



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

**ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE E HIPOGLUCEMIANTE
DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS
HOJAS DE DOS VARIETADES DE MANGO *Mangifera
indica L.* EN *Rattus norvegicus* CON HIPERGLICEMIA
INDUCIDA POR ALOXANO**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTOR:

JONNI STARLYN BAZALAR PALACIOS

ORCID: 0000-0002-8651-9107

ASESOR:

LIZ ELVA ZEVALLOS ESCOBAR

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE – PERÚ

2020

TÍTULO:

**ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE E HIPOGLUCEMIANTE
DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS
HOJAS DE DOS VARIEDADES DE MANGO *Mangifera
indica L.* EN *Rattus norvegicus* CON HIPERGLICEMIA
INDUCIDA POR ALOXANO**

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

BAZALAR PALACIOS, JONNI STARLYN

ORCID: 0000-0002-8651-9107

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

ASESOR

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

RODAS TRUJILLO, KAREM

ORCID: 0000-0002-8873-8725

JURADO EVALUADOR Y ASESOR

Dr. DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

Presidente

Mgtr. RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

Miembro

Mgtr. RODAS TRUJILLO, KAREM

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 mi 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 *Mangifera indica* L. (MiL) de la variedad Edward en comparación con la variedad de Kent en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano. La actividad antioxidante y el contenido de polifenoles se determinaron a través del método DPPH[•] y de Folin-Ciocalteu, respectivamente; la actividad hipoglicemiante se determinó a partir de los niveles de glucosa sérica. **Metodología:** Estudio de diseño cuantitativo, experimental, prospectivo y longitudinal. Se preparó el extracto hidroalcohólico al 80% de las hojas de MiL variedad Edward y Kent. A través de la administración intraperitoneal, las *Rattus norvegicus* fueron inducidas a hiperglicemia con Aloxano en una dosis única de 150 mg/kg. Se emplearon 28 especímenes de *Rattus norvegicus*, distribuidos aleatoriamente en 7 grupos (n = 4): GI (control negativo: suero fisiológico 1,0 mL/kg); GII (control positivo: Aloxano); GIII (Aloxano + variedad Kent 750 mg/kg); GIV (Aloxano + variedad Kent 1000 mg/kg); GV (Aloxano + variedad Edward 750 mg/kg); GVI (Aloxano + variedad Edward 1000 mg/kg); y GVII (Aloxano + Insulina 4 UI/kg). Para el análisis estadístico se emplearon medidas de tendencia central y dispersión, y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (p<0.01). **Resultados:** La actividad antioxidante de las hojas de MiL variedad Edward y Kent fue de 599.53 y 785.31 mM de Trolox Eq./g, respectivamente. El contenido de polifenoles totales de las hojas de MiL variedad Edward y Kent fue de 69.10 y 68.84 mg de catequina eq./g, respectivamente. La dosis de 1000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de MiL variedad Kent tuvo mayor efecto hipoglicemiante (p<0.001), después de 12hrs de la administración de Aloxano. **Conclusión:** El extracto hidroalcohólico de las hojas de MiL variedad Kent (dosis = 1000 mg/kg) tuvo mayor efecto hipoglucemiante, en comparación al MiL variedad Edward.

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

CONTENIDO

JURADO EVALUADOR DE TESIS.....	iv
DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
RESUMEN.....	vii
CONTENIDO.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISION DE LITERATURA.....	3
2.1. Antecedentes.....	3
2.2. Bases teóricas de la investigación.....	9
III. HIPÓTESIS.....	13
IV. METODOLOGÍA.....	14
4.1. Diseño de la investigación.....	14
4.2. Universo y muestra.....	14
4.3. Definición y Operacionalización de variables.....	15
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	17
4.5. Plan de análisis.....	23
4.6. Matriz de consistencia.....	24
4.7. Principios éticos.....	25
V. RESULTADOS.....	26
5.1. Resultados.....	26
5.2. Análisis de resultados.....	31
	viii

VI. CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS.....	42

I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación “Actividad antioxidante e hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de dos variedades de mango *Mangifera indica* L. en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano” proviene/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 morbimortalidad 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 tienen efectos adversos, haciendo que el consumo y control no sea para nada agradable.

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 las mismas. 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.

