

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS:

Efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”; en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Ayacucho 2023.

Para optar el título profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. Junior HUAMAN SANCHEZ

ASESOR:

Dr. Q.F. Edwin Carlos ENCISO ROCA

AYACUCHO - PERÚ

2024

A Jehová mi Dios y en especial a mis padres Santos Huamán y María Sánchez, quienes toda mi vida cuidaron de mi salud, educación como también me dieron fuerzas, y siempre han sido mi apoyo incondicional. Así mismo a mis hermanos Irveng y David. Y en especial a Miluz.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco al todopoderoso Dios por darme la fuerza para no rendirme ante los diversos desafíos que la vida me ha presentado, demostrándome que siempre está a mi lado y que nunca me abandonará.

Agradezco profundamente a la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por su labor en la formación de destacados profesionales que contribuyen al bienestar de la humanidad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, especialmente a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, así mismo, a todos los docentes que me impartieron sus conocimientos y experiencias en el transcurso de mi vida estudiantil, que me permitió crecer como profesional de la salud.

A mi asesor el Dr. Q.F. Edwin Carlos ENCISO ROCA, quien me brindó toda su paciencia, conocimiento, experiencia y consejo en este proyecto de investigación.

Finalmente, me gustaría expresar mi máximo agradecimiento a quienes han participado de una forma u otra en esta investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE ANEXOS	XIII
RESUMEN	XV
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers “hoja del aire”	8
2.3. Compuestos fenólicos	10
2.4. Plantas medicinales con actividad hipoglicemiante	15
2.5. Diabetes mellitus	16
2.6. Fármacos hipoglicemiantes	17
2.7. Fundamento del método de Folin-Ciocalteu	21
2.8. Fundamento del método de la hiperglicemia	22
III. MATERIALES Y MÉTODOS	27
3.1. Lugar de ejecución	27
3.2. Definición de la población y muestra	27
3.3. Tipo de investigación	27
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	27
3.5. Diseño metodológico	27
3.6. Diseño de investigación	30
3.7. Análisis estadístico	31
IV. RESULTADOS	33
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	49
VII. RECOMENDACIONES	51
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXO	61

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Compuestos químicos presentes en la planta de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. “hoja del aire”	9
Tabla 2. Plantas medicinales con actividad hipoglicemiante	15
Tabla 3. Distribución de los grupos experimentales para evaluar la actividad hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. “hoja del aire”; en ratas albinas con inducción a hiperglicemia. Ayacucho 2023.	29
Tabla 4. Ensayo fitoquímico de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. “hoja del aire”. Laboratorio de toxicología. Ayacucho 2023.	34
Tabla 5. Porcentaje de rendimiento y contenido de fenoles totales presentes en el extracto hidroalcohólico y la fracción de acetato de etilo de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. “hoja del aire”. Laboratorio de toxicología. Ayacucho 2023.	35

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura del ácido ferúlico	11
Figura 2. Estructura de la umbeliferona	11
Figura 3. Estructura del ácido gálico	11
Figura 4. Estructura de la quercetina	12
Figura 5. Estructura del rasveratrol	12
Figura 6. Estructura de matairesinol	12
Figura 7. Estructura de la procianidina B2	13
Figura 8. Estructura de la glibenclamida	18
Figura 9. Mecanismo de acción de la insulina	21
Figura 10. Fundamento de la reacción del método de Folin-Ciocalteu	22
Figura 11. Estructura del hidrato de aloxano	24
Figura 12. Mecanismo de acción del aloxano	25
Figura 13. Variación de los niveles de glucosa de los tratamientos en función del tiempo, por efecto de la administración de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire". Ayacucho 2023.	36
Figura 14. Área bajo la curva de los niveles de glicemia al evaluar el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire". Ayacucho 2023.	37
Figura 15. Eficacia hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" en ratas, Ayacucho 2023.	38

ÍNDICE DE ANEXOS

	pág
Anexo 1. Constancia de clasificación taxonómica.	62
Anexo 2. Recolección, secado y molienda.	63
Anexo 3. Diagrama de la extracción hidroalcohólica.	64
Anexo 4. Obtención del extracto hidroalcohólico.	65
Anexo 5. Diagrama de obtención de los compuestos fenólicos.	66
Anexo 6. Proceso de extracción de los compuestos fenólicos del extracto hidroalcohólico.	67
Anexo 7. Ensayo fitoquímico de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo.	69
Anexo 8. Diagrama de la determinación del contenido de fenoles totales	70
Anexo 9. Proceso de cuantificación de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo.	71
Anexo 10. Curva de calibración obtenida para el ácido gálico.	72
Anexo 11. Diagrama del procedimiento para determinar el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos.	73
Anexo 12. Pesado y medición de los niveles de glicemia antes de la aplicación de los tratamientos.	74
Anexo 13. Aplicación del aloxano para la inducción de la hiperglicemia.	75
Anexo 14. Administración de los distintos tratamientos.	76
Anexo 15. Valores de los niveles de glucosa en distintos tiempos y el promedio del área bajo la curva. Ayacucho 2023.	77
Anexo 16. Niveles de glucosa de los tratamientos según el tiempo.	78
Anexo 17. Porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los compuestos fenólicos.	79
Anexo 18. Análisis de varianza del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales.	80
Anexo 19. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey del área bajo de la curva de los diferentes grupos experimentales.	81
Anexo 20. Prueba de Dunnett del área bajo de la curva de los diferentes grupos experimentales.	82
Anexo 21. Análisis de varianza del porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los diferentes grupos experimentales.	83

Anexo 22.	Prueba de comparaciones múltiples de Tukey del porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los diferentes grupos experimentales.	84
Anexo 23.	Prueba de Dunnett del porcentaje de eficacia de los diferentes grupos experimentales.	85
Anexo 24.	Matriz de consistencia	86

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad crónica no infecciosa de gran importancia, debido a su impacto económico y social y por la gravedad y diversidad de sus complicaciones crónicas. El objetivo de este estudio fue de evaluar el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers “hoja del aire” en ratas albinas con hiperglicemia inducida, llevado a cabo en los laboratorios de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud. La muestra fue obtenida en el distrito de Kimbiri, provincia de La Convención, departamento de Cusco. Se empleó el método de inducción a hiperglicemia con aloxano, para lo cual se emplearon 35 ratas albinas, distribuidas en siete grupos (control, blanco, glibenclamida, insulina y los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo 50, 100 y 200 mg/kg). El contenido de fenoles totales para el extracto hidroalcohólico fue de 62,91 mg EAG/g mientras que la fracción de acetato de etilo obtuvo 277,13 mg EAG/g. Las dosis de 100 y 200 mg/kg tuvieron el mejor porcentaje de eficacia hipoglicemiante, así como, el AUC con un valor de 66,98 %; 978 mg/dL x h $\pm$ 2,12 y 72 %; 945,4 mg/dL x h $\pm$ 2,63 respectivamente, estos resultados fueron estadísticamente similares mediante la prueba de Dunnett a los obtenidos con la glibenclamida con una eficacia hipoglicemiante de 71,03 % y un AUC de 955,4 mg/dL x h $\pm$ 1,92. En conclusión, los compuestos fenólicos aislados demostraron actividad hipoglicemiante.

Palabras clave: *Kalanchoe pinnata* (Lam.)Pers, compuestos fenólicos, hipoglicemiante.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles representan un grave problema de salud a nivel mundial, dentro de ellas se encuentra la diabetes mellitus una de las patologías de mayor gravedad en la sociedad, perjudicando a miles de individuos cada año, impactando significativamente en su salud y bienestar. Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cantidad de adultos con diabetes ha aumentado un 100 % desde 1980, superando los 400 millones de personas, y es ahora una de las diez principales razones de mortalidad.^{1,2} Se considera una enfermedad heterogénea de diversas causas caracterizada por hiperglicemia crónica resultante de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas debido a un deterioro de la secreción, la acción o ambas de la insulina.³ Es un problema importante de salud pública a nivel mundial debido a que es una de las afecciones más frecuentes y por la gravedad y variedad de sus complicaciones crónicas. Las personas pueden sufrir complicaciones graves, como pérdida de visión y fallo renal, pero son las complicaciones en los pies, como las úlceras neuropáticas, las que generan los mayores costos humanos y económicos, requiriendo tratamiento constante de por vida y un control adecuado de los niveles metabólicos.⁴

El número de personas con esta enfermedad en nuestro país está aumentando velozmente, siendo la principal causa de este rápido incremento el notable cambio en los hábitos de vida de la sociedad peruana, caracterizado por el consumo excesivo de "comida chatarra" y otros alimentos ricos en calorías y bebidas azucaradas, así como, una disminución de la actividad física, lo que conduce a sobrepeso y alta obesidad.⁵ La incidencia de esta enfermedad continúa aumentando en el Perú, afectando al 5-8 % de la población, de la cual solo el 39-56 % está adecuadamente controlado.⁶

La alta incidencia y las complicaciones a largo plazo de la diabetes, junto con los efectos secundarios de los fármacos antidiabéticos, han llevado a una intensa investigación sobre nuevos fármacos hipoglicemiantes orales a partir de plantas utilizadas en la medicina tradicional para el tratamiento de esta patología.⁷

Los informes indican que las plantas son fuentes ricas en metabolitos secundarios con interesantes actividades biológicas, como los polifenoles, flavonoides, antocianinas, alcaloides, glucósidos y otros compuestos que pueden utilizarse como nuevos agentes hipoglicemiantes.^{8,9,10}

El estudio se llevó a cabo empleando el método de hiperglicemia provocada por aloxano en ratas, como lo describieron Kameswara *et al.*¹¹, procedimiento explicado previamente por Arroyo y Cisneros.¹² La metodología utiliza el aloxano como un fármaco que destruye selectivamente las células beta pancreáticas, lo que hace que circulen grandes cantidades de insulina debido a la ruptura de los gránulos y la membrana celular, lo que provoca una hipoglicemia grave, y comienza la necrosis de dichas células, el cambio es irreversible, la hiperglicemia diabética persistente ocurre después de 24 a 48 horas debido a la desgranulación completa y la pérdida de la integridad de la membrana de las células beta.¹³

La alta prevalencia de este padecimiento en nuestra comunidad nos impulsa a buscar opciones naturales y eficientes para combatir la diabetes y los estudios previos junto con otras investigaciones sobre su composición motivaron mi interés a elaborar esta investigación, este estudio se centra en evaluar la actividad hipoglicemiante de los compuestos fenólicos extraídos de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”; en ratas albinas con hiperglicemia inducida por aloxano, para así lograr saber si esta puede disminuir los niveles de glucosa en sangre y constituir una opción terapéutica para el control de esta enfermedad. Por lo cual, la presente investigación tuvo los siguientes objetivos.

Objetivo General

Evaluar el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” en ratas albinas con hiperglicemia inducida.

Objetivos específicos

- Determinar cualitativa y cuantitativamente los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”.
- Determinar el porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presente en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” en ratas albinas con hiperglicemia inducida.
- Comparar el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” con la glibenclamida e insulina.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Gazwi *et al.*¹⁴, desarrollaron un trabajo de investigación sobre los efectos hipoglicémicos e hipolipidémicos del jugo de fresa *Fragaria Vesca* L. rico en polifenoles en ratas diabéticas. En este estudio, se provocó diabetes en ratas mediante una única inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de estreptozotocina. Cincuenta ratas se dividieron en cinco grupos: control normal, jugo de fresa solo, control diabético, y dos grupos diabéticos tratados con jugo de fresa o metformina. A las ratas se les administró una dosis única de jugo de fresa y metformina oral. Los resultados de este estudio indican la presencia de varios compuestos fenólicos. El contenido fenólico total y el contenido total de flavonoides de los jugos de fresa se evaluaron y se encontró que eran $28,8 \pm 1,29$ mg EAG/g y $22,03 \pm 1,74$ mg EAG/g respectivamente. El tratamiento de ratas diabéticas con jugo de fresa resultó en una disminución significativa del azúcar en sangre y un aumento significativo en la concentración de insulina, mientras que los perfiles de lípidos se redujeron en las ratas diabéticas tratadas con jugo de fresa. Llegaron a la conclusión de que el jugo de fresa puede reducir el azúcar en sangre y prevenir la diabetes.

Isaza *et al.*¹⁵, en este estudio compararon los efectos hipoglucemiantes y antilipémicos de los extractos que contienen polifenoles de la pulpa y semillas de *Passiflora ligularis* Juss “granadilla” y las hojas de *Camellia sinensis* L. “té verde” cuando se administraron a un grupo de ratas. La inducción a hiperglicemia se realizó mediante la administración de una dieta rica en sacarosa al 30 %. Recibieron tres dosis adicionales de ambas fuentes de polifenoles en su agua potable; un grupo adicional sin suplementos de polifenoles sirvió como grupo de control. Los tratamientos se distribuyeron considerando una unidad experimental, con un modelo factorial $2 \times 3 + 1$ compuesto por dos fuentes de extracto de polifenoles, tres dosis de extracto (2,0; 2,5 y 3,0 g/L) y un grupo control. Los resultados de este estudio muestran que la *Passiflora ligularis* Juss tenía cinco veces menos contenido de polifenoles que *Camellia sinensis* L. $24,43 \pm 0,39$ y $115,42 \pm 8,28$ mg EAG/g, respectivamente. Las ratas alimentadas con dosis de 2,5 y 3,0 g/L de *Passiflora ligularis* Juss mostraron una reducción de la glucemia del 16 %, lo que sugiere

una actividad antiglicémica similar a la de *Camellia sinensis* L. Los polifenoles extraídos de la granadilla colombiana muestran potencial para reducir los factores de riesgo del síndrome metabólico en un modelo murino.

Laaboudi *et al.*¹⁶, tuvieron como objetivo determinar los efectos del extracto acuoso de las hojas y frutos de la *Olea europea* L. “olivo” con alto contenido de polifenoles sobre el nivel de glucosa en sangre. Se indujo la diabetes en ratas, mediante inyección intraperitoneal de estreptozotocina 55 mg/kg. En el experimento se utilizaron ratas cuyo nivel de azúcar en ayunas superaba los 2 g/L. El extracto de oliva se administró durante 28 días y se midieron los niveles de glucosa en sangre cada 4 días. Los resultados mostraron, que la administración oral del extracto ayudó a reducir los niveles de azúcar en sangre en ratas diabéticas, con niveles de azúcar en sangre significativamente más bajos en la cuarta semana en comparación con las ratas diabéticas de control. Además, la suplementación con el extracto disminuyó significativamente ($p < 0,05$) los valores de colesterol total, triglicéridos, creatinina, urea, proteína total, ácido úrico, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa resultantes del daño causado por el tratamiento con estreptozotocina. Este estudio reveló que el extracto acuoso rico en polifenoles posee efectos hipoglicemiantes.

Nacional

Suarez *et al.*¹⁷, evaluaron la eficiencia de los extractos hexánico, etanólico y metanólico de la corteza de *Tabebuia serratifolia* Vahl. “tahuari” en *Rattus norvegicus* “rata albina” como hipoglucemiante en ratas hiperglicémicas. El ensayo se realizó en 35 ratas distribuidas en 7 conjuntos: el de control con insulina al 5 %, y de las muestras metanólico, hexánico y etanólico a una concentración de 250 mg/kg y 500 mg/kg, empleando el aloxano 5 % como inductor de los niveles elevados de glicemia. La muestra etanólica de la corteza de tahuari a una concentración 250 y 500 mg/kg presentaron el mejor efecto reductor de la glicemia 357,4 mg/dL y 207,2 mg/dL respectivamente. Concluyeron que el extracto etanólico a la dosis de 500 mg/kg resulta ser el más efectivo para reducir la glicemia en ratas albinas que los extractos hexánico y metanólico.

Aranda *et al.*¹⁸, desarrollaron un estudio con el objetivo de evaluar la actividad hipoglicemiante del extracto acuoso de la corteza de *Tabebuia obscura* Bureau & Schumann “tahuari oscuro”. Para el estudio utilizaron 24 ratas previa inducción de diabetes mediante la aplicación del aloxano, que se dividieron de la siguiente forma: el grupo control, el segundo grupo glibenclamida 10 mg/kg, el tercer y cuarto grupo con los extractos a una concentración de 100 y 200 mg/kg respectivamente. Posteriormente, se determinaron los niveles de glucosa en los siguientes tiempos 1, 3, 6, 12 y 24 horas después de la aplicación de los tratamientos. El tratamiento con el extracto a una

concentración de 100 mg/kg posee una actividad semejante al grupo de la glibenclamida ($p=0,456$) al conseguir reducir los niveles de glucosa en sangre. Concluyendo que el extracto acuoso a la concentración de 100 mg/kg posee actividad en la reducción de los niveles de glucosa en sangre semejantes al medicamento de la glibenclamida 10 mg/kg. Herrera *et al.*¹⁹, realizaron un estudio en la especie de *Geranium ruizii* Hieron “pasuchaca” con el objetivo de evaluar la actividad hipoglicemiante del extracto etanólico de toda la planta (raíz, tallo, hojas y flores). Se desarrolló en 36 ratas divididas en seis grupos. Para inducción de la diabetes utilizaron el aloxano a una dosis de 100 mg/kg en una sola aplicación. Utilizaron diferentes dosis del extracto (50, 150 y 300 mg/kg) y lo compararon con los grupos de control, glibenclamida e insulina. La dosis de 150 mg/kg del extracto redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre en un 65,58 % a las dos horas después de la administración. Los resultados indican que el extracto etanólico posee una actividad para reducir los niveles de glucosa en sangre.

Vargas *et al.*²⁰, llevaron a cabo una investigación con el objetivo de examinar las similitudes de la actividad hipoglicemiante de los extractos acuosos de *Moringa oleífera* Lam. “moringa” *Smallanthus sonchifolius* Poepp & Endl. “yacón”, y utilizando como control a la metformina. La inducción de la hiperglicemia se realiza mediante la aplicación del aloxano a una dosis de 130 mg/kg. Se utilizaron 24 ratas agrupadas en cuatro grupos blanco, metformina, extracto de moringa 200 mg/kg y extracto de yacón 140 mg/kg, administrados por 15 días. Se evidenció una reducción de los niveles de glucosa en los grupos tratados con *Moringa oleífera* 313 mg/dL, *Smallanthus sonchifolius* 281,5 mg/dL y metformina 415 mg/dL. Las muestras de los distintos extractos, así como la metformina, tuvieron un efecto similar en la reducción de la glucosa en sangre.

Coral *et al.*²¹, en el presente estudio, evaluaron la actividad inhibitoria *in vitro* de los extractos acuosos de los frutos de *Hylocereus megalanthus* Haw. “pitahaya amarilla” y *Passiflora tripartita* Var. “tumbo serrano” sobre las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa. Los frutos fueron despulpados, liofilizados y luego se prepararon los respectivos extractos acuosos. Posteriormente, se analizó la cantidad total de compuestos fenólicos (TPC) en los extractos acuosos utilizando el método de Folin-Ciocalteu. La actividad inhibitoria se evaluó mediante el valor de IC₅₀, y el modo de inhibición se analizó utilizando diferentes concentraciones del extracto de tumbo serrano, específicamente 0,25-2 mg/mL para la α -amilasa y 0,02-0,28 mg/mL para la α -glucosidasa. Respecto a la fruta de la pitahaya para inhibir a las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa, se utilizaron concentraciones de 4-64 mg/ml y 0,8-25,6 mg/mL respectivamente. El contenido total de compuestos fenólicos fue 614,67 mg EAG/100 g para el tumbo serrano y 16,17 mg EAG/100 g para la pitahaya, respectivamente. La muestra de tumbo serrano redujo

significativamente la actividad de la α -amilasa y el α -glucosidasa, con valores de IC50 de 1719,18 y 77,68 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente; mientras que el extracto de pitahaya amarilla solo redujo a la α -glucosidasa, con un valor de 8692,4 $\mu\text{g/mL}$. Concluyeron que el extracto acuoso de las distintas especies podría contribuir al tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

Regional

Rivas²², en su investigación sobre el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. “mostaza”, tuvo como objetivo principal evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto al inducir hiperglucemia con aloxano y glucosa en ratas. Se empleó el método de inducción glucémica con la droga de aloxano a una dosis de 130 mg/kg y la glucosa al 50 %, utilizando como referencia la glibenclamida a una concentración de 5 mg/kg y las muestras de los extractos a 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg respectivamente. Se pudo identificar la presencia de flavonoides, catequinas, aminas y cardenolidos. La concentración que presentó mayor eficacia hipoglicemiante fue a la dosis de 400 mg/kg con un valor de 66,8 % y un área bajo la curva de 342,40 en comparación con el medicamento de la glibenclamida, el cual, resultó con valores de 75,4 % de eficacia hipoglicemiante y un área bajo la curva de 311,40. Se determinó que las hojas de *Brassica campestris* L. “mostaza” tiene la capacidad de reducir los niveles de azúcar en sangre.

Rivera²³, realizó un estudio con el objetivo de evaluar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” en *Rattus norvegicus* “rata”. La obtención de los compuestos fenólicos se realiza empleando el acetato de etilo, después de haber utilizado el éter de petróleo para poder quitar las grasas y pigmentos presentes en la muestra. La metodología empleada fue el de la hiperglucemia inducida por medio del aloxano. Se usaron ratas Holtzman, distribuidas en 7 grupos (blanco, control, glibenclamida, insulina y las muestras a una dosis de 100, 200 y 400 mg/kg). Las concentraciones que presentaron mayor efecto hipoglicemiante fueron a la dosis 200 y 400 mg/kg con un área bajo la curva de $226,6 \pm 17$ y $224,1 \pm 7$ respectivamente, similares al de la glibenclamida con un AUC de $257,4 \pm 12$. El estudio demostró que los compuestos fenólicos redujeron los niveles de glucosa en sangre.

Enciso²⁴, en su investigación, sobre la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de los pseudobulbos de *Odontoglossum bicolor* Lindl. “sacapa” en ratas con hiperglucemia inducida, evaluó el efecto de reducir los niveles de glucosa en sangre mediante el incremento artificial de dichos niveles utilizando al aloxano, tal como lo estableció Kameswara Rao. Los grupos de ratas se clasificaron de la siguiente manera: control, blanco, glibenclamida, y las muestras 200, 400 y 800 mg/kg. Los valores de

glucosa en sangre de los animales se midieron a las 0, 2, 4, 6, 8 y 24 horas. Se calculó el AUC de los diferentes tratamientos para evaluar la actividad hipoglucemiante. El resultado muestra que el extracto a una dosis de 400 mg/kg tiene un AUC de $388,2 \pm 16$ % y una eficacia hipoglucemiante de 48,9 % semejante a la glibenclamida, que tiene un AUC de $330,1 \pm 13$ % y una eficacia hipoglucemiante del 53,2 %. Ambos presentan un efecto hipoglucemiante estadísticamente semejante ($p < 0,05$). El extracto hidroalcohólico posee la capacidad de reducir los niveles de glucosa en la sangre.

