



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“COMPROBACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA”**

**TESIS DE GRADO**

**PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR**

**PAULINA ELIZABETH CARRILLO SOLÍS**

**RIOBAMBA – ECUADOR**

**2011**

## **DEDICATORIA**

*A Dios por ser luz de guía, fuente eterna de sabiduría y bendiciones.*

*A mi madre por siempre ser mi fortaleza y el motor impulsor hacia todas mis metas, gracias mamita, aquí está plasmado todo nuestro esfuerzo y desvelo.*

*A mi hermano y tía por su ejemplo de laboriosidad, tenacidad y empeño.*

### **AGRADECIMIENTO**

*A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por los conocimientos brindados.*

*A la Dra. Cumandá Játiva mi sincera gratitud por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección durante el desarrollo y culminación de la presente Tesis. Gracias por todos los conocimientos impartidos y cada una de sus palabras.*

*Al Dr. Carlos Espinoza Miembro del Tribunal de Tesis por el aporte brindado en la elaboración del trabajo.*

*A mis amigos y amigas que de alguna manera colaboraron a lo largo de este trabajo de investigación.*

# ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

## FACULTAD DE CIENCIAS

### ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “COMPROBACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA”, de responsabilidad de la señorita egresada Paulina Elizabeth Carrillo Solís, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dra. Yolanda Díaz. DECANA FACULTAD CIENCIAS	_____	_____
Dr. Luis Guevara. DIRECTOR DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA	_____	_____
Dra. Cumandá Játiva DIRECTORA DE TESIS	_____	_____
Dr. Carlos Espinoza MIEMBRO DE TRIBUNAL	_____	_____
BQF. Fausto Contero MIEMBRO DE TRIBUNAL	_____	_____
Tec. Carlos Rodríguez DIRECTOR DEL CENTRO DE DOCUMENTACIÓN	_____	_____
NOTA DE TESIS ESCRITA	_____	_____

Yo, Paulina Elizabeth Carrillo Solís, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

---

PAULINA ELIZABETH CARRILLO SOLÍS

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
ANOVA	Análisis de Varianza
ATP	Adenosin Trifosfato
°C	Grados Celsius
cm	Centímetros
Cmax	Concentración Máxima
CoA	Coenzima A
CONC.	Concentración
COX-I	Ciclooxigenasa Tipo 1
CV	Cardiovasculares
DG	Diabetes Gestacional
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
FAD	Flavín Adenín Dinucleótido
FADH	Flavín Adenín Dinucleótido Reducido
FADH <sub>2</sub>	Flavín Adenín Dinucleótido Reducido
FID	Federación Internacional de Diabetes
g	Gramos
G	Calibre de las agujas
GAA	Glicemia en Ayunas Alterada
Glu	Glucosa
GLUT1	Transportador de Glucosa 1
GLUT2	Transportador de Glucosa 2
GLUT4	Transportador de Glucosa 4
GLUT5	Transportador de Glucosa 5
g/kg	Gramo por kilogramo
G-1-P	Glucosa-1-fosfato
G-6-P	Glucosa-6-fosfato
H	Horas
HbA1C	Hemoglobina Glucosidada
ITG	Intolerancia a la Glucosa
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramo
L	Litro

LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
m	Metro
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mL/min	Mililitro por minuto
mm	Milímetros
NAD <sup>+</sup>	Dinucleótido de Nicotinamida-Adenina
NADH	Dinucleótido de Nicotinamida-Adenina Fosfato Reducido
NADP	Dinucleótido de Nicotinamida-Adenina Fosfato
NADPH	Dinucleótido de Nicotinamida-Adenina Fosfato Reducido
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial de hidrógeno
PTOG	Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa
Rf	Factor de Retención
SEE	Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología
TLC	Cromatografía de Placa Fina
Tmax	Tiempo Máximo
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
v/v	Volumen por Volumen
μL	Microlitro

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

<b>1.</b>	<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Diabetes Mellitus.....	1
1.1.1.	Definición de Diabetes Mellitus.....	2
1.1.2.	Clasificación de la Diabetes.....	2
1.1.3.	Diferencias entre la Diabetes Tipo 1 y Tipo 2.....	3
1.1.4.	Síntomas Comunes de la Hiperglucemia.....	3
1.1.5.	Diagnóstico de Hiperglucemia.....	4
1.1.6.	Funcionamiento de un Organismo Normal.....	7
1.1.7.	Regulación del Transporte de Glucosa.....	8
1.1.8.	Metabolismo de la Glucosa.....	8
1.1.8.1.	Primera Etapa: Formación de Acetil Co A.....	8
1.1.8.2.	Segunda Etapa: Ciclo del ácido Cítrico o Ciclo de Krebs.....	9
1.1.9.	Regulación del Metabolismo de la Glucosa.....	10
1.1.10.	Funcionamiento del Organismo en la Diabetes Mellitus.....	10
1.1.11.	Desarrollo de la Diabetes Mellitus.....	11
1.2.	Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	12
1.2.1.	Ficha Técnica del Noni.....	12
1.2.1.1.	Clasificación Científica.....	12
1.2.1.2.	Origen y Distribución Geográfica.....	13
1.2.1.3.	Descripción Botánica.....	13
1.2.2.	Composición Química del Noni.....	14
1.2.3.	Propiedades del Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	18
1.2.4.	Indicaciones sobre el Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	19
1.2.5.	Efectos Negativos del Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	20
1.2.6.	Contraindicaciones del Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	21
1.2.7.	Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	21



1.2.8.	Toxicidad del Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	22
1.3.	Tratamiento de la Diabetes Mellitus.....	22
1.3.1.	Tratamiento No Farmacológico.....	22
1.3.2.	Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 1.....	23
1.3.3.	Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2.....	23
1.3.3.1.	Criterios para la Selección de los Fármacos.....	23
1.3.4.	Antidiabéticos Orales.....	24
1.3.4.1.	Sulfonilureas.....	24
1.3.4.2.	Metiglitinidas.....	24
1.3.4.3.	Biguanidas.....	25
1.3.4.4.	Inhibidores de la Alfa Glucosamida.....	25
1.3.4.5.	Tiazolidinedionas (Glitazonas).....	25
1.3.4.6.	Potenciadores de Incretinas.....	26
1.3.5.	Metformina Clorhidrato.....	26
1.3.5.1.	Mecanismo de Acción.....	26
1.3.5.2.	Farmacocinética.....	27
1.3.5.3.	Dosis y Método de Administración.....	28
1.4.	Animales de Experimentación.....	29
1.4.1.	Ratas de Laboratorio.....	30
1.4.2.	Manipulación de las Ratas.....	30
1.4.3.	Vías de Administración.....	31
1.4.3.1.	Vía Oral.....	31
1.4.3.2.	Vía Intravenosa.....	31
1.4.3.3.	Vía Intraperitoneal.....	32
1.4.3.4.	Vía Intramuscular.....	32
1.4.3.5.	Vía Subcutánea.....	32
1.4.3.6.	Vía Intradérmica.....	32
1.4.4.	Técnicas para la Extracción de Sangre en Animales de Experimentación.....	33
1.4.5.	Vías de Extracción de Sangre en Animales de Experimentación.....	34
1.4.5.1.	Seno Orbital.....	34
1.4.5.2.	Venas y Arterias Caudales.....	34
1.4.5.3.	Vía Intracardiaca.....	35
<b>2.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>36</b>
2.1.	Lugar de la investigación.....	36

2.2.	Materiales, Equipos y Reactivos.....	36
2.2.1.	Material Vegetal.....	36
2.2.2.	Material Biológico.....	36
2.2.3.	Materiales.....	36
2.2.4.	Equipos.....	38
2.2.5.	Reactivos.....	38
2.3.	Métodos.....	39
2.3.1.	Fase Experimental.....	39
2.3.1.1.	Elaboración del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	39
2.3.1.2.	Tamizaje Fitoquímico del Zumo del Fruto de Noni.....	40
2.3.1.2.1.	Ensayo de Dragendorff .....	40
2.3.1.2.2.	Ensayo de Mayer.....	40
2.3.1.2.3.	Ensayo de Wagner.....	40
2.3.1.2.4.	Ensayo de Lieberman-Burchard.....	40
2.3.1.2.5.	Ensayo de Borntrager.....	41
2.3.1.2.6.	Ensayo de Baljet.....	41
2.3.1.2.7.	Ensayo de Sudan III.....	42
2.3.1.2.8.	Ensayo de Catequinas.....	42
2.3.1.2.9.	Ensayo de Resinas.....	42
2.3.1.2.10.	Ensayo de la Espuma.....	42
2.3.1.2.11.	Ensayo del Cloruro Férrico.....	42
2.3.1.2.12.	Ensayo de la Ninhidrina.....	43
2.3.1.2.13.	Ensayo de Shinoda.....	43
2.3.1.2.13.1.	TLC de Flavonoides.....	43
2.3.1.2.14.	Ensayo de Antocianidinas.....	44
2.3.1.2.15.	Ensayo de Fehling.....	44
2.3.1.3.	Análisis Físico – Químico del Zumo del Fruto de Noni.....	45
2.3.1.3.1.	Determinación de los Requisitos Organolépticos.....	45
2.3.1.3.1.1.	Determinación de Olor.....	45
2.3.1.3.1.2.	Determinación del Color.....	45
2.3.1.3.1.3.	Determinación de la Densidad Relativa.....	45
2.3.1.3.1.4.	Determinación del Índice de Refracción.....	46
2.3.1.3.1.5.	Determinación del pH.....	47
2.3.1.4.	Inducción de Hiperglucemia en Ratas.....	47
2.3.1.4.1.	Animales de Experimentación.....	47

2.3.1.4.2.	Administración de Solución de Glucosa.....	47
2.3.1.4.3.	Valores Normales de Glucosa.....	48
2.3.1.4.4.	Obtención de Sangre de la Cola de la Rata.....	48
2.3.1.4.5.	Determinación de Glucosa en Sangre.....	48
2.3.1.5.	Administración del Tratamiento.....	48
2.3.1.6.	Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	49
2.3.1.6.1.	Grupo de Estudio.....	49
2.3.1.6.2.	Administración del Zumo del Fruto de Noni.....	50
2.3.1.6.3.	Período de Observación.....	50
2.3.1.6.4.	Signos de Toxicidad.....	50
2.3.1.6.5.	Examen Anatomopatológico.....	50
2.3.2.	Análisis Estadístico.....	51
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>52</b>
3.1.	Tamizaje Fitoquímico del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	52
3.2.	Análisis Cromatográfico de los Flavonoides del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	54
3.3.	Análisis Físico Químico del Zumo del Fruto Noni ( <i>Morinda Citrifolia</i> ).....	55
3.3.1.	Determinación de los Requisitos Organolépticos.....	55
3.4.	Inducción de Hiperglucemia en Ratas.....	56
3.4.1.	Medición de la Glucosa en Sangre en los Animales de Experimentación en mg/dL al Inicio y al Final de la Inducción de la Hiperglucemia.....	56
3.4.2.	Medición del Peso en Gramos al Inicio y al Final de la Inducción de la Hiperglucemia.....	58
3.5.	Administración del Tratamiento.....	60
3.5.1.	Determinación de la Glucosa en Sangre en mg/dL en los Animales de Experimentación durante la Administración del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	60
3.6.	Toxicidad Aguda (Dosis repetida) del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	68
3.6.1.	Resultados de la Determinación de la Toxicidad Aguda en Dosis Repetida Realizado en el Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia. Facultad de Ciencias. ESPOCH. Marzo-Abril de 2011.....	68
3.6.2.	Resultados del Examen Macroscópico Anaomopatológico después del Estudio de Toxicidad Aguda en Dosis Repetida.Realizado en el Bioterio de la ESPOCH. Marzo a Abril de 2011.....	70
<b>4.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>72</b>

<b>5.</b>	<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>75</b>
	<b>SUMMARY.....</b>	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>77</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA INTERNET.....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>83</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	Principales Diferencias entre Diabetes Tipo 1 y Tipo 2.....	3
TABLA No. 2	Criterios para el Diagnóstico de Trastornos de la Regulación de la Glucosa y Diabetes Mellitus.....	5
TABLA No. 3	Interpretación de la Glucemia en la PTOG.....	6
TABLA No. 4	Análisis Complementario del Noni .....	17

## ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Resultados del Tamizaje Fitoquímico del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	52
CUADRO No. 2	Resultados del Revelado Cromatográfico.....	54
CUADRO No. 3	Resultados de la Determinación de los Requisitos Organolépticos del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	55
CUADRO No. 4	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas en el Proceso de Inducción de la Hiperglucemia. ....	56
CUADRO No. 5	Valores Descriptivos de la Glicemia antes de la Inducción de la Hiperglucemia.....	57
CUADRO No. 6	Análisis de Varianza para la Medición de la Glicemia antes de la Inducción de la Hiperglucemia.....	58
CUADRO No. 7	Resultado de los Valores de Peso de las Ratas en el Proceso de Inducción de Hiperglucemia.....	59
CUADRO No. 8	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas del Grupo Blanco..	60
CUADRO No. 9	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas del Grupo Control Positivo.....	61
CUADRO No. 10	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas del Grupo Control Negativo.....	62
CUADRO No. 11	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas del Grupo A (Concentración del 20%).....	63
CUADRO No. 12	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas del Grupo B (Concentración del 40%).....	64
CUADRO No. 13	Valores de Glucosa en Sangre de las Ratas del Grupo C (Concentración del 60%).....	65
CUADRO No. 14	Valores Descriptivos de la Glicemia al Final del Tratamiento.....	66
CUADRO No. 15	Análisis de Varianza para la Medición de la Glicemia al Final del Tratamiento.....	67
CUADRO No. 16	Resultados Promedios Obtenidos de los Tres Días del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	68
CUADRO No. 17	Valores Obtenidos de la Medición del Peso en Gramos Durante el Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	69
CUADRO No. 18	Resultados Obtenidos a los 30 minutos del Primer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	108
CUADRO No. 19	Resultados Obtenidos a los 60 minutos del Primer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	108
CUADRO No. 20	Resultados Obtenidos a los 120 minutos del Primer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	109

CUADRO No. 21	Resultados Obtenidos a los 240 minutos del Primer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	110
CUADRO No. 22	Resultados Obtenidos a los 360 minutos del Primer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	111
CUADRO No. 23	Resultados Obtenidos a los 30 minutos del Segundo Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	111
CUADRO No. 24	Resultados Obtenidos a los 60 minutos del Segundo Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	112
CUADRO No. 25	Resultados Obtenidos a los 120 minutos del Segundo Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	113
CUADRO No. 26	Resultados Obtenidos a los 240 minutos del Segundo Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	114
CUADRO No. 27	Resultados Obtenidos a los 360 minutos del Segundo Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	115
CUADRO No. 28	Resultados Obtenidos a los 30 minutos del Tercer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	116
CUADRO No. 29	Resultados Obtenidos a los 60 minutos del Tercer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	116
CUADRO No. 30	Resultados Obtenidos A Los 120 Minutos Del Tercer Día Del Período De Observación Del Análisis De Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	117
CUADRO No. 31	Resultados Obtenidos a los 240 minutos del Tercer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	118
CUADRO No. 32	Resultados Obtenidos a los 360 Minutos del Tercer Día del Período de Observación del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetida).....	119

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	Inducción de la Hiperglucemia en Ratas.....	57
GRÁFICO No. 2	Análisis del Promedio de la Medición de la Glucemia Inicial antes de la Inducción de la Hiperglucemia en Ratas.....	58
GRÁFICO No. 3	Aumento de peso en Gramos durante la Inducción de Hiperglucemia.....	59
GRÁFICO No. 4	Glicemia en mg/dL del Grupo Blanco.....	61
GRÁFICO No. 5	Glicemia en mg/dL del Grupo Control Positivo.....	62
GRÁFICO No. 6	Glicemia en mg/dL del Grupo Control Negativo.....	63
GRÁFICO No. 7	Glicemia en mg/dL del Grupo A (Concentración 20%).....	64
GRÁFICO No. 8	Glicemia en mg/dL del Grupo B (Concentración 40%).....	65
GRÁFICO No. 9	Glicemia en mg/dL del Grupo C (Concentración 60%).....	66
GRÁFICO No. 10	Análisis del Promedio de las Medias de la Glicemia Final Después del Tratamiento.....	67
GRÁFICO No. 11.	Medición de Pesos en Gramos Durante el Estudio Toxicológico.....	70



## INDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Fruto Maduro y Verde del Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	12
FOTOGRAFÍA No. 2	Fruto del Noni ( <i>Morinda Citrifolia</i> ).....	14
FOTOGRAFÍA No. 3	Materia Prima.....	83
FOTOGRAFÍA No. 4	Medición de los Frutos.....	83
FOTOGRAFÍA No. 5	Toma de Pesos del Fruto.....	83
FOTOGRAFÍA No. 6	Desmuestre del Fruto.....	83
FOTOGRAFÍA No. 7	Extracción del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ).....	84
FOTOGRAFÍA No. 8	Ensayos Alcaloides.....	84
FOTOGRAFÍA No. 9	Ensayo Triterpenos.....	84
FOTOGRAFÍA No. 10	Ensayo Quinonas.....	84
FOTOGRAFÍA No. 11	Ensayo de Baljet.....	84
FOTOGRAFÍA No. 12	Ensayos de Sudan III, Resinas, Espuma y Cloruro Férrico.	85
FOTOGRAFÍA No. 13	Ensayos de Ninhidrina, Shinoda, Fehling y Taninos.....	85
FOTOGRAFÍA No. 14	Placas Cromatográficas corriendo la Mezcla de Solventes:Acetato de Etilo:Ácido Fórmico:Ácido Acético Glacial:Agua (100:11:11:26 v/v).....	85
FOTOGRAFÍA No. 15	Acondicionamiento de los Animales de Experimentación en el Área de Cuarentena.....	86
FOTOGRAFÍA No. 16	Medidor de Glucemia Accu – Chek Active de Roche.....	87
FOTOGRAFÍA No. 17	Comparación del Rango de Error de Datos del Glucómetro de Roche con Datos Espectrofotométricos.....	87
FOTOGRAFÍA No. 18	Toma de Muestras de Sangre de la Cola de la Rata.....	87
FOTOGRAFÍA No. 19	Disolución de Glucosa al 35%.....	88
FOTOGRAFÍA No. 20	Toma de Pesos de los Animales de Experimentación.....	88
FOTOGRAFÍA No. 21	Preparación de las Concentraciones del Zumo del Fruto de Noni y de Metformina Clorhidrato.....	88
FOTOGRAFÍA No. 22	Administración Vía Oral del Tratamiento.....	89
FOTOGRAFÍA No. 23	Observación de los Animales.....	89
FOTOGRAFÍA No. 24	Comprobación de la Actividad Prensil, Reflejo Pineal, Corneal e Hipotermia.....	89
FOTOGRAFÍA No. 25	Disminución del Equilibrio y Arrastre de Patas Posteriores.....	90
FOTOGRAFÍA No. 26	Análisis Macroscópico Anatomopatológico del Hígado....	90
FOTOGRAFÍA No. 27	Análisis Macroscópico Anatomopatológico del Estómago.	91

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Extracción del Zumo del Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> )	83
ANEXO No. 2	Tamizaje Fitoquímico del Zumo del Fruto de Noni.....	84
ANEXO No. 3	Cromatorafía para Flavonoides.....	85
ANEXO No. 4	Medición de Glicemias.....	86
ANEXO No. 5	Preparación de las Soluciones de Glucosa.....	88
ANEXO No. 6	Administración del Tratamiento.....	88
ANEXO No. 7	Análisis Toxicológico.....	89
ANEXO No. 8	Análisis Anatomopatológico.....	90
ANEXO No. 9	Análisis de Varianza de la Actividad Hipoglucemiante.....	91
ANEXO No. 10	Resultados de la Observación Diaria del Análisis de Toxicidad Aguda (Dosis Repetidas).....	108

## INTRODUCCIÓN

Las cifras sobre Diabetes Mellitus procedentes de la segunda edición del *Diabetes Atlas* de la Federación Internacional de Diabetes (FID) difieren en algunos detalles de los que ha publicado la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Estudio sobre la Prevalencia Mundial de Diabetes 1 y 2. Sin embargo, ambos predicen un aumento marcado de la proyección del número de personas que desarrollarán diabetes (de 333 millones para 2025, según la FID o de 339 millones para 2030, según la OMS). (27)

En nuestro país la realidad es aún más dolorosa, la Federación Ecuatoriana de Diabetes, reporta que en cada familia ecuatoriana hay por lo menos un paciente con diabetes. En tanto que en el cantón Riobamba según la base de datos del Hospital del IESS se reporta un 60% de pacientes diabéticos, cifras correspondientes a pacientes que se incluyen en el Club de Diabéticos de dicha entidad hasta el año 2009. (29)

Tradicionalmente se han usado plantas o partes de ellas con fines medicinales, y hoy en día se han convertido en una alternativa cada vez más recurrida para el tratamiento de numerosas patologías y su empleo goza de una gran aceptación entre la población en general, es así que el vulgo popular menciona una variedad de ellas que pueden ejercer efectos benéficos en las personas con Diabetes. Aunque es difícil que se encuentre entre las plantas un sustituto de la insulina que sea activo por vía oral, sí es posible que se encuentren moléculas que estimulen la biosíntesis y la secreción de la insulina endógena, algunas pueden ayudar a controlar los niveles de glucosa, mientras que otras ayudan a evitar varias de las complicaciones a las que están expuestos quienes padecen de esta enfermedad.

En el Centro de Documentación de la ESPOCH se encontró tesis de estudios de actividad hipoglucemiante previo a la obtención del Título de Bioquímico Farmacéutico, como son: Efecto Hipoglucemiante del Extracto Hidroalcohólico de Guayusa (*Ilex guayusa*) en

Ratas de Experimentación (*Rattus novergicus*) con Hiperglucemia Inducida presentado por Javier Hidalgo; Efecto Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de Canela (*Cinnamomum Zeylanicum*), en Ratas (*Rattus novergicus*) con Hiperglicemia Inducida presentado por Martha Rosero, las dos investigaciones presentaron hipótesis afirmativas y fueron desarrollados en el año 2010. En cuanto a investigaciones más antiguas se encontró que en el año 2008 se Determinó la Actividad Hipoglicemiante de la Raíz de Jícama (*Smallanthus sonchifolius*) en Ratas Wistar realizado por Lucila Polo.

En base a lo dicho resulta imprescindible aportar con la presente investigación para dar a conocer el estudio farmacológico de la aplicación del zumo de fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) en la Diabetes Mellitus, mediante la inducción de hiperglucemia en ratas (*Rattus novergicus*) y posterior administración del zumo de fruto de Noni en concentraciones del 20%, 40% y 60% para verificar la efectividad de la propiedad hipoglucemiante analizando el contenido de glucosa en sangre de los animales de experimentación antes, durante y después del tratamiento mediante punción del extremo de la cola usando el medidor de Glucemia Accu-Chek Active de Roche.

Se amplió este estudio mostrando las propiedades tóxicas del zumo de fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) mediante el estudio de Toxicidad Aguda en Dosis Repetida.

# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades no transmisibles más comunes a escala mundial se considera como una epidemia en muchos países desarrollados y recientemente industrializados, especialmente la diabetes tipo 2 (DM2), que se ha constituido en un problema de salud pública y de alto costo, se ha incrementado considerablemente en los últimos años, ocupando uno de los diez primeros lugares como causa de consulta médica y hospitalización a nivel mundial. (1)

Su incidencia puede ser entre el 5 y el 6% de la población. A menudo una diabetes benigna no causa ningún síntoma externo durante años, pero es la causa más frecuente y grave de hiperglucemia. En estas condiciones, la entrada de glucosa en las células está disminuida y en consecuencia los niveles en sangre se mantienen elevados (hiperglucemia). Esta deficiencia da lugar a una serie de complicaciones a largo plazo, lo que origina una gran morbilidad y mortalidad. (6)(27)

La importancia de detectar esta enfermedad radica en las consecuencias, que pueden llegar a ser devastadoras con importantes complicaciones cardiovasculares, renales, oftalmológicas, nerviosas que empeoran el pronóstico funcional y vital trayendo como consecuencia elevación de costos de salud por parte del estado y de la familia, ausentismo laboral e incapacidades por: ceguera y amputación de miembros inferiores. (1)

### 1.1.1. DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS

La DM se define como una enfermedad metabólica crónica, causada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, que genera alteración en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, cuyo resultado es una hiperglucemia crónica que se asocia a daño, disfunción o fracaso de varios órganos a largo plazo, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. (1)

El origen del nombre viene del griego y etimológicamente significa dulzura o miel (mellitus) que pasa a través (diabetes). (6)

### 1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

La clasificación propuesta por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), por el Comité Asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y acogida por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y por la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología (SEE), que se basa en su etiología y características fisiopatológicas es: (1)

#### 1.- Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1):

- Inmunomediada.
- Idiopática.

#### 2.- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2):

- Predominantemente insulino – resistente con deficiencia relativa de insulina.
- Predominantemente con un defecto secretor de la insulina, con o sin resistencia a la insulina.

3.- Diabetes Gestacional (DG): Presente durante este período y afecta del 2 al 5% de mujeres embarazadas.

4.- Otros tipos Específicos de Diabetes Mellitus: Causados por: Pancreatitis, hipertiroidismo, rubéola, citomegalovirus o Inducida por Sustancias Químicas. (1)

La Diabetes tipo 1, es la que requiere para su control de la administración diaria de insulina. Se presenta generalmente en forma brusca, y con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Se produce porque las células del páncreas encargadas de fabricar insulina, llamadas células B (células beta  $\beta$ ), detienen su trabajo o producen cantidades insuficientes de esta hormona. Esto lleva a que la glucosa en la sangre o glucemia, aumente a valores anormales, llegando a hiperglucemia. (18)

La Diabetes tipo 2, se presenta habitualmente en adultos mayores de 40 años con sobrepeso. Es la forma más común, ya que el 90% de los diabéticos son no insulino dependiente. En este caso, la célula B produce insulina, pero el organismo no puede utilizarla, por esta razón, se llega también a la hiperglucemia. (18)

### 1.1.3. DIFERENCIAS ENTRE LA DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2

**TABLA Nº1: PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2**

	<b>DEPENDIENTE DE INSULINA (TIPO 1)</b>	<b>NO DEPENDIENTE DE INSULINA (TIPO 2)</b>
<b>Edad de inicio</b>	Antes de los 40 años	Después de los 40 años
<b>Tendencia estacional</b>	Otoño e invierno	Ninguna
<b>Antecedentes familiares</b>	Raro	Común
<b>Inicio de síntomas</b>	Aguda o subaguda	Lenta
<b>Cetoacidosis metabólica</b>	Frecuente	Rara
<b>Obesidad</b>	Rara	Común
<b>Insulina</b>	Disminuida o no existe	Variable
<b>Receptores de insulina</b>	Normales	Variable
<b>Remisión clínica</b>	Breve después del tratamiento	Puede ser prolongada
<b>Objetivo de la dieta</b>	Sincronizar la dosis de insulina y la dieta	Reducción de peso, mantener los niveles de glucosa normal y evitar síntomas.

FUENTE: AMOROSO, A. TORRES H. (2007). INSULINO RESISTENCIA, PREDIABETES, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

### 1.1.4. SÍNTOMAS COMUNES DE LA HIPERGLUCEMIA

- Poliuria: micción frecuente.
- Polidipsia: sed intensa.