Caracterización del problema y justificación:

¿Cuál es la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad Edward en comparación con la variedad de Kent en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por aloxano?

Objetivos de la investigación

Objetivo principal:

- Evaluar la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad Edward en comparación con la variedad de Kent en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por aloxano.

Objetivos específicos:

- Determinar la actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. variedad Edward y compararlas con la variedad Kent.

- Determinar la concentración de polifenoles totales del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. variedad Edward y compararlas con la variedad Kent.
- Evaluar la actividad hiperglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. variedad Edward y compararlas con la variedad Kent en *Rattus norvegicus* con hiperglicemia inducida por Aloxano.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

Internacionales:

Alañón ME, Oliver-Simancas R, Gómez-Caravaca AM, Arráez-Román D, Segura-Carretero A 2019 (1), Realizaron un estudio exhaustivo de la composición química de tres variedades españolas de mango (*Keitt*, *Kent* y *Osteen*) en cinco etapas de maduración. El análisis por HPLC- DAD-q-TOF-MS reveló la presencia de más de setenta compuestos de diferentes familias químicas. Posteriormente, PCA evidenció que el proceso de maduración implicaba una disminución importante en los compuestos fenólicos que se acentuaba más en la variedad *Keitt*. Por otro lado, *Osteense* reveló como la variedad más pobre en compuestos fenólicos, mientras que los mangos de la variedad *Keitt* exhibieron las mayores cantidades de galotaninos y especies de mono y di-galoilo en las primeras etapas de maduración.

Buchwald-Werner S, Schön C, Frank S, Reule C. 2017 (2), Investigaron los efectos a largo plazo sobre la microcirculación y el metabolismo de la glucosa en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de diseño paralelo de 3 brazos en individuos sanos. Se comparó una dosis diaria de 100 mg y 300 mg del polvo de fruta con placebo después de la suplementación durante 4 semanas. La microcirculación y la función endotelial se evaluaron mediante el sistema de oxígeno. El metabolismo de la glucosa se evaluó en ayunas.

El flujo de hiperemia reactiva microcirculatoria aumentó, especialmente en el grupo de 100 mg ($p = 0.025$). Los 300 mg de la preparación de fruta *Mangifera indica* redujeron los niveles de glucosa posprandial por tendencia en comparación con el placebo ($p = 0.0535$) acompañado de valores de HbA1c significativamente más bajos en comparación con el valor basal.

Gondi M, 2015 (3), 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 (4). 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%). El producto técnico y la mangiferina se analizaron para determinar la actividad biológica en términos de bloqueo de la α -glucosidasa, resultando mayor IC₅₀ valores de 11.18 y 5.82 μ g/ml, en comparación con la acarbosa 199.47 μ g/ml. Los 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 (5). 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:

Navarro M, Arnaez E, Moreira I, Quesada S, Azofeifa G, Wilhelm K, et al (6). Evaluaron diferentes técnicas a alta presión, y las condiciones de operación fueron optimizadas mediante la aplicación de un diseño experimental. Las técnicas de extracción con líquidos presurizados (PLE) y con mezclas de solventes a alta presión (ESE) resultaron eficientes para la recuperación de polifenoles a partir de hojas de mango y la obtención de extractos con una potente actividad antioxidante superior a la del conocido antioxidante de origen natural tocoferol o vitamina E. La caracterización química de los extractos realizada mediante técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (HPLC-MS) mostró que los extractos de hoja de mango obtenidos por técnicas de extracción a alta presión presentan comocomponentes mayoritarios la 3-C-β-D-glucosil iriflofenona seguida de la xantona mangiferina.

García A, Rocha E, 2005 (7). Determinaron las propiedades antihiperglicemiantes del liofilizado del extracto acuoso de alta temperatura de la corteza del tronco de 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 a los 90 minutos después de administrada la glucosa, lo que no sucedió con los Grupos 250 y 750. 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 (8). 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 (9). 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 (10). Determinó el efecto hipoglucemiante de las hojas de MI en DM experimental inducida por Aloxano en *Rattus rattus* var. albinas haciendo uso del diseño experimental con tres grupos de *Rattus rattus* var. albinas (Control negativo, Control positivo, Experimental). A los tres 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. Se evidenció 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, esteroides 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 (11).

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 (12).

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 (13–15).