Quispe²⁵, en su estudio sobre el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Baccharis genistelloides* (Lam) “quimsa cucho”, tuvo como objetivo detectar la presencia de flavonoides y fenoles e identificar la concentración con mayor actividad en la reducción de los niveles de glucosa. Este estudio siguió un diseño experimental completamente aleatorizado. Se utilizaron 48 ratas, agrupadas en seis grupos. Para el efecto hipoglucemiante usaron concentraciones de 50, 150 y 300 mg/kg utilizando la glibenclamida como referencia. Los datos obtenidos mostraron que el extracto contiene fenoles y flavonoides en su composición y que la concentración a 300 mg/kg presenta el mejor porcentaje de eficacia hipoglucemiante con un valor de 45,37 % inferior al de la glibenclamida con un valor de 55,84 %. El estudio mostró que el extracto hidroalcohólico disminuyó los niveles de glucosa en sangre, menor que la glibenclamida.

Talavera²⁶, en su trabajo de investigación, tuvo como objetivo la actividad hipoglucemiante de los flavonoides contenidos en la fracción de acetato de etilo aislados del fruto de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto”. Los flavonoides se extrajeron utilizando una técnica de extracción repetida desarrollada por Aguilar. La actividad para reducir los niveles de glucosa en sangre se determinó mediante el método descrito por Kameswara Rao y sus colaboradores. Se usaron 30 ratas agrupadas en seis grupos de 5 (blanco, control, glibenclamida y los extractos de 1; 2,5; 5 mg/kg), se midió desde las 0, 1, 2, 3, 4 y 5 horas después de dar los tratamientos, la dosis de 2,5 mg/kg con una eficacia hipoglucemiante de 62,82 %, es la más cercana al tratamiento de la glibenclamida con un valor de 70,91 %. Concluyeron que los flavonoides contenidos en la fracción de acetato de etilo poseen la capacidad de reducir los niveles de glucosa en la sangre.

2.2. *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”

2.2.1. Clasificación taxonómica

División	: Magnoliophyta
Clase	: Magnoliopsida
Subclase	: Rosidae
Orden	: Rosales
Familia	: Crassulaceae
Género	: <i>Kalanchoe</i>
Especie	: <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.
Nombre Vulgar	: “hoja del aire”

Fuente: constancia emitida por la Bióloga Laura Aucasime Medina especialista en taxonomía (Anexo 01).

2.2.2. Sinónimos

- *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken
- *Bryophyllum calcicola* (H. Perrier) VVByalt
- *Cotiledón pinnata* Lam.

2.2.3. Nombres vernaculares

Siempreviva, hoja del aire, madre de miles, chukri yuyu, etc

2.2.4. Descripción botánica

Es una suculenta, erguida de 0,3-1,2 m de altura, con tallo carnoso y lampiño. Las hojas también son carnosas y vistosas, con tipos simples o compuestos como pinnadas o trilobuladas. Estas hojas suelen estar opuestas entre sí y tienen un número variable de folíolos de aproximadamente 5 a 25 cm de largo y aproximadamente de 2 a 12,5 cm de diámetro. Son de color verde a amarillo verdoso, lisos y sin pelo, y crecen en tallos ovalados a elípticos de 2 a 10 cm de largo, con hojas pequeñas que a menudo terminan en puntas romas. Posee una inflorescencia en forma de una panícula terminal con flores de una tonalidad rojo anaranjado en forma de campana, de unos 7 cm de largo, cada flor florece en un pedúnculo que tiene un promedio de 10 a 25 mm de largo, con un sépalo hinchado, variable de color amarillo verdoso a verde pálido adherido al tubo. Se produce principalmente en primavera e invierno, y los frutos son parecidos al papel y de aspecto membranoso, tiene cuatro carpelos de formas cilíndricas, normalmente situadas en la parte más antigua de la flor, y contiene muchas semillas de color marrón.²⁷

2.2.5. Distribución y hábitat

El género *Kalanchoe* pertenece a la familia Crassulaceae y actualmente engloba 145 especies, es originario de la isla de Madagascar, aunque sus especies se pueden encontrar en todo el mundo, principalmente en los climas tropicales debido a la fácil propagación y aclimatación de las plantas, se ha establecido como una planta

ornamental en las regiones templadas de Asia, Australia, Nueva Zelanda, México, Galápagos, Sudamérica, Melanesia y Hawái. Es considerada una como una especie invasiva.²⁸

2.2.6. Compuestos químicos presentes en la planta de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”

Contiene bufadienólidos²⁸, flavonoides²⁸, compuestos fenólicos simples^{28,29}, triterpenoides y esteroides^{30,31}, ácidos grasos, minerales y otros compuestos.^{30,31,32} (Tabla 1).

Tabla 1. Compuestos químicos presentes en la planta de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”

Grupo	Compuestos químicos	Referencia
Bufadienólidos	Briofilina A, briofilina B, briofilina C, bersaldegenina.	28
Flavonoides	Quercetina, quercitrina, ramnopiranosido, miquelianina, isoquercitrina, glucopiranosido, afzelin, kapinnatosido, α -ramnoisorobina, 3',4'-dimetoxi quercetina, rutina, kaempferol, astragalina, luteolina, quercetina 3-O- α -L-arabinopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ramnopiranosido	28
Compuestos fenólicos simples	Ácido ferúlico, cafeico, protocatecuico, p-cumárico, siríngico, gálico, β -rosorcíclico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxicinámico, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-cinámico.	28, 29
Triterpenoides y esteroides	Taraxerol, α -amirina, α -amirinacetato, β -amirina, clionasterol, β -amirinacetato, briofolenona, briofolona, friedelina, glutinol, 24-etil-25-hidroxicolesterol, codisterol, peposterol, clerosterol.	30, 31
Ácidos grasos, minerales y otros compuestos	Ácido araquídico, esteárico, palmítico, behénico, ácido oxálico, cítrico, málico, succínico, oxaloacetato. Es rica en vitaminas y aminoácidos; ácido ascórbico, tiamina, piridoxina, cisteína, riboflavina, glicina, ácido glutámico, tirosina, fenilalanina. Minerales como sodio, calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, zinc. Dentro de los azúcares se encuentra lactosa, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, galactosa. Alcaloides, taninos, derivados del fenantreno: 2(9-undecenil)-fenantreno, alcanoles, hentriacontano.	30, 31, 32

2.2.7. Propiedades y uso medicinales

Se utiliza en medicina de muchas maneras como anticancerígena, anticonvulsiva, antidiabética, antifúngica, antiinflamatoria, antinociceptiva, antiulcerogénica, hepatoprotectora, antibacterial, antianafiláctica e inmunoreguladora. Las flores son tóxicas porque contienen glucósidos cardiacos.^{31, 32}

2.3. Compuestos fenólicos

Las plantas sintetizan varios productos secundarios, dentro de los que destaca aquellos que en su estructura poseen un grupo fenol. Estos productos se conocen como compuestos fenólicos, polifenoles o fenilpropanoides, todos ellos derivados del fenol, un anillo aromático y un grupo hidroxilo. Desde un punto de vista químico, constituyen un grupo muy variado, que abarca desde compuestos sencillos como los ácidos fenólicos hasta polímeros de estructura compleja como los taninos condensados y la lignina. Los flavonoides son aproximadamente 3000 compuestos fenólicos con estructuras semejantes, lo que les otorga propiedades funcionales importantes cuando se consumen. Pudiendo hallarse en todas las plantas superiores y en casi todas las especies vegetales; es decir, los flavonoides están presentes en la mayoría de las frutas, verduras y hierbas. Se cree que los fenilpropanoides son una serie de compuestos derivados biológicamente del ácido Shikímico a través de la llamada “vía del ácido Shikímico o fenilpropanoides” a través de la cual las especies de plantas biosintetizan más de 8000 compuestos fenólicos y polifenólicos lo más relevante es su actividad antioxidante.^{33,34} Tiene la función principal de trabajar en el desarrollo, proliferación de las plantas y como una defensa natural contra agentes dañinos como enfermedades y plagas.³⁵

2.3.1. Clasificación de los compuestos fenólicos

Se han encontrado más de 500 tipos distintos de compuestos fenólicos que forman un vasto grupo de sustancias. Clasificados en diferentes categorías, basándose en la cantidad de carbono y su estructura, pero dada su complejidad química, se han identificado varias clases, que a continuación describimos.^{36,37,38}

- a. Compuestos fenólicos simples:** se distinguen por tener en su estructura un anillo aromático y grupos hidroxilo. Dentro de ellos se encuentra:
 - **Fenilpropanoides:** ácido ferúlico, cinámico, cafeico.

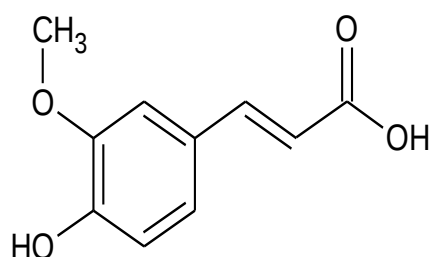


Figura 1. Estructura del ácido ferúlico (ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico).

- **Cumarinas:** esculetina, escopoletina, umbeliferona.

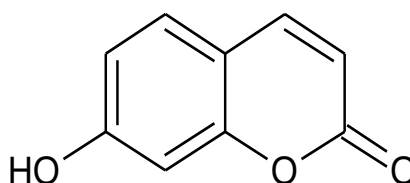


Figura 2. Estructura de la umbeliferona (7-Hidroxi-2H-1-benzopirán-2-ona)

- **Derivados del ácido benzoico:** ácido gálico, elágico.

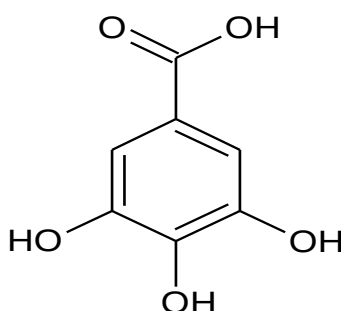


Figura 3. Estructura del ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico).

- b. **Flavonoides:** son sustancias químicas de bajo peso molecular que tienen una estructura básica similar, formada por dos anillos de benceno (A y B) conectados a través de un anillo de pirano (c), que es un anillo heterocíclico. Teniendo como subgrupos más importantes:
- **Flavonoles:** quercetina, kaempferol, miricitina.
 - **Flavonas:** apigenina, luteolina.
 - **Catequinas:** catequina, epicatequina, epigallocatequina.
 - **Flavononas:** hesperitina, naringenina.
 - **Antocianidinas:** cianidina, pelargonidina.
 - **Isoflavonoides:** genisteína, daidzeína.

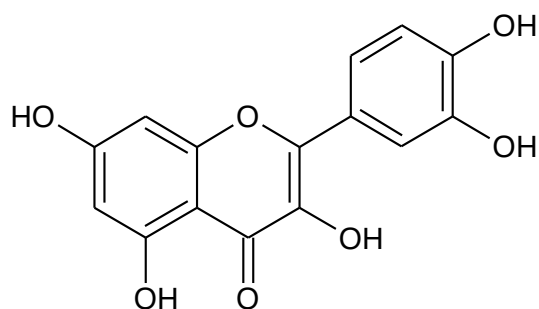


Figura 4. Estructura de la quercetina (2-(3,4-Dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona).

- c. **Estilbenos:** este grupo de compuestos está estrechamente vinculado a los flavonoides, ya que comparten precursores durante su proceso de síntesis y también presentan algunas características similares. Como ejemplo tenemos a la viniferina y rasveratrol.

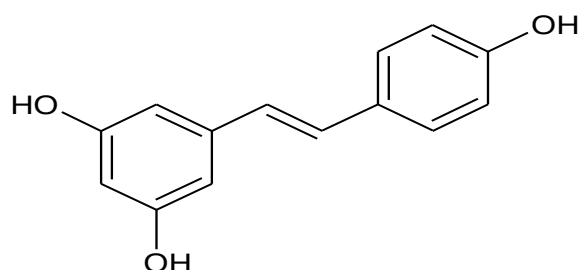


Figura 5. Estructura del rasveratrol (3,5,4-trihidroxiestilbeno)

- d. **Lignina:** compuestos principalmente por derivados fenilpropanoides como el alcohol p-cumarílico, coniferílico y sinapílico. Se encuentra el matairesinol.

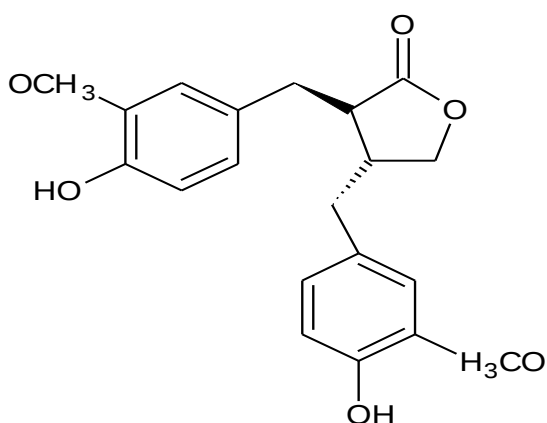


Figura 6. Estructura del matairesinol

- e. **Taninos**
- **Taninos hidrolizables:** los compuestos se distinguen por tener una estructura de glicósidos.

- **Taninos condensados:** se refiere a polímeros cuya composición está vinculada a los flavonoides.

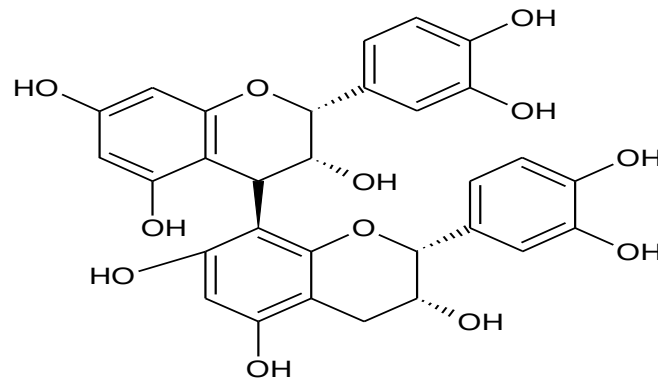


Figura 7. Estructura de la Procianidina B2.

f. Otras clases de compuestos fenólicos

- Fenilpropenos
- Lignanos
- Cutina

2.3.2. Funciones de los compuestos fenólicos

En las plantas tienen diversas funciones biológicas, como ser sustancias olorosas y pigmentos que llaman la atención a los polinizadores, disuasivos alimenticios (algunas siendo peligrosas o venenosas), ayudan a regular el metabolismo, en el desarrollo de la planta, defensa contra organismos dañinos como los hongos, virus, bacterias, parásitos e insectos. Además, varios compuestos fenólicos desempeñan actividades específicas, como inhibir la germinación, proteger contra la radiación UV, contra el estrés. Además, tienen beneficios para la salud humana, poseyendo una capacidad alta en el ámbito farmacéutico, ya que contienen compuestos con distintos efectos biológicos como analgésicos, antihipertensivos, vasodilatadores, antioxidantes, anticancerígenos, antiinflamatorios, antidepresivos, antitrombóticos y como antidiabéticos.^{39,38,40}

2.3.3. Aplicaciones

Los compuestos fenólicos son sustancias de gran importancia comercial debido a sus múltiples usos.⁴¹ Los compuestos fenólicos y sus derivados se utilizan como:

- Conservantes de madera
- En la fabricación de resinas, plásticos y plastificantes.
- Colorante
- Limpiadores
- Fármacos, fragancias y saborizantes
- Explosivos
- Tintes

2.3.4.Efecto de los compuestos fenólicos en la diabetes

Las dietas basadas en bebidas y alimentos con alto contenido de azúcar y almidón de fácil digestión se consideran factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes tipo 2 y la obesidad. Los fenoles actúan a diferentes niveles, su capacidad puede ser igual o mayor que la de los medicamentos comúnmente utilizados para tratar esta enfermedad, sin los efectos indeseables que suelen acompañar a estos fármacos.³⁴

2.3.5.Modificación del sustrato

El almidón interactúa con los compuestos fenólicos formando enlaces de hidrógeno, produciendo interacciones hidrofóbicas e interacciones electrostáticas e iónicas. La digestibilidad del almidón se afecta por estas interacciones, haciéndolo resistente a la actividad de las enzimas alfa-amilasa en el páncreas. Por tanto, ofrece los beneficios de la fibra dietética; no solo reducen la ingesta calórica, sino que también aumentan la sensación de llenura y regulan el metabolismo de los glúcidos y grasas.³⁴ Entre los compuestos fenólicos con esta actividad se encuentran a los taninos.

2.3.6.Inhibición enzimática

La actividad de estas dos enzimas, la alfa-glucosidasa intestinal y el alfa-amilasa pancreática, libera azúcares simples, por medio de la hidrólisis de los carbohidratos, los cuales rompen los enlaces α 1-4 en disacáridos y polisacáridos, liberando glucosa. Bebidas y alimentos con alto contenido de taninos (elagitaninos), flavonoides (flavonoles, flavonas, antocianinas y proantocianidinas) y ácidos fenólicos impiden la acción de estas enzimas digestivas. Estos compuestos consiguen actuar como inhibidores con tanta eficacia como los medicamentos utilizados para tratar la diabetes tipo 2 (voglibosa, acarbosa y miglitol).^{42,34}

2.3.7.Afectación del transporte

Varias investigaciones de laboratorio han revelado que los compuestos fenólicos presentes en los alimentos poseen un potencial beneficioso para tratar la diabetes tipo 2, porque es capaz de regular la acción de los transportadores de los hidratos de carbono. El SGLT1 (proteína de transporte sodio-glucosa) transporta la glucosa y puede ser graduado por diversos compuestos como los ácidos clorogénicos, cafeico, ferúlico y tánico, monoglucósidos, quercetina, naringenina y catequinas.³⁴

2.3.8.Regulación de las hormonas que controlan la sensación de saciedad

Los alimentos ricos en polifenoles como los flavonoides pueden regular la liberación y producción de las hormonas que regulan la sensación de saciedad intestinal. La hormona colecistoquinina (CCK) se libera cuando hay carbohidratos y grasas

parcialmente digeridos y esto hace que disminuya la movilidad y el vaciado del estómago, lo que produce una sensación de saciedad.^{43,34} En un estudio realizado por Al Shukor *et al.*⁴⁴, evidenciaron que el kaempferol, quercetina y apigenina estimulan la secreción de la colecistoquinina.

2.4. Plantas medicinales con actividad hipoglicemiante

En las últimas décadas, la tendencia para el tratamiento de la diabetes mellitus ha virado hacia medicinas alternativas que se obtienen de fuentes vegetales. La literatura existente sugiere que los compuestos fenólicos derivados de plantas poseen propiedades prometedoras para la salud.⁴ (Tabla 2)

Tabla 2. Plantas medicinales con actividad hipoglicemiante.

Plantas medicinales	Compuestos fenólicos	Referencia
<i>Coffea arabica</i> L. “café”	Ácido clorogénico, cafeico.	45
<i>Camellia sinensis</i> L. “té”	Ácido clorogénico, cafeico, quercetina.	45
<i>Vitis vinífera</i> L. “uva”	Ácido elágico, resveratrol.	45
<i>Quercus robur</i> L. “roble”	Ácido gálico.	45
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. “hinojo”	Quercetina.	45
<i>Spinacia oleracea</i> L. “espinaca”	Kaempferol.	45
<i>Anethum graveolens</i> L. “eneldo”	Kaempferol.	45
<i>Apium graveolens</i> L. “apio”	Luteolina.	45
<i>Brassica oleracea</i> var. “brócoli”	Kaempferol.	45
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. “soja”	Genisteína, estilbenos.	45
<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All “manzanilla”	Crisina.	45
<i>Linum usitatissimum</i> L. “linaza”	Lignanos.	45
<i>Annona muricata</i> L. “guanábana”	Catequina, epicatequina, procianidina B2, resveratrol.	46
<i>Lex paraguariensis</i> A.St.-Hil. “yerba mate”	Cumaroilquínicos, ácidos cafeoilquínicos.	46
<i>Mangifera indica</i> L. “mango”	Ácido gálico, vainílico, ferúlico.	46
<i>Salvia rosmarinus</i> Spenn. “romero”	Ácido rosmarínico, siríngico, vainílico, luteolina.	46
<i>Allium sativum</i> L. “ajo”	Ácido gálico, clorogénico, cafeico, <i>p</i> – cumárico, rutina, quercetina.	46
<i>Rubus ulmifolius</i> Schott. “zarzamora”	Rutina, cumarina.	46

2.5. Diabetes mellitus

El término diabetes mellitus se refiere a una enfermedad metabólica de diversas etiologías caracterizada por cambios en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas e hiperglucemia crónica debido a la secreción y acción incorrecta de la insulina.⁴⁷ Los orígenes y causas de la diabetes mellitus pueden variar, pero inevitablemente conducen a cambios en la secreción de insulina, cambios en la sensibilidad hormonal o ambos en algún momento de su historia natural. Debido a la gran cantidad de personas con diabetes, sus efectos peculiares y la existencia de otras enfermedades relacionadas, esta condición se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes en el presente.⁴⁸

2.5.1. Clasificación de la diabetes mellitus

La diabetes suele clasificarse a base en la etiología y la fisiopatología, pero también incluye la capacidad de describir aspectos de la historia natural del paciente.

