



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

**ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE E HIPOGLICEMIANTE
DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS
DE MANGO *Mangifera indica L.* (Edward) EN *Rattus
norvegicus var. Albinus* CON HIPERGLICEMIA INDUCIDA
POR ALOXANO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO
ACADEMICO DE BACHILLER EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

AUTOR:

JONNI STARLYN BAZALAR PALACIOS

ORCID: 0000-0002-8651-9107

ASESOR:

LIZ ELVA ZEVALLOS ESCOBAR

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE – PERÚ

2019

TÍTULO:

**ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE E HIPOGLICEMIANTE
DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS
DE MANGO *Mangifera indica L. (Edward)* EN *Rattus
norvegicus* var. *Albinus* CON HIPERGLICEMIA INDUCIDA
POR ALOXANO**

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

BAZALAR PALACIOS, JONNI STARLYN

ORCID: 0000-0002-8651-9107

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de Pregrado, Chimbote,
Perú.

ASESORA

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de La Salud,
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote, Perú.

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

VASQUEZ CORALES, EDISON

ORCID: 0000-0001-9059-6394

JURADO EVALUADOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

Presidente

Mgtr. RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

Miembro

Mgtr. VASQUEZ CORALES, EDISON

Miembro

Mgtr. Zevallos Escobar, Liz Elva

Asesor

DEDICATORIA

A Dios que me dio la vida y ha sido mi guía espiritual en todo momento.

El esfuerzo y la dedicación que he puesto en este informe va con mucho amor a Nelida y Jonni mis padres quienes son el principal cimiento de la construcción de mi vida profesional; cuyo afecto y comprensión han sido mi inspiración; depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad; con esa voz inolvidable “sigue tú puedes”.

Jahaira y Saori mis princesas, mis hermanas quienes han sido mi aliciente; sentaron en mí la base de responsabilidad y deseos de superación, en ustedes tengo un ejemplo pues sus virtudes infinitas y su gran corazón me llevan a admirarlas cada día más.

A mi mamá Graciela por su amor infinito y a mis abuelitos Santiago, Josefina y Zacarías desde el cielo sé que se sienten muy orgullosos de mí.

Gracias.

Starlyn

AGRADECIMIENTOS

A mi alma máter, la Universidad Católica los ángeles de Chimbote por acogerme y brindarme formación profesional, ética y moral para darme paso a un mundo lleno de oportunidades.

A mis hermanas, por compartir no sólo conocimiento científico, sino lecciones, experiencias y por los valiosos aportes en la ejecución de la investigación para formarme como un gran profesional.

A mi asesora Mg. Q.F. Liz Zevallos Escobar, por incentivar el desarrollo de esta investigación.

A la Dr. Edison Vásquez Corales, por los valiosos aportes en la determinación de la actividad antioxidante.

A la Q.F. Mily Ormeño LLanos, por el apoyo en la preparación del extracto hidroalcohólico.

Muchas gracias, por contribuir con esta meta.

RESUMEN

El **objetivo** de la presente investigación fue evaluar la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) en ratas con hiperglicemia inducidas por Aloxano. La actividad antioxidante se determinó por el método DPPH; para evaluar la actividad hipoglicemiante se determinaron en suero niveles de glucosa. **Metodología:** Estudio de diseño cuantitativo, experimental, prospectivo y longitudinal. Se preparó el extracto hidroalcohólico 80% de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward). La glicemia se indujo por administración intraperitoneal con Aloxano en una dosis única de 150 mg/kg en ratas. Se emplearon 20 especímenes de *Rattus norvegicus*, distribuidos aleatoriamente en 5 grupos (n = 4); siendo GI (control negativo: suero fisiológico 1,0 mL/kg), GII (control positivo: Aloxano), GIII (Aloxano + *Mangifera indica* L. 750 mg/kg), GIV (Aloxano + *Mangifera indica* L. 1000 mg/kg) y GV (Aloxano + insulina 4 UI/kg). Para el análisis estadístico hipoglicemia se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, con una significancia $p < 0.01$. **Resultados:** La actividad antioxidante de *Mangifera indica* L. equivalente al trolox fue de $69,10 \pm 1,73$ mM/g de hojas secas de mango. En la comparación de los parámetros de glucosa entre grupos I, II, III, IV y V de significancia fueron $p = 0.015$ **Conclusión:** El postratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de mango *Mangifera indica* L. después de la administración de Aloxano disminuyó significativamente los niveles aumentados de glucosa similar al tratamiento con insulina.

Palabras clave: mango (*Mangifera indica* L.), Aloxano, hipoglicemia, actividad antioxidante.

ABSTRACT

The **Objective** of the present investigation was to evaluate the antioxidant and hypoglycemic activity of the hydroalcoholic extract of the mango leaves *Mangifera indica* L. (Edward) in rats with hyperglycemia induced by alloxan. The antioxidant activity was determined by the DPPH method; To evaluate the hypoglycemic activity, glucose levels were determined in serum. **Methodology:** Quantitative, experimental, prospective and longitudinal design study. The 80 % hydroalcoholic extract of the leaves of Edward mango (*Mangifera indica* L.) was prepared. The glycemia was induced by intraperitoneal administration with alloxan in a single dose of 150 mg/kg in rats. Twenty specimens of *Rattus norvegicus* were used, randomly distributed in 5 groups (n = 4); GI (negative control: physiological serum 1.0 mL/kg), GII (positive control: Aloxan), GIII (Aloxan + *Mangifera indica* L. 750 mg/kg), GIV (Aloxan + *Mangifera indica* L. 1000 mg/kg) and GV (Aloxane + insulin 4 IU/kg). For the statistical analysis hypoglycemia, the non-parametric Kruskal-Wallis test was applied, with a significance $p < 0.01$. **Results:** The antioxidant activity of *Mangifera indica* L. equivalent to trolox was 69.10 ± 1.73 mM/g of dried mango leaves. In the comparison of glucose parameters between groups I, II, III, IV and V of significance were $p = 0.015$ **Conclusion:** Post-treatment with hydroalcoholic extract of mango leaves *Mangifera indica* L. after administration of alloxan significantly decreased levels glucose increases similar to insulin treatment.

Key words: mango (*Mangifera indica* L.), alloxan, hypoglycemia, antioxidant activity.

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Actividad antioxidante de las hojas secas de mango <i>Mangifera indica</i> L. (Edward) expresado en mM de Trolox Eq./g de hojas secas. | 25 |
| Tabla 2. Concentración de glucosa sérica basal, antes de inducir hiperglicemia. | 26 |
| Tabla 3. Efecto hipoglucemiante del extracto de <i>Mangifera indica</i> L. (Edward) en <i>Rattus norvegicus</i> con hiperglucemia inducidas con Aloxano. | 27 |
| Tabla 4. Rango de concentración de glucosa sérica, 12 horas después de la inducción de Aloxano. | 28 |
| Tabla 5. Porcentaje del efecto hipoglicemiante del extracto de mango <i>Mangifera indica</i> L. (Edward) en <i>Rattus norvegicus</i> inducidas con Aloxano. | 29 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Flujograma para la preparación del extracto hidroalcohólico. 18
- Figura 2.** Flujograma de inducción hiperglucemiante y evaluación de la actividad 21
hipoglucemiante del extracto de hidroalcohólico de hoja de mango *Mangifera*
indica L. (Edward).

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva de calibración de la actividad antioxidante (DPPH) de *Mangifera indica* L. (Edward) 47

Gráfico 2. Comparación de la actividad hipoglucemiante de *Mangifera indica* L. (Edward) en *Rattus norvegicus* alaxonadas. 48

CONTENIDO

| | |
|--|-----|
| JURADO EVALUADOR DE TESIS..... | iv |
| DEDICATORIA..... | v |
| AGRADECIMIENTOS..... | vi |
| RESUMEN..... | vii |
| ABSTRACT..... | vii |
| | i |
| LISTA DE TABLAS | ix |
| LISTA DE FIGURAS..... | x |
| LISTA DE GRÁFICOS..... | xi |
| CONTENIDO..... | xii |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. REVISION DE LITERATURA..... | 6 |
| 2.1. Antecedentes..... | 6 |
| 2.2. Bases teóricas de la investigación..... | 10 |
| III. HIPÓTESIS..... | 14 |
| IV. METODOLOGÍA..... | 15 |
| 4.1. Diseño de la investigación..... | 15 |
| 4.2. Universo y muestra..... | 15 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3. Definición y Operacionalización de variables..... | 16 |
| 4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos..... | 17 |
| 4.5. Plan de análisis..... | 22 |
| 4.6. Matriz de consistencia..... | 23 |
| 4.7. Principios éticos..... | 24 |
| V. RESULTADOS..... | 25 |
| 5.1. Resultados..... | 25 |
| 5.2. Análisis de resultados..... | 30 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 36 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 37 |
| ANEXOS..... | 44 |

I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación “Actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano” es parte de la línea de investigación “Estudios en plantas medicinales de importancia terapéutica” que pertenece a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (ULADECH-Católica).