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 (13).

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 (13,16).

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 (13).

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 (17,18).

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 (17,18).

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 (19,20).

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 *Mangifera indica* L. de las variedades Edward y Kent poseen actividad antioxidante e hipoglucemiante en *Rattus norvegicus* 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. Universo y muestra:

Universo

Hojas de *Mangifera indica* L. variedad Edward y variedad Kent 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. de la variedad Edward.

1 kg de hoja de mango *Mangifera indica* L. de la variedad Kent.

4.3. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición		Criterios de medición
	Conceptual	Operacional	
Capacidad antioxidante	Mide la capacidad antioxidante de una sustancia dada, en comparación con el estándar de Trolox.	Técnica DPPH	mM trolox
Contenido de polifenoles	Se originan principalmente en las plantas, que los sintetizan en gran cantidad, como producto de su metabolismo secundario.	Folin Ciocalteu	Mg catequinas

Niveles de glucosa en sangre.	Los azúcares que se ingieren con los alimentos son transformados por el metabolismo en glucosa.	Cuantificación de la glucosa (mg/dL) en sangre. Valores desde 250 mg/dL a más (Ratas).	Variable dependiente, numérica en escala de intervalo
Extracto hidroalcohólico de hoja <i>Mangifera indica</i> L. variedad Edward y Kent.	Se hacen de alcohol de distintos grados y plantas. La función del alcohol es de extraer las sustancias, o las propiedades, de las plantas.	Concentración a: 750 mg/ Kg y 1000 mg/ Kg <i>Mangifera indica</i> L. en la variedad Edward y Kent.	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 *Mangifera indica* L. de la variedad de Edward y Kent 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 *Mangifera indica* L. de la variedad de Edward y Kent. Y se evaluó la actividad antioxidante.

Selección de muestra:

La muestra en estudio, constituida por las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad Edward y Kent se recolectaron utilizando el **método aleatorio simple** durante su temporada de floración **Julio del 2019**, 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 *Mangifera indica* L.

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. Flujograma para la preparación del extracto hidroalcohólico.



Fuente. Elaboración propia, septiembre 2018

Capacidad antioxidante

El método que se utilizó fue DPPH (2,2-Difenil-1-picrilhidrazilo) según (21) 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 μ L 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 μ L 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.

Determinación de polifenoles totales

La medida del contenido de fenoles totales se realiza utilizando el método de Folin – Ciocalteau, se usa para determinar las sustancias fenólicas totales en plantas; se determina la capacidad que tiene para reducir el reactivo y debido a ello el reactivo pasa de color amarillo a azul, y se mide espectrofotométricamente.

Evaluación de la actividad hipoglucemiante

La evaluación hipoglucemiante (22), se realizó según Wang et al, utilizando 42 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 7 grupos experimentales:

Se administraron a ratas normoglicémicos Aloxano 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 (7,23).

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: 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 la variedad Kent en 750 mg/kg, respectivamente después de las 24 h de inducida la hiperglicemia, siendo considerados grupos de tratamiento.

Grupo 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 la variedad Kent en 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 dosis del extracto hidroalcohólico de las

hojas de la variedad Edward en 750 mg/kg, respectivamente después de las 24 h de inducida la hiperglicemia, siendo considerados grupos de tratamiento.

Grupo VI: 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 la variedad Edward en 1000 mg/kg, respectivamente después de las 24 h de inducida la hiperglicemia, siendo considerados grupos de tratamiento.