La clasificación de la diabetes mellitus contempla cuatro grupos:

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2
- Diabetes gestacional
- Otros tipos específicos de diabetes

Aunque las personas con diabetes tipo 2 comienzan a necesitar insulina en algún momento de sus vidas, algunas personas con diabetes tipo 1 progresan rápidamente o entran en remisión durante un largo tiempo y no necesitan insulina. Por este motivo, se suprimieron los términos no insulino e insulino dependientes para hacer referencia a esos dos tipos de diabetes mellitus.

a) Diabetes tipo 1

Es la enfermedad crónica no infecciosa más común en niños y adolescentes, se origina cuando el sistema inmunitario del cuerpo destruye las células beta de los islotes de Langerhans presentes en el páncreas encargadas de producir insulina. Como efecto, el páncreas ya no puede producir la insulina necesaria. Personas con este tipo de diabetes necesitan insulina diariamente para mantener los niveles de glucosa en sangre bajo control, convirtiéndolo en una de las afecciones crónicas más frecuentes en la niñez.⁴⁹

b) Diabetes tipo 2

Se trata de una condición médica caracterizada por la resistencia al efecto de la insulina y la disminución de su producción y liberación. Estos procesos tienen diversos orígenes genéticos y ambientales como la obesidad abdominal, falta de actividad física, etc. Además de cambios hormonales como la reducción de hormonas incretinas y el aumento de la liberación de glucagón, etc.⁵⁰ Esta afección hace que la glucosa no se

transporte suficientemente a las células, lo que provoca una acumulación de glucosa en la sangre (hiperglicemia). El 95 % de los casos a nivel mundial están asociados al sobrepeso (obesidad) y la inactividad física, lo que está directamente relacionado con el sedentarismo. La edad de incidencia es posterior a los 45 años, pero con el aumento de casos de obesidad infantil, los casos de diabetes tipo 2 se están presentando a edades más tempranas, por lo que ahora afecta a personas en edad productiva.⁵¹

c) Diabetes gestacional

Es una condición hiperglicémica que se detecta por primera vez durante el embarazo; esto refleja una mala adaptación materna a la resistencia a la insulina. Las mujeres con esta condición y sus bebés poseen más probabilidades de padecer esta enfermedad en el futuro. Además, las mujeres que han tenido diabetes gestacional pueden estar condicionadas a desarrollar diabetes incluso después de que termine el embarazo.⁵¹

d) Otros tipos específicos de diabetes

Problemas genéticos en la acción de la insulina y las células beta pancreáticas, trastornos exocrinos pancreáticos, trastornos del sistema endocrino (acromegalia, síndrome de Cushing), trastornos cromosómicos (síndrome de Down, síndrome de Turner) o relaciones con el consumo de drogas (glucocorticoides), pentamidina, diazoxidimididina, etc.⁵²

2.5.2. Diagnóstico de la diabetes

Actualmente, se utilizan tres parámetros en el diagnóstico de diabetes: concentración de glucosa plasmática, tolerancia oral a la glucosa (OGTT) y concentración de hemoglobina glicosilada (A1c). Estos criterios se basan en estudios que han demostrado que los niveles de glucosa en sangre por encima de ese nivel aumentan la incidencia de retinopatía.⁵³

2.6. Fármacos hipoglicemiantes

Los medicamentos orales para la diabetes son un conjunto de fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en sangre mediante diversos mecanismos.

2.6.1. Clasificación de los fármacos hipoglicemiantes

a. Biguanidas

Las biguanidas son medicamentos que ayudan a que el cuerpo responda mejor a la insulina, lo cual disminuye el nivel alto de glucosa en la sangre sin aumentar la producción de insulina. Sin embargo, estos medicamentos pueden causar aumento de peso e hipoglicemia.⁵⁴

Mecanismo de acción

Reduce la producción de glucosa en el hígado al inhibir la glucogenólisis y la gluconeogénesis, aumentando la absorción de glucosa a nivel muscular y reduciendo la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal y mejorando la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.⁵⁵

Fármacos:

- Metformina
- Fenformina

b. Sulfonilureas

Fármacos que estimulan la producción de insulina, bloquean los canales de potasio dependientes de ATP y favorecen la liberación prolongada de insulina. Típicamente, se prescriben en conjunto con biguanidas como la metformina, lo cual aumenta su eficacia terapéutica.⁵⁴

Mecanismo de acción

Estimulan la secreción de insulina independientemente de la glucosa uniéndose a receptores específicos en las membranas plasmáticas de las células β pancreáticas, provocando el cierre de los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (KATP), provocando así la despolarización celular, con apertura de canales de calcio y aumento del calcio intracelular y exocitosis de gránulos que contienen insulina.⁵⁶

Fármacos:

- Clorpropamida
- Glibenclamida
- Gliclazida
- Glimeripirida
- Glipizida

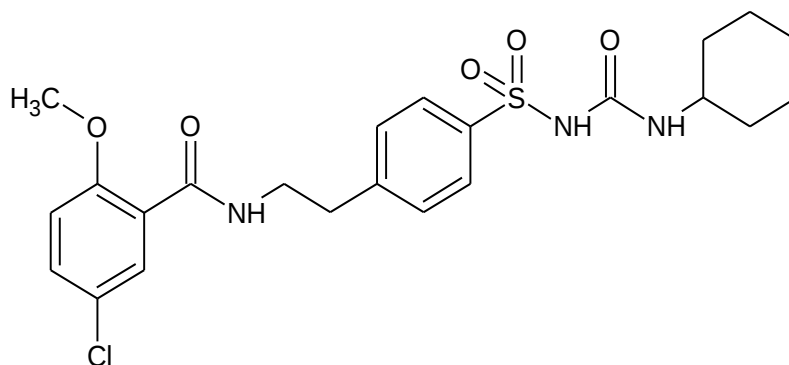


Figura 8. Estructura de la glibenclamida.

c. Meglitinidas

Son medicamentos que promueven la producción de insulina y abordan uno de los problemas clave de la diabetes tipo 2, que es la disminución gradual de la secreción temprana de insulina.⁵⁶

Mecanismo de acción

Tiene un mecanismo de acción similar al de las sulfonilureas y actúa estimulando la secreción de la insulina al inhibir los canales de potasio dependientes de ATP que se encuentran en las células β pancreáticas.⁵⁷

Fármacos:

- Repaglinida
- Nateglinida

d. Tiazolidinedionas

En los últimos diez años, se ha comprobado que activar de manera farmacológica los receptores activados por proliferadores peroximales (PPARs) tiene efectos positivos en la diabetes tipo 2. Son medicamentos que activan los PPARs.⁵⁶

Mecanismo de acción

En los adipocitos se activan los receptores, aumentando la absorción de glucosa y reduciendo la gluconeogénesis.⁴¹ Aumenta la sensibilidad de las células grasas a la insulina, posiblemente debido a una acción directa sobre los genes que producen algunos de los componentes del sistema de señalización de esta hormona.⁵⁶

Fármacos:

- Rosiglitazona
- Pioglitazona

e. Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Inhiben la digestión de los carbohidratos y, por tanto, retrasan la absorción de los carbohidratos de la dieta, por lo que no afectan directamente los aspectos fisiopatológicos de la diabetes, pero retrasan y reducen el aumento del azúcar en sangre después de una comida.⁵⁶

Mecanismo de acción

La acción de estos medicamentos es de bloquear la degradación de los disacáridos a monosacáridos en los enterocitos intestinales, al impedir la acción de las α -glucosidasas. Esto retrasa la absorción de la glucosa, lo que conlleva una reducción en la producción de la insulina después de las comidas.⁵⁴

Fármacos:

- Acarbosa
- Miglitol

2.6.2. Insulina

Es una hormona polipeptídica esencial para la regulación del metabolismo de los carbohidratos en el cuerpo humano. Está compuesta por dos cadenas de aminoácidos, la cadena alfa que contiene 21 aminoácidos y la cadena beta que contiene 30 aminoácidos. Estas dos cadenas están unidas entre sí por dos enlaces disulfuro, que son enlaces covalentes formados por átomos de azufre. Además, la cadena alfa también presenta un tercer enlace disulfuro en su interior.⁵⁸

La insulina es sintetizada y almacenada en las células beta del páncreas y es liberada al torrente sanguíneo en respuesta a la presencia de glucosa en la sangre. Una vez en el organismo, la insulina permite que las células absorban y utilicen la glucosa como fuente de energía, regulando así los niveles de glucosa en sangre. La deficiencia o alteración en la producción de insulina puede desarrollar enfermedades como la diabetes. La insulina es crucial para tratar la diabetes tipo 1 y la mejor opción cuando los medicamentos orales no logran los objetivos en la diabetes tipo 2. Sin embargo, el alto costo de la insulina, especialmente con otros medicamentos para enfermedades no contagiosas, sigue siendo una gran barrera que dificulta el acceso a este medicamento esencial.^{58,59}

Mecanismo de acción

La insulina ejerce todos sus efectos fisiológicos conocidos al unirse a su receptor específico, el receptor de insulina (INSR), que se encuentra en la membrana plasmática de las células dianas. El INSR es una proteína receptora que pertenece a la familia de las tirosinas quinasas. Está formado por una estructura heterotetramérica, compuesta por dos subunidades α extracelulares que se unen a la insulina, y dos subunidades β que abarcan la membrana celular, cada una de las cuales contiene un dominio de tirosina quinasa en su porción intracelular. El INSR tiene dos sitios de unión para la insulina, pero exhibe un fenómeno conocido como cooperatividad negativa. Esto significa que la unión de la insulina en uno de los sitios de unión disminuye la afinidad de unión de la insulina en el otro sitio, haciendo que la unión de la segunda molécula de insulina sea menos probable. De esta manera, se evita la unión de más de una molécula de insulina por receptor, lo cual podría generar una señalización exacerbada. Así, la evidencia disponible indica que, a concentraciones fisiológicas normales, generalmente una sola molécula de insulina se une y activa un único receptor de insulina. Una vez que la insulina se ha unido al INSR, se desencadenan una serie de eventos de señalización intracelular mediados por sustratos del

receptor de insulina (IRS). Se han identificado cuatro proteínas IRS, siendo las más estudiadas el IRS-1 y el IRS-2, que se expresan de manera ubicua en los diferentes tejidos del organismo. El IRS-1 es una proteína que contiene múltiples regiones de unión a tirosinas fosforiladas (regiones PTB, de PhosphoTyrosine Binding), lo que le permite interactuar con el receptor de insulina y ser fosforilado por este en sus residuos de tirosina (posiciones 8 y 9). La unión de la insulina al INSR y la posterior fosforilación de los sustratos IRS desencadena una compleja cascada de señalización intracelular que conduce a la activación de diversas vías metabólicas y de crecimiento celular, lo que finalmente se traduce en los efectos fisiológicos de la insulina, como la regulación de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos y proteínas, y la proliferación y supervivencia celular. La interacción y coordinación entre estas dos vías de señalización, fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) y Proteína adaptadora de transducción de señales (Grb-2), es crucial para que la insulina pueda ejercer sus múltiples efectos biológicos a nivel celular, como la regulación del metabolismo, el crecimiento y la homeostasis.^{60,61}

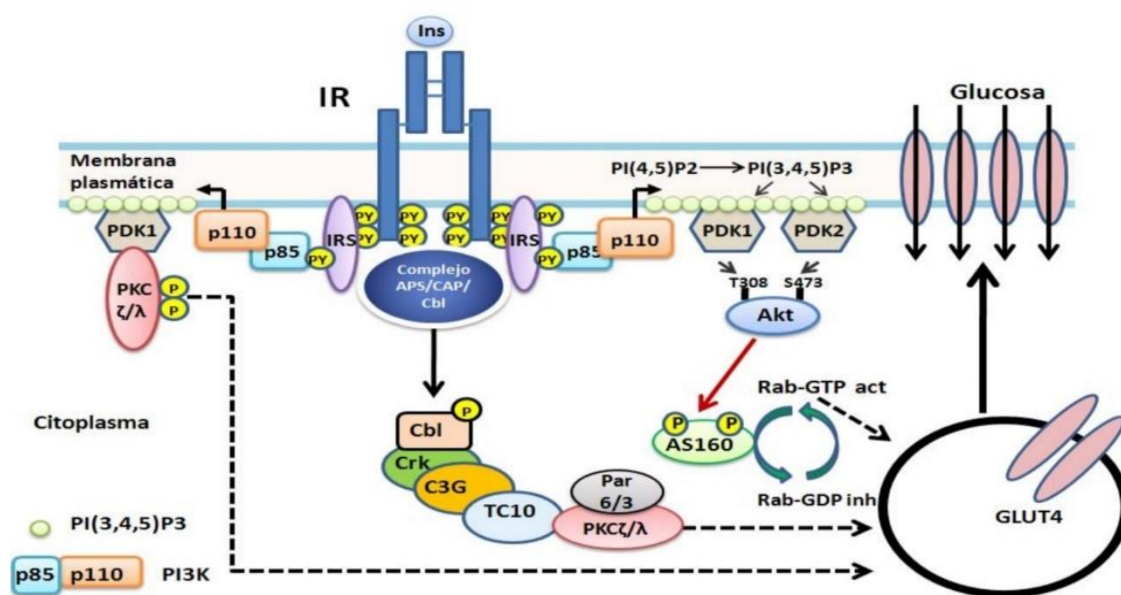


Figura 9. Mecanismo de acción de la insulina.⁶⁰

2.7. Fundamento del método de Folin-Ciocalteu

Es una técnica ampliamente utilizada para cuantificar el contenido total de compuestos fenólicos en diversos productos de origen vegetal. Este método se fundamenta en la reacción que ocurre entre los compuestos fenólicos presentes en la muestra y el reactivo de Folin-Ciocalteu, en un medio con pH básico. Esta reacción da lugar a la formación de un complejo de tonalidad azul, cuya intensidad puede ser medida espectrofotométricamente a una longitud de onda de 765 nm, utilizando una recta de calibración preparada con ácido gálico como compuesto de referencia. El reactivo posee

una combinación de sales de tungstato y molibdatos sódicos disueltas en ácido fosfórico. Cuando este reactivo entra en contacto con los compuestos fenólicos de la muestra, ocurre una reacción. Los compuestos fenólicos presentes en la muestra reducen el ácido fosfomolibdotúngstico que posee una coloración amarilla, que es la forma oxidada del reactivo, dando lugar a un complejo de color azul intenso. La absorbancia de este complejo es proporcional a la cantidad de compuestos fenólicos presentes en la muestra, por lo que puede utilizarse para cuantificar el contenido total de polifenoles.^{62,63}

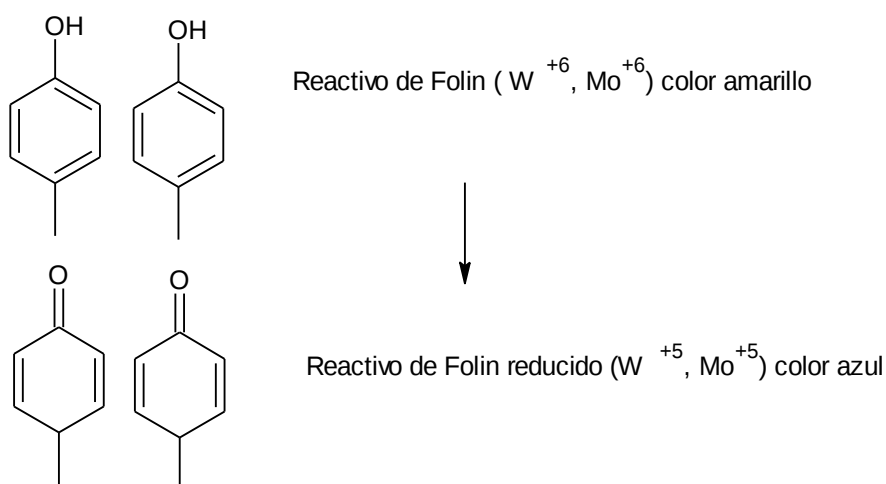


Figura 10. Fundamento de la reacción del método de Folin-Ciocalteu.⁶²

2.8. Fundamento del método de la hiperglicemia

La aniquilación autoinmune de las células del páncreas, propia de la diabetes tipo 1, puede ser conseguida a través de una amplia gama de modelos de animales y mediante diversos enfoques. Esto incluye desde modelos provocados farmacológicamente, donde se utilizan agentes químicos para desencadenar el proceso autoinmune, hasta modelos espontáneos, en los que la enfermedad surge de manera natural en ciertas cepas de animales. Además, existen modelos genéticamente modificados, en los que se han introducido alteraciones específicas en el genoma de los animales para reproducir el mecanismo subyacente a la diabetes tipo 1.⁶⁴

2.8.1. Método de inducción por aloxano

En este modelo experimental de diabetes, se observa un alto porcentaje de aniquilación de las células beta pancreática, las cuales son las responsables de la producción de insulina. Como consecuencia, hay una marcada disminución en la secreción de esta hormona, lo que provoca la aparición hiperglicemia, es decir, niveles elevados de glucosa en sangre. Generalmente, se utilizan dos compuestos químicos específicos para inducir estos efectos, como el aloxano y la estreptozotocina. Ambas sustancias

tienen una estructura similar a la de la glucosa, por lo que pueden competir con ella y ser captadas por las células beta. Sin embargo, a diferencia de la glucosa, el aloxano ejerce un efecto tóxico selectivo sobre estas células, provocando su destrucción. Estos diferentes enfoques permiten a los investigadores estudiar en detalle los complejos mecanismos implicados en la destrucción de las células beta, así como explorar nuevas estrategias terapéuticas y preventivas para esta enfermedad. Cada modelo animal aporta perspectivas únicas y complementarias, lo que contribuye a una mejor comprensión de la patogénesis de la diabetes y facilita el desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos. Es importante destacar que, si bien estos modelos animales ofrecen una valiosa herramienta para la investigación, es necesario tener en cuenta las limitaciones inherentes a cada uno de ellos y extraer conclusiones con la debida cautela, ya que la diabetes en humanos puede presentar particularidades que no siempre se reflejan fielmente en los animales.^{64,65}

2.8.2. Aloxano

Es uno de los agentes más comúnmente utilizados para evaluar el potencial antidiabético de compuestos puros y extractos de plantas en estudio relacionado con la diabetes. Este compuesto ha demostrado ser eficaz en la inducción de diabetes en diferente especie de animales, como ratas, ratones, cobayas y conejos. La administración del aloxano se ha realizado mediante diversas vías, siendo la inyección intraperitoneal la más ampliamente utilizada. Las dosis empleadas en estos estudios varían considerablemente, oscilando entre 90 y 200 mg/kg de peso corporal, siendo la dosis de 150 mg/kg la más comúnmente reportada. Diversos factores han sido identificados como determinantes de la dosis adecuada de aloxano. Entre ellos se destaca la especie animal utilizada, vía de administración y el estado de nutrición de los individuos. Por ejemplo, se ha observado que la especie más pequeña, como los ratones, requieren dosis más altas en comparación con especies de mayor tamaño. Si bien la inyección intraperitoneal única es la más utilizada, se ha reportado que la administración intravenosa y subcutánea también puede ser efectiva, aunque con posibles diferencias en la respuesta. Asimismo, el estado nutricional de los animales, en particular el nivel de glucosa en sangre, puede influir en la susceptibilidad a la acción del aloxano.^{64,66} En general, la inducción de diabetes por aloxano se puede dividir en cuatro etapas, la primera etapa caracterizada por una hipoglicemia transitoria debido a una hipersecreción de insulina, que tiene una duración de 30 minutos. La segunda etapa, que tiene una duración de 2 a 4 horas, donde los niveles de insulina disminuyen y los niveles de glucosa en sangre aumentan, esta disminución se observa como resultado de la toxicidad del aloxano en las células beta. En la tercera etapa se observa

nuevamente una fase hipoglicémica después de 4 a 8 horas después de la inyección del aloxano, la cantidad de insulina en la circulación sanguínea aumenta bruscamente, lo que provoca una hipoglucemia grave que dura varias horas y la aparición de necrosis de las células pancreáticas, estos cambios son irreversibles. La etapa final de la respuesta de la glucosa sanguínea es la fase hiperglicémica diabética permanente, en la que se produce la completa desgranulación y pérdida de la integridad de las células beta en un plazo de 24-48 horas después de la administración de aloxano.⁶⁷

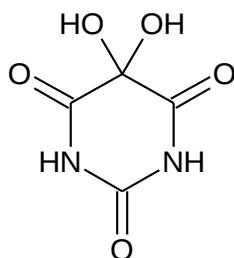


Figura 11. Estructura del hidrato de aloxano (5,5-Dihidroxipirimidina-2,4,6(1H, 3H, 5H)-triona).

Mecanismo de acción

El modelo propuesto emplea dos mecanismos patológicos diferentes que contribuyen al desarrollo de la diabetes. El primer efecto es la inhibición selectiva de la secreción de insulina estimulada por la glucosa. El segundo efecto patológico es la formación inducida de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células beta. Una vez dentro de la célula, el proceso de reducción del aloxano sucede en existencia de distintos agentes como el glutatión reducido (GSH), la cisteína, el ácido ascórbico y diversas proteínas que contienen grupos sulfhídricos (SH^-). Reacciona específicamente con dos de estos grupos sulfhídricos en sitio de unión de la glucosa de la enzima glucoquinasa, conformando una unión bisulfídico que inactiva la enzima. Como resultado de esta inactivación, se produce el ácido dialúrico, el cual es reoxidado de vuelta a aloxano, estableciendo un ciclo continuo de generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales superóxidos. Estos radicales producen a su vez la desintegración del material genético de la célula pancreática. Estos compuestos químicos altamente reactivos pueden causar daño oxidativo a los tejidos, promoviendo la necrosis o muerte selectiva de las células beta del páncreas. Este efecto tóxico del aloxano sobre las células beta pancreáticas es lo que lo convierte en una herramienta farmacológica útil para inducir un modelo experimental de diabetes mellitus en animales de laboratorio.^{67,66}

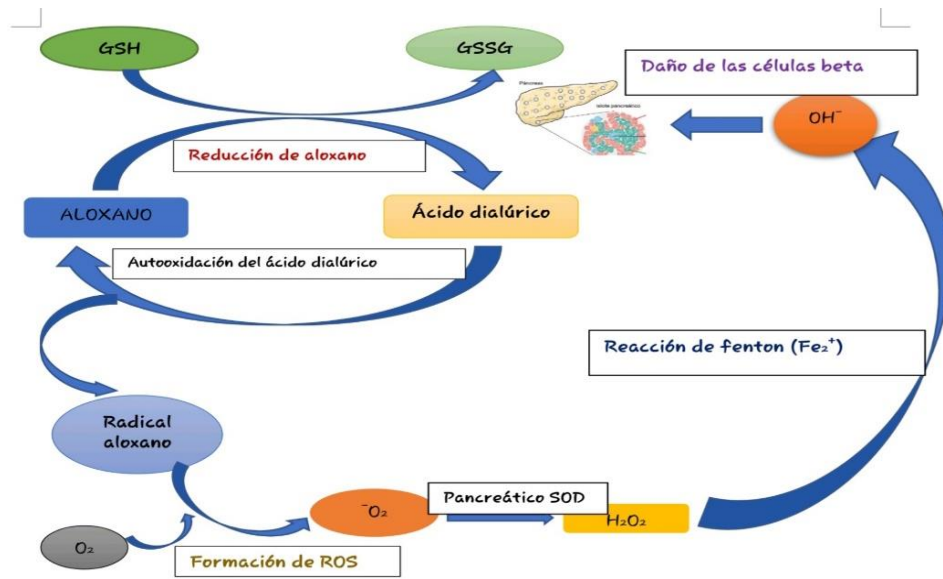


Figura 12. Mecanismo de acción del aloxano.⁶⁶

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.