- Polifagia: apetito muy aumentado.
- Pérdida o aumento de peso.
- Cansancio.
- Visión borrosa. (18)

#### 1.1.5. DIAGNÓSTICO DE HIPERGLUCEMIA

Existen dos alteraciones de la homeostasia de la glucemia, **Glucemia en ayunas alterada (GAA) e Intolerancia a la glucosa (ITG)**, términos actualmente denominados **Prediabetes**, debido a su alta probabilidad de evolucionar hacia Diabetes Mellitus son considerados como factores de riesgo cardiovasculares y aterosclerosis y cobra gran importancia su diagnóstico y tratamiento adecuados con el fin de revertirlas. (1)

Glucemia en Ayunas Alterada (GAA): cifras entre 101 a 125 mg/dL. (1)

Intolerancia a la Glucosa (ITG): cifras entre 141 y 199 mg/dL, en examen realizado luego de dos horas poscarga de glucosa. (1)

Para su diagnóstico se pueden utilizar cualquiera de los siguientes criterios, los que son aplicados para todos los grupos de edad:

- 1) Síntomas de diabetes más una glucemia casual igual o mayor a 200 mg/dL. Casual se define como “cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida”. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
- 2) Glucemia en ayunas igual o mayor a 126 mg/dL. En ayunas se define como “un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas”.
- 3) Glucemia igual o mayor a 200 mg/dL dos horas después de realizada una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). (1)

Los dos primeros criterios deben ser confirmados con una nueva determinación de glucemia para diagnosticar certeramente la presencia de la enfermedad, debe ser



confirmada a día seguido, las determinaciones de glucemia serán realizadas en plasma obtenido de muestras de sangre venosa, utilizando los métodos de glucosa deshidrogenasa o hexoquinasa. (1)

**No se utilizan actualmente** para diagnóstico de Diabetes Mellitus las siguientes determinaciones:

- Hemoglobina glucosidada (HbA1c). (Actualmente en investigación como posibilidad de prueba diagnóstica).
- Fructosamina.
- Péptido C.
- Insulinemia.
- Dosificación de glucosa en sangre capilar. (1)

**TABLA Nº2: CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCOSA Y DIABETES MELLITUS**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>AYUNAS</b>	<b>2 HORAS POSTCARGA</b>
Normal	Menor o igual a 100 mg/dL	Menor o igual a 140 mg/dL.
Glucemia de ayunas alterada (GAA)	101-125 mg/dL	-----
Intolerancia a la glucosa (ITG)	-----	141-199 mg/dL
Diabetes Mellitus	Igual o mayor a 126 mg/dL	Igual o mayor a 200 mg/dL

\* Para convertir miligramos por decilitro (mg/dL) en milimoles por litro (mm/L) divídalos para 18.

FUENTE: AMOROSO, A. TORRES H. (2007). INSULINO RESISTENCIA, PREDIABETES, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

**Las pruebas de pesquaje de DM** deben realizarse cada tres años a las personas mayores de 45 años y una vez al año a las personas que tengan uno o más de los factores de riesgo. (1)

La **prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)** consiste en la medición de la glucemia dos horas después de haber ingerido una carga oral de 75 gramos de glucosa. Las mediciones intermedias durante la PTOG no se recomiendan en forma rutinaria; por

este motivo se eliminó el término “curva de tolerancia de la glucosa”. Las condiciones para realizar una PTOG son las siguientes:

- Ayunas de ocho horas a catorce horas (se puede ingerir agua)
- Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (consumo mínimo de 150 gramos de hidratos de carbono por día). Evidencias recientes sugieren que es conveniente consumir la noche anterior una comida con un contenido de 30 a 50 g de carbohidratos.
- Evitar cambios en la actividad física habitual durante tres días precedentes.
- Debe interrumpirse el consumo de medicamentos que pudieran alterar los valores de glucemia (glucocorticoides, hormonas tiroides, agonistas beta adrenérgicos, tiacidas, fenitoína, interferón) por lo menos doce horas previas a la realización de la prueba. De no ser posible, estos datos deben ser consignados en el informe.
- Durante la prueba, el paciente debe mantenerse en reposo y sin fumar.
- La PTOG no debe realizarse en pacientes con hiperglicemia en ayunas, en pacientes hospitalizados sometidos a gran estrés, con infecciones intercurrentes u otras enfermedades asociadas. Tampoco debe realizarse en pacientes con VIH positivo que estén recibiendo inhibidores de proteasas, por el elevado número de resultados de glucemia falsamente positivos.
- En niños la PTOG rara vez se utiliza, pero cuando se requiere la carga de glucosa se calcula con base en 1,75 g/kg de peso sin exceder de 75 gramos de glucosa en total. (1)

La interpretación de la glucemia en la PTOG se realiza después de dos horas de la administración de la carga de glucosa.

**TABLA Nº 3: INTERPRETACIÓN DE LA GLUCEMIA EN LA PTOG**

<b>RESULTADO</b>	<b>VALORACIÓN</b>
Menor o igual a 140 mg/dL	Normal
Entre 142 y 199 mg/dL	Intolerancia a la glucosa (ITG)
Igual o mayor a 200 mg/dL	Diabetes Mellitus (DM)

FUENTE: AMOROSO, A. TORRES H. (2007). INSULINO RESISTENCIA, PREDIABETES, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

#### 1.1.6. FUNCIONAMIENTO DE UN ORGANISMO NORMAL

Para comprender cómo el Noni (*Morinda citrifolia*) actúa en esta enfermedad, se debe conocer cómo funciona un organismo normal y cuáles son las "fallas" en la Diabetes. Cuando una persona come, está ingiriendo nutrientes como Hidratos de Carbono, Proteínas y Grasas que los utiliza para dar energía, reparar tejidos y hacer posible todas las funciones necesarias del organismo. (18)

Para lograr estas importantes funciones, deben ser digeridos, absorbidos y degradados hasta su forma más simple para que la célula los pueda utilizar. Estas formas simples estimulan al intestino para que envíe una señal al páncreas y éste en las células B fabrica la insulina. Una parte de estos nutrientes se transforman en glucosa, que llega a la sangre aumentando la glucemia. (18)

La insulina cuando se libera, se une al receptor de la célula que es una estructura que solo reconoce a la insulina, y cuando se encuentran, se abre un canal por donde entra la glucosa. La insulina permite entonces, que la glucosa entre en la célula disminuyendo la glucemia. (18)

Cuando la célula no tiene suficiente glucosa, "siente hambre celular" y envía señales para que la insulina la capte de la sangre y la haga ingresar. Cuando la insulina no encuentra glucosa en la sangre, llega otra hormona llamada glucagón y "desarma" la reserva de glucosa que tenemos en el cuerpo, como la que hay en el hígado; si necesita más, está la grasa corporal, y las proteínas del músculo. Al desarmarse la reserva, se libera glucosa, y la célula vuelve a tener la energía que necesita. (18)

Todo este mecanismo está especialmente regulado por estas hormonas, para que el cuerpo tenga la energía que necesita para funcionar normalmente. (18)

### 1.1.7. REGULACIÓN DEL TRANSPORTE DE GLUCOSA

La estimulación del transporte de glucosa hacia los tejidos muscular y adiposo es un componente crucial de la respuesta fisiológica a la insulina. La glucosa entra a las células por difusión facilitada mediante uno de los miembros de la familia de transportadores de glucosa. (2)

Se cree que cinco de estos transportadores (GLUT1 a GLUT5) participan en la difusión facilitada (independiente de Na) de glucosa hacia las células. Los transportadores de glucosa son glucoproteínas de membrana integrales, con masas moleculares de unos 50kDa, y cada uno posee 12 dominios helicoidales alfa ( $\alpha$ ) que abarcan la membrana. La insulina estimula el transporte de glucosa, al menos en parte, al favorecer la translocación dependiente de energía de vesículas intracelulares que contienen los transportadores de glucosa GLUT4 y GLUT1 hacia la membrana plasmática. Este efecto es reversible; los transportadores vuelven al fondo común intracelular en el momento en que se elimina la insulina. La regulación fallida de este proceso tal vez contribuya a la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2. (2)

### 1.1.8. METABOLISMO DE LA GLUCOSA

El proceso de Metabolismo de la Glucosa se conoce como Glucólisis, ésta se inicia en el citosol y produce dos ácidos pirúvicos a partir de cada molécula de Glucosa, de tal manera que cada conjunto de reacciones de matriz ocurren dos veces durante el metabolismo de una sola molécula de Glucosa. (2)

En la matriz mitocondrial ocurre la formación de CoA y el Ciclo del Ácido Cítrico o ciclo de Krebs (2).

#### **1.1.8.1. Primera Etapa: Formación de Acetil CoA**

El ácido pirúvico se divide en  $\text{CO}_2$  y un grupo acetil. El grupo acetil se une a la coenzima-A para formar acetil CoA. Simultáneamente el  $\text{NAD}^+$  recibe dos electrones y

un ion hidrógeno para formar el NADH. El acetil CoA entra a la segunda etapa de las reacciones en la matriz. (2)

### **1.1.8.2. Segunda Etapa: Ciclo del Ácido Cítrico o Ciclo de Krebs**

1. El acetil CoA cede su grupo acetil al ácido oxalacético para formar ácido cítrico.
2. El ácido cítrico se reordena para formar ácido isocítrico.
3. El ácido isocítrico cede un carbono para el CO<sub>2</sub> formando ácido isocetoglutárico; se forma NADH a partir de NAD<sup>+</sup>.
4. El ácido isocetoglutárico pierde un carbono hacia CO<sub>2</sub>, formando ácido succínico, se forma NADH a partir de NAD<sup>+</sup> y energía adicional que está almacenada en forma de ATP. En este punto, se han producido dos moléculas de CO<sub>2</sub>. (Estas dos moléculas de CO<sub>2</sub>, junto con la que fue liberada durante la formación de acetil CoA se toman en cuenta para los tres carbonos del ácido pirúvico original.)
5. El ácido succínico se convierte en ácido fumárico, y el transportador de electrones FAD es cargado para formar FADH<sub>2</sub>.
6. El ácido fumárico se convierte en ácido maléico.
7. El ácido maléico se convierte en ácido oxalacético y se forma NADH a partir de NAD<sup>+</sup>.
8. El ciclo del ácido cítrico produce tres moléculas de CO<sub>2</sub> y NADH, una de FADH<sub>2</sub> y una de ATP por cada acetil CoA.
9. El NADH y el FADH donarán sus electrones al sistema de transporte de electrones de la membrana interna, donde la energía de los electrones se utilizará para sintetizar ATP.
10. Los electrones de los transportadores de electrones NADH y FADH<sub>2</sub> entran al sistema de transporte de electrones de la membrana mitocondrial interna. Aquí su energía se utiliza para elevar el gradiente de iones hidrógeno. El movimiento de iones hidrógeno hacia su gradiente a través de las enzimas que sintetizan ATP produce la síntesis de 32 a 34 moléculas de ATP. Al final del sistema de transporte de electrones, se combinan dos electrones con un átomo de oxígeno y dos iones hidrógeno para formar agua. (2)

### 1.1.9. REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La fosforilación de la glucosa asegura la difusión facilitada de esta última hacia las células a favor de un gradiente corriente abajo. Esta reacción enzimática, la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato (G-6-P) se logra por medio de una familia de hexocinasas. Las cuatro hexocinasas (I a IV), al igual que los transportadores de glucosa, están distribuidas de manera diferente en los tejidos, y dos están reguladas por la insulina. La hexocinasa IV, denominada más a menudo glucocinasa, se encuentra en relación con el GLUT2 en el hígado y las células  $\beta$  pancreáticas. Hay un gen que codifica para la glucocinasa, pero en los dos tejidos se utilizan diferentes primeros exones y promotores. La insulina regula el gen que codifica para la glucocinasa en hígado. La hexocinasa II, se encuentra en relación con GLUT4 en los músculos estriado y cardíaco, así como en el tejido adiposo. Al igual que el GLUT4, la insulina regula a la hexocinasa II a nivel transcripcional. (2)

La glucosa-6-fosfato (G-6-P) es un sustrato de punta ramificada que puede seguir varias vías metabólicas. En consecuencia, después de la isomerización hasta la forma de G-1-P, G-6-P puede ser almacenado en la forma de glucógeno (la insulina intensifica la actividad de la sintasa de glucógeno); G-6-P puede seguir la vía glucolítica (que culmina en la producción de ATP) o como otra posibilidad, ingresar en la vía de fosfato de pentosa (que aporta fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina - NADPH, la forma reducida de NADP para las sintasas reductivas, para las actividades de metabolismo de xenobióticos por parte de citocromo P450 y para conservar el glutatión reducido). (2)

### 1.1.10. FUNCIONAMIENTO DEL ORGANISMO EN LA DIABETES MELLITUS

En la Diabetes tipo 1, hay falta absoluta o menor producción de insulina, entonces, ésta debe administrarse en forma externa. Cuando esto no ocurre, cuando, por ejemplo se desconoce la enfermedad, se producen una serie de trastornos del metabolismo de los nutrientes. La célula necesita glucosa, pero no hay insulina que se la proporcione, entonces la glucosa aumenta en sangre produciendo hiperglucemia. (18)

En la Diabetes tipo 2, hay producción normal de insulina, pero el receptor de la célula no la reconoce, entonces la glucosa no puede entrar. El páncreas recibe la señal de producir más insulina, pero no puede tener efecto, entonces la glucosa aumenta en la sangre. (18)

En ambos casos, la célula siente "hambre" como si no hubiera glucosa, envía la señal, el glucagón desarma las reservas, y fabrica más glucosa, aumentando más aún la glucemia. Además, se consumen las grasas y el músculo en una forma anormal. Esta también es la razón de la polifagia, porque la célula envía señales que le falta alimento, y hace que se aumente el apetito. (18)

El cuerpo intenta eliminar la glucosa a través de la orina, pero para esto necesita agua, y así se percibe la poliuria, porque se elimina mucha agua. Junto con esto la polidipsia se produce para reponer el agua eliminada. (18)

#### 1.1.11. DESARROLLO DE LA DIABETES MELLITUS

Como se ha mencionado anteriormente, la Diabetes tipo 1, se desarrolla porque las células B del páncreas que fabrican insulina, detienen su trabajo o producen menor cantidad de esta hormona. (18)

Normalmente, el sistema autoinmune es utilizado por el cuerpo para atacar los agentes extraños que pueden perjudicarlo, pero por causa generalmente de un virus (junto con la predisposición genética), se desencadena una respuesta del sistema inmune contra la célula B del páncreas. Así el propio cuerpo es capaz de destruir las propias células B. (18)

En la Diabetes tipo 2, existe un fuerte factor genético, mayor que en la tipo 1, es decir, es hereditaria. Para que la enfermedad se presente, se necesitan factores que la desencadenan como: infecciones, intervenciones quirúrgicas, embarazo, menopausia, emociones. La obesidad, es un factor que acelera la aparición de este tipo de diabetes. De hecho, la mayoría de los diabéticos de tipo 2 son obesos. (18)

## 1.2. NONI (*Morinda citrifolia*)

El Noni es el nombre como se le conoce a la fruta *Morinda citrifolia*. La fruta madura es de aproximadamente el mismo tamaño que una papa, y tiene un color amarillo que se transforma en blanco al madurar. Tiene un sabor amargo, no huele muy bien, sin embargo es utilizado generalmente como Suplemento Dietético Alimenticio por sus bondades nutricionales. Al Noni se le atribuyen muchos beneficios para la salud; se piensa que estos efectos son logrados por la sinergia de sus componentes. (39)(50)

### 1.2.1. FICHA TÉCNICA DEL NONI

#### 1.2.1.1. Clasificación Científica



**Reino:** *Plantae*

**División:** *Magnoliophyta*

**Clase:** *Magnoliopsida*

**Orden:** *Gentianales*

**Familia:** *Rubiaceae*

**Subfamilia:** *Rubioideae*

**Tribu:** *Morindeae*

**Género:** *Morinda*

**Especie:** *citrifolia*

**Nombre Binomial:** *Morinda citrifolia* L. (38)

FOTOGRAFÍA N°1: FRUTO MADURO Y VERDE DEL NONI (*Morinda citrifolia*)

**Nombres comunes:** Noni, morinda, Indian mulberry, hog apple, canary wood, Árbol de la India, Bagá, Bancudo, Buñuela, Fruta del diablo, Manzana de Puerto Rico, Mora de la India, Piña de puerco. (24)



### **1.2.1.2. Origen y Distribución Geográfica**

Originario de Asia y Polinesia, Oceanía y de la India y es común encontrarlo en Panamá debido a su adaptación al suelo, principalmente en las provincias de Bocas del Toro, Colón, y San Blas. (3)(45)

Está distribuido en las Antillas (general), Asia, América Central (general), Oceanía (incluyendo Australia). Crece mejor en tierras vírgenes. (50)

Los requisitos básicos para poder cultivar el Noni son una temperatura media anual de 20 a 35 °C, mucha humedad y mucho sol. (54)

### **1.2.1.3. Descripción Botánica**

La planta de Noni florece en tierras vírgenes, generalmente cerca del mar, se adapta ampliamente a los trópicos. Crece en zonas costeras y en bosques hasta los 400 m de altitud. Posee un tronco vertical, ramificado, alcanzando hasta los diez metros de altura. Sus hojas son opuestas y elípticas, largas y anchas (de 20 a 30 cm por 15 cm), de un color verde oscuro muy reluciente, con nervaduras verde claro hundidas en el limbo. Sus flores se agrupan en inflorescencias compactas y firmes. El árbol florece y fructifica durante todo el año y su flor es de color blanca. Su fruto es una baya irregular de un verde claro o amarilloso, moteado con color marrón. Cuando madura, posee un olor penetrante y desagradable. (3)(28)(50)

Los frutos pueden llegar hasta 12 cm y tienen una superficie con bultos, recubiertos por secciones con formas poligonales. Las semillas, de forma triangular y color pardo, poseen un saco aéreo en uno de los extremos, que las hace flotar. Esto podría explicar la amplia distribución de la planta por las islas polinesias. (10)

La fruta tiene aproximadamente 8 centímetros de diámetro, es de color amarillo a blanco; pulpa amarillenta a chocolate y densa. Tiene un mal sabor y olor. (50)

**Partes utilizadas:** El fruto maduro es la parte de la planta más utilizada. Los nativos de



Polinesia usan también las hojas y las raíces. (8)

**FOTOGRAFÍA N°2: FRUTO DEL NONI**  
**(*Morinda citrifolia*)**

**Aplicaciones y Usos:** La fruta de Noni (*Morinda citrifolia*) es famosa por sus características beneficiosas para la salud. El Noni es un estabilizador del pH, neutraliza la acidez, lo que hace posible la estabilidad de la función del páncreas, hígado, riñones, vejiga, sistema reproductor femenino, etc. Por lo tanto puede ayudar a mejorar condiciones como la diabetes o hipoglucemia, colesterol, calambres menstruales, presión sanguínea alta o baja, gota, artritis, etc. (50)

Este prodigioso fruto mejora el funcionamiento del sistema digestivo y respiratorio actuando como un potente revitalizador debido a una sustancia llamada Xeronina que estimula la regeneración de todas nuestras células, disminuye el envejecimiento prematuro y ayuda a reparar el daño celular producido en diversos órganos por la diabetes o el cáncer. (35)(39)

### 1.2.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL NONI

Se han identificado más de 150 sustancias activas en el zumo de Noni. Aunque no se conocen todavía los efectos de todas ellas, se ha avanzado mucho en los últimos años. (13)(32)

Es rica en nutrientes benéficos para la salud y fitoquímicos, incluyendo antioxidantes y bioflavonoides por lo que se le considera un ejemplo clásico de una planta adaptogénica medicinal. El término "adaptogénico" se refiere a cualquier sustancia que aumenta la

resistencia del cuerpo al estrés o a las enfermedades. Contiene vitaminas, minerales, cantidades pequeñas de diversos elementos y co-factores. (13)(32)

Entre los componentes más sobresalientes tenemos:

**Alcaloides:** El Noni tiene 10 diferentes alcaloides. Todos ellos ejercen importantes efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso, cardiovascular e inmunitario, aunque se hallan en concentraciones demasiado bajas. (13)(32)

El alcaloide Xeronina ocasiona una reacción en el núcleo de la célula en la síntesis de proteína. La xeronina y la Serotonina hacen que las personas se sientan mejor porque da más energía física y mental y por ende, ayuda a reducir las adicciones tales como alcoholismo, cigarrillo, drogas, etc. (41)

**Cumarinas:** La Escopoletina tiene propiedades anti-inflamatorias, anti-infecciosa, antihistamínicas, antibacteriales y antimicóticas, estimulante de las defensas, regula la presión sanguínea, y actúa con la serotonina para regular el sueño, el hambre y la temperatura del cuerpo. (8)(24)

**Oligosacáridos:** Es un tipo de azúcar que estimula la producción de serotonina, antidepresivo, analgésico, somnífero, combate la migraña. (41)

**Glucopiranosas:** Regulan los niveles de azúcar. (33)

**Glicósidos:** Valorados en el tratamiento de problemas cardíacos, de retención de agua, inflamación de venas varicosas y flebitis. (24)

**Fibras:** Se mencionan dos tipos de fibras:

- a) **Solubles:** ayudan a limpiar la sangre, reducir el colesterol, absorber grasas y balancear los niveles de azúcar en la sangre.
- b) **Insolubles:** son importantes para mantener saludable el colon. (24)

**Aminoácidos:** El Noni contiene 17 de los 20 aminoácidos conocidos en las proteínas, incluyendo nueve aminoácidos esenciales. (24)

**Ácidos Grasos:** Conforman las grasas necesarias en nuestro cuerpo. Mantienen saludable la piel, células nerviosas y venas y ayudan a balancear el humor. Ayudan a las membranas celulares a trabajar eficientemente, mejorando el intercambio de nutrientes-toxinas. Dentro de los ácidos encontrados en el Noni tenemos: Octanoico, Caproico, Caprílico, Ursólico, Linoleico, Asperulosídico. (8)(24)

**Flavonoides:** El Noni tiene 10 flavonoides diferentes. Los flavonoides son las sustancias de pigmentación de las frutas y los vegetales. Ayudan en la reparación de los capilares, son antiinflamatorios y antivirales. (32)(41)

La Quercetina repara los vasos sanguíneos y es antiinflamatorio, mejora condiciones de várices, hemorroides, es antibacterial, analgésico, antigripal, antidiabético, hepatoprotector, antiasmática, etc. (41)(46)

**Enzimas:** Proxeroninasa, ayuda en la digestión y absorción de nutrientes. Es también antiinflamatorio, ayuda particularmente a la inflamación de los órganos sexuales femeninos en condiciones como calambres, endometriosis, etc. (41)

**Antraquinonas:** Proporcionan una amplia variedad de actividades biológicas que incluyen el combatir la inflamación y dolor producidos por infecciones bacterianas, parásitos y tumores, así como hongos. Estas sustancias destacan por su efecto anticancerígeno y antiinflamatorio. Se ha reportado: Nordamnacantal, Morindona, Rubiadina, Rubiadin-1-methyl ether, Glicósido antraquinónico y una de las más estudiadas es el Damnacantal, que neutraliza los efectos de los cancerígenos sobre las células, impidiendo así el desarrollo de los tumores. (8)

**Terpenos:** Ayudan a rejuvenecer las células e incrementan el intercambio entre nutrientes-toxinas. Son útiles en el tratamiento de glaucoma, calambres aliviando

síntomas de la esclerosis múltiple, lesiones espinales y reducen la severidad de los efectos de la quimioterapia. (24)

**Fitoesteroles:** Se reporta beta-sitosterol. Su acción reduce los niveles de colesterol LDL. Disminuye el crecimiento de células cancerosas en la próstata. Genera efectos anti-inflamatorio, anti-neoplástica (anti cancerígeno), anti-pirético y balancea el sistema inmune. Permite mejorar las condiciones de artritis reumatoide, alergias, enfermedades autoinmunes como psoriasis e infecciones virales crónicas. (24)

**Norepinefrina:** Tipo de adrenalina que estimula el sistema nervioso simpático. Es un anti-histamínico que neutraliza reacciones alérgicas. Da más energía al cuerpo. (40)

**Vitaminas:** Beta-caroteno (provitamina A) y vitamina B, C y E. (8)

**Minerales:** Especialmente potasio. (8)

En análisis bromatológicos del fruto del Noni se ha detectado que es rico en elementos importantes para la alimentación humana, tales como: fibra, proteínas, hierro, vitamina C, calcio y zinc. (7)

**TABLA N°4: ANÁLISIS COMPLEMENTARIO DEL NONI**

<b>Componente</b>	<b>Porcentaje</b>
Vitamina C	<35%
Vitamina E	< 1%
Niacina	< 1%
Ácido fólico	>38%
Calcio	2%
Hierro	5%
Magnesio	< 1%
Zinc	4%
Sodio	< 1%
Potasio	6%

FUENTE: NONI1: <http://www.noni1mm.com/site/esp/index.php?id=salud>

### 1.2.3. PROPIEDADES DEL NONI (*Morinda citrifolia*)

Hace unos años, el Noni despertó un gran entusiasmo en el mundo occidental, y algunos de sus promotores lo recomendaban para curar casi cualquier enfermedad. Actualmente, diversas investigaciones científicas han comprobado las auténticas propiedades curativas del Noni, ciertamente numerosas, aunque quizá no tanto como inicialmente se pensó. (13)(28)

Estas son las propiedades que se han comprobado en el Noni:

**Antiinfeccioso:** Los extractos del fruto de Noni maduro se han mostrado efectivos en experimentos de laboratorio contra diversos tipos de microorganismos:

- Bacterias causantes de infecciones cutáneas, como la *Pseudomonas aeruginosa*.
- Bacterias causantes de infecciones digestivas, como la *Escherichia coli*, y otras de los géneros *Salmonella* y *Shigella*.
- *Mycobacterium tuberculosis*, el bacilo de Koch causante de la tuberculosis. El extracto de Noni, especialmente de sus hojas, resulta casi tan eficaz "in vitro" como el antibiótico Rifampicina, para destruir el bacilo causante de la tuberculosis.
- *Helicobacter pylori*, causante de gastritis y úlceras de estómago: El jugo de Noni se muestra eficaz para inhibir el crecimiento de esta bacteria.
- Virus, incluido el VIH causante del sida. (31)

**Analgésico y antiinflamatorio:** En animales de experimentación, el jugo de Noni calma el dolor y produce un suave efecto sedante. Inhibe las enzimas COX-I causantes de inflamación, de forma similar a como lo hacen la aspirina o la indometacina. (31)

**Antihipertensivo:** El extracto de raíces de Noni, y en menor grado el fruto, produce un cierto grado de vasodilatación debido a que regula la producción de óxido nítrico, un relajante de las paredes de las arterias. (31)

**Inmunoestimulante:** debido a un polisacárido que se encuentra en el fruto del Noni, estimula la producción de anticuerpos y células "T" defensivas. Se ha visto que el volumen del timo, glándula estrechamente relacionada con el sistema defensivo, aumenta en un 70% después de ingerir jugo de Noni durante 7 días seguidos. (32)

**Antioxidante:** El jugo de Noni bloquea la acción de los radicales libres, sustancias químicas agresivas que se forman en nuestro organismo. De esta forma protege contra el cáncer, contra la arteriosclerosis y contra los efectos del envejecimiento celular. (32)

**Anticáncer:** El Noni resulta efectivo contra el cáncer por varios mecanismos:

1. Protege al DNA del efecto mutágeno de las sustancias cancerígenas.
2. Frena el crecimiento de los tumores, favoreciendo la apoptosis (necrosis de las células tumorales).
3. Inhibe la angiogénesis (formación de nuevos capilares y vasos sanguíneos) en el tumor, con lo que dificulta el riego sanguíneo de las células cancerosas y frena el desarrollo del tumor.
4. Estimula el sistema inmunitario, especialmente las células "T" defensoras que destruyen a las células tumorales. (32)