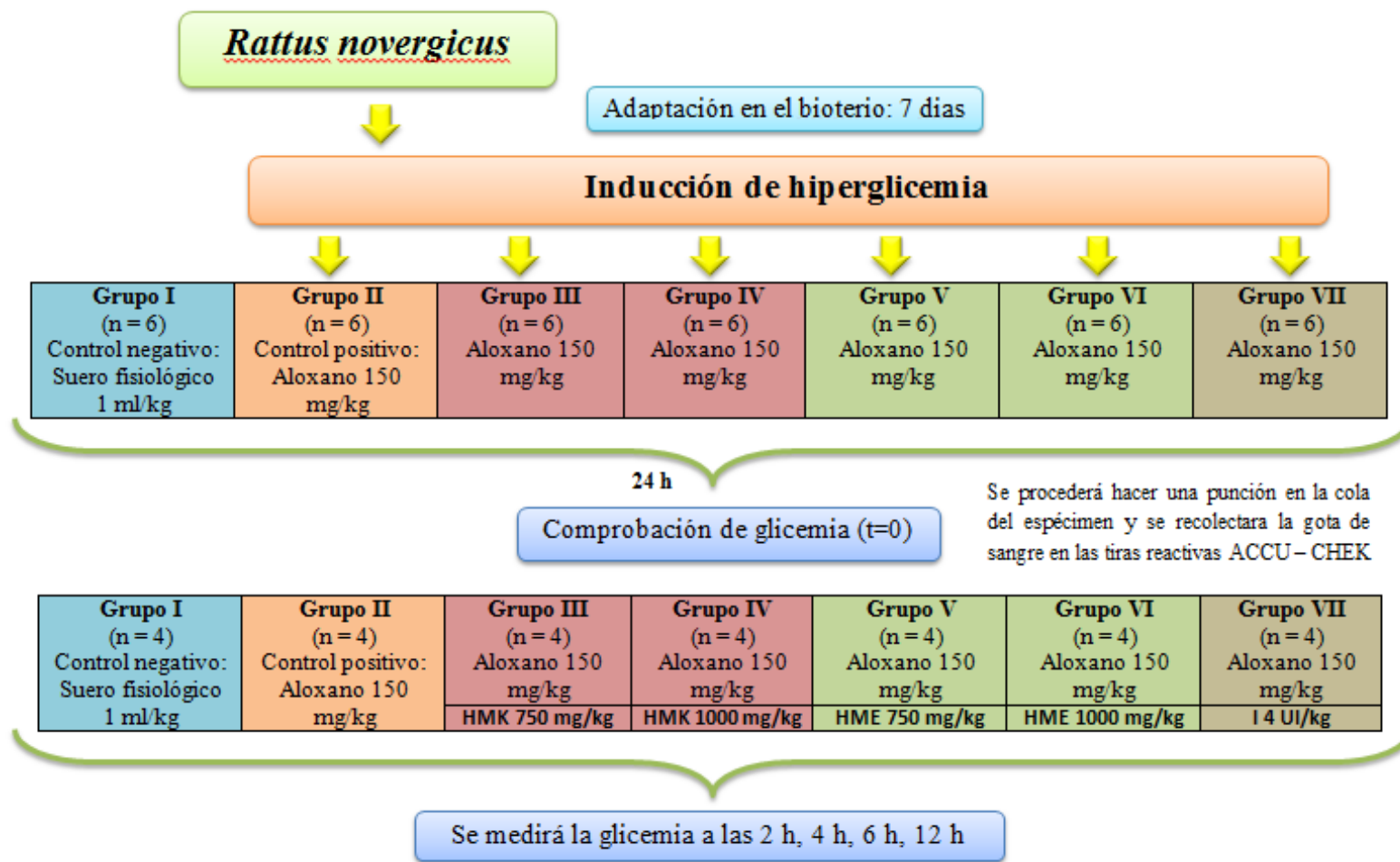
Grupo VII: se administró por vía oral a los animales de experimentación, dosis única de 150 mg/kg de Aloxano y vía subcutánea dosis de insulina de 4 UI/kg después de las 24 h de inducida la hiperglicemia, siendo considerados grupos de tratamiento.

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:

$$\% \text{ de Efecto Hipoglucemiante} = \frac{\text{Diabéticas - Tratamiento}}{100} \times X$$

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



Fuente. Elaboración propia. 2019

Leyenda. HME: Hojas de mango Edward, I: Insulina
HMK: Hojas de mango kent.

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 (23).

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 hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de dos variedades de mango <i>Mangifera indica</i> L. en <i>Rattus norvegicus</i> con hiperglicemia inducida por aloxano</p>	<p>¿Cuál es la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Mangifera indica</i> L. de la variedad Edward en comparación con la variedad de Kent en <i>Rattus norvegicus</i> con hiperglicemia inducida por aloxano?</p>	<p>Evaluar la actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Mangifera indica</i> L. de la variedad Edward en comparación con la variedad de Kent en <i>Rattus norvegicus</i> con hiperglicemia inducida por aloxano.</p>	<p>Determinar la actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Mangifera indica</i> L. variedad Edward y compararlas con la variedad Kent.</p> <p>Determinar la concentración de polifenoles totales del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Mangifera indica</i> L. variedad Edward y compararlas con la variedad Kent.</p> <p>Evaluar la actividad hiperglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Mangifera indica</i> L. variedad Edward y compararlas con la variedad Kent en <i>Rattus norvegicus</i> con hiperglicemia inducida por Aloxano</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. de la variedad Edward y Kent expresado en mM de Trolox Eq./g.