3.2. Definición de la población y muestra

3.2.1. Población

Hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” procedente del distrito de Kimbiri, provincia La Convención del departamento de Cusco.

3.2.2. Muestra

4 kg de Hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”.

3.2.3. Muestreo

No probabilístico, por conveniencia, en el cual se seleccionaron las hojas en mejor estado de presentación.

3.2.4. Unidad experimental

35 ratas albinas con un peso de aproximadamente 180 a 200 g, que fueron obtenidas del Instituto Nacional de Salud sede Chorrillos.

3.3. Tipo de investigación

Experimental.⁶⁸

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

La técnica empleada es la observación directa, y como instrumento el registro de observaciones y un glucómetro.

3.5. Diseño metodológico

3.5.1. Recolección de la muestra

Las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” fue recolectada en el departamento de Cusco, provincia La Convención, distrito de Kimbiri y transportada

hacia los ambientes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Una parte de la muestra fue derivada a la bióloga Laura Aucasime Medina para la clasificación taxonómica. (Anexo 2).

3.5.2.Secado de la muestra

Las hojas fueron seleccionadas, separadas, lavadas, ventiladas a temperatura ambiente sobre una superficie cubierta por papel Kraft, luego se sometieron a desecación en estufa de aire circulante a una temperatura de 40 °C. (Anexo 2).

3.5.3.Molienda

Con las hojas secas se procedió a una molienda en molino eléctrico doméstico hasta obtener un polvo uniforme con un peso de 200 g. El polvo desecado fue almacenado en un frasco ámbar y refrigerado hasta su uso. (Anexo 2).

3.5.4.Obtención del extracto hidroalcohólico

Se preparó mediante el método de maceración simple. El polvo vegetal obtenido fue macerado con etanol al 80° (1:10), durante 10 días a temperatura ambiente. El macerado se agitó constantemente para optimizar la obtención de metabolitos secundarios. Posteriormente, se filtró por gravedad la solución con gasa estéril y papel filtro para luego ser concentrada en un baño maría a 40 °C hasta que se obtuvo un extracto seco de consistencia pastosa. Finalmente, el extracto seco se almacenó a temperatura ambiente en un envase de color ámbar, herméticamente cerrado y debidamente rotulado para su posterior utilización.⁶⁹ (Anexo 4).

3.5.5.Obtención de compuestos fenólicos

El extracto hidroalcohólico se trató con éter de petróleo para eliminar las grasas, ceras, pigmentos y otros compuestos que podrían interferir en la extracción de los compuestos fenólicos de interés. Luego se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo para recuperar esa fracción, la cual se evaporó y se concentró hasta sequedad. Esta fracción de acetato de etilo se utilizó para determinar el efecto hipoglicemiante.⁷⁰ (Anexo 6).

3.5.6.Ensayo fitoquímico en la fracción de acetato de etilo.

Identificación de fenoles: se realizó mediante el ensayo del cloruro férrico se agregaron unas pocas gotas al 1 % de cloruro férrico a la fracción de acetato de etilo.

Identificación de flavonoides: se realizó mediante el ensayo de Shinoda se agregaron unas pocas gotas de ácido clorhídrico concentrado y un pequeño trozo de magnesio metálico a la fracción de acetato de etilo.⁷¹ (Anexo 7).

3.5.7. Determinación del contenido de fenoles totales

El contenido de fenoles totales se determinó utilizando el método de Folin-Ciocalteu, siguiendo el método citado por Thangaraj.⁷² (Anexo 8).

3.5.8. Determinación del efecto hipoglicemiante

3.5.8.1. Método

Se usó el método experimental de hiperglicemia inducida por aloxano en ratas según Kameswara.¹¹ modificado por Arroyo y Cisneros.¹² para determinar el efecto hipoglicemiante.

3.5.8.2. Procedimiento

- Se utilizaron 35 ratas de la cepa albina Wistar, con un peso de 180 a 200 g, obtenidas del Instituto Nacional de Salud sede Chorrillos Lima – Perú.
- Se adaptaron durante siete días en jaulas debidamente acondicionadas a sus necesidades a una temperatura y luz normal, para impedir el estrés. Transcurridos los días de adaptación, las ratas fueron pesadas, catalogadas y asignadas aleatoriamente a diferentes grupos, siguiendo el siguiente diseño visualizado en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los grupos experimentales para evaluar la actividad hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers “hoja del aire”; en ratas albinas con inducción a hiperglicemia. Ayacucho 2023.

Grupo	Repetición	Tratamiento	Agente hiperglicemiante
I	5	Suero fisiológico 2 mL/kg	Suero fisiológico 2 mL/kg
II	5	Suero fisiológico 2 mL/kg	Aloxano 150 mL/kg
III	5	Glibenclamida 5 mg/kg (Farmindustria)	Aloxano 150 mL/kg
IV	5	Insulina 4 UI/kg (Pharmaris Perú)	Aloxano 150 mL/kg
V	5	Compuestos fenólicos 50 mg/kg	Aloxano 150 mL/kg
VI	5	Compuestos fenólicos 100 mg/kg	Aloxano 150 mL/kg
VII	5	Compuestos fenólicos 200 mg/kg	Aloxano 150 mL/kg

- Después de pesar, se midió la glucosa inicial utilizando un medidor de glucosa digital y haciendo uso de las tiras reactivas Accu-Chek Instant®. Luego, se administró aloxano a una dosis de 150 mg/kg disuelto en solución salina por la vía intraperitoneal por tres días seguidos a todos los grupos menos al primero I durante tres días consecutivos.

- Gracias a que el aloxano puede causar una bajada peligrosa de los niveles de glucosa, debido a que libera mucha insulina del páncreas. Se administró solución de dextrosa al 5 % por vía oral, después de seis horas de haberle aplicado el aloxano.
- Después de 24 horas, se midió el nivel de glucosa en sangre. Los animales con un nivel superior a 200 mg/dL se consideraron hiperglicémicos. A estos se les administró extractos en dosis de 50, 100 y 200 mg/kg a los grupos V, VI, VII, respectivamente. Mientras que a los grupos III y IV se les administró estándares farmacológicos (glibenclamida en presentación de tableta 5 mg del laboratorio de Farminindustria administrado por vía oral por medio de una sonda orogástrica e insulina en presentación de ampolla de 100 UI/mL del laboratorio Pharmaris Perú administrado por vía parenteral).
- Se midieron los niveles de glucosa en sangre a las 2, 4 y 6 horas después de administrar los estándares y los extractos.
- Se tomaron muestras de sangre pinchando la punta de la cola. Se descartó la primera gota y se recogió la siguiente sobre una tira reactiva utilizando un glucómetro digital y sus tiras Accu-Chek Instant®. Los resultados del glucómetro se expresaron en mg/dL. (Anexo11).
- El porcentaje de eficacia hipoglicemiante fue calculada usando la siguiente formula:

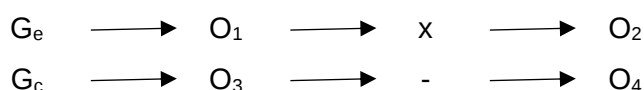
$$\% \text{ de eficacia hipoglicemiante} = \frac{P_{\text{control}} - P_{\text{patrón}}}{P_{\text{control}}} \times 100$$

P control: nivel inicial de glucosa

P patrón: nivel de glucosa a las 6 horas posterior a la administración de los tratamientos.

3.6. Diseño de investigación

El diseño que se usó, es el diseño con preprueba-posprueba y grupo control. Se representa de la siguiente manera:⁶⁸



Dónde:

G_e : grupos experimentales

G_c : grupo control

X : tratamiento

O₁ O₃: observación antes del tratamiento

O₂ O₄: observación después del tratamiento

- : blanco (solución salina 0,9 %)

3.7. Análisis estadístico

Se analizaron los resultados utilizando el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences SPSS versión 26. Se calculó el área bajo la curva (AUC) de los niveles de glucosa en sangre en función del tiempo utilizando el método de los trapecios. Se compararon los promedios de los valores del AUC de los diferentes tratamientos por medio del análisis de varianza (ANOVA) con un nivel de confianza del 95 %, la prueba de Tukey, para identificar similitudes o diferencias entre las medias de los grupos y el estándar y la prueba de Dunnett para comparar el estándar (glibenclamida) con los tratamientos compuestos fenólicos de 50,100 y 200 mg/kg respectivamente. Considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

.

IV. RESULTADOS

Tabla 4. Ensayo fitoquímico de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”. Ayacucho 2023.

Ensayo	Metabolito secundario	Resultados	Observación
FeCl₃	Fenoles y/o taninos	+++	azul negruzco
Shinoda	Flavonoides	++	coloración naranja

Leyenda:

(+++)
(++)

Abundante
Regular

(+)
Poco

Tabla 5. Porcentaje de rendimiento y contenido de fenoles totales presentes en el extracto hidroalcohólico y la fracción de acetato de etilo de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”. Ayacucho 2023.

% Porcentaje de rendimiento (g/200 g de material seco) x 100		Contenido de fenoles totales (mg EAG/g)	
Extracto hidroalcohólico	Fracción acetato de etilo	Extracto hidroalcohólico	Fracción acetato de etilo
25,91	1,82	62,91	277,13

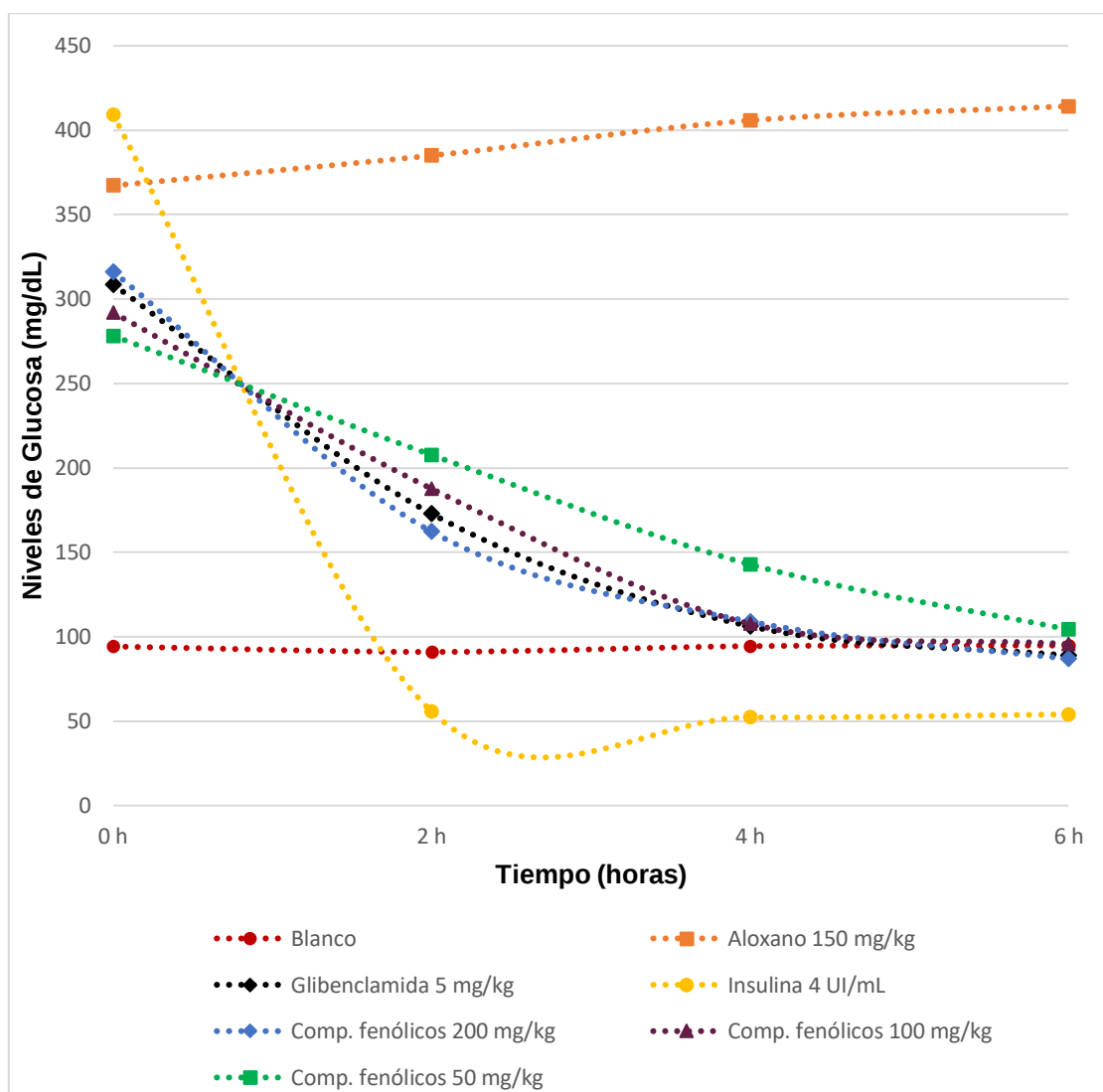
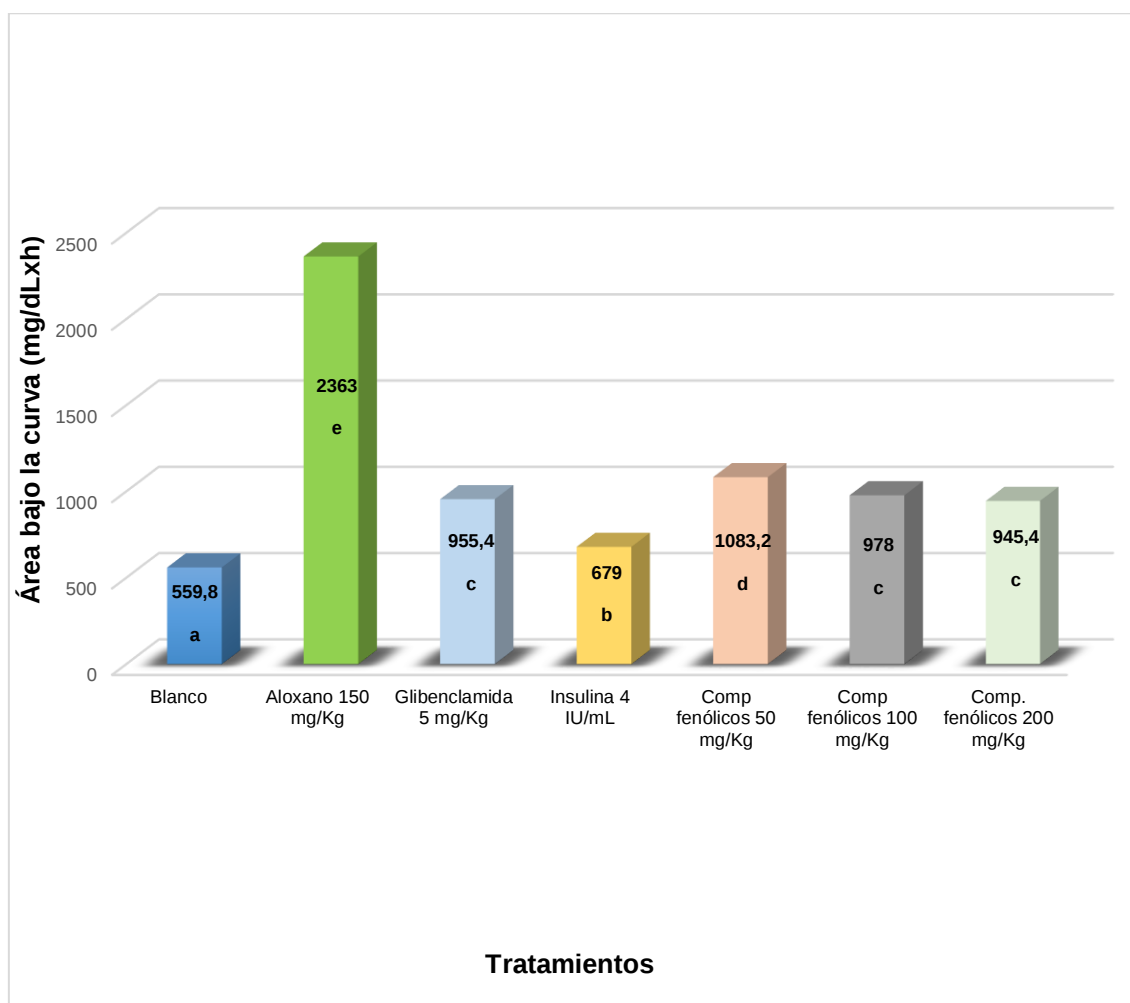
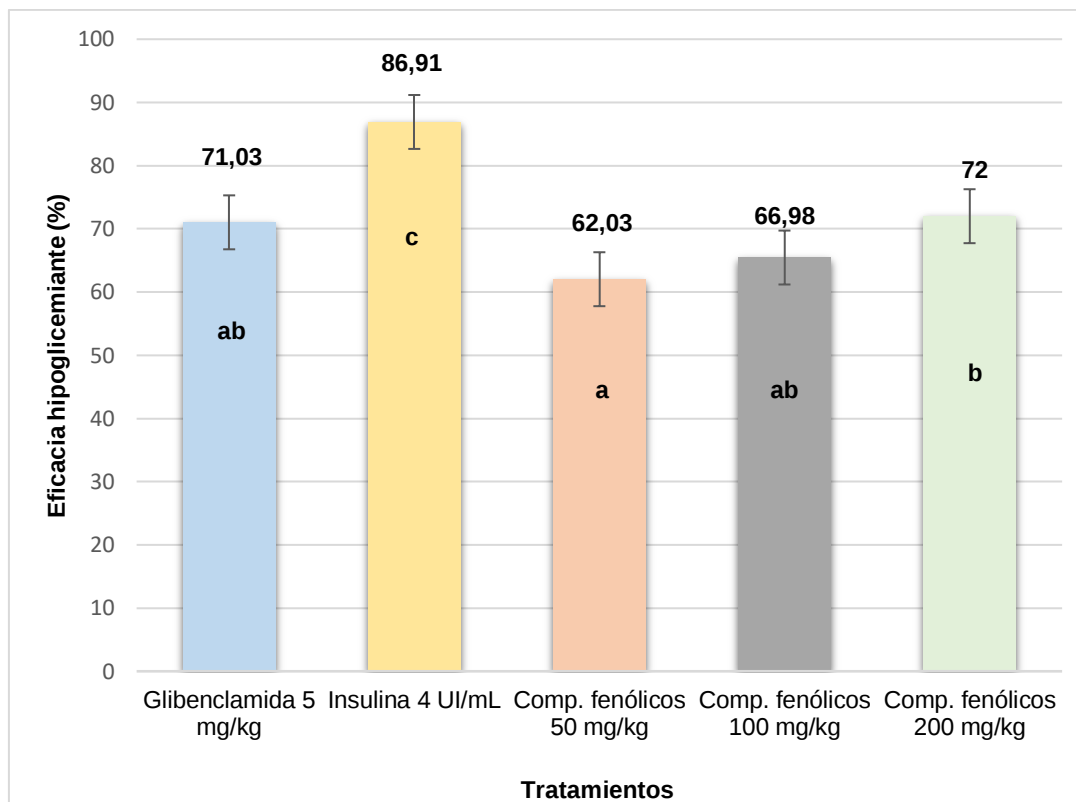


Figura 13. Variación de los niveles de glucosa de los tratamientos en función del tiempo, por efecto de la administración de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”. Ayacucho 2023.



ANOVA ($1,70 \times 10^{-30}$)

Figura 14. Área bajo la curva de los niveles de glucosa al evaluar la actividad hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”. Ayacucho 2023.



ANOVA ($2,82 \times 10^{-6}$)

Figura 15. Eficacia hipoglucemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” en ratas, Ayacucho 2023.

V. DISCUSIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica multifactorial, que afecta a personas de todos los ámbitos de la vida en todo el mundo. Es la alteración metabólica y hormonal más frecuente, distinguido por niveles altos de glucosa en la sangre debido a una ausencia total o parcial de la producción o acción de la insulina, que ha demostrado ser un problema de salud muy importante.^{2,5}

Los medicamentos tradicionales utilizados para el control y tratamiento de la diabetes, como la insulina y otros, sea de forma individual o en combinación para mejorar los niveles de glucosa en la sangre, a menudo tienen efectos secundarios y pierden su capacidad para controlar la diabetes a largo plazo. Por lo tanto, encontrar una forma de tratar esta enfermedad sin todos los efectos indeseables se ha convertido en un reto importante. Los tratamientos anteriores también son costosos porque son tratamientos que los pacientes necesitaran durante toda su vida, por lo que encontrar opciones de tratamiento más eficaz, económico y seguro sigue siendo un área de investigación.^{73,74}

La alta incidencia y las complicaciones a largo plazo de la diabetes, junto con los efectos secundarios de los fármacos antidiabéticos, han llevado a la búsqueda de nuevos agentes hipoglicemiantes orales a partir de plantas medicinales tradicionales para tratar esta afección, especialmente en los países en desarrollo de escasos recursos. Las plantas medicinales juegan un papel importante en el control de esta enfermedad.⁷

Las investigaciones de la diabetes en modelos de animales son una herramienta importante, ya que ayudan a evitar investigaciones innecesarias y éticamente difíciles en humanos y obtener una perspectiva científica más amplia sobre esta enfermedad. Aunque hay muchas formas de producir esta enfermedad, el método químico de la diabetes inducida por aloxano es el modelo experimental más importante y deseable para esta condición patológica.⁷⁵

La incidencia de esta enfermedad es alta en nuestro país y las circunstancias antes mencionadas, así como otras investigaciones, despertaron mi curiosidad e interés para llevar a cabo este estudio.