#### 1.2.4. INDICACIONES SOBRE EL NONI (*Morinda citrifolia*)

El fruto se usa para ayudar en el tratamiento de la diabetes, problemas del corazón y presión alta, así como a la tuberculosis, artritis y reumatismo, la menstruación dolorosa, úlceras gástricas, infecciones e incluso la depresión. (42)

Los extractos de la hoja ayudan al control del flujo excesivo de sangre y evitar la formación de coágulos. Son recomendables en el tratamiento de fiebres y desórdenes en los niveles del azúcar en la sangre, desórdenes urinarios, hinchazón, dolores musculares y de las articulaciones. (42)(51)

Es valiosa en el tratamiento de condiciones inflamatorias y cicatrización de la piel; pues, ésta contiene ácido ursólico, del que se sabe tiene propiedades anticancerosas, así como B-sitosterol, que puede disminuir de manera importante niveles altos de colesterol. También son ricas en diversas vitaminas y minerales y contiene altos niveles de fósforo, hierro, calcio, magnesio, vitamina E, vitamina K1 y niacina. (42)

El Dr. Ralph Heinicke (investigador de Hawai) descubrió que el cuerpo humano produce una sustancia cuya función principal es de ayudar al funcionamiento normal de todas las células humanas: La xeronina. La polución y la agricultura química en exceso hacen desaparecer del suelo ciertos nutrientes necesarios al buen funcionamiento del organismo y también disminuir la producción de xeronina. Además el estrés, la inactividad y las actitudes negativas reducen la formación de la xeronina. Para compensar esa falta el cuerpo humano necesita la pro-xeronina para fabricar la xeronina y conservar así la buena salud. (42)

El Dr. Heinicke ha descubierto que el fruto del Noni contiene abundantemente la pro-xeronina y las enzimas necesarias al organismo para el buen funcionamiento de todas las células y órganos. Esto explica por qué el consumo de jugo de Noni lleva a un nivel increíble de respuesta fisiológica de nuestro cuerpo. (42)

#### 1.2.5. EFECTOS NEGATIVOS DEL NONI (*Morinda citrifolia*)

En general, no se conocen efectos secundarios o negativos del Noni, pero siempre existe la posibilidad que a una persona le reaccione diferente que a otra. (31)

Las excelentes propiedades del Noni y los beneficios que su consumo reportan a la salud, son indudables. Sin embargo, es importante mencionar que como todo principio activo, no está exento de efectos secundarios y de contraindicaciones precisas, en determinadas circunstancias. (21)

Entre los efectos secundarios más habituales y en general leves se pueden mencionar los eructos, las alergias cutáneas en la forma de picazón y erupciones, diarreas, gases o



náuseas. Cabe señalar que estos efectos indeseables desaparecen ni bien se suspende su consumo. (21)

Se ha reportado que el Noni puede causar estreñimiento en caso de tomarlo en exceso. Se recomienda que cada tres meses, se deje de consumir Noni por 10 días ya que se debe recordar que todo en exceso es malo. (31)

#### 1.2.6. CONTRAINDICACIONES DEL NONI (*Morinda citrifolia*)

En cuanto a las contraindicaciones del Noni, conviene ser muy cauto a la hora de iniciar una terapia con este producto natural en patologías como:

- El jugo de Noni, tiene un alto contenido de potasio, por lo que pacientes con patologías renales o que necesiten controlar los niveles de potasio en su dieta, deberán evitar consumirlo.
- Las personas que padecen de insuficiencia cardíaca o toman anticoagulantes, el zumo de Noni tiene un efecto sinérgico con estos fármacos, por lo que puede ser peligroso.
- El Noni por otra parte, refuerza el sistema inmune, razón por la cual en casos de trasplantes, se debe evitarlo para que no se produzca un rechazo del mismo.
- Si la consumidora está embarazada o en estado de lactancia, deberá consultar con su médico y tener presente que pueden producirse efectos indeseables tanto para quien consume el Noni como para el bebé. (21)

#### 1.2.7. ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*)

La palabra zumo corresponde a la sustancia líquida que se extrae de los vegetales o frutas, normalmente por presión, aunque el conjunto de procesos intermedios puede suponer la cocción, molienda o centrifugación del producto original. Generalmente, el término hace referencia al líquido resultante de exprimir un fruto. (23)

El zumo del Fruto de Noni es el zumo extraído de la pulpa de la *Morinda citrifolia*. Su elaboración parte de recoger la fruta del Noni preferentemente madura, para ello se suele tomar como referencia de calidad en la recogida: el contenido de azúcar (midiendo los grados Brix) y el pH. Tras un lavado y selección de la fruta más conveniente, se suele dejar reposar en contenedores hasta que logre su completa maduración. (23)(54)

Las frutas maduras suelen prensarse para extraer el zumo de su pulpa. Este zumo se pasteuriza y se embotella. Los componentes del zumo son fotosensibles, por lo que suele evitarse la luz durante el proceso de elaboración del zumo. (23)(54)

#### 1.2.8. TOXICIDAD DEL NONI (*Morinda citrifolia*)

En ensayos con animales realizados en Cataluña – España, se ha comprobado que el jugo de Noni se tolera bien hasta un límite de 50 mL por kilo de peso y día (unos 5 litros al día para un adulto). Esto permite un margen terapéutico muy amplio y seguro, pues la dosis efectiva habitual es mucho menor. (37)

Existe el reporte de que el jugo causó hiperpotasemia en un paciente con insuficiencia renal crónica que llevaba una dieta baja en potasio. La concentración de potasio en varias muestras de jugo fue de 56,3 mEq/L, parecida a la que se encuentra en los jugos de naranja y de tomate. (37)

Un extracto hidroalcohólico 50% de fruto seco, administrado en dosis de 10 g de material vegetal seco/kg, por vía oral o subcutánea, no causó toxicidad general en ratones. (37)

### 1.3. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

#### 1.3.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico de la Diabetes Mellitus comprende principalmente: Un Plan de Alimentación, Ejercicio Físico y Hábitos Saludables; con el objeto de reducir el peso en la Diabetes Mellitus Tipo 2 lo que disminuye la glicemia, el perfil lipídico y la

hipertensión arterial incrementando la sensibilidad a la insulina, es decir reduce los factores de riesgo cardiovascular. (1)

### 1.3.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En el tratamiento farmacológico todos los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 son insulino dependientes para supervivencia, el tratamiento con insulina debe ser iniciado tan pronto como se realice el diagnóstico para prevenir la descompensación metabólica y la cetoacidosis, usualmente dentro de las primeras 24 horas si se demuestra cetonuria. (1)

Existe una variedad de preparaciones de insulina que están disponibles actualmente, pero la terapia debe ser individualizada dependiendo de las necesidades específicas de cada paciente. (1)

### 1.3.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El tratamiento farmacológico está indicado en todo paciente con DM2 que no haya logrado alcanzar las metas de control metabólico adecuado a pesar de modificaciones correctas en cambios de estilo de vida. El tratamiento farmacológico es complementario y no suplementario a las medidas no farmacológicas y está dirigido a corregir las causas fisiopatológicas de la enfermedad, es decir la insulinoresistencia y la deficiencia de secreción de insulina. (7)

#### **1.3.3.1. Criterios para la Selección de los Fármacos**

Previa la prescripción de un fármaco a un paciente con DM2, es aconsejable tomar en cuenta los siguientes criterios de selección:

1. Características del Fármaco: Mecanismo de acción, efectividad, potencia, efectos secundarios, contraindicaciones y usos.

2. Características Clínicas del Paciente: Índice de masa corporal, grado de descompensación, presencia de enfermedades asociadas y de factores que puedan contraindicar el uso de algún fármaco en particular.
3. Resultado de Experiencias Clínicas Controladas: Que demuestren el beneficio clínico de un determinado tratamiento, en términos de reducción de eventos micro y/o macro vasculares. (1)

#### 1.3.4. ANTIDIABÉTICOS ORALES

Según las características del fármaco para el tratamiento de la diabetes existen seis grupos de fármacos orales.

##### **1.3.4.1. Sulfonilureas**

Su mecanismo de acción es complejo y se basa principalmente en el estímulo de la secreción pancreática de insulina, por lo que sólo son eficaces cuando hay secreción endógena de esta hormona. Se recomienda iniciar con dosis bajas, que serán aumentadas paulatinamente según la respuesta observada. (1)

Están principalmente indicados en pacientes diabéticos no obesos, la reacción adversa más frecuente de las sulfonilureas es producir hipoglucemia, que en ocasiones requiere asistencia médica por coma o convulsiones especialmente en personas mayores a 65 años. (1)

##### **1.3.4.2. Metiglitinidas**

Son fármacos que actúan por estimulación directa de la liberación de insulina principalmente en la primera fase de secreción, por lo que su indicación principal es el control de las hiperglucemias postprandiales. Las reacciones adversas son Hipoglucemias no severas, cefalea, problemas gastrointestinales (diarrea). (1)

#### **1.3.4.3. Biguanidas**

Su primordial mecanismo de acción es inhibir la producción hepática de glucosa, disminuir la glicemia basal, no producen hipoglucemia. La principal indicación es su uso en pacientes con sobrepeso y obesos. (1)

La metformina es la biguanida más disponible en el mundo, típicamente la monoterapia con esta biguanida no se acompaña de hipoglucemia y ha sido usado con seguridad en pacientes con prediabetes, el mayor efecto no glicémico es estabilizar el peso o una leve disminución de peso en relación a otros hipoglicemiantes orales. (1)

Se ha demostrado efectos benéficos de la acción de la metformina sobre enfermedades CV, es generalmente bien tolerado, con los efectos colaterales gastrointestinales más comunes. (1)

#### **1.3.4.4. Inhibidores de la Alfa Glucosamida**

Su principal mecanismo de acción es retardar la absorción intestinal de glucosa. Las reacciones adversas son fundamentalmente gastrointestinales como dispepsia, flatulencia y diarrea. (1)

#### **1.3.4.5. Tiazolidinedionas (Glitazonas)**

Su valioso modo de acción es influir directamente en los mecanismos intracelulares dando insulinosensibilidad al tejido adiposo, hepático y músculo estriado, potencia la transcripción de los genes que son activados por la insulina, reduciendo el flujo de glucogenólisis, disminuyendo la lipólisis y liberando ácidos grasos no esterificados por lo que el hígado es el principal órgano blanco. Sus reacciones adversas son aumento de peso, anemia por hemodilución y edema. (1)

#### **1.3.4.6. Potenciadores de Incretinas**

Actúan aumentando los niveles circulantes de incretinas para reducir la glucosa sanguínea, es una estrategia para el tratamiento de la DM2. (1)

Las incretinas son hormonas glucorreguladoras producidas en el intestino. Desempeñan un papel importante para modular las respuestas de las células de los islotes pancreáticos a la ingestión de alimentos. Las incretinas potencian la secreción de insulina en las células beta del páncreas en respuesta a los niveles elevados de glucosa sanguínea que se presentan después de la ingestión de alimentos. Además de esta función una de las incretinas clave también inhibe la liberación de glucagón en las células alfa del páncreas en condiciones de hiperglucemia. (1)

#### **1.3.5. METFORMINA CLORHIDRATO**

La metformina, o el preparado comercial clorhidrato de metformina, es un medicamento antidiabético de aplicación oral del tipo biguanido. Se lo utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2, también conocida como diabetes no insulino dependiente, particularmente en pacientes con sobrepeso, así como en niños y personas que presentan una función renal normal. Se indica por sí sola como adyuvante del ejercicio físico y la dieta en pacientes cuya hiperglicemia no puede ser controlada solo con modificaciones en la dieta. (32)

##### **1.3.5.1. Mecanismo de Acción**

Aunque el mecanismo de acción del metformina no está completamente determinado, se cree que su principal efecto en la diabetes de tipo 2 es la disminución de la gluconeogénesis hepática. Además, la metformina mejora la utilización de la glucosa en músculo esquelético y en tejido adiposo aumentando el transporte de la glucosa en la membrana celular. Esto puede ser debido a una mejor fijación de la insulina a sus receptores. La disminución de la absorción intestinal de la glucosa sólo ha sido observada en animales. (32)

A diferencia de las sulfonilureas, la metformina prácticamente no ocasiona hipoglucemias ya que no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina. Esta propiedad de no aumentar los niveles de insulina es importante en el tratamiento de los diabéticos obesos con diabetes no insulino-dependiente. (22)

La metformina origina una disminución del 10-20% en la oxidación de los ácidos grasos y un ligero aumento en la oxidación de la glucosa. A diferencia de la fenformina (la primera biguanina introducida en la clínica) la metformina no inhibe la oxidación mitocondrial de lactato a menos que las concentraciones plasmáticas sean excesivas (por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal) y/o exista hipoxia. (22)

Desde el punto de vista clínico, la metformina reduce la hiperglucemia en ayunas y postprandial. La disminución de la glucosa en ayunas es del 25-30%. No ocasiona un aumento de peso y, de hecho, puede causar una modesta pérdida de peso debido a un efecto anoréxico inducido por el fármaco. (22)

La metformina también reduce las LDLs plasmáticas reduciendo ligeramente los triglicéridos y el colesterol. Los pacientes tratados con metformina muestran una mejora significativa de la HbA1c y una mejora del perfil lipoprotéico, en especial si éste se encontraba inicialmente. (35)

#### **1.3.5.2. Farmacocinética**

La metformina se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 50-60%. Después de una dosis oral de metformina (de liberación retardada) las concentraciones máximas se consiguen a las 7 horas y los niveles plasmáticos son un 20% más bajos que los obtenidos después de la misma dosis de un fármaco no retardado. La absorción del fármaco es idéntica si se administra 2000 mg en una sola dosis de liberación retardada que si se administra la misma dosis en dos comprimidos normales. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de los comprimidos convencionales de metformina. Pese a ello, se recomienda que el fármaco se ingiera con las comidas. Por el contrario, los

alimentos aumentan la extensión de la absorción de metformina en comprimidos de liberación retardada en un 50% aunque no se modifican el Tmax y la Cmax. (22)

La metformina se distribuye rápidamente en los tejidos y fluidos periféricos y más lentamente en los eritrocitos. Las mayores concentraciones del fármaco se encuentran en los riñones, hígado y glándulas salivares. La metformina no es metabolizada en el hígado ni se une a las proteínas plasmáticas o hepáticas. (22)

La metformina se elimina por los riñones, en su mayor parte sin metabolizar, mediante un proceso tubular. Los fármacos catiónicos pueden, por tanto, alterar su secreción tubular. Un 10% de la dosis es excretada en las heces mientras que el 90% lo hace por vía renal en las 24 horas siguientes a la administración. La semi-vida de eliminación es de unas 17.6 horas. (4)

La metformina se puede acumular en pacientes con Cloruro de Cromo (CrCl)<60mL/min, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Puede también producirse acumulación de metformina en los ancianos, debido a una reducción de la función renal. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática, aunque en teoría esta condición puede aumentar también el riesgo de acidosis láctica. (32)

### **1.3.5.3. Dosis y Método de Administración**

La dosis máxima diaria recomendada de metformina en pacientes adultos es de 3000 mg y 2000 mg en pacientes pediátricos (10–16 años de edad). Metformina no es recomendada para pacientes menores de 10 años de edad. Sin embargo, se recomienda empezar con una dosis más baja y se aconseja una dosificación gradualmente creciente para reducir al mínimo síntomas gastrointestinales. (36)

**Adultos:** La dosis de inicio de metformina es 500 mg dos veces al día o de 850 mg una vez al día administrado con las comidas. El aumento de dosis debe ser hecho en



incrementos de 500 mg semanales o de 850 mg cada 2 semanas, hasta alcanzar los 2000 mg diarios, dados en dosis divididas. (36)

Los pacientes también pueden ser tratados con 500 mg dos veces al día a 850 mg dos veces al día luego de 2 semanas. Para aquellos pacientes que requieren controles adicionales de glicemia, metformina puede ser dada hasta una dosis diaria máxima de 3000 mg. Dosis sobre 2000 mg pueden ser mejor toleradas administrados en dosis divididas tres veces al día con las comidas. (36)

**Monoterapia y combinación con otros agentes orales antidiabéticos:** La dosis inicial usual es un comprimido 2 a 3 veces al día dado durante o después de las comidas. Luego de 10 a 15 días la dosis debe ser ajustada en función de los resultados de la medición de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis ayuda a aumentar la tolerabilidad gástrica. La dosis máxima recomendada de metformina es 3 g diarios. (36)

**Ancianos:** Debido al potencial de disminución de la función renal en personas ancianas, la dosis de metformina debe ser ajustada en base a su función renal. Es necesario hacer evaluación de la función renal en forma periódica. (36)

**Embarazo:** No se recomienda usar Metformina durante el embarazo. (36)

#### **1.4. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**

Muchos procedimientos científicos y técnicos tienen como factor común la experimentación de sus procesos con animales. Ratas, monos, conejos, perros, gatos, ratones, cobayas, entre otros, son usados en la investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza; denominándolos como reactivos biológicos. (29)

Los animales de laboratorio son biomodelos experimentales que tienen la cualidad necesaria para dar respuesta al cuestionamiento de cómo estudiar las enfermedades que afectan al hombre, a la especie que está estudiando, y a las demás especies productivas y

domésticas, y las ratas y ratones están entre los que responden más uniformemente a esos requerimientos, son de fácil manejo y poseen las características zootécnicas adecuadas. (47)

#### 1.4.1. RATAS DE LABORATORIO

Las ratas de laboratorio pertenecen a la especie *Rattus norvegicus* a la variedad Wistar. Esta variedad fue desarrollada en el Instituto Wistar en 1906 para su uso en la investigación biológica y médica, y es la primera cepa de ratas desarrolladas para servir como un organismo modelo en un momento en que los laboratorios utilizaban principalmente *Mus musculus*, o el ratón común de las casas. (47)

La rata Wistar es actualmente una de las cepas de ratas más populares utilizadas para la investigación de laboratorio, con una buena tasa de crecimiento, con una vida media larga que la hace especialmente útil en estudios de supervivencia dócil y fácil de manipular. Se caracteriza por su cabeza ancha, orejas largas, y con una longitud de la cola que es siempre inferior a la longitud de su cuerpo. (47)

#### 1.4.2. MANIPULACIÓN DE LAS RATAS

Existen diferentes formas de sujetar a la rata, estas son:

- 1) Tomar al animal por la cola, teniendo cuidado que no escale su propia cola y lo muerda. Apoyar la palma de la mano sobre el lomo del animal, colocar los dedos índice y medio a ambos lados de la mandíbula, de forma que la cabeza de la rata quede entre dichos dedos impidiendo su movimiento. Con la otra mano tome la parte posterior del cuerpo. Así puede levantarla sujetándola firmemente.
- 2) Tomar la rata apoyando la mano alrededor del tórax, quedando una de las patas entre sus dedos índice y medio y la otra sobre su dedo pulgar (con el dedo índice realice una presión leve sobre la mandíbula de la rata, para prevenir mordeduras). Con la otra mano, tome la parte posterior del cuerpo y levántela, sujetándola firmemente.

- 3) Tomar el animal por la piel del cuello con los dedos pulgar e índice por detrás de las orejas y con los otros dedos de su mano sujetar la piel de todo el lomo de la rata. Levántela, sujetando firmemente. (34)

### 1.4.3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

#### 1.4.3.1. Vía Oral

Por esta vía se administran soluciones y suspensiones por medio de una sonda de pequeño calibre (una sonda adecuada debe tener un diámetro de 15 a 16 G y de 10 a 12 cm de largo) que permite la introducción del fármaco a la cámara gástrica por el hocico del animal; se debe sumergir la sonda en agua para verificar que la sonda esté en el estómago y no en pulmones, esto es, si la sonda burbujea en agua indica que se encuentra en los pulmones. El animal se sujeta firmemente por la piel del cuello y espalda asegurándose que la cabeza y el cuello queden extendidos formando una línea con la espalda. Se introduce la sonda por el espacio interdental y rotándola lentamente se llega al esófago y al estómago si es necesario. Esta técnica se aplica en ratas, ratones y conejos. (34)(49)

También se puede usar la técnica de la cánula, la misma que consiste en colocar una jeringuilla en el extremo de una cánula, dicha jeringuilla debe contener la sustancia a ensayar. Se debe colocar vaselina alrededor de la cánula como lubricante de acceso al hocico del animal y para evitar lastimar el tracto digestivo. La manipulación debe ser por el dorso del animal en posición recta para que facilite el ingreso de la cánula y de esta manera evitar el contacto a la vía respiratoria. Este método es más ampliamente usado para la administración de una dosis o dosis repetidas de hasta 10 mL, la diferencia al método de la sonda gástrica es que éste no permite administraciones continuas. (5)

#### 1.4.3.2. Vía Intravenosa

Para esta vía de administración se utilizan las venas laterales de la cola, previamente dilatadas con calor, manteniendo a la rata en un cepo. En los animales jóvenes son más

fáciles de visualizar que en los adultos. Se utilizan agujas de calibre <23G, el volumen máximo es de 0.5 mL y debe realizarse lentamente. (34)

#### **1.4.3.3. Vía Intraperitoneal**

Tomando en cuenta la rápida absorción por esta vía y el fácil acceso a la misma, es una de las vías más utilizadas en el laboratorio. Se toma al animal por el dorso, se vuelve hacia arriba presentando la región abdominal, se sujeta firmemente de las patas posteriores y se inyecta en la parte alta del cuadrante inferior izquierdo del área abdominal, insertando la aguja con una inclinación de 10 grados con respecto al plano corporal. La aguja es de 27 x 6 mm, el volumen de administración está entre 5 a 10 mL. (34)(49)

#### **1.4.3.4. Vía Intramuscular**

En esta vía se presenta el dorso del animal y el fármaco se deposita con una aguja de 27 x 13 mm en la parte posterior de los cuartos traseros. El lugar de elección son los cuádriceps y el tríceps. La inoculación debe realizarse en pequeños volúmenes, 0.3 mL. (34)(49)

#### **1.4.3.5. Vía Subcutánea**

El fármaco es depositado por debajo de la piel del dorso con una aguja de 27 x 6 mm, levantando la piel con una mano e introduciendo la aguja con la otra. El volumen administrado por esta vía va entre 5-10 mL. (34)(49)

#### **1.4.3.6. Vía Intradérmica**

Es aconsejable utilizar una zona de piel en la que el tejido dérmico sea denso, por ejemplo en flancos, dorso. Se recomienda depilar la zona, utilizar agujas de 26 G y el volumen a administrar es de 100 µL. (34)

#### 1.4.4. TÉCNICAS PARA LA EXTRACCIÓN DE SANGRE EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Independientemente de la técnica a utilizar se debe procurar que:

- a. Debe causar el mínimo desconfort y estrés al animal.
- b. Técnica simple y fácilmente aplicable. (30)

Está demostrado que el dolor y estrés alteran las respuestas corporales a los estímulos farmacológicos y quirúrgicos, además de las consideraciones éticas. Por ello, los esfuerzos encaminados a reducir al mínimo el dolor y estrés deben ser considerados elementos de buena práctica científica. (30)

Las técnicas de recogida de muestras sanguíneas dependerán en general de:

- ✓ La especie.
- ✓ Volumen necesario
- ✓ Determinaciones a realizar. (9)

**1.-** Si se precisa analizar el plasma o los elementos celulares:

- a. Evitar coagulación de la muestra (Usar EDTA).
- b. Evitar la hemólisis de la muestra (sin excesiva aspiración y lentamente luego agitar con suavidad para que se mezcle con el anticoagulante). (44)

**2.-** Si se pretende que el animal sobreviva a la extracción:

- a. No más del 10% de la volemia total.
- b. Extracción de 5-10% de la volemia a intervalos de dos o tres semanas. (44)

**3.-** Elegir la técnica de extracción:

- a. El estrés y la anestesia pueden alterar significativamente algunos parámetros hematológicos y bioquímicos. El estrés causado por la manipulación e inmovilización suele ocasionar una elevación del hematocrito y alteraciones en el recuento de células blancas, así como variaciones en las cifras de glucemia y ciertas hormonas. Para evitar el estrés de punciones repetidas se puede dejar una vía heparinizada en un lugar no accesible para el animal. (44)

#### 1.4.5. VÍAS DE EXTRACCIÓN DE SANGRE EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

##### **1.4.5.1. Seno Orbital**

Esta técnica aunque es muy usada no está recomendada y requiere una particular justificación dado lo agresivo de la misma. Implica pinchar el seno orbital del globo del ojo. En manos expertas puede ser un método útil para obtener volúmenes mayores de los que se pueden obtener de la vena de la cola. Es una técnica que puede tener severas consecuencias para el animal por lo que no se recomienda el uso del sangrado del seno orbital con recuperación del animal más que en circunstancias excepcionales cuando no haya ningún otro método disponible. Esta técnica no es aceptable más que como procedimiento terminal bajo anestesia. (49)

##### **1.4.5.2. Venas y Arterias Caudales**

La vena de la cola es la más usada, la vena debe localizarse claramente y la punción debe ser llevada a cabo decididamente mejor que con vacilaciones. Se debe desinfectar la zona antes de la punción. (30)

Puede que se necesite alguna presión próxima al lugar de oclusión del retorno venoso con el fin de obtener suficiente volumen de sangre. La gota de sangre formada puede retirarse con un tubo capilar o con una micropipeta con punta de plástico. Después de haber sacado la sangre, se debe mantener una presión suave pero firme sobre el lugar durante unos 30 segundos, lo que detendrá rápidamente cualquier sangrado. (30)

Los métodos que impliquen el cortar la cola repetidamente deben evitarse, ya que actualmente es posible obtener cánulas y agujas del tamaño correcto para prácticamente todas las especies. Para obtener muestras de sangre de la vena de la cola se utiliza el mismo método que para la administración intravenosa mencionada anteriormente. (49)

En el caso particular de la extracción de sangre de la cola, el realizar cortes en la misma es una práctica inaceptable como método de muestreo. Los cortes repetidos de la cola pueden llevar a producir granulomas, lo que da lugar a la formación de una gran masa de tejido en la extremidad de la cola como también puede eliminar la capacidad natural del animal para controlar su temperatura corporal y equilibrio. (34)

Se puede usar los vasos sanguíneos para la toma de pequeñas muestras de sangre, para lo cual se usa la cola ya que ésta no posee pelo y resulta fácil la sujeción y punción debido a que los vasos sanguíneos recorren toda la longitud de la cola. (49)

#### **1.4.5.3. Vía Intracardiaca**

Mediante esta técnica se pueden obtener grandes volúmenes de sangre el animal debe estar anestesiado y se recomienda utilizar esta técnica únicamente como procedimiento terminal. (49)

Se coloca el ratón bien apoyado sobre el dorso, se ubica la apófisis xifoides y se inserta la aguja perpendicular a la columna vertebral. Con una leve presión digital se localiza el ventrículo; al punzar el corazón se siente el choque cardíaco. El volumen extraído de sangre dependerá del peso del ratón. Las medidas de las agujas son de 20 a 25 G. (49)

## **CAPÍTULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN**

La presente investigación se llevó a cabo en:

- Laboratorio de Farmacia de la Escuela de Bioquímica y Farmacia, Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.
- Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

#### **2.2. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS**

##### **2.2.1. MATERIAL VEGETAL**

Fruto del árbol de Noni (*Morinda citrifolia*) cultivado y recolectado en el cantón Cascales de la Provincia de Sucumbíos.