Muestra	mM de Trolox Eq./g de hojas secas de mango y desviación estándar
Hojas secas de <i>Mangifera indica</i> L. (Edward) (n=3)	599.53 ± 44.46
Hojas secas de <i>Mangifera indica</i> L. (Kent) (n=3)	785.31 ± 15.56

Tabla 2. Polifenoles totales de las hojas secas de mango *Mangifera indica* L. de las variedades Edward y Kent expresado en mg de catequina Eq./g.

Muestra	mg de catequina eq./g de muestra seca y desviación estándar
Hojas secas de <i>Mangifera indica</i> L. (Edward) (n=3)	69.10 ± 1.73
Hojas secas de <i>Mangifera indica</i> L. (Kent) (n=3)	68.84 ± 1.40

Tabla 3. 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 150 mg/kg	103.5 ± 22.0
Grupo III: Aloxano + HM Kent 750 mg/kg	110.7 ± 9.0
Grupo IV: Aloxano + HM Kent 1000 mg/kg	98.7 ± 5.9
Grupo V: Aloxano + HM Edward 750 mg/kg	114.5 ± 7.8
Grupo VI: Aloxano + HM Edward 1000 mg/kg	106.5 ± 32.2
Grupo VII: Aloxano + Insulina 4 UI/kg	113.8 ± 11.0

*n = 4 ratas por grupo

Un total de 28 ratas formaron parte del presente estudio. Se formaron siete grupos (Grupo I “control negativo”, grupo II “Aloxano 150mg/kg”, grupo III “Aloxano + *Mangifera indica* L. Kent 750mg/kg”, grupo IV “Aloxano + *Mangifera indica* L. Kent 1000mg/kg”, grupo V “Aloxano + *Mangifera indica* L. Edward 750mg/kg”, grupo VI “Aloxano + *Mangifera indica* L. Edward 1000mg/kg” y grupo VII “Aloxano + insulina 4UI/kg”), distribuidas, 4 ratas por cada grupo (*Tabla 3*).

Tabla 4. Comparación de la concentración de glucosa sérica por horas del extracto de *Mangifera indica* L., de la variedad Edward y Kent 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 negativo	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 Kent 750 mg/kg	593.3 ± 5.3	509.8 ± 10.0	408.3 ± 28.3	253.5 ± 11.7	147.3 ± 9.9
Grupo IV: Aloxano + HM Kent 1000 mg/kg	572.8 ± 14.6	497.3 ± 5.9	380.3 ± 12.8	251.0 ± 13.5	122.0 ± 2.9
Grupo V: Aloxano + HM Edward 750 mg/kg	562.5 ± 46.2	419.5 ± 56.1	274.3 ± 18.4	165.3 ± 22.3	166.5 ± 24.5
Grupo VI: Aloxano + HM Edward 1000 mg/kg	574.0 ± 52.0	515.8 ± 62.4	342.5 ± 53.9	219.8 ± 24.3	222.0 ± 27.9
Grupo VII: Aloxano + Insulina 4 UI/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 IV quiénes recibieron 1000 mg/kg y III de *Mangifera indica* L. de la variedad Kent, en comparación con los grupos V y VI de *Mangifera indica* L. de la variedad Edward. No obstante, este resultado no fue menor al del grupo VII que recibió insulina 4 UI/kg. Mayores detalles en *Tabla 4* y *Figura 1*.

Tabla 5. Rango de concentración de glucosa sérica, 12 horas después del extracto de *Mangifera indica* L.

Tratamiento	Rango de concentración de glucosa sérica a 12 horas*
Grupo I: Control negativo	18.0
Grupo II: Aloxano 150 mg/kg	106.0
Grupo III: Aloxano + HM KENT 750 mg/kg	63.0
Grupo IV: Aloxano + HM KENT 1000 mg/kg	31.5
Grupo V: Aloxano + HM EDWARD 750 mg/kg	69.5
Grupo VI: Aloxano + HM EDWARD 1000 mg/kg	89.5
Grupo VII: Aloxano + Insulina 4 UI/kg	28.5

*Prueba de Kruskal-Wallis, $p < 0.001$

Después de realizar el análisis bivariado de las variables principales, se identificó evidencia estadística significativa para afirmar que el extracto de 1000mg/kg *Mangifera indica* L. de la variedad Kent disminuyó en mayor concentración los niveles de glicemia en comparación con *Mangifera indica* L. de la variedad Edward en las concentraciones de 750mg/kg 1000mg/kg (Tabla 3).

5.2. Análisis de Resultado:

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 (4).

En el presente trabajo de investigación se demostró la efectividad del extracto hidroalcohólico de las hojas de dos variedades de *Mangifera indica* L. (Edward y Kent) como antioxidante e hipoglucemiante; 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 las dos variedades de *Mangifera indica* L. (Edward y Kent) con una media y desviación estándar de 599.53 ± 44.46 mM de Trolox Eq./g de hojas secas y 785.31 ± 15.56 mM de Trolox Eq./g de hojas secas, respectivamente; determinados por el método DPPH. Este es un radical libre sintético que puede ser eliminado eficazmente por antioxidantes (7). 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 $176.6 \mu\text{g E Trolox/mg}$ (6). 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. De las dos variedades de *Mangifera indica* L. La variedad Kent presentan mayor actividad antioxidante. Dado que hay una gran cantidad de diferentes tipos de compuestos antioxidantes que podrían contribuir a la capacidad antioxidante total, no está claro qué componentes son responsables de la capacidad antioxidante observada. Para explorar la influencia de los componentes fitoquímicos en la capacidad antioxidante en las frutas de mango, determinamos la correlación entre la capacidad antioxidante y las principales sustancias antioxidantes (polifenoles, flavonoides y vitamina C). La capacidad antioxidante de la fruta de mango parece estar influenciada en gran medida por polifenoles y flavonoides (7).

Estos resultados corroboran la idea de que el tipo de compuesto extraído en cada extracto, es diferente, por lo que se procedió a determinar el contenido de polifenoles totales. La tabla 2 muestra los resultados obtenidos de Polifenoles totales de las hojas secas de *Mangifera indica* L. de las variedades Edward 69.10 ± 1.73 y Kent 68.84 ± 1.40 expresado en mg de catequina Eq./g. Como se aprecia el extracto de las hojas de la variedad Edward aportan significativamente mayor contenido de compuestos fenólicos.

Varios estudios han revelado que el contenido fenólico en las plantas está asociado con sus actividades antioxidantes, probablemente debido a sus propiedades redox, que les permiten actuar como agentes reductores, donantes de hidrógeno y extintores de oxígeno singlete.

Las propiedades antioxidantes de las frutas se ven fuertemente afectadas por el tipo de fruta (especies y variedad dentro de las especies) y las condiciones de cultivo de la planta (técnicas ambientales y de cultivo).

En general, los resultados concuerdan con lo reportado por otros autores en el sentido de que el contenido de compuestos fenólicos varía entre variedades de mango.

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 (9). 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 (11), dando un promedio de las ratas tratadas con solución salina fisiológica es de 106.36 mg/dL a nivel sanguíneo (Tabla 3). En ayunos prolongados, la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática suministran la glucosa que se requiere para el mantenimiento de los valores normales (7).

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 (12).

Este equilibrio refleja la interacción de diversos factores entre los que destacan una serie de procesos metabólicos regulados por la actividad de varias hormonas (13). Como glucagón; hormonas del crecimiento, tiroxina (T4), triyodotiroxina (T3), glucocorticoides, adrenalina, insulina. Medicamentos,

como metformina, sulfonilúreas, rosiglitazona, repaglinida, acarbosa, glibenclamida, etc (11,12). O por daño de las células β 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 491.52 mg/dL en el grupo control positivo, es decir un aumento considerable frente al control negativo (Tabla 4).

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 (14).