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor carga de morbilidad en el mundo, esta enfermedad solo es controlada con una alimentación y estilos de vida saludables, además de la administración de medicamentos hipoglucemiantes, sin embargo, gran parte de estos medicamentos producen efectos adversos que obligan a la discontinuación del tratamiento o algunos de ellos se han retirado de la comercialización debido a las reacciones adversas serias

Actualmente, estudios han demostrado la eficiencia terapéutica del alto consumo de frutas, verduras, entre otras plantas, aportando no solo a la mejora de enfermedades degenerativas, sino también al control de estas. En el mundo existen numerosas plantas que son usadas tradicionalmente para el tratamiento de la diabetes. Es allí, donde nace una serie de diversas investigaciones, para obtener nuevos productos naturales de plantas medicinales con actividad hipoglucemiante.

La diabetes mellitus es una de las cuatro enfermedades no transmisibles prioritarias por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). La diabetes aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente (diabetes tipo I) o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que se produce (diabetes tipo II) (2,3). A nivel mundial, la diabetes se ha incrementado considerablemente de 108 millones para 1980 a 422 millones para el 2014, y se estima que para el año 2030 la diabetes será la séptima causa de muerte (4).

La diabetes mellitus se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica causada por la insuficiencia en la secreción o acción de la insulina. Esta última, usualmente acompañada del aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, sumado a una disminución de los sistemas antioxidantes endógenos (2). El incremento en el estrés oxidativo se encuentra significativamente asociado con el desarrollo y progresión de la diabetes, así como de sus complicaciones, entre ellas, nefropatía, retinopatía diabética (5).

Actualmente la diabetes mellitus es controlada por una serie de medicamentos hipoglucemiantes, administración de insulina y una alimentación balanceada, restringida en azúcares (5,6), pero rica en fibra y antioxidantes (7). Respecto a la fibra, existe la *fibra dietaria soluble*, que inhibe la absorción de macronutrientes, aminora la glucosa postprandial, desacelera la hidrólisis del almidón y ayuda a disminuir el colesterol en sangre; y la *fibra dietaria insoluble* que contribuye al efecto del incremento de volumen y peso de las heces y es un regulador intestinal.

En cuanto a los antioxidantes, contrarrestan los daños potenciales provocados por los radicales libres, gracias a que disminuyen el estrés oxidativo en el organismo del paciente con diabetes (8).

Los antioxidantes y la fibra se encuentran en cantidades importantes en los subproductos de la fruta. Dicho esto, en la actualidad se ha demostrado la eficiencia terapéutica del alto consumo de frutas y verduras y una menor incidencia de enfermedades degenerativas (7,8), tal es el caso, que el 25% de los fármacos existentes tienen una extracción vegetal a partir de sustancias halladas en la investigación (9).

El mango (*Mangifera indica* L.), uno de los más importantes en cosechas comerciales en todo el mundo en términos de producción, comercialización y consumo, y es considerado una buena fuente de antioxidantes, baja en calorías y muy rica en ácidos, vitamina A, B5 y C, convirtiendo al organismo en un poder defensivo en contra de la degradación de las células (10). Estudios preliminares han demostrado que la cascara del mango aumenta las actividades enzimáticas antioxidantes y disminuyen la peroxidación lipídica en plasma, hígado y riñón en ratas experimentalmente diabéticas (11), otro estudio menciona que las hojas del mango tienen un efecto hipoglucemiante (12).

La evidencia encontrada es fundamental para el desarrollo de temas relacionados al mango, sin embargo, existen diversos tipos de mangos en el Perú, cada uno con

distintas propiedades (13), entonces es incierto saber que hojas de cada tipo de mango tiene mejor acción terapéutica hipoglucemiante.

La diabetes mellitus actualmente es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, por su elevada prevalencia, esta tendencia seguirá hasta 2025, especialmente en los países en vías de desarrollo como Perú (5).

La Organización mundial de la Salud, menciona que es necesario realizar investigación preclínica para identificar y respaldar la seguridad y eficacia de la Medicina Tradicional Complementaria, para posteriormente utilizarla, sin antes ser probadas y aprobada (14). En la actualidad, el 25% de los fármacos existentes tienen una extracción vegetal a partir de sustancias halladas en la investigación. Además, diversos estudios han utilizado frutos generales que tienen diferentes acciones hacia el control de la diabetes, aquellas plantas contienen: ácidos, vitamina C, vitamina B5 y, vitamina A, antioxidantes, polifenoles, etc.

Por ello, ante la evidencia empírica señalada por el uso de remedios naturales para el tratamiento y control de la diabetes y ante la necesidad de identificar alternativas farmacéuticas, *Mangifera indica* L. comúnmente llamado mango es un cultivo frutícola cultivado ampliamente en las zonas del norte del Perú. Varios trabajos han informado de la actividad antidiabética (15,16), esos usos importantes indican que se atribuyen a sus constituyentes fitoquímicos.

¿Tendrá actividad antioxidante e hipoglicemiante el extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) en ratas con hiperglicemia inducida por Aloxano?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Evaluar la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward), en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano.

Objetivos específicos

- (i) Determinar la actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward), por el método de captación del radical 2,2-difenilpicrilhidrazil (DPPH).

- (ii) Evaluar la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

Internacionales:

Gondi M, 2015 (11), determinó la composición del polvo de cáscara de mango (PCM) recolectado de la industria de la pulpa de mango y se estudió el efecto del PCM en la mejoría de la diabetes y sus complicaciones asociadas. Sus resultados evidenciaron que la cáscara del mango fue rica en polifenoles, carotenoides y fibra dietética. El extracto de cáscara contenía varios compuestos bioactivos y se descubrió que era rico en fibra dietética soluble. En las ratas inducidas a hiperglicemia, se observó un aumento significativo del azúcar en la orina, volumen de orina, glucosa en sangre en ayunas; sin embargo, estos parámetros se mejoraron en ratas diabéticas alimentadas con dieta suplementada con cáscara de mango a niveles de 5 % y 10 % en la dieta basal. En conclusión, la cáscara de mango, un subproducto, se puede utilizar como ingrediente en alimentos funcionales y terapéuticos.

Vo T, et al, 2017 (17). Extrajeron la mangiferina de las hojas del árbol de *Mangifera indica* L. y evaluaron su actividad de bloqueo de α -glucosidasa. Utilizaron la mezcla de disolventes isopropanol y agua (60:40 v/v) para extraer mangiferina de hojas secas de árboles de mango. Los rendimientos de producto técnico y mangiferina purificada recristalizada fueron 1.46 % (pureza 88.6 %) y 0.8% (pureza 98.2%). La estructura química de manguiferina fue confirmada por UV-VIS y espectrofotometría de IR, entre otros. El producto técnico y la

mangiferina se analizaron para determinar la actividad biológica en términos de bloqueo de la α -glucosidasa, resultando mayor IC_{50} valores de 11.18 y 5.82 $\mu\text{g/ml}$, en comparación con la acarbosa 199.47 $\mu\text{g/ml}$. Estos resultados son preliminares, importantes para una mayor investigación de la mangiferina y el desarrollo de formulaciones terapéuticas de esta sustancia hipoglucémica altamente activa.

Irondi E, et al, 2016 (18). Evaluaron los efectos antidiabéticos de las dietas suplementadas con harina de grano de *Mangifera indica* L. al 10 % y 20 % en ratas con diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 se indujo a las ratas a través de la administración por dos semanas de un modelo de dieta alta en grasas (DAG) y estreptozotocina en dosis bajas (HFD/STZ). Por 21 días, un grupo de ratas recibió suplementos de harina de grano de *Mangifera indica* L. y otro grupo recibió metformina (25 mg/kg), mientras que el grupo control recibió una dieta basal. Encontró, que en el grupo que recibió harina de grano de *Mangifera indica* L. tuvo significancia en la mejora de la glucemia en ayunas, glucógeno hepático, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, entre otros, en comparación con el grupo control diabético. Concluye que la harina de grano de *Mangifera indica* L. tiene efectos antidiabéticos en ratas con diabetes tipo 2.

Latinoamérica:

García A, Rocha E, 2005 (19). Determinaron las propiedades antihiperlicemiantes del liofilizado del extracto acuoso de alta temperatura de la corteza del tronco de *Mangifera indica* (EMI), en ratas hiperglicémicas

agudas. Utilizaron tres concentraciones (50, 250 y 750 mg/Kg/ml.) de EMI en un modelo de hiperglicemia aguda in vivo en ratas normoglicémicas. Se midió la evolución temporal de la glicemia tras la administración de EMI (30 minutos antes de la glucosa) por vía oral, utilizando un sistema de bioamperometría. Encontraron que el tratamiento con EMI (50 mg/Kg) presenta una actividad antihiperglicemiante significativa ($p < 0.05$, 90,25 mg/dL) a los 90 minutos después de administrada la glucosa, lo que no sucedió con los Grupos 250 y 750 (107,25 98,5 mg/dL respectivamente). Por lo tanto, EMI tiene propiedades antihiperglicemiantes, y su acción no tiene un comportamiento dosis-dependiente en un modelo de hiperglicemia aguda in vivo en ratas normoglicémicas.