##### **2.2.2. MATERIAL BIOLÓGICO**

Ratas (*Rattus norvegicus*) pertenecientes al Bioterio de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

##### **2.2.3. MATERIALES**

- Tubos de ensayo



- Pinza para Tubos
- Gradilla para tubos
- Balón de destilación
- Soporte universal
- Pinzas universales
- Mangueras
- Reverbero
- Pipetas volumétricas de 1 mL, 5 mL, 10 mL y 15 mL
- Pera de Succión
- Trípode
- Embudo
- Papel Filtro
- Pizeta
- Embudos de Separación de 100 mL
- Cámara Cromatográfica
- Aspersor (atomizador)
- Picnómetro
- Caja de polipropileno pequeña para el atrapamiento de la cola de la Rata
- Espátula
- Mortero con Pistilo
- Balones de aforo de 10 mL y 25 mL.
- Jeringuillas de 5 y 10 mL.
- Cánula para Administración Oral
- Vaselina Pura
- Agujas de 23 G x 1 1/4''
- Algodón
- Guantes de manejo
- Mascarilla
- Mandil
- Toca

- Calculadora
- Cuaderno de Apuntes
- Cámara fotográfica
- Esferos, lápices y borrador
- Testigo (Envase para Cortopunzantes)
- Aserrín
- Jaulas para Ratas
- Bebederos

#### 2.2.4. EQUIPOS

- Balanza Analítica Adam
- Rotavapor Bochi 461
- Bomba de vacío Medi-Pump
- Bomba de vacío Gast
- pHmetro Jenway
- Equipo de Destilación
- Refractómetro Pzo-Warsawa RL
- Refrigeradora Kelvinator
- Medidor de Glucemia ACCU-CHEK Active de Roche
- Computadora Acer Aspire One

#### 2.2.5. REACTIVOS

- Alcohol Potable
- Agua Destilada
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner
- Reactivo de Lieberman – Buchard
- Reactivo de Börntrager

- Reactivo de Baljet
- Reactivo de Sudan III
- Solución de Carbonato de Sodio
- Solución de Cloruro Férrico al 5%
- Solución de Ninhidrina al 5%
- Ácido Clorhídrico concentrado
- Granallas de Magnesio
- Alcohol Amílico
- Solución de Fehling A y B
- Placa de Sílica Gel
- Acetato de Etilo
- Ácido Fórmico
- Ácido Acético Glacial
- Solución de Sulfato de Cerio
- Glucosa
- Alcohol Antiséptico
- Tiras Reactivas para Accu-Chek Active de Roche
- Metformina clorhidrato

## **2.3. MÉTODOS**

### **2.3.1. FASE EXPERIMENTAL**

#### **2.3.1.1. Elaboración del Zumo del Fruto de Noni (*Morinda citrifolia*)**

El zumo del fruto de Noni se preparó a partir de la selección de frutos de similar longitud, diámetro y estado de madurez, se prefirió el fruto pre-maduro. Se lavó y licuó para triturar la cáscara y las semillas y se coló mediante un fino cedazo. El producto se pasteurizó y embotelló en un frasco ámbar y se conservó en refrigeración.

### **2.3.1.2. Tamizaje Fitoquímico del Zumo del Fruto de Noni**

Se aplicó técnicas de tamizaje para determinar mediante reacciones de precipitación, colorimétricas o de otro cambio físico-químico que muestren la presencia de grupos funcionales característicos de metabolitos secundarios.

**2.3.1.2.1. Ensayo de Dragendorff:** Permite reconocer la presencia de alcaloides, si la alícuota de la muestra está disuelta en un solvente orgánico, éste debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1% en agua. Si la muestra es acuosa, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó suavemente y se dejó enfriar hasta acidez. Con la solución acuosa ácida se realizó el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo de Dragendorff, y valorando de acuerdo a: opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado (+++). (19)

**2.3.1.2.2. Ensayo de Mayer:** Se procedió de la forma descrita anteriormente, hasta obtener la solución ácida. Se añadió una pizca de cloruro de sodio en polvo, se agitó y filtró. Al filtrado se agregó de 2 a 3 gotas de la solución reactiva de Mayer. Se reporta así: si se observa opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado coposo (+++). (17)

**2.3.1.2.3. Ensayo de Wagner:** Se partió al igual que en los casos anteriores de la solución ácida, añadiendo 2 ó 3 gotas del reactivo de Wagner y se clasificó los resultados de la misma forma a los ensayos anteriores. (17)

**2.3.1.2.4. Ensayo de Lieberman-Burchard:** Permite reconocer en una muestra la presencia de triterpenos y/o esteroides, ambos tipos de productos deben poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6. (17)

Si la alícuota de la muestra no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adicionó 1 mL de anhídrido acético y se mezcló bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejó resbalar 2 a 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Se valoró de acuerdo al rápido cambio de coloración:

- 1) Rosado-azul muy rápido.
- 2) Verde intenso-visible aunque rápido.
- 3) Verde oscuro-negro-final de la reacción. (17)

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos. (17)

La reacción de Lieberman-Burchard se emplea también para diferenciar las estructuras esteroidales de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes. (17)

**2.3.1.2.5. Ensayo de Borntrager:** Permite reconocer la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota de la muestra no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adicionó 1 mL de hidróxido de sodio al 5% en agua. Se agitó mezclando las fases y se dejó en reposo hasta su ulterior separación. Se reporta de acuerdo a: Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++). (19)

**2.3.1.2.6. Ensayo de Baljet:** Útil para detectar la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo. (19)

Si la alícuota de la muestra no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1 mL). En estas condiciones se adicionó 1 mL del reactivo de Baljet. El ensayo se consideró como ensayo positivo a la aparición de coloración o precipitado rojo (++) y (+++) respectivamente. (19)

El reactivo de Baljet se preparó de la siguiente forma:

**Solución 1:** Hidróxido de sodio al 10% en agua.

**Solución 2:** Ácido pícrico al 1% en etanol.

**2.3.1.2.7. Ensayo de Sudan III:** Permite reconocer la presencia de compuestos grasos, para ello, a la alícuota de la fracción en el solvente de extracción, se le añadió 1 mL de una solución diluida en agua del colorante Sudan III y se calentó en baño de agua hasta evaporación del solvente. (17)

La presencia de compuestos grasos se considera positiva si aparecen gotas o una película coloreada de rojo en el seno del líquido o en las paredes del tubo de ensayos respectivamente. (17)

**2.3.1.2.8. Ensayo de Catequinas:** Se tomó de la solución alcohólica obtenida una gota, con la ayuda de un capilar y se aplicó la solución sobre papel filtro. Sobre la mancha se aplicó solución de carbonato de sodio. La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica un ensayo positivo. (17)

**2.3.1.2.9. Ensayo de Resinas:** Para detectar este tipo de compuestos se adicionó a 2 mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada. La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo. (17)

**2.3.1.2.10. Ensayo de la Espuma:** Permite reconocer en una muestra la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroidal como triterpénica. De modo que si la alícuota se encuentra en alcohol, se debe diluir la muestra con 5 veces su volumen en agua y agitar la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos. El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos. (19)

**2.3.1.2.11. Ensayo del Cloruro Férrico:** Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionó 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución

salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9% en agua). Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos. A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

- Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
- Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos. (17)

**2.3.1.2.12. Ensayo de la Ninhidrina:** Permite reconocer en una muestra la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general. Se toma una alícuota del extracto en alcohol, o el residuo de la concentración en baño de agua, si el extracto se encuentra en otro solvente orgánico, se mezcla con 2 mL de solución al 2% de ninhidrina en agua. La mezcla se calienta 5-10 minutos en baño de agua. Este ensayo se considera positivo cuando se desarrolla un color azul violáceo. (17)

**2.3.1.2.13. Ensayo de Shinoda:** Permite reconocer la presencia de flavonoides en una muestra. La alícuota de la muestra alcohólica (extracto alcohólico) se diluyó con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico. Después de la reacción se esperó 5 minutos para añadir 1 mL de alcohol amílico, se mezclaron las fases y se dejaron reposar hasta que su separación. (17)(19)

Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se procede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado. (17)(19)

El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intensos en todos los casos. (17)(19)

**2.3.1.2.13.1. TLC de Flavonoides:** Para el análisis de flavonoides en Cromatografía Placa Fina (TLC) se procedió a obtener un extracto alcohólico del Noni, a partir de éste se obtuvo sub extractos butanólico y clorofórmico, los mismos que se concentraron y fueron aplicados junto a una muestra de zumo puro en una placa de Sílica Gel 60 F<sub>254</sub> de

10 x 2,5 cm y en una placa de óxido de aluminio de igual dimensiones previamente activadas.

Se aplicó 10 µL de cada muestra (zumo de Noni, subextracto butanólico y subextracto etanólico), aplicando durante 4 veces para concentrar la muestra.

A continuación se colocó la placa en la cámara cromatográfica previamente ambientada en el sistema de solventes: acetato de etilo: ácido fórmico: ácido acético glacial: agua (100:11:11:26, v/v). Se dejó correr hasta que el frente del solvente alcanzó 7 cm, se dejó secar y se reveló la placa con solución de Sulfato de Cerio. Se calentó la placa en el reverbero para facilitar la identificación de las manchas obtenidas y se calcularon los Rf de cada mancha. (11)

**2.3.1.2.14. Ensayo de Antocianidinas:** Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de estas estructuras de secuencia C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> del grupo de los flavonoides. Se calentó 2 mL del extracto etanólico durante 10 minutos con 1 mL de HCl concentrado. Se dejó enfriar y se adicionó 1 mL de agua y 2 mL de alcohol amílico. Se agitó y se dejó separar las dos fases. La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica, es indicativa de un ensayo positivo. (17)(19)

**2.3.1.2.15. Ensayo de Fehling:** Permite reconocer en un extracto la presencia de azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 mL de agua. A este residuo se adicionó 2 mL del reactivo y se calentó en baño de agua durante 5 a 10 minutos la mezcla. El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo. (17)(19)

El reactivo se preparó de la siguiente forma:

- **Solución A:** Se pesaron 35 g de sulfato cúprico penta hidratado cristalizado y se disolvió con agua hasta un volumen total de 1000 mL.



- **Solución B:** Se pesaron 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disolvieron con agua hasta un volumen total de 1000 mL. (17)

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar. (17)

### **2.3.1.3. Análisis Físico – Químico del Zumo de Noni**

El empleo de métodos físico-químicos de análisis, permite establecer la calidad de los extractos obtenidos a partir de drogas crudas, así como controlar su estabilidad. (8)(17)

#### **2.3.1.3.1. Determinación de los Requisitos Organolépticos**

**2.3.1.3.1.1. Determinación de Olor:** Se tomó una tira de papel secante de aproximadamente 1 cm de ancho por 10 cm de largo y se introdujo un extremo en la muestra de ensayo. Se sintió el olor y se determinó si corresponde con la característica del producto. (4)(8)

**2.3.1.3.1.2. Determinación del Color:** Se tomó un tubo de ensayo bien limpio y seco y se llenó hasta las tres cuartas partes con la muestra de ensayo y se observó el color, la transparencia, la presencia de partículas y la separación en capas. (4)(8)

**2.3.1.3.1.3. Determinación de la Densidad Relativa:** Se entiende por densidad relativa a la relación entre la masa de un volumen de la sustancia a ensayar a 25 °C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Este término equivale a peso específico. (4)(8)

Primeramente se pesó el picnómetro vacío y seco a 2 °C y se llenó con la porción de ensayo, se mantuvo a la temperatura de 25 °C ( $\pm 1$  °C) durante 15 min., y se ajustó el líquido al nivel empleado. (4)(8)

Seguidamente se pesó cuidadosamente el picnómetro con la porción de ensayo y se repitió la operación con el agua destilada a 25 °C, después de limpiar y secar el picnómetro. (4)(8)

Expresión de los resultados:

La densidad relativa a 25°C se calcula por la siguiente fórmula:

$$D_{25} = \frac{M_1 - M}{M_2 - M}$$

Donde:

M<sub>1</sub>: peso del picnómetro con la muestra (g)

M<sub>2</sub>: peso del picnómetro con el agua (g)

M: peso el picnómetro vacío (g).

Los resultados se aproximan hasta la tercera cifra. (4)(8)

**2.3.1.3.1.4. Determinación del Índice de Refracción:** El índice de refracción es una constante característica de cada sustancia, la cual representa la relación entre el seno del ángulo de incidencia de la luz y el seno del ángulo de refracción cuando la luz pasa oblicuamente a través del medio. (4)(8)

Se colocó sobre el prisma de medición una gota de agua destilada, se ajustó el equipo seleccionando la zona del espectro visible que aparece en la línea límite del campo visual, moviendo el compensador cromático y colocando la intersección del retículo sobre la línea límite de los campos claro y oscuro. (4)(8)

Después de haber realizado el ajuste del refractómetro, se colocó una gota de la muestra de ensayo sobre el prisma de medición, se cerró el termoprisma y se enfocó la luz por

medio del espejo, de modo tal que la misma incida sobre la apertura de entrada del prisma de medición y se procedió de la misma forma que con el agua. (4)(8)

**2.3.1.3.1.5. Determinación del pH:** La acidez o la alcalinidad de las soluciones acuosas se caracterizan por el valor del índice de hidrógeno, pH. El pH es por tanto un índice numérico que se utiliza para expresar la mayor o menor acidez de una solución en función de los iones hidrógeno. (4)(8)

Para la medición del pH del zumo de Noni se usó el pHmetro Hanna, cuyo electrodo ofrece lecturas exactas en forma digital.

#### **2.3.1.4. Inducción de Hiper glucemia en Ratas**

##### **2.3.1.4.1. Animales de Experimentación**

Se empleó un lote de 15 ratas (13 machos y 4 hembras) agrupadas en tres lotes de 3 para la dosis de 20%, 40% y 60% y en lotes de 2 para controles (2 machos como blanco, 2 hembras para control positivo con metformina y 2 hembras para control negativo). Los animales tenían de 5 a 6 semanas de edad, acondicionados en cajas plásticas de polipropileno y mantenidos en condiciones ambientales controladas (temperatura  $20,6 \pm 1,8$  °C, humedad relativa  $59,8 \pm 5,2$  % y fotoperíodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad), cumpliendo previamente un período de readaptación de 3 días. Se alimentaron con la fórmula peletizada y agua *ad libitum*. La identificación de los animales se realizó mediante marcas con marcador permanente en la cola de cada animal. (14)(16)

##### **2.3.1.4.2. Administración de Solución de Glucosa**

Se administró a las ratas una solución de Glucosa *ad libitum* en agua en una concentración del 35% durante 20 días, siendo la mayor solución permisible de disolución en este solvente y de consistencia aceptable para su ingesta. (14)(16)

Se usó el método *ad libitum* para evitar el estrés del animal al administrar mediante sonda gástrica o cánula que pueden llegar a lastimar el tracto digestivo, como también para reducir la exposición al éter usado como anestésico.

#### **2.3.1.4.3. Valores Normales de Glucosa**

Suero o plasma de ratas (ayunas): 60-90 mg/dL. (Según Charles River, 1984)

#### **2.3.1.4.4. Obtención de Sangre de la Cola de la Rata**

Se empleó una jaula pequeña de polipropileno con un agujero que permitió el aislamiento de la cola de la rata. Se sujetó firmemente la cola para su desinfección y se pinchó el extremo de la misma presionando hasta que se forme una gota que se pudo colocar en la tira reactiva.

Se usó la técnica de punción de los vasos de la cola para evitar la vía del seno retro orbital que produce mucho estrés al animal, muchas veces acarrea varios pinchazos hasta obtener la cantidad de sangre deseada y en ocasiones produce pérdidas oculares y el consecuente sacrificio del animal. De igual forma mediante esta técnica se evitó la exposición al anestésico tanto del material biológico como de su manipulador.

#### **2.3.1.4.5. Determinación de Glucosa en Sangre**

Se evaluaron los niveles de glucosa al iniciar el período de adaptación de los animales y antes y después de cada tratamiento administrado. La muestra sanguínea fue extraída de cada una de las ratas del extremo de la cola en ayuno y puesta en las tiras reactivas para su análisis con el glucómetro Accu-Chek active de Roche.

#### **2.3.1.5. Administración del Tratamiento**

Se administró vía oral 5 mL de zumo del Fruto de Noni al Grupo A, B y C en las concentraciones de 20%, 40% y 60% respectivamente a cada lote durante 6 días. Los

primeros tres días se administraron las dosis dos veces al día (en la mañana en ayunas y después de 6 horas), los otros tres días la administración se realizó cada 24 horas. (14)(16)(49)

Al grupo control positivo se le administró Metformina clorhidrato en la concentración de 20mg/Kg/mL cada 24 horas según especifica la posología del fármaco. Se suspendió su administración a las 48 horas pero se retomó a las 72 horas debido a la notoriedad de la ausencia del efecto farmacológico. (16)

Al grupo blanco y al grupo control negativo no se les administró ningún tratamiento y se los mantuvo en condiciones normales de agua y comida. Al grupo control negativo se le suspendió la administración de soluciones de glucosa al 35% durante el período de tratamiento. (16)

#### **2.3.1.6. Toxicidad Aguda (Dosis Repetida)**

Se usó este estudio para hacer una validación estimada y experimental de las propiedades toxicológicas del zumo de Noni (*Morinda citrifolia*), aportando información acerca de los riesgos para la salud, resultantes de una exposición de dosis repetidas vía oral. Este ensayo se realizó de acuerdo a las técnicas recomendadas por Adamaris Segovia. (16)

##### **2.3.1.6.1. Grupo de Estudio**

Se empleó un lote de 8 ratas machos agrupados en dos lotes de 3 y dos usados como blanco. Los animales tenían de 5 a 6 semanas de edad y fueron acondicionados en cajas plásticas de polipropileno y mantenidos en condiciones ambientales controladas (temperatura  $20,6 \pm 1,8$  °C, humedad relativa  $59,8 \pm 5,2$  % y fotoperíodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad), cumpliendo previamente un período de readaptación de 3 días. Se alimentaron con fórmula peletizada y agua *ad libitum*. La identificación de los animales se realizó mediante marcas con marcador permanente en la cola de cada animal. (14)(16)

#### **2.3.1.6.2. Administración del Zumo del Fruto de Noni**

Se administró por vía oral 6 mL de la dosis máxima (100%) del zumo de Noni (*Morinda citrifolia*) durante 3 días cada 24 horas. Tras la administración los animales fueron privados de alimentos y agua por un período de 4 horas. (16)

#### **2.3.1.6.3. Período de Observación**

El período de observación fue de 14 días, en los tres primeros días de administración del zumo de Noni se realizó una observación cuidadosa de cada animal a los 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después de la administración del zumo. Transcurridos estos tres días la observación se realizó periódicamente cada 24 horas hasta completar los 14 días. Se registraron los signos clínicos, así como el peso individual de los animales en los días 1, 2, 3 y 14 del ensayo. (16)

#### **2.3.1.6.4. Signos de Toxicidad**

Las observaciones incluyeron con especial atención a los signos de actividad general, grito, irritabilidad, respuesta al toque, huida, contorsiones, patas posteriores, enderezamiento, tono corporal, actividad prensil, ataxia, reflejo corneal, reflejo pineal, temores, convulsiones, estimulaciones, straub, hipnosis, anestesia, lagrimación, ptosis, micción, defecación, piloerección, hipotermia, respiración, cianosis y el número de muertos. (16)

#### **2.3.1.6.5. Examen Anatomopatológico**

Al culminar el ensayo las ratas fueron sacrificadas por el método de eutanasia con éter etílico. Se realizó la necropsia y se procedió a la observación macroscópica de las superficies externas del cuerpo, todos los orificios y cavidades (craneal, torácica y abdominal) y sus contenidos. (14)(16)

### 2.3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó el test ANOVA, (“Analysis of Variance”), Análisis de la Varianza que permite comparar las medias de  $r$  grupos, siendo  $r$  mayor o igual a 2. El modelo ANOVA presupone que las varianzas de los grupos son iguales y que los residuos o errores son aleatorios, independientes e idénticamente distribuidos siguiendo una ley normal con media 0 y desviación constante. La hipótesis nula de la prueba ANOVA de un factor es:

H0: Las medias de los  $k$  grupos son todas iguales

H1: Al menos una de las medias es diferente. (12)

Esta prueba se basa en la comparación de las sumas de cuadrados medias, debidas a la variabilidad entre grupos y la debida a la variabilidad intra grupos. Ambas sumas son estimaciones independientes de la variabilidad global, de manera que, si el cociente entre la primera y la segunda es grande, se tendrá mayor probabilidad de rechazar la hipótesis nula. Este cociente sigue una distribución F con  $r - 1$  y  $n - r$  grados de libertad. (12)

La hipótesis nula de igualdad de medias se rechaza en el caso en el que  $p$  valor  $< 0.05$ , en caso contrario no hay evidencia suficiente para poder rechazarla. (12)

En el caso de que se rechace la hipótesis nula de igualdad de medias se puede determinar mediante comparaciones múltiples a posteriori, de qué grupo o grupos provienen esas diferencias. (12)

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*).

**CUADRO Nº 1. RESULTADOS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*).**

TIPO DE COMPUESTO	PRUEBAS	RESULTADOS ZUMO DE FRUTO DE NONI ( <i>Morinda citrifolia</i> )
Alcaloides	Dragendorff	(-)
	Mayer	(-)
	Wagner	(-)
Triterpenos y Esteroides	Lieberman-Buchard	(+++)
Quinonas	Börntrager	(-)
Cumarinas	Baljet	(-)
Compuestos Grasos	Sudan III	(-)
Catequinas	Catequinas	(-)
Resinas	Resinas	(-)
Saponinas	Espuma	(++)
Taninos	Cloruro Férrico	(++)
Aminoácidos Libres	Ninhidrina	(+)
Flavonoides	Shinoda	(+++)
Antocianidinas	Antocianidinas	(++)
Azúcares Reductores	Fehling	(+++)

(+++)  
(+) ó (++) cuando la presencia del metabolito es poco o escaso y

(-) cuando la reacción es negativa, lo que indica la ausencia del metabolito.



Mediante el Tamizaje Fitoquímico del Zumo de fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) se pudo conocer que el ensayo de Lieberman – Buchard muestra la presencia de estructuras esteroidales en grandes cantidades debido a la fuerte intensidad de color azul verdoso, el ensayo de la espuma indicó que el zumo posee saponinas en cantidades notorias.

El ensayo del Cloruro Férrico señaló la existencia de taninos de tipo pirocatecólicos, mientras que la prueba de la Ninhidrina reveló pocos aminoácidos o aminas en general.

Las pruebas de Shinoda y de Fehling destacaron por mostrar una cantidad muy amplia de flavonoides y azúcares reductores, respectivamente. A su vez el tamizaje fitoquímico reveló que las antocianidinas también forman parte del zumo analizado.

Desde el punto de vista farmacológico los flavonoides han mostrado diferentes actividades, tales como Hepatoprotectores, reguladores de la permeabilidad capilar, relajantes musculares, antioxidantes, cardiotónicos, antiinflamatorios, poseen actividad estrogénica, antitumoral, anticancerígeno, antitrombóticos, hipolipemiantes, gastroprotectores, antimicrobianos, antiadiabéticos, etc. (11)(46)

De ahí el interés de comprobar si el zumo de fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) posee efecto hipoglucemiante.

En comparación a los estudios realizados por Ralph Heinicke (investigador de Hawai), quien reporta la presencia de alcaloides, se pudo destacar que en el tamizaje fitoquímico del zumo del fruto de Noni las pruebas para alcaloides dieron negativas indicando que el Noni ecuatoriano a diferencia del Noni de la Polinesia carece de estos metabolitos secundarios.

Cabe recalcar que no se han encontrado reportes sobre estudios científicos tanto de composición como de aplicaciones de la planta o partes de la planta de Noni (*Morinda citrifolia*) cultivado en el país.

### 3.2. ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE LOS FLAVONOIDES DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*)

El análisis cromatográfico se realizó sobre:

- Zumo total del Fruto de Noni (*Morinda citrifolia*)
- Subextracto butanólico a partir del zumo total
- Subextracto clorofórmico a partir del zumo total (Anexo N° 3).

Se aplicaron estas soluciones empleando 10 µL sobre Sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) como adsorbente, usando el sistema de solventes: acetato de etilo: ácido fórmico: ácido acético glacial: agua (100:11:11:26, v/v) y revelador de Sulfato de Cerio.

El revelado mostró la presencia de varios compuestos mediante el cálculo del Factor de Retención, así:

$$R_f = \frac{\text{Distancia Recorrida de la Muestra}}{\text{Distancia Recorrida del Solvente}}$$

CUADRO N° 2. RESULTADOS DEL REVELADO CROMATOGRÁFICO

MUESTRA	COLOR	Rf
Zumo de Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> )	Amarillo	0,16
	Amarillo	0,23
	Lila	0,41
	Verde Agua	0,44
	Verde Azulado	0,49
Subextracto Butanólico	Amarillo	0,20
	Amarillo	0,27
	Lila	0,41
	Verde Agua	0,46
	Verde Azulado	0,47
Subextracto Clorofórmico	Amarillo	0,20
	Amarillo	0,27
	Lila	0,41
	Verde Agua	0,46
	Verde Azulado	0,49
	Verde Oscuro	0,99

De los resultados representados en el cuadro N° 2 se conoció que el zumo del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) contiene 5 metabolitos secundarios con Rf de 0,16; 0,23; 0,41; 0,44 y 0,49 que son los mismos compuestos presentes en los subextractos butanólico y clorofórmico, en este último se encontró la presencia de un metabolito más con Rf de 0,99.

La similitud de valores de Rf y el color de los metabolitos tanto en el zumo de fruto de Noni como en sus subextractos indicó que no fue necesaria la preparación de éstos porque su composición es semejante al zumo total.

Se demostró que el sistema de solventes: acetato de etilo: ácido fórmico: ácido acético glacial: agua (100:11:11:26) v/v, fue el adecuado porque hubo eficacia, eficiencia y resolución. (Anexo N° 3)

Según bibliografía se conoce que un cromatograma corrido en el sistema de solventes y revelado con revelador orgánico indicó que la quercetina posee un Rf de 0,4 por lo que se asumió la presencia de este flavonoide tanto en el zumo total como en sus subextractos por el valor de Rf de 0,41 representado por manchas lilas. (20)

### 3.3. ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*)

#### 3.3.1. DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS

**CUADRO N°3: RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*).**

PARÁMETRO	CARACTERÍSTICA
<b>Olor</b>	Corteza fresca
<b>Color</b>	Café
<b>Aspecto</b>	Transparente
<b>Textura</b>	Acuoso
<b>Densidad</b>	0,958
<b>Índice de Refracción</b>	1,365
<b>pH</b>	5,32
<b>°Brix</b>	20,6

El análisis físico – químico del zumo del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) indicó que el olor de éste es agradable, muy diferente al fruto maduro que resulta muy desagradable al olfato.