La DM inducida con Aloxano en los animales causa daños en el páncreas, ya que produce la destrucción selectiva de las células β reduciendo el tamaño y el número de islotes de Langerhans del páncreas (13), y dado que las células β 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 (15). 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 (15), como es el caso de las ratas en el presente trabajo tratadas con 150 mg de Aloxano (Tabla 4).

Los niveles elevados de glucosa sanguínea observados a las 24 horas de la administración de Aloxano son indicativos de un cuadro de hiperglicemia por daño selectivo de las células β pancreáticas causado por el Aloxano (Tabla 4) (17), provocando una diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) progresiva. El Aloxano posee una similitud molecular con la estructura de la glucosa y es captado por la célula β vía transportador de glucosa GLUT-2, generando radicales hidroxilos, facilitando de esta forma la acción tóxica y diabetogénica (16). 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 y Kent). Por otro lado, la demora del efecto hipoglicemiante del EH de *Mangifera indica* L. (Edward y Kent) 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 (18).

Nuestros resultados van de la mano ante lo ya expuesto, la administración del extracto hidroalcohólico de *Mangifera indica* L. de la variedad Kent redujo con mayor frecuencia en los grupos III y IV en comparación de la variedad Edward en los grupos V y VI (Tabla 4), 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 y Kent), exhiben actividad hipoglucémica (16,18,19).

En la tabla, 4 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. de la variedad Kent en dosis de 1000 mg/dL se logró una reducción de 572.5 mg/dL hasta 122.0 mg/dL, en comparación de la variedad Edward en dosis de 750 mg/dL se logró una reducción 562.5 mg/dL hasta 166.5 mg/dL, mientras que en el tratamiento de Insulina se logró reducir de 571.0 mg/dL hasta 120. mg/dL.

Podemos apreciar del párrafo anterior que el porcentaje postratamiento de la insulina es mayor a la de nuestra especie vegetal en estudio 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. de la variedad Kent es mayor en comparación de la variedad Edward. Esto se aprecia en el Grafico 1, 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 (20).

Varios informes experimentales y clínicos sugieren que el estrés oxidativo juega un papel importante tanto en la diabetes (19,20). 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 (23,22). 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 (21,22).

El presente estudio demostró que el extracto hidroalcohólico de mango *Mangifera indica* L. de la variedad Kent posee mayor actividad antioxidante y hipoglicemiante en comparación de la variedad Edward en condiciones experimentales y podría ser considerado como un producto alternativo natural en

el tratamiento de pacientes que presentan intolerancia a la glucosa y DM.

VI. CONCLUSION:

- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad Kent posee mayor actividad antioxidante equivalente al trolox en 785.31 ± 15.56 mM/g de hojas secas, en comparación de la variedad Edward que posee de actividad antioxidante equivalente al trolox en 599.53 ± 44.46 mM/g de hojas secas.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad Edward posee mínima diferencia en la concentración de polifenoles totales expresado en catequina de 69.10 ± 1.73 mg/g de hojas secas, en comparación de la variedad Kent que posee concentración de polifenoles expresado en catequina de 68.84 ± 1.40 mg/g de hojas secas.
- Después de 12 horas, la concentración de glucosa sérica fue menor en la administración de dosis única del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad kent de 1000 mg/kg en comparación con la variedad Edward de 750 mg/kg y 1000 mg/kg.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mangifera indica* L. de la variedad Kent tiene mayor actividad antioxidante e hipoglicemiante en comparación con la variedad Edward.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