En este estudio, se evaluó el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”; en ratas albinas con hiperglicemia inducida, para aislar los compuestos fenólicos se utilizaron una serie de disolventes de diferente polaridad. Primero, se realizó una extracción con un disolvente no polar, en este caso el éter de petróleo para separar grasas, ceras, pigmentos y otros compuestos. Luego, se llevó a cabo una segunda extracción con acetato de etilo, un disolvente moderadamente polar con el objetivo de aislar los compuestos fenólicos, tal como se puede observar en el anexo 6. En un estudio realizado por Pérez *et al.*⁷⁶, indica que para la obtención de compuestos fenólicos como los flavonoides inicialmente se utilizan solventes no polares o ligeramente polares para separar las clorofilas, gomas y agliconas, los flavonoides con una gran cantidad de grupos hidroxilos se consideran polares, por lo que son ligeramente solubles en disolventes polares, como el etanol, metanol y acetona. La extracción de compuestos fenólicos depende de la textura y el contenido de agua del material vegetal. Para sustancias de polaridad alta y media se utilizan solventes como el acetato de etilo.⁷⁷

Los fenoles y flavonoides se pueden detectar mediante reacciones de color y precipitación, siendo especialmente útiles el ensayo de Shinoda y del cloruro férrico, los cuales generan un color distintivo.

En la tabla 4, se observa el ensayo fitoquímico de la fracción de acetato de etilo obtenido del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”, la cual muestra la presencia de fenoles y flavonoides por medio del ensayo de Shinoda y del cloruro férrico respectivamente. En un estudio, realizado por Gallegos *et al.*⁷⁸, encontró que el extracto acuoso de las hojas contiene compuestos fenólicos como los flavonoides y taninos. Otro estudio realizado por Sobreira *et al.*⁷⁹, identificó la presencia de dos flavonoides, la quercitrina y la quercetina 3-O- α -L-arabinopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ramnopiranósido, presentes en la fracción de acetato de etilo obtenidos del extracto hidroalcohólico de las hojas. Además, un ensayo previo realizado por Shruti *et al.*⁸⁰, del extracto de jugo de las hojas, reveló la presencia de flavonoides y fenoles. Estos estudios nos ayudan a corroborar la presencia de los compuestos fenólicos en las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”.

En el anexo 10, se presenta la gráfica de calibración del ácido gálico para medir la cantidad de compuestos fenólicos totales, la ecuación de la recta obtenida se usó para calcular los fenoles totales existentes tanto en el extracto hidroalcohólico y la fracción

de acetato de etilo presentes en las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”.

En la tabla 5, se muestra el contenido de fenoles totales. El extracto hidroalcohólico contiene 62,91 mg EAG/g de muestra. Por su parte, la fracción de acetato de etilo incrementa en unas 4,4 veces el contenido de fenoles totales, alcanzando 277,13 mg EAG/g de muestra. Estudios previos han demostrado que las hojas de esta planta contienen una alta concentración de polifenoles totales. Gallegos *et al.*⁷⁸, encontraron en el extracto hidroalcohólico 57,17 mg EAG/g. Otro estudio realizado por Cucurí⁸¹, reportó un contenido de 57,72 EAG/mL en el extracto etanólico. Por su parte, Navarro *et al.*⁸², obtuvieron 159,59 mg EAG/g en el extracto acuoso mediante una extracción rápida con agua presurizada. Finalmente, Sobreira *et al.*⁷⁹, reportaron 149,6 EAG/g en el extracto de hidroalcohólico y 363,3 EAG/g en la fracción de acetato de etilo. Estos estudios resaltan el alto contenido de compuestos fenólicos presentes en las hojas de esta planta por las distintas formas de extracción, los cuales se encuentran con valores muy cercanos reportados en este estudio.

También podemos observar en la tabla 5, el porcentaje de rendimiento del extracto hidroalcohólico con un valor 25,91 % y para la fracción de acetato de etilo un valor de 1,82 %, el cual es 14 veces menor en comparación a la primera extracción. El estudio realizado por Cucurí⁸¹, encontró que el extracto etanólico de las hojas posee un porcentaje de rendimiento del 17,79 %. Otro estudio realizado por Mora⁸³, obtuvo un rendimiento de 58,2 % de los tallos y 6,7 % para las raíces del extracto metanólico.

La concentración de compuestos fenólicos puede variar significativamente entre plantas de la misma especie que crecen en diferentes regiones geográficas. Esto se debe a que las plantas modulan la síntesis de estos metabolitos en respuesta a las condiciones ambientales específicas de cada hábitat. Por ejemplo, las plantas que crecen en climas más cálidos y expuestas a mayor radiación solar tienden a acumular mayores cantidades de compuestos fenólicos como mecanismo de defensa ante el estrés oxidativo. Asimismo, factores como la composición del suelo, la disponibilidad de nutrientes, la altitud o la presencia de patógenos pueden influir en la producción y acumulación de estos antioxidantes naturales en las plantas. Por lo tanto, el perfil y la concentración de compuestos fenólicos pueden variar considerablemente entre individuos de la misma especie en función de las características del entorno en el que crecen.⁸⁴ La extracción de estos metabolitos también depende del disolvente utilizado y de los factores implicados en el proceso, los resultados de extracción dependen en gran medida de la polaridad del disolvente utilizado, no existe un método y solvente específico, se ha reportado el uso de etanol, metanol, acetona y sus mezclas con agua en diferentes proporciones como solventes de extracción esto dependerá de la

composición química de los compuestos extraídos, su cantidad y ubicación de sus grupos hidroxilos, tamaño de las moléculas y factores como concentración del solvente, temperatura, tiempo de contacto, tamaño de partícula y relación masa solvente entre otros.^{76,85} De esta forma podemos justificar la diferencia del contenido de fenoles totales y el porcentaje de rendimiento de la misma especie en diferentes estudios realizados. Para este estudio, se usó el método de hiperglicemia inducida mediante el aloxano, como lo describe Kameswara Rao y colaboradores.¹¹ El aloxano es un compuesto ampliamente utilizado para inducir diabetes de forma experimental, provocando necrosis de las células β pancreáticas e induciendo la formación de radicales libres, los cuales juegan un rol importante en el desarrollo de esta enfermedad en humanos. Se ha demostrado que el aloxano produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y ciertos radicales libres como el oxígeno singlete (O_2) y el hidroxilo ($OH^\cdot$), provocando daño y posterior muerte celular.⁸⁶ En un estudio realizado por Giraldo⁸⁷, donde se usó aloxano a una dosis de 130 mg/kg para provocar la diabetes en ratas, demostró que el aloxano produce daño histopatológico en las células β del páncreas.

Para iniciar la prueba del efecto hipoglicemiante, las ratas se aclimataron durante siete días en jaulas que contenían virutas en circunstancias normales de luz y temperatura, con libertad para la comida y el agua, todo ello a fin de impedir los efectos del estrés. Antes de iniciar el tratamiento, se determinó el nivel basal de glucosa en sangre mediante un glucómetro digital y tiras reactivas Accu-Chek Instant®. Los resultados muestran que la concentración media de glucosa basal en sangre fue de 93,7 mg/dL, estos datos preliminares proporcionan evidencia de que las ratas se encontraban en un estado normoglicémico adecuado para el estudio. Para producir la hiperglicemia se utilizó el aloxano a una concentración de 150 mg/kg disuelto en solución salina helada (NaCl 0,9 %), que posteriormente se administró por vía intraperitoneal por 3 días seguidos, para prevenir la hipoglicemia inducida por aloxano, los animales recibieron una solución de dextrosa al 5 % durante las 24 horas.⁸⁸ Transcurrido el tiempo, se volvió a controlar los valores de glicemia. Los que presentaron valores de glucosa superiores a 200 mg/dL fueron catalogados como hiperglicémicos. Después de provocar niveles elevados de glicemia, se siguió la evaluación del efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” a concentraciones de 50, 100, 200 mg/kg de peso corporal, teniendo como patrones de referencia a la glibenclamida a 5 mg/kg y la insulina a 4 UI/mL.

En la figura 13, se muestra el comportamiento de los promedios de glicemia de cada tratamiento a lo largo del tiempo. El primer tiempo corresponde a los valores de glicemia luego de la inducción del aloxano. Los tiempos posteriores dos, cuatro y seis horas

expresan los promedios de glicemia después de la administración de los distintos tratamientos. Para el grupo blanco (suero fisiológico), los valores de glucosa se mantuvieron con muy poca variación a lo largo del estudio, teniendo un valor a las seis horas de 94,8 mg/dL, los cuales se encuentra dentro de los valores de referencia comprendida para una rata entre 50 a 135 mg/dL. Respecto al grupo control (aloxano) mostró un aumento progresivo en los niveles de glucosa, partiendo de 367,2 mg/dL al inicio y llegando a 414,2 mg/dL a las 6 horas, reflejando la inducción de la diabetes debido a la destrucción de las células beta del páncreas. Por el contrario, los animales tratados con insulina experimentaron una considerable disminución de la glicemia, iniciando en 409,0 mg/dL y llegando a un valor mínimo de 52,2 mg/dL a las cuatro horas, manteniéndose en 54 mg/dL a las seis horas. La glibenclamida también mostró un efecto reductor, partiendo de 308,6 mg/dL y alcanzando una glicemia de 88,8 mg/dL a las seis horas. Asimismo, los compuestos fenólicos de 50, 100 y 200 mg/kg evidenciaron un efecto reductor, con valores más bajos a las seis horas de 104,2; 95,6 y 86,8 mg/dL, respectivamente. Los compuestos fenólicos de 100 y 200 mg/kg exhiben un efecto similar a la glibenclamida 5 mg/kg, siendo esta actividad mayor que la del compuesto fenólico a 50 mg/kg.

En un estudio realizado por Talavera²⁶, muestra que el grupo blanco (suero fisiológico) mantiene niveles de glicemia dentro de los valores normales, con un valor de 75 mg/dL a la quinta hora, similar con los niveles normales de glucosa en ratas observados en esta investigación. Respecto al grupo control (aloxano), presentó un aumento progresivo de los niveles de glucosa a lo largo del tiempo, con un valor inicial de 385,4 mg/dL, que se elevó hasta 410,4 mg/dL a las cinco horas, resultados similares a los obtenidos en este estudio. En el caso de la glibenclamida, el investigador observó una disminución de la glicemia de 414,6 a 120,6 mg/dL en la quinta hora, similar a la reducción de 308,6 a 88,8 mg/dL observada en este estudio, ambas investigaciones lograron disminuir los niveles de glicemia en aproximadamente 200 puntos en comparación con los valores iniciales al utilizar la glibenclamida. Respecto a la insulina, el estudio de Pérez⁸⁹, logró una glicemia más baja a la cuarta hora, alcanzando 55,6 mg/dL, muy similar a la glicemia de 52,2 mg/dL obtenida en el presente estudio también a la cuarta hora.

En la figura 14, se muestra el área bajo la curva (AUC) del efecto hipoglicemiante de los distintos tratamientos. El AUC es un parámetro farmacocinético que manifiesta la concentración de un medicamento en función del tiempo. El grupo I que es el blanco al cual solo se administró el suero fisiológico, tuvo un AUC de 559,8 mg/dL x h $\pm$ 1,23. El segundo grupo presentó el mayor AUC de 2363 mg/dL x h $\pm$ 1,90 debido a que solo recibió aloxano 150 mg/kg, lo que indica que se logró producir un aumento en los niveles de glucosa en sangre, produciendo de esta forma un cuadro diabético. En el tercer grupo

correspondiente al tratamiento de la glibenclamida 5 mg/kg obtuvo un AUC de 955,4 mg/dL x h $\pm$ 1,92. El cuarto grupo con tratamiento de Insulina 4 UI/mL alcanzó un AUC igual a 679 mg/dL x h $\pm$ 2,57 inferior a los demás tratamientos, indicando una menor concentración de glucosa, con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los otros grupos. Los compuestos fenólicos a una concentración de 50, 100 y 200 mg/kg, obtuvieron un AUC de 1083,2 mg/dL x h $\pm$ 1,22; 978 mg/dL x h $\pm$ 2,12; 945,4 mg/dL x h $\pm$ 2,63 respectivamente.

En el anexo 18, se observa el análisis de varianza de las medias del AUC y se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1,70 \times 10^{-30}$) entre los tratamientos. Para determinar que tratamientos tienen diferencias y cuáles son estadísticamente semejantes, se llevó a cabo la prueba de Tukey al 95 % de nivel de confianza visualizados en el anexo 19, esta prueba muestra que el AUC de los compuestos fenólicos a concentraciones de 100 y 200 mg/kg es estadísticamente semejante a la glibenclamida.

En el anexo 20, la prueba de Dunnett muestra que los compuestos fenólicos de 100 y 200 mg/kg tienen un efecto estadísticamente similar a la glibenclamida 5 mg/kg.

Estas pruebas indican que los compuestos fenólicos a la dosis de 100 y 200 mg/kg tienen un AUC semejante al medicamento de la glibenclamida, logrando una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre.

En la figura 15, se puede apreciar el porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los distintos tratamientos. La insulina tuvo el mayor porcentaje con 86,91 % $\pm$ 1,56, ya que es una hormona encargada de regular los niveles de glucosa. En segundo lugar, se encuentra el compuesto fenólico de 200 mg/kg, con 72 % $\pm$ 2,40. Seguido de la glibenclamida 5 mg/kg, un medicamento utilizado para controlar los niveles de glucosa en la diabetes tipo 2, con 71,03 % $\pm$ 1,46. En cuarto lugar, el compuesto fenólico de 100 mg/kg con 66,98 % $\pm$ 2,19. Por último, el compuesto fenólico de 50 mg/kg mostró el menor porcentaje, con un 62,03 % $\pm$ 3,16.

En el anexo 21, se observa el análisis estadístico ANOVA el cual revela diferencias estadísticamente significativas ($p=2,82 \times 10^{-6}$) entre los grupos tratados.

En el anexo 22, la prueba de Tukey muestra que el compuesto fenólico de 100 mg/kg tiene una eficacia hipoglicemiante estadísticamente semejante a la glibenclamida 5 mg/kg.

En el anexo 23, se observa la prueba de Dunnett donde los compuestos fenólicos de 100 y 200 mg/kg poseen una eficacia hipoglicemiante estadísticamente similar a la glibenclamida 5 mg/kg.

Ambas pruebas indican que los compuestos fenólicos de 100 y 200 mg/kg tienen una eficacia hipoglicemiante similar a la glibenclamida. Estos resultados demuestran evidencia científica para el empleo de esta planta en el tratamiento de esta enfermedad. En un estudio previo, Talavera²⁶ encontró que la glibenclamida tuvo una eficacia hipoglicemiante del 70,91 %, un resultado muy similar al 71,03 % reportado en esta investigación para este tratamiento. En otro estudio realizado por Perez⁸⁹, determinó que la insulina tuvo una eficacia hipoglicemiante del 72,94 %, siendo superior a todos los demás tratamientos. Estos hallazgos coinciden con los datos de este estudio, que también muestran que la insulina tiene una eficacia superior a los demás tratamientos con un valor de 86, 91 %.

El presente estudio utiliza dos medicamentos de referencia, la insulina utilizado en la diabetes tipo 1 y la glibenclamida utilizado en la diabetes tipo 2. Se observa que la insulina tiene una eficacia hipoglicemiante superior a la glibenclamida. Esto se debe a que la insulina imita directamente la acción de la hormona natural, promoviendo así la captación de glucosa por las células. Mientras, la glibenclamida estimula indirectamente la secreción de insulina por el páncreas. Además, la insulina tiene un efecto más rápido, ya que se administra de forma parenteral, lo que permite una absorción más rápida y eficaz en el organismo, resultando en una acción más inmediata. En cambio, la glibenclamida se administra de forma enteral, debiendo pasar por un proceso más complejo de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. La glibenclamida y la insulina se emplean como medicamentos de referencia en modelos experimentales de diabetes por su eficacia comprobada para controlar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. Estas propiedades los convierten en excelentes puntos de referencia para evaluar la efectividad de nuevos tratamientos experimentales. Sus mecanismos de acción conocidos, perfiles de seguridad bien definidos y la disponibilidad de datos de referencia permiten una evaluación más completa y sólida de la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos en desarrollo.

Estudios previos han demostrado las eficacias hipoglicemiantes de varios extractos naturales. Enciso²⁴, encontró que el extracto hidroalcohólico de los pseudobulbos de *Odontoglossum bicolor* Lindl. “sacapa” a una dosis de 400 mg/kg mostró la mayor eficacia con un valor de 48,9 %. Por su parte, Barboza⁹⁰, evaluó el extracto acuoso atomizado de las hojas de *Nasturtium officinale* W.T Aiton “berro”, siendo la dosis de 200 mg/kg la que presentó la mejor eficacia hipoglicemiante. Asimismo, Quispe²⁵, determinó que el extracto hidroalcohólico de los tallos de *Baccharis genistelloides* (Lam) “quimsa cucho” a 300 mg/kg tuvo una eficacia de 45,37 %. Finalmente, Talavera²⁶, pudo apreciar que los flavonoides de 1 mg/kg; 2,5 mg/kg y 5 mg/kg aislados del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto” poseen actividad hipoglicemiante

siendo la de 2,5 mg/kg la de mayor eficacia hipoglicemiante con un valor de 62,82 %. En el estudio realizado, la dosis de compuestos fenólicos de 200 mg/kg presentó la mayor eficacia hipoglicemiante con un valor de 72 %.

Las diferencias en la eficacia hipoglicemiante se deben a que se trabaja en diferentes especies de plantas, partes de la misma como el fruto, tallo, hojas, raíces, también tiene que ver la técnica de extracción como el etanólico, atomizado, metanólico, liofilizado, como también la variación de los metabolitos secundarios presentes, con respecto a los animales de experimentación poseen factores propios como la raza, peso, estrés y función biológica. Todos ellos influyen en la variación de la eficacia hipoglicemiante.

Las investigaciones científicas han demostrado que ciertas plantas tienen efectos hipoglicemiantes y que los compuestos químicos, incluidos como los fenoles y flavonoides son responsables de la actividad farmacológica y el mecanismo de acción en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

Los polifenoles son un grupo de compuestos biológicamente activos ampliamente distribuidos en productos de origen vegetal y forman un componente importante de la dieta humana⁹¹, en los últimos años numerosas investigaciones han confirmado los efectos beneficiosos del consumo de polifenoles sobre la salud que lo relacionan con la protección y prevención sobre los padecimientos de ciertas enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer.⁹²

Los compuestos fenólicos, particularmente los flavonoides, ayudan a mantener los niveles adecuados de glucosa en el cuerpo. Pueden bloquear ciertas enzimas, regular el transporte de glucosa y estimular la liberación de hormonas que generan sensación de saciedad. Utilizar estos compuestos es una alternativa sostenible para prevenir y tratar la diabetes.³⁴

Dentro de los mecanismos por el cual ejerce la actividad hipoglicemiante los compuestos fenólicos se encuentra, el de inhibir dos enzimas claves para la hidrólisis de los carbohidratos como son alfa-glucosidasa intestinal y la alfa-amilasa pancreática, que son los responsables de romper los enlaces α 1-4 en disacáridos y polisacáridos, liberando de esta forma la glucosa⁴², la finalidad de inhibir estas dos enzimas es producir un retraso en la liberación de glucosa de los carbohidratos y su absorción. El estudio realizado por Sobreira *et al.*⁷⁹, identifica la presencia de dos compuestos fenólicos, la quercitrina y la quercetina 3-O- α -L-arabinopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ramnopiranosido, presentes en la fracción de acetato de etilo obtenidos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” estos dos compuestos tienen el mecanismo de inhibir a la enzima del alfa-glucosidasa, lo que le confiere la actividad hipoglicemiante.²⁸

Otro mecanismo implicado es el de modular la actividad de los transportadores de carbohidratos, como la proteína de transporte sodio-glucosa denominado SGLT1, el cual se encarga de transportar y absorber a la glucosa y galactosa, compuestos fenólicos como el ácido ferúlico, cafeico, tánico, catequinas, quercetina y naringenina pueden regular dichas proteínas transportadoras.⁹³ Los compuestos fenólicos interactúa con el almidón una fuente de energía primaria, produce una modificación de su estructura formando enlaces de hidrógenos, interacciones hidrofóbicas, electrostáticas y iónicas, lo que afecta en la digestión del almidón, y consecuentemente en la resistencia del efecto enzimático de la alfa-amilasa pancreática.⁹⁴ Los taninos son sustancias hidrófobas que tienen grupos hidroxilo cercanos en su estructura, lo que les permite interactuar fuertemente con los carbohidratos mediante enlaces de hidrógeno. La interacción entre los polifenoles y los carbohidratos depende del tamaño del compuesto fenólico, su grado de solubilidad en agua y la estructura del carbohidrato.⁹⁵ Las hormonas de saciedad intestinal como la colecistoquinina CCK, el glucagón 1 GLP-1 y el péptido insulínico dependiente de glucosa GIP, entre otros pueden ser modulados por la acción de los compuestos fenólicos, aumenta significativamente la liberación de dichas hormonas intestinales, lo cual aumenta la sensación de saciedad y disminuye la obesidad.^{93,96} La curcumina, un derivado de ácido hidroxicinámico, antocianinas y resveratrol, pueden estimular la secreción del GLP-1.⁹⁷ En un estudio realizado por Mursu *et al.*⁹⁸, en donde reportaron que el consumo de bayas (fresa, moras, zarzamoras, uva, cereza.) en una porción de 60 g/día y la ingesta de más de 50 g/día de manzana disminuye el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. En otra investigación realizada por Jennings *et al.*⁹⁹, se identifica que la alta ingesta de flavonoides y proantocianidas se ha relacionado con una baja resistencia a la insulina. Finalmente, todos estos estudios respaldan la actividad biológica de los compuestos fenólicos sobre la diabetes. Por tanto, este estudio demostró que los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo extraídos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” tienen un efecto en la reducción de los niveles de glucosa en sangre. En consecuencia, contribuye de manera significativa a la medicina tradicional en el tratamiento de la diabetes, además de presentar una alternativa económica.