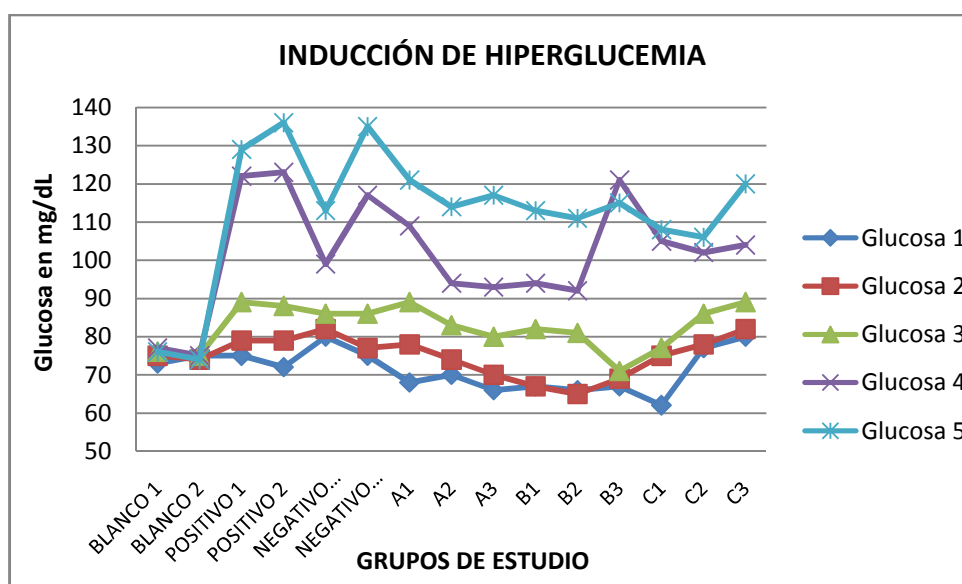
Aunque el zumo no fue preparado en forma de jugo tuvo un aspecto muy acuoso y de color café poco relacionado al color del fruto, la densidad del mismo es similar al agua por lo que se considera un líquido altamente denso. Presentó un pH ácido y un contenido elevado de azúcares, representado por los grados brix. El índice de refracción señaló un notorio contenido de sólidos solubles.

### 3.4. INDUCCIÓN DE HIPERGLUCEMIA EN RATAS

3.4.1. MEDICIÓN DE LA GLUCOSA EN SANGRE EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN mg/dL AL INICIO Y AL FINAL DE LA INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA. REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA. FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. MARZO 2011.

**CUADRO N°4: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS EN EL PROCESO DE INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA.**

GRUPO	SEXO	Glu (mg/dL)	Glu (mg/dL)	Glu (mg/dL)	Glu (mg/dL)	Glu (mg/dL)
		2010/03/02	2011/03/09	2011/03/16	2011/03/21	2011/03/22
BLANCO	MACHO	73	75	76	77	76
	MACHO	75	74	75	75	74
CONTROL POSITIVO	HEMBRA	75	79	89	122	129
	HEMBRA	72	79	88	123	136
CONTROL NEGATIVO	HEMBRA	80	82	86	99	113
	HEMBRA	75	77	86	117	135
GRUPO A (CONC. 20%)	MACHO	68	78	89	109	121
	MACHO	70	74	83	94	114
	MACHO	66	70	80	93	117
GRUPO B (CONC. 40%)	MACHO	67	67	82	94	113
	MACHO	66	65	81	92	111
	MACHO	67	69	71	121	115
GRUPO C (CONC. 60%)	MACHO	62	75	77	105	108
	MACHO	77	78	86	102	106
	MACHO	80	82	89	104	120



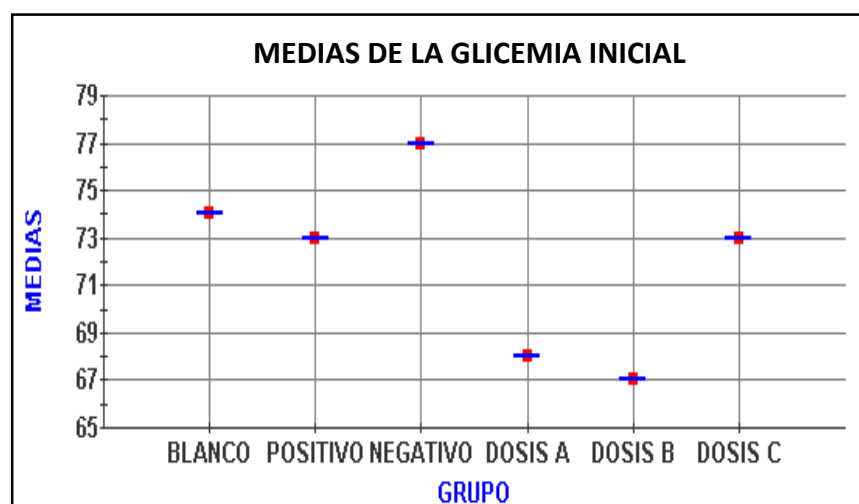
**GRÁFICO N°1. INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA EN RATAS.**

La gráfica señaló un incremento de las glucemias en todos los grupos de estudio excepto en el grupo blanco al que no se le indujo la patología porque sirvió como patrón normal.

La inducción de Hiperglucemia mediante la administración *ad libitum* de soluciones de glucosa al 35% fue favorable para los grupos: control positivo, control negativo, grupo A, grupo B y grupo C debido a que la glucemia se elevó sobrepasando los valores normales de 60 a 90 mg/dL a partir de la glucosa 4 y 5.

**CUADRO N°5: VALORES DESCRIPTIVOS DE LA GLICEMIA ANTES DE LA INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA.**

GRUPO	SEXO	MEDIAS DE LAS GLUCOSAS INICIALES	N	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
BLANCO	MACHOS	74	2	1,41
CONTROL POSITIVO	HEMBRAS	73	2	2,12
CONTROL NEGATIVO	HEMBRAS	77	2	3,54
GRUPO A (CONC. 20%)	MACHOS	68	2	2,00
GRUPO B (CONC. 40%)	MACHOS	67	2	0,58
GRUPO C (CONC. 60%)	MACHOS	73	2	9,64
TOTAL		432	12	19,29



**GRÁFICO N°2. ANÁLISIS DEL PROMEDIO DE LA MEDICIÓN DE LA GLUCEMIA INICIAL ANTES DE LA INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA EN RATAS.**

La gráfica reveló que la media de la glucemia inicial de todos los animales estuvo dentro del rango normal de 60 a 90 mg/dL señalando que antes de la inducción de la hiperglucemia todos los grupos estaban sanos. De igual forma el cuadro N° 5 indicó que los valores de desviación estándar de cada grupo no fueron muy significativos.

**CUADRO N°6: ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICIÓN DE LA GLUCEMIA ANTES DE LA INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA**

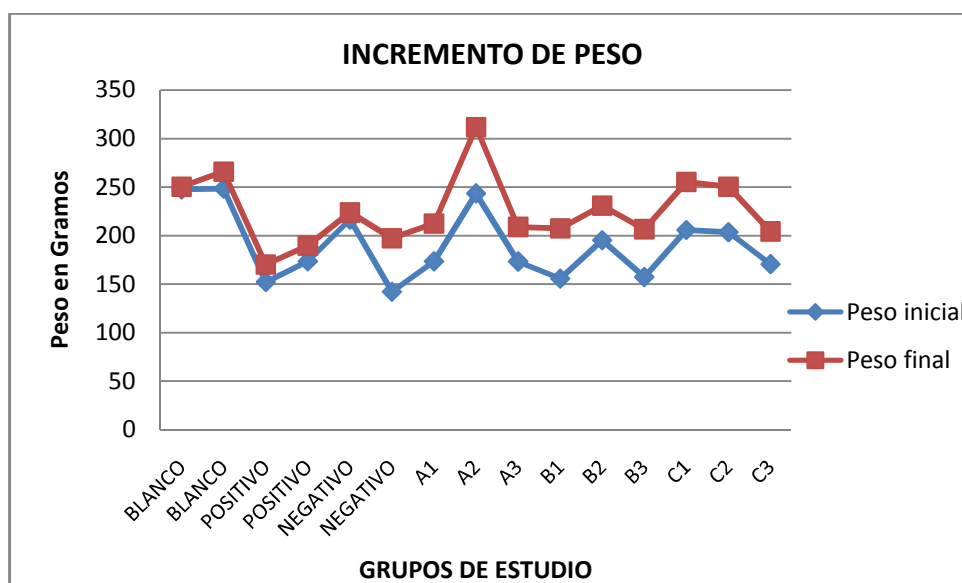
	Suma de Cuadrados	G.L	Cuadrado Medio	F – valor	p – valor
Entre Grupos	72.000	5	14.4000	0.0000	0.0000
Dentro Grupos	0.0000	0	0.0000		
Total (corr.)	72.000	5			

El análisis de varianza indicó que p – valor es menor a 1 señalando que la hiperglucemia fue inducida en los grupos de estudio, comprobando la efectividad de la solución de glucosa.

3.4.2. MEDICIÓN DEL PESO EN GRAMOS AL INICIO Y AL FINAL DE LA INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA. REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA. FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. MARZO DE 2011.

**CUADRO N°7: RESULTADO DE LOS VALORES DE PESO DE LAS RATAS EN EL PROCESO DE INDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA**

GRUPO	SEXO	Peso (g)	
		2010/03/02	2011/03/21
BLANCO	MACHO	247,6	250,3
	MACHO	248,3	252,9
CONTROL	HEMBRA	152,2	170,2
POSITIVO	HEMBRA	173,6	189,7
CONTROL	HEMBRA	216,6	223,8
NEGATIVO	HEMBRA	142,2	197,1
GRUPO A (CONC. 20%)	MACHO	173,5	212,3
	MACHO	243,5	311,6
GRUPO B (CONC. 40%)	MACHO	173,3	208,9
	MACHO	155,7	207,4
GRUPO C (CONC. 60%)	MACHO	195,3	230,9
	MACHO	157,3	206,6
GRUPO C (CONC. 60%)	MACHO	205,8	255,2
	MACHO	203,5	250,3
GRUPO C (CONC. 60%)	MACHO	170,6	204,3



**GRÁFICO N°3. AUMENTO DE PESO EN GRAMOS DURANTE LA INDUCCIÓN DE HIPERGLUCEMIA.**

El gráfico N° 3 manifestó un notorio incremento de peso en los animales de experimentación durante la administración *ad libitum* de soluciones de glucosa al 35%, signo que acompaña a la hiperglucemia. De igual forma se apreció que este signo no se mostró aumentado en el grupo blanco.

Cabe recalcar que el incremento de peso en los grupos control positivo, control negativo, grupo A, grupo B y grupo C se debió también al incremento de comida que se hizo a todos los grupos de estudio excepto el grupo blanco al que se le mantuvo con la dieta normal de agua y comida.

### 3.5. ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

3.5.1. DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA EN SANGRE EN mg/dL EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*). REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. MARZO DE 2011.

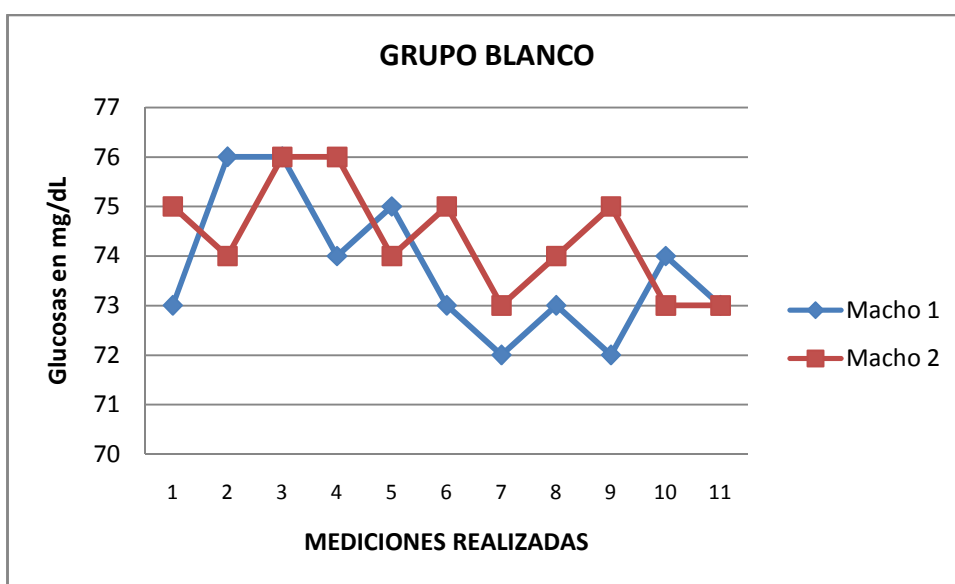
CUADRO N°8: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS DEL GRUPO BLANCO.

GRUPO BLANCO				
	MEDICIONES REALIZADAS		SEXO	
			MACHO	MACHO
			1	2
			GLUCOSAS (mg/dL)	
<b>**TRATAMIENTO</b>	G1	Inicial	73	75
	G2	*Patológica	76	74
	G3	30 min	76	76
	G4	6 Horas	74	76
	G5	24 Horas	75	74
	G6	30 Horas	73	75
	G7	48 Horas	72	73
	G8	72 Horas	73	74
	G9	78 Horas	72	75
	G10	96 Horas	74	73
	G11	120 Horas	73	73

\* Al grupo usado como blanco no se le indujo la hiperglucemia, por lo que resulta incorrecto llamar Glucosa Patológica pero debido a razones técnicas de comparación con los demás grupos de estudio se utiliza la misma denominación.

\*\* Al grupo blanco no se le administró ningún tratamiento porque no se le indujo la hiperglucemia pero se usa esta denominación por razones técnicas de comparación con los demás grupos de estudio.



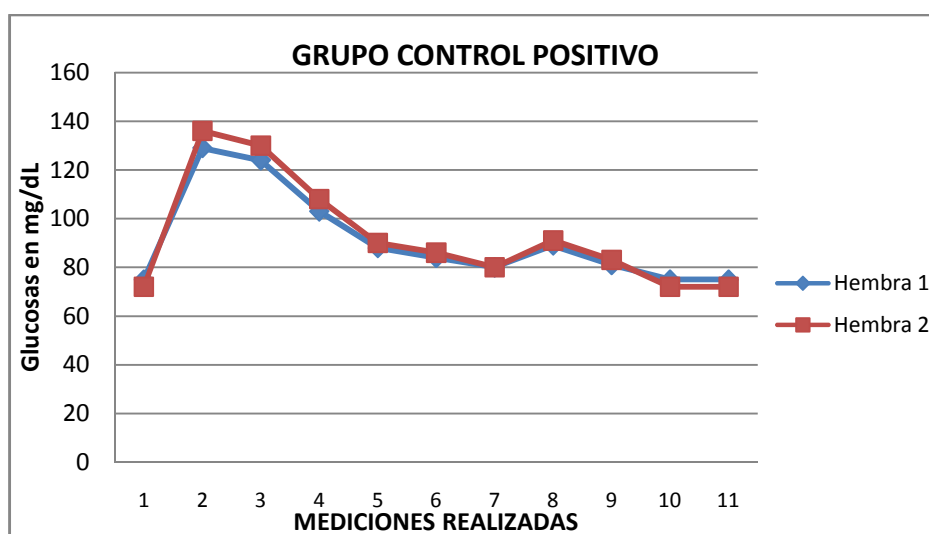


**GRÁFICO N°4. GLICEMIA EN mg/dL DEL GRUPO BLANCO.**

Los datos expresados en la gráfica señalaron que durante el tiempo de administración del tratamiento los animales del grupo blanco presentaron valores de glucosa dentro de los valores normales, existiendo una pequeña variación entre éstos pero permisibles dentro del rango de referencia que es de 60-90 mg/dL por lo que no existe una diferenciación notoria durante el estudio realizado.

**CUADRO N°9: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS DEL GRUPO CONTROL POSITIVO.**

<b>GRUPO CONTROL POSITIVO</b>			
<b>MEDICIONES REALIZADAS</b>	<b>SEXO</b>	<b>HEMBRA</b>	<b>HEMBRA</b>
		<b>1</b>	<b>2</b>
<b>GLUCOSAS (mg/dL)</b>			
<b>G1</b>	<b>Inicial</b>	75	72
<b>G2</b>	<b>Patológica</b>	129	136
<b>G3</b>	<b>30 min</b>	124	130
<b>G4</b>	<b>6 Horas</b>	103	108
<b>G5</b>	<b>24 Horas</b>	88	90
<b>G6</b>	<b>30 Horas</b>	84	86
<b>G7</b>	<b>48 Horas</b>	80	80
<b>G8</b>	<b>72 Horas</b>	89	91
<b>G9</b>	<b>78 Horas</b>	81	83
<b>G10</b>	<b>96 Horas</b>	75	72
<b>G11</b>	<b>120 Horas</b>	75	72



**GRÁFICO N°5. GLICEMIA EN mg/dL DEL GRUPO CONTROL POSITIVO.**

La gráfica mostró una notable reducción de la hiperglucemia indicando que este grupo recibió el tratamiento adecuado que en este caso fue la Metformina clorhidrato, fármaco que a las 24 horas de administración redujo los valores de glucosa hasta el rango máximo permitido. A las 72 horas se notó un aumento de los valores debido a que a las 48 horas se suspendió la administración de Metformina clorhidrato por lo que se retomó la administración del fármaco y consecuentemente se observó la reducción de estos valores llegando a las 96 horas a los valores iniciales y manteniéndolos hasta las 120 horas.

**CUADRO N°10: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS DEL GRUPO CONTROL NEGATIVO.**

<b>GRUPO CONTROL NEGATIVO</b>				
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>MEDICIONES REALIZADAS</b>	<b>SEXO HEMBRA</b>		
		<b>1</b>	<b>2</b>	
		<b>GLUCOSAS (mg/dL)</b>		
	<b>G1</b>	<b>Inicial</b>	80	75
	<b>G2</b>	<b>Patológica</b>	113	135
	<b>G3</b>	<b>30 min</b>	125	136
	<b>G4</b>	<b>6 Horas</b>	129	137
	<b>G5</b>	<b>24 Horas</b>	132	139
	<b>G6</b>	<b>30 Horas</b>	130	135
	<b>G7</b>	<b>48 Horas</b>	127	132
	<b>G8</b>	<b>72 Horas</b>	124	128
	<b>G9</b>	<b>78 Horas</b>	123	126
	<b>G10</b>	<b>96 Horas</b>	123	125
	<b>G11</b>	<b>120 Horas</b>	125	127

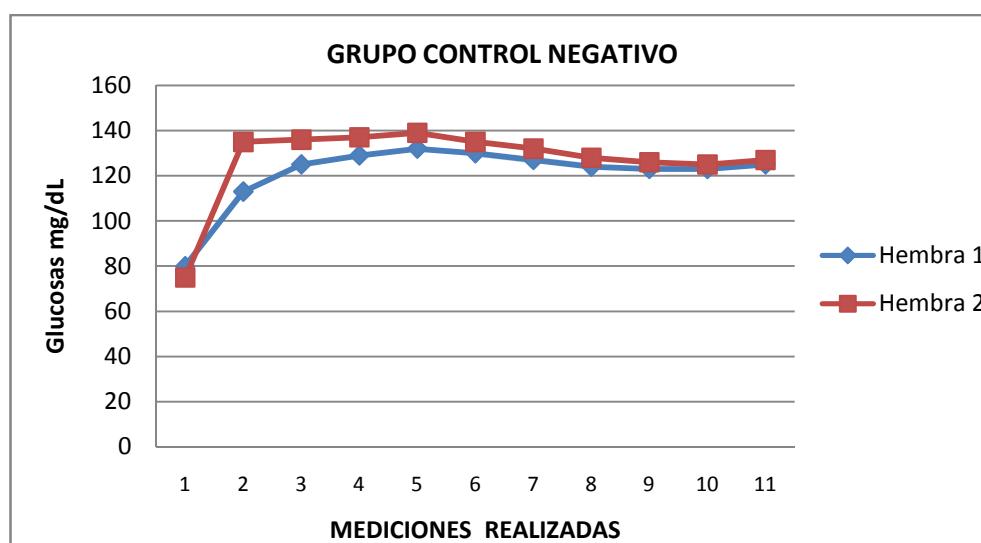
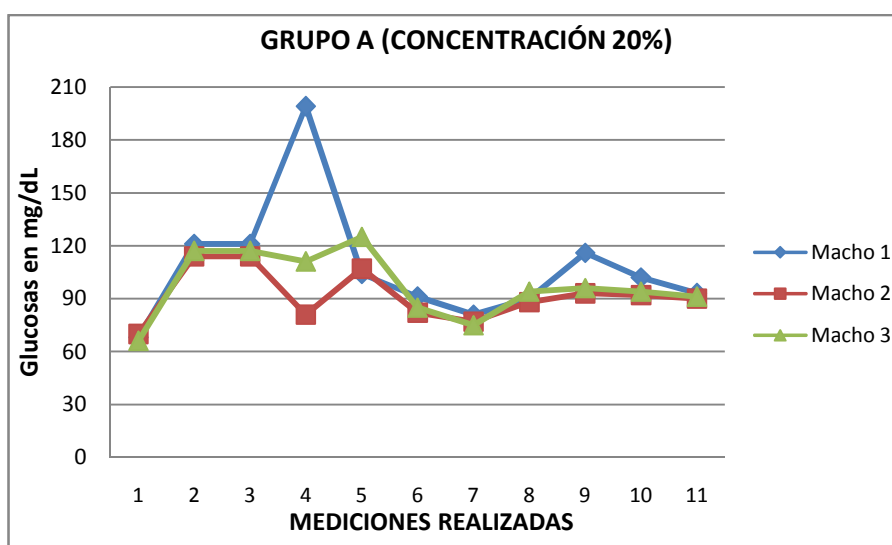


GRÁFICO N°6. GLICEMIA EN mg/dL DEL GRUPO CONTROL NEGATIVO.

En la gráfica N° 6 se notó claramente que los valores de glucosa del grupo control negativo se encontraban elevados, persistiendo la hiperglucemia aún después de suspender la administración de las soluciones de glucosa al 35% debido a que no recibieron ningún tipo de tratamiento. Se pudo apreciar también una mínima variación entre todas las mediciones realizadas presentando cierta homogeneidad dentro del grupo. A las 30 horas se presentó una mínima reducción de los valores de glucemia hasta las 96 horas puesto que a las 120 horas mostró tendencia a elevarse.

CUADRO N°11: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS DEL GRUPO A (CONCENTRACIÓN DEL 20%).

GRUPO A (CONCENTRACIÓN DEL 20%)				
TRATAMIENTO	MEDICIONES REALIZADAS		SEXO MACHO	SEXO MACHO
			1	2
			GLUCOSAS (mg/dL)	
	G1	Inicial	68	70
	G2	Patológica	121	114
	G3	30 min	121	114
	G4	6 Horas	199	81
	G5	24 Horas	104	107
	G6	30 Horas	91	82
	G7	48 Horas	81	77
	G8	72 Horas	90	88
	G9	78 Horas	116	93
	G10	96 Horas	102	92
	G11	120 Horas	93	90



**GRÁFICO N°7. GLICEMIA EN mg/dL DEL GRUPO A (CONCENTRACIÓN 20%)**

La gráfica señaló que al grupo que se le administró el Zumo de Noni en una concentración del 20% a los 30 minutos de administración la hiperglucemia se mantuvo estable pero a las 6 horas se vio una disminución en los machos 2 y 3 en tanto que la glicemia del macho 1 aumentó. Este efecto tipo ola en el que la glucemia sube y vuelve a bajar se presentó a las 24 horas en los machos 2 y 3 y luego a las 72 y 78 horas en todos los animales de este grupo. Subsecuentemente a estos tiempos se muestra una tendencia a reducir la glicemia llegando a las 120 horas hasta valores cercanos a los valores referenciales.

**CUADRO N°12: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS DEL GRUPO B (CONCENTRACIÓN DEL 40%).**

		GRUPO B (CONCENTRACIÓN DEL 40%)			
		SEXO	MACHO 1	MACHO 2	MACHO 3
TRATAMIENTO	MEDICIONES REALIZADAS	GLUCOSAS (mg/dL)			
	G1	Inicial	67	66	67
	G2	Patológica	113	111	115
	G3	30 min	121	121	123
	G4	6 Horas	120	118	116
	G5	24 Horas	100	97	94
	G6	30 Horas	88	88	91
	G7	48 Horas	72	77	86
	G8	72 Horas	100	110	109
	G9	78 Horas	97	101	100
	G10	96 Horas	88	90	89
G11	120 Horas	77	79	75	

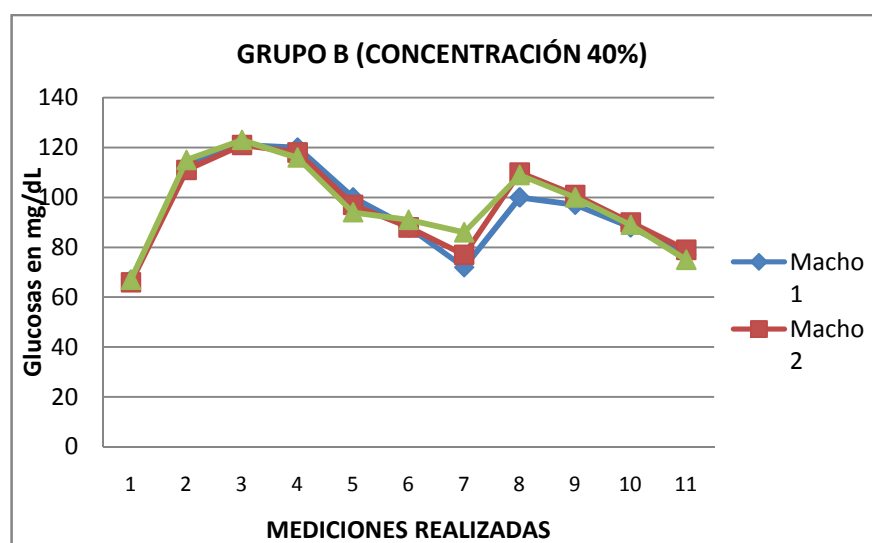
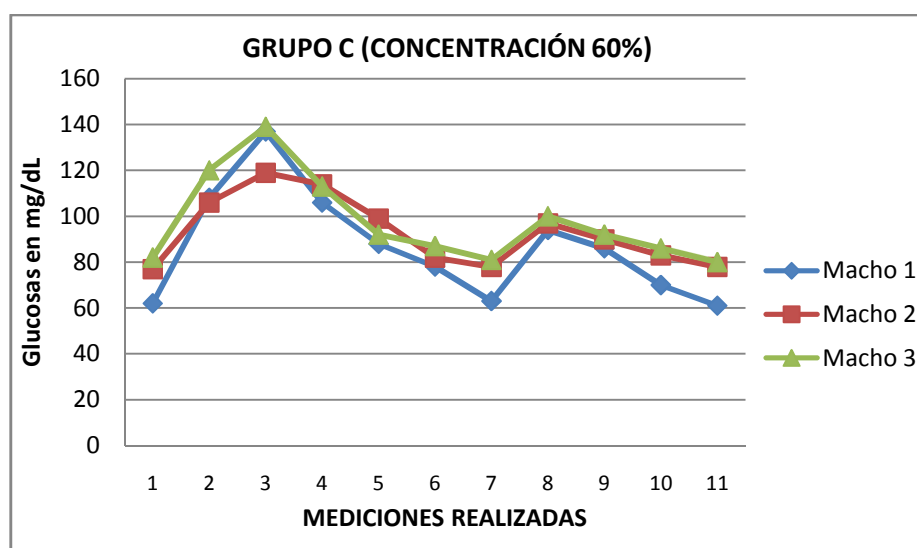


GRÁFICO N°8. GLICEMIA EN mg/dL DEL GRUPO B (CONCENTRACIÓN 40%)

La gráfica expresó que el Zumo de Noni en una concentración del 40% a los 30 minutos de administración la glucemia aumentó 8 unidades en los machos 1 y 3 y 10 unidades en el macho 2. Pero a las 6 horas se observó que la glicemia de todo el grupo tuvo tendencia a la baja hasta las 48 horas ya que a las 72 horas la glicemia volvió a subir y consecuentemente se ve una favorable disminución llegando hasta valores normales cercanos a los iniciales.

CUADRO N°13: VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE LAS RATAS DEL GRUPO C (CONCENTRACIÓN DEL 60%).

GRUPO C (CONCENTRACIÓN DEL 60%)					
TRATAMIENTO	MEDICIONES REALIZADAS	SEXO MACHO			
		1	2	3	
		GLUCOSAS (mg/dL)			
	G1	Inicial	62	77	80
	G2	Patológica	108	106	120
	G3	30 min	137	119	139
	G4	6 Horas	106	114	113
	G5	24 Horas	88	99	92
	G6	30 Horas	78	82	87
	G7	48 Horas	63	78	81
	G8	72 Horas	94	97	100
	G9	78 Horas	86	90	92
	G10	96 Horas	70	83	86
	G11	120 Horas	61	78	80



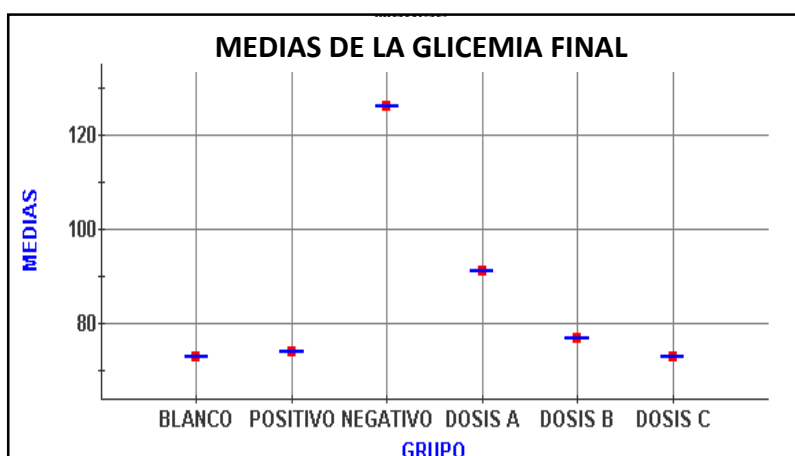
**GRÁFICO N°9. GLICEMIA EN mg/dL DEL GRUPO C (CONCENTRACIÓN 60%)**

La gráfica N° 9 reveló que el Zumo de Noni en una concentración del 60% a los 30 minutos de administración la glucemia aumentó notoriamente en todo el grupo y a las 6 horas hasta las 48 horas. Pero a la administración realizada a las 72 horas la glicemia volvió a subir y consecuentemente se observó una notable disminución llegando a las 120 horas a valores normoglucémicos similares a los obtenidos al inicio del estudio.

Tanto en la gráfica N° 8 como la gráfica N° 9 se observa un efecto tipo ola debido que a los 30 minutos y a las 72 horas las glicemias vuelven a subir y después de estos tiempos vuelven a bajar.

**CUADRO N°14: VALORES DESCRIPTIVOS DE LA GLICEMIA AL FINAL DEL TRATAMIENTO.**

GRUPO	SEXO	MEDIAS DE LAS GLUCOSAS FINALES	N	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
BLANCO	MACHOS	73	2	0,00
CONTROL POSITIVO	HEMBRAS	74	2	2,12
CONTROL NEGATIVO	HEMBRAS	126	2	1,41
GRUPO A (CONC. 20%)	MACHOS	91	2	1,53
GRUPO B (CONC. 40%)	MACHOS	77	2	2,00
GRUPO C (CONC. 60%)	MACHOS	73	2	10,44
TOTAL		513	12	17,50



**GRÁFICO N°10. ANÁLISIS DEL PROMEDIO DE LA GLUCEMIA FINAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO**

La gráfica N° 10 indicó que la media de la glucemia final del grupo blanco, control positivo, grupo B y grupo C estaban dentro del rango normal de 60 a 90 mg/dL. Los valores altos de glucosa en el grupo negativo indicaron que este grupo no recibió ningún tratamiento para la patología inducida. El grupo blanco al no ser inducido hiperglucemia presentó valores normales de glucosa. La media de la glicemia final del grupo A estuvo una unidad sobre el límite máximo de los valores normales.

Dentro de los grupos que recibieron tratamiento se observó que el grupo A (Conc. 20%) disminuyó la glucemia hasta cerca de los valores normales, el grupo B (Concentración 40%) presentó valores normales de glucosas cercanos a los iniciales y el grupo C (Concentración del 60%) mostró valores normales muy similares a los iniciales.

**CUADRO N°15: ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICIÓN DE LA GLICEMIA AL FINAL DEL TRATAMIENTO**

	Suma de Cuadrados	G.L	Cuadrado Medio	F - valor	p - valor
Entre Grupos	2187.3333	5	437.4667	0.0000	0.0000
Dentro Grupos	0.0000	0	0.0000		
Total (corr.)	2187.3333	5			

El cuadro N° 15 indicó que los grados de libertad para este estudio son muy bajos y p – valor fue menor a uno lo que indicó que el tratamiento fue favorable mostrando como positiva su efectividad.

### 3.6. TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA) DEL ZUMO DEL FRUTO DEL NONI (*Morinda citrifolia*)

3.6.1. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA EN DOSIS REPETIDA REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA. FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. MARZO A ABRIL DE 2011.

CUADRO N°16: RESULTADOS PROMEDIOS OBTENIDOS DE LOS TRES DÍAS DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN DEL ANÁLISIS DE TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA).

CARACTERÍSTICA	*VALORACIÓN	GRUPOS DE ESTUDIO							
		BLANCO		GRUPO D			GRUPO E		
		B1	B2	D1	D2	D3	E1	E2	E3
Actividad General	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Grito	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritabilidad	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respuesta al Toque	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Huida	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Contorsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patas Posteriores	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Enderezamiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tono Corporal	4	4	4	4	4	3	3	3	4
Actividad Prensil	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reflejo Pineal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reflejo Corneal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Tremores	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Estimulaciones	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Straub	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipnosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anestesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimación	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Micción	4	1	1	2	2	2	1	1	1
Defecación	4	1	1	2	2	2	2	2	2
Piloerección	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipotermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiración	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Cianosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N° de Muertos		0	0	0	0	0	0	0	0

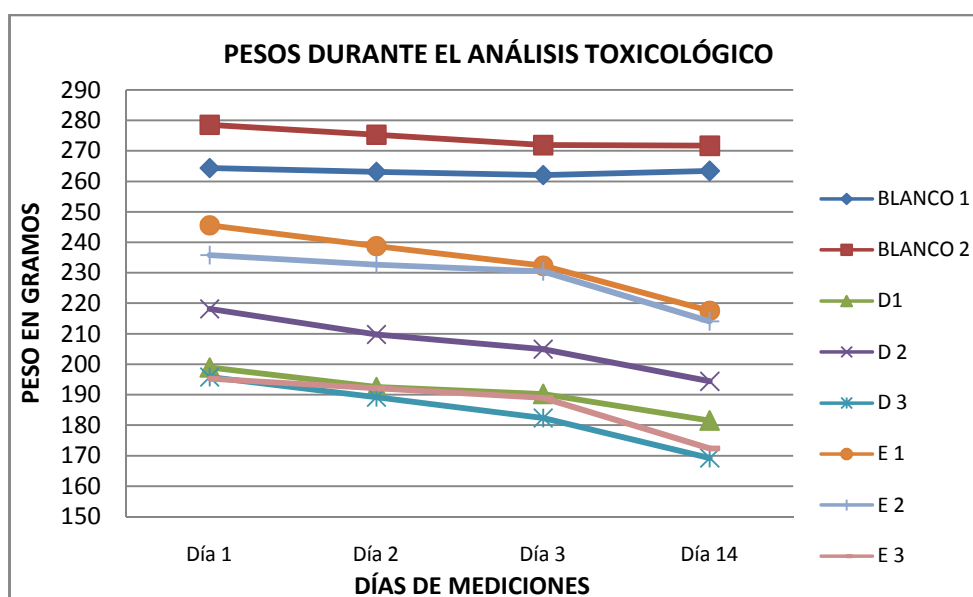


\* Los valores son atribuidos arbitrariamente a partir de aquellos que son considerados normales. Así los parámetros cuyos valores iniciales reciben una anotación de 4, pueden disminuir hasta 0, en el caso de desaparición de una respuesta analizada, o aumentar hasta 8, en el caso de un aumento de la respuesta. Para aquellas respuestas con una anotación normal 0 sólo podrá haber un aumento del efecto analizado, que puede tener un record máximo de 4. Mientras mayor es la distancia entre el máximo obtenido y el valor normal original más tóxica es la sustancia. (16)

El cuadro N°16 señaló los valores medios obtenidos de las observaciones realizadas a los 30, 60, 120, 240 y 360 minutos durante un período de tres días después de la administración de la dosis máxima (100%) del Zumo del Fruto de Noni (*Morinda citrifolia*), es así que las características observadas presentaron valores normales similares al grupo blanco con la excepción de que las ratas D3 y E1 presentaron arrastre de las patas posteriores y las ratas D3, E1 y E2 disminuyeron su tono corporal. Pero la alteración de estos signos se normalizó a los 360 minutos. De igual forma se observó disentería durante el primer día de administración del zumo.

**CUADRO N°17: VALORES OBTENIDOS DE LA MEDICIÓN DEL PESO EN GRAMOS DURANTE EL ANÁLISIS DE TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA).**

GRUPO	SEXO	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 14
BLANCO	MACHO	264,4	263,1	262,1	257,4
	MACHO	278,6	275,3	271,9	271,7
GRUPO D	MACHO	199,0	192,6	190,2	181,5
	MACHO	218,2	209,8	205,0	194,4
	MACHO	195,8	189,2	182,4	169,3
GRUPO E	MACHO	245,6	238,8	232,3	217,6
	MACHO	235,8	232,7	230,5	214,1
	MACHO	195,3	192,1	189,0	172,4



**GRÁFICO Nº11. MEDICIÓN DE PESOS EN GRAMOS DURANTE EL ESTUDIO TOXICOLÓGICO.**

El gráfico 11 señaló que las mediciones de peso realizadas durante el estudio toxicológico a todos los animales en estudio mostraron una notable tendencia a disminuir, llegando al término de los 14 días de observación a valores menores hasta en 20 unidades a los iniciales, signo que no se apreció alterado en el grupo blanco. Esto se puede relacionar con la aparición de disentería durante el primer día de administración del Zumo del Fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) y la disminución de apetito que apareció el tercer día del período de observación.

### 3.6.2. RESULTADOS DEL EXAMEN MACROSCÓPICO ANATOMOPATOLÓGICO DESPUÉS DEL ESTUDIO DE TOXICIDAD AGUDA EN DOSIS REPETIDA REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA. FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. MARZO A ABRIL DE 2011.

Al término de los 14 días del análisis del estudio de toxicidad sobresalió la supervivencia de todos los animales usados por lo que se procedió a sacrificarlos y realizar el examen macroscópico anatomopatológico de los principales órganos.

En comparación con las ratas del grupo usado como blanco se diferenci6 que las ratas del grupo D y E presentaron a nivel del epitelio g6strico peque1as ulceraciones, a nivel del h6gado se exhibi6 mayor obscurecimiento de este 6rgano y se not6 estr6as a lo largo de toda la superficie del mismo. (Anexo N6 8)

## CAPÍTULO IV

### 4. CONCLUSIONES

1. Se confirmó la hipótesis planteada ya que las concentraciones del 20%, 40% y 60% del Zumo del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) presentaron actividad hipoglucemiante, caracterizándose la concentración del 60% por disminuir la glicemia hasta valores normales similares a los iniciales.
2. El tamizaje fitoquímico del zumo del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) reveló la presencia de metabolitos secundarios de estructura esteroidal y triterpénica, taninos, aminoácidos, flavonoides y azúcares reductores; estos últimos se relacionan con el alto contenido de grados Brix (20,6 °Brix).
3. El análisis cromatográfico de flavonoides realizado sobre placa de Sílica Gel 60 F<sub>254</sub> con el sistema de solventes acetato de etilo:ácido fórmico:ácido acético:agua (100:11:11:26), indicó la presencia de 5 metabolitos secundarios de igual R<sub>f</sub> tanto en el zumo total del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) como en sus subextractos butanólico y clorofórmico demostrando que no fue necesaria la preparación de subextractos.
4. La dosis del zumo del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) administrada al 60% se pudo comparar con el control positivo de Metformina clorhidrato debido a que se estabilizó la glicemia a valores cercanos a los normales a las 24 horas y al término del tratamiento redujo la glucosa a valores similares a los iniciales.

5. El estudio de Toxicidad Aguda en Dosis Repetida demostró efectos colaterales del zumo del fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) tales como disentería, anorexia, arrastre de patas posteriores, ligero lagrimeo y disminución del tono corporal que persistían hasta los 360 minutos y a nivel anatomopatológico macroscópico la presencia de ulceraciones en el epitelio gástrico, obscurecimiento del hígado y estriaciones sobre la superficie.

## CAPÍTULO V

### 5. RECOMENDACIONES

1. Debido al contenido de azúcares y al efecto tipo ola producido al administrar el zumo de fruto de Noni se aconseja evitar su uso en pacientes diabéticos cuya patología esté avanzada pues puede decaer en un coma diabético.
2. Se recomienda evitar el uso de la concentración máxima (100%) del zumo de fruto de Noni ya que puede producir ulceraciones gástricas y daño hepático, tales como las encontradas en la observación macroscópica anatomopatológica.
3. Se sugiere la realización del estudio hipoglucemiante usando el fruto maduro o a su vez aplicar otros modelos tanto de metodología de inducción de la patología como de comparación de control positivo con hipoglucemiantes comerciales .
4. Es recomendable realizar estudios sobre la actividad hipocolesterolémica del zumo de fruto de Noni (*Morinda citrifolia*) debido al contenido de fibra que posee y a los efectos encontrados en el estudio toxicológico.
5. Se aconseja tomar en cuenta todas las características encontradas a lo largo del estudio tales como la actividad laxante en la concentración del 20% presentado durante el estudio Hipoglucemiante y Toxicológico y los efectos adelgazante y anoréxico encontrados en el estudio toxicológico para profundizar más su investigación y su real aplicación.

## CAPÍTULO VI

### 6. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue conocer el Efecto Hipoglucemiante del Zumo del Fruto de Noni (*M. citrifolia*) en Ratas (*R. norvegicus*) con Hiperglucemia Inducida, para lo cual se usó seis lotes de ratas representando a los grupos: testigo, control positivo, control negativo, A, B y grupo C.

La hiperglucemia se indujo a todos los grupos excepto el testigo mediante ingesta de glucosa al 35% durante 20 días. El tratamiento consistió en administrar el hipoglucemiante Metformina clorhidrato al control positivo, en tanto que a los grupos A, B y C concentraciones del zumo del 20%, 40% y 60%, respectivamente.

Los resultados señalaron que el Testigo presentó glicemias normales (60 a 90 mg/dL), el Negativo poseía la patología y mantuvo la hiperglucemia, el Positivo estabilizó la glicemia a valores cercanos a los normales a las 24 horas y al término del tratamiento redujo a valores iniciales, la concentración del 20% disminuyó la glucemia hasta valores cercanos al valor máximo normal, la concentración del 40% hasta valores normales cercanos a los iniciales y la concentración del 60% hasta valores iniciales. Se concluyó que las dosis del Zumo presentaron Efecto Hipoglucemiante pero se recomienda su uso como prevención antes que tratamiento debido a que puede elevar la glicemia tras su ingesta.

La investigación fue ampliada con el estudio de Toxicidad Aguda en Dosis Repetida administrando el zumo al 100% y observando a nivel anatomopatológico macroscópico la presencia de ulceraciones en el epitelio gástrico, obscurecimiento del hígado y estriaciones superficiales.

## SUMMARY

The objective of this work was knowing about the Hypoglycemic Effect of the Noni Fruit (*M. citrifolia*) in rats (*R. norvegicus*) with induced hypoglycemia. For this, six groups of rats were used representing the groups: control, positive control, negative control, A, B and group C.

The hyperglycemia was induced to all groups except for the control through the ingestion of glucose at 35% during 20 days. The treatment consisted of administering the hypoglycemic Metformine chlorohydrate to the positive control while to the groups A, B and C juice dosages at 20%, 40% and 60% respectively.

The results showed that the control presented normal glycemia (60 to 90 mg/dL); the negative had the pathology and kept hyperglycemia; the positive one stabilized the glycemia to values near the normal ones at 24 hours and at the end of the treatment reduced to the initial values; the dosage of 20% diminished the glycemia to values near the normal maximum; the 40% dosage to normal values near to the initial ones and the 60% dosage to initial values. It was concluded that the juice dosages presented the Hypoglycemic Effect; but it is recommended to use it as prevention before the treatment because it can increase glycemia after ingestion.

The investigation was widened with the study of Acute Toxicity in Repeated Dosage administering the juice at 100% and observing at an anatomopathological macroscopic level the presence of sores in the gastric epithelium, liver darkening and surface striations.



## CAPÍTULO VII

### 7. BIBLIOGRAFÍA

1. **AMOROSO, A. y TORRES H.** Insulino Resistencia, Prediabetes, Diabetes y Riesgo Cardiovascular. Riobamba, IESS, 2007. 344 p.
2. **BENNIGTON, J.** Diccionario Enciclopédico del Laboratorio Clínico. Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, 1991. pp. 67-87.
3. **BUSTAMANTE, S.** Noni (*Morinda citrifolia*): ¿Dónde Termina la Ficción y Comienza el Conocimiento Científico?. Chile, [s.e.], 2006. 178 p.
4. **CLAUS, E. y TYLER, R.** Farmacognosia. México D.F., Ed. Ciencia y Técnica, 1970. p. pp. 45-86.
5. **CLOUGH, G.** Efectos del Medio Ambiente Sobre Animales Usados en Investigaciones Biomédicas. México D.F, Ed. Mc. Graw Hill, 1982. pp. 35-49.
6. **CUELLAR, F. y FALABELLA F.** Fundamentos de Medicina. 6a. ed. Medellín, Ed. CIB, 2004. pp. 198-211.
7. **DIAZ, S. J.** Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2. México D.F., Ed. Interamericana, 1998. pp. 270-280.
8. **DOMÍNGUEZ, X.** Métodos de Investigación Fitoquímica. México D.F., Ed. Limusa, 1973. pp. 15-36.
9. **HALVERSON, M.** Guía para Cuidados y Uso de Animales de Experimentación. Buenos Aires, Ed. Universitaria, 2005. pp. 90.
10. **HAMILTON, H.K.** Diagnóstico Clínico. México D.F., Ed. Interandina, 1985. pp. 3-13, 15-39
11. **MARTÍNEZ, A.** Flavonoides. Medellín, Ed. Universitaria, 2005. pp. 37-46.
12. **MOLINA, E. y MARIÑO, A.** G-Stat 2.0. Programa de Análisis Estadísticos. Madrid, Ed. GlaxoSmithKline S.A, 2002. pp. 157-206.
13. **PALACIOS, M.** Poder Curativo y Nutricional del NONI. “La Fruta Milagrosa”. 2a. ed. Lima, Ed. Miguel Ángel, 2004. 198 p.

14. **PEÑA, M. y otros.** Toxicología Clínica. Medellín, Ed. Gente Visual Publicitaria, 2009. pp. 78-89.
15. Programa Iberoamericano de Ciencias y Tecnología para el Desarrollo. Manual de Técnicas de Investigación. Madrid, CYTED, 1995. pp. 25-29.
16. **SARAVIA, A.** Manual de Ensayos Toxicológicos y Farmacológicos Experimentales *In Vivo* o *In Vitro*. Guatemala, Ed. Universitaria–Universidad de San Carlos de Guatemala, 2005. pp. 65-109; 543-549.
17. **SHARAPIN, N.** Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Bogotá, Ed. Quebeco-Impreandes, 2000. pp. 195-204.
18. **TREASE, G. y EVANS, W.** Farmacognosia. 13a. Ed. Madrid, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, 1991. pp. 40-74.
19. **VARRO, E., LYNN, R., JAMES, E.** Farmacognosia. 2a. ed. Buenos Aires, Ed. “El Ateneo”, 1979. pp. 34; 74-82; 190-200.
20. **WAGNER, H; BLADT, S.** Análisis de Plantas y Drogas. 2a. ed. Berlín, Ed. Springer Verlag, 1996. pp. 194-245.

## BIBLIOGRAFÍA INTERNET

**21. BRAVO, H.**

Contraindicaciones del Noni.

<http://www.innatia.com/s/c-alimentacion-sana>

2010/04/19

**22. CLORHIDRATO METFORMINA.**

[http://www.infomedical.cl/productos\\_detalle.asp?idq=5353](http://www.infomedical.cl/productos_detalle.asp?idq=5353)

2010/10/05

**23. ¿CÓMO HACER EL ZUMO DE NONI?**

<http://es.answer.yahoo.com/question/index?qid=20090612072714AABt5mn>

2010/03/28

**24. COMPONENTES DEL NONI.**

[http://www.salud/natural.com.mx/mm\\_4.html](http://www.salud/natural.com.mx/mm_4.html).

2010/04/19

**25. DIARIO HOY.**

El 70% de Diabéticos no Recibe Tratamiento.

<http://www.hoy.com.ec/noticias-ecuador/el-70-de-diabeticos-no-recibe-tratamiento-248844-248844.html>

2010/04/26

**26. DIARIO LA PRENSA.**

Chimborazo Recuerda el Día Mundial de la Salud.

<http://www.laprensa.com.ec/noticias.asp?notid=5712>

2010/04/26

**27. ECUADOR, MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.**

Información Estadística de Pacientes Diabéticos en el País.

<http://www.msp.gov.ec/estadisticas/provincias.htm>

2010/03/03

**28. EL ZUMO DE NONI**

Un completísimo nutriente natural.

<http://www.casapia.com/Paginacast/Paginas.htm>

2010/03/28

**29. EXPERIMENTACIÓN CON ANIMALES.**

[http://ecosofia.org/2006/03/experimentacion\\_animales\\_laboratorios\\_empresas](http://ecosofia.org/2006/03/experimentacion_animales_laboratorios_empresas)

2010/03/28

**30. EXTRACCIÓN DE SANGRE EN LOS MAMÍFEROS Y AVES DE LABORATORIO.**

<http://www.secal.es/ficheros/ficheros/Refinamiento%20extraccion%20sangre.pdf>

2010/03/28

**31. GALDO, A. 2005.**

¿Es el Noni una planta milagrosa?

<http://www.sld.cu/saludvida/naturaltradicional/temas.php?idv=10541>

2010/03/23

**32. HEINICKE, R. 1985.**

El Ingrediente Farmacológicamente Activo del Noni.

<http://www.adaptogeno.com/productos/noni.asp>

2010/03/28

**33. JUGO DE NONI.**

[http://www.jardinbotanicodarien.com/jugo\\_noni.htm](http://www.jardinbotanicodarien.com/jugo_noni.htm)

2010/04/19

**34. MANIPULACIÓN, SUJECCIÓN, SEXADO, IDENTIFICACIÓN.**

<http://www.csic.edu.uy/cursos/2003-11-uso-manejo-animales-lab/practico.pdf>

2010/03/28

**35. METFORMINA CLORHIDRATO.**

<http://www.labstein.com/terminos-relacionados/metformina-clorhidrato.html>

2010/10/05

**36. METFORMINA CLORHIDRATO. POSOLOGÍA**

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>

2010/10/05

**37. MITO Y REALIDAD DE MORINDA CITRIFOLIAL. (NONI).**

[http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol9\\_3\\_04/pla02304.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol9_3_04/pla02304.htm)

2010/04/19

**38. *Morinda citrifolia*.**

[http://es.wikipedia.org/wiki/Morinda\\_citrifolia](http://es.wikipedia.org/wiki/Morinda_citrifolia)

2010/04/19

**39. MORON, F.**

Noni. Beneficios para la Salud.

<http://www.nonilmm.com/site/esp/index.php?id=salud>

2010/04/19

**40. NONI**

<http://www.atencion-psicologo.es.tl/TECNICAS-DE-COMPROBACIÓN-DE-ACTIVIDAD-TERAPEUTICA.html>.

2010/04/19

**41. NONI: ¿CÓMO FUNCIONA EL NONI?**

<http://www.noni.com.pa/nonifunciona.html>.

20100619

**42. NONI: FRUTA DE LA NATURALEZA QUE REALZA LA SALUD.**

<http://www.samento.com.ec/sciencelib/esponi/NoniFrutaSalud.html>

2010/02/23

**43. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.**

Incluye Información Valiosa en Salud y Ciencias Relacionadas. Estadísticas de Diabetes en el Mundo.

[http://www.paho.org/default\\_spa.htm](http://www.paho.org/default_spa.htm)

2010/03/03

**44. PICHARDO, C.**

Procedimientos Experimentales. Cirugía Experimental.

<http://www.upo.es/laboratoriodeneurociencias/descargas/cirugiaexperimental.pdf>

2010/03/28

**45. PIÑEIRO, E. 2009.**

Noni, la Fruta del Pacífico.

<http://www.consumer.es/alimentacion/tendencias/2009/06/25/186105.php>

2010/03/28

**46. QUERCETINA.**

<http://www.botanical-online.com/medicinalesquercetina.htm>

2010/10/05

**47. RATAS DE LABORATORIO.**

<http://www.profesorenlinea.cl/fauna/RatasLaboratorio.htm>

2010/03/28

**48. SILAE. XIX Congreso - Fernando Cabieses Molina (1920 - 2010). Cagliari, Italia.**

<http://www.silae.it>

2010/12/22

**49. TÉCNICAS DE INOCULACIÓN Y SANGRÍA DE ANIMALES.**

<http://es.scrib.com/doc/3288391/TECNICAS-DE-INOCULACION-Y-SANGRIA-DE-ANIMALES>

2010/03/28

**50. USOS ESPECÍFICOS DEL NONI.**

<http://www.alimentacionsana.com.ar/Portal%20nuevo/compresano/noni07.htm>

2010/03/28

**51. VALDIVID, R. 2007.**

Noni Maravilla de la Naturaleza Perú.

<http://nonicultivadoencasa.blogspot.com>

2010/03/28

**52. WILLIAMS, R., WILD, S., SHAW, J. 2005.**

¿Cuántos Millones Tienen Diabetes?

[http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article\\_323\\_es.pdf](http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_323_es.pdf)

2010/04/19

**53. ZIMMET, P. y otros.**

La epidemia de Diabetes en Crecimiento: Predecir el Futuro.

[http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article\\_72\\_es.pdf](http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_72_es.pdf)

2010/04/19

**54. ZUMO DE NONI**

<http://www.zumo-noni.es>

20100419

## CAPÍTULO VIII

### 8. ANEXOS

#### ANEXO N° 1. EXTRACCIÓN DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*M. citrifolia*)



FOTOGRAFÍA N° 3. MATERIA PRIMA



FOTOGRAFÍA N° 4. MEDICIÓN DE LOS FRUTOS



FOTOGRAFÍA N° 5. TOMA DE PESOS DEL FRUTO



FOTOGRAFÍA N° 6. DESMUESTRE DEL FRUTO



FOTOGRAFÍA N° 7. EXTRACCIÓN DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*M. citrifolia*)

## ANEXO N°2. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI



FOTOGRAFÍA N° 8. ENSAYOS ALCALOIDES



FOTOGRAFÍA N° 9. ENSAYO TRITERPENOS

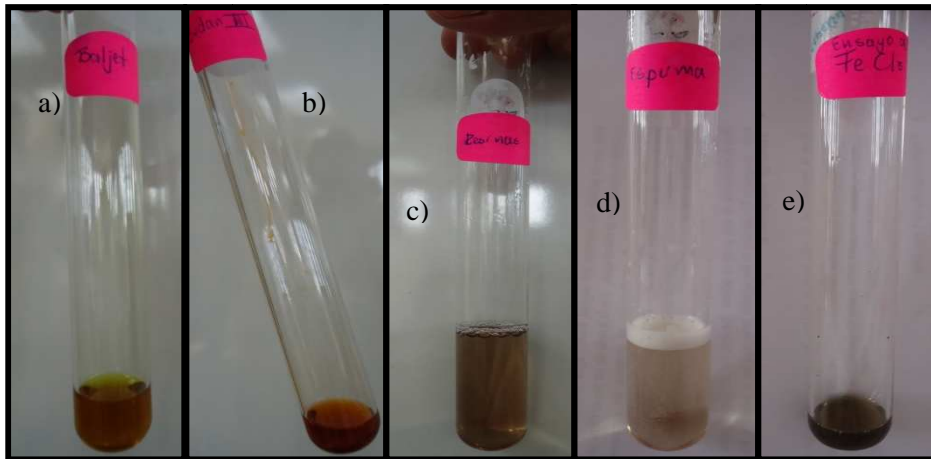


FOTOGRAFÍA N° 10. ENSAYO QUINONAS

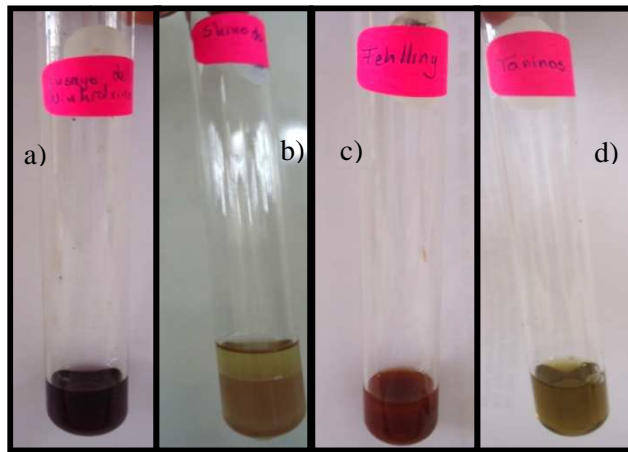


FOTOGRAFÍA N° 11. ENSAYO DE BALJET





FOTOGRAFÍA N° 12. ENSAYOS DE a) SUDAN III, b) RESINAS, c) ESPUMA Y d) CLORURO FÉRRICO



FOTOGRAFÍA N° 13. ENSAYOS DE a) NINHIDRINA, b) SHINODA, c) FEHLING, d) TANINOS

### ANEXO N°3: CROMATOGRAFÍA PARA FLAVONOIDES



FOTOGRAFÍA N° 14. PLACAS CROMATOGRÁFICAS CORRIENDO LA MEZCLA DE SOLVENTES: ACETATO DE ETILO:ÁCIDO FORMICO:ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL:AGUA (100:11:11:26 v/v)

## ANEXO N° 4: PLACA CROMATOGRÁFICA REVELADA

### PLACA DE SÍLICA GEL 60 F<sub>254</sub>

**Sistema de Solventes:** Acetato de Etilo: Ácido Fórmico: Ácido Acético: Agua (100:11:11:26) v/v

**Revelador:** Sulfato de Cerio

N°	MUESTRA	COLOR	Xy (cm)	Rf
1	Zumode Fruto de Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> )	Amarillo	1,1	0,16
		Amarillo	1,6	0,23
		Lila	2,9	0,41
		Verde Agua	3,1	0,44
		Verde Azulado	3,4	0,49
2	Subextracto Butanólico	Amarillo	1,4	0,20
		Amarillo	1,9	0,27
		Lila	2,9	0,41
		Verde Agua	3,2	0,46
		Verde Azulado	3,3	0,47
3	Subextracto Clorofórmico	Amarillo	1,4	0,20
		Amarillo	1,9	0,27
		Lila	2,9	0,41
		Verde Agua	3,2	0,46
		Verde Azulado	3,4	0,49
		Verde Oscuro	6,9	0,99



## ANEXO N°5. MEDICIÓN DE GLICEMIAS



FOTOGRAFÍA N°15. ACONDICIONAMIENTO DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN EL ÁREA DE CUARENTENA



FOTOGRAFÍA N°16. MEDIDOR DE GLUCEMIA ACCU-CHEK ACTIVE DE ROCHE

COD.	EXAMEN	VAL. REF.	RESULTADOS	UNID.
001	ACIDO URICO			mg/dl
002	BILIRUBINA DIRTA.			mg/dl
003	BILIRUBINA TOTAL			mg/dl
004	CREATININA			mg/dl
006	GLUCOSA	75-115	68	mg/dl
008	PROTEINAS TOTALES			g/dl
007	UREA			mg/dl

68

FOTOGRAFÍA N°17. COMPARACIÓN DEL RANGO DE ERROR DE DATOS DEL GLUCÓMETRO DE ROCHE CON DATOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS



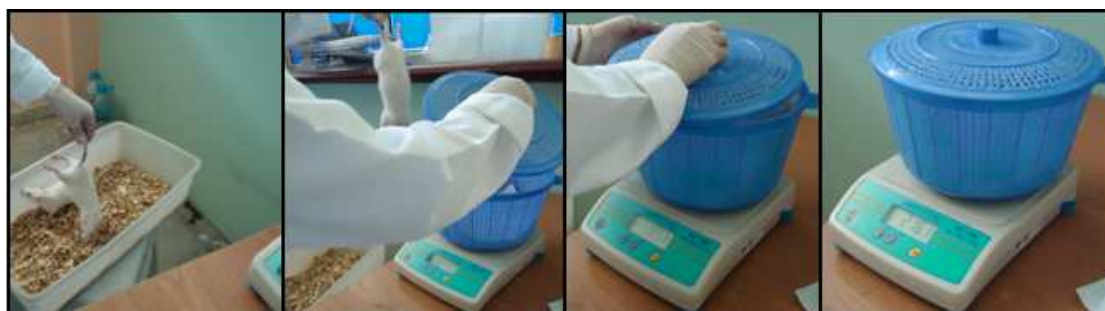
FOTOGRAFÍA N°18. TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE DE LA COLA DE LA RATA

## ANEXO N°6. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES DE GLUCOSA



FOTOGRAFÍA N°19. DISOLUCIÓN DE GLUCOSA AL 35%

## ANEXO N°6. ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO



FOTOGRAFÍA N°20. TOMA DE PESOS DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

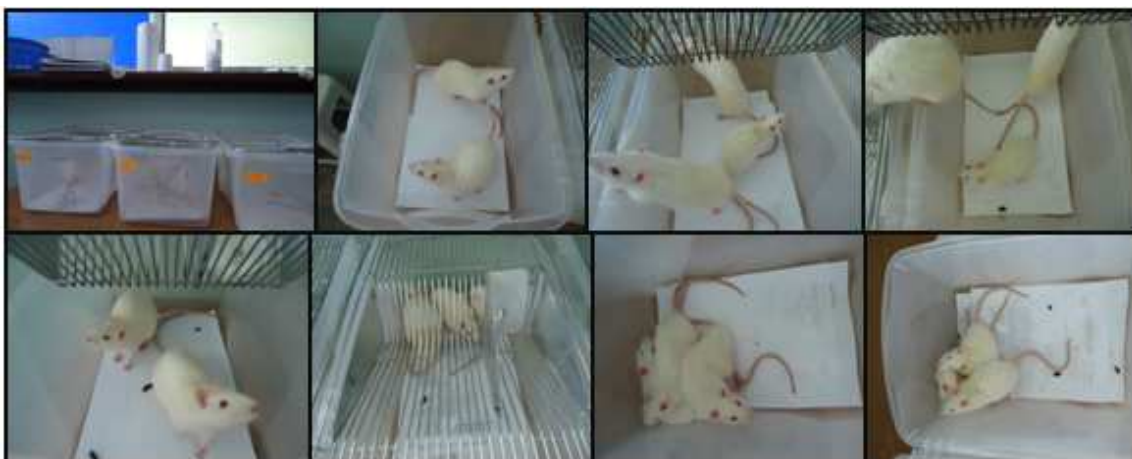


FOTOGRAFÍA N°21. PREPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DEL ZUMO DE FRUTO DE NONI Y DE METFORMINA CLORHIDRATO.



FOTOGRAFÍA N°22. ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL DEL TRATAMIENTO.

## ANEXO N°7. ANÁLISIS TOXICOLÓGICO



FOTOGRAFÍA N°23. OBSERVACIÓN DE LOS ANIMALES.

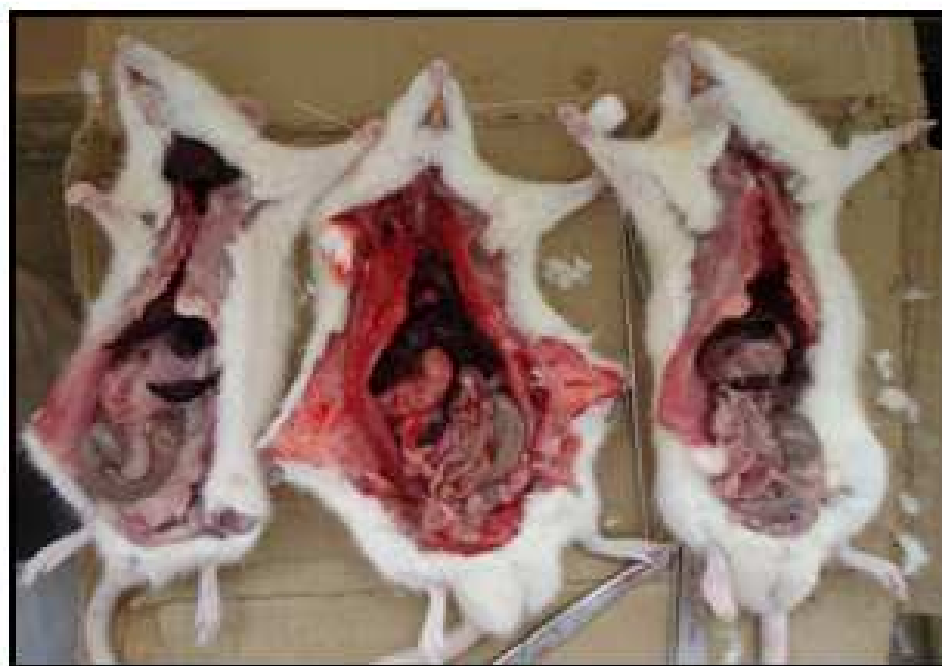


FOTOGRAFÍA N°24. COMPROBACIÓN DE LA ACTIVIDAD PRENSIL, REFLEJO PINEAL, CORNEAL E HIPOTERMIA



**FOTOGRAFÍA Nº25. DISMINUCIÓN DEL EQUILIBRIO Y ARRASTRE DE PATAS POSTERIORES.**

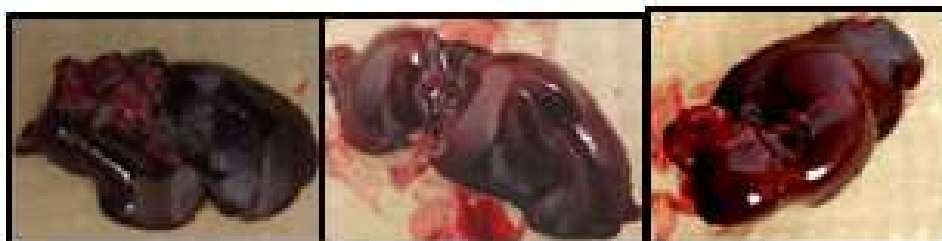
### **ANEXO Nº8. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO**



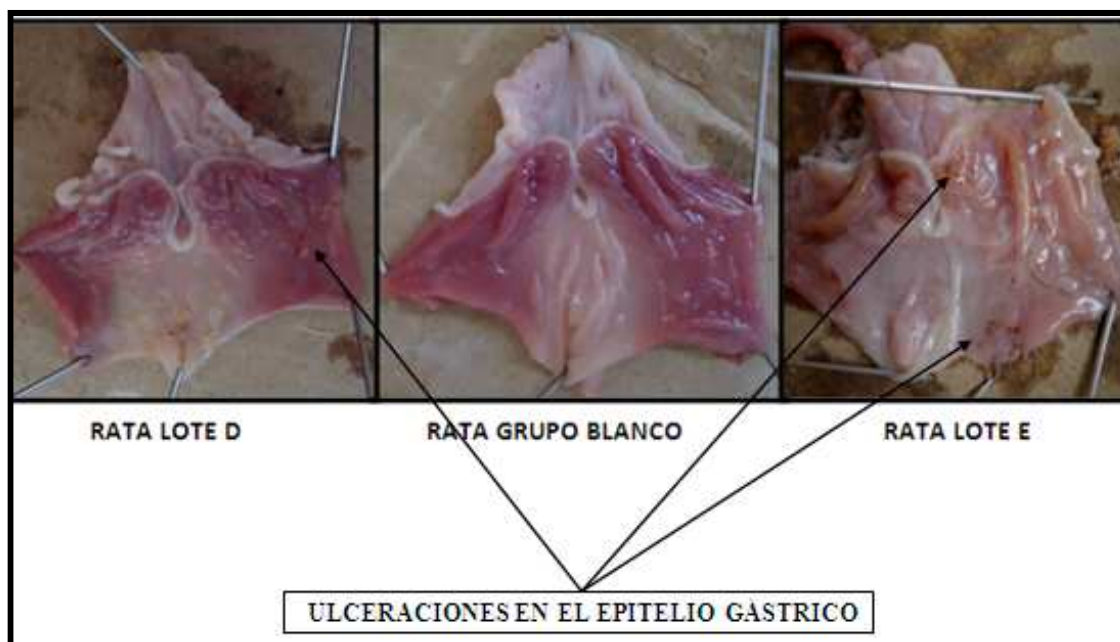
**RATA LOTE D**

**RATA GRUPO BLANCO**

**RATA LOTE E**



**FOTOGRAFÍA Nº26. ANÁLISIS MACROSCÓPICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL HÍGADO**



FOTOGRAFÍA Nº27. ANÁLISIS MACROSCÓPICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL ESTÓMAGO

**ANEXO Nº9. ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE**

**ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS**

**TEMA:** COMPROBACIÓN DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL ZUMO DEL FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA

**MUESTRA:** 15 RATAS DE LOS CUALES 9 RECIBIRÁN EL TRATAMIENTO MIENTRAS QUE LOS OTROS 6 SERVIRÁN COMO GRUPO DE CONTROL POSITIVO Y NEGATIVO. COMPROBANDO POR SUPUESTO SU EQUIDAD ANTES DEL INICIO DEL EXPERIMENTO REALIZANDO UNA PREPRUEBA A LAS RATAS MUESTRA.

**DISEÑO EXPERIMENTAL:** ES UN ANÁLISIS CON PREPRUEBA, POSTPRUEBA Y CON GRUPO DE CONTROL.

**POBLACIÓN:** 15 RATAS DE LA MISMA EDAD Y EN IGUALDAD DE CONDICIONES FISIOLÓGICAS.

**EJECUCIÓN DEL EXPERIMENTO:** TRABAJO DESARROLLADO EN EL BIOTERIO DE LA ESPOCH LA TOMA DES MUESTRAS DE SANGRE DE LAS RATAS A SER ANALIZADAS SE HIZO CON LOS RESPECTIVOS CUIDADOS Y TOMANDO EN CUENTA TODOS LOS DETALLES ESPECÍFICADOS EN LOS PROTOCOLOS DE TOMA DE MUESTRA DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICOS:**

- PRESENTACIÓN DE HIPÓTESIS

Hipotesis Nula:  $\mu_1 = \mu_2$

Hipotesis alternativa:  $\mu_1 < \mu_2$

- MEDIDAS DESCRIPTIVAS

Estadísticos para la variable GLUCOSA INICIAL por % dosis

=====

=

-----

Grupos	Nada	Metformina	Placebo	
40	60			20
N	2	2	2	3
3	3			

-----



Media		74.0000	73.5000	77.5000
68.0000	66.6667	73.0000		
Mediana		74.0000	73.5000	77.5000
68.0000	67.0000	77.0000		
Moda		73.0000	72.0000	75.0000
66.0000	67.0000	62.0000		
Media Geométrica		73.9932	73.4847	77.4597
67.9804	66.6650	72.5533		
Varianza		2.0000	4.5000	12.5000
4.0000	0.3333	93.0000		
Desviación Típica		1.4142	2.1213	3.5355
2.0000	0.5774	9.6437		
E.E. de la Media (*)		1.0000	1.5000	2.5000
1.1547	0.3333	5.5678		
Mínimo		73.0000	72.0000	75.0000
66.0000	66.0000	62.0000		
Máximo		75.0000	75.0000	80.0000
70.0000	67.0000	80.0000		
Rango		2.0000	3.0000	5.0000
4.0000	1.0000	18.0000		
Cuartil Inferior		73.0000	72.0000	75.0000
66.0000	66.0000	62.0000		
Cuartil Superior		75.0000	75.0000	80.0000
70.0000	67.0000	80.0000		
Rango Intercuartílico		2.0000	3.0000	5.0000
4.0000	1.0000	18.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.0000	-1.7321	-1.5454		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.0000	-1.2247	-1.0928		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación		1.9111	2.8862	4.5620
2.9412	0.8660	13.2105		

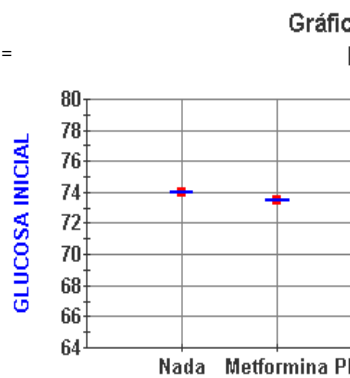
(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA INICIAL por % dosis

Variable Respuesta: GLUCOSA INICIAL  
Variable Explicativa: % dosis  
Número de Casos: 15

	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	206.0667	5	41.2133	1.7360	0.2224

-113-



Dentro Grupos	213.6667	9	23.7407
Total (corr.)	419.7333	14	

p-valor > 0,23 LA HIPÓTESIS SERÁ NULA  
 EN ESTE CASO NO HAY HIPÓTESIS, SOLO ES UN ANÁLISIS DE LOS VALORES NORMALES DE GLICEMIA AL INICIO DEL EXPERIMENTO

LA GLUCOSA INICIAL DE TODOS LOS GRUPOS EN ESTUDIO ESTUVO DENTRO DE LOS VALORES NORMALES (60-90mg/dL) (SEGÚN CHARLES RIVER, 1984)

Estadísticos para la variable GLUCOSA PATOLÓGICA por % dosis

Grupos	Nada	Metformina	Placebo	20
40	60			
N	2	2	2	3
3	3			
Media	75.0000	132.5000	124.0000	
117.3333	113.0000	111.3333		
Mediana	75.0000	132.5000	124.0000	
117.0000	113.0000	108.0000		
Moda	74.0000	129.0000	113.0000	
114.0000	111.0000	106.0000		
Media Geométrica	74.9933	132.4538	123.5111	
117.2984	112.9882	111.1656		
Varianza	2.0000	24.5000	242.0000	
12.3333	4.0000	57.3333		
Desviación Típica	1.4142	4.9497	15.5563	
3.5119	2.0000	7.5719		
E.E. de la Media (*)	1.0000	3.5000	11.0000	
2.0276	1.1547	4.3716		
Mínimo	74.0000	129.0000	113.0000	
114.0000	111.0000	106.0000		
Máximo	76.0000	136.0000	135.0000	
121.0000	115.0000	120.0000		
Rango	2.0000	7.0000	22.0000	
7.0000	4.0000	14.0000		
Cuartil Inferior	74.0000	129.0000	113.0000	
114.0000	111.0000	106.0000		
Cuartil Superior	76.0000	136.0000	135.0000	
121.0000	115.0000	120.0000		
Rango Intercuartílico	2.0000	7.0000	22.0000	
7.0000	4.0000	14.0000		
Asimetría	No aplicable	No aplicable	No aplicable	
0.4233	0.0000	1.5971		
Asimetría Estandarizada	No aplicable	No aplicable	No aplicable	
0.2993	0.0000	1.1293		
Curtosis	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No
Curtosis Estandarizada	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No
Coefficiente de Variación	1.8856	3.7357	12.5454	
2.9931	1.7699	6.8011		

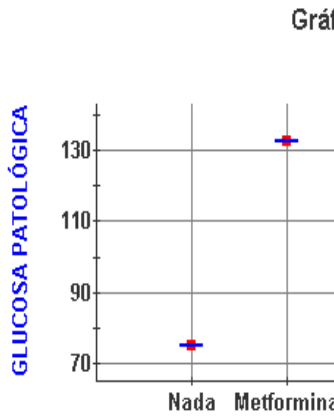
(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA PATOLÓGICA por % dosis

=====

Variable Respuesta: GLUCOSA PATOLÓGICA  
 Variable Explicativa: % dosis  
 Número de Casos: 15

	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	3951.9000	5	790.3800	17.1064	0.0002
Dentro Grupos	415.8333	9	46.2037		
Total (corr.)	4367.7333	14			



p-valor > 0,23 LA HIPÓTESIS SERÁ NULA

EN ESTE CASO LA HIPÓTESIS ES POSITIVA PORQUE SE LOGRÓ INDUCIR LA PATOLOGÍA

LAS MEDIAS DE TODOS LOS GRUPOS EXCEPTO EL BLANCO SOBREPASAN LOS 110mg/dL. INDICANDO LA PRESENCIA DE LA PATOLOGÍA

Estadísticos para la variable GLUCOSA 30 MIN por % dosis

=====

=

Grupos	60	Nada	Metformina	Placebo	20
N	3	2	2	2	3
Media	117.3333	76.0000	127.0000	130.5000	
Mediana	117.0000	76.0000	127.0000	130.5000	
Moda	114.0000	76.0000	124.0000	125.0000	
Media Geométrica	117.2984	76.0000	126.9646	130.3840	
Varianza	12.3333	0.0000	18.0000	60.5000	
Desviación Típica	3.5119	0.0000	4.2426	7.7782	
E.E. de la Media (*)	2.0276	0.0000	3.0000	5.5000	
Mínimo	114.0000	76.0000	124.0000	125.0000	
Máximo	121.0000	76.0000	130.0000	136.0000	
Rango	7.0000	0.0000	6.0000	11.0000	

Cuartil Inferior		76.0000	124.0000	125.0000
114.0000	121.0000	119.0000		
Cuartil Superior		76.0000	130.0000	136.0000
121.0000	123.0000	139.0000		
Rango Intercuartílico		0.0000	6.0000	11.0000
7.0000	2.0000	20.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.4233	1.7321	-1.6680		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.2993	1.2247	-1.1795		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación		0.0000	3.3407	5.9603
2.9931	0.9491	8.3659		

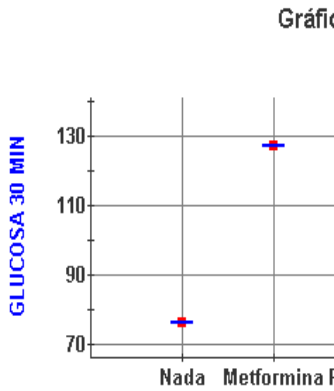
(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 30 MIN por % dosis

Variable Respuesta:	GLUCOSA 30 MIN				
Variable Explicativa:	% dosis				
Número de Casos:	15				
	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	4599.1000	5	919.8200	23.7543	0.0006
Dentro Grupos	348.5000	9	38.7222		
Total (corr.)	4947.6000	14			

Estadísticos para la variable GLUCOSA 6 HORAS por % dosis

Grupos	60	Nada	Metformina	Placebo	20
N	3	2	2	2	3
Media		75.0000	105.5000	133.0000	
130.3333	118.0000	111.0000			
Mediana		75.0000	105.5000	133.0000	
111.0000	118.0000	113.0000			
Moda		74.0000	103.0000	129.0000	
81.0000	116.0000	106.0000			
Media Geométrica		74.9933	105.4704	132.9398	
121.4005	117.9887	110.9421			
Varianza		2.0000	12.5000	32.0000	
3761.3333	4.0000	19.0000			
Desviación Típica		1.4142	3.5355	5.6569	
61.3297	2.0000	4.3589			
E.E. de la Media (*)		1.0000	2.5000	4.0000	
35.4087	1.1547	2.5166			
Mínimo		74.0000	103.0000	129.0000	
81.0000	116.0000	106.0000			
Máximo		76.0000	108.0000	137.0000	
199.0000	120.0000	114.0000			



Rango		2.0000	5.0000	8.0000
118.0000	4.0000	8.0000		
Cuartil Inferior		74.0000	103.0000	129.0000
81.0000	116.0000	106.0000		
Cuartil Superior		76.0000	108.0000	137.0000
199.0000	120.0000	114.0000		
Rango Intercuartílico		2.0000	5.0000	8.0000
118.0000	4.0000	8.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.2776	0.0000	-1.6301		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.9034	0.0000	-1.1526		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación		1.8856	3.3512	4.2533
47.0560	1.6949	3.9269		

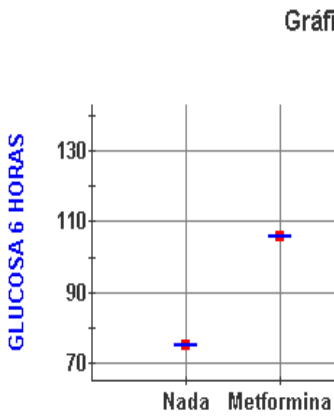
(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 6 HORAS por % dosis

Variable Respuesta:	GLUCOSA 6 HORAS				
Variable Explicativa:	% dosis				
Número de Casos:	15				
	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	4782.1667	5	956.4333	1.1304	0.4102
Dentro Grupos	7615.1667	9	846.1296		
Total (corr.)	12397.3333	14			

Estadísticos para la variable GLUCOSA 24 HORAS por % dosis

Grupos	Nada	Metformina	Placebo	20
40	60			
N	2	2	2	3
3	3			
Media		74.5000	89.0000	135.5000
112.0000	97.0000	93.0000		
Mediana		74.5000	89.0000	135.5000
107.0000	97.0000	92.0000		
Moda		74.0000	88.0000	132.0000
104.0000	94.0000	88.0000		
Media Geométrica		74.4983	88.9944	135.4548
111.6287	96.9691	92.8899		
Varianza		0.5000	2.0000	24.5000
129.0000	9.0000	31.0000		
Desviación Típica		0.7071	1.4142	4.9497
11.3578	3.0000	5.5678		
E.E. de la Media (*)		0.5000	1.0000	3.5000
6.5574	1.7321	3.2146		
Mínimo		74.0000	88.0000	132.0000
104.0000	94.0000	88.0000		

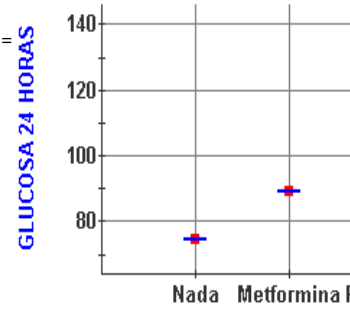


Máximo		75.0000	90.0000	139.0000
125.0000	100.0000	99.0000		
Rango		1.0000	2.0000	7.0000
21.0000	6.0000	11.0000		
Cuartil Inferior		74.0000	88.0000	132.0000
104.0000	94.0000	88.0000		
Cuartil Superior		75.0000	90.0000	139.0000
125.0000	100.0000	99.0000		
Rango Intercuartílico		1.0000	2.0000	7.0000
21.0000	6.0000	11.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.5971	0.0000	0.7822		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.1293	0.0000	0.5531		
Curtois		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable		No
Curtois Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable		No
Coefficiente de Variación		0.9491	1.5890	3.6530
10.1409	3.0928	5.9868		

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 24 HORAS por % dosis

Variable Respuesta:	GLUCOSA 24 HORAS				
Variable Explicativa:	% dosis				
Número de Casos:	15				
	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	4667.9333	5	933.5867	23.0199	0.0007
Dentro Grupos	365.0000	9	40.5556		
Total (corr.)	5032.9333	14			



Estadísticos para la variable GLUCOSA 30 HORAS por % dosis

Grupos	Nada	Metformina	Placebo	20
40	60			
N	2	2	2	3
3	3			
Media	74.0000	85.0000	132.5000	
86.0000	89.0000	82.3333		
Mediana	74.0000	85.0000	132.5000	
85.0000	88.0000	82.0000		
Moda	73.0000	84.0000	130.0000	
82.0000	88.0000	78.0000		
Media Geométrica	73.9932	84.9941	132.4764	
85.9194	88.9888	82.2513		
Varianza	2.0000	2.0000	12.5000	
21.0000	3.0000	20.3333		
Desviación Típica	1.4142	1.4142	3.5355	
4.5826	1.7321	4.5092		
E.E. de la Media (*)	1.0000	1.0000	2.5000	
2.6458	1.0000	2.6034		

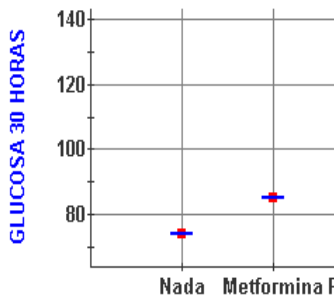
Mínimo		73.0000	84.0000	130.0000
82.0000	88.0000	78.0000		
Máximo		75.0000	86.0000	135.0000
91.0000	91.0000	87.0000		
Rango		2.0000	2.0000	5.0000
9.0000	3.0000	9.0000		
Cuartil Inferior		73.0000	84.0000	130.0000
82.0000	88.0000	78.0000		
Cuartil Superior		75.0000	86.0000	135.0000
91.0000	91.0000	87.0000		
Rango Intercuartílico		2.0000	2.0000	5.0000
9.0000	3.0000	9.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.9352	1.7321	0.3308		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.6613	1.2247	0.2339		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable		
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable		
Coefficiente de Variación		1.9111	1.6638	2.6683
5.3286	1.9461	5.4768		

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 30 HORAS por % dosis

Variable Respuesta: GLUCOSA 30 HORAS  
Variable Explicativa: % dosis  
Número de Casos: 15

	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	4400.1667	5	880.0333	75.3119	0.0005
Dentro Grupos	105.1667	9	11.6852		
Total (corr.)	4505.3333	14			



Estadísticos para la variable GLUCOSA 48 HORAS por % dosis

Grupos	Nada	Metformina	Placebo	20
40	60			
N	2	2	2	3
3	3			
Media	72.5000	80.0000	129.5000	
77.6667	78.3333	74.0000		
Mediana	72.5000	80.0000	129.5000	
77.0000	77.0000	78.0000		
Moda	72.0000	80.0000	127.0000	
75.0000	72.0000	63.0000		
Media Geométrica	72.4983	80.0000	129.4759	
77.6269	78.1221	73.5597		
Varianza	0.5000	0.0000	12.5000	
9.3333	50.3333	93.0000		
Desviación Típica	0.7071	0.0000	3.5355	
3.0551	7.0946	9.6437		

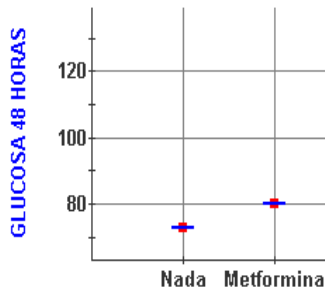
E.E. de la Media (*)	0.5000	0.0000	2.5000
1.7638	4.0961	5.5678	
Mínimo	72.0000	80.0000	127.0000
75.0000	72.0000	63.0000	
Máximo	73.0000	80.0000	132.0000
81.0000	86.0000	81.0000	
Rango	1.0000	0.0000	5.0000
6.0000	14.0000	18.0000	
Cuartil Inferior	72.0000	80.0000	127.0000
75.0000	72.0000	63.0000	
Cuartil Superior	73.0000	80.0000	132.0000
81.0000	86.0000	81.0000	
Rango Intercuartílico	1.0000	0.0000	5.0000
6.0000	14.0000	18.0000	
Asimetría	No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.9352	0.8158	-1.5454	
Asimetría Estandarizada	No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.6613	0.5769	-1.0928	
Curtosis	No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada	No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación	0.9753	0.0000	2.7301
3.9335	9.0569	13.0320	

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 48 HORAS por % dosis

Variable Respuesta: GLUCOSA 48 HORAS  
 Variable Explicativa: % dosis  
 Número de Casos: 15

	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	4951.2667	5	990.2533	27.9967	0.0003
Dentro Grupos	318.3333	9	35.3704		
Total (corr.)	5269.6000	14			



Estadísticos para la variable GLUCOSA 72 HORAS por % dosis

Grupos	60	Nada	Metformina	Placebo	20
N	3	2	2	2	3
Media	73.5000	90.0000	126.0000		
90.6667	106.3333	97.0000			
Mediana	73.5000	90.0000	126.0000		
90.0000	109.0000	97.0000			
Moda	73.0000	89.0000	124.0000		
88.0000	100.0000	94.0000			
Media Geométrica	73.4983	89.9944	125.9841		
90.6326	106.2363	96.9691			
Varianza	0.5000	2.0000	8.0000		
9.3333	30.3333	9.0000			

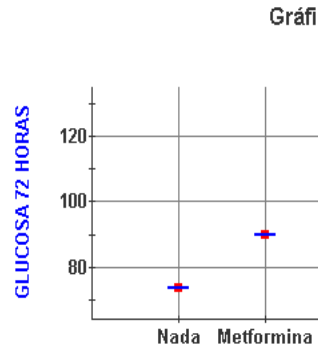


Desviación Típica		0.7071	1.4142	2.8284
3.0551	5.5076	3.0000		
E.E. de la Media (*)		0.5000	1.0000	2.0000
1.7638	3.1798	1.7321		
Mínimo		73.0000	89.0000	124.0000
88.0000	100.0000	94.0000		
Máximo		74.0000	91.0000	128.0000
94.0000	110.0000	100.0000		
Rango		1.0000	2.0000	4.0000
6.0000	10.0000	6.0000		
Cuartil Inferior		73.0000	89.0000	124.0000
88.0000	100.0000	94.0000		
Cuartil Superior		74.0000	91.0000	128.0000
94.0000	110.0000	100.0000		
Rango Intercuartílico		1.0000	2.0000	4.0000
6.0000	10.0000	6.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.9352	-1.6680	0.0000		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.6613	-1.1795	0.0000		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación		0.9621	1.5713	2.2448
3.3695	5.1795	3.0928		

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 72 HORAS por % dosis

Variable Respuesta:	GLUCOSA 72 HORAS				
Variable Explicativa:	% dosis				
Número de Casos:	15				
	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	3263.7667	5	652.7533	54.4802	0.0002E-2
Dentro Grupos	107.8333	9	11.9815		
Total (corr.)	3371.6000	14			



Estadísticos para la variable GLUCOSA 78 HORAS por % dosis

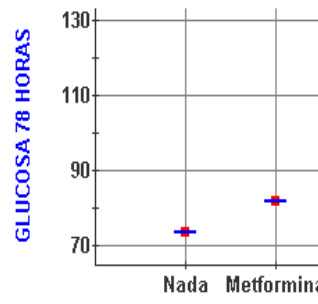
Grupos		Nada	Metformina	Placebo	20
40	60				
N		2	2	2	3
3	3				
Media		73.5000	82.0000	124.5000	
101.6667	99.3333	89.3333			
Mediana		73.5000	82.0000	124.5000	
96.0000	100.0000	90.0000			
Moda		72.0000	81.0000	123.0000	
93.0000	97.0000	86.0000			
Media Geométrica		73.4847	81.9939	124.4910	
101.1744	99.3187	89.2982			

Varianza		4.5000	2.0000	4.5000
156.3333	4.3333	9.3333		
Desviación Típica		2.1213	1.4142	2.1213
12.5033	2.0817	3.0551		
E.E. de la Media (*)		1.5000	1.0000	1.5000
7.2188	1.2019	1.7638		
Mínimo		72.0000	81.0000	123.0000
93.0000	97.0000	86.0000		
Máximo		75.0000	83.0000	126.0000
116.0000	101.0000	92.0000		
Rango		3.0000	2.0000	3.0000
23.0000	4.0000	6.0000		
Cuartil Inferior		72.0000	81.0000	123.0000
93.0000	97.0000	86.0000		
Cuartil Superior		75.0000	83.0000	126.0000
116.0000	101.0000	92.0000		
Rango Intercuartílico		3.0000	2.0000	3.0000
23.0000	4.0000	6.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.6205	-1.2933	-0.9352		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.1459	-0.9145	-0.6613		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación		2.8862	1.7247	1.7039
12.2984	2.0956	3.4198		

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 78 HORAS por % dosis

Variable Respuesta:	GLUCOSA 96 HORAS				
Variable Explicativa:	% dosis				
Número de Casos:	15				
	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	3819.2667	5	763.8533	32.7886	0.0002E-1
Dentro Grupos	209.6667	9	23.2963		
Total (corr.)	4028.9333	14			



Estadísticos para la variable GLUCOSA 96 HORAS por % dosis

Grupos		Nada	Metformina	Placebo	20
40	60				
N		2	2	2	3
3	3				
Media		73.5000	73.5000	124.0000	
96.0000	89.0000	79.6667			
Mediana		73.5000	73.5000	124.0000	
94.0000	89.0000	83.0000			
Moda		73.0000	72.0000	123.0000	
92.0000	88.0000	70.0000			

Media Geométrica		73.4983	73.4847	123.9960
95.9044	88.9963	79.3521		
Varianza		0.5000	4.5000	2.0000
28.0000	1.0000	72.3333		
Desviación Típica		0.7071	2.1213	1.4142
5.2915	1.0000	8.5049		
E.E. de la Media (*)		0.5000	1.5000	1.0000
3.0551	0.5774	4.9103		
Mínimo		73.0000	72.0000	123.0000
92.0000	88.0000	70.0000		
Máximo		74.0000	75.0000	125.0000
102.0000	90.0000	86.0000		
Rango		1.0000	3.0000	2.0000
10.0000	2.0000	16.0000		
Cuartil Inferior		73.0000	72.0000	123.0000
92.0000	88.0000	70.0000		
Cuartil Superior		74.0000	75.0000	125.0000
102.0000	90.0000	86.0000		
Rango Intercuartílico		1.0000	3.0000	2.0000
10.0000	2.0000	16.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.4579	0.0000	-1.4928		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.0309	0.0000	-1.0555		
Curtois		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable		No
Curtois Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable		No
Coficiente de Variación		0.9621	2.8862	1.1405
5.5120	1.1236	10.6756		

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

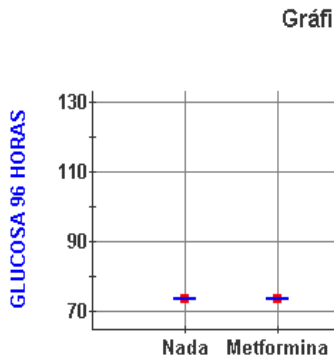
Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 96 HORAS por % dosis

Variable Respuesta: GLUCOSA 96 HORAS  
 Variable Explicativa: % dosis  
 Número de Casos: 15

	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	3819.2667	5	763.8533	32.7886	0.0002E-1
Dentro Grupos	209.6667	9	23.2963		
Total (corr.)	4028.9333	14			

Estadísticos para la variable GLUCOSA 120 HORAS por % dosis

Grupos	Nada	Metformina	Placebo	
40	60			20
N	2	2	2	3
3	3			
Media		73.0000	73.5000	126.0000
91.3333	77.0000	73.0000		
Mediana		73.0000	73.5000	126.0000
91.0000	77.0000	78.0000		



Moda		73.0000	72.0000	125.0000
90.0000	75.0000	61.0000		
Media Geométrica		73.0000	73.4847	125.9960
91.3248	76.9827	72.4722		
Varianza		0.0000	4.5000	2.0000
2.3333	4.0000	109.0000		
Desviación Típica		0.0000	2.1213	1.4142
1.5275	2.0000	10.4403		
E.E. de la Media (*)		0.0000	1.5000	1.0000
0.8819	1.1547	6.0277		
Mínimo		73.0000	72.0000	125.0000
90.0000	75.0000	61.0000		
Máximo		73.0000	75.0000	127.0000
93.0000	79.0000	80.0000		
Rango		0.0000	3.0000	2.0000
3.0000	4.0000	19.0000		
Cuartil Inferior		73.0000	72.0000	125.0000
90.0000	75.0000	61.0000		
Cuartil Superior		73.0000	75.0000	127.0000
93.0000	79.0000	80.0000		
Rango Intercuartílico		0.0000	3.0000	2.0000
3.0000	4.0000	19.0000		
Asimetría		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.9352	0.0000	-1.6608		
Asimetría Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
0.6613	0.0000	-1.1744		
Curtosis		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Curtosis Estandarizada		No aplicable	No aplicable	No aplicable
aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Coefficiente de Variación		0.0000	2.8862	1.1224
1.6725	2.5974	14.3018		

(\*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Anova Un Factor para la variable GLUCOSA 120 HORAS por % dosis

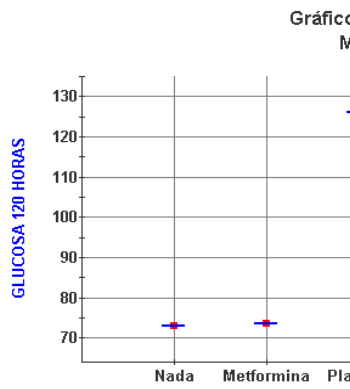
Variable Respuesta: GLUCOSA 120 HORAS  
Variable Explicativa: % dosis  
Número de Casos: 15

	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Entre Grupos	4656.4333	5	931.2867	35.3405	0.0001E-1
Dentro Grupos	237.1667	9	26.3519		
Total (corr.)	4893.6000	14			

• ANÁLISIS DE LA MUESTRA

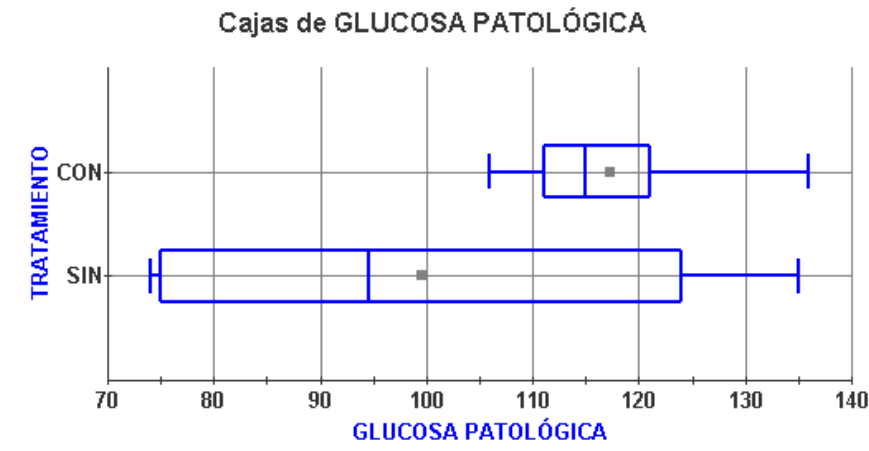
Estimación y Contraste de Dos Medias Poblacionales de GLUCOSA PATOLÓGICA por TRATAMIENTO

=====



Variable Respuesta:  
 GLUCOSA PATOLÓGICA  
 Variable Explicativa:  
 TRATAMIENTO

Grupo	
SIN	CON
-----	
Tamaños Muestrales	
4	11
Medias:	
99.5000	117.2727
Desviaciones Típicas:	
29.6929	8.9229
E. E. de las Medias:	
14.8464	2.6904



Varianza Conjunta: 264.7063  
 E. E. de la Diferencia de Medias: 9.4995

Grados de Libertad: 13.0000  
 Diferencia de Medias: -17.7727

Estimación

I.C. al 95.00% para la diferencia de medias: -17.7727 +/- 20.5224 [-38.2951, 2.7496]

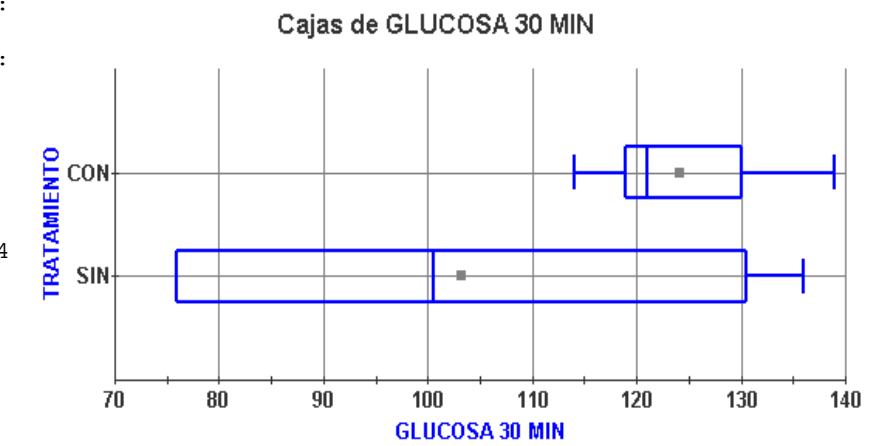
t-Student

Hipótesis Nula: diferencia de medias = 0.0000  
 Hipótesis Alternativa: no igual  
 t-Student: -1.8709  
 p-valor: 0.0840

Estimación y Contraste de Dos Medias Poblacionales de GLUCOSA 30 MIN por TRATAMIENTO

Variable Respuesta:  
 GLUCOSA 30 MIN  
 Variable Explicativa:  
 TRATAMIENTO

Grupo	
SIN	CON
-----	
Tamaños Muestrales	
11	4



Medias: 103.2500 124.1818  
 Desviaciones Típicas: 31.7844 7.9476  
 E. E. de las Medias: 15.8922 2.3963

-----  
 Varianza Conjunta: 281.7220  
 E. E. de la Diferencia de Medias: 9.8001

Grados de Libertad: 13.0000  
 Diferencia de Medias -20.9318

Estimación  
 -----

I.C. al 95.00% para la diferencia de medias: -20.9318 +/- 21.1717 [-42.1035, 0.2399]

t-Student  
 -----

Hipótesis Nula: diferencia de medias = 0.0000  
 Hipótesis Alternativa: no igual  
 t-Student: -2.1359  
 p-valor: 0.0523

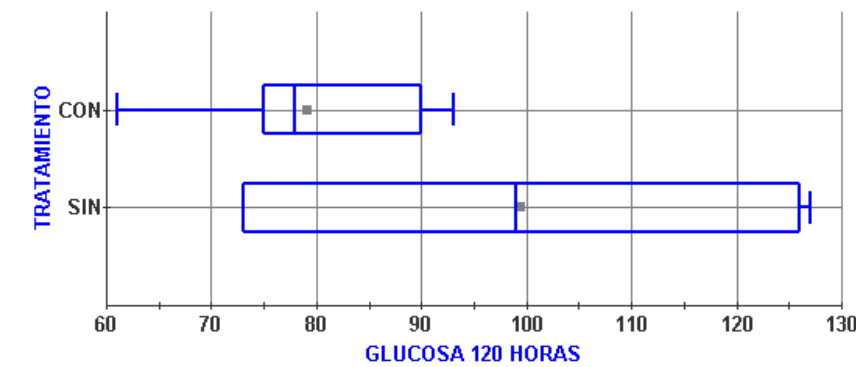
Estimación y Contraste de Dos Medias Poblacionales de GLUCOSA 120 HORAS por TRATAMIENTO

=====

Variable Respuesta: GLUCOSA 120 HORAS  
 Variable Explicativa: TRATAMIENTO

Cajas de GLUCOSA 120 HORAS

Grupo	SIN	CON
Tamaños Muestrales	11	4
Medias:	99.5000	79.1818
Desviaciones Típicas:	30.6105	9.3361
E. E. de las Medias:	15.3052	2.8150



-----  
 Varianza Conjunta: 283.2797  
 E. E. de la Diferencia de Medias: 9.8271

Grados de Libertad: 13.0000  
 Diferencia de Medias 20.3182

Estimación  
 -----

I.C. al 95.00% para la diferencia de medias: 20.3182 +/- 21.2302 [-0.9120, 41.5483]

t-Student  
-----

Hipótesis Nula:	diferencia de medias = 0.0000
Hipótesis Alternativa:	no igual
t-Student:	2.0676
p-valor:	0.0592







Hipnosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anestesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimación	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Micción	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Defecación	4	0	0	1	1	1	0	0	0
Piloerección	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipotermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiración	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Cianosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nº de Muertos		0	0	0	0	0	0	0	0

En los 120 minutos se presentó defecaciones de todas las ratas del grupo D, disminución de la micción de este mismo grupo hasta llegar a la misma intensidad que el grupo E y blanco.

**CUADRO Nº21: RESULTADOS OBTENIDOS A LOS 240 MINUTOS DEL PRIMER DÍA DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN DEL ANÁLISIS DE TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA).**

CARACTERÍSTICA	VALORACIÓN	GRUPOS DE ESTUDIO							
		BLANCO		GRUPO D			GRUPO E		
		B1	B2	D1	D2	D3	E1	E2	E3
Actividad General	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Grito	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritabilidad	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respuesta al Toque	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Huida	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Contorsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patas Posteriores	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enderezamiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tono Corporal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Actividad Prensil	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reflejo Pineal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reflejo Corneal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Tremores	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Estimulaciones	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Straub	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipnosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anestesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimación	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Micción	4	0	0	1	1	0	0	0	0
Defecación	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerección	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipotermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiración	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Cianosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nº de Muertos		0	0	0	0	0	0	0	0

A los 240 minutos de administración todas las características observadas se encontraron normales en todos los grupos, la micción siguió presente en el grupo blanco.







A los 120 minutos de la segunda administración del zumo de Noni se observó que la actividad general de las ratas del grupo D y E se acercó paulatinamente a la normalidad. El enderezamiento mejoró en todos los animales. El tono corporal se normalizó en la rata D3 aunque presentó algo de lagrimación, en la rata E1 decayó y en el resto de ratas estudiadas progresó. La micción persistió en la misma intensidad que a los 30 minutos.

**CUADRO N°26: RESULTADOS OBTENIDOS A LOS 240 MINUTOS DEL SEGUNDO DÍA DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN DEL ANÁLISIS DE TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA).**

CARACTERÍSTICA	VALORACIÓN	GRUPOS DE ESTUDIO							
		BLANCO		GRUPO D			GRUPO E		
		B1	B2	D1	D2	D3	E1	E2	E3
Actividad General	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Grito	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritabilidad	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respuesta al Toque	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Huida	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Contorsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patás Posteriores	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Enderezamiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tono Corporal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Actividad Preñsil	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reflejo Pineal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reflejo Corneal	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Tremores	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Estimulaciones	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Straub	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipnosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anestesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimación	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptois	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Micción	4	0	1	2	2	0	0	0	0
Defecación	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerección	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipotermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiración	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Cianosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N° de Muertos		0	0	0	0	0	0	0	0

A los 240 minutos de la segunda administración y observación se notó la total recuperación de la actividad general, enderezamiento y del tono corporal. La respuesta al toque y de la intuición de huida, por lo que los animales presentaron mayor actividad. La micción persiste en las ratas D1 y D2 y apareció en el blanco 2. La lagrimación desapareció en la rata E3 y la rata E1 aún presentó arrastre de patas traseras.









A los 120 minutos de observación no se notó mayor variación de las características antes anormales, pero se notó la aparición de heces en todos los grupos, siendo más abundantes en el grupo blanco.

**CUADRO N°31: RESULTADOS OBTENIDOS A LOS 240 MINUTOS DEL TERCER DÍA DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN DEL ANÁLISIS DE TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA).**

CARACTERÍSTICA	VALORACIÓN	GRUPOS DE ESTUDIO								
		BLANCO		GRUPO D			GRUPO E			
		B1	B2	D1	D2	D3	E1	E2	E3	
Actividad General	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Grito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Irritabilidad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respuesta al Toque	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Huida	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Contorsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Patas Posteriores	0	0	0	1	1	1	0	1	0	
Enderezamiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tono Corporal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Actividad Prensil	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Reflejo Pineal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Reflejo Corneal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Tremores	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Convulsiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Estimulaciones	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Straub	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hipnosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Anestesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lagrimación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Micción	4	0	1	1	0	1	0	1	0	
Defecación	4	1	1	0	0	0	0	0	0	
Piloerección	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hipotermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiración	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Cianosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
N° de Muertos		0	0	0	0	0	0	0	0	

Dentro de los 240 minutos se observó un ligero progreso del arrastre de las patas posteriores en la rata E2, mientras que en las ratas del grupo D no se observó ninguna variación. El tono corporal mejoró a la normalidad en todos los grupos de estudio y se notó también que disminuyó el apetito de los animales del grupo E.

**CUADRO N°32: RESULTADOS OBTENIDOS A LOS 360 MINUTOS DEL TERCER DÍA DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN DEL ANÁLISIS DE TOXICIDAD AGUDA (DOSIS REPETIDA).**

CARACTERÍSTICA	VALORACIÓN	GRUPOS DE ESTUDIO								
		BLANCO		GRUPO D			GRUPO E			
		B1	B2	D1	D2	D3	E1	E2	E3	

<b>Actividad General</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Grito</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Irritabilidad</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Respuesta al Toque</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Huida</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Contorsiones</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Patas Posteriores</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	1	0	0
<b>Enderezamiento</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Tono Corporal</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Actividad Prensil</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Ataxia</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Reflejo Pineal</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Reflejo Corneal</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Tremores</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Convulsiones</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Estimulaciones</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Straub</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hipnosis</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Anestesia</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Lagrimación</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ptosis</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Micción</b>	<b>4</b>	1	0	0	1	1	0	1	0
<b>Defecación</b>	<b>4</b>	0	0	0	2	0	0	2	0
<b>Piloerección</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hipotermia</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Respiración</b>	<b>4</b>	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Cianosis</b>	<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Nº de Muertos</b>		0	0	0	0	0	0	0	0

A los 360 minutos de la tercera administración de la concentración máxima del zumo de fruto de Noni se apreció la normalización de todos los signos que estaban alterados en el transcurso de los tiempos anteriores incluyendo el arrastre de las patas posteriores que persistió hasta los 240 minutos. La disminución del apetito en el grupo D persistió.