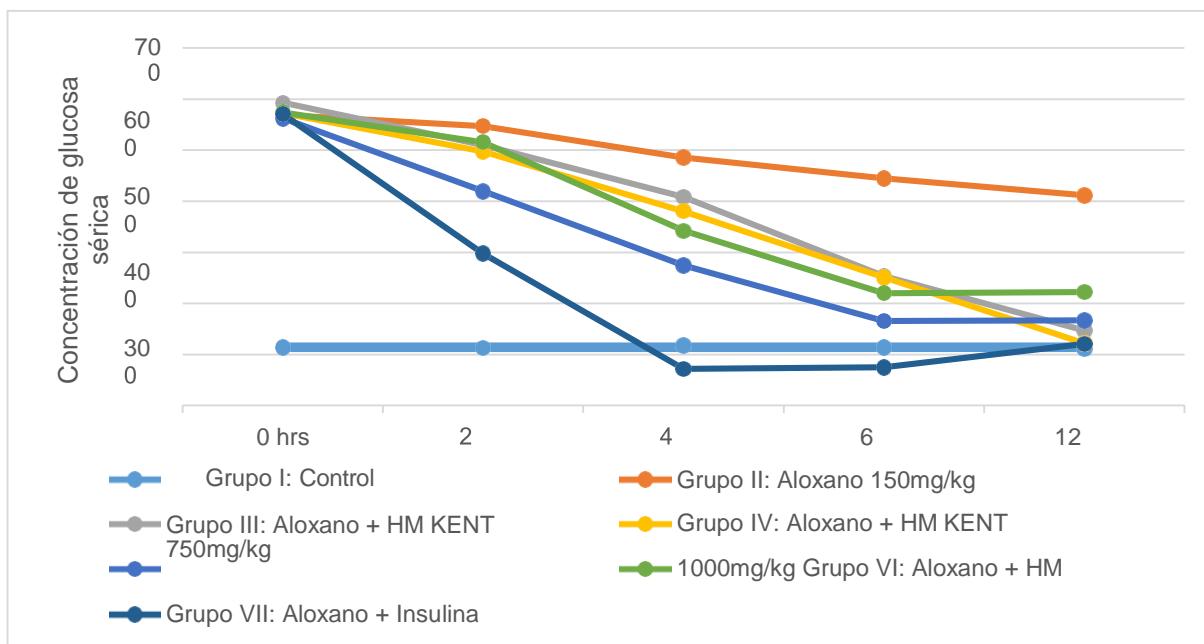
1. Alañón ME, Oliver-Simancas R, Gómez-Caravaca AM, Arráez-Román D, Segura-Carretero A. Evolution of bioactive compounds of three mango cultivars (*Mangifera indica* L.) at different maturation stages analyzed by HPLC-DAD-q-TOF-MS. *Food Res Int* [Internet]. 2019;125(May):108526. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108526>
2. Buchwald-Werner S, Schön C, Frank S, Reule C. Effects of *Mangifera indica* (Careless) on Microcirculation and Glucose Metabolism in Healthy Volunteers. *Planta Med.* 2017;83(10):824–9.
3. 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;95(5):991–9.
4. 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;51(9):806–10.
5. 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;4(6):828–39.
6. Navarro M, Arnaez E, Moreira I, Quesada S, Azofeifa G, Wilhelm K, et al. Polyphenolic Characterization, Antioxidant, and Cytotoxic Activities of *Mangifera indica* Cultivars from Costa Rica. *Foods.* 2019;8(9):384.
7. Bustamante SE, Patrocinator D, Ortiz Zúñiga S. Efecto de *Mangifera indica* L.

- sobre la hiperglicemia aguda. Universidad de Chile; 2005.
8. Gutiérrez M. Evaluación del efecto antidiabético del subproducto obtenido en la elaboración de jugo de mango. Universidad Autónoma de Querétaro; 2013.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Ministerio de agricultura y riego. El comercio exterior agrario. Lima; 2014.
 12. 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.
 13. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. WHO. World Health Organization; 2017.
 14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
 15. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):5–20.
 16. Mayo Clinic. Type 2 diabetes - Symptoms and causes. 2016.
 17. 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.

18. Asociación Americana de Diabetes. Hipoglucemia. 2015.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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;117(2):300–8.
23. 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.

ANEXO:

Gráfico 1. Comparación de la actividad hipoglucemiante de *Mangifera indica* L. en ratas alaxonadas.



Anexo 1. Posición taxonómica de *Mangifera indica* L. – 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

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Feha, 20 de enero de 2019


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



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	: 42
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> <p>Chorrillos, 07 de junio del 2019 (Fecha de atención y emisión del certificado)</p> <p>NOTA : El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.</p> <p style="text-align: right;"> M.V. Arturo Rosales Fernández C.M.V.P. 1586</p>			

Anexo 3. Evidencia de la investigación.



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

Centro poblado 3 – Tambo Grande - Piura



Determinación de la actividad antioxidante (DPPH) – Laboratorio de Química I - ULADECH



Medición de glucosa en sangre.



Aplicación del tratamiento con *Mangiferina indica* L.



Aplicación del aloxano via intraperitoneal