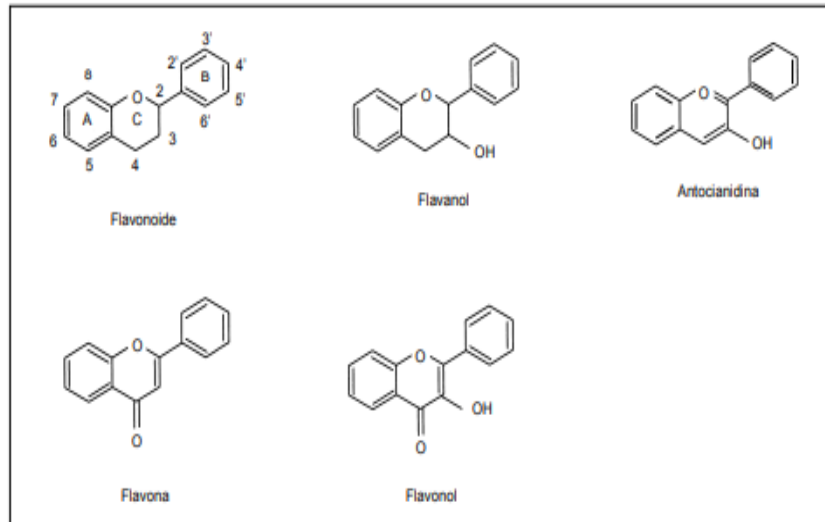


FIGURA Nº 2: Flavonoides. Estructura básica y tipos.

Fuente: Martínez Flores, Gonzales Gallego, Culebras, Tuñón M. (2002).

Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes.²⁰

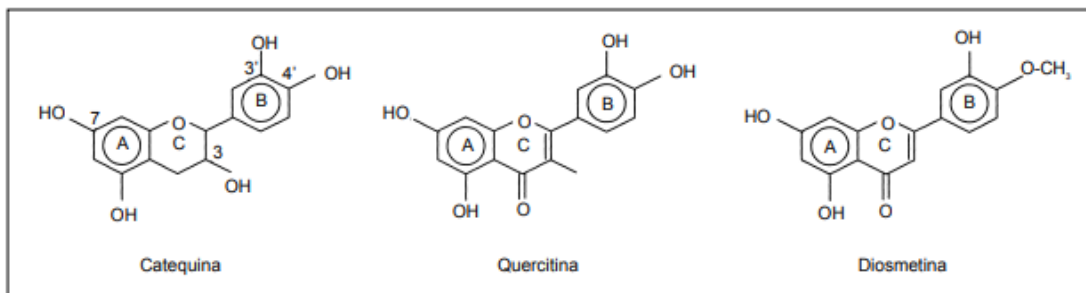


FIGURA Nº3: Características estructurales de los principales tipos de flavonoides.

Fuente: Martínez Flores, Gonzales Gallego, Culebras, Tuñón M. (2002).

Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes.²⁰

3.2.1.5 Composición nutricional

Guanábana es un fruto con alto valor nutritivo teniendo como fuente importante los carbohidratos, minerales y vitaminas como se muestra en el siguiente cuadro.

CUADRO Nº 4: Composición nutricional de *A. muricata* L. (Guanábana).

COMPUESTO	COMPUESTO EN 100 g DE PULPA
Calorías	53.1 – 61.3
Agua	82.8 g
Carbohidratos	14.63 g
Grasas	0.97 g
Proteínas	1.0 g
Fibra	0.79 g
Cenizas	0.6 g
Calcio	10.3 mg
Fósforo	27.7 mg
Hierro	0.64 mg
Tiamina	0.11 mg
Riboflovina	0.05 mg
Niacina	1.28 mg
Ácido ascórbico	29.6 mg

Fuente: Hernández, Gómez y Andrés (2013). Importancia, plagas insectiles y enfermedades fungosas del cultivo de Guanábana. ¹⁵

3.2.1.6 Propiedades farmacológicas

- **Actividad citotóxica:** Estudios afirman la presencia de acetogeninas citotóxicas en las hojas y semillas de *Annona muricata* L. Las acetogeninas son sustancias con actividad antitumoral y anticancerígena son una gran alternativa en el tratamiento de patologías como es el cáncer, también se han realizado ensayos *in vitro* y se han usado contra más de 15 líneas celulares de cáncer. Las acetogeninas aisladas demostraron efectos citotóxicos selectivos inhibiendo el crecimiento de células cancerígenas, la bioactividad de las acetaminas se ha relacionado con su estructura molecular. Los dos anillos de tetrahidrofurano (THF) adyacentes son las acetogeninas más activas que se han retribuido primordialmente en la semilla. El mecanismo de la acción citotóxica de la acetogenina es la inhibición del complejo mitocondrial y la inhibición de la NADH oxidasa unida a ubiquinona en las membranas plasmáticas de las células cancerosas que causan apoptosis o muerte celular.²¹
- **Actividad antiparasitaria:** Los diferentes extractos de *Annona muricata* L. han evidenciado eficacia frente a diferentes protozoarios que desencadenan enfermedades riesgosas para la población mundial como es el caso del género *Plasmodium*, *Leishmania*, *Schistosoma*, *Trypanosoma* y *Entamoeba* responsables de la malaria, leishmaniasis, esquistosomiasis, chagas y amebiasis, respectivamente.²¹
- **Actividad larvicida, insecticida y repelente:** En un estudio *Annona muricata* L. cumple un papel importante, ya

que, a partir de los diferentes extractos de semillas, hojas, tallos, raíces, cortezas y flores, logran proteger a la agricultura frente a diversos tipos de insectos .²²

- **Actividad antioxidante:** Se han realizado varias investigaciones *Annona muricata L.* sobre su actividad antioxidante donde recopilaron evidencias sobre su actividad en diferentes ensayos, utilizando partes de la planta y los diferentes disolventes. Algunos de los métodos utilizados para determinar la capacidad antioxidante total incluyeron las capacidades de barrido de radicales libres usando DPPH y los ensayos ABTS +, determinando los radicales libres de oxígeno por el ensayo ORAC, potencia de reducción mediante el ensayo FRAP y blanqueo de β -caroteno. Demostrando los hallazgos en el uso de *Annona muricata L.* como una gran fuente natural de antioxidantes. ²³

- **Actividad antibacteriana:** *Annona muricata L.* demostró actividad antibacteriana frente a bacterias gram positivas y gram negativas, comparándolo con el antibiótico estándar que es la estreptomina. ²⁴

- **Actividad antitumoral:** El extracto etanólico de hojas *Annona muricata L.* demostró actividad antitumoral de dos componentes aislados de acetogenina la annonacina en dosis de 10 mg / kg redujo el tamaño del tumor inducido en modelos murinos comparables a los fármacos comerciales cisplatino y adriamicina. ²⁵⁻²⁷

- **Actividad hepatoprotectora:** Estudios evidencian actividad hepatoprotectora del extracto acuoso foliar de *Annona muricata* L. donde determinaron que el extracto fue eficaz contra la hiperbilirrubinemia o ictericia con efecto similar a la silimarina. El extracto reduce el efecto perjudicial y preserva el mecanismo fisiológico hepático del hígado dañado por una hepatotoxina como es el paracetamol, un fármaco ampliamente utilizado como antipirético y analgésico, que puede causar daño hepático si se toma en exceso. ²⁸

- **Actividad antiinflamatoria:** Ensayos afirman actividad antiinflamatoria para *Annona muricata* L. demostrando dicho efecto realizaron un estudio donde administraron una dosis de 1,5 mg/kg de peso del extracto acuoso de hojas secas de Guanábana produjo un efecto antiinflamatorio, con una eficacia del 53,18% en comparación con la indometacina; demostrando así la supresión de los mediadores inflamatorios.

29

3.2.2 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es un padecimiento sistémico, crónico degenerativa, con fases variables de tendencia genética, puesto que en su desarrollo contribuyen distintos acoplamientos de genes junto con factores ambientales.³⁰ Relativo con la capacidad que presenta el cuerpo humano para producir o emplear la insulina, que es la hormona principal producida por el páncreas, la cual tiene como función principal importante procesar con eficacia el azúcar que se consume a través de los alimentos. ³¹

Es un síndrome metabólico diferenciado por la manifestación de hiperglicemia secundaria a desproporción de la secreción de insulina, de la acción de la insulina o ambas.^{32,41}

La diabetes mellitus es uno de los retos más grandes en el campo de las enfermedades crónicas. Se llega a estimar que el número de pacientes en unos 135 millones y se predice que incrementará a casi 300 millones en el año 2025, a causa principalmente del envejecimiento de la población, una mala alimentación, obesidad y un estilo de vida sedentario. El aumento de casos en los países desarrollados será algo superior al 40% y en los países en desarrollo en un 170%.³³

En América, las tasas valoradas de acontecimientos anuales de Diabetes tipo I varían mucho (de 0,7 casos por cien mil en el Perú a 27 por cien mil en Isla Prince Edward, Canadá). Se cree que el predominio de diabetes tipo 2 varía del 1,4% de la población indígena de Mapuche (Chile) a 17,9% en adultos (Jamaica). Las amplias diferencias entre estas tasas de incidencia y de prevalencia nos imponen ejecutar estudios sobre investigaciones epidemiológicas y servicios de salud pública para apoyar la instauración de programas de intervención.³⁴

Los síntomas y manifestaciones más relevantes en el paciente diabético es polidipsia, polifagia, poliuria, cansancio, mal humor, aumento de peso o disminución de peso y visión borrosa.^{30, 35,41}

3.2.2.1 Clasificación de diabetes mellitus

En julio de 1997 fue difundido el informe final sobre la Clasificación y Criterios Diagnósticos de la Diabetes Mellitus (DM), que planificó un comité internacional de expertos sobre diabetes, solicitado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en mayo de 1995. Este Comité contó con 20 especialistas, 18 provenientes de USA, tanto de Universidades como de los Institutos Nacionales de Salud y la ADA, y dos reconocidos expertos del Reino Unido.³⁶⁻³⁸

El comité examinó y debatió todos los antecedentes recopilados desde 1979, cuando otro Comité de la ADA (NDDG) planteó la clasificación y criterios diagnósticos que fueron aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).³⁶⁻³⁸

- Diabetes Mellitus Tipo 1
- Diabetes Mellitus Tipo 2
- Diabetes Gestacional

a. **Diabetes Mellitus Tipo 1**

Este tipo de diabetes, que sólo se manifiesta del 5 al 10% en los pacientes diabéticos, precedentemente incluido por los términos diabetes insulino-dependiente o diabetes juvenil, es una enfermedad metabólica que se identifica por hiperglicemia crónica, es el resultado de una destrucción autoinmune mediada de las células β del páncreas^{37,39,40,42}. Los marcadores de la destrucción inmune de la célula β incluyen

autoanticuerpos de las células de los islotes, autoanticuerpos contra la insulina, autoanticuerpos contra GAD (GAD65) y autoanticuerpos contra las tirosina fosfatasas IA-2 y IA-2 β . Regularmente más de estos autoanticuerpos se encuentran presentes en un 85-90% de las personas cuando se detecta inicialmente la hiperglicemia en ayunas. Además, la enfermedad presenta fuertes asociaciones de HLA, con vinculación a los genes DQA y DQB, y está influenciada por los genes DRB. Estos alelos HLA-DR / DQ pueden ser predisponentes o protectores.⁴²

En esta forma de diabetes, la tasa de destrucción de las células β es bastante variable, siendo muy rápida en algunas personas (principalmente infantes y niños) y muy pausada en otros (principalmente adultos).