Gutiérrez I, 2013 (20). Evaluó efecto antidiabético del subproducto de mango. Determinó los fenoles extraíbles, por medio de la cuantificación de fenoles totales (101.56 mgEAG/g) y flavonoides (29.96 mg. Eq. Catequina/g), se midió la capacidad antioxidante mediante el método DPPH. También realizó un ensayo in vivo para evaluar propiedades antidiabéticas, ello demostró un efecto hipoglucemiante en el grupo suplementado de mango (0.5 g/kg), y una reducción del nivel de glucosa después de la tercera semana (21.17 %). Respecto al perfil lipídico, los triglicéricos en suero en el grupo caso disminuyeron 52.18 %, en comparación con el grupo control. El mango aumento su capacidad antioxidante en suero y heces en el grupo caso, y tuvo mayor contenido de compuestos fenólicos en orina y heces. El autor concluye

que el subproducto del mango tiene beneficios con la diabetes debido a sus distintos componentes bioactivos.

Carrillo C; et al 2017 (21). Se seleccionó la variedad de mango, forma de extracción, disolvente y concentración del mismo, que permita extraer mayor cantidad de compuestos potencialmente bioactivos. Se seleccionaron tres variedades de mango (Tommy Atkins, Haden y Edward) muestreadas aleatoriamente, se separaron las hojas, estas fueron secadas, trituradas y almacenadas. Cada muestra fue extraída con tres concentraciones hidroalcohólicas y diferentes disolventes. La maceración con disolución hidroalcohólica al 90% obtuvo mayor concentración de compuestos fenólicos, pero la mayor capacidad antioxidante se obtuvo por digestión con disolución al 50%. La variedad de Tommy Atkins resultó la de mayor cantidad de compuestos fenólicos. La concentración de compuestos polifenólicos y la capacidad antioxidante dependen de las condiciones de extracción.

Locales:

Arquero H, 2013 (12). Determinó el efecto hipoglucemiante de las hojas de MI en diabetes experimental inducida por Aloxano en *Rattus rattus* var. albinas haciendo uso del siguiente diseño experimental con tres grupos de *Rattus rattus* var. albinas (Control negativo, Control positivo, Experimental). A todos los grupos de ratas se les midió los niveles de glucemia diariamente mediante el método de las tiras reactivas (al grupo experimental después de una hora post tratamiento con MI), con un glucómetro ACCV – CHEK ACTVE. Nuestros

resultados mostraron que el tratamiento con MI tiene efecto hipoglucemiante más resaltantes los niveles de glucosa durante 60 minutos, de los grupos de *Rattus rattus* variedad albina. Control negativo con 98.3 mg/dl, Control positivo 476.96 mg/dl, tratadas con 75 mg de Aloxano; y Experimental 370.75 mg/dL tratadas con 75 mg de Aloxano y con MI con dosis de 1000 mg/kg del peso corporal. Se concluye que el extracto de MI tiene propiedades hipoglucemiantes.

2.2. Bases teóricas de la investigación

Mango (Mangifera indica L.)

El mango es un cultivo originario del Noroeste de la India, de la Región IndoBirmánica y las montañas Chittagong en Bangladesh. Se estima que esta planta fue domesticada por el hombre desde hace 6000 años.

La clasificación taxonómica del mango se ubica de la siguiente manera:

Clase: Dicotiledóneas

Subclase: Rosidae

Orden: Sapindales

Suborden: Anacardiineae

Familia: Anacardiaceae

Género: *Mangifera*

Especie: *Mangifera indica* L.

El mango tiene como componente activo una xantona glicosilada llamada mangiferina, presenta también compuestos como polifenoles, flavonoles,

terpenoides, fitoesteroles, y polialcoholes. A continuación, mostramos la composición química de las partes del *Mangifera indica L.*:

- Hoja: ácido cuxantinico (45%), cuxantona, ácido hipúrico, ácido benzoico, bufadienolidos, cardenolidos, esteroles insaturados, flavonoides (manguiferina, kaempferol, quercetina, etc.), entre otros.
- Corteza. - En el extracto acuoso de la corteza se han identificado una serie de polifenoles, destacando: manguiferina, ácido benzoico, ácido 3-4-dihidroxibenzoico, ácido benzoico-poliéster, etc.
- Otras partes: En la flor se han identificado: Aceites esenciales (hasta 0,04%) y benzenoides derivados del galato y ácido gálico (10).

El valor alimenticio del mango en general es muy apreciado, por ser muy rico en ácidos orgánicos (málico, palmítico, p-cumárico y mirístico), vitamina C, y especialmente su alto contenido en vitamina A; constituye una rica fuente de antioxidantes, otorgándole un gran poder defensivo contra la degradación de las células (22).

Diabetes mellitus

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos (3,23,24).

Tipos:

Diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual.

Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita (3).

Diabetes de tipo 2

La diabetes de tipo 2 (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse solo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones.

Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños (2,3).

Diabetes gestacional

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar

una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro.

Suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas (3).

Actividad hipoglucemiante

La hipoglucemia es una condición que se caracteriza por niveles bajos de glucosa en la sangre (anormales), usualmente menos de 70 mg/dL. Sin embargo, es importante hablar con el profesional de la salud que lo atiende sobre sus niveles de azúcar en la sangre, y determinar cuáles son sus niveles normales o bajos. La hipoglucemia puede ser una reacción a la insulina o la inyección de insulina (25,26).

Los síntomas de la hipoglucemia son importantes pistas que indican que usted tiene sus niveles de glucosa o azúcar en la sangre bajos. Cada persona reacciona a la hipoglucemia de forma diferente, por lo cual es importante que usted conozca sus propios síntomas cuando sus niveles de azúcar estén bajos. La única manera de saber si usted está experimentando un caso de hipoglucemia es revisando sus niveles de azúcar. Si usted presenta síntomas y usted no puede revisar sus niveles de azúcar, trate la hipoglucemia de inmediato. Una hipoglucemia severa puede causar accidentes, lesiones, coma y la muerte (25,26).

Aloxano

El Aloxano, inyectado en animales de laboratorio, genera DM por destrucción selectiva de las células β del páncreas endocrino debido a la producción de radicales libres, designados en su mayoría especies de oxígeno reactivo (ROS). A la vez, afecta la actividad de la glucoquinasa 2, disminuye la concentración del transportador de la glucosa (GLUT2) y del mRNA de la glucoquinasa, con acción a nivel nuclear (DNA) y/o mitocondrial (27,28).

Insulina

La terapia con insulina es parte importante del tratamiento de la diabetes. La insulina tiene dos trabajos importantes en el cuerpo humano, regula el azúcar en la sangre y almacenamiento de exceso de glucosa para obtener energía. Si su páncreas secreta poca o ninguna insulina (diabetes tipo 1), o si su cuerpo no produce suficiente insulina o se ha vuelto resistente a la acción de la insulina (diabetes tipo 2), el nivel de glucosa en su torrente sanguíneo aumenta porque no puede ingresar a las células. Si no se trata, el nivel alto de glucosa en la sangre puede provocar complicaciones como ceguera, daño a los nervios (neuropatía) y daño a los riñones. En ese sentido, la terapia con insulina puede prevenir las complicaciones de la diabetes al ayudar a mantener su azúcar en la sangre dentro de su rango objetivo (41).

III. HIPÓTESIS

El extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) posee actividad antioxidante e hipoglucemiante en ratas con hiperglicemia inducida por Aloxano.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación

Tipo de estudio: Se empleará un diseño cuantitativo, experimental, prospectivo y longitudinal.

- **Cuantitativo:** Se realizó a través de medición de la actividad hipoglucemiante del tipo casos y controles.
- **Experimental-Analítico:** Se realizó comparaciones de la variable dependiente entre los grupos experimentales y de control.
- **Prospectivo:** En el registro de la información se tomaron en cuenta los hechos a partir de la fecha de estudio.
- **Longitudinal:** Se estudiaron las variables a lo largo del tiempo durante el periodo de investigación.

4.2. Población y muestra:

Población

Hojas de mango Edward de la parcela Centro Poblado 3, distrito de Tambo Grande, provincia Piura, Departamento de Piura.

Muestra

1 kg de hoja de mango *Mangifera indica* L. (Edward).

4.3. Definición y operacionalización de variables

| Variable | Definición | | Valores posibles | Criterios de medición |
|---|--|--|--|---|
| | Conceptual | Operacional | | |
| Nivel de glicemia 12 horas después | Nivel de glucosa en sangre. | Cuantificación de la glucosa (mg/dL) en sangre. | Valores desde 50 mg/dL a más | Variable dependiente, numérica en escala de intervalo |
| Extracto hidroalcohólico de hoja de mango Edward | Extracto hidroalcohólico de las hojas de mango Edward (<i>Mangifera indica</i> L.) obtenidas después de un procedimiento fitoquímico. | Administración de las distintas concentraciones del extracto de hoja de mango Edward (<i>Mangifera indica</i> L.) | Concentraciones a: 750 mg/ Kg y 1000 mg /Kg. | Variable independiente, numérica en escala de intervalo |

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

El presente estudio desarrollo los siguientes procedimientos que se siguieron para resolver nuestra pregunta de investigación:

Se seleccionaron 2 kg de hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) por inspección visual según la norma técnica peruana; estas se lavaron, desinfectaron (hipoclorito de sodio 100 ppm), se preparó el extracto de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward). Y se evaluó la actividad antioxidante.

Selección de muestra:

La muestra en estudio, constituida por las hojas de mango Edward (*Mangifera indica* L.) se recolectaron utilizando el **método aleatorio simple** durante su temporada de floración **Julio del 2018**, se seleccionaron las hojas según: **hoja sana, tamaño y color**, se recolectaron 2 Kg aproximadamente, en el departamento de Piura, Distrito Tambo Grande de la parcela centro poblado 3 (72 m de altitud).

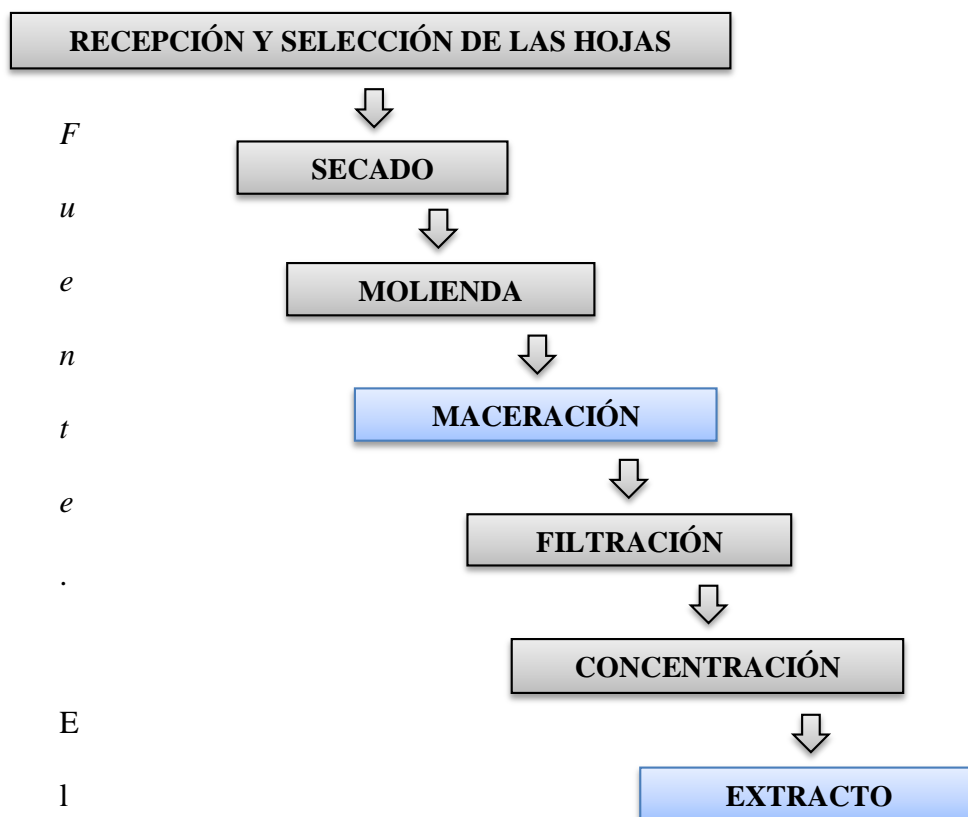
Preparación de Aloxano

Se preparó una disolución de 200 mg en 2ml de agua destilada.

Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de Mango

El secado se realizó considerando las condiciones para tal operación (en sombra, con corriente de aire, temperatura ambiente). Una vez secas fueron sometidas a molienda con un molino de cuchillas eléctrico. Luego se pesó 100 gramos de muestra y se llevó a maceración hidroalcohólica al 80 % por 7 días, posteriormente se filtró y se concentró con rotavapor, hasta obtener un residuo seco a espeso constante de 15 mL (extracto hidroalcohólico).

Figura 1. Flujoograma para la preparación del extracto hidroalcohólico.



Elaboración propia, septiembre 2018

Capacidad antioxidante

El método que se utilizó fue DPPH (2,2-Difenil-1-picrilhidrazilo) según (29) se basa en decoloración del radical DPPH[•] por la presencia de antioxidantes. El radical DPPH[•] es un compuesto sólido de color púrpura y presenta un electrón desapareado, cuando este radical libre se estabiliza frente a un antioxidante se decolora hasta quedar de color amarillo pálido. La disminución de la absorbancia a 517 nm es directamente proporcional a la capacidad antioxidante. Se preparó una solución de DPPH a 0,06 mM la cual fue utilizada para determinar la capacidad antioxidante de los extractos de hoja de mango.

El estándar utilizado fue Trolox a concentraciones de 0,8 mM, 0,4 mM, 0,2 mM, 0,1 mM e 0,05 mM. Con las cuales se obtuvo la curva de calibración.

Para el análisis de la capacidad antioxidante se tomó 1450 µL de reactivo DPPH y se colocó dentro de una cubeta y se efectuó la lectura a 515 nm, obteniéndose la lectura de la absorbancia a tiempo cero, luego se adicionó 50 µL de extracto de la muestra y luego de 15 minutos se midió la absorbancia.

Para determinar el porcentaje de inhibición se utilizó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición DPPH} = [(Abs \ t=0 \text{ min} - Abs \ t=15 \text{ min}) / Abs \ t=0 \text{ min}] * 100$$

El resultado del cálculo del porcentaje de inhibición se relacionó con la capacidad antioxidante de las muestras confrontadas al radical DPPH, expresadas en mM de Trolox equivalente. Sucesivamente con cálculos correspondientes se obtuvo la capacidad antioxidante total que se expresó como mM por cada gramo de muestra utilizada.

Evaluación de la actividad hipoglucemiante

La evaluación hipoglucemiante (30), se realizó según Wang et al, utilizando 30 ejemplares de Ratas Albinas, especie *Rattus norvegicus*, cepa Holtzman, edad 2 meses ¹/₂, peso de 200 g que se adquirieron en el bioterio del Instituto Nacional de Salud, Lima - Perú y fueron divididos en 5 grupos experimentales:

Se administraron a ratas normoglicémicos Alozano en dosis de por vía intraperitoneal (i.p.). Los niveles de glucosa se midieron a las 24 horas después

de la inducción, se consideraron hiperglicémicos a los animales que presentaron un nivel de glucosa sanguínea >250 mg/dL (19,31).

Grupo I: se administró por vía oral a los animales de experimentación suero fisiológico 1,0 mL/kg como control negativo.

Grupos II: se administró por vía intraperitoneal a los animales de experimentación, dosis única de 150 mg/kg de Aloxano como control positivo.

Grupo III y IV: se administró por vía oral a los animales de experimentación, dosis única de 150 mg/kg de Aloxano y dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango en 750 y 1000 mg/kg, respectivamente después de las 24 h de inducida la hiperglicemia, siendo considerados grupos de tratamiento.

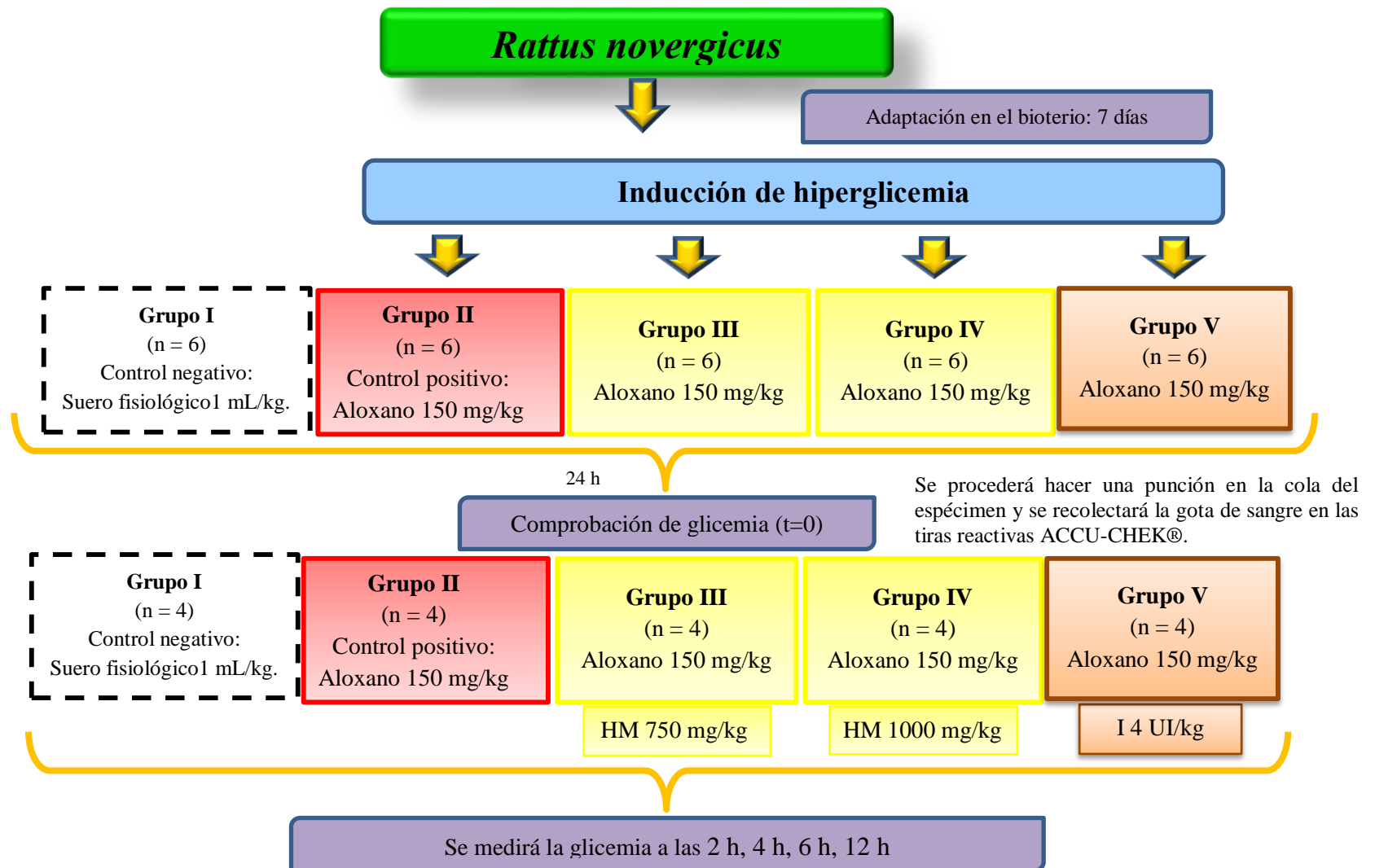
Grupo V: se administró por vía oral a los animales de experimentación, dosis única de 150 mg/kg de Aloxano y vía subcutánea dosis de insulina de 4 UI/kg después de las 24 h de inducida la hiperglicemia, siendo considerados grupos de tratamiento.

Se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de los niveles de glicemia a las 2 h, 4 h, 6 h, 12 h.

Determinación del porcentaje del efecto hipoglicemiante a través de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Efecto Hipogluce miante} = \frac{\text{Diabéticas - Tratamiento}}{\text{Diabéticas}} \times 100$$

Figura 2. Flujograma de inducción hiperglucemiante y evaluación de la actividad hipoglucemiante del extracto de hidroalcohólico de hoja de mango *Mangifera indica* L. (Edward).



Fuente. Elaboración propia. 2018

Leyenda. HM: Hojas de mango, I: Insulina

Determinación de la concentración de glucosa en sangre

Los niveles de glucosa en sangre se realizaron por el método de glucosa oxidasa, utilizando un glucómetro marca ACCU-CHEK® Active de Roche (Alemania). Las muestras de sangre fueron recolectadas del ápice de la cola del animal, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva, los valores obtenidos fueron expresados en mg/dL (31).

4.5. Plan de análisis

Los análisis estadísticos se realizaron en STATA V.14 (STATA Corp, College Station, EE.UU.). Para la asociación de la variable dependiente e independiente se utilizó la prueba estadística de ANOVA, pero dado que no se cumplieron los supuestos se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

4.6. Matriz de consistencia

| Título | Enunciado del problema | Objetivo general | Objetivos específicos | Metodología |
|--|--|---|---|---|
| <p>“Actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango Edward (<i>Mangifera indica</i> L.) en ratas con hiperglicemia inducida por Aloxano”</p> | <p>¿Tendrá actividad antioxidante e hipoglicemiante el extracto hidroalcohólico de las hojas de mango Edward (<i>Mangifera indica</i> L.) en ratas con hiperglicemia inducida por Aloxano?</p> | <p>Evaluar la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango Edward (<i>Mangifera indica</i> L.) en ratas con hiperglicemia inducida por Aloxano”.</p> | <p>Determinar la actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango Edward (<i>Mangifera indica</i> L.), por el método de captación del radical 2,2-difenilpicrilhidrazil (DPPH), Determinar la actividad hipoglicemiante en ratas albinas cepa Holtzman de la especie <i>Rattus norvegicus</i>, al administrar el extracto hidroalcohólico de <i>Mangifera indica</i> L. e insulina en tiempos de 2 h, 4 h, 6 h y 12 h.</p> | <p>Esta investigación es diseño cuantitativo, experimental, prospectivo y longitudinal.</p> |

4.7. Principios éticos

Este protocolo fue evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (CIE-ULADECH Católica) previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetó los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-ULADECH Católica.

Confidencialidad

Toda la información relacionada al estudio fue almacenada de forma segura. Toda la información de los participantes fue almacenada en bases de datos protegidas por contraseña en computadoras accesibles solo a investigadores del estudio. Todos los especímenes de laboratorio, reportes, recolección de datos del estudio, procesos y formatos administrativos fueron identificados por un código numérico solamente para mantener la confidencialidad. Toda la información que resulte del presente estudio será tratada con estricta confidencialidad, y solamente los investigadores mencionados en el presente estudio, autoridades regulatorias locales, Comités de Ética, la Oficina para la Protección de Sujetos de Investigación, y aquellos que estas designen tendrán acceso a esta información.

V. RESULTADOS

5.1. Resultados

Tabla 1. Actividad antioxidante de las hojas secas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) expresado en mM de Trolox Eq./g de hojas secas.

| Muestra | mM de Trolox Eq./g de hojas secas de mango y desviación estándar |
|--|--|
| Hojas secas de <i>Mangifera Indica</i> L. (n=3) | 69,10 ± 1,73 |

Tabla 2. Concentración de glucosa sérica basal, antes de inducir hiperglicemia.

| Tratamiento | Concentración de glucosa sérica (mg/dL) ± DE |
|------------------------------------|---|
| Grupo I: Control negativo | 96.8 ± 43.0 |
| Grupo II: Aloxano 150mg/kg | 103.5 ± 22.0 |
| Grupo III: Aloxano + HM 750mg/kg | 114.5 ± 7.8 |
| Grupo IV: Aloxano + HM 1000mg/kg | 106.5 ± 32.2 |
| Grupo V: Aloxano + Insulina 4UI/kg | 113.8 ± 11.0 |

*n = 4 *Rattus norvegicus* por grupo

Un total de 20 *Rattus norvegicus* formaron parte del presente estudio. Se formaron cinco grupos (Grupo I “control negativo”, grupo II “Aloxano 150mg/kg”, grupo III “Aloxano + *Mangifera indica* L. (Edward) 750mg/kg”, grupo IV “Aloxano + *Mangifera indica* L. (Edward) 1000mg/kg” y grupo V “Aloxano + insulina 4UI/kg”), distribuidas, 4 ratas por cada grupo (*Tabla 2*).

Tabla 3. Efecto hipoglucemiante del extracto de *Mangifera indica* L. (Edward), en *Rattus norvegicus* con hiperglucemia inducidas con Aloxano.

| Tratamiento | Concentración de glucosa sérica (mg/dL) ± DE | | | | |
|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 0 hrs | 2 hrs | 4 hrs | 6 hrs | 12 hrs |
| Grupo I: Control negative | 113.5 ± 10.3 | 112.5 ± 8.9 | 117.8 ± 6.5 | 113.3 ± 14.1 | 110.5 ± 14.7 |
| Grupo II: Aloxano 150mg/kg | 568.8 ± 36.2 | 547.0 ± 40.7 | 485.8 ± 20.5 | 444.8 ± 37.1 | 411.5 ± 71.4 |
| Grupo III: Aloxano + HM 750mg/kg | 562.5 ± 46.2 | 419.5 ± 56.1 | 274.3 ± 18.4 | 165.3 ± 22.3 | 166.5 ± 24.5 |
| Grupo IV: Aloxano + HM 1000mg/kg | 574.0 ± 52.0 | 515.8 ± 62.4 | 342.5 ± 53.9 | 219.8 ± 24.3 | 222.0 ± 27.9 |
| Grupo V: Aloxano + Insulina 4UI/kg | 571.0 ± 58.0 | 297.5 ± 37.7 | 71.8 ± 3.8 | 74.8 ± 5.0 | 120.5 ± 4.2 |

*n = 4 ratas por grupo

Doce horas después de haber inducido Aloxano a *Rattus norvegicus* normoglicémicas, se encontró que la hiperglucemia disminuyó con mayor frecuencia en el grupo III quienes recibieron 750mg/kg *Mangifera indica* L. (Edward), en comparación del grupo IV que recibió 1000mg/kg. No obstante, este resultado no fue menor al del grupo V que recibió insulina 4UI/kg (ver Tabla 3 y Figura 1).

Tabla 4. Rango de concentración de glucosa sérica, 12 horas después de la inducción de Aloxano.

| Tratamiento | Rango de concentración de glucosa sérica a 12 horas* |
|------------------------------------|---|
| Grupo I: Control negative | 14 |
| Grupo II: Aloxano 150mg/kg | 74 |
| Grupo III: Aloxano + HM 750mg/kg | 42.5 |
| Grupo IV: Aloxano + HM 1000mg/kg | 57.5 |
| Grupo V: Aloxano + Insulina 4UI/kg | 22 |

*Prueba de Kruskal-Wallis, $p=0.015$

Después de realizar el análisis bivariado de las variables principales, se identificó evidencia estadística significativa para afirmar que las medianas de la concentración de glucosa sérica 12 horas después de la inducción de Aloxano son iguales. Sin embargo, el extracto de *Mangifera indica* L. (Edward) de 750mg/kg disminuyó en mayor concentración los niveles de glicemia en comparación que el grupo que recibió extracto de *Mangifera indica* L. (Edward) de 1000mg/kg (Tabla 3).

Tabla 5. Porcentaje del efecto hipoglicemiante del extracto de mango *Mangifera indica* L. (Edward) en *Rattus norvegicus* inducidas con Aloxano.

| Tratamiento | % del efecto hipoglicemiante* | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------|-------|--------|
| | 2 hrs | 4 hrs | 6 hrs | 12 hrs |
| Grupo II: Aloxano 150mg/kg | 3.8 | 14.6 | 21.8 | 27.7 |
| Grupo III: Aloxano + HM 750mg/kg | 25.4 | 51.2 | 70.6 | 70.4 |
| Grupo IV: Aloxano + HM 1000mg/kg | 10.1 | 40.3 | 61.7 | 61.3 |
| Grupo V: Aloxano + Insulina 4UI/kg | 47.9 | 87.4 | 86.9 | 78.9 |

*Valores porcentuales obtenidos a partir de la *Tabla 4*.

5.2. Análisis de resultados

En los últimos años la comunidad científica ha puesto mayor énfasis en los estudios de plantas y/o alimentos con potencial terapéutico, con la finalidad de prevenir o coadyuvar en el tratamiento de las enfermedades, principalmente de índole crónica degenerativa, siendo estas propiedades atribuidas a sus componentes químicos (32).

En el presente trabajo de investigación se demostró la efectividad del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) como hipoglucemiante y antioxidante; para el tratamiento de hiperglicemia en *Rattus norvegicus* aloxanizadas.

En cuanto a la evaluación de la capacidad antioxidante del extracto hidroalcohólico; los resultados obtenidos por medio de la determinación del porcentaje de inhibición de la concentración del DPPH, ver tabla 1, se presenta la determinación de la actividad antioxidante de las hojas secas de mango *Mangifera indica* L. (Edward) con una media y desviación estándar de $69,10 \pm 1,73$ mM de Trolox Eq./g de hojas secas; determinados por el método DPPH. Este es un radical libre sintético que puede ser eliminado eficazmente por antioxidantes (33). Los resultados de esta investigación guardan relación al realizado en el año 2017, donde se encontró una actividad de eliminación de radicales libres determinada por DPPH $176.6 \mu\text{g E Trolox/mg}$ (21). Se cree que los efectos de los antioxidantes en la eliminación de radicales DPPH, se deba a su capacidad de donar hidrógeno, uno de los principales mecanismos

antioxidantes para inhibir la reacción en cadena de la peroxidación lipídica. *Mangifera indica* L. (Edward) presenta actividad antioxidante, debido a que contiene ácido ascórbico, carotenoides, polifenoles, terpenoides que poseen efectos protectores para la salud (34).

La concentración promedio de glucosa plasmática de los mamíferos sanos está sometida a un riguroso control. Habitualmente oscila entre 80 y 90 mg/dL de sangre por la mañana antes del desayuno (35). En el caso de los roedores el promedio es $85,3 \pm 4,08$ mg/dL dato aproximado a nuestros resultados en el presente trabajo (36), dando un promedio de las ratas tratadas con solución salina fisiológica es de 107.02 mg/dL a nivel sanguíneo (Tabla 2). En ayunos prolongados, la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática suministran la glucosa que se requiere para el mantenimiento de los valores normales (37).

La glucemia es el resultado del equilibrio entre la entrada y la salida de la glucosa en el espacio intravascular, el primero depende de la absorción intestinal y de la producción endógena de la glucosa y la segunda se debe a la captación periférica por los tejidos (38).

Este equilibrio refleja la interacción de diversos factores entre los que destacan una serie de procesos metabólicos regulados por la actividad de varias hormonas (39). Como glucagón; hormonas del crecimiento, tiroxina (T4), triyodotiroxina (T3), glucocorticoides, adrenalina, insulina. Medicamentos, como metformina, sulfonilúreas, rosiglitazona, repaglinida, acarbosa,

glibenclamida, etc (40,41). O por daño de las células B del páncreas ocasionado por la administración del Aloxano con una dosis de 150 mg/dL vía intraperitoneal en las *Rattus norvegicus*, en el presente trabajo experimental ocasionando una elevación de la glucosa promedio de 491.56 mg/dL en el grupo control positivo, es decir un aumento considerable frente al control negativo (Tabla 3).

Las dos complicaciones agudas más serias de la diabetes mellitus son la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar no cetósico hiperglicémico. La diabetes mellitus conduce al aumento de especies reactivas al oxígeno (ROS) y a una reducción de las defensas antioxidantes, incrementándose el estrés oxidativo (SO) responsable de muchas de las complicaciones de esta enfermedad. Los efectos causados se ven en la diabetes tipo 1, pero mucho más en la diabetes tipo 2. Los radicales libres son capaces de producir daño en distintos tejidos y contribuir al establecimiento de las complicaciones tardías de la diabetes (42).

La DM inducida con Aloxano en los animales causa daños en el páncreas, ya que produce la destrucción selectiva de las células B reduciendo el tamaño y el número de islotes de Langerhans del páncreas (43), y dado que las células B son sensibles al estrés oxidativo, pueden causar dímeros excesivas, y la disfunción de estas células, la que parece causar depleción de glutatión en el páncreas (GSH), que se ve en las ratas diabéticas inducidas con Aloxano (44). El agotamiento de estos puede cambiar el estado de las células pancreáticas y

las reacciones redox pueden afectar la síntesis insulina y/o la disfunción severa de las células pancreáticas, así como llevar a complicaciones diabéticas (45), como es el caso de las ratas en el presente trabajo tratadas con 150 mg de Alozano (Tabla 3).

Los niveles elevados de glucosa sanguínea observados a las 24 horas de la administración de Alozano son indicativos de un cuadro de hiperglicemia por daño selectivo de las células beta pancreáticas causado por el Alozano (tabla 3) (31), provocando una diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) progresiva. El Alozano posee una similitud molecular con la estructura de la glucosa y es captado por la célula B vía transportador de glucosa GLUT-2, generando radicales hidroxilos, facilitando de esta forma la acción tóxica y diabetogénica (46). Los resultados mostraron una pronta y más rápida disminución de la concentración de glucosa sanguínea, por efecto de la insulina, en comparación con el EH de *Mangifera indica* L. (Edward). Por otro lado, la demora del efecto hipoglicémico del EH de *Mangifera indica* L. (Edward) se debe, probablemente, a una lenta absorción vía oral y por la presencia de ciertos componentes o metabolitos secundarios.

La Mangiferina, 1,3,6,7- tetrahidroxixantona-C2- β -D-glucósido, es un polifenol natural presente en hojas, tallos, corteza hueso y fruto de *Mangifera indica* L. (árbol de mango). Se ha demostrado que la mangiferina tiene muchas actividades biológicas beneficiosas, incluyendo efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antidiabéticos (47).

Nuestros resultados van de la mano ante lo ya expuesto, la administración del extracto hidroalcohólico de *Mangifera indica* L. (Edward) en dosis de 750 mg/dL (tabla 3), redujo significativamente los niveles de glucosa en *Rattus rattus*. Sin embargo, se sabe que los polifenoles como el ácido gálico, la catequina y la epicatequina presentes en *Mangifera indica* L. (Edward), exhiben actividad hipoglucémica (16,48,49) .

En la tabla, 3 se puede comparar los niveles de glucosa tomadas a los 0, 2, 4, 6 y 12 horas, para el tercer grupo de ratas tratadas con extracto hidroalcohólico de *Mangifera indica* L. (Edward) en dosis de 750 mg/dL se logró una reducción de 562.5 ± 46.2 mg/dL hasta 165.3 ± 22.3 mg/dL lo cual representa un porcentaje postratamiento del 70.6 %; mientras que en el tratamiento de Insulina se logró reducir de 571.0 ± 58.0 mg/dL hasta 74.8 ± 5.0 mg/dL postratamiento del 86.9 %.

Podemos apreciar del párrafo anterior que el porcentaje postratamiento de la insulina (86.9 %) es mayor a la de nuestra especie vegetal en estudio (70.6 %) pues es un fármaco industrializado y aditado de otros componentes hipoglicemiantes.

Otro índice de la actividad hipoglicemiante es la tendencia descendente de los niveles de concentración de glucosa para todos los casos de las ratas tratadas con el extracto hidroalcohólico de *Mangifera indica* L. (Edward). Esto se aprecia en el Grafico 3, pues conforme al tiempo y tratamiento, los valores

descienden. Con la ampliación de tratamiento y dieta es posible que se llegue a igualar los valores de glucosa basal.

Los polifenoles presentan efectos antidiabéticos a través de mecanismos tales como la reducción en la absorción intestinal de carbohidratos dietéticos, mejora de la función de la célula β y de la acción de la insulina, estimula la secreción de insulina y poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (50).

Varios informes experimentales y clínicos sugieren que el estrés oxidativo juega un papel importante tanto en la diabetes (51,52). La alteración de este parámetro bioquímico, no solo generan radicales libres excesivos (ROS), sino que también atenúan las máquinas antioxidantes a través de la glucación de las enzimas antioxidantes. Un número de estudios recientes demostraron que la suplementación de antioxidantes puede atenuar las principales complicaciones producidas por la diabetes: enfermedades cardiacas, nefropatías, neuropatía, enfermedades de la piel entre otras (53,54). La acción anti-radical de manguiferina se basa en su capacidad para neutralizar directamente ROS, tales como radicales hidroxilos, los aniones superóxido, peróxido de hidrógeno (55,56).

El presente estudio demostró que el extracto hidroalcohólico de mango *Mangifera indica* L. (Edward) posee actividad antioxidante y hipoglicemiante en condiciones experimentales y podría ser considerado como un producto alternativo natural en el tratamiento de pacientes que presentan intolerancia a la

glucosa y diabetes mellitus.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de hojas mango *Mangifera indica* L. (Edward) tiene actividad antioxidante equivalente al trolox en $69,10 \pm 1,73$ mM/g de hojas secas; esto se debería a su contenido de ácido ascórbico, carotenoides totales y compuestos fenólicos que actuando sinérgicamente serían los responsables de esta actividad biológica.
2. El postratamiento con el extracto hidroalcohólico de hojas mango *Mangifera indica* L. (Edward) a dosis de 750 mg en *Rattus novergicus* con hiperglicemia ocasionadas por Aloxano, redujo significativamente los niveles de glucosa no existiendo diferencia significativa con el tratamiento de insulina.
3. El extracto hidroalcohólico de hojas mango *Mangifera indica* L. (Edward) posee significativa actividad hipoglicemiante en *Rattus novergicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano, relacionada a su actividad antioxidante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Mayo Clinic. Type 2 diabetes - Symptoms and causes [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351193>
3. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. PLoS Med. 2006 Nov 28;3(11):e442.
5. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
6. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva; 2006.
7. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables - the millennium's

- health. *Int J Food Sci Technol*. 2008 Jul 7;36(7):703–25.
8. Ansari S, Chauhan B, Kalam N, Kumar G. Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013 Jan;4(1):4.
 9. ESsalud, Organización Panamericana de la Salud. Manual de fitoterapia [Internet]. 2001 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <http://www.bvsde.paho.org/texcom/manualesMEC/fitoterapia/fitoterapia.html>
 10. Ministerio de agricultura y riego. El comercio exterior agrario. Lima; 2014.
 11. Gondi M, Basha SA, Bhaskar JJ, Salimath P V, Prasada Rao UJS. Anti-diabetic effect of dietary mango (*Mangifera indica* L.) peel in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric*. 2015 Mar 30;95(5):991–9.
 12. Arquero Portal HH. Efecto hipoglucemiante de las hojas de *Mangifera indica* “mango” en diabetes experimental inducida por aloxano en *Rattus rattus* var. *albinus*. Universidad Nacional de Trujillo; 2013.
 13. Mandujano S, Hidalgo M. Alternativas de mercado para la exportación del mango fresco (*Mangifera indica* L.). Universidad Nacional Agraria la Molina; 2015.
 14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Geneva; 2013.
 15. Ojewole J. Anti-inflammatory, analgesic and hypoglycaemic effects of *Mangifera indica* Linn. (Anacardiaceae) stem-bark aqueous extract. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005 Oct;27(8):547.
 16. Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S, Gupta PK, Lal J. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2005 Mar 21;97(3):497–501.

17. Vo THT, Nguyen TD, Nguyen QH, Ushakova NA. Extraction of Mangiferin from the Leaves of the Mango Tree *Mangifera indica* and Evaluation of its Biological Activity in Terms of Blockade of α -glucosidase. *Pharm Chem J*. 2017 Dec 3;51(9):806–10.
18. Irondi EA, Oboh G, Akindahunsi AA. Antidiabetic effects of *Mangifera indica* Kernel Flour-supplemented diet in streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Food Sci Nutr*. 2016 Nov 1;4(6):828–39.
19. Bustamante SE, Patrocinador D, Ortiz Zúñiga S. Efecto de *Mangifera indica* L. sobre la hiperglicemia aguda. Universidad de Chile; 2005.
20. Gutiérrez M. Evaluación del efecto antidiabético del subproducto obtenido en la elaboración de jugo de mango. Universidad Autónoma de Querétaro; 2013.
21. Díaz R, Carrillo C, Zambrano J, García M, Triana E. Evaluación de la capacidad antioxidante de extractos de hojas de tres variedades de *Mangifera indica* L. - *Dialnet*. Cumbres. 2017;3(2):9–16.
22. Jaramillo L. Aislamiento y selección de rizobacterias del género *Azotobacter* y *Bacillus* con potencial aplicación como bioinoculante en el cultivo de *Mangifera indica* L (mango). Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012.
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
24. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):5–20.
25. Libman A, Marcucci G, Mileo Vaglio R, Saavedra S. *Revista argentina de*

- endocrinología y metabolismo. Vol. 46, Revista argentina de endocrinología y metabolismo. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo; 2009. 4–7 p.
26. Asociación Americana de Diabetes. Hipoglucemia [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hipoglucemia.html?referrer=https://www.google.com.pe/>
 27. Cubillos V, López C, Alberdi A. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano. Arch Med Vet. 2008;40(2):169–77.
 28. Vazquez S, Hisano N. Efecto diferencial del aloxano a corto y a largo plazo en testículos de dos líneas en ratas. Rev Electron Biomed. 2011;1:38–45.
 29. Villanueva-Tiburcio J, Condezo-Hoyos L, Asquieri E. Antocianinas, ácido ascórbico, polifenoles totales y actividad antioxidante, en la cáscara de camu-camu (*Myrciaria dubia* (H.B.K) McVaugh). Ciência e Tecnol Aliment. 2010;30(supl.1):151–60.
 30. Wang T, Sun N, Zhang W, Li H, Lu G, Yuan B, et al. Protective effects of dehydrocavidine on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. J Ethnopharmacol. 2008 May 8;117(2):300–8.
 31. Murillo E, Tique MM, Fernando Ospina L, Lombo Ó. Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia kalbreyeri* Harms. Rev Col Cienc Quím Farm. 2006;35(1):64–80.

32. Caballero J. Efecto hepatoprotector de la almendra de semillas de Cucurbita maxima (zapallo macre) en ratas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Tesis de licenciatura en Nutrición; 2014.
33. Villaño D, Fernández-Pachón M, Moyá M, Troncoso A, García-Parrilla M. Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta*. 2007 Jan 15;71(1):230–5.
34. Ma X, Wu H, Liu L, Yao Q, Wang S, Zhan R, et al. Polyphenolic compounds and antioxidant properties in mango fruits. *Sci Hortic (Amsterdam)*. 2011 May;129(1):102–7.
35. Albero Gamboa R. Protocolo diagnóstico de las hipoglucemias. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2000 Jan;8(20):1089–92.
36. Verde M, Gómez J. Parámetros sanguíneos de interés clínico en conejos normales: Informe Técnico. *Boletín Cunicult*. 1987;(38):38–45.
37. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. Mexico: McGraw- Hill Interamericana; 2001. 894 p.
38. de la Calle Blasco H. Control metabólico de la diabetes y complicaciones crónicas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2000 Jan 1;8(20):1064–70.
39. Ergueta Martín P, Alonso del Busto R. Hipoglucemia en el paciente diabético. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2000 Jan 1;8(23):1190–4.
40. Santiago-Corchado M. Protocolo terapéutico de la diabetes tipo II. *Medicine (Baltimore)*. 2000;8(20):1082–5.
41. Pombo J. Tratamiento de la diabetes tipo 2: Fármacos insulinosectores. *Med*

- Form Médica Contin Acreditado. 2000;8(20):1041–6.
42. Montier A, Ramos AL, Gómez ML, Pérez JJ, Quintana Q. Estrés oxidativo en la diabetes mellitus papel de la vitamina E y antioxidantes endógenos. *Rev Ciencias Médicas*. 2015;19(5):973–85.
 43. Schossler D, Mazzanti C, Luz S, Filappi A, Prestes D, Silveira A. Alteracoes histológica e imuno istoquímicas en pâncreas de ratos normas e diabéticos tratados con *Syzygiumcumini*. *Cienc Rural*. 2004;34(6):1821–5.
 44. Sakurai K, T O. Generation of alloxan raical in rat islet cells participation of NADPH cytochromo P-450 reductase. *Biol Pharm Bull*. 1994;17(11):1451–5.
 45. Altomare E, Grattagliano I, Vendemaile G, Micelli-Ferrari T, Signorile A. Oxidative protein damage in human diabetic eye. Evidence of a retinal participation. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(2):141–7.
 46. Ojewole JAO. Hypoglycaemic effect of *Clausena anisata* (Willd) Hook methanolic root extract in rats. *J Ethnopharmacol*. 2002 Jul;81(2):231–7.
 47. Ernesto J, Mendez-Bolaina M. Efecto hipoglucemiante e hipolipemiante del extracto de *Mangifera indica* L. (mango) en rata ovariectomizada Antioxidant, *Mangifera indica* L, Diabetes, Dyslipidemia, Menopause. Vol. 4, Artículo Revista de Simulación y Laboratorio Septiembre. 2017.
 48. Shah KA, Patel MB, Shah SS, Chauhan KN, Parmar PK, Patel NM. Antihyperlipidemic activity of *Mangifera indica* l. leaf extract on rats fed with high cholesterol diet. *Der Pharm Sin*. 2010;1(2):156–61.
 49. Muruganandan S, Gupta S, Kataria M, Lal J, Gupta PK. Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats.

- Toxicology. 2002 Jul 15;176(3):165–73.
50. Kuniyoshi I, Mi-Yeon K, Akio O, Matsue H. α -Glucosidase Inhibitory and Antihyperglycemic Effects of Polyphenols in the Fruit of *Viburnum dilatatum* Thunb. 2006;
 51. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999 Jan 1;48(1):1–9.
 52. Chen H-C, Guh J-Y, Chang J-M, Hsieh M-C, Shin S-J, Lai Y-H. Role of lipid control in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2005 Apr 1;67:S60–2.
 53. Miura T, Iwamoto N, Kato M, Ichiki H, Kubo M, Komatsu Y, et al. The suppressive effect of mangiferin with exercise on blood lipids in type 2 diabetes. *Biol Pharm Bull*. 2001 Sep;24(9):1091–2.
 54. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2010 Mar 31;11(4):1365–402.
 55. Lei J, Zhou C, Hu H, Hu L, Zhao M, Yang Y, et al. Mangiferin aglycone attenuates radiation-induced damage on human intestinal epithelial cells. *J Cell Biochem*. 2012 Aug;113(8):2633–42.
 56. Kawpoomhae K, Sukma M, Ngawhirunpat T, Opanasopit P, Sripattanaporn A. Antioxidant and neuroprotective effects of standardized extracts of *Mangifera indica* leaf. Vol. 34, *Thai J. Pharm. Sci*. 2010.

ANEXOS

Anexo 1. Posición taxonómica de *Mangifera indica* L. (Mango Edward) – Constancia N° 004 - USM - 2019



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN E IMPUNIDAD"

C O N S T A N C I A N° 004 - USM - 2019

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

La muestra vegetal (hoja) Jonni Starlyn Bazalar Palacios, ha sido estudiada y clasificada como *Mangifera indica* L. y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ROSIDAE

ORDEN: SAPINDALES

FAMILIA: ANACARDIACEAE

GENERO: *Mangifera*

ESPECIE: *Mangifera indica* L.

Nombre Vulgar: "Mango"

Determinado por: Mg. Asuncion Cano

Anexo 2. Certificado Sanitario N° 155-2019, de buenas condiciones sanitarias de los animales de experimentación.

| | | | |
|---|----------------------------|----------|--------------------------|
| INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO | | | |
| CERTIFICADO SANITARIO N° 155 - 2019 | | | |
| Producto | : Rata Albina | Lote N° | : R - 06- 2019 |
| Especie | : <i>Rattus norvegicus</i> | Cantidad | : 30 |
| Cepa | : Holtzman | Edad | : 02 meses ½ |
| Peso | : 200 g. | | |
| G.R.. | : 0037594 | Destino | : Noriega Palacios, Dora |
| Lima | : 07-06-2019 | | |
| <p>El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p> | | | |
| Chorrillos, 07 de junio del 2019 (Fecha de atención y emisión del certificado) | | | |

Gráfico 1. Datos preliminares de la investigación de la Curva de calibración de la actividad antioxidante (DPPH) de *Mangifera indica* L. (Edward).

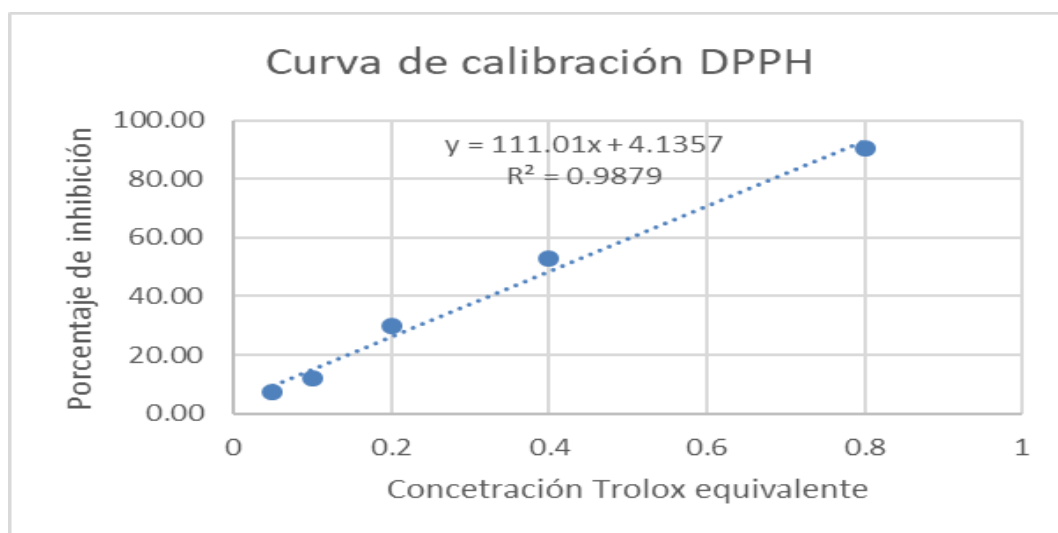
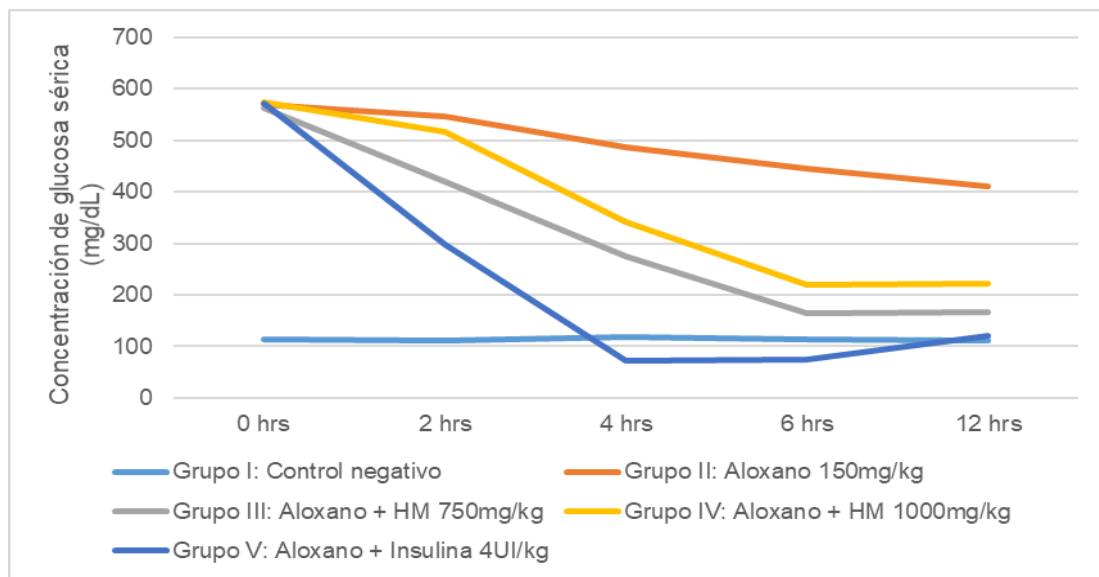


Gráfico 2. Comparación de la actividad hipoglucemiante de *Mangifera indica* L. (Edward) en *Rattus norvegicus* alaxonadas.



Anexo 4. Evidencia de la investigación.



Recolección de la especie vegetal hojas
de *Mangifera indica* L. (Edward)

Centro poblado 3 – Tambo Grande -





la actividad
o de Química



Aplicación del tratamiento
Mangifera indica L. (Edward)



Medición de glucosa en sangre.