VI. CONCLUSIONES

1. Los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” presentan actividad hipoglicemiante en ratas albinas con hiperglicemia inducida.
2. La fracción de acetato de etilo aislado del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”, reveló la presencia de fenoles y flavonoides.
3. El contenido de fenoles totales presentes en el extracto hidroalcohólico fue de 62,91 mg EAG/g y en la fracción de acetato de etilo fue de 277,13 mg EAG/g.
4. Los compuestos fenólicos a la dosis de 50, 100 y 200 mg/kg mostraron un área bajo la curva de 1083,2 mg/dL x h $\pm$ 1,22; 978 mg/dL x h $\pm$ 2,12; y 945,4 mg/dL x h $\pm$ 2,63, respectivamente. Y el porcentaje de eficacia hipoglicemiante fue de 62,03 % $\pm$ 3,16; 66,98 % $\pm$ 2,19; y 72 % $\pm$ 2,49, respectivamente.
5. Los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire” a dosis de 100 y 200 mg/kg mostraron efecto hipoglicemiante estadísticamente similar a la glibenclamida y menor que la insulina.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar investigando el estudio de las distintas actividades presentes en la planta de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”, debido a que posee diversas características farmacológicas y aplicaciones útiles para nuestra sociedad.
2. Desarrollar ensayos toxicológicos de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”, para asegurar su inocuidad.
3. Llevar a cabo pruebas de mayor duración, estudios histopatológicos del riñón, páncreas e hígado como también los perfiles lipídicos y de creatinina al aplicar un tratamiento a largo plazo con los compuestos fenólicos de esta planta.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guamán N, Mesa I, Peña S, Ramírez A. Factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus II. AVFT [Internet]. 2021 [Citado 28 julio 2023]; 40:291-292. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5039487>.
2. Uyaguari G, Mesa I, Ramírez A, Martínez P. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus II. Vive Rev. Salud [Internet]. 2021 [Citado 20 enero 2024]; 4(10): 96-106. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i10.79>.
3. Pérez A, Berenguer M. Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud. MEDISAN. 2015; 19(3): 375-390.
4. Naranjo Y. La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública. Revista Finlay [Internet]. 2016 [Citado 22 diciembre]; 6(1): 1-3. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/399>.
5. Seclén S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. Rev Med Hered [Internet]. 2015 [Citado 22 diciembre 2023]; 26(1): 3-4. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018130X2015000100001&lng=es.
6. Zhang C, Angulo J, Sotil K, Acho E, Manrique H, Vélez M, et al. Características glucométricas del monitoreo continuo de glucosa en el manejo de diabetes mellitus en niños y adultos de Lima, Perú. Un estudio preliminar. Rev Soc Perú Med Interna [Internet]. 2022 [Citado 22 octubre 2023]; 35(2):53-58. Disponible en: <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i2.666>.
7. Vargas G, Rengifo E, Simirgiotis M. Potencial antidiabético de las plantas medicinales de la Amazonía peruana: una revisión. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat [Internet]. 2023 [Citado 23 octubre 2023]; 22(3): 277-300. Disponible en: <https://blacpma.ms-editions.cl/index.php/blacpma/article/view/339>
8. Latha G, Radha H, Somasekariah B. *In vitro* anti-diabetic activity and GC-MS analysis of bioactive compounds present in the methanol extract of *Kalanchoe pinnata*. PIJR [Internet]. 2018 [Citado 9 julio 2024]; 57:1213-1221. Disponible en: <https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/45041/1/IJCB%2057B%289%29%201213-1221.pdf>.
9. García C, Pérez B, Romero A, Castro F. Uso de plantas medicinales y suplementos dietéticos para el control glucémico de la diabetes. RChSZA [Internet]. 2009 [Citado 22 octubre 2023]; 8: 229-239. Disponible en: <https://www.veralmex.com/pdf/glucemico.pdf>
10. Dranguet D, Figueredo K, Rodríguez M. Plantas medicinales con propiedades antidiabéticas. II Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma. Manzanillo [Internet]. 2021 [Citado 22 enero 2024]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/697/450>.
11. Kameswara y Kesabulu. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momardica cymbalaria* Hook. Fruit power in alloxan diabetics rats. Journal Ethnofarmacology. 1999.
12. Arroyo J, Cisneros C. Modelos experimentales de investigación farmacológica. 1ra edición. Lima: Asdimor publicaciones S.A.C. 2012.
13. Centurión J, Galeano A, Kennedy M, Campuzano M. Modelos murinos utilizados en a la investigación de la diabetes mellitus. Con ciencia. 2022; 10(2): 64-79.
14. Gazwi H, Hassan M, Ismail H, El-Naem G, Tony S. The Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Polyphenol-Rich Strawberry Juice on Diabetic Rats. Plant Foods Hum Nutr [Internet]. 2023 [Citado 22 enero 2024]; 78(3): 512-519. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37462847/>.
15. Isaza J, Carmona J, González C, Narváez W. Potential Hypoglycemic and Antilipidemic Activity of Polyphenols from *Passiflora ligularis* (Granadilla). Molecules [Internet]. 2023 [Citado 23 diciembre 2023]; 28: 3551. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/370111092_Potential_Hypoglycemic_

- and_Antilipidemic_Activity_of_Polyphenols_from_Passiflora_ligularis_Granadilla.
16. Laaboudi W, Ghanam J, Ghoumari O, Sounni F, Merzouki M, Benlemlih M. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of phenolic olive tree extract in streptozotocin diabetic rats. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2016; 8: 287-291.
 17. Suarez J. Eficiencia de los extractos hexánico, etanólico y metanólico de la corteza de *Tabebuia serratifolia* (tahuari) en *Rattus norvegicus* (rata albina) como hipoglucemiante en ratas hiperglicémicas. [Tesis de pregrado]. Iquitos: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2014. Disponible en: <https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/3826>.
 18. Aranda J, Villacrés J, Mego R. Efecto hipoglicemiante de los extractos de *Tabebuia obscura* "tahuari oscuro" sobre ratas con diabetes mellitus experimental. *RPMI.* 2016; 1(1): 19-24.
 19. Herrera O, Chinchá R, Palomino E, Arango E, Arroyo J. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *An. Fac. med.* 2015; 76(2): 117-122.
 20. Vargas O, Segura D, Becerra L, Amado J, Silva H. Efecto hipoglicemiante de *Moringa oleifera* (moringa) comparado con *smallanthus sonchifolius* (yacón) en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida. *Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet].* 2019 [Citado 18 agosto 2024]; 37(3): 478-484. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5275>.
 21. Coral E, Calixto M, Soberón M. Actividad inhibitoria in vitro de los extractos acuosos de los frutos de *Hylocereus megalanthus* y *Passiflora tripartita* var. *mollissima* sobre las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa. *Rev. Soc. Quím. Perú [Internet].* 2020 [Citado 22 febrero 2024]; 86(2): 93-104. Disponible en: <https://doi.org/10.37761/rsqp.v86i2.279>.
 22. Rivas J. Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" Ayacucho-2013. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal De Huamanga; 2013. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4114>.
 23. Rivera A. Efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre" en *Rattus norvegicus* "rata". Ayacucho 2018. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2018. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4145>.
 24. Enciso R. Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de *Odontoglossum bicolor* Lindl. "sacapa" en ratas con hiperglucemia inducida. Ayacucho-2016. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2016. Disponible en: https://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/UNSCH/4404/1/TESIS%2520Far559_Enc.pdf.
 25. Quispe R. Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Baccharis genistelloides* (Lam) "quimsa cucho" Ayacucho 2017. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal De Huamanga. 2017. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/https://repositorio.unsch.edu.pe/server/api/core/bitstreams/9348f47d-a0b0-4659-9533-317070d483e1/content>.
 26. Talavera Y. Actividad hipoglucemiante de los flavonoides aislados del fruto de *Physalis peruviana* "aguaymanto". Ayacucho-2015. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal De Huamanga; 2015. Recuperado a partir de: <https://repositorio.unsch.edu.pe/items/5569c13c-77e3-4c3f-9018-10f6c236a4dd>.
 27. Rafia R, Jamal A, Abdul G, Farwa N, Aleena U. Phytochemical, morphological, botanical, and pharmacological aspects of a medicinal plant: *Kalanchoe pinnata*

- (Lam.) Pers – A review article. IJCBS [Internet]. 2019 [Citado 2 julio 2024]; 16: 5-10. Disponible en: <https://www.iscientific.org/wpcontent/uploads/2020/11/2-IJCBS-19-16-2.pdf>.
28. Nascimento L, Marques L, Soares S. "Bioactive compounds from *Kalanchoe* genus potentially useful for the development of new drugs." *Life* [internet]. 2023 [Citado 20 de octubre 2024]; 13(3): 646. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/3/646>.
 29. Bogucka A, Zidorn C, Kasprzycka M, Szymczak G, Szewczyk K. Phenolic acid content, antioxidant and cytotoxic activities of four *Kalanchoe* species. *Saudi J. Biol. Sci* [internet]. 2018 [Citado 20 de octubre 2024]. 25(4): 622-630. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X16000395>.
 30. Pattewar S. *Kalanchoe pinnata*: Phytochemical and pharmacological profile. *IJPSR* [Internet]. 2012 [Citado 22 enero 2024]; 3(4): 993-100. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/271123652_Kalanchoe_pinnata_Phyt_chemical_and_pharmacological_profile.
 31. Cabrera V, Muñoz A, Puma L, Monar M. Etnofarmacología de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers en amazonía: uso medicinal de "chugri yuyu". *SOLAPLAMED* [Internet]. 2019 [Citado 7 julio 2024]; 2(4): 155-301. Disponible en: https://repositorio.ikiam.edu.ec/jspui/bitstream/RD_IKIAM/366/1/PCIKIAM000002.pdf.
 32. Bhavsar S, Dhru B, Zaveri M, Chandel D. A comparative pharmacognostical and phytochemical analysis of *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. leaf extracts. *JPP* [Internet]. 2018 [Citado 22 junio 2024]; 7(5): 1519-1527. Disponible en: <https://www.phytojournal.com/archives/2018/vol7issue5/PartZ/7-4-532-593.pdf>.
 33. Martín G. Los Compuestos Fenólicos, un acercamiento a su biosíntesis, síntesis y actividad biológica. *Rev investig agrar ambient.* [Internet]. 2018 [Citado 9 julio 2024]; 9(1): 81-104. Disponible en: <https://doi.org/10.22490/21456453.1968>.
 34. Dueñas M, Iriondo A, del Castillo M. Efecto de los compuestos fenólicos en el metabolismo de los carbohidratos. *RENC.* 2018; 24(1): 1-12.
 35. Navarro I, Periago M, García A. Estimación de la ingesta diaria de compuestos fenólicos en la población española. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2018; 21(4): 320-336.
 36. Viña S. *Compuestos fenólicos*. Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP).2013.
 37. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr. Hosp* [Internet]. 2012 [Citado 21 agosto 2024]; 27(1): 76-89. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Los+polifenoles%2C+compuestos+de+origen+natural+con+efectos+saludables+sobre+el+sistema+cardiovascular&btnG=.
 38. Gordo D. "Los compuestos fenólicos, un acercamiento a su biosíntesis, síntesis y actividad biológica." *RIAA* [Internet]. 2018 [Citado 22 agosto 2024]; 9(1): 82-100. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6383704>.
 39. Abarca R, Petricevich, V. Importancia biológica de los compuestos fenólicos. *Inventio* [Internet]. 2018 [Citado 22 agosto 2024]; 14(34): 33-38. Disponible en: [10.30973/inventio/2018.14.34/4](https://doi.org/10.30973/inventio/2018.14.34/4).
 40. Castro L. "Polifenoles: compuestos bioactivos con efectos benéficos en la prevención de diabetes tipo 2." *REDCiEN.* 2019; 1: 6-6.
 41. Alemán M. Desarrollo y validación de un método cromatográfico para la separación y determinación de 11 compuestos fenólicos en muestra de agua. [Tesis de pregrado]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2008. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/21264/>.
 42. Ponce J, Rodríguez N, Juárez R. Inhibición de la α -amilasa por medio de extractos de plantas medicinales como tratamiento complementario/alternativo de la diabetes y la caries. *Rev. Soc. Odontol.* 2018; 55: 41-45.

43. Guillén I. "modificación de la conducta alimentaria por influencia del consumo de aceite de sacha inchi (*Plukenetia volubilis*)" [Tesis de pregrado]. Lima: UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12996/5185>.
44. Al Shukor, N; Ravallec, R; Van Camp, J; Raes, K; Smagghe, G. Flavonoids stimulate cholecystokinin peptide secretion from the enteroendocrine STC-1 cells. *Fitoterapia* [Internet]. 2018 [Citado 8 julio 2024] 113:128-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.07.016>
45. Deka H, Choudhury A, Dey B. An overview on plant derived phenolic compounds and their role in treatment and management of diabetes. *JOP* [Internet]. 2022 [Citado 20 octubre 2024]. 25(3): 199. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9510143/>.
46. de Paulo D, Fernandes F, Neri I, Pastore G. Antidiabetic potential of dietary polyphenols: A mechanistic review. *Food Res* [Internet]. 2021 [Citado 20 octubre 2024]. 145; 110-383. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996921002829>.
47. ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2019. https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf. [acceso 20 julio 2024].
48. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2002 [Citado 2 junio 2024]; 55(5): 528-35. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-clasificacion-patogenia-diabetes-mellitus-articulo-13031154>.
49. Ochoa M, Cardoso M, Reyes V. Emociones de la familia ante el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en el infante. *Enfermería Universitaria* [Internet]. 2016 [Citado 29 julio 2024]; 13(1): 40-46. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/eu/v13n1/1665-7063-eu-13-01-00040.pdf>.
50. Ascaso J. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. *Med Clin* [Internet]. 2014 [Citado 29 julio 2024]; 143(3): 117-123. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775313004600>.
51. Velasco B, Brena V. Diabetes Mellitus Tipo 2: Epidemiología y Emergencia en Salud. *Salud y Administración Clin* [Internet]. 2014 [Citado 29 julio 2023]; 1(2): 11-16. Disponible en: <https://revista.unsis.edu.mx/index.php/saludyadmon/article/view/85>.
52. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT - Lima: Ministerio de Salud; 2016.
53. Díaz L, Delgado E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. *Medicine* [Internet]. 2016 [Citado 30 julio 2024]; 12(17): 935-946. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.001>.
54. Rodríguez N, Cuautle P, Molina J. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Rev. Hosp. Juárez Méx.* 2017; 84(4): 203-211.
55. Vicente I, Osejo M, Rodríguez L, Rodas S, Ramos M, Avila D. Metformina: Uso clínico y actualización. *rev med hondur* [Internet]. 2019 [Citado 30 julio 2024]; 87(1): 28-32. DOI:<https://doi.org/10.5377/rmh.v87i1.11935>.
56. Gonzáles F. Drogas antidiabéticas diferentes de la insulina. Mecanismos de acción. *Vitae* [Internet]. 2016 [Citado 1 agosto 2024]; 55: 1. disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6454640>.

57. Ochoa C. Sobre el tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2022; 30(2): 13.
58. González F. "Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión)." *Vitae* [Internet]. 2017 [Citado 22 agosto 2024]; 71(1): 1-14. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6431287>.
59. Rebollo C. Recomendaciones para el uso de las insulinas en la Diabetes mellitus. *Rev Cubana Aliment Nutr* [Internet]. 2020 [Citado 22 agosto 2024]; 30(2). Disponible en: <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/1204>.
60. Reyes J, Arellano A. "Bases moleculares de las acciones de la insulina." *REB*. 2008; 27(1): 9-18.
61. Petersen M, Shulman I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. [Internet]. 2018 [Citado 22 agosto 2024]; 98(4): 2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977.
62. García E, Fernández I, Fuentes A. "Determinación de polifenoles totales por el método de Folin-Ciocalteu." *Universidad Politécnica de Valencia*; 2015. Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/52056>.
63. Marina A, Ortiz C, Mendoza A. "Medición de fenoles y actividad antioxidante en malezas usadas para alimentación animal." *Memorias del simposio de metrología*. Universidad Autónoma de Querétaro; 2008. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Medici%C3%B3n+de+Fenoles+y+Actividad+Antioxidante+en+Malezas+Usadas+para++Alimentaci%C3%B3n+Animal&btnG=.
64. Centurión R, Galeano K, Kennedy L, Campuzano A. Modelos murinos utilizados en la investigación de la Diabetes mellitus. *Rev.Cs.Farm. y Bioq* [Internet]. 2022 [Citado 15 agosto 2024]; 10(2): 53-68. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S231002652022000200053&lng=es. <https://doi.org/10.53287/eeeh2318fn45v>.
65. Cubillos V, López C, Alberdi A. "Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano." *Archivos de medicina veterinaria* [Internet]. 2008 [Citado 22 agosto 2024]; 40(2): 169-177. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2008000200009>.
66. Ighodaro M, Abiola A, Oluseyi A. "Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies." *Medicina* [Internet]. 2017 [Citado 22 agosto 2024]; 53(6): 365-374. Disponible en: Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies – ScienceDirect.
67. Rohilla A, Ali S. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *IJPBS*. 2012; 3(2): 819-823.
68. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la Investigación*. 6ta edición. Perú: Editorial Mc Graw Hill. 2014.
69. Lock O. "Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales". Lima, Fondo Editorial Pontificia Universidad católica del Perú. Lima, Perú; 1994.
70. Aguilar E, Bonilla P. Actividad antioxidante e inmunológica de flavonoides aislados de hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón). *Ciencia e investigación* [Internet]. 2009 [Citado 2 agosto 2024]; 12(1): 15-23. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3380>.
71. Miranda M, Cuellar A. *Manual de prácticas de laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales*. La Habana-Cuba: Editorial Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. 2000: 23-33.
72. Thangaraj P. *Pharmacological Assays of Plant-Based Natural Products, Progress in Drug Research*. India: Cham de Springer; 2016. 49-51.

73. Singh K, Rai K, Jaiswal D, Watal G. Evidence-based Critical Evaluation of Glycemic Potential of *Cynodon dactylon*. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 2008 [Citado 2 julio 2024]; 5(4): 415-20. doi: 10.1093/ecam/nem044.
74. Pinto E. Influencia de la medicina tradicional frente al tratamiento de la diabetes mellitus. Saluta [Internet]. 2017 [Citado 5 agosto 2024]; 1: 74-78. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/327/3271310018/html/>.
75. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. J Pharmacol Toxicol Methods [Internet]. 2016 [Citado 5 agosto 2024]; 78(1): 13-31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056871915300022>.
76. Pérez V, Lugo E, Gutiérrez M, Del Toro C. Extracción de compuestos fenólicos de la cascara de lima *Citrus limetta* Risso y determinación de su actividad antioxidante. Biotecnia [Internet]. 2013 [Citado 5 agosto 2024]; 15(3): 18-22. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/6729/672971124003.pdf>.
77. Ortiz M, Palacios R, Zambrano C, Salazar E, Carrera W. Efecto de solvente y temperatura para la extracción de compuestos fenólicos en hojas de fresa. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar [Internet]. 2023 [Citado 8 agosto 2024]; 7(3): 2563-2575. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/6365>.
78. Gallegos M, Castro A, Salazar L, Mazacon M, Orellana M, Guija E. Metabolitos secundarios y capacidad antioxidante de especies vegetales en Ecuador. RedClbe [Internet]. 2023 [Citado 10 agosto 2024]; 25: 410-415. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/siic/v25n7/1667-8990-siic-25-07-410.pdf>.
79. Sobreira F, Santoro L, Vetore A, Collantes I, Carvalho F, Mancini J. Gastroprotective activity of the hydroethanolic extract and ethyl acetate fraction from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. Braz. J. Pharm. Sci. [Internet]. 2017 [Citado 20 octubre 2024]; 53(1): 16027. Disponible en: <https://www.scielo.br/bjps/a/JZsXZ3SkZVhdZ9BnpRfQLvf/?lang=en>.
80. Shruti B, Bhavita D, Maitreyi Z, Divya C. A comparative pharmacognostical and phytochemical analysis of *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. leaf extracts. RJPP. 2018; 7(5): 1519-1527.
81. Cucurí M. Determinación de la actividad antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata* mediante inhibición de edema plantar inducido por carragenina en ratas (*Rattus norvegicus*). [Tesis de pregrado]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2017. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6702/1/56T00715.pdf>.
82. Navarro L, Gerardo J, Nolasco C. Composición fitoquímica y propiedades antioxidantes de la planta mala madre (*Kalanchoe pinnata*). Revista de Desarrollo del Sur de Florida [Internet]. 2023 [Citado 10 agosto 2024]; 4 (1): 201–214. <https://doi.org/10.46932/sfjdv4n1-014>.
83. Mora A. “Evaluación de la actividad anticonvulsivante de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) en ratones de la cepa Balb-C”. [Tesis de pregrado]. México: Universidad Veracruzana; 2015. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/42531/MoraPerezArmando2d2.pdf?sequence=2>.
84. Farías R, Olivas P, Flores J, Martínez N, Álvarez E. Efecto de la salinidad y nitrógeno inorgánico del suelo en los compuestos fenólicos y capacidad antioxidantes de *Lycium berlandieri*. Terra Latinoam [Internet]. 2019 [Citado 20 agosto 2024]; 37(1): 81-90. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/tl/v37n1/2395-8030-tl-37-01-81.pdf>.
85. Soto M, Rosales M. Efecto del solvente y de la relación masa/solvente, sobre la extracción de compuestos fenólicos y la capacidad antioxidante de extractos de corteza de *Pinus durangensis* y *Quercus sideroxyla*. Maderas, Cienc. Tecnol [Internet]. 2016 [Citado 10 agosto 2024]; 18(4): 701-714. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-221X2016005000061>.

