



UNAP



**FACULTAD DE ENFERMERÍA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA**

TESIS

**ACTIVIDAD INHIBIDORA *IN VITRO* SOBRE α -GLUCOSIDASA DE TRES
EXTRACTOS DE PLANTAS DE USO MEDICINAL, IQUITOS 2019**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN SALUD
PÚBLICA**

PRESENTADO POR: JORGE CUEVA PIÑA

ASESORA: ING. DORA ENITH GARCÍA DE SOTERO, DRA.

IQUITOS, PERÚ

2021



UNAP



**FACULTAD DE ENFERMERÍA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA**

TESIS

**ACTIVIDAD INHIBIDORA *IN VITRO* SOBRE α -GLUCOSIDASA DE TRES
EXTRACTOS DE PLANTAS DE USO MEDICINAL, IQUITOS 2019**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN SALUD
PÚBLICA**

PRESENTADO POR: JORGE CUEVA PIÑA

ASESORA: ING. DORA ENITH GARCÍA DE SOTERO, DRA.

IQUITOS, PERÚ

2021



UNAP

Escuela de Postgrado "JOSÉ TORRES VÁSQUEZ"
Oficina de Asuntos Académicos



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
074-2021-OAA-EPG-UNAP

Con Resolución Directoral N° 0831-2021-EPG-UNAP, se autoriza la sustentación de la Tesis denominada: "ACTIVIDAD INHIBIDORA *in vitro* SOBRE α -GLUCOSIDASA DE TRES EXTRACTOS DE PLANTAS DE USO MEDICINAL, IQUITOS 2019", teniendo como jurados a los siguientes profesionales:

M.C. Gregorio Rodolfo Heredia Quezada, Mgr.	Presidente
M.C. Graciela Rocio Meza Sánchez, Mgr.	Miembro
Q.F. Mario Javier de la Cruz Flores, Mgr.	Miembro
Ing. Quim. Dora Enith García de Sotero, Dra.	Asesora

A los cuatro días del mes de noviembre del 2021, a las 11:00 a.m. en la modalidad virtual zoom institucional-EPG de la Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, se constituyó el Jurado Evaluador y dictaminador, para escuchar y evaluar la sustentación de la Tesis denominada: "ACTIVIDAD INHIBIDORA *in vitro* SOBRE α -GLUCOSIDASA DE TRES EXTRACTOS DE PLANTAS DE USO MEDICINAL, IQUITOS 2019" presentado por el señor JORGE CUEVA PIÑA, como requisito para obtener el Grado Académico de Maestro en Salud Pública, que otorga la UNAP de acuerdo a la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad Nacional de la Amazonia Peruana.

Después de haber escuchado la sustentación y luego de formuladas las preguntas, éstas fueron:

..... Absolutas de Forma Satisfactoria

El Jurado, después de la deliberación correspondiente en privado, llegó a las siguientes conclusiones, la sustentación es:

1. Aprobado como: a) Excelente () b) Muy bueno () c) Bueno (X)
2. Desaprobado: ()

Observaciones :..... Ninguna

A Continuación, el Presidente del Jurado, da por concluida la sustentación, siendo las 12:00 p.m. del cuatro de noviembre del 2021; con lo cual, se le declara al sustentante..... APTO..... para recibir el Grado Académico de Maestro en Salud Pública.

M.C. Gregorio Rodolfo Heredia Quezada, Mgr.
Presidente

M.C. Graciela Rocio Meza Sánchez, Mgr.
Miembro

Q.F. Mario Javier de la Cruz Flores, Mgr.
Miembro

Ing. Quim. Dora Enith García de Sotero, Dra.
Asesora

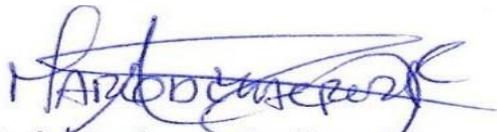
TESIS APROBADA EN SUSTENTACIÓN PÚBLICA EL 4 DE NOVIEMBRE DEL 2021 EN EL AUDITORIO DE LA ESCUELA DE POST GRADO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, EN LA CIUDAD DE IQUITOS – PERÚ.



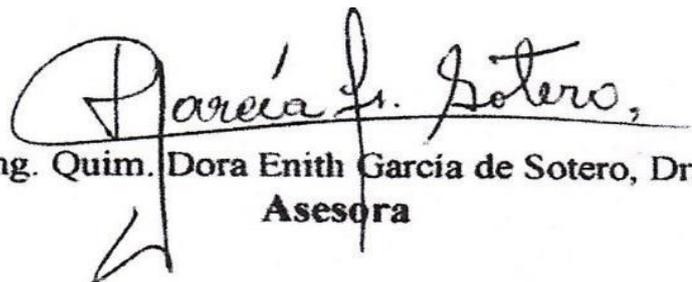
M.C. Gregorio Rodolfo Heredia Quezada, Mgr.
Presidente



M.C. Graciela Rocio Meza Sánchez, Mgr.
Miembro



Q.F. Mario Javier de la Cruz Flores, Mgr.
Miembro



Ing. Quim. Dora Enith García de Sotero, Dra
Asesora

Dedico esta tesis a mi familia, padres, hermanos, esposa y a mi querido hijo, a mis maestros que me han ayudado a mi formación como persona y como profesional, a mis amigos que han estado en los momentos difíciles de mi vida.

AGRADECIMIENTO

A CIENCIACTIVA por ser el ente principal de financiamiento del proyecto: Circulo de Estudios de Plantas Medicinales Procedente de la Amazonía Peruana, y por ende de la presente investigación.

A la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana- UNAP y al
Al Instituto de Medicina Tradicional- IMET y a la Fundación para el Desarrollo Sostenible de la Amazonía Baja- FUNDESAB que fueron las instituciones que trabajaron sinérgicamente para brindarnos todas las facilidades de las instalaciones, materias primas y equipos para la realización de la tesis.

Al proyecto “CIRCULO DE ESTUDIOS DE PLANTAS MEDICINALES PROCEDENTES DE LA AMAZONIA PERUANA” que me brindó la oportunidad de formar parte del proyecto de investigación, apostando toda su confianza en mí, para lograr los objetivos y metas trazadas.

A los Doctores Víctor Sotero y Dora García; mentores, a quienes estoy muy agradecido por sus conocimientos científicos, dedicación y paciencia que me brindaron durante la realización de la tesis.

A mi hermano Blgo. Enrique Cueva Piña por su apoyo en el desarrollo experimental

A los docentes miembros del jurado por las correcciones y sugerencias, siendo estas contribuciones muy valiosas para la calidad de la tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Paginas
CARATULA	I
CONTRACARATULA	II
ACTA DE SUSTENTACIÓN	III
JURADO	IV
AGRADECIMIENTO	V
ÍNDICE DE CONTENIDO	VI
INDICE DE TABLAS	VII
INDICE DE GRAFICOS	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1. ANTECEDENTES.	3
1.2. BASES TEÓRICAS	7
1.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	19
CAPÍTULO II: VARIABLES E HIPÓTESIS	20
2.1. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN	20
2.2. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	21
3.1. TIPO Y DISEÑO DE METODOLÓGICO	21
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	21
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	22
3.4. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS	27
3.5. ASPECTOS ÉTICOS	27
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	28
CAPITULO V: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	33
CAPÍTULO VI: PROPUESTAS	35
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES	36
CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES	37
CAPITULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ANEXOS

1. Matriz De Consistencia
2. Instrumentos de recolección de datos
3. Especies vegetales, código de rotulación y codificación, para ensayo de actividad antihiper glucemiante de las fracciones de los extractos de las muestras.
4. Proceso para la elaboración del extracto metanólico.
5. Material biológico
6. Diagrama hidrolisis enzimática de los oligosacáridos y la inhibición competitiva de la acarbosa
7. Glosario

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Determinación del IC50 de los extractos polares amazónicos de tres especies vegetales amazónicas.	31
Tabla 2: moléculas en porcentaje de probabilidad presentes en los tres extractos	32

INDICE DE GRAFICOS

Grafico 1: Porcentaje de inhibición del extracto de <i>Myrciaria dubia</i> "Camu camu" frente a la enzima α -glucosidasa.	28
Grafico 2 :Porcentaje de inhibición del extracto de <i>Coussapoa asperifolia</i> "Renaco caspi" frente a la enzima α -glucosidasa.	29
Grafico 3: Inhibición del extracto de <i>Remijia pedunculata</i> "Chullachaqui caspi" frente a la enzima α -glucosidasa.	30
Grafico 4: comparación porcentual promedio de las tres especies vegetales frente a la inhibición de la enzima α -glucosidasa	30
Grafico 5: regresión lineal y el R^2 logarítmico de los tres extractos vegetales	31

RESUMEN

La presente investigación, tuvo como objetivo evaluar el efecto inhibidor in vitro sobre α -glucosidasa de tres extractos de plantas de uso medicinal. Siendo el objetivo principal determinar las moléculas causantes de la actividad inhibitoria de las tres especies vegetales y el porcentaje de inhibición de los extractos en in vitro sobre α -glucosidasa, las muestras fueron colectadas en el Arboretum del IIAP en Jenaro Herrera y el Jardín Botánico del IMET, posteriormente secadas a 40°C y micropulverizada para la preparación de los extractos metanólicos (macerados durante 7 días). El ensayo de inhibición de la enzima α -glucosidasa fue desarrollado de acuerdo al método propuesto por Artanti *et al.* 2012 y Srianta *et al.* 2013 y para obtener los datos de las moléculas se enviaron al Instituto de Bioquímica y Biología Molecular de la UNALM para ello se utilizó un equipo de cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masa (CG-MS). La especie *Coussapoa asperifolia* “Renaco caspi” mostró el más alto porcentaje de inhibición y un IC50 de 50.22 $\mu\text{g/mL}$. De este modo se llegó a la conclusión que las especies *Remijia pedunculata* “Chullachaqui caspi” y *Myrciaria dubia* “camu camu” reportaron valores menores en la inhibición α -glucosidasa pero se encuentran dentro del rango de actividad antihiperlicemiantes. Las moléculas presentes y con mayor abundancia fue 2,2'-metileno bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol] seguido de 1,2--bencendicarboxilato de diisocilo, 1,2-dihidro-2,2,4-trimetil quinolina.

Palabra Clave: Actividad antihiperlicemiantes, Aprovechamiento Sostenible, inhibición, α -glucosidasa, in vitro.

ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate the in vitro inhibitory effect on α -glucosidase of three plant extracts for medicinal use. Being the main objective to determine the molecules that cause the inhibitory activity of the three plant species and the percentage of inhibition of the extracts in vitro on α -glucosidase, the samples were collected in the Arboretum of the IIAP in Jenaro Herrera and the Botanical Garden of the IMET, subsequently dried at 40°C and micropulverized for the preparation of methanolic extracts (maceraed for 7 days). The α -glucosidase enzyme inhibition assay was developed according to the method proposed by Artanti *et al.* 2012 and Srianta *et al.* 2013 and to obtain the data of the molecules, they were sent to the Institute of Biochemistry and Molecular Biology of the UNALM, for which a gas chromatography coupled to mass spectrophotometry (CG-MS) equipment was used. The species *Coussapoa asperifolia* "Renaco caspi" showed the highest percentage of inhibition and an IC50 of 50.22 μ g/mL. In this way, it was concluded that the species *Remijia pedunculata* "Chullachaqui caspi" and *Myrciaria dubia* "camu camu" reported lower values in α -glucosidase inhibition but are within the range of antihyperglycemic activity. The most abundant molecules present were 2,2⁺-methylene bis[6-(1,1-dimethyl ethyl)-4-methylphenol] followed by diisooctyl 1,2--benzenedicarboxylate, 1,2-dihydro-2 ,2,4-trimethyl quinoline.

Keywords: Antihyperglycemic activity, sustainable use, inhibition, α -glucosidase, in vitro.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud pública creciente y costosa. El número de personas con DM según la carga de enfermedad Región Loreto 2018, años de vida saludables perdidos (AVISA) las categorías de enfermedad y componentes la DM2 ocupa el sexto lugar, siendo las enfermedades que ocupan el primero lugar las cardiovasculares con 11.5 % (16,2 por mil habitantes), sin embargo, en las subcategorías de enfermedades DM ocupó el 3 lugar causando 10,147 AVISA (6,9 % del total: 10.1 AVISA por mil, en lo que es el AVISA por sexo en los hombres ocupa el segundo lugar después de las enfermedades respiratorias bajas con un AVISA 8,6 por mil y en las mujeres también en segundo lugar después de la artrosis con un AVISA 11.8 por mil, siendo mayor en el sexo femenino ⁽¹⁾

Para el 2020 se calculó que 9,3% de los adultos de entre 20 y 79 años tienen diabetes: una abrumadora cifra de 463 millones de personas en el mundo. Hace una década, en 2010, la proyección mundial de casos de diabetes para 2025 era de 438 millones. A falta de cinco años para llegar a esa fecha, esa predicción ya ha sido superada en 25 millones. La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo de tabaco previenen la diabetes de tipo 2 o retrasan su aparición. La alimentación saludable, la actividad física, la medicación y las pruebas periódicas permiten tratar la diabetes y prevenir, retrasar y tratar sus complicaciones ⁽²⁾

Un gran número de especies vegetales son utilizadas con fines medicinales para tratar diferentes patologías y entre ellas la diabetes que en el 2015 presentaba la mayor carga económica a los países de América Latina y el Caribe. A su vez, para la OMS, el uso de las plantas medicinales constituye una terapia más natural, más inocua, efectiva, de un costo racional y asequible a las poblaciones, por ende, para establecer su uso seguro es necesaria su correcta identificación ⁽³⁾

Bakr Shori realizó una revisión del efecto hipoglicemiante y antioxidante *in vitro* de 50 plantas medicinales alrededor del mundo con resultados promisorios para el futuro de la terapéutica de la DM2 ⁽⁴⁾. Así mismo, en nuestro país se han realizado estudios preclínicos sobre el efecto hipoglucemiante de algunas plantas de uso tradicional, encontrándose efectos en el uso de extractos de *Psidium guajava* L (guayaba) ⁽⁵⁾, *Lepidium meyenii* Walp (maca) ⁽⁶⁾, *Smallanthus sonchifolius* (yacon) ⁽⁷⁾, *Geranium ayavacense* W ⁽⁸⁾ y *Geranium ruizii* Hieron ⁽⁹⁾ (ambos conocidos como pasuchaca); en comparación con el uso de glibenclamida en animales de experimentación.

Hoy en día, muchos tratamientos implican el uso de plantas medicinales, debido a que la mayoría de las plantas contienen carotenoides, flavonoides, terpenos, alcaloides, glucósidos que han demostrado que pueden tener efectos anti – diabéticos. En ese sentido, las plantas juegan un rol importante en la medicina tradicional, son una fuente diversa en metabolitos secundarios con principios activos a evaluar en el tratamiento de diversas enfermedades ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾.

Con respecto a estudios farmacológicos de estas especies: *Remijia pedunculata* (chullachaqui caspi), *Coussapoa asperifolia* (renaco caspi) y *Myrciaria dubia* (*camu camu*), se dispone de pocos reportes en revistas científicas de este tipo de estudios en plantas procedentes de la amazonia peruana.

¿En qué medida los tres extractos de uso medicinal presentan actividad inhibitoria *in vitro* sobre alfa glucosidasa?

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes.

Existen diversas investigaciones de plantas medicinales en nuestra región Loreto a nivel nacional e internacional.

En el año 2000 se recopiló información etnobotánica de las plantas amazónicas y su validación terapéutica, donde se han realizado entrevistas a médicos tradicionales, parteras, vendedoras de plantas medicinales, amas de casa y población rural de los caseríos cercanos a la ciudad de Iquitos. Registrando información sobre el nombre vernáculo local, parte de la planta utilizada, enfermedades orgánicas que curan, preparación, vía de administración, dosis, contraindicaciones y observaciones. Además, se menciona que *Abuta sp.* presenta moléculas bioactivas como Benzil isoquinoline, flavones o flavonoides y taninos y *Physalis angulata*, las moléculas bioactivas son fisalina, higrina, tropeína y Vitamina A y C que son utilizadas para la diabetes. A partir de estas dos fuentes, se han determinado el uso más frecuente y confiable de acuerdo a los compuestos bioactivos presentes en cada una de las especies, además se hizo un estudio Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana, 105 especies que se han recopilado en esta publicación corresponden a 51 familias botánicas y tienen un uso extendido en el tratamiento popular de las enfermedades. Las más representativas son las Solanáceas con nueve especies, Fabáceas con siete y Euforbiáceas con 6 especies. Otras familias menos numerosas completan el conjunto de la información ⁽¹²⁾.

En México el 2012, *Opuntia streptacantha* se usa como parte de una medicina tradicional en el tratamiento de la diabetes mellitus. Varios estudios han informado de un efecto antihiper glucémico de la planta, pero ninguno se ha centrado en encontrar un mecanismo de acción que explique estos resultados. Este artículo se centra en una de las hipótesis más recurrentes sobre el mecanismo de acción es la hidrólisis de los disacáridos, ya sea inhibiendo enzimáticamente los inhibidores de la alfa glucosidasa (AGI) o actuando mecánicamente como barrera ⁽¹³⁾

Estudios en el 2013 se demostró el papel que juegan las plantas medicinales en los huertos familiares y el conocimiento de ellas en los años 2010 al 2013 en el entorno rural y urbano en Tepexi de Rodríguez, México. Se encontró que los niños del entorno rural tienen mayor conocimiento de plantas y remedio que los niños del entorno urbano, la transmisión del conocimiento depende más de la distancia al centro de salud que de los medios económicos. Además, las personas utilizan el modelo de tratamiento mixto para sus padecimientos de salud. La medicina tradicional sigue vigente como una forma viable, versátil, útil y económica para los habitantes de comunidades rurales ⁽¹⁴⁾

En el 2013, investigación de la UNAP – INIA demostraron que la *Myrciaria dubia* presenta una amplia variación en el contenido de vitamina C y antocianinas en sus frutos, principalmente por la influencia de factores genéticos. También, ambos compuestos tienen gradientes de concentración desde la cáscara hasta el centro de frutos verdes (excepto las antocianinas) y maduros. Además, en los frutos maduros existe correlación positiva entre el contenido de vitamina C y antocianinas de la cáscara y la pulpa en contacto con ésta. Adicionalmente, la vitamina C y las antocianinas, particularmente la cianidina-3-glucósido, son sintetizadas en el proceso de germinación y crecimiento inicial ⁽¹⁵⁾

En el 2014 se investigó el conocimiento tradicional sobre las plantas medicinales de *Cecropia sciadophylla* “Yarumo”, *Averrhoa carambola* “Carambola” y *Uncaria tomentosa* “uña de gato” en el resguardo indígena de Macedonia, Amazonas. A través de entrevistas en una comunidad se pudo analizar la transmisión y adquisición de conocimientos sobre el uso de las plantas medicinales en la preparación de remedios. Donde se destaca que el conocimiento está permeado por la migración dentro del territorio amazónico; en este estudio se pudieron reportar 17 usos medicinales de Uña de gato, 11 usos para Carambola, y 10 para Yarumo ⁽¹⁶⁾

En el 2014 se demostró que el 77 % de estas plantas cuenta con estudios sobre el efecto de sus extractos o bien acerca de sus metabolitos secundarios individuales. Algunas plantas usadas empíricamente en el estado de Oaxaca, México, contienen flavonoides y terpenos bien identificados con actividad antioxidante e inhibitoria de enzimas del metabolismo de carbohidratos. Miembros específicos de estas familias de metabolitos poseen efecto evidente en la regulación de la glucemia bajo previos bioensayos *in vivo* o *in vitro*. Estos hallazgos sustentan de modo coherente el uso milenario de las especies aquí tratadas ⁽¹⁷⁾

El 2015 se analizó la técnica de inducción a diabetes por aloxano y estreptozotocina Belgrado Serbia, con el objetivo de revisar los conocimientos actuales relacionados con modelos de inducción a diabetes. Los modelos animales de la diabetes representan una herramienta importante en la investigación de la diabetes que ayuda a evitar estudios en sujetos humanos, así como para obtener un punto de vista científico integral de esta enfermedad. Los métodos de inducción por aloxano y estreptozotocina representan los modelos experimentales más importantes y altamente similares a las condiciones patológicas de la enfermedad ⁽¹⁸⁾

En el 2018 cerca de 300 especies de plantas medicinales que se cultivan en el jardín botánico del Instituto de Medicina Tradicional IMET de EsSalud Loreto, en Iquitos, han sido incluidas en un Catálogo de Orientación Científica, publicado con el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud OPS ⁽¹⁹⁾

En 2019 en la universidad libre barranquilla Colombia se determinó el rol de la especie *Retama Raetam* en la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes mellitus y la hipertensión, algunos estudios han señalado las propiedades terapéuticas de la planta al aislar varios compuestos con actividad antihiper glucémica. Asimismo, se revisaron siete flavonoides con actividad inhibidora de la α glucosidasa, la mayoría de los cuales eran inhibidores no competitivos (retmasina D, G, H y la erisubina A y B), la potencia inhibitoria de la mayoría de los compuestos diana se comparó entre

sí, donde se evidencia que las sustituciones C6 en las isoflavonas y C8 en las flavonas influyen enormemente en la actividad inhibidora de la α -glucosidasa. Estas sustituciones incluyen la γ -lactona, un resto de biciclo fusionado con metilo C2", grupos hidroxilo y metilo geminal. Además, la retamasina C, F, G y la erisubina A y B mostraron una actividad prometedora doble al estimular la secreción de insulina de los islotes pancreáticos de Langerhans en ratones además de inhibir la enzima α -glucosidasa ⁽²⁰⁾

El 2020 mediante el ensayo de inhibición de la enzima α -glucosidasa en el Perú (UNAP – IMET) se evaluaron diferentes concentraciones de cada extracto para determinar la concentración inhibitoria media (IC₅₀) y compararlos con la droga control acarbosa. El extracto acuoso liofilizado de *Guazuma ulmifolia* (guácima, tapaculo) mostró significativo efecto inhibitorio (IC₅₀: 13,49±3,65 μ g/mL), al compararlo con la droga control, acarbosa (IC₅₀: 858,67±29,73 μ g/mL) y los otros extractos, la actividad antidiabética de la *Guazuma ulmifolia* estaría mediada por la inhibición de la α -glucosidasa, lo que implicaría su potencial en la reducción de la glucosa posprandial ⁽²¹⁾

En el 2021 se hizo un estudio de la actividad inhibitoria de los extractos acuosos liofilizados de cuatro especies vegetales amazónicas *Guazuma ulmifolia* Lam (Bolaina), *Handroanthus obscurus* (Tahuari oscuro), *Dracontium lorentense* Krause (Jergón sachá) y *Physalis angulata* L (Bolsa mullaca) sobre la actividad de la alfa-glucosidasa in vitro. Para esto, se empleó la prueba enzimática de alfa-glucosidasa, donde se evaluaron 4 concentraciones de extractos (1000, 100, 10 y 1 μ g/mL) para determinar la concentración inhibitoria media (IC₅₀). El extracto que tuvo alta actividad inhibitoria fue el extracto de *Guazuma ulmifolia* con IC₅₀ de 13,49±3.65 μ g/mL, seguido de los extractos de *Handroanthus obscurus*, *Dracontium lorentense* y *Physalis angulata* que tuvieron baja actividad con un IC₅₀ >1000 respectivamente frente a la Acarbosa sustancia de referencia con IC₅₀ de. 858,67±29,73. En conclusión, los resultados obtenidos evidencian que la especie *Guazuma ulmifolia* tuvo la mayor actividad inhibitoria que la enzima alfa-glucosidasa y que podría ser considerado como una planta promisorio para el tratamiento de hiperglicemia ⁽²²⁾

1.2. Bases teóricas

1.2.1. Región Loreto

a) Ubicación geográfica de la región

La Región Loreto, comprende íntegramente al Departamento Loreto que se encuentra ubicado en el extremo Nor-Oriente del territorio peruano, abarcando íntegramente la zona de la selva. Sus coordenadas geográficas se encuentran entre los 00°02'37" y 08°42'01" de Latitud Sur y 77°48'41" de Longitud Oeste del Meridiano de Greenwich. Limita por el Norte con las Repúblicas de Ecuador y Colombia, por el Este con la República del Brasil, por el Sur con el Departamento de Ucayali y por el Oeste con los Departamentos de Huánuco, San Martín y Amazonas⁽²³⁾

b) Territorio

La extensión aproximada de su territorio es de 368,852 Km², que representa el 28.7 % del territorio nacional, el 48% de la selva peruana y el 5.1% de los bosques continentales⁽²³⁾

1.2.2 Datos sobre Diabetes

La OMS reconoció la importancia de las plantas en el desarrollo de tratamientos económicos y efectivos de la diabetes, y en este sentido se han reportado cerca de 1200 especies vegetales, pertenecientes a 725 géneros y 183 familias, utilizadas en forma popular para el tratamiento de la diabetes y muchas de ellas han sido sometidas a algún tipo de estudio experimental⁽¹⁰⁾

La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. La prevalencia de la diabetes ha aumentado con mayor rapidez en los países de ingresos

medianos y bajos (Perú, Camerún). La diabetes es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores ⁽²⁴⁾

Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad ⁽²⁵⁾. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 ⁽²⁶⁾

La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y evitar el consumo de tabaco previenen la diabetes de tipo 2 o retrasan su aparición ^{(2) (3)}

La diabetes de tipo 1 es causada por una reacción autoinmunitaria (el cuerpo se ataca a sí mismo por error) que impide que el cuerpo produzca insulina. Aproximadamente del 5 al 10% de las personas que tienen diabetes tienen el tipo 1. (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona ⁽¹⁾. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual. Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita. La diabetes de tipo 2 aparece en el 90 y 95 % de los diabéticos (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física ⁽¹⁰⁾

Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse solo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños. La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia (aumento del azúcar en

la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro. Suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas. Deterioro de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glicemia en ayunas ⁽¹⁰⁾.

El deterioro de la tolerancia a la glucosa y la alteración de la glicemia en ayunas son estados de transición entre la normalidad y la diabetes; y quienes los sufren corren mayor riesgo de progresar hacia la diabetes de tipo 2, aunque esto no es inevitable ⁽²⁷⁾

La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de úlceras de los pies, infección y, en última instancia, amputación. La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. El 2,6% de los casos mundiales de ceguera es consecuencia de la diabetes ⁽²⁵⁾. La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal ⁽²⁸⁾

Examen de glucosa en plasma aleatorio o casual. Un análisis de glucosa en plasma es una medición de cuánta azúcar / glucosa tiene circulando en la sangre. "Aleatorio" o "casual" significa simplemente que se le extrae la sangre en el laboratorio en cualquier momento. Ya sea que haya ayunado o que haya comido recientemente, el examen no se verá afectado. Una medición del análisis de glucosa en plasma igual o mayor que 200 miligramos por decilitro (mg/dl) indica que puede tener diabetes. Para estar seguro, tendrá que hacer confirmar los resultados del análisis otro día mediante otro análisis aleatorio, o realizándose un análisis de glucosa en plasma en ayunas o una prueba de tolerancia oral a la glucosa ⁽²⁹⁾

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca, mediante la enzima amilasa secretada por las glándulas salivales. Debido al pH ácido del estómago estas enzimas detienen su actividad, el pH ácido se neutraliza por la liberación de bicarbonato por el páncreas y por la mucosa que recubre las paredes del intestino. La amilasa se secreta en el intestino delgado por el páncreas y en el borde en cepillo del epitelio del intestino delgado se encuentran enzimas alfa-glucosidasas. La amilasa rompe los polisacáridos en oligosacáridos y las enzimas glucosidasas completan el desglose en monosacáridos los cuales son absorbidos y transportados a través de la vena porta hepática hacia hígado ⁽³⁰⁾

El principal efecto de los inhibidores de las enzimas α -glucosidasas se basa en el retraso de la digestión de carbohidratos resultando en una disminución de la hiperglucemia postprandial. Su mecanismo se basa en la inhibición competitiva de las enzimas α -glucosidasas intestinales (glucoamilasa, sucrasa, maltasa e isomaltasa) ubicadas en el borde del cepillo de los enterocitos, por lo que impiden que estas enzimas escindan sus substratos (oligosacáridos y disacáridos) en monosacáridos para su posterior absorción ⁽³¹⁾

El desarrollo de análisis *in vitro* que permitan inhibir la actividad de las α -glucosidasas, se basan en utilizar un sustrato similar a un sustrato que reemplace al disacárido, para lo cual se utiliza p-nitrofenil- α -D-glucopiranosido, y evaluar el porcentaje de inhibición de la sustancia a estudiar, que puede ser el extracto de una especie vegetal, y verificar en que porcentaje disocia al disacárido, mediante la observación de la absorbancia en un espectrofotómetro Uv/vis ⁽³⁰⁾

Diversas especies vegetales han sido sometidas a ensayos *in vitro* e *in vivo*, para verificar su eficacia como antidiabéticos y/o inhibidores de la α -glucosidasa, entre estos tenemos los trabajos realizados con éxito con tarwi ⁽³²⁾, *Aloe vera*, semilla de alholva, cúrcuma, hoja y fruto de guayabo, te ante, hoja de nogal entre otras ⁽³³⁾

1.2.2 Datos sobre α -glucosidasa.

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa son un grupo de medicamentos antidiabéticos orales que disminuyen la absorción de carbohidratos desde el tracto digestivo, reduciendo así los picos en los niveles de glucosa después de las comidas, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 ⁽³⁴⁾

En 1964 la Comisión de Enzimas de la Unión Internacional de Bioquímica introdujo un sistema de clasificación sistemática, en la cual se consideraron seis grupos principales de enzimas, éstas se clasificaron en función al tipo de especificidad de sustrato. Es así que, las carbohidrasas, pertenecen al grupo 3.2.1 de enzimas, donde el grupo 3 se refiere a las hidrolasas, el subgrupo 2 a las glicosilasas, y el último número 1 al tipo glicosidasas. Las carbohidrasas son un amplio grupo de enzimas que hidrolizan el enlace glicosídico entre dos o más carbohidratos ⁽³⁴⁾

Las carbohidrasas son enzimas digestivas y, éstas presentan especificidad de sustrato y son sensibles a la temperatura, pH y ciertos iones, a su vez las carbohidrasas se pueden clasificar en: poliasas y glucosidasas ⁽³⁵⁾. Las poliasas, catalizan la reacción de polisacáridos, tales como α y β amilasas, α -amiloglucosidasa, enzima Q, celulasas, pectinasas, entre otras; mientras que las glucosidasas o hexosidasas son enzimas que participan en la disociación de disacáridos y glicosidos, por ejemplo, separan la aglicona del azúcar como la alfa y beta glucosidas, maltasa, invertasa, lactasa, alfa galacturonasa, entre otras ⁽³⁵⁾.

El presente trabajo está enfocado en las α -glucosidasa (Clasificación EC# 3.2.1.20) también conocida como maltasa, glucoinvertasa, glucosidosacarasa, maltasa-glucoamilasa; α -glucopiranosidasa, glucosidoinvertasa; α -D-glucosidasa; α -glucósidohidrolasa, α -1,4-glucosidasa ⁽³⁶⁾. Estas son enzimas que intervienen en la descomposición de los carbohidratos complejos, tales como almidón y glucógeno. Están presentes en una amplia gama de seres vivos como microorganismos, hongos, plantas y animales. La especificidad por el sustrato y sus propiedades dependen en

gran medida de la fuente donde ella haya sido obtenida; ellas catalizan la escisión de residuos glucósidos individuales de diferentes glicoconjugados incluyendo polímeros alfa o beta enlaces de glucosa ⁽³⁶⁾

El gen que codifica al alfa-glucosidasa lisosomal humana es de aproximadamente 20kb de longitud, contiene 20 exones, su estructura ha sido clonada y confirmada ⁽³⁷⁾. Esta enzima utiliza una reacción hidrolítica, donde hidroliza la terminal no reducida, de los residuos de α -D-glucosa 1,4-vinculados con la liberación de α -D-glucosa. Los enlaces α -1,2 y α -1,3 se rompen a un ritmo mucho más lento e hidroliza aún más lentamente los enlaces 1,6- α -D glucosa. La velocidad de hidrólisis disminuye sustancialmente con el aumento de tamaño del sustrato; la alfa-glucosidasa se puede adherir a sacarosa, pero no va a hidrolizar α -D-glucósidos tales como celobiosa ⁽³⁶⁾

Es así que se han propuesto dos posibles mecanismos para llevar a cabo esta reacción, se puede realizar por un desplazamiento nucleofílico o por la formación de ion oxocarbonio intermedio. En la gran mayoría de los casos la hidrólisis del enlace glucosídico es catalizada por dos residuos de aminoácidos de la enzima: un aminoácido ácido (donador de protones) y un nucleófilo que actúa como base. La hidrólisis se produce a través del mecanismo de retención de la configuración anomérica ⁽³¹⁾ y el desplazamiento nucleofílico actúa mediante un mecanismo de dos etapas ⁽¹⁶⁾. En el primer paso el nucleófilo ataca el centro anomérico, dando como resultado la formación de una enzima glucosídica intermedia con un carácter ácido provisto por el carboxilato ácido. En el segundo paso el ahora carboxilato desprotonado actúa como base y se une a una molécula de agua nucleofílica para hidrolizar la enzima intermedia, dando el producto hidrolizado ⁽³⁸⁾

El segundo mecanismo propuesto es la formación de un ion oxocarbonio intermedio; aunque parece poco probable que existan oxocarbonio intermedios iónicos en los sitios activos de glucósido hidrolasas, debido a que su tiempo de vida en el agua se estima en alrededor de 10 a 12 segundos y además, en presencia de nucleófilos, tales como los residuos de carboxilato

contenidos en estos sitios activos, se ha demostrado que su tiempo de vida es considerablemente más corto, se ha demostrado mediante estudios cinéticos que los estados de transición para la transferencia del glucósido tienen características de un ion oxocarbonio ⁽³¹⁾

Las glucosidasas, también conocidas como glucósido hidrolasas, catalizan la hidrólisis de enlaces glucosídicos para generar glúcidos menores ⁽³⁹⁾

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa. Pueden utilizarse para los pacientes con diabetes tipo 2. Los mismos retrasan la absorción de carbohidratos ("forma compleja de azúcar") en el intestino ⁽⁴⁰⁾

Las antocianinas. Son pigmentos hidrosolubles que se hallan en las vacuolas de las células vegetales y que otorgan el color rojo, púrpura o azul a las hojas, flores y frutos. Desde el punto de vista químico, las antocianinas pertenecen al grupo de los flavonoides y son glucósidos de las antocianidinas, es decir, están constituidas por una molécula de antocianidina, que es la aglicona, a la que se le une un azúcar por medio de un enlace glucosídico ⁽⁴¹⁾

1.2.3 Datos sobre Inhibidores Enzimáticos.

La unión de un inhibidor puede competir con el sustrato y ganar el sitio activo de la enzima y así lograr obstaculizar a la enzima evitando que catalice la reacción. La unión del inhibidor puede ser reversible o irreversible. Los inhibidores irreversibles usualmente reaccionan con la enzima y cambian su estructura química. Estos inhibidores modifican los residuos esenciales de los aminoácidos necesarios para la actividad enzimática. En cambio, los inhibidores reversibles se unen a la enzima de forma no covalente y diferentes tipos de inhibiciones son producidas dependiendo si el inhibidor se une a la enzima, al complejo enzima-sustrato o a los dos ⁽⁴²⁾

Existen tres tipos de inhibidores de las α -glucosidasas, basados en su estructura química generalmente hidroxilados; 1) compuestos heterocíclicos N-sustituidos poli- hidroxilados, 2) ciclo-alquenos poli-hidroxilados y 3)

oligómeros de pseudoazúcares. A nivel farmacológico, dentro de los inhibidores naturales de esta enzima, existen compuestos de origen bacteriano como la acarbosa, el miglitol y la Voglibosa (hemi-sintético); son ingredientes activos en medicamentos contra la diabetes tipo II ⁽⁴²⁾. Actualmente, los medicamentos procedentes de plantas que actúan bajo el mecanismo de inhibición de las α -Glucosidasas son muy pocos; los metabolitos secundarios que son ingredientes activos en dichos medicamentos, se les han realizado modificaciones hemi-sintéticas como triterpénos que han sido hibridados, la α -amirina, el lupeol y la niacina N-alílicas/ N-alquílicas ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾

Como se ha descrito con anterioridad, la inhibición de algunas carbohidrasas intestinales reduce la formación de monosacáridos y, por consiguiente, la disponibilidad de la glucosa y otras hexosas para ser absorbidas en el intestino. Los inhibidores de la alfa glucosidasa reducen la hiperglicemia postprandial retrasando la absorción de carbohidratos en el intestino delgado, las fluctuaciones excesivas en los niveles de hiperglicemia postprandial, tienen consecuencias adversas para la morbilidad y la mortalidad relacionada con la diabetes ⁽⁴⁴⁾

La acarbosa es un pseudotetrasacárido, de origen microbiano derivado de caldos de cultivo de la cepa Actinoplanes SE 50 ⁽⁴⁵⁾. Es catalogada como el primer inhibidor de la alfa-glucosidasa aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con altos niveles de glucosa en plasma postprandial ⁽⁴⁶⁾. Principalmente inhibe la alfa glucosidasa de manera reversible, competitiva y de manera dosis dependiente. Al inhibirla, retrasa la hidrólisis intestinal de oligosacáridos y disacáridos, principalmente en la mitad superior del intestino delgado, por consiguiente, la absorción de monosacáridos después de ingerir una comida se retrasa y el transporte de los mismos a la circulación se interrumpe ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁰⁾

1.2.4 Especies Vegetales en Estudio

A) *Myrciaria dubia* “camu camu”

a) Ubicación taxonómica

Reino : Plantae

División : Magnoliophyta

Clase : Magnoliopsida

Sub- Clase : Rosidae

Orden : Myrtales

Familia : Myrtaceae

Género : Myrciaria

Especie : *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc Vaughn ⁽⁴⁷⁾

b) Descripción botánica

Arbusto de 3 m de altura que se desarrolla en bosques ribereños temporalmente inundados del territorio del Amazonas, en el borde de ríos de aguas negras y lagos (cochas).

El tronco es liso, tiene un diámetro de 10- 15 cm y es muy ramificado, con renuevos basales que se desarrollan profusamente; las ramas son delgadas y levemente péndulas. El tronco forma una corteza color café claro a grisácea, la que regularmente se desprende en capas delgadas.

Las hojas son opuestas, simples, enteras, sin estípulas y tienen un pecíolo de 1,5-3 mm de largo y cerca 1 mm de ancho; las láminas son lanceoladas a elípticas, de 4,5- 10 cm de largo, 1,5- 4,5 cm de ancho, con ápice agudo, base redondeada. El haz de la hoja es verde oscuro y algo brillante, mientras que el envés es opaco y verde claro. La nervadura se compone de un nervio medio sobresaliente y de hasta 20 pares de nervios secundarios.

Las inflorescencias axilares tienen normalmente 4 flores hermafroditas en dos pares opuestos en el eje de la inflorescencia, que es de 1- 1,5 mm de largo.

El fruto comestible, de sabor muy ácido, es una baya esférica con un diámetro de 1- 3 cm. La baya, que tiene en el ápice una cicatriz hipantial redondeada, desarrolla en estado maduro un color café-rojizo a violetanegrusco y una pulpa carnosa suave en la que se encuentran alojadas 2- 3 semillas. Las semillas son reniformes, 8- 5 mm de largo y 5,5- 11 mm de ancho.

El camu-camu. Es la fruta que posee el mayor contenido de vitamina C, el cual es 100 veces mayor al limón. Esta fruta tropical es nativa de la región amazónica y se encuentra principalmente distribuida en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela. En su composición, presenta diversos compuestos bioactivos como carotenoides, antioxidantes, vitaminas y compuestos fenólicos como antocianinas y taninos, que le confieren las características de un alimento funcional. Investigaciones demuestran su efecto positivo para el tratamiento de las etapas iniciales de la diabetes ⁽⁴⁷⁾

c) Usos Etnobotánicos y otros usos

- Alimentación humana: por su elevado contenido de ácido ascórbico puede ser utilizado como suplemento nutricional para eliminar la deficiencia de vitamina C y como antioxidante ⁽⁴⁷⁾. La pulpa se utiliza para preparar bebidas como: refrescos, jugos, néctares, batidos, yogurt, bebidas nutracéuticas, helados, paletas congeladas y mermeladas.

- Farmacológico: tiene propiedades benéficas en la salud de quienes lo consumen, ya que es considerado un poderoso antioxidante, antiinflamatorio y antimicrobiano; también es un gran aliado contra enfermedades cardiovasculares y para personas que sufren de obesidad ⁽⁴⁷⁾

- Cosméticos: como agente blanqueador y acondicionador de la piel ⁽⁴⁷⁾

- Acuicultura, el extracto de este fruto contribuye al crecimiento y mejora la respuesta inmune de los peces cuando es suministrado por vía oral en combinación con el alimento ⁽⁴⁷⁾

B) *Caussapoa asperifolia* “Renaco caspi”

a) Ubicación Taxonómica

Reino : Plantae
División : Magnoliophyta
Clase : Magnoliopsida
Sub- Clase : Rosidae
Orden : Rosales
Familia : Urticaceae
Género : Coussapoa
Especie : *Coussapoa asperifolia* Trécul ⁽⁴⁸⁾

b) Descripción Botánica

Árbol hasta de 12 metros de altura. Plantas dioicas. Tallos lenticelados. Exudado hialino que se oxida a negro. Estípula terminal rojiza. Hojas simples, alternas, margen entero, ápice obtuso a redondeado, base cordada, venación pinnada y de textura coriácea. Inflorescencias en capítulos paniculados. Flores diminutas rojas a naranja. Infrutescencias con drupas inmaduras verdes que se tornan rojas al madurar ⁽⁴⁸⁾

C) *Remijia pedunculata* “Chullachaqui caspi”

a) Ubicación Taxonómica

Reino : Plantae
División : Angiospermas
Clase : Eudicotyledoneae
Orden : Gentianales
Familia : Rubiaceae
Género : Remijia

Especie : *Remijia pedunculata* (H. karst.) flueck ⁽⁴⁹⁾

b) Descripción Botánica y usos

La especie *Remijia pedunculata* es un pequeño árbol que crece de 3 a 4.5 metros de altura. Arbustos o árboles medianos, glabros o pubescentes; ramas teretes, subcuadrangulares o costilladas. Estípulas interpeciolares, libres o connadas en la base, algunas veces cónico-terminales, estrechamente triangulares, deltoides, ovadas u oblongas, caducas o persistentes. Hojas opuestas decusadas o verticiladas (3-5 por nudo), pecioladas, algunas veces subsésiles; lámina ovada, elíptica o estrechamente elíptica, obovada, oblonga u oblanceolada, coriácea o membranácea; domacios en las axilas de las venas secundarias presentes o ausentes; venación conspicua. Inflorescencia siempre lateral, paniculada, tirsoide o espigada, ramificaciones con flores laxas o en cabezuelas; flores pediceladas o subsésiles. Flor bisexual, protandra, actinomorfa, algunas veces fragante, de tamaño pequeño a mediano (0,8-4 cm longitud) ⁽⁴⁹⁾

c) Usos Etnobotánicos y otros usos

La corteza es una fuente de quinina, la quinina contiene los alcaloides quinina y quinidina. Es un tratamiento muy efectivo para las fiebres, y especialmente como tratamiento y preventivo de la malaria. La corteza es una hierba amarga y astringente que reduce las fiebres, relaja los espasmos, es antipalúdica (el alcaloide quinina) y ralentiza el corazón (el alcaloide quinidina)

La corteza se convierte en varias preparaciones, como tabletas, extractos líquidos, tinturas y polvos, Se utiliza internamente en el tratamiento de la malaria, la neuralgia, los calambres musculares y la fibrilación cardíaca.

Es un ingrediente en varios remedios patentados para el resfriado y la gripe.

También se usa como gárgaras para tratar el dolor de garganta, Analgésico y prevención del cáncer ⁽⁵⁰⁾

1.3. Definición de términos básicos

Diabetes

La OMS nos define a la diabetes como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre) ⁽¹⁰⁾

Inhibidores Enzimáticos.

Los inhibidores enzimáticos son moléculas que se unen a enzimas y disminuyen su actividad; de este modo, es como puede detener la actividad de un organismo patógeno o corregir un desequilibrio metabólico, muchos medicamentos actúan como inhibidores enzimáticos ⁽⁵¹⁾

α -glucosidasa.

La alfa glucosidasa ácida, también conocida como α -1,4-glucosidasa, es una enzima codificada por el gen GAA esencial para el catabolismo de glucógeno a glucosa en los lisosomas. Este proceso de degradación evita la sobreacumulación de glucógeno en diferentes células del cuerpo. Además, interviene en la hidrólisis del almidón junto a la enzima α -amilasa y beta-amilasa ⁽³⁴⁾

Glucemia basal alterada (GBA)

Es el estadio utilizado para definir la glucemia basal que se encuentra entre la glucemia normal y la diabetes. Se define entre los márgenes de 100-125 mg/dl, según la OMS y la FID ⁽⁵²⁾

In vitro («en vidrio»).

Quiere decir que se realiza fuera de un organismo vivo y normalmente en tejidos, órganos o células aislados ⁽⁴⁰⁾

CAPÍTULO II: VARIABLES E HIPÓTESIS

2.1. Variables y su operacionalización

2.1.1 Variable Independiente:

- Extractos metanólicos de especies vegetales:
- Pulpa atomizada de *Myrciaria dubia* (50, 100, 250, 500, 1000 ug/ml)
- Corteza de *Remijia pedunculata* (50, 100, 250, 500, 1000 ug/ml)
- Hojas de *Coussapoa asperifolia* (50, 100, 250, 500, 1000 ug/ml).

2.2.2 Variable Dependiente:

- Actividad inhibitoria sobre α -glucosidasa.

2.2.3 Indicadores e índices

Indicador:

- Efecto inhibitorio de los extractos *Myrciaria dúbia*, *Remijia pedunculata* y *Coussapoa asperifólia*
- Concentración inhibitoria IC₅₀
- Índice: ug/ml

2.2. Formulación de la hipótesis

Los extractos metanólicos de las especies *Myrciaria dúbia*, *Remijia pedunculata* y *Coussapoa asperifólia* presentan inhibición *in vitro* sobre α -glucosidasa

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de metodológico

Tipo Cuantitativo, porque se recopiló y analizó los datos obtenidos de distintas fuentes con intervención del investigador, se controló deliberadamente las variables para delimitar relaciones entre ellas a fin de medir los resultados de manera concluyente.

Diseño de investigación experimental, debido a que la intervención es a propósito de la investigación y al mismo tiempo cumplió con la asignación aleatoria de un grupo control.

El proceso de elaboración consistió en la colecta del material biológico ubicando las plantas de uso medicinal en el distrito de Requena, provincia de Jenaro Herrera, siendo estas a su vez hojas de *Coussapoa asperifolia* y corteza de *Remijia pedunculata* del Centro Experimental El dorado – IIAP. Las muestras de *Coussapoa asperifolia* y de *Remijia pedunculata* se trasladaron a las instalaciones del IMET-ESSALUD (Instituto de Medicina Tradicional de Es Salud), en el cual se procedió a secar las muestras en el área de secado, luego de un periodo de una semana de secado a 32°C, las muestras fueron trituradas y molidas hasta alcanzar la forma de harina, consiguientemente se le agrego en un frasco de vidrio 50g de la harina en un litro de metanol por un periodo de una semana, cerrado herméticamente; posteriormente se filtró con un papel filtro en un embudo de vidrio, con la intención de separar el compuesto acuoso del afrecho o harina, después se vertió en el rotavapor que tiene como finalidad separar el metanol del componente acuoso y concentrar la muestra para obtener una solución madre a partir de la cual se preparó las diluciones respectivas. Mientras que los frutos de camu camu se despulparon en la Planta piloto de la UNAP y posteriormente se atomizaron en la Avícola San Juan S.A.C de Pucallpa.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Especies vegetales *Remijia pedunculata* “chullachaqui caspi” (corteza), *Coussapoa asperifolia* “renaco caspi” (hojas) y *Myrciaria dubia* “camu camu” (pulpa), presentes en los lugares de colecta del distrito de Requena del Centro Experimental el Dorado – IIAP, provincia de Jenaro Herrera.

3.2.2. Muestra

2 kg cada corteza, hoja y pulpa.

3.3. Técnicas e instrumentos

La técnica de recolección de datos fue a través de la aplicación de técnicas cromatográficas: de columna, capa fina y CG - EM para cada especie vegetal materia de estudio, donde se aplicó como instrumento metodologías de análisis químicos; contando para ello con reactivos, materiales de laboratorio, equipos de medición, programas estadísticos que procesaron los resultados de todas las especies vegetales en relación a su actividad antihiperlicemiante.

3.3.1. Obtención de los extractos metanólicos

Se seleccionaron hojas jóvenes y sanas las cuales se les realizó una limpieza superficial con agua destilada.

Una vez terminado la limpieza, se realizó el proceso de cortado y pesado de la muestra. Posteriormente se pulverizaron hasta obtenerlos en forma de harina, seguidamente se combinó la muestra con metanol con una relación de (1:1), para luego ser macerados por un periodo de una semana a -18° C para posteriormente ser liofilizado.

Pasada la semana se filtró la muestra 2 veces consecutivas utilizando papel filtro Whatman. La muestra obtenida en el filtrado se trasladó a un balón el

cual fue llenado hasta $\frac{1}{4}$ de su capacidad para evitar que rebalse durante la concentración, este con la intención de extraer el extracto metanólico de la muestra.

El extracto metanólico obtenido se trasladó a un frasco sellado con papel aluminio previamente pesado, luego fue pesado nuevamente, dicho extracto se colocó en una estufa a -20°C para su posterior conservación. Para la cromatografía en columna, se seca en rotavapor y se trabaja con el extracto seco.

3.3.2. Determinación de la inhibición de la enzima α -glucosidasa

Se desarrolló de acuerdo al método propuesto por Artanti *et al.* ⁽³⁹⁾ y Srianta *et al.* ⁽²⁵⁾. Donde 100 μL de la muestra a varias concentraciones (50, 100, 250, 500, 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) se adiciona a un tubo de ensayo de 10 mL que contenía 50 μL de 0,1M de pNGP (p-NitrofenilD-glucopiranosido), luego se agregó 600 μL de buffer fosfato pH 6,5 y se incubó durante 5 minutos a 37°C . La reacción se inició al agregar 250 μL de solución enzimática (0,24 U/mL); seguidamente, se incubó por 15 minutos a 37°C . Posteriormente se detuvo la reacción al adicionar 1000 μL de la solución 0,2 M Na_2CO_3 y la absorbancia del p-nitrofenol resultante del pNGP a 400 nm se midió con un espectrofotómetro. La acarbosa se usó como control positivo (a partir de 1000 μg disuelto en 1000 μL de agua millipore), la cual actuó como un inhibidor competitivo de las α -glucosidasas ⁽²⁵⁾. El porcentaje de inhibición de la enzima α -glucosidasa fue calculada por la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inh.} = (1 - (\text{Abs m con enz} - \text{Abs Blanco sin enz}) / (\text{Abs Blanco con enz} - \text{Abs Blanco sin enz})) * 100$$

Dónde: % I de C = Porcentaje de inhibición del compuesto. Abs m con enz = Absorbancia de la muestra (extracto de nogal) con la enzima Abs Blanco sin enz = Absorbancia blanco sin enzima Abs Blanco con enz = Absorbancia blanco con enzima

La IC₅₀ (concentración del extracto que inhibe el 50% de la actividad enzimática de la α -glucosidasa) se determinara usando el análisis Probit ⁽⁵³⁾, los resultados serán medidos cuatro veces y expresados en $\mu\text{g/mL}$.

3.3.3. Fraccionamiento del extracto metanólico por el método de cromatografía de columna abierta

a) Activación de la Silicagel

Para la columna se utilizó 150 g de silicagel N 100, para ello se llevó la silicagel en frascos a la estufa a 150°C que se mantuvo por un periodo entre 12 – 24 horas.

Pasado el tiempo de activación se realizó el empaquetado de la columna cromatográfica abierta, para hacer el fraccionamiento de las muestras, utilizando metanol como solvente, luego se llevó a un desecador para ser trasladados al área de fraccionamiento.

Obteniéndose aproximadamente 90 frascos de 10 ml cada 10 minutos

Preparación de las placas de cromatografía de capa fina (TLC)

b) Fraccionamiento por cromatografía de columna abierta

Se utilizó una columna de vidrio sujeta por medio de una pinza unida a un soporte universal.

Se añadió por el extremo superior el metanol, intentando rosar por las paredes 5 a 6 cm del líquido, posteriormente se lavará dejando caer el metanol a un vaso precipitado.

Se añadió nuevamente el metanol por las paredes alrededor de 5 a 6 cm y se procedió a agregar la silicagel con una cuchara esterilizada.

Se añadió constantemente silicagel y metanol hasta casi la parte terminal de la columna y, por encima del nivel de la silicagel se agregó de 5 a 6 cm de metanol.

Cada cierto tiempo se lavó la silicagel descargando un poco de metanol a un vaso precipitado evitando que el nivel del metanol sea menor que el de la silicagel

Luego se colocó el extracto metanólico de la muestra hasta cubrir por completo la silicagel.

Nuevamente se lavó la columna descargando metanol hasta antes de la línea de la silicagel y de la muestra, luego se añadió nuevamente metanol hasta 5 a 6 cm por encima de la línea de la silicagel y de la muestra.

Para la separación de las fracciones se regulo por medio del goteo (20 gotas por minuto) posteriormente se llenó en unos tubos de 10 ml hasta casi el tope. Constantemente se añadió metanol para evitar que el nivel del metanol sea inferior al de la silicagel con la muestra.

c) Cromatografía de capa fina

En paralelo se cortaron las placas de silicagel 60 F254 de 6.7 cm x 6.2 cm y se llevó a una estufa a 80°C por un periodo entre 12 – 24 horas; todo el material activado se colocó en un desecador para ser trasladados al área de fraccionamiento

d) Preparación del Revelador

Para la preparación del revelador se utilizó ácido sulfúrico (H₂SO₄), agua (H₂O) y ácido acético (AcOH) en proporciones de 1: 4: 20 respectivamente. En una campana extractora se procedió a mezclar los componentes, añadiendo primero el agua, seguido del ácido sulfúrico H₂SO₄ y por último el ácido acético AcOH

En cada una de las placas de silicagel del extremo inferior izquierdo se añadió 1 gota de la muestra patrón y hacia su derecha las fracciones

Para cada una de las fracciones se añadieron 20 o 40 gotas dependiendo de la coloración de la fracción, para las fracciones más coloreadas se añadieran 20 gotas y para las menos coloreadas se añadieron 40 gotas.

Al colocar las gotas se irán secando con un secador para evitar que se expandan y se unan a la otra fracción añadida contigua.

Cada una de las placas de silicagel con las fracciones añadidas se llevó a un vaso precipitado de 250 ml llenado con 5 ml de metanol. Se dejó subir el metanol a través de la capa absorbente de la placa hasta casi el límite de la misma, después se secaron las placas con un secador.

Se llevó las placas para ser reveladas con la solución reveladora. Dicho procedimiento se realizó en la campana extractora, en la cual se bañaron las placas de silicagel en su totalidad con un rociador y se secaron con un secador para poder observar las bandas formadas.

Se separaron las fracciones según las bandas formadas en la cromatografía de capa fina, posteriormente se llevaron a tubos de plástico cónicos de 15 ml, se rotularon, se sellaron con papel aluminio y con parafilm para ser conservadas a -20°C para su posterior análisis.

3.3.4. Evaluación de la actividad antidiabética de las fracciones

A las fracciones obtenidas, se sometió a ensayo antihiper glucemiante como de acuerdo a lo indicado líneas arriba, en la cual se inhibe la actividad de la alfa glucosidasa.

- **Análisis por CG-MS**

Para obtener las moléculas presentes en las concentraciones de 50, 100, 250, 500, 1000 $\mu\text{g/mL}$ Las fracciones que presentaron alta actividad antihiper glucemiante, fueron analizadas con un equipo de cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masa (CG-MS) en el Instituto de Bioquímica y Biología Molecular de la UNALM, en las siguientes condiciones: equipo Agilent Technologies 7890^a ® con una columna capilar Agilent 122-5532 DB 5MS® de 30 m, con un diámetro interno de 0,25 mm. La temperatura

inicial del horno fue de 100 ° C / 03 min, seguida de una rampa de 20 ° C / 3 min hasta 300 ° C / 19 min; La temperatura máxima del horno fue de 325 ° C y el flujo de gas helio fue de 2 ml / min.

3.4. Técnicas de procesamientos y análisis de datos

El análisis se realizó mediante el programa SigaPlot versión 11.0 para el cálculo y gráficos de los porcentajes de inhibición; se utilizó el programa BioEstat 5.0 para el análisis de relación y dependencia entre variables con un nivel de significancia $p < 0,05$ mediante la prueba No Paramétrica de Kruskal-Wallis y El IC_{50} se determinó mediante la prueba estadística de PROBIT.

3.5. Aspectos éticos

Se tomó en cuenta las normas éticas del INS, reconociendo que las decisiones relativas a las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, la ciencia de la vida y las tecnologías conexas pueden tener repercusiones en los individuos, familias, grupos o comunidades y en la especie humana en su conjunto.

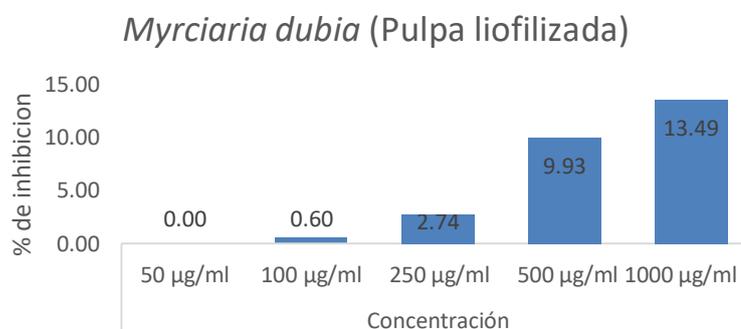
CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Se realizó la evaluación del efecto inhibitor *in vitro* sobre α -glucosidasa. Con este fin se extrajo el extracto acuoso de tres plantas de uso medicinal y así cuantificar las concentraciones de 50 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$, 500 $\mu\text{g/mL}$ y 1000 $\mu\text{g/mL}$ con el cual se determinó el porcentaje de inhibición enzimática y el IC_{50} : *Remijia pedunculata* “chullachaqui caspi” (corteza), *Coussapoa asperifolia* “renaco caspi” (hojas) y *Myrciaria dubia* “camu camu” (pulpa), todas procedentes de la Amazonía peruana. Además, se determinó las moléculas causantes de la actividad inhibitoria de las tres especies vegetales en estudio.

Los resultados obtenidos se muestran en los gráficos 1, 2 y 3; la desviación estándar más el valor de significancia obtenido mediante el Test de Kruskal-Wallis para muestras no-paramétricas a un p-valor $< 0,05$; se calculó también el R^2 logarítmico para estimar la tendencia de las inhibiciones versus las concentraciones.

En las figuras se mostradas se evidencian un crecimiento de acuerdo al aumento de concentración utilizada, esto muestra que tienen un efecto antihiper glucemiante con valores de IC_{50} dentro del rango óptimo de actividad.

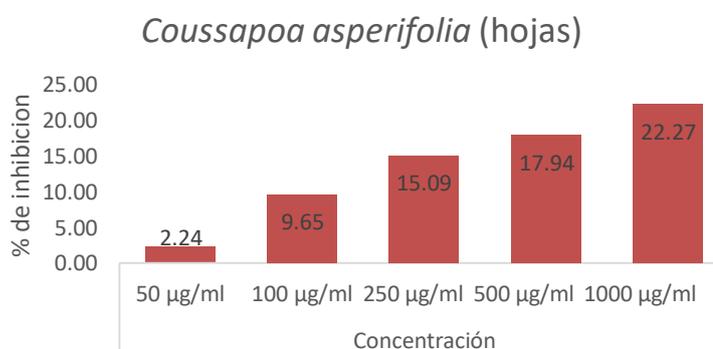
Grafico 1: Porcentaje de inhibición del extracto de *Myrciaria dubia* “Camu camu” frente a la enzima α -glucosidasa.



La grafica 1, muestra el promedio del porcentaje de inhibición y la desviación estándar frente a la enzima α -glucosidasa, la mayor actividad fue a una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$ con un valor de 13.49 ± 23.87 , las

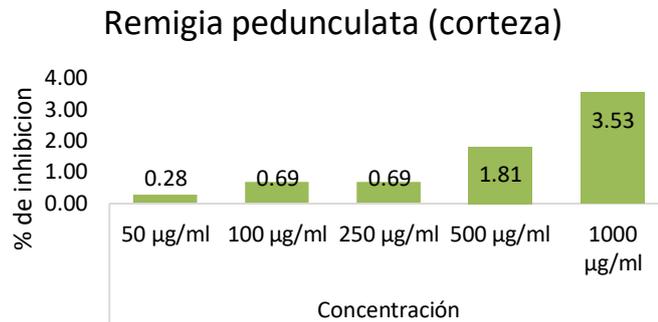
concentraciones de 500 µg/mL fue de 9.93 ± 15.86 µg/mL, de 250 µg/mL fue de 2.74 ± 3.89 , de 100 µg/mL fue de 0.60 ± 1.35 y la concentración de 50 µg/mL no registro actividad en la Inhibición del α -glucosidasa, al realizar el análisis de varianza, comparando las cinco concentraciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($F= 1,082$; $gl= 24$; p -valor = $0,392$).

Grafico 2: Porcentaje de inhibición del extracto de *Coussapoa asperifolia* “Renaco caspi” frente a la enzima α -glucosidasa.



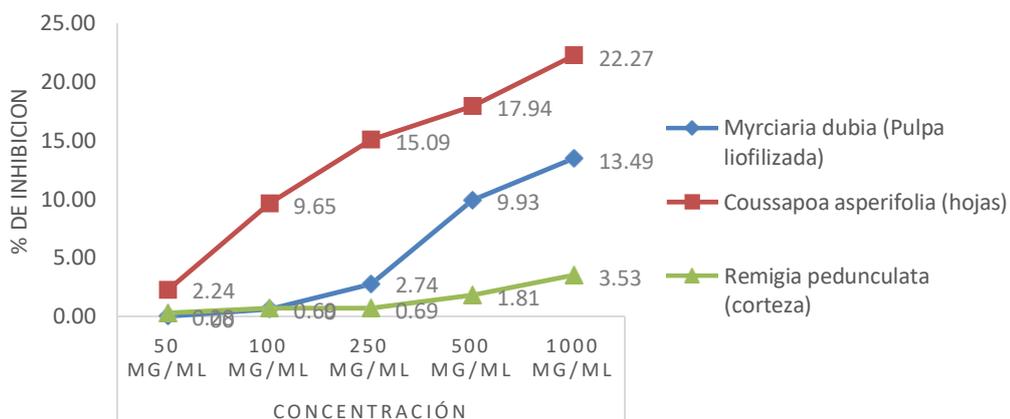
La grafica 2, muestra el promedio del porcentaje de inhibición y la desviación estándar frente a la enzima α -glucosidasa, la mayor actividad fue a una concentración de 1000 µg/mL con un valor de 22.27 ± 25.03 , las concentraciones de 500 µg/mL fue de 17.94 ± 20.19 µg/mL, de 250 µg/mL fue de 15.09 ± 16.97 , de 100 µg/mL fue de 9.65 ± 10.86 y la concentración de 50 µg/mL fue la de menor actividad registrando el valor promedio de 2.24 ± 2.52 . Al realizar el análisis de varianza, comparando las cinco concentraciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($F= 0,664$; $gl= 39$; p -valor = $0,621$).

Grafico 3: Inhibición del extracto de *Remigia pedunculata* “Chullachaqui caspi” frente a la enzima α -glucosidasa.



La grafica 3, muestra el promedio del porcentaje de inhibición y la desviación estándar frente a la enzima α -glucosidasa, la mayor actividad fue a una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$ con un valor de 3.53 ± 4.91 , las concentraciones de 500 $\mu\text{g/mL}$ fue de 1.81 ± 3.58 $\mu\text{g/mL}$, de 250 $\mu\text{g/mL}$ fue de 0.69 ± 1.45 , de 100 $\mu\text{g/mL}$ fue de 0.69 ± 1.45 y la concentración de 50 $\mu\text{g/mL}$ alcanzo una menor actividad registrando un valor promedio de 0.28 ± 0.51 . al realizar el análisis de varianza, comparando las cinco concentraciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($F= 1,495$; $gl= 34$; $p\text{-valor} = 0,229$).

Grafico 4: comparación porcentual promedio de las tres especies vegetales frente a la inhibición de la enzima α -glucosidasa

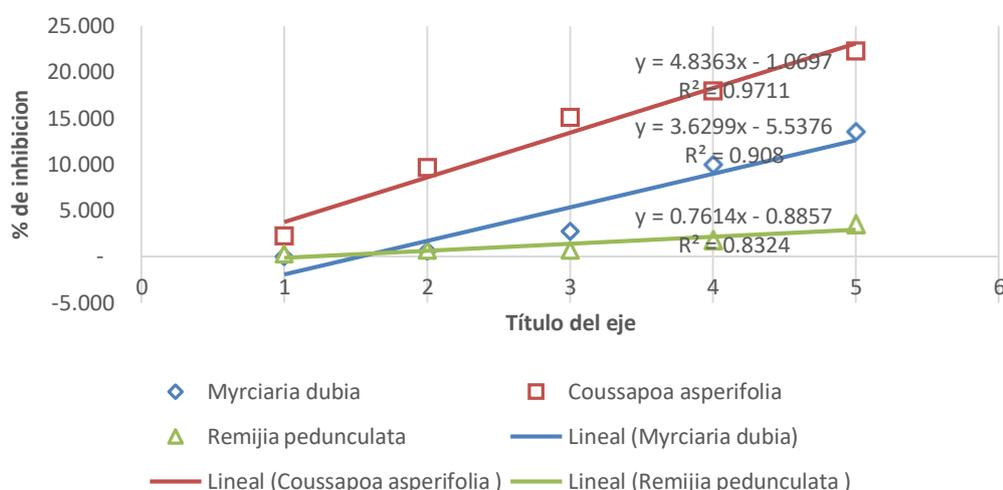


La grafica 4, muestra la comparación porcentual promedio de las tres especies vegetales frente a la inhibición de la enzima α -glucosidasa, observándose que *Coussapoa asperifolia* tuvo un mayor valor porcentual en la inhibición de la

enzima α -glucosidasa, siendo su mayor actividad a una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$ con un valor de 22.27 ± 25.03 , además muestra el menor porcentaje de inhibición en *Remijia pedunculata* en 50 $\mu\text{g/mL}$ con un valor de 0.28 ± 0.51 y además registra sin actividad en 50 $\mu\text{g/mL}$ a *Myrciaria dubia* “Camu camu” frente a la enzima α -glucosidasa.

4.1. Determinación del IC_{50}

Grafico 5: regresión lineal y el R^2 logarítmico de los tres extractos vegetales



La grafica 5, muestra por regresión lineal y el R^2 logarítmico, la tendencia de las inhibiciones versus las concentraciones de los tres extractos vegetales evaluados.

Tabla 1: Determinación del IC_{50} de los extractos polares amazónicos de tres especies vegetales amazónicas.

Especies vegetales	Y	X	IC_{50}
<i>Myrciaria dubia</i>	3.6299	5.5376	51.53
<i>Coussapoa asperifolia</i>	4.8363	1.0697	50.22
<i>Remijia pedunculata</i>	0.76114	0.8857	51.16

En la Tabla 1, se observa el cálculo del IC_{50} de los extractos de las especies vegetales evaluadas, en ella se muestran los valores necesarios para inhibir el 50% de la enzima α -glucosidasa, Los valores por debajo de 1000 $\mu\text{g/mL}$.

evidencian alta actividad antihiper glucemiante, destacándose para ello la especie *Coussapoa asperifolia* “Renaco caspi” (50.22 µg/mL).

4.2. Moléculas presentes en los tres extractos vegetales

Tabla 2: moléculas en porcentaje de probabilidad presentes en los tres extractos

N°	<i>Myrciaria dubia</i>		<i>Coussapoa asperifolia</i>		<i>Remijia pedunculata</i>	
	Fracción F2 (EAH 02)		Fracción F6-F7 (EAH09)		Fracción F1 (EAH14)	
	Molécula	Probabilidad %	Molécula	Probabilidad %	Molécula	Probabilidad %
1	1,2-dihidro-2,2,4-trimetil quinolina	2.413	Escualeno	46.057	1,2-dihidro-2,2,4-trimetil quinolina	2.571
2	2,5-bis (1,1-dimetil etil) fenol	4.789	2,2 ⁺ -metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol]	43.535	3,5-bis(1,1-dimetil etil) fenol	2.518
3	2,2 ⁺ -metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol]	92.789	1,2--bencendicarboxilato de diisocitilo	10.409	2,2 ⁺ -metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol]	79
4					1,2--bencendicarboxilato de diisocitilo	15.005
	Fracción F6-F11 (EAH05)		Fracción F16 (EAH12)		Fracción F3 (EAH16)	
1	2,2 ⁺ -metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol]	75.137	Lupanina	9.984	1,2-dihidro-2,2,4-trimetil quinolina	3.206
2	1,2--bencendicarboxilato de diisocitilo	21.863	2,2 ⁺ -metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol]	91.739	palmitato de metilo	8.442
3			1,2--bencendicarboxilato de diisocitilo	18.278	2,2 ⁺ -metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol]	97.343
4					1,2--bencendicarboxilato de diisocitilo	11.009

En la Tabla 2, se muestra las moléculas en porcentaje de probabilidad presentes en los tres extractos, siendo 2,2⁺-metilen bis[6-(1,1-dimetil etil)-4-metil-fenol] la molécula más activa y abundante presente en los tres extractos seguido de 1,2--bencendicarboxilato de diisocitilo, 1,2-dihidro-2,2,4-trimetil quinolina y las de menor abundancia fueron Escualeno, Lupanina, Palmitato de metilo, 2,5-bis (1,1-dimetil etil) fenol y 3,5-bis(1,1-dimetil etil) fenol.

CAPITULO V: DISCUSIÓN

4.1. Discusión:

En este estudio se evaluó la actividad inhibidora de los extractos de tres especies vegetales amazónicas sobre la α -glucosidasa *in vitro*, con el objetivo de evidenciar la presencia de actividad enzimática y así evitar el incremento de la glucosa postprandial en la sangre, con el objetivo de retrasar la digestión y absorción de los carbohidratos de esta manera beneficiar a los factores atenuantes afines a la Diabetes mellitus tipo II

Con el motivo de aprobar y comprobar la validez del protocolo experimentado, la La bibliografía revisada muestra variaciones entre los parámetros físicos, químicos y biológicos del método, esto con la finalidad de validar y corroborar la efectividad del protocolo utilizado ^{(39) (54) (55)}, esto refleja que en los estudios previos las condiciones tanto de los componentes del ensayo *in vitro*, del laboratorio y técnicas usadas suponen una relación directa a la hora de determinar las condiciones experimentales adecuadas para la evaluación de la actividad antihiperlicemiante ^{(41) (38) (25) (55)},

Durante el experimento se demostró que los extractos evaluados tienen la capacidad de inhibir la enzima α -glucosidasa a concentraciones estandarizadas en comparación con la droga terapéutica acarbosa, el extracto de *Coussapoa asperifolia* "Renaco caspi" en sus concentraciones mostro la mayor actividad inhibidora de igual manera al comparar con el experimento realizado por Vasquez D en 2018 ⁽⁵⁶⁾

Los resultados del experimento muestran similitud con el trabajo realizado por Espinosa A, con la especie mexicana *Oreocallis grandiflora* "Cucharillo" con una inhibición maxima de $99.6 \pm 0.3\%$, y un IC_{50} de $3 \mu\text{g/mL}$ a una concentración de $2000 \mu\text{g/mL}$ ⁽⁵⁷⁾, con respecto a *Coussapoa asperifolia* "Renaco caspi", ambas especies evaluadas muestran tener gran actividad inhibitoria a la enzima α -glucosidasa, debiéndose principalmente a que en ambos experimentos la

inhibición de la enzima α -glucosidasa muestra ampliamente un mayor IC₅₀, indicando que poseen una composición química especial.

Entre las plantas con importancia en la medicina tradicional se encuentra la Remijja ⁽⁵⁰⁾, atribuyéndole propiedad antidiurética, antidiabético, absorción de colesterol, corroborando con los estudios etnobotánicos debido a su concentración de sustancias activas de las plantas, esto a su vez también de las condiciones o factores externos como el clima, la edad de la planta, época de recolección, tipo de suelo, etc. Implican en sus propiedades farmacológicas ⁽⁵⁸⁾
(50) (59)

Condiciones similares presenta la especie el extracto de *Guazuma ulmifolia* con IC₅₀ de 13,49±3.65 ug/mL, seguido de los extractos de *Handroanthus obscurus*, *Dracontium lorentense* y *Physalis angulata* que tuvieron baja actividad con un IC₅₀ >1000 respectivamente frente a la Acarbosa sustancia de referencia con IC₅₀ de 858,67±29,73. Los resultados obtenidos evidencian que la especie *Guazuma ulmifolia* tuvo la mayor actividad inhibitoria que la enzima α -glucosidasa ⁽²²⁾, al ser comparado con la especie *Coussapoa asperifolia* “Renaco caspi” de este experimento tuvo similares resultados pudiendo considerárseles especies promisorias en el control de la DM tipo II, especies muy útiles en el control de la hiperglicemia, debido a los compuestos químicos y moléculas presentes en su composición (41) (39) (60) las moléculas del mismo modo que Castro *et al* ⁽¹⁵⁾ menciona a los compuestos químicos metil, fenol como principal molécula, siendo la concentración y la composición de vital importancia en la inhibición de la glucosa.

Por consiguiente, los resultados confirman que las especies utilizadas en este experimento constituyen un gran aporte en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas como la DM tipo II.

CAPÍTULO VI: PROPUESTAS

Continuar los estudios metodológicos integrando otros métodos de evaluación, otras concentraciones, en in vitro y modelos in vivo, para obtener más resultados y así generen mayor utilidad de estas especies vegetales y otras.

Mediante estos estudios en fase pre clínica incentivar la investigación en su etapa clínica debidamente aceptada por un comité de ética.

CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES

- De acuerdo a este análisis es factible concluir que los extractos polares, de las especies *Coussapoa asperifolia*, *Remijia pedunculata* y *Myrciaria dubia*, representan una alternativa para el control de la diabetes tipo II ya que inhiben a la enzima α -glucosidasa.
- La inhibición en las hojas de la especie *Coussapoa asperifolia* “Renaco caspi” presentaron resultados óptimos y de mayor actividad frente a la enzima α -glucosidasa, con un valor de 22.27 ± 25.03 % en una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$, una actividad media en la especie *Myrciaria dubia* “Camu camu” con un valor de 13.49 ± 23.87 en una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$ y una menor actividad en la especie *Remijia pedunculata* “Chullachaqui caspi” con un valor de 3.53 ± 4.91 en una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$.
- La molécula con mayor actividad y abundancia en los tres extractos vegetales son 2,2⁺-metilen bis[6-(1,1-dimetil etil) - 4 - metil - fenol; 1,2-bencendicarboxilato de diisocilo, 1,2-dihidro-2,2,4-trimetil quinolina y las de menor abundancia fueron Escualeno, Lupanina, Palmitato de metilo, 2,5-bis (1,1-dimetil etil) fenol y 3,5-bis(1,1-dimetil etil) fenol.
- El cálculo del IC_{50} muestra los valores necesarios para inhibir el 50% de la enzima α -glucosidasa en condiciones *in vitro*, pudiendo evidenciar una alta actividad en la especie *Coussapoa asperifolia* “Renaco caspi” (50.22 $\mu\text{g/mL}$); del mismo modo se evidencio a las especies de *Remijia pedunculata* “Chullachaqui caspi” (51.16 $\mu\text{g/mL}$) y *Myrciaria dubia* “Camu camu” (51.53 $\mu\text{g/mL}$) que se encuentran dentro de los rangos aceptables en la actividad antihiperlicemiante.

CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES

Seguir trabajando en la investigación de especies vegetales con actividad antihiperglicemiante con el propósito de contribuir al aprovechamiento sostenible en nuestra Amazonía y así lograr un valor agregado a cada especie vegetal.

Agregar un mayor número de réplicas frutos, tallos, raíces, etc. para mejor complementación de los resultados

Que la información brindada sea utilizada en diversos estudios posteriores de este tema, para complementar a futuro y mejorar la calidad de vida de las personas de nuestra región.

CAPITULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARGA-DE-ENFERMEDAD-2018.pdf [Internet]. [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://diresaloreto.gob.pe/asis/CARGA-DE-ENFERMEDAD-2018.pdf>
2. 20191219_091956_2019_IDF_Advocacy_Guide_ES.pdf [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191219_091956_2019_IDF_Advocacy_Guide_ES.pdf
3. Acosta P, Vera GZ, Morinigo M, Maidana GM, Samaniego L. Uso de plantas medicinales y fitoterápicos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Mem Inst Investig En Cienc Salud. 12 de agosto de 2018;16(2):6-11.
4. Back A. Screening of antidiabetic and antioxidant activities of medicinal plants - ScienceDirect [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2095496415601935>
5. Inocente MA, Guija E, Zarzosaa E, Loja B, Ponce JE. Efecto hipoglicemiante de los extractos acuoso y etanólico de Psidium guajava L. (Guayaba) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Horiz Méd Lima. abril de 2015;15(2):41-8.
6. Rodrigo ME, Valdivieso R, Suárez S, Oriondo R, Oré R. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. An Fac Med. enero de 2011;72(1):7-11.
7. Castro A, Felix L, Rojas N. Pamida y metformina como hipoglicemiantes orales y el extracto acuoso de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp) Rob. «Yacón» por hiperglicemia experimental en *Rattus norvegicus* var. albina. Cienc E Investig. 19 de junio de 2006;9(1):41-6.
8. Aranda J, Villacres J, Mego R, Delgado H. SciELO - Salud Pública - Efecto de los extractos de *Geranium ayavacense* W. (Pasuchaca) sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental Efecto de los extractos de *Geranium ayavacense* W. (Pasuchaca) sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2014.v31n2/261-266>
9. Herrera O, Chinchay 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. abril de 2015;76(2):117-22.
10. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. World Health Organization; 2013 [citado 13 de enero de 2022]. Report No.:

11. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 26 de junio de 2010;375(9733):2215-22.
12. L017.pdf [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.iiap.org.pe/Upload/Publicacion/L017.pdf>
13. Becerra J, Andrade A. Effect of *Opuntia streptacantha* Lem. on alpha-glucosidase activity. *J Ethnopharmacol*. 31 de enero de 2012;139(2):493-6.
14. Gomez R. Plantas medicinales en una aldea del estado de Tabasco, México [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-73802012000100007
15. Castro JC, Gutiérrez F, Acuña C, Cerdeira Gutiérrez LA, Tapullima Pacaya A, Cobos Ruiz M, et al. Variación del contenido de vitamina C y antocianinas en *Myrciaria dubia* «camu camu». *Rev Soc Quím Perú*. octubre de 2013;79(4):319-30.
16. Garzón Garzón LP. CONOCIMIENTO TRADICIONAL SOBRE LAS PLANTAS MEDICINALES DE YARUMO (*Cecropia sciadophylla*), CARAMBOLO (*Averrhoa carambola*) Y UÑA DE GATO (*Uncaria tomentosa*) EN EL RESGUARDO INDÍGENA DE MACEDONIA, AMAZONAS. *Luna Azul*. julio de 2016;(43):386-414.
17. Castro CJ, Villa N, Ramírez SA, Mosso C. Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. *Rev Cuba Plantas Med*. marzo de 2014;19(1):101-20.
18. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods*. marzo de 2016;78:13-31.
19. EsSalud. EsSalud Loreto presenta Catálogo de plantas medicinales | EsSalud [Internet]. 2018 [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-loreto-presenta-catalogo-de-plantas-medicinales/>
20. Rincon N, Rincon J, Acosta J. Inhibición de la α -glucosidasa mediante flavonoides de origen natural como vía de control en el desarrollo de diabetes mellit [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ubw1zKJbfZUJ:ht>

[tps://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7380550.pdf](https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7380550.pdf)+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=pe

21. Contreras TA, Aranda-Ventura J, Vallejo JV, Tuesta LN, González-Aspajo G. Efecto antidiabético de los extractos liofilizados de *Guazuma ulmifolia* Lam., *Dracontium lorentense* Krause, *Physalis angulata* L, y *Handroanthus obscurus* (Bureau & Schum) Mattos, mediante la inhibición in vitro de la α -glucosidasa. *Rev Peru Med Integrativa*. 1 de diciembre de 2020;5(1):5-11.
22. Ayarza T. Actividad inhibitoria in vitro de cuatro especies vegetales amazónicas sobre la enzima alfa glucosidasa con potencial uso hipoglicemiante [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:2IEU0ZEUzG4J:https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/7334+&cd=2&hl=es-419&ct=clnk&gl=pe>
23. Libro.pdf [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib0410/Libro.pdf
24. Dans AML, Villarruz MVC, Jimeno CA, Javelosa MAU, Chua J, Bautista R, et al. The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies. *J Clin Epidemiol*. junio de 2007;60(6):554-9.
25. Srianta I, Kusumawati N, Nugerahani I, And N, Xu. In vitro α -glucosidase inhibitory activity of *Monascus*-fermented durian seed. *Int Food Res J*. 1 de enero de 2013;20:533-6.
26. Informe mundial sobre la diabetes de la OMS. Re [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/material/107/informe-mundial-sobre-la-diabetes-de-la-oms--resumen-de-orientacion>
27. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]. World Health Organization; 1999 [citado 13 de enero de 2022]. Report No.: WHO/NCD/NCS/99.2. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
28. OPS/OMS - Diabetes [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15
29. Diagnóstico de la diabetes :: Diabetes Education Online [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://dtc.ucsf.edu/es/tipos-de->

diabetes/diabetes-tipo-1/comprension-de-la-diabetes-tipo-1/datos-basicos/diagnostico-de-la-diabetes/

30. Inhibidores de glucosidasas en alimentos [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/7154>
31. González-Sánchez A, Ortiz-Andrade R. FARMACÉUTICAS REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS. Rev Mex Cienc Farm. 2012;6.
32. In vitro α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity of *Ononis angustissima* extracts. [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20173091320>
33. CONICET_Digital_Nro.a742fd2e-b620-4dd4-bde6-9462884b09b6_A.pdf [Internet]. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/48927/CONICET_Digital_Nro.a742fd2e-b620-4dd4-bde6-9462884b09b6_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
34. Barrett AJ. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). Enzyme Nomenclature. Recommendations 1992. Supplement 4: corrections and additions (1997). Eur J Biochem. 15 de noviembre de 1997;250(1):1-6.
35. Braverman JBS, Berk Z, Hill FA. Introducción a la bioquímica de los alimentos [Internet]. El Manual Moderno; 1980. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=kxXXAAAACAAJ>
36. SIB Swiss Institute of Bioinformatics | Expasy [Internet]. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.expasy.org/>
37. Hoefsloot LH, Hoogeveen-Westerveld M, Reuser AJ, Oostra BA. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. Biochem J. 1 de diciembre de 1990;272(2):493.
38. Chiba S. Molecular Mechanism in α -Glucosidase and Glucoamylase. Biosci Biotechnol Biochem. 1 de enero de 1997;61(8):1233-9.
39. Artanti N, Firmansyah T, Darmawan A. Bioactivities Evaluation of Indonesian Mistletoes (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq.) Leaves Extracts. J Appl Pharm Sci. :4.
40. Bischoff H. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition. Eur J Clin Invest. agosto de 1994;24 Suppl 3:3-10.
41. AN ANALYTICAL REVIEW OF PLANTS FOR ANTI DIABETIC ACTIVITY WITH THEIR PHYTOCONSTITUENT & MECHANISM OF ACTION | INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND

- RESEARCH [Internet]. 2010 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://ijpsr.com/bft-article/an-analytical-review-of-plants-for-anti-diabetic-activity-with-their-phytoconstituent-mechanism-of-action/>
42. Liu L, Deseo M, Morris C, Winter K, Leach D. Investigation of α -glucosidase inhibitory activity of wheat bran and germ. *Food Chem - FOOD CHEM*. 1 de mayo de 2011;126:553-61.
 43. Liu T, Yip YM, Song L, Feng S, Liu Y, Lai F, et al. Inhibiting enzymatic starch digestion by the phenolic compound diboside A: A mechanistic and in silico study. *Scopus [Internet]*. noviembre de 2013 [citado 16 de enero de 2022]; Disponible en: <https://scholarbank.nus.edu.sg/handle/10635/94051>
 44. AVELLANEDA, I. Evaluación de la actividad inhibitoria de la a-glucosidasa in vitro por extractos vegetales. s.l., Colombia: Universidad Tecnológica de Pereira, 2013 - Buscar con Google [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=AVELLANEDA%2C+I.+Evaluaci%C3%B3n+de+la+actividad+inhibitoria+de+la+a-glucosidasa+in+vitro+por+extractos+vegetales.+s.l.+Colombia%3A+Universidad+Tecnol%C3%B3gica+de+Pereira%2C+2013&ei=v1jkYb-FKJuy5OUPvrma0Ak&ved=0ahUKEwj_4MnZ6Lb1AhUbGbkGHb6cBpoQ4dUDCA4&uact=5&oq=AVELLANEDA%2C+I.+Evaluaci%C3%B3n+de+la+actividad+inhibitoria+de+la+a-glucosidasa+in+vitro+por+extractos+vegetales.+s.l.+Colombia%3A+Universidad+Tecnol%C3%B3gica+de+Pereira%2C+2013&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2I6EANKBAhBGABKBAhGGABQAFjNCWCdDWgAcAJ4AlABAlgBAJIBAJgB AKABAcABAQ&sclient=gws-wiz
 45. Laube H. Acarbose: An Update of Its Therapeutic Use in Diabetes Treatment. *Clin Drug Investig*. 1 de marzo de 2002;22:141-56.
 46. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/diabetes-mellitus-a-fundamental-and-clinical-text-3260>
 47. Arellano-Acuña E, Rojas-Zavaleta I, Paucar-Menacho LM. Camu-camu (*Myrciaria dubia*): Fruta tropical de excelentes propiedades funcionales que ayudan a mejorar la calidad de vida. *Sci Agropecu*. octubre de 2016;7(4):433-43.
 48. *Guia_Ilustrada_canon_de_rio_Porce_Antioquia_Flora.pdf* [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.epm.com.co/site/Portals/Descargas/2015/rio_porce/Guia_Ilustrada_canon_de_rio_Porce_Antioquia_Flora.pdf

49. MendozaRubiaceaeColombia.pdf [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.bionica.info/biblioteca/MendozaRubiaceaeColombia.pdf>
50. Publicacion_1586.pdf [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: http://www.iiap.org.pe/Archivos/Publicaciones/Publicacion_1586.pdf
51. Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular [Internet]. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=30845>
52. Conozcámosla mejor [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/82/conozcamola-mejor>
53. Finney D. Probit Analysis. 2nd ed. By D. J. Finney. Cambridge University Press, New York, 1952. 22.5 × 14 cm. xiv + 318 pp. J Am Pharm Assoc. 1952;41(11):627-627.
54. In vitro potential of *Ascophyllum nodosum* phenolic antioxidant-mediated alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibition - PubMed [Internet]. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20492300/>
55. Szymański P, Markowicz M, Mikiciuk-Olasik E. Adaptation of high-throughput screening in drug discovery-toxicological screening tests. Int J Mol Sci. 2012;13(1):427-52.
56. Vasquez D. ACTIVIDAD INHIBITORIA IN VITRO DE 8 EXTRACTOS DE ESPECIES VEGETALES AMAZONICAS SOBRE LA -GLUCOSIDASA. LORETO- IQUITOS, 2016 [Tesis para optar el Titulo de Biologo]. [Iquitos]: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana-UNAP; 2018.
57. Espinosa A. Actividad antioxidante y antihiper glucemiante de la especie medicinal *Oreocallis grandiflora* (Lam.) R. Br., al sur del Ecuador [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85625709007>
58. Arce Núñez WJ. Aislamiento e identificación estructural de los alcaloides de la corteza de la especie vegetal *Aspidosperma camporum* Müll Arg (Quilobordon) utilizado como antimalárico. 2014 [citado 17 de enero de 2022]; Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3024268>
59. Velasquez S, Posada V. ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA IN VITRO DE LOS EXTRACTOS Y FRACCIONES OBTENIDAS DE LA CORTEZA INTERNA DE *Tabebuia chrysantha* (JACQ.) G.NICHOLSON. [Internet].

[citado 17 de enero de 2022]. Disponible en:
<http://recursosbiblioteca.utp.edu.co/tesis/textoyanexos/615321V434.pdf>

60. Elya B, Basah K, Mun'im A, Yulastuti W, Bangun A, Septiana EK. Screening of α -glucosidase inhibitory activity from some plants of Apocynaceae, Clusiaceae, Euphorbiaceae, and Rubiaceae. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:281078.

ANEXOS

1. Matriz De Consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	INDICADORES	INDICES
¿Cuál es el efecto de la actividad inhibidora <i>in vitro</i> sobre α -glucosidasa de tres extractos de plantas de uso medicinal?	<p>Objetivo general:</p> <p>Evaluar el efecto inhibidor <i>in vitro</i> sobre α-glucosidasa de tres extractos de plantas de uso medicinal</p> <p>Específicos:</p> <p>Determinar las moléculas causantes de la actividad inhibitoria de las tres especies vegetales en estudio.</p> <p>Determinar el porcentaje de inhibición de los extractos en <i>in vitro</i> sobre α-glucosidasa</p>	<p>H₀: Los extractos de las plantas de uso medicinal tendrán efecto positivo en la inhibición <i>in vitro</i> de α-glucosidasa</p> <p>H_i: Los extractos de las plantas de uso medicinal no tendrán efecto en la inhibición <i>in vitro</i> de α-glucosidasa</p>	<p>Variable Independiente