Algunos pacientes, particularmente niños y adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como la primera manifestación de la enfermedad. Otros pacientes presentan una hiperglicemia leve en ayunas que se puede transformar brevemente a hiperglicemia grave y / o cetoacidosis en presencia de infección u otro estrés. Otros, particularmente los adultos, pueden conservar la función de las células β residual suficiente para prevenir la cetoacidosis por muchos años; estos individuos casualmente dependen de la insulina para poder sobrevivir y están en alto riesgo de cetoacidosis. En esta última etapa de la enfermedad, prestan nula o muy poca secreción de insulina, tal como se manifiesta por niveles bajos o imperceptible de péptido C en plasma.³⁶

La destrucción autoinmune de las células β tiene múltiples predisposiciones genéticas y está relacionada con los factores ambientales. Aunque los pacientes extraña vez suelen ser obesos cuando se presentan con este tipo de diabetes, la presencia de obesidad no es contrario con el diagnóstico.³⁷

b. Diabetes Tipo 2

Este tipo de diabetes, que representa alrededor del 90-95% de los diabéticos, anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente, diabetes mellitus tipo 2 o diabetes en adultos, acapara a individuos que presentan resistencia a la insulina y suelen tener relación absoluta con la deficiencia de insulina. Al menos inicialmente, y a menudo durante toda su vida, estos pacientes no necesitarán tratamiento con insulina para poder sobrevivir. Posiblemente hay varias causas diferentes de esta forma de diabetes. A pesar que las etiologías específicas no se evidencian aún la destrucción autoinmune de las células β no se manifiesta.³⁷

La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes suelen ser obesos, y la propia obesidad origina cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos; pueden tener un mayor porcentaje de grasa corporal repartida sobresalientemente en la región abdominal.³⁷

La cetoacidosis extraña vez sucede espontáneamente en este tipo de diabetes; cuando se presenta por lo general aparece asociada con el estrés de otra enfermedad como por ejemplo la infección.³⁷

Este tipo de diabetes con regularmente no se diagnóstica durante varios años porque la hiperglicemia se desencadena paulatinamente y en etapas tempranas a menudo no es lo suficientemente grave como para que el paciente note cualquiera de los síntomas de la diabetes. Sin embargo, estos pacientes tienen un porcentaje mayor de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares. Mientras que los pacientes con esta forma de diabetes pueden tener niveles de insulina que parecen normales o elevados, se esperaría que los niveles más altos de glucosa en sangre en estos pacientes diabéticos resultaran en valores de insulina aún más altos si su función de células β hubiera sido normal. Por lo tanto, la secreción de insulina es deficiente en estos pacientes y escasa para compensar la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina puede mejorar con la reducción de peso y / o tratamiento farmacológico de la hiperglicemia, pero rara vez se restablece a la normalidad.³⁷

El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa y en personas que padecen hipertensión o dislipidemia, y su frecuencia varía en diferentes grupos raciales étnicos. A menudo se suele asociar con una fuerte predisposición genética, más que la forma autoinmune de la diabetes tipo I. Sin embargo, la genética de esta forma de diabetes es compleja y no está totalmente definida.³⁷

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés - International Diabetes Federation), en el

mundo existirían 387 millones de pacientes con diabetes, de los cuales 179 millones (46%) serían no diagnosticados. La mayoría tiene entre 40 y 59 años de edad. El 77% de las personas con diabetes viven en países con ingresos medianos y bajos. Para el 2035 se estima que en el mundo se sumarían 205 millones de nuevos diabéticos. En América habría un alrededor de 64 millones de personas con diabetes: 25 millones en América Central y América del Sur, y 39 millones en América del Norte y El Caribe. Para el 2035 se estima que la prevalencia de diabetes en la región de América Central y América del Sur crecerá en 60%.⁴³

En el Perú, según la Organización Mundial de la Salud, existiría un 6.7% (IC 95%; 4.1% – 9%) de personas con 18 años a más que presentan un alto nivel de azúcar en sangre (≥ 126 mg/dl) o que consumen fármacos hipoglicemiantes o tuvieron diagnóstico previo de diabetes mellitus. En el reporte PERUDIAB, realizado en personas de 25 años a más del área urbana y suburbana, en nuestro país existiría una prevalencia de Diabetes Mellitus de 7% (IC 95%; 5.3% - 8.7%) de los que el 4.2% (60%) hicieron mención que un doctor o una enfermera les mencionó tener diabetes o empleaban medicación para tratarla (antidiabéticos orales o insulina). Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar del año 2014 (ENDES 2014), realizada en personas de 15 años a más, el 3,2% de las personas encuestadas reportó haber sido diagnosticados por un médico de diabetes o azúcar alta en sangre; siendo esta prevalencia de 2,9% en pacientes hombres y 3,9% en pacientes mujeres. Además, encontró que

el 70,3% de estos reciben o compran medicamentos con receta médica. ⁴³

✓ **Factores de riesgo para Diabetes Mellitus Tipo 2**

- **Edad:** Es uno de los factores de riesgo principales más prevalentes para la diabetes mellitus tipo 2. Es mínimo al 10% en personas menores de 60 años y entre el 10%-20% entre los 60 a 79 años de edad. Existe un mayor predominio en varones entre 30 y 69 años; y en las mujeres mayores de 70 años. ^{42,44,45}

- **Etnia:** El peligro de desencadenar diabetes mellitus tipo 2 es mucha menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos (indios, alaskeños, hawaianos, etc.), que además presentan una evolución más rápida a diabetes mellitus (DM). ^{41,43,45}

- **Predisposición genética:** Existe mayor riesgo de diabetes en individuos con familiares diabéticos, especialmente en aquellos de primer grado de consanguinidad. ^{41,43} El hijo de un padre con diabetes mellitus tipo 2 tiene un 40% de probabilidad de desarrollar la enfermedad, mientras que el riesgo en la población general es de alrededor del 7%. ^{44,45}

- **Antecedentes de Diabetes Gestacional:** Las mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional tienen alrededor de 7,5% de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con las mujeres sin la condición. Se aprecia que afecta entre el 3 y el 5% de todos los embarazos. ^{41,44}

- **Sobrepeso y obesidad:** Es una enfermedad que ha aumentado significativamente en el mundo en los últimos años. La obesidad (índice masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) y sobrepeso (IMC de 25-30 kg/m²) aumentan el riesgo de intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus tipo 2 en todas las edades. Actúan induciendo resistencia a la insulina. Más del 80 % de los casos de diabetes mellitus tipo 2 se puede atribuir a la obesidad, y su restitución también disminuye el riesgo y mejora el control glucémico en pacientes con DM establecida. ^{41,43,44}
- **Sedentarismo:** Un estilo de vida sedentario reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso, lo que eleva el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Entre las conductas sedentarias, como ver la televisión mucho tiempo se asocia con el desarrollo de obesidad y diabetes mellitus. La actividad física de intensidad moderada reduce la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa, como han demostrado diversos estudios. ⁴³
- **Tabaquismo:** El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 dependiente dosis (cuantos más cigarrillos, mayor riesgo). ⁴¹ La exposición al humo de tabaco durante el embarazo aumenta el riesgo de diabetes en el bebé al llegar a la adultez. Así mismo, el hábito de fumar incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en las personas con diabetes mellitus. ⁴³
- **Síndrome metabólico:** Se define como un grupo de condiciones que ponen en riesgo de desarrollar enfermedad

cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 u otras enfermedades que están asociados con la resistencia a la insulina. ⁴⁴

- **Dislipidemia:** Consiste en la presencia de niveles altos de lípidos hipertrigliceridemia (> 250 mg/dl en adultos) y de niveles bajos de colesterol HDL (< 35 mg/dl) están asociados a insulino resistencia. ⁴³

c. **Diabetes Gestacional**

La Diabetes Gestacional es un trastorno en el metabolismo de los carbohidratos que se manifiesta por hiperglicemia. Ésta se descubre por primera vez durante el periodo del embarazo. ^{45,46} Por lo regular este trastorno desaparece después del parto y por ello se considera una etapa de anormalidad condicionado por la gestación. Aún se desconoce la patogénesis de la diabetes gestacional; sin embargo, se admite que los cambios en la acción de la insulina condicionan la adaptación del metabolismo materno para proteger la disposición de los nutrientes que requiere el feto para su adecuado desarrollo. ⁴⁶

De esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina que genera mayor producción de esta a fin de compensar dicha resistencia, siempre que exista suficiente reserva funcional pancreática. Sin embargo, las células β del páncreas podrían estar dañadas y ser insuficientes para compensar este requerimiento, lo que desencadenaría la hiperglicemia en el embarazo. ⁴⁶

Actualmente dos criterios son mundialmente aceptados para el diagnóstico de la diabetes gestacional, el de la A.D.A. (American Diabetes Association) y de la O.M.S (Organización Mundial de la Salud). La O.M.S. propone que se utilicen en las mujeres embarazadas los mismos procedimientos de diagnóstico de diabetes mellitus en el resto de las personas, y que toda mujer que reúna los criterios diagnósticos de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus sea considerada y manejada como diabetes mellitus gestacional. Mientras que la A.D.A. mantiene los criterios de O'Sullivan y Mahan que se basan en una prueba de pesquizaje y una prueba confirmatoria con carga oral de glucosa que debe realizarse siempre que la prueba de pesquizaje resulte anormal. Dado que ambos criterios tienen diferencias marcadas y que ninguno de los dos cubre totalmente las expectativas de diagnóstico el "Comité de Expertos de A.L.A.D." en 1997 decidió implementar como diagnóstico de Diabetes Gestacional, una modificación de los criterios establecidos por la O.M.S.⁴⁷

Se considera que una embarazada tiene Diabetes Gestacional cuando durante el período de embarazo se encuentra glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 105 mg/dL (repetida en dos determinaciones). Si el valor de este estudio es menor de 105 mg/dl, se aconseja realizar una carga de 75 g de glucosa y se corrobora el diagnóstico cuando a los 120 minutos postcarga presenta un valor de 140 mg/dL o mayor.⁴⁷

En las embarazadas sin factores de riesgo, que presentan valores postcarga entre 140 mg/dl y 150 mg/dl, es

recomendable repetir el exámen en el curso de la semana, con el objetivo de prevenir el sobrediagnóstico por problemas técnicos. ⁴⁷

3.2.2.2 Descripción fisiológica de la dinámica de la glucosa

Los hidratos de carbono o carbohidratos establecen los principales compuestos almacenados como reservas de energía en los seres vivos. Una de las formas en las que se almacenan los carbohidratos en seres humanos es como glucógeno, principalmente en el músculo y en el hígado. Su almacenamiento en el músculo permite la disposición de energía para llevar a cabo la contracción muscular y las reservas en el hígado colaboran en el mantenimiento de la concentración de glucosa en la sangre. ⁴⁸

La presencia de glucosa en el torrente sanguíneo ayuda a que esta sea transportada hacia todo el cuerpo para ser debidamente absorbida por las células y ser utilizada como fuente de energía. ⁴⁸

Existen varios factores involucrados en la regulación de glucosa en la sangre, por ejemplo, el ejercicio físico y la liberación de las hormonas insulina y glucagón por parte del páncreas. El glucagón es una hormona secretada por las células alfa del páncreas y tiene un efecto contra regulatorio en la producción de glucosa hepática. ⁴⁸

La insulina es secretada por las células beta del páncreas y su principal función es facilitar el ingreso de glucosa a las células. De esta manera la glucosa existente en la sangre es regulada. Cuando existe alguna disfunción en los mecanismos responsables de regular la concentración de glucosa en la sangre, así como su ingreso a las células, se propician enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus (existen dos tipos diabetes mellitus Tipo 1, producida por la ausencia de insulina y diabetes mellitus Tipo 2, relacionada con la deficiencia en la utilización de la insulina.⁴⁸

3.2.2.3 Criterios de diagnósticos para diabetes ADA 2016

- **Glucosa en ayuno** ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).
- **Glucosa plasmática** a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua
- **Hemoglobina glicosilada (A1C)** $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT.
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.

30,36,42,49,50

3.2.2.4 Complicaciones de la Diabetes Mellitus

✓ Complicaciones metabólicas agudas

- **Cetoacidosis diabética:** Es una complicación más común en la diabetes mellitus tipo 1. Normalmente, el nivel de cuerpos cetónicos en sangre (menos de 1 mg/dl) y solamente rastros se excretan en la orina. Considerada una complicación metabólica grave de la diabetes, caracterizada por poliuria osmótica intensa, casi siempre seguida de polidipsia marcada, a las que acompañan signos de deshidratación clínica intensa y manifestaciones de una acidosis metabólica por cetoácidos, sin o con toma del sensorio, de manera más o menos profunda. ^{51,52}
- **Coma hiperosmolar no cetónico:** Provocado por la elevación de glucosa a niveles muy altos (900 mg/dL o más), con lo cual aumenta la osmolaridad del líquido extracelular (ECF). ⁵¹ Trastorno metabólico grave, asociado con una hiperglicemia intensa e hiperosmolaridad sérica, con poca o ninguna cetoacidosis, que se expresa clínicamente por una deshidratación acentuada, tanto intra como extracelular, secundaria principalmente a una poliuria osmótica marcada y por manifestaciones neurológicas que van desde una obnubilación moderada hasta un coma profundo. ⁵²
- **Acidosis láctica:** Complicación metabólica grave, caracterizada por una acidosis metabólica producida por

hipoxia celular secundaria a enfermedades que producen hipoxia tisular, drogas o ambas. ⁵¹

- **Hipoglicemia:** Síndrome clínico ocasionado por los bajos niveles de glucosa en sangre, que generalmente se expresan por astenia, sudoración, frialdad, con trastornos del sensorio que pueden llegar al coma. ⁵¹

✓ **Complicaciones crónicas**

- **Neuropatía diabética:** La neuropatía diabética se define como la presencia de síntomas o signos de disfunción de nervios periféricos en pacientes con diabetes después de la exclusión de otras causas. Se sabe que, más que una entidad, es un grupo heterogéneo de enfermedades que presentan un amplio rango de anormalidades. Actualmente la neuropatía diabética es la neuropatía más frecuentemente identificada en clínica, afectando hasta 50% de los pacientes diabéticos al cabo de 25 años de evolución. La pérdida de sensibilidad protectora causa úlceras de los pies que afectan al 15% de los diabéticos en algún momento de su vida a lo cual se atribuyen dos tercios de las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en pacientes con DM. ^{52,53}
- **Cardiopatía diabética:** La cardiopatía diabética se define como la afectación negativa de la función cardiaca debido a anormalidades estructurales y funcionales causadas por la Diabetes Mellitus en ausencia de enfermedades congénitas cardíacas, enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial y enfermedad vascular

significativa. Esta enfermedad terminara finalmente en insuficiencia cardíaca con clínica de falla con fracción de eyección reducida o preservada. La Cardiopatía Diabética predispone a padecer cualquier tipo de disfunción ventricular izquierda ya se diastólica, sistólica y con ello lleva a la falla cardiaca. ⁵³

- **Enfermedades vasculares:** La aterosclerosis en vasos sanguíneos, la formación de placas y la trombosis intravascular consiguiente puede ocurrir. Si ocurre en vasos cerebrales, el resultado es la parálisis. Si está en la arteria coronaria, puede resultar en un infarto al miocardio. En el caso de los pequeños vasos, el proceso se llama microangiopatía, donde se dañan células endoteliales y murales (cemento). ⁵²
- **Complicaciones en los ojos:** Por el desarrollo temprano de la catarata del cristalino ocasionada por el índice creciente de formación de sorbitol, causado por la hiperglicemia. Las anomalías microvasculares retinianas llevan a la retinopatía y a la ceguera. ⁵²

3.2.3 Fármacos antidiabéticos

✓ Hipoglucemiantes Orales

- **Sulfonilureas:** Se ha sintetizado un buen número de sulfonilureas de primera y segunda generación, hoy en día media docena de ellas presentan una amplia utilización en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Las sulfonilureas ejercen su efecto estimulante sobre la secreción de insulina mediante su unión a un receptor de la membrana, denominado receptor de sulfonilureas, bloqueando los canales de K_{ATP} en las células β y estimulando los efectos que la glucosa induce sobre la secreción de insulina. ⁵⁴

Estos fármacos pueden elevar significativamente los niveles de insulina al reducir el aclaramiento hepático de la hormona. Se describe, además, una serie de acciones metabólicas, como la facilitación de la captación y utilización de la glucosa, estimulación de la lipogénesis y glucogénesis e inhibición de gluconeogénesis. Es probable que estas acciones adicionales tengan escasa significación clínica, quizá con la excepción de la glimepirida, ya que esta molécula ejerce la misma acción hipoglicemiante que cualquier otra sulfonilurea, pero la secreción total de insulina que provoca es, sin embargo reducida. ⁵⁴

Al iniciar el tratamiento con sulfonilureas debe prescribirse la mínima dosis efectiva e incrementarla progresivamente (cada 2 semanas) hasta así poder alcanzar un control glucémico apropiado u óptimo. ⁵⁴

- **Análogos de las Meglitinidas:** La repaglinida perteneciente al grupo de meglitinidas, es un agente hipoglicemiante derivados de la porción no sulfonilurea de glibelclamida. La repaglinida es el primero de los

nuevos secretagogos de corta acción que actúa cerrando canales de K_{ATP} . Se han descrito dos sitios de unión de estos fármacos a receptores, uno de los cuales es el receptor sulfonilureas; de hecho, la repaglinida estimula la secreción de insulina de manera similar a las sulfonilureas. Cabe destacar, en cambio, que sus propiedades farmacocinéticas le confieren una rápida aparición del efecto y una corta duración de acción. Lo que va a inducir una reducción de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada. ⁵⁴

- **Biguanidas:** La metformina disminuye los niveles de glucosa en sangre (60mg/dl) por acciones extrapancreáticas, pues no actúa directamente sobre la célula β del páncreas. Reduce la gluconeogénesis hepática y en menor grado. La glucogenólisis, potencia los efectos de la insulina en los tejidos periféricos adiposo y muscular, también disminuye la absorción intestinal de glucosa. Sensibilizando los tejidos a la acción de la insulina, reduciendo la resistencia a ella en los pacientes diabéticos. ⁵⁴
- **Inhibidores de la α –glucosidasas:** La acarbosa y el miglitol son los preparados comercializados. Al inhibir de forma reversible las α -glucosidasas del borde de la pared intestinal, retrasan la digestión de los hidratos de carbono complejos y disacáridos a monosacáridos que son fácilmente absorbibles. Al retrasar la digestión de los hidratos de carbono permiten que el material no digerido pase al intestino grueso; como la entrada de glucosa en

la circulación sistémica esta de forma lenta, la célula β se encuentra en mejores condiciones de responder liberando insulina frente a una concentración de glucosa menos elevada. Por lo tanto, estas moléculas no afectan a la glucemia basal. ⁵⁴

- **Glitazonas:** La troglitazona fue la primera tiazolidindiona comercializadas, pero sus efectos adversos fueron muy graves, motivando de tal manera la retirada del mercado farmacéutico. Actualmente se emplean la rosiglitazona y la pioglitazona. Las glitazonas están indicadas en la Diabetes Mellitus de tipo 2 cuando no se logra un control glucémico óptimo, a pesar de seguir un programa de dieta y ejercicio. Es conveniente asociarlas con insulina o hipoglicemiantes orales tradicionales. ⁵⁴

3.2 Definición de términos básicos

- **Hipoglicemiante:** Fármaco que posee la capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre.
- **Glucosa:** Es el azúcar principal que se encuentra en la sangre.
- **Insulina:** Es una hormona natural que produce el páncreas. Se receta insulina a muchas personas con diabetes, ya sea porque su cuerpo no produce insulina.
- **Poliuria:** La cantidad excesiva de micción, que su cuerpo produce cantidades de orina mayores a lo normal cada día.
- **Polidipsia:** Es un síntoma de condiciones diferentes, en el que el paciente presenta excesiva sed.
- **Polifagia:** Es un trastorno que provoca una avidez desmedida por la comida, causada por ciertas patologías.

- **Glucagón:** Es una de las principales hormonas hipoglucemiantes de nuestro cuerpo.
- **Extracto:** Sustancia muy concentrada que se obtiene de otra de la cual conserva sus propiedades.
- **Bioactividad:** Es la capacidad que tiene un material de interactuar químicamente con los tejidos del organismo.
- **Citotóxico:** Sustancia que elimina células, como las cancerosas. Estos medicamentos pueden impedir que las células cancerosas se dividan y crezcan, pueden disminuir el tamaño de los tumores.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Tipo y Nivel de Investigación:

4.1.1 Tipo de Investigación

Ambispectivo: Porque la captación de la información se hace antes y después de la intervención.

Longitudinal: En el estudio la captación de información se recolecta en más de una ocasión.

Analítico: Consiste en la comparación de los resultados obtenidos en la medición de glucosa en sangre.

4.1.2 Nivel de Investigación

Explicativo: Son estudios que plantean evaluar la causa y efecto de la concentración del extracto etanólico con la disminución de glucosa en sangre.

4.2 Método y Diseño de la investigación:

4.2.1 Método de la investigación

Inductivo: El estudio es de tipo inductivo, ya que se comprobará el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana).

4.2.2 Diseño de la investigación

Experimental: Ya que la variable independiente será manipulada, se observará y se analizarán los datos para determinar la concentración idónea del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) sobre su efecto hipoglicemiante.

4.3 Población y Muestra de la Investigación

4.3.1 Población

Planta: Hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) proveniente del Departamento de Arequipa – Perú.

Animales: Ratones de la especie *Mus musculus* machos.

4.3.2 Muestra

Planta: 56 mg de extracto etanólico seco obtenidas de 7k de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana)

Animales: 30 ratones de la especie *Mus musculus* machos entre 25-40 gr de peso.

4.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos:

4.4.1 Técnicas

- **Maceración**

Cuando los principios activos se ven afectados por el calor se usa la maceración, que consiste en fragmentar la parte de la planta y colocarla en un líquido para extraer los principios activos, el líquido puede ser agua, alcohol, vinagre o aceite.⁵⁶

- **Marcha Fitoquímica**

Se determinó cualitativamente la presencia de metabolitos secundarios según Lock Ugaz. Se preparó 13 tubos de ensayo utilizando 10mg de extracto etanólico seco de *Annona muricata* L. (Guanábana) reconstituido en 2 mL de etanol 96°.

55

4.4.2 Instrumentos de recolección de datos

- Ficha de datos experimentales (ANEXO 3)

4.5 Procedimiento de recolección de datos

- **Recolección de la planta:**

Se recolectó 7 Kg de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana), proveniente del Departamento de Arequipa, provincia de Camaná en el mes de Octubre del año 2017, la cual fue debidamente limpiadas y colocadas en hojas de periódicos para posteriormente colocarlas en una caja para su traslado a Lima.

- **Certificación botánica**

Se realizó en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos que fue clasificada y estudiada por la Magister Asunción A. Cano Echevarria; hace constar

según el sistema de Clasificación de Cronquist (1988) como *Annona muricata L.*

- **Obtención del extracto etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana):**

Las hojas de Guanábana una vez recolectadas fueron seleccionadas y sometidas a un proceso de lavado para dejarlas libres de impurezas. Posteriormente se dejó secar a un estado natural bajo sombra por 1 día, se estabilizaron en una estufa a 37 °C por 72 horas, luego se pulverizaron en un molino eléctrico hasta obtener un polvo; las cuales se almacenaron en un frasco ámbar de boca ancha; se agregó 3000 mL de etanol al 96% y se maceró por 20 días en constante agitación protegido de la luz y el calor, por último, se procedió a filtrar.

Posteriormente la solución filtrada se evaporó en una estufa a una temperatura a 37 °C hasta su secado total. Lo cual el producto se procedió a hacer una prueba de solubilidad en agua destilada, cloroformo, benceno y éter etílico.

Posteriormente se preparó los extractos de hojas de *Annona muricata L.* (Guanábana) al 1%, 2% y 3% respectivamente en diferentes fiolas para su próxima administración a los animales de experimentación.

- **Tamizaje fitoquímico**

-Reacción de Dragendorff: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 4 gotas del reactivo (Ioduro de bismuto y potasio), mezclar y dejar reposar, tendremos como

resultado un precipitado color rojo a naranja lo que indica que es positivo para antocianinas. ⁵⁵

-Reacción de Mayer: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 4 gotas del reactivo (Ioduro de mercurio y potasio), homogenizar la mezcla tendremos como resultado un precipitado de color blanco o crema lo que indica presencia de alcaloides. ^{6, 7, 9,11,55}

-Reacción de Wagner: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 4 gotas del reactivo (Ioduro de potasio), homogenizar la mezcla tendremos como resultado un precipitado marrón lo que nos indica presencia de alcaloides. ^{6,7,9,11,55}

-Reacción de Baljet: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 4 gotas del reactivo, homogenizar la mezcla tendremos como resultado una coloración rojo claro a oscuro lo que nos indica presencia de lactonas. ⁵⁵

-Reacción de Shinoda: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, se agrega limadura de magnesio más 1 mL de HCl concentrado, tendremos como resultado una coloración de tonos rojos lo que nos indica presencia de flavonoides. ^{6,7,9,11,55}

-Reacción de Liebermann-Burchard: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 4 gotas del reactivo ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$) más una gotas e HO, teniendo como resultado una coloración de verde a azul verdoso lo que nos indica presencia de esteroides. ^{11,55}

-Reacción de espuma: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 1 mL de agua caliente, agitar la mezcla fuertemente durante unos 10 minutos. Se considera presencia de saponinas si en superficie del tubo de ensayo aparece espuma de más de 2 mm de espesor o altura y persiste por más de 12 minutos. ^{7,9,55}

-Reacción de Cloruro Férrico: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 1 gota del reactivo (FeCl_3), teniendo como resultado una coloración azul o verde negro lo que nos indica presencia de taninos. ^{6,7,9,11,55}

-Reacción de Liebermann-Burchard: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 4 gotas del reactivo ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$), teniendo como resultado una coloración verde o azul verdoso lo que nos indica presencia de triterpenos. ⁵⁵

-Reacción Fehling: En un tubo de ensayo agregar 1 mL de extracto etanólico, adicionar 1 mL del reactivo Fehling A y 1 mL del reactivo Fehling B, se calienta y se observara un precipitado de color rojo lo que nos indica presencia de azucares reductores. ^{11,55}

-Reacción de Cloruro Férrico: En un tubo de ensayo agregar 2 mL de extracto etanólico, añadir 3 gotas del reactivo (FeCl_3), teniendo como resultado una coloración azul o verde negro lo que nos indica presencia de fenoles. ^{8,9,11,55}

- **Animales de experimentación:**

Se emplearon 30 ratones albinos de 25 a 32 días de nacidos machos de la especie *Mus m^úsculos*, con un peso promedio de 25 a 40 g lo cuales fueron proporcionados del Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima.

Para la realización de la parte experimental se acondiciono los ratones en el Bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos las cuales se agruparon en 5 grupos de 6 ratones colocados en jaulas diferentes, estas fueron aclimatadas por un periodo de 12 horas luz y oscuridad, con agua y una dieta adecuada por un periodo de 9 días con la finalidad que los ratones se adapten al entorno.

- **Inducción de Diabetes:** La inducción de la diabetes se realizó según el Método Mendez, (1994) a los ratones 12 horas antes de la administración se privó de alimentos dejándolas solo con agua. Posteriormente se les administro aloxano monohidratado a una dosis de 250 mg/kg disuelto en agua destilada por vía intraperitoneal.

Después de 48 horas los ratones mostraron una marcada hiperglicemia >200mg/dL las cuales fueron separadas y usadas para el estudio.

Luego de la administración de aloxano los ratones fueron pesados y para su debida identificación se las marco colocándole en la cola rayas enumeradas acuerdo al tratamiento para su reconocimiento.

Lo cual se dividieron en 5 grupos, cada uno con 6 animales teniendo el siguiente diseño:

- **GRUPO 1:** Grupo control negativo – Suero fisiológico
- **GRUPO 2:** Grupo problema – Extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 1% (100mg/Kg).
- **GRUPO 3:** Grupo problema – Extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 2% (200mg/Kg).
- **GRUPO 4:** Grupo problema – Extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 3% (300mg/Kg).
- **GRUPO 5:** Grupo control positivo – Metformina 500mg/kg.

TABLA N° 1: Esquema de trabajo para la evaluación del efecto hipoglicemiante.

Tratamiento	Número de Animales	Peso	Volumen Administrado
Grupo control negativo (Suero Fisiológico)	1	31 g	0.31 ml
	2	28 g	0.28 ml
	3	28 g	0.28 ml
	4	38 g	0.38 ml
	5	32 g	0.32 ml
	6	34 g	0.34 ml
Extracto etanólico <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 1%	1	32g	0.32 ml
	2	29 g	0.29 ml
	3	30 g	0.30 ml
	4	39 g	0.39 ml
	5	31 g	0.31 ml
	6	36 g	0.36 ml
Extracto etanólico <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 2%	1	32 g	0.32 ml
	2	33 g	0.33 ml
	3	31 g	0.31 ml
	4	34 g	0.34 ml
	5	32 g	0.32 ml
	6	34 g	0.34 ml
Extracto etanólico <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 3%	1	30 g	0.30 ml
	2	28 g	0.28 ml
	3	34 g	0.34 ml
	4	31 g	0.31 ml
	5	32 g	0.32 ml
	6	26 g	0.26 ml
Grupo control positivo Metformina 500 mg/kg	1	36 g	0.36 ml
	2	35 g	0.35 ml
	3	31 g	0.31 ml
	4	35 g	0.35 ml
	5	28 g	0.28 ml
	6	34 g	0.34 ml

Fuente: Elaboración Propia 2017.

Nos indica los volúmenes administrados para cada tratamiento de acuerdo a su peso.

Los niveles de glucosa serán medidos por un glucómetro marca ACCU-CHEK Active de Roche. Las muestras de sangre serán recolectadas del ápice de la cola del animal, desechando la primera gota y recibiendo la

siguiente sobre la tira reactiva, serán medidos a los 0.5, 1, 2, 24 y 72 horas para cada tratamiento, los valores obtenidos serán expresados en mg/dL.

CAPÍTULO V
PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 Análisis de tablas y gráficos

El tamizaje fotoquímico del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) fue realizado por la Investigación Fotoquímica de Lock, presentando los siguientes resultados.

CUADRO Nº 5: Tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana).

METABOLITOS	ENSAYO	METODOS	RESULTADOS
ANTOCIANINAS	Reacción con Hidróxido de Sodio	Cualitativo	+
	Reacción de Ácido Clorhídrico	Cualitativo	+
	Reacción de Dragendorff	Cualitativo	+
ALCALOIDES	Reacción de Mayer	Cualitativo	+
	Reacción de Wagner	Cualitativo	+
LACTONAS	Reacción de Baljet	Cualitativo	++
FLAVONOIDES	Reacción de Shinoda	Cualitativo	++

CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	Cualitativo	-
ESTEROIDES	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	+
SAPONINAS	Reacción de espuma	Cualitativo	+
TANINOS	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	+
TRITERPENOS	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	+
AZÚCARES REDUCTORES	Reacción de Fehling	Cualitativo	++
FENOLES	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	+

Fuente: Elaboración Propia 2017

Leyenda:

+++ : Reacción muy evidente

++ : Reacción evidente

+ : Reacción poco evidente

- : No hubo reacción

En el cuadro N° 6 se describe los resultados del tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata L.* determinando la presencia de antocianinas, alcaloides, lactonas, flavonoides, esteroides, saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores y fenoles.

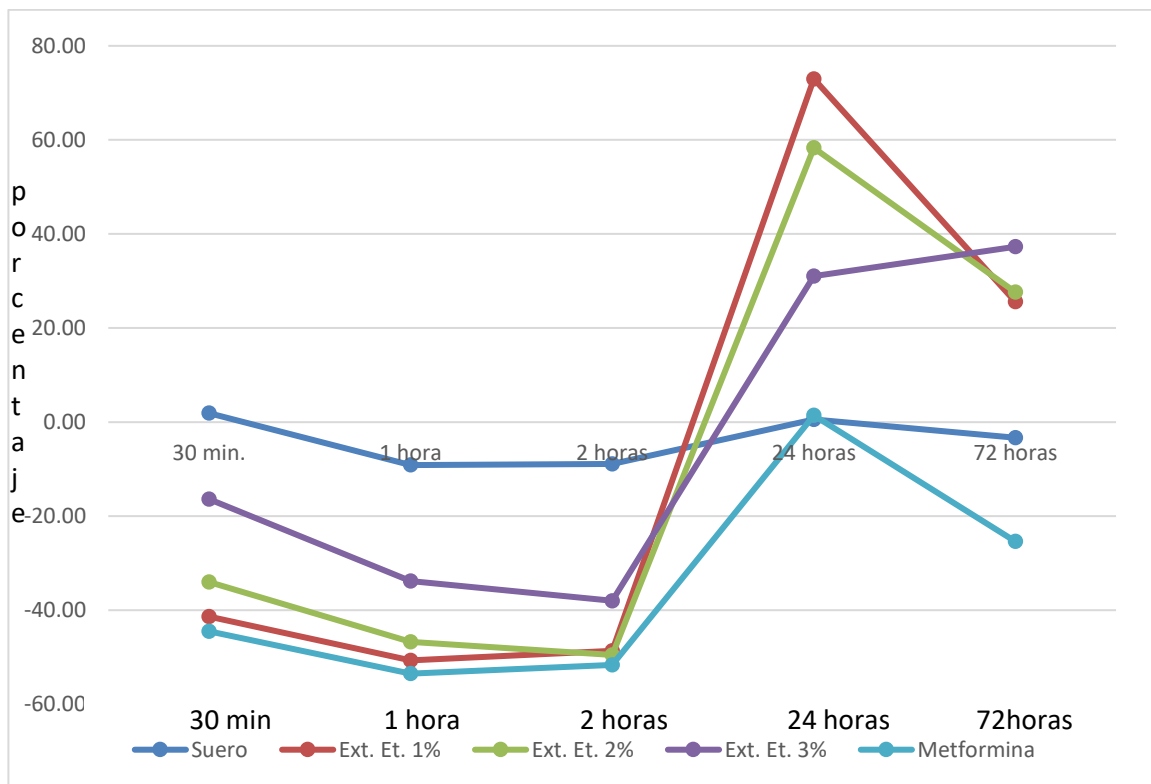


GRÁFICO N° 1: Curva de actividad hipoglicemiante de control negativo (suero fisiológico), los extractos etanólicos de hojas de *Annona muricata L.* al 1%, 2%, 3% y control positivo metformina.

Fuente: Elaboración Propia 2017

En el gráfico N° 1 se compara la variación porcentual promedio de la concentración de glucosa en sangre de los extractos etanólicos de hojas de *Annona muricata L.* al 1%, 2%, 3% frente al control negativo (suero fisiológico 0.9%) y el control positivo (metformina 500 mg/kg). Lo que nos indica que los extractos al 1%, 2% y 3% una vez administrado a los ratones empiezan a disminuir los niveles de glucosa viendo un cambio significativo a los 30 minutos 1 y 2 horas, en comparación con el grupo de suero fisiológico.

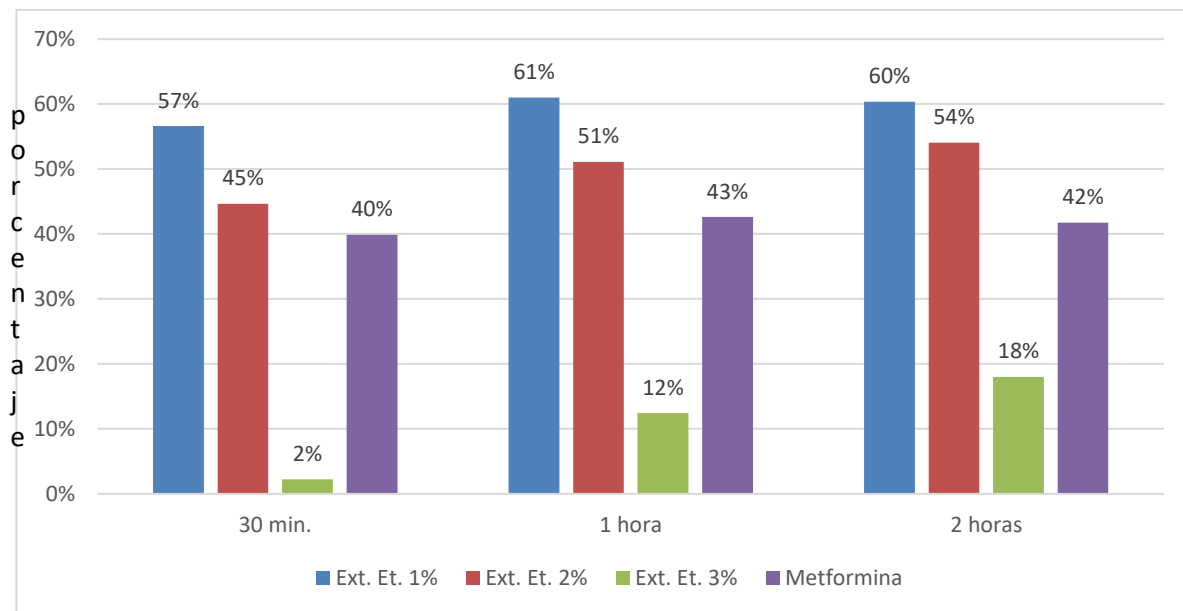


GRÁFICO Nº 2: Inhibición porcentual hipoglicemiante promediados por horas.

Fuente: Elaboración Propia 2017

En el gráfico Nº 2 se observa que el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata L.* a los 30 minutos el extracto al 1% presenta mayor efectividad (57%), seguido del extracto al 2% al cabo de una hora de iniciado el experimento la efectividad aumenta al 61% y 51% para los extractos del 1% y 2% respectivamente superando incluso a la metformina la cual reporta un 42% de inhibición.

TABLA N° 2: Inhibición porcentual hipoglicemiante promediados por horas.

Tratamiento	30 min.	1 hora	2 horas
Ext. Et. 1%	57%	61%	60%
Ext. Et. 2%	45%	51%	54%
Ext. Et. 3%	2%	12%	18%
Metformina	40%	43%	42%

Fuente: Elaboración Propia 2017

La tabla N° 2 nos muestra la inhibición o disminución porcentual de la glucosa en sangre observada con respecto al grupo control positivo (metformina), esto nos permite cuantificar descriptivamente la actividad hipoglicemiante de nuestros extractos. Teniendo como mejor resultado de una disminución de glucosa en sangre al extracto 1% con un (61%) en comparación con los extractos al 2%, 3% e incluso en comparación con el control positivo metformina lo cual nos indica una disminución de 43%.

5.2 Discusión de los resultados

En nuestros resultados se evidencian la presencia de metabolitos secundarios en el extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana) como antocianinas, alcaloides, lactonas, flavonoides, esteroides, saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores y fenoles lo cual el resultado es corroborado con los estudios realizados por **Palomino (2007)** , **Sovia et al (2017)** y **Minari et al (2014)**, también se realizó las reacciones de Dragendorff, Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio la cual nos afirma presencia de antocianinas y la reacción de Lieberman Burchard confirmando presencia de triterpenos. El presente estudio nos indica como resultado la presencia de flavonoides en el extracto etanólico de *Annona muricata* L. (Guanábana), siendo este el metabolito encargado de la actividad

antiinflamatoria, antioxidante, citotóxica, antitumoral y responsable también del efecto hipoglicemiante.

El estudio realizado por **Palomino (2007)**, **Sovia et al (2017)** y **Minari et al (2014)**, hace referencia que los compuestos fenólicos (flavonoides) aislados del recurso vegetal *Annona muricata L.* (Guanábana), es responsable del efecto hipoglicemiante ya que actúa principalmente en el metabolismo de la glucosa, ayudando de esta manera a la disminución de los niveles de glucosa en sangre incrementando la insulina. Evidenciando la presencia del efecto hipoglicemiante por la presencia de los compuestos fenólicos.

Realizando una comparación del efecto hipoglicemiante dado por el autor **Palomino C. (2007)** y en nuestra investigación; se observa que el autor muestra una reducción de glicemia a las 48 horas de ser administrada el extracto al 200 mg/kg con una inhibición de 36.52%, en el caso de nuestro extracto muestra una reducción de glucosa al 51% en la primera hora de administración del extracto a una concentración de 2% (200 mg/kg).

Palomino C. (2007) concluye que el extracto etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana) presenta mejores resultados a una dosis de 200mg/kg; mientras que en nuestro estudio se evidencia mejores resultados del efecto hipoglicemiante a una concentración de 1% teniendo un porcentaje de 61% de inhibición, lo cual nos puede indicar un mayor efecto a una concentración baja del extracto etanólico.

En el estudio de **Ahalya et al (2014)** el extracto etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana) realizada en tallos presenta una disminución significativa de la concentración de glucosa en sangre a una concentración de 300 mg/kg a la primera hora luego de su administración; mientras que el presente estudio realizado en hojas no se logra evidenciar un efecto significativo para la concentración del 3%. Lo cual nos puede indicar mayor

presencia de compuestos fenólicos y metabolitos secundarios encargados del efecto hipoglicemiante en los tallos a comparación de las hojas.

El efecto hipoglicemiante se comparó con el medicamento metformina 500 mg/kg, fármaco conocido por su gran eficacia para pacientes que sufren de Diabetes Mellitus con el extracto etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana) al 1%, dando como resultado que el extracto etanólico al 1% presenta una mayor repuesta a la primera hora de su administración con un 61% de inhibición, frente al fármaco metformina (500 mg/kg) con un 43% de inhibición.

El etanólico de *Annona muricata L.* (Guanábana) a una concentración de 2% presenta un efecto hipoglicemiante a partir de la segunda hora de administración con una inhibición de 54% frente al fármaco metformina (500 mg/kg) con un 45% de inhibición.

CONCLUSIONES

- Los extractos etanólicos de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 1% (100 mg/kg) y 2% (200 mg/kg), presentan actividad hipoglicemiante.
- No se logró identificar evidencias significativas al 5% de actividad hipoglicemiante para el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 3% de concentración.
- El extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 1% presenta una inhibición de la efectividad hipoglicemiante al 57%, mientras que el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 2% presenta una inhibición de 45% transcurrido los 30 minutos.
- El extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) al 1% y 2% presenta una inhibición de la efectividad hipoglicemiante de 61% y 51% respectivamente al cabo de una hora transcurrida.
- Se observó en el tamizaje fitoquímico la presencia de metabolitos secundarios en el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanábana) tales como antocianinas, alcaloides, lactonas, esteroides saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores, fenoles y flavonoides, siendo este último el metabolito encargado de disminuir las concentraciones de glucosa en sangre.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere desarrollar un modelo de experimentación con pacientes diabéticos “in vivo”, para poder comprobar si el efecto hipoglicemiante es favorable, semejante o no a los resultados obtenidos en la presente investigación.
- Incentivar y realizar trabajos de investigación que brinden una mayor información del efecto hipoglicemiante en las diferentes partes del recurso vegetal como tallos, raíces o frutos.
- Realizar prueba de DL50 a la especie *Annona muricata* L. (Guanábana) para poder determinar su toxicidad.
- Propagar y concientizar a la población sobre el uso racional de *Annona muricata* L. (Guanábana) mediante campañas y charlas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Caballero B, Soto V. **Factores asociados a bajo nivel de calidad de vida relacionado a salud en pacientes con diabetes.** Revista Exp Med 2017; 3(1): 09. Disponible en:

[file:///C:/Users/MAICOL/Downloads/75-274-3-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/MAICOL/Downloads/75-274-3-PB%20(1).pdf)

2.- Cervantes RD, Presno JM. **Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas.** Revista de Endocrinología y Nutrición, No. 3 • 2013 Julio-Septiembre [Citada: 07 de julio de 2017]; Vol. 21: 1-3. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>

3.- World Health Organization. **Informe Mundial sobre la Diabetes.** Resumen de orientación. 2016. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1

4.- **Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos.** Revista Med Hered 2015. 26:3-4. Disponible en:

<file:///C:/Users/MAICOL/Downloads/2340-5065-2-PB.pdf>

5.- Palomino C, Arroyo J. **Efecto preventivo del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L (guanábana) sobre el síndrome metabólico inducido en ratas.** Rev Peru Med Integrativa. 2017; 2(1): 30.5

6.- Palomino C. **Efecto del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (“guanábana”) sobre la hiperglicemia inducida con aloxano en ratas.** [Tesis para optar grado académico de Magister en Farmacología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2007.

- 7.- Palomino C. **Efecto preventivo del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L (guanábana) sobre el síndrome metabólico inducido en ratas.** [Tesis para optar grado académico de doctor]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina; 2016.
- 8.- Fernández A. **Efecto antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *annona muricata* / “guanábana” en *oryctolagus cuniculus* “conejo” var. nem. Zeland.** [Tesis para optar título de Biólogo - Microbiólogo] Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Ciencias Biológicas; 2012.
- 9.- **Sovia E, Ratwita W, Wijayanti D, Novianty DR.** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *annona muricata* l. leaf ethanol extract. **Revista Internacional de Revisión e Investigación de Ciencias Farmacéuticas; 2017, vol 9. Nº3**
10. - Ahalya B, Shankar K, Kiranmayi G. **Exploration of anti-hyperglycemic and hypolipidemic activities of ethanolic extract of *annona muricata* bark in alloxan induced diabetic rats.** Revista Internacional de Revisión e Investigación de Ciencias Farmacéuticas; 2014; 25(2), No. 05: 21-27.
11. - Minari J, Okeke U. **Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice.** The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2014) 15, 327–334.
- 12.- Ngueguin F. et al. **Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae) aqueous extract on streptozotocin – induced diabetic rats.** Vol 151. Número 2. 2014: página 784-790
- 13.- León J. **Botánica de los Cultivos Tropicales** [Libro electrónico] San José (Costa Rica). Colección libros y materiales Educativos/IICA No.84; 1987. [Citado: 09 de setiembre de 2017]. Disponible en:

<http://orton.catie.ac.cr/repdoc/A9791E/A9791E.PDF>

14.- Soplín H. **Propagación botánica de *Annona muricata* L. “Guanabana” bajo cuatro sustratos en Iquitos-Perú** [Tesis para optar grado de Ingeniero Agrónomo]. Iquitos: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, Facultad de Agronomía; 2015.

15.- Hernández LM, Gómez R, Andrés J. **Importancia, plagas insectiles y enfermedades fungosas del cultivo de Guanábano** [Libro electrónico] Santiago Ixcuintla, Nayari (México). Libro técnico Num.1; 2013 [citado: 09 de setiembre de 2017]. Disponible en:

http://inifapcirpac.gob.mx/publicaciones_nuevas/Importancia,%20plagas%20insectiles%20y%20enfermedades%20fungosas%20del%20cultivo%20del%20Guanabano.pdf

16.- Baraona M, Sancho E. **Guanábana y Macadamia** [Libro electrónico] San José (Costa Rica). EUNED; 1992 [citado: 10 de setiembre de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=w4OPt7mFaA0C&pg=PA39&dq=la+guanabana&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjg-qfw7HWAhXC5iYKHbbXDKYQ6AEIKjAB#v=onepage&q=la%20guanabana&f=false>

17.- Vit P, Santiago B, Perez E. Composición química y actividad antioxidante de pulpa, hoja y semilla de guanábana *Annona muricata* L. Interciencia [Internet]. 2014; 39(5):350-353.

18.- Schlie M, González A, Luna L. **Las acetogeninas de Annonaceae: efecto antiproliferativo en líneas celulares neoplásicas.** Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas; 2009: [Citado: 27 de setiembre de 2017] Disponible en:

<http://www.redalyc.org/pdf/856/85611265004.pdf>

19.- Porras A, López A. Importancias de los grupos fenólicos en los alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*. Vol 3. No 1 (2009): 121-134.

20. Martínez S, González J, Culebras J, Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutri Hosp*. (2002) 17:271-278.

21.- **Coria A, Montalvo E, Yahia E, Obledo E.** *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. **Arabian Journal of Chemistry; 2016.**

22.- Bodadilla M, Zavala F, Sisniega M, Zavaleta G, Mostacero J, Taramona L. **Evaluación larvicida de suspensiones acuosas de *Annona muricata* Linnaeus «guanábana» sobre *Aedes aegypti* Linnaeus (Diptera,Culicidae).** Perú. *Rev. peru. biol.* 12(1): 145-152 (2005).

23.- Correa J, Ortiz D, Larrahondo J, Sánchez M, Pachón H. **Actividad antioxidante en guanábana (*Annona muricata* L.).** Colombia. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 11(2): 111-126; 2012.

24.- **Fernandes G, Alves J, Angelo A, Alburquerque R, Silva R.** Efeito antibacteriano (*in vitro*) de *Moringa oleifera*(moringa) e *Annona muricata* (graviola) frente a bactérias Gram-negativas e Gram-positiva. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo (Brasil) vol.52 no.3 May/June 2010**

25.- Min Y, Ying T, Chang Y, Rong F, Yuh J, Yea Lea. **Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells.** *Journal of Ethnopharmacology* Volume 137, Issue 3, 11 October 2011, Pages 1283-1290

- 26.- Morón F, Morón D, Nodarse M. **Valoración de la evidencia científica para recomendar *Annona muricata* L. (guanábana) como tratamiento o prevención del cáncer.** Revista Cubana de Plantas Medicinales.2010; 15(3)169-181
- 27.- Bedregal E. **Extracción de acetogeninas de las hojas de *Annona muricata* y su efecto apoptótico en células de cáncer de próstata humano pc-3.** [Tesis para optar título de Químico Farmacéutico]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímica y Biotecnológicas; 2017.
- 28.- Fareed K, Woode E, Terlabi E, Larbie C. **Bilirubin Lowering Potential of *Annona muricata* (Linn.) in Temporary Jaundiced Rats.** American Journal of Pharmacology and Toxicology 7 (2): 33-40, 2012.
- 29.- Poma E, Requis E, Gordillo G, Fuertes C. **Estudio fotoquímico y actividad antiinflamatoria de la *annona muricata* L. (guanábana) de Cuzco.** Ciencia e Investigación 2011; 14(2): 29-33
- 30.- Guzmán N, Madrigal E. **Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus.** Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica. México. 2003; Bioquímica VOL. 28 NO. 2, 14-23
- 31.- Roncali E. **Diabetes: el enemigo que acecha en silencio** [Libro electrónico] Concepts INC, 1999 [Citado: 28 de septiembre de 2017]
- 32.- Tébar F, Escobar F. **La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica.** [Libro electrónico] Buenos Aires: Madrid: Medica Panamericana; 2014 [Citado: 28 de septiembre de 2017]
- 33.- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 1997: vencer el sufrimiento, enriquecer la salud. Foro Mundial de la Salud 1997; 18: 276-289.

34.- Organización Panamericana de la Salud. La Salud en las Américas. Volumen 1. Publicación científica No. 569. Washington DC, EUA, 1998: 183-185.

35.- Rivera E. **Diabetes Mellitus programa completo para su tratamiento dietético** [Libro electrónico] México. Editorial Pax México; 2001 [Citado: 28 de septiembre de 2017]

36.- López G. **Nueva clasificación y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.** Rev. méd. Chile v.126 n.7 Santiago jul. 1998

37.- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014

38.- Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. Volume 40, Supplement 1. January 2017.

39.- Ministerio de Salud. Guía Clínica. **Diabetes Mellitus Tipo 1.** Santiago, MINSAL 2013. Disponible en:

<http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Diabetes-Mellitus-tipo-1.pdf>

40.- García E. **Actualización en diabetes tipo 1.** AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 397-399

41.- Alemán J, Álvarez F, Artola A, Ávila L, Barrot J, Barutell L, et al. **Guía de Actualización en Diabetes Mellitus Tipo 2** [Internet]. 2016 [Citado: 29 de setiembre de 2017]. Disponible en:

http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia_Actualizacion_2016.pdf

42.- Craig M, Craig J, Dabelea D, Balde N, Seth A, Danaghue K. **Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents.** Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl. 20): 4–17

43.- Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT -- Lima: Ministerio de Salud; 2016. Disponible en:

<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>

44.- Paulweber B, ValensiP, LindströmJ, Lalic N, Greaves C, Mckee M, et al. **A European Evidence-Bases Guideline for the Prevention of Type 2 diabetes.** Horm Metab Res 2010; 42: S3-S36.

45.- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. **Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2.** Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008

46.- Hernández M, Zárata A. **Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional.** Ginecol Obstet Me. Mexico. Vol 7, Num 7; pag 372; julio 2005.

47.- Almerón M, Gamarra S, González M. Diabetes Gestacional. Revista de Posgrado de la Vía Catedra de Medicina N°152; 2005.

48.- Quiroz G, Femat R. **Un estudio sobre la dinámica del sistema glucosa-insulina en humanos.** [Internet]. 2004 [Citado: 28 de septiembre de 2017]; 1-2. Disponible en:

<http://amca.mx/memorias/amca2004/versiones%20finales/amcafina178.pdf>

49. - Standards of Medical Care in Diabetes – 2016, American Diabetes Association, Diabetes Care. Disponible en:

<https://sinapsismex.files.wordpress.com/2016/04/resumen-de-las-guicc81as-ada-2016.pdf>

50.- Domínguez M, Fernández I. **Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2**. Archivos de Medicina. Vol.10 No. 2:2; 2014.

51.- Espinosa AD, Espinoza AA. **Diabetes Mellitus. Urgencias Metabólicas**. Revista Científica Médica de Cienfuegos. Vol 10. Pag 77-83

52.- Llumiguano LF. **Evaluación del efecto hipoglicemiante del extracto de hojas de chapuca o uvilla silvestre (physalis peruviana) en ratas (rattus norvegicus) con hiperglicemia inducida**. [Tesis para optar grado de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2014.

53.- Páez J, Triana J, Ruiz MA, Masmela K, Parada Y, Peña C, et al.. **Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus**. Revista Cuarzo. Vol 22, Num 1; 2016.

54.- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. **Farmacología Básica y Clínica**. 18ª Edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2008.

55.- Lock O. **Investigación fitoquímica**. Lima – Perú. PUCP – Fondo Editorial. 1994. Pag: 257-260.

56.- De la Fuente M. **Plantas Medicinales para la Salud**. Madrid-España. Editorial Creación; 2004.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: “EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE HOJAS DE *Annona muricata* L. (GUANÁBANA) SOBRE SU ACTIVIDAD

HIPOGLICEMIANTE”

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACION	NIVEL Y METODO DE INVESTIGACION	VARIABLES	POBLACION Y MUESTRA
<p>¿Cuál es el efecto de la concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?</p> <p>Problemas Específicos ¿Cuál es el efecto de la concentración al 1% del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?</p> <p>¿Cuál es el efecto de la concentración al 2% del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?</p> <p>¿Cuál es el efecto de la concentración al 3% del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano?</p> <p>¿Cuáles son los principales metabolitos presentes en el extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana)?</p>	<p>Determinar la concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>Objetivos Específicos Evaluar el efecto de la concentración al 1% del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>Evaluar el efecto de la concentración al 2% del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>Evaluar el efecto de la concentración al 3% del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>Determinar los principales metabolitos presentes en el extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana).</p>	<p>El extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) a diversas concentraciones modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>Hipótesis Específicas El extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 1% modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>El extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 2% modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>El extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 3% modifica la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos inducidas con aloxano.</p> <p>Los principales metabolitos presentes en el extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) son flavonoides, antocianinas, alcaloides, lactonas, esteroides, saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores y fenoles.</p>	<p>Tipo de Investigación:</p> <p>Ambispectivo: Porque la captación de la información se hace antes y después de la intervención.</p> <p>Longitudinal: En el estudio la captación de la información se recolecta en más de una ocasión.</p> <p>Analítico: Consiste en la comparación de los resultados obtenidos en la medición de glucosa en sangre.</p> <p>Nivel de Investigación:</p> <p>Explicativo:</p> <p>Son estudios que plantean evaluar la causa y efecto de la concentración del extracto etanólico con la disminución de glucosa en sangre (causa-efecto)</p>	<p>Método de Investigación:</p> <p>Inductivo: El estudio es de tipo inductivo, ya que se comprobaba el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana)</p> <p>Diseño de investigación:</p> <p>Experimental: Ya que la variable independiente será manipulada, se observará y se analizarán los datos para determinar la concentración idónea del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) sobre su efecto hipoglicemiante.</p>	<p>Variable Independiente (X)</p> <p>Concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana)</p> <p>Indicadores:</p> <p>- Concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 1%</p> <p>- Concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 2%</p> <p>- Concentración del extracto etanólico de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) al 3%</p> <p>Dependiente (Y)</p> <p>- Actividad hipoglicemiante</p>	<p>Población : Planta: Hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana) - Arequipa Animales: Ratones de la raza Holtzman machos.</p> <p>Muestra: Planta: 56 mg de extracto etanólico seco obtenidas de 7k de hojas de <i>Annona muricata</i> L. (Guanábana). Animales: 30 ratones de la raza Holtzman machos entre 25-40 gr de peso.</p>

ANEXO Nº 2
CERTIFICACIÓN BOTÁNICA



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

CONSTANCIA Nº 46-USM-2018

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (hojas y tallo), recibida de **María Ynes BRACAMONTE ROMERO**; de la Universidad Alas Peruanas; ha sido estudiada y clasificada como: ***Annona muricata* L.**; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: MAGNOLIIDAE

ORDEN: MAGNOLIALES

FAMILIA: ANNONACEAE

GENERO: *Annona*

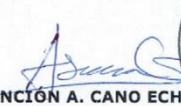
ESPECIE: *Annona muricata* L.

Nombre vulgar: "Guanabana".

Determinado por: Blgo. Mario Julio Benavente Palacios

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 9 de febrero de 2018


Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ACE/yhr.

Av. Arenales 1256, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Teléfono:
619-7000 anexo 5701, 5703, 5704

E-mail: museohm@unmsm.edu.pe
<http://museohm.unmsm.edu.pe>

ANEXO Nº 3

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupos	Ratones	Basal	0h	30 min	1 h	2 h	24 h	72 h
Grupo (Suero fisiológico 0.9%)	1	139	426	229	177	113	600	528
	2	109	389	126	67	86	600	352
	3	145	253	160	115	91	437	440
	4	172	207	82	82	95	337	177
	5	159	276	349	331	348	600	600
	6	114	247	90	80	128	469	154
Extracto etanólico al 1% (100mg/kg)	1	130	465	288	244	189	600	543
	2	120	359	148	94	95	583	413
	3	122	313	228	181	133	478	480
	4	149	258	177	139	136	403	283
	5	128	328	305	256	269	600	600
	6	120	303	176	156	179	502	266
Extracto etanólico al 2% (200mg/kg)	1	159	338	186	71	60	600	600
	2	170	235	110	61	74	313	401
	3	150	457	386	312	214	600	600
	4	136	553	553	409	391	600	600
	5	137	538	564	527	487	600	600
	6	133	483	535	533	555	600	600
Extracto etanólico al 3% (300mg/kg)	1	140	564	235	284	116	553	312
	2	162	467	230	301	321	379	382
	3	160	600	491	400	510	600	491
	4	128	261	75	52	59	262	175
	5	120	266	111	53	87	282	205
	6	110	283	195	164	172	348	240
Grupo Metformina (500 mg/kg)	1	104	332	371	346	407	229	265
	2	134	303	347	228	206	289	228
	3	104	515	461	485	497	680	680
	4	124	579	538	540	479	536	339
	5	109	304	309	296	281	306	324
	6	119	358	362	290	302	408	458

Fuente: Elaboración Propia 2017

ANEXO N° 4

CERTIFICACIÓN DETAMIZAJE FITOQUÍMICO



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO - CCA



PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.º00420-CPF-2017

ORDEN DE ANÁLISIS : 004647/2017
SOLICITADO POR : MARÍA YNES BRACAMONTE ROMERO
MUESTRA : EXTRACTO ETANÓLICO DE ANNONA MURICATA L. "GUANÁBANA"
NÚMERO DE LOTE : ----
CANTIDAD : 01 frasco x 50 mL aprox.
FECHA DE RECEPCIÓN : 04 de Diciembre del 2017

METABOLITO	ENSAYO	MÉTODOS	RESULTADOS
ANTOCIANINAS	Reacción con Hidróxido de Sodio	Cualitativo	+
	Reacción con Ácido Clorhídrico	Cualitativo	+
	Reacción de Dragendorff	Cualitativo	+
ALCALOIDES	Reacción de Mayer	Cualitativo	+
	Reacción de Wagner	Cualitativo	+
LACTONAS	Reacción de Baljet	Cualitativo	++
FLAVONOIDES	Reacción de Shinoda	Cualitativo	++
CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	Cualitativo	-
ESTEROIDES	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	+
SAPONINAS	Reacción de espuma	Cualitativo	+
TANINOS	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	+
TRITERPENOS	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	+
AZÚCARES REDUCTORES	Reacción de Fehling	Cualitativo	++
FENOLES	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	+

Leyenda:

+++ : Reacción muy evidente
++ : Reacción evidente
+ : Reacción poco evidente
- : No hubo reacción

Lima, 07 de Diciembre del 2017

Dra. María Elena Salazar Salvatierra
Directora (e) del Centro de Control Analítico



"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002 Jardín Botánico Lima 1 - Perú
☎ (511) 619-7000 anexo 4824 ✉ Ap. Postal 4559 - Lima 1
E-mail: cca.farmacia@unmsm.edu.pe http://farmacia.unmsm.edu.pe

ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification

N° BR233265



ANEXO Nº 5

CERTIFICADO SANITARIO DEL BIOTERIO

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO Nº 233- 2017

Producto	: Ratón albino	Lote Nº	: M-42-2017
Especie	: <u>Mus musculus</u>	Cantidad	: 40
Cepa	: Balb/c/CNPB	Edad	: 25 a 32 días
Peso	: 15 a 24 g.	Sexo	: machos
G.R.	: 034954	Destino	: María Bracamonte Romero
	:		
Chorrillos	: 16 de octubre del 2017		


El Médico Veterinario, que suscribe, **Arturo Rosales Fernández**, Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.


*Referencia: PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 16 de octubre 2017

(Fecha de emisión del certificado)

NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.


.....
M.V. Arturo Rosales Fernández.
C.M.V.P. 1886


16-10-17

ANEXO N° 6

FOTOS DE RECOLECCIÓN DE *Annona muricata* L. (GUANÁBANA)



Foto N° 1: Recurso Natural *Annona muricata* L. (Guanábana).

Fuente: Elaboración Propia 2017



Foto N° 2: Selección de las hojas de *Annona muricata* L. (Guanabana)

Fuente: Elaboración Propia 2017



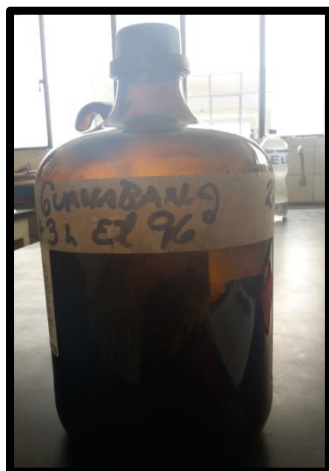
Fuente: Elaboración Propia 2017

Foto N° 3: Secado de las hojas al estado natural bajo sombra.



Fuente: Elaboración Propia 2017

Foto N° 4: Estabilización de las hojas en la estufa.



Fuente: Elaboración Propia 2017

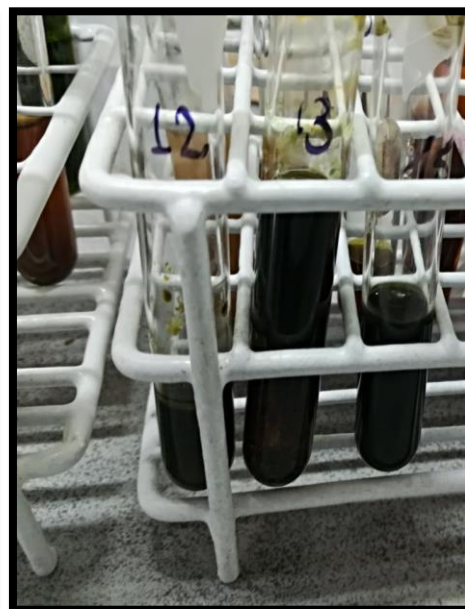
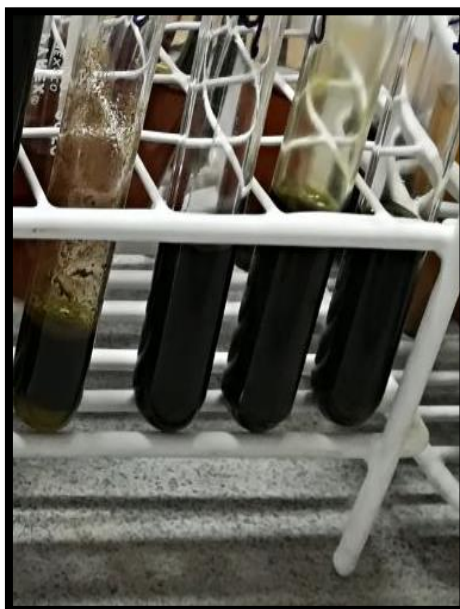
Foto N° 5: Maceración del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (Guanabana).

ANEXO N ° 7

TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Annona muricata* L. (GUANÁBANA)



Fuente: Elaboración Propia 2017



Fuente: Elaboración Propia 2017

ANEXO N° 8

BIOENSAYO PARA DETERMINAR EFECTO HIPOGLICEMIANTE EN RATONES INDUCIDOS CON ALOXANO



Fuente: Elaboración Propia 2017

Foto N° 6: Grupo de animales



Fuente: Elaboración Propia 2017

Foto N° 7: Inducción de aloxano



Fuente: Elaboración Propia 2017

Foto N° 8: Inducción de extracto

Al 1%, 2% y 3 %.



Fuente: Elaboración Propia 2017

Foto N° 9: Medición de glucosa

en ápice de cola del ratón.

ANEXO N°9

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

TABLA N° 3: Prueba de Homogeneidad de varianzas

	Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
Variación de Glucosa a los 30´	1.601	4	25	.205
Variación luego de 1h	1.759	4	25	.169
Variación luego de 2h	1.218	4	25	.328
Variación luego de 24h	.603	4	25	.664
Variación luego de 72h	3.534	4	25	.020

Fuente: Elaboración Propia 2017

TABLA N° 4: Estadísticas descriptivas del porcentaje de hipoglicemia.

		N	Media
Glucosa inicial mg/dL	Suero	6	398.50
	Ext. Et. 1%	6	299.67
	Ext. Et. 2%	6	337.33
	Ext. Et. 3%	6	434.00
	Metformina	6	406.83
Glucosa a los 30' mg/dL	Suero	6	398.00
	Ext. Et. 1%	6	172.67
	Ext. Et. 2%	6	220.25
	Ext. Et. 3%	6	389.00
	Metformina	6	239.38
Glucosa luego de 1h (mg/dL)	Suero	6	364.17
	Ext. Et. 1%	6	142.00
	Ext. Et. 2%	6	178.08
	Ext. Et. 3%	6	318.83
	Metformina	6	209.00
Glucosa luego de 2h (mg/dL)	Suero	6	362.00
	Ext. Et. 1%	6	143.50
	Ext. Et. 2%	6	166.38
	Ext. Et. 3%	6	296.83
	Metformina	6	210.83
Glucosa luego de 24h (mg/dL)	Suero	6	408.00
	Ext. Et. 1%	6	507.17
	Ext. Et. 2%	6	527.50
	Ext. Et. 3%	6	552.17
	Metformina	6	404.00
Glucosa luego de 72h (mg/dL)	Suero	6	382.33
	Ext. Et. 1%	6	375.17
	Ext. Et. 2%	6	430.58
	Ext. Et. 3%	6	566.83
	Metformina	6	300.83

Fuente: Elaboración Propia 2017.

TABLA Nº 5: Prueba de Análisis de Varianza (ANOVA)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Variación de Glucosa a los 30´	Entre grupos	9050.22	4	2262.55	4.04	.012
	Dentro de grupos	13988.44	25	559.54		
	Total	23038.66	29			
Variación luego de 1h	Entre grupos	7941.78	4	1985.44	2.85	.045
	Dentro de grupos	17407.36	25	696.29		
	Total	25349.14	29			
Variación luego de 2h	Entre grupos	7604.76	4	1901.19	2.24	.093
	Dentro de grupos	21222.50	25	848.90		
	Total	28827.26	29			
Variación luego de 24h	Entre grupos	25731.62	4	6432.91	13.86	.000
	Dentro de grupos	11603.06	25	464.12		
	Total	37334.68	29			
Variación luego de 72h	Entre grupos	16191.69	4	4047.92	3.05	.035
	Dentro de grupos	33148.48	25	1325.94		
	Total	49340.17	29			

Fuente: Elaboración Propia 2017.

TABLA N°6: Comparación múltiple de DMS

Variable dependiente		Diferencia de medias (I-J)	Sig.	
Variación de Glucosa a los 30'	Suero	Ext. Et. 1%	43.26*	.004
		Ext. Et. 2%	35.91*	.014
		Ext. Et. 3%	18.26	.193
	Metformina	Ext. Et. 1%	-3.08	.823
		Ext. Et. 2%	-10.43	.452
		Ext. Et. 3%	-28.09	.050
Variación luego de 1h	Suero	Ext. Et. 1%	41.52*	.012
		Ext. Et. 2%	37.57*	.021
		Ext. Et. 3%	24.62	.119
	Metformina	Ext. Et. 1%	-2.81	.855
		Ext. Et. 2%	-6.76	.661
		Ext. Et. 3%	-19.70	.208
Variación luego de 2h	Suero	Ext. Et. 1%	39.69*	.026
		Ext. Et. 2%	40.58*	.024
		Ext. Et. 3%	29.07	.096
	Metformina	Ext. Et. 1%	-3.00	.860
		Ext. Et. 2%	-2.12	.901
		Ext. Et. 3%	-13.63	.425

* La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Elaboración Propia 2017