86. Abdul M, Moustafa N. Protective effect of curcumin on histopathology and ultrastructure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes. *JOBAS*. 2013; 66: 169–79.
87. Giraldo L. Estudio del efecto del extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto” sobre la glucemia en animales de experimentación. [Tesis de Maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
88. Tao Bu Q, Yun W, Cheng Q, Zhong C, Jie X, Cong W, Li W, Nan Zheng Y. Anti-diabetic Effect of Ginsenoside Rb3 in Alloxan induced Diabetic Mice. *Med Chem* [Internet]. 2012 [Citado 12 agosto 2024]; 8(5): 934–41. Doi: 10.2174/157340612802084199.
89. Perez S. Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico liofilizado de las semillas germinadas de dos variedades de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”. Ayacucho 2022. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2024. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpccajpcgclclefindmkaj/https://repositorio.unsch.edu.pe/server/api/core/bitstreams/542f0e06-b599-47b8-a9eb-050200f8b6c0/content.
90. Barboza L. "Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso atomizado de las hojas de *Nasturtium officinale* WT Aiton “berro” en ratas albinas. Ayacucho 2021." [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal De Huamanga; 2023. Disponible en: https://repositorio.unsch.edu.pe/server/api/core/bitstreams/51fb11ca-2ddf-4c82-b198-726d14e6c538/content.
91. Castro D. Polifenoles: compuestos bioactivos con efectos benéficos en la prevención de diabetes tipo 2. *REDCieN* [Internet]. 2021 [Citado 15 agosto 2024]; 1(1): 6. Disponible en: https://redcien.com/index.php/redcien/article/view/5.
92. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2012 [Citado 16 agosto 2024]; 27(1): 76-89. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112012000100009&lng=es.
93. Frantisek Z, Meuselbach K. Effect of *Pinus koraiensis* seed oil on satiety hormones CCK and GLP-1 and appetite suppression. *Transl Biomed*. 2010; 1(3): 3-6.
94. Domínguez J, Wall A, Velderrain G, Chen O, Salazar J, Robles M, Gonzales G. Gastrointestinal interactions, absorption, splanchnic metabolism and pharmacokinetics of orally ingested phenolic compounds. *Food & Function* Nutr [Internet]. 2017 [Citado 16 agosto 2024]; 8(1): 15-38. Disponible en: https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/fo/c6fo01475e.
95. Amoako, D, Awika J. "Polyphenol interaction with food carbohydrates and consequences on availability of dietary glucose." *Current Opinion in Food Science* [Internet]. 2016 [Citado 16 agosto 2024]; 8: 14-18. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214799316000126.
96. Valverde I, Cancelas J, Villanueva M. El GLP-1: Acción biológica y posibles efectos terapéuticos. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2006 [Citado 16 agosto 2024]; 53(4):256–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(06)71100-7.
97. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal B. Curcumin, a component of turmeric: From farm to pharmacy. *BioFactors* [Internet]. 2013 [Citado 1 Agos 2024]; 39(1): 2-13. Disponible en: https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/biof.1079.
98. Mursu J, Virtanen J, Tuomainen T, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(2): 328-333.
99. Jennings A, Welch A, Spector T, Macgregor A, Cassidy A. Intakes of anthocyanins and flavones are associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation in women. *J NUTRI*. 2014; 144(2): 202-8.

ANEXOS

Anexo 1. Constancia de clasificación taxonómica.

CONSTANCIA

**LA BIOLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN
TAXONOMÍA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:**

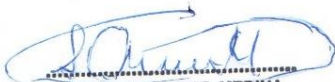
Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, **Sr. Junior, HUAMAN SANCHEZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988, siendo su taxonomía la siguiente:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	ROSALES
FAMILIA	:	CRASSULACEAE
GENERO	:	Kalanchoe
ESPECIE	:	<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.
N.V.	:	"hoja del aire", "siempreviva"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 13 de Junio del 2023

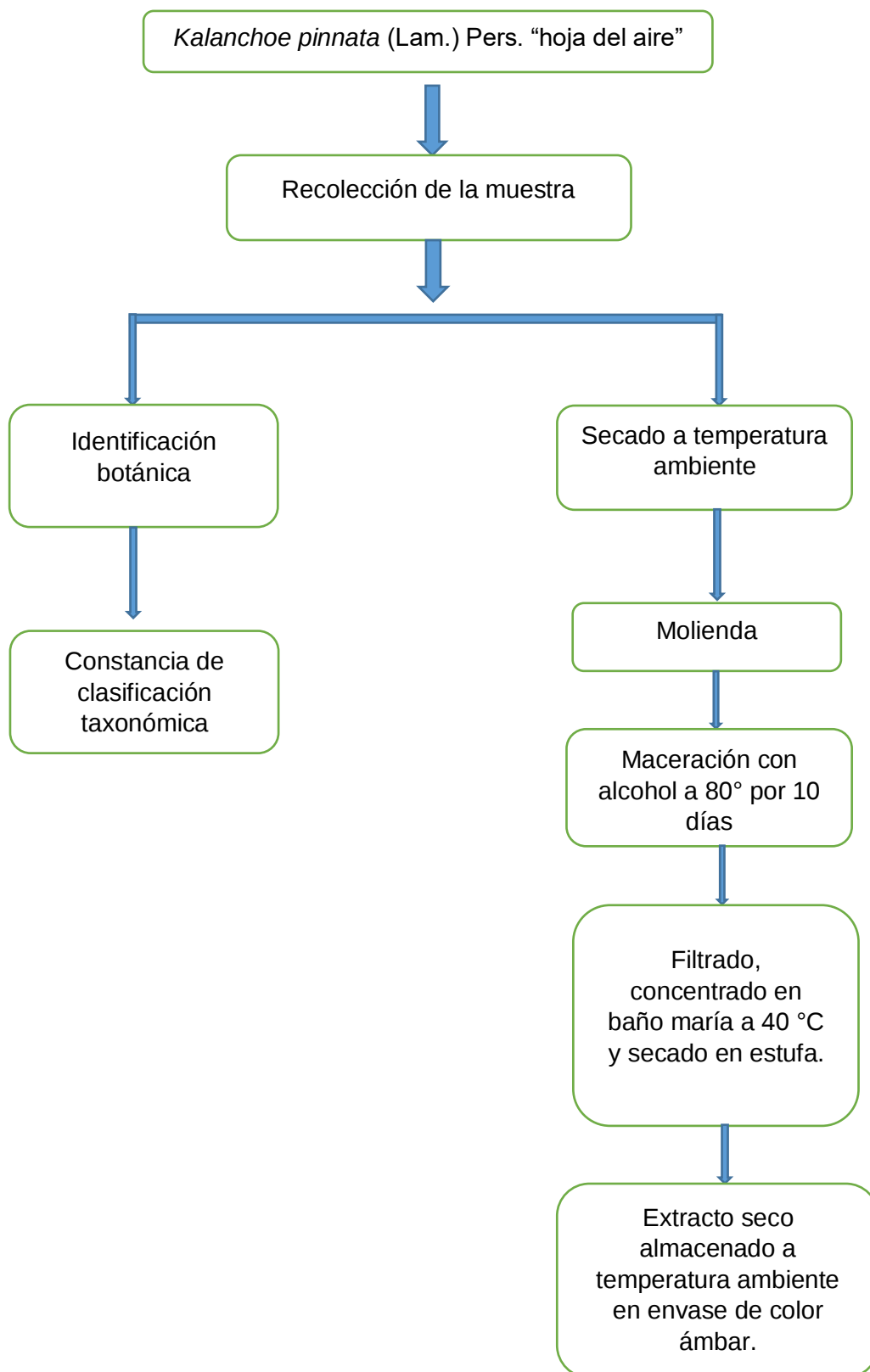

LAURA AUCASIME MEDINA
BIOLOGA
Reg. C.B.P. N° 583 C.R. - XIII

Anexo 2. Recolección, secado y molienda.



- a) Recolección
- b) Secado
- c) Molienda

Anexo 3. Diagrama de la extracción hidroalcohólica.

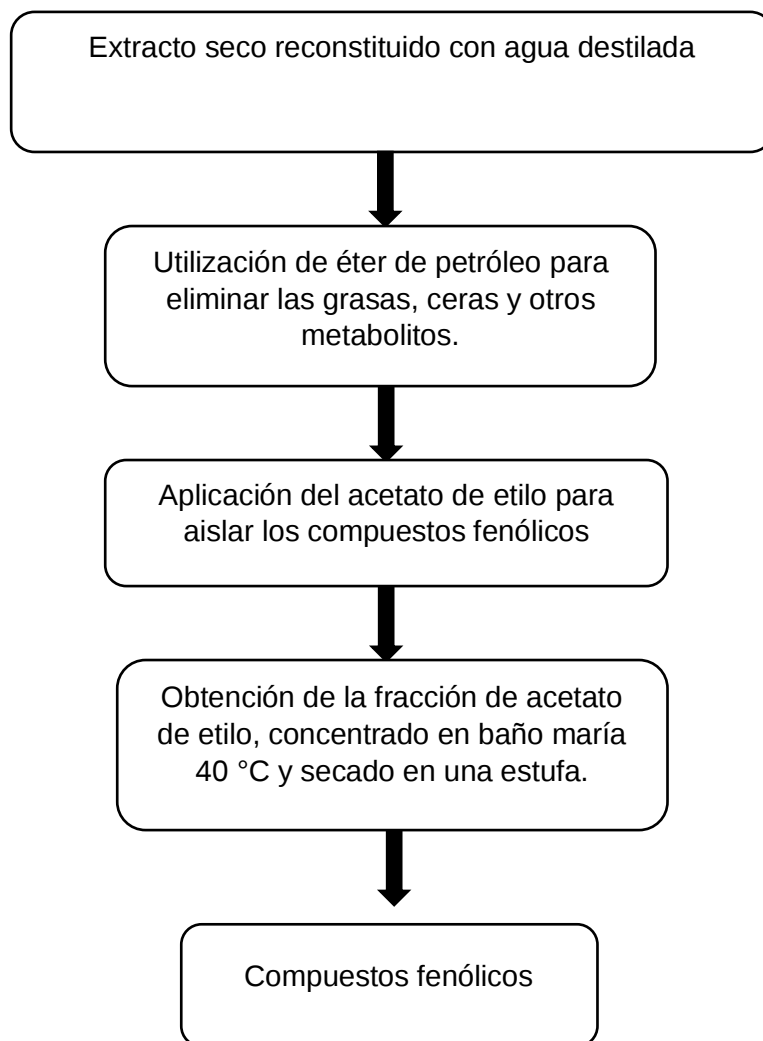


Anexo 4. Obtención del extracto hidroalcohólico.

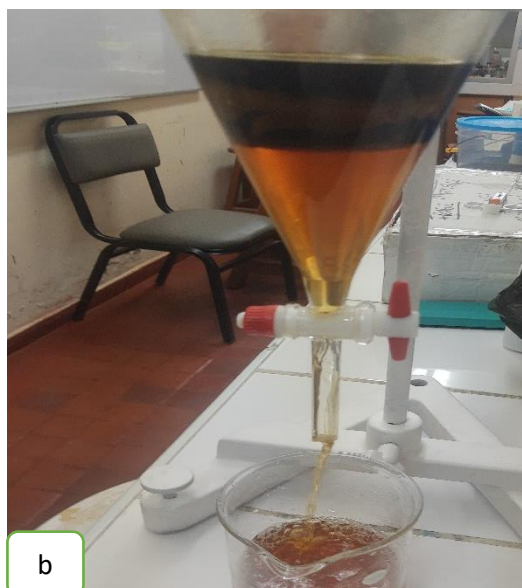


- a) Maceración con alcohol a 80° por 10 días.
- b) Filtrado del extracto hidroalcohólico.
- c) Concentrado en baño maría a 40 °C.
- d) Muestra concentrada.

Anexo 5. Diagrama de obtención de los compuestos fenólicos.



Anexo 6. Proceso de extracción de los compuestos fenólicos a partir del extracto hidroalcohólico.



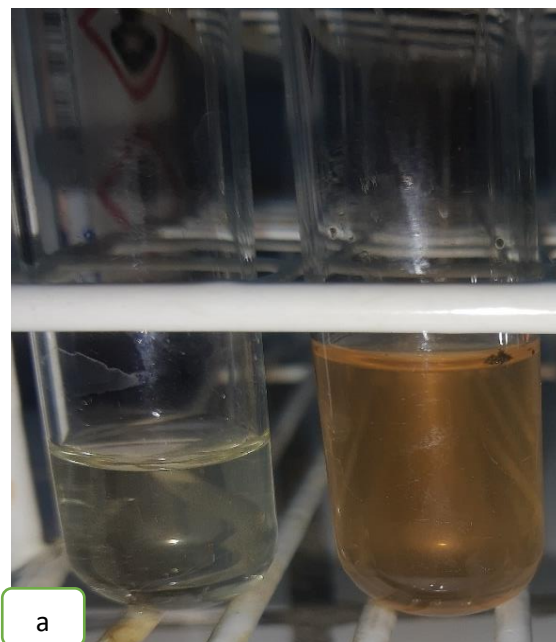


a y b) Extracto hidroalcohólico tratado con éter de petróleo por 24 horas.

c y d) Extracto tratado con acetato de etilo por 24 horas.

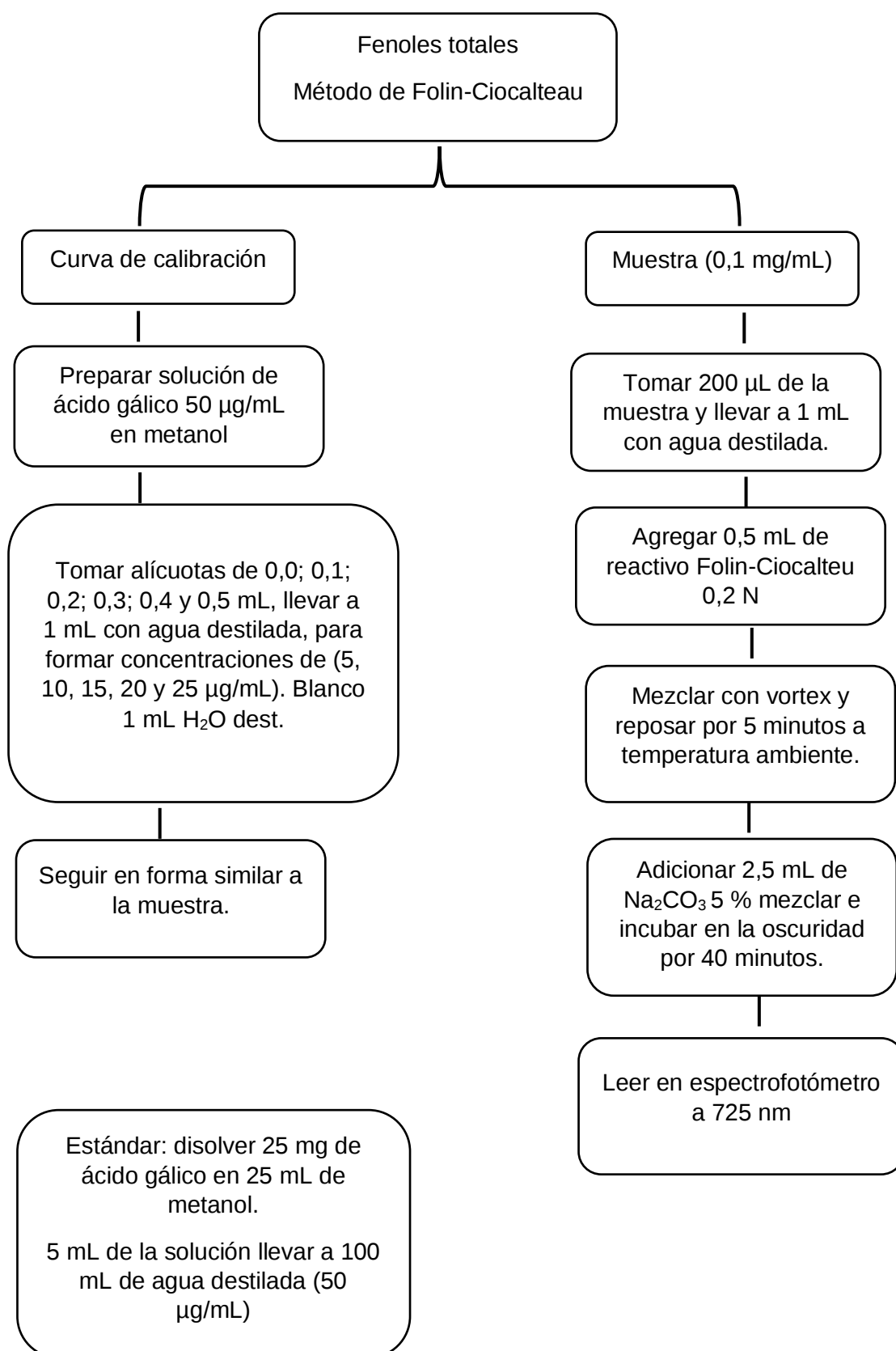
e y f) secado y concentrado de la fracción de acetato de etilo.

Anexo 7. Ensayo fitoquímico de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo.

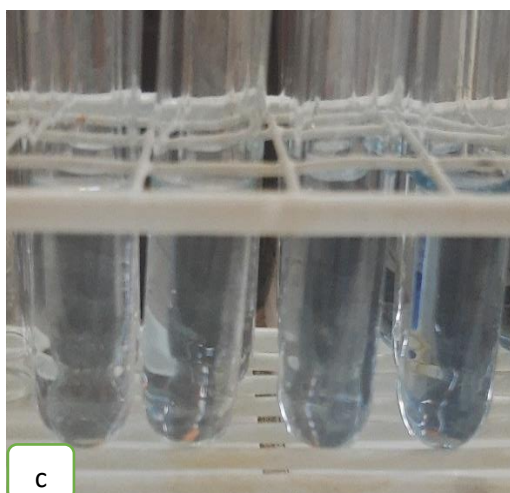
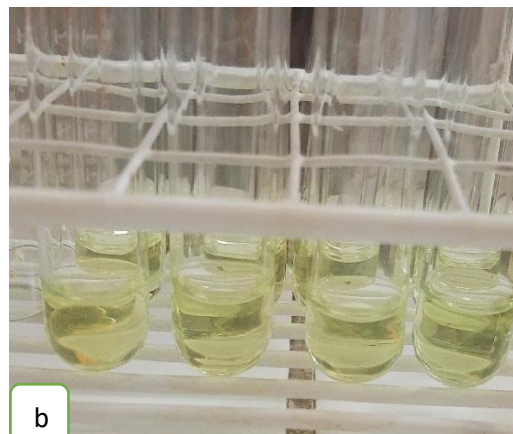


- a) Ensayo de Shinoda para flavonoides
- b) Ensayo del FeCl_3 para fenoles

Anexo 8. Diagrama de la determinación del contenido de fenoles totales.

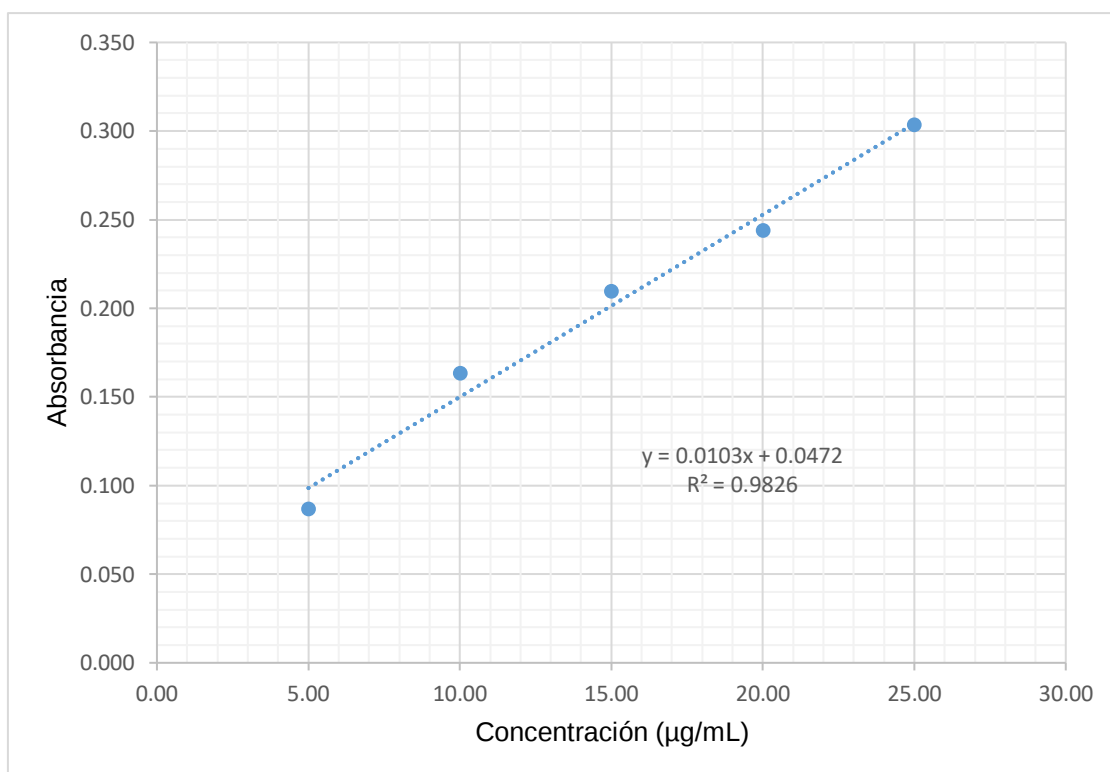


Anexo 9. Proceso de cuantificación de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo. Ayacucho 2023.

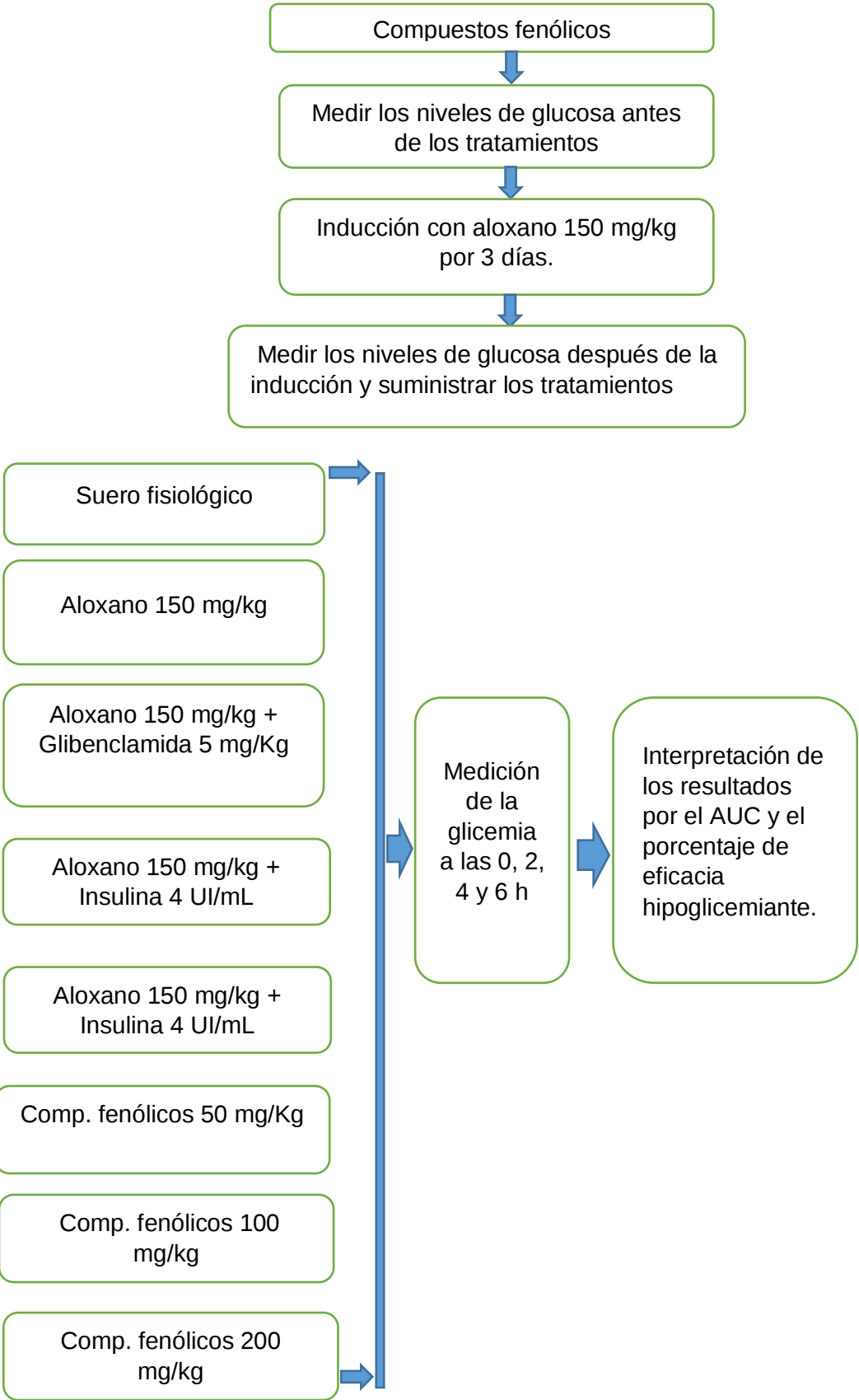


- a) Muestra de la fracción de acetato de etilo a 0,1 mg/mL.
- b) Se agregó el reactivo de Folin-Ciocalteu
- c) Se agregó el bicarbonato de sodio al 5 % y se incubó en la oscuridad por 40 minutos.
- d) Lectura en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 725 nm.

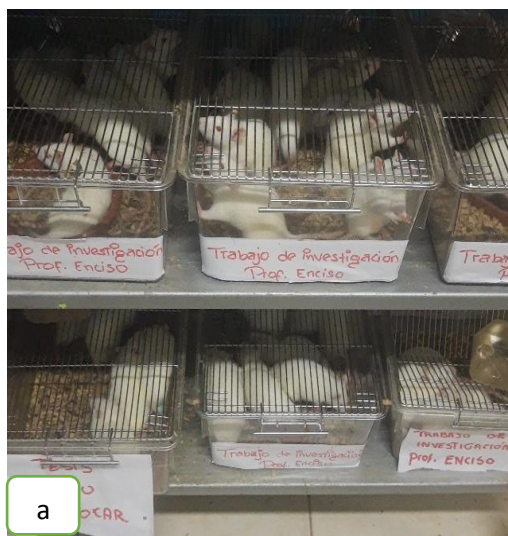
Anexo 10. Curva de calibración obtenida para el ácido gálico. Ayacucho 2023.



Anexo 11. Diagrama del procedimiento para determinar el efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos.

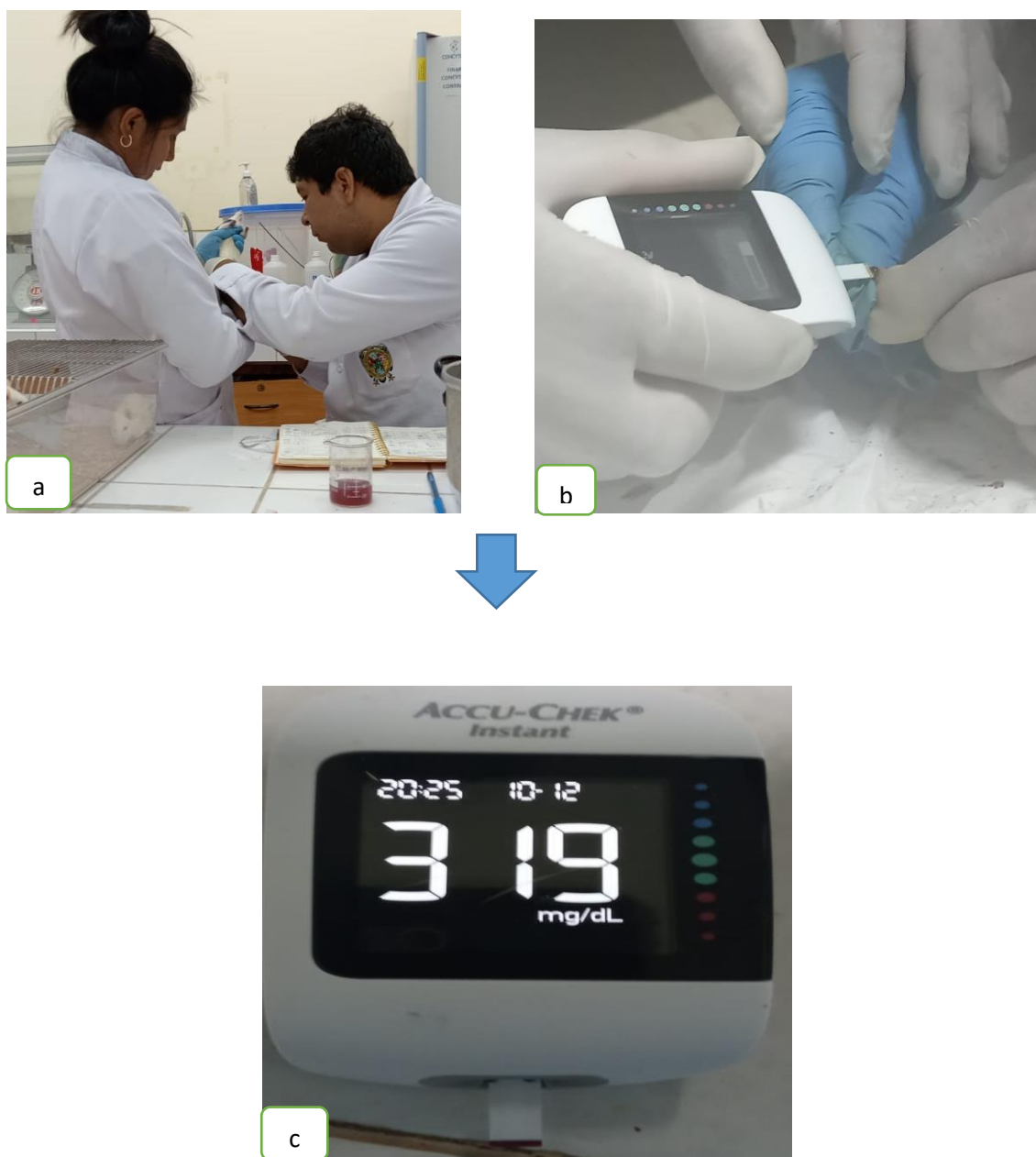


Anexo 12. Pesado y medición de los niveles de glicemia antes de la aplicación de los tratamientos. Ayacucho 2023.



- a) Adaptación de las ratas en jaulas por 7 días.
- b) Medición de los niveles de glicemia.
- c) Glucómetro Accu-Chek Instant®.

Anexo 13. Aplicación del aloxano para la inducción de la hiperglicemia. Ayacucho 2023.



- a) Inducción con aloxano 150 mg/kg por vía intraperitoneal por 3 días seguidos.
- b) Medición de la glucosa después de la inducción con aloxano.
- c) Niveles de hiperglicemia medidos por el Glucómetro Accu-Chek Instant®.

Anexo 14. Administración de la fracción de acetato de etilo rico en compuestos fenólicos como también la glibenclamida e insulina. Ayacucho 2023.



- a) Administración de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo por vía oral mediante una cánula orogástrica.
- b) Medición de los niveles de glucosa en los diferentes tiempos.
- c) Niveles de glucosa a las 6 horas de tratamiento

Anexo 15. Valores de los niveles de glucosa en distintos tiempos y el promedio del área bajo la curva. Ayacucho 2023.

Grupo	N°	Peso (g)	glicemia basal mg/dL	Tiempo horas glicemia (mg/dL)				AUC mg/dL x h	promedio AUC mg/dL x h
				0	2	4	6		
Blanco	1	215	102	100	98	105	99	605	559,8
	2	218	96	88	92	98	95	563	
	3	200	87	96	91	85	88	536	
	4	210	98	94	87	89	95	541	
	5	205	103	93	87	95	97	554	
Aloxano 150 mg/kg	1	189	102	369	388	394	412	2345	2363
	2	185	92	344	369	446	455	2429	
	3	190	87	374	383	391	396	2318	
	4	210	89	377	389	395	401	2346	
	5	203	93	372	396	403	407	2377	
Aloxano 150 mg/kg + Glibenclamida 5 mg/kg	1	175	85	327	187	102	93	998	955,4
	2	209	96	305	165	116	98	965	
	3	180	102	256	180	111	83	921	
	4	206	99	321	157	93	80	901	
	5	195	87	334	175	109	90	992	
Aloxano 150 mg/kg + Insulina 4 UI/mL	1	187	89	414	46	33	44	616	679
	2	214	87	386	58	42	40	626	
	3	189	99	418	42	76	76	730	
	4	208	94	445	58	56	68	741	
	5	197	87	382	75	54	42	682	
Aloxano 150 mg/kg + Compuestos fenólicos 50 mg/kg	1	140	97	266	221	143	97	1091	1083,2
	2	162	87	248	208	132	111	1039	
	3	190	83	261	201	153	119	1088	
	4	164	89	305	211	142	103	1114	
	5	172	98	311	197	144	91	1084	
Aloxano 150 mg/kg + Compuestos fenólicos 100 mg/kg	1	187	84	308	228	77	83	1001	978
	2	180	97	273	160	144	106	987	
	3	157	98	339	194	101	108	1037	
	4	217	101	287	187	102	87	952	
	5	183	94	253	169	114	94	913	
Aloxano 150 mg/kg + Compuestos fenólicos 200 mg/kg	1	180	86	346	165	108	80	972	945,4
	2	195	89	283	136	116	91	878	
	3	189	103	348	188	101	87	1013	
	4	201	94	343	172	102	84	975	
	5	210	106	261	150	118	92	889	

Anexo 16. Niveles de glucosa de los tratamientos según el tiempo. Ayacucho 2023.

Tratamiento	Niveles de glucosa (mg/dL)			
	0h mg/dL	2h mg/dL	4h mg/dL	6h mg/dL
Blanco	94,2 ± 1,96	91 ± 2,02	94,4 ± 3,49	94,8 ± 1,85
Aloxano 150mg/Kg	367,2 ± 5,94	385,0 ± 4,50	405,8 ± 10,24	414,2 ± 10,55
Glibenclamida 5mg/kg	308,6 ± 13,99	172,8 ± 5,33	106,2 ± 3,99	88,8 ± 3,28
Insulina 4 UI/mL	409,0 ± 11,53	55,8 ± 5,76	52,2 ± 7,27	54,0 ± 7,48
Comp. fenólicos 50 mg/kg	278,2 ± 12,55	207,6 ± 4,17	142,8 ± 3,34	104,2 ± 4,96
Comp. fenólicos 100 mg/kg	292,0 ± 14,78	187,6 ± 11,79	107,6 ± 10,90	95,6 ± 4,98
Comp. fenólicos 200 mg/kg	316,2 ± 18,39	162,2 ± 8,96	109,0 ± 3,49	86,8 ± 2,22

Anexo 17. Porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los compuestos fenólicos.

Tratamiento	% eficacia hipoglicemiante		
	2h	4h	6h
Glibenclamida 5 mg/kg	43,42	65,16	71,03
Insulina 4 UI/mL	86,23	87,25	86,91
Comp. fenólicos 50 mg/kg	24,70	48,31	62,03
Comp. fenólicos 100 mg/kg	38,05	59,21	66,98
Comp. fenólicos 200 mg/kg	48,52	64,77	72,00

Anexo 18. Análisis de varianza del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales. Ayacucho 2023.

ANOVA

Área bajo la curva	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	10607762,7	6	1767960,4	873,47	0,00
Dentro de grupos	56674,0	28	2024,07		
Total	10664436,7	34			

Anexo 19. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey del área bajo de la curva de los diferentes grupos experimentales. Ayacucho 2023.

Tratamientos	N	Subconjunto para $\alpha = 0.05$				
		a	b	c	d	e
Blanco	5	559,80				
Insulina 4 UI/mL	5		679,00			
CF 200 mg/kg	5			945,40		
Glibenclamida 5 mg/kg	5			955,40		
CF 100 mg/kg	5			978,00		
CF 50 mg/kg	5				1083,20	
Aloxano 150 mg/kg	5					2363,00
Sig.		1,000	1,000	,908	1,000	1,000

Anexo 20. Prueba de Dunnett del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales.

AUC		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
CF 50 mg/kg	Glibenclamida	127,80000*	30.48842	0.002	46.9739	208.6261
CF 100 mg/kg	Glibenclamida	22.60000	30.48842	0.870	-58.2261	103.4261
CF 200 mg/kg	Glibenclamida	-10.00000	30.48842	0.992	-90.8261	70.8261

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

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

Anexo 21. Análisis de varianza del porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los diferentes grupos experimentales. Ayacucho 2023.

% de eficacia hipoglicemiante a las 6 horas	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1738,46	4	434,62	17,30	0,00000282
Dentro de grupos	502,54	20	25,13		
Total	2241,00	24			

Anexo 22. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey del porcentaje de eficacia hipoglicemiante de los diferentes grupos experimentales. Ayacucho 2023.

Tratamiento	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$		
		a	b	c
CF 50 mg/kg	5	62,03		
CF 100 mg/kg	5	66,98	66,98	
Glibenclamida 5 mg/kg	5	71,02	71,02	
CF 200 mg/kg	5		71,99	
Insulina 4 UI/mL	5			86,91
Sig.		0,068	0,525	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5.000.

Anexo 23. Prueba de Dunnett del porcentaje de eficacia de los diferentes grupos experimentales.

Eficacia		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
CF 50 mg/kg	Glibenclamida	12,78000*	3.04884	0.002	4.6974	20.8626
CF 100 mg/kg	Glibenclamida	2.26000	3.04884	0.870	-5.8226	10.3426
CF 200 mg/kg	Glibenclamida	-1.00000	3.04884	0.992	-9.0826	7.0826

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

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

Anexo 24. Matriz de consistencia

Titulo	Problema	Objetivos	Hipótesis	Marco teórico	Variables	Metodología
Efecto hipoglicemiente de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire"; en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Ayacucho 2023.	Problema principal ¿Tendrá efecto hipoglicemiente los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire"; en ratas albinas con hiperglicemia inducida?	Objetivo general Evaluar el efecto hipoglicemiente de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Objetivos específicos - Determinar cualitativa y cuantitativamente los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire". - Determinar el porcentaje de eficacia hipoglicemiente de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" en ratas albinas con hiperglicemia inducida. - Comparar el efecto hipoglicemiente de los compuestos fenólicos presentes en la fracción de acetato de etilo aislados del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" con la glibenclamida e insulina.	Hipótesis alterna: Los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" tiene efecto hipoglicemiente en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Hipótesis nula: los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" no tiene efecto hipoglicemiente en ratas albinas con hiperglicemia inducida.	Antecedentes del estudio Aspectos botánicos del <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire"	Variable Independiente: Los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" Indicador: Fracción acetato de etilo: 50, 100 y 200 mg/kg Variable dependiente: Efecto hipoglicemiente. Indicador: mg/dL de glucosa.	Tipo de investigación: Básica - experimental. Población: Hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" procedente del distrito de Kimbiri, provincia La Convención del departamento de Cusco. Tipo de muestreo: Por conveniencia Muestra: Se utilizará 4 kg de las hojas de <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. "hoja del aire" Unidades experimentales: 35 ratas albinas que serán adquiridas del Instituto Nacional de Salud. Adultos entre 200 ± 20 g de peso. Obtención del extracto hidroalcohólico. Obtención de la fracción de acetato de etilo. Evaluación de la actividad hipoglicemiente. Se empleará el modelo experimental descrito por Kameswara Rao, con algunas modificaciones. Análisis de datos: Los datos serán procesados mediante el programa SPSS versión 26. El nivel de glucosa en cada tiempo se determinará por el AUC utilizando el método de los trapecios. Las diferencias significativas de los grupos que recibirán el tratamiento se determinarán con el análisis de varianza (ANOVA), la prueba de Tukey para ver similitudes o diferencias entre las medias, considerando un valor de $p < 0,05$ para establecer la significancia estadística.

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N° 1178-2024-UNSCH-FCSA-D

BACHILLER: Junior HUAMAN SANCHEZ

En la ciudad de Ayacucho, siendo las nueve y veinte de la mañana del día dieciocho del mes de noviembre del año dos mil veinticuatro, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación del trabajo de tesis titulado **Efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. "hoja del aire"; en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Ayacucho 2023.** presentado por el bachiller **Junior HUAMAN SANCHEZ** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. El jurado evaluador está conformado por:

Presidente (Decano) : Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo (delegado por el Decano)
Jurados : Prof. Enrique J. Aguilar Felices
: Prof. Pablo W. Común Ventura
4to jurado : Prof. Roxana León Aronés
Asesor : Prof. Edwin C. Enciso Roca
Secretario Docente : Prof. Daniel Santiago Chávez

Con el quorum de reglamento se dio inicio a la sustentación de tesis, el presidente de la comisión pide al secretario docente dar lectura a los documentos presentados por el recurrente, resolución decanal y algunas indicaciones al sustentante.

Da inicio la exposición el Bachiller: **Junior HUAMAN SANCHEZ** y una vez concluida, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente se da pase al asesor de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones.

El presidente invita al sustentante abandonar el auditorium para que pueda proceder con la calificación.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

Bachiller: **Junior HUAMAN SANCHEZ**

JURADOS	Texto	Exposición	Preguntas	P. Final
Prof. Enrique J. Aguilar Felices	18	18	17	18
Prof. Pablo W. Común Ventura	17	17	17	17
Prof. Roxana León Aronés	17	17	17	17
PROMEDIO FINAL				17

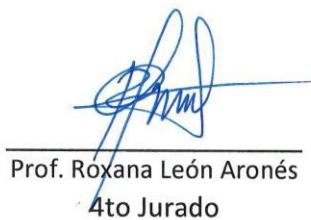
De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar al Bachiller: **Junior HUAMAN SANCHEZ**; quien obtuvo la nota final de diecisiete (17) para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo las 11:00 am de la tarde, se da por concluido el presente acto académico.



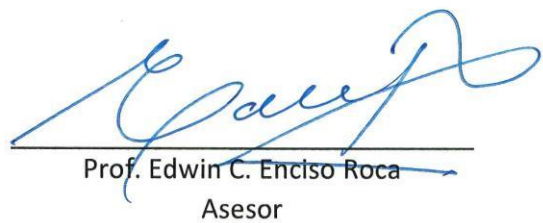
Prof. Enrique J. Aguilar Felices
Jurado 1



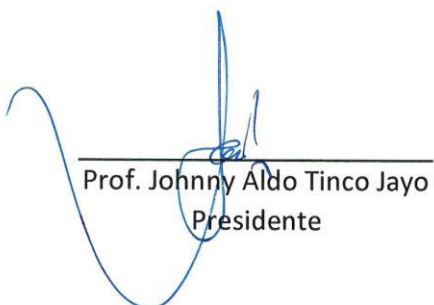
Prof. Pablo W. Común Ventura
Jurado 2



Prof. Roxana León Aronés
4to Jurado



Prof. Edwin C. Enciso Roca
Asesor



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Presidente



Prof. Daniel Santiago Chávez
Secretario docente



UNSCH

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:
TESIS DE PREGRADO

(C°57-2024-EPFB-UNSCH)

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en representación de la decana y delegada por Resolución Decanal N° 077-2021-UNSCH-FCSA/D, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

Efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. “hoja del aire”; en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Ayacucho 2023.

**Para optar el título profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO
PRESENTADO POR: Bach. Junior HUAMAN SANCHEZ**

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **23% de índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH. Por tanto, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 07 de noviembre del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Mg. Maricela López Sierralta
DIRECTORA
Docente. Instructor
Segunda instancia

cc.
Archivo.

Efecto hipoglicemiante de los
compuestos fenólicos aislados
de las hojas de Kalanchoe
pinnata (Lam.) Pers. "hoja del
aire"; en ratas albinas con
hiperglicemia inducida.
Ayacucho 2023.

por JUNIOR HUAMAN SANCHEZ

Fecha de entrega: 07-nov-2024 09:00p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2512205100

Nombre del archivo: Tesis_Junior_HUAMAN_SANCHEZ.pdf (2.76M)

Total de palabras: 21874

Total de caracteres: 116723

Efecto hipoglicemiante de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de Kalanchoe pinnata (Lam.) Pers. "hoja del aire"; en ratas albinas con hiperglicemia inducida. Ayacucho 2023.

INFORME DE ORIGINALIDAD

23%

INDICE DE SIMILITUD

21%

FUENTES DE INTERNET

11%

PUBLICACIONES

11%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	10%
2	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	6%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	Juan R. Centurión, Antonia K. Galeano, María L. Kennedy, Miguel A. Campuzano-Bublitz. "Modelos murinos utilizados en la investigación de la Diabetes mellitus", REVISTA CON-CIENCIA, 2022 Publicación	1%
5	repositorio.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	www.grafiati.com Fuente de Internet	<1%

7	fdocument.org Fuente de Internet	<1 %
8	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
9	encolombia.com Fuente de Internet	<1 %
10	dspace.esPOCH.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
11	repositorio.uia.ac.cr:8080 Fuente de Internet	<1 %
12	L. Díaz Naya, E. Delgado Álvarez. "Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes", Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2016 Publicación	<1 %
13	livrosdeamor.com.br Fuente de Internet	<1 %
14	patents.google.com Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	ciencialatina.org Fuente de Internet	<1 %

17

repositorio.lamolina.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

18

www.cio.mx

Fuente de Internet

<1 %

19

www.scielo.org.pe

Fuente de Internet

<1 %

20

repositorio.uncp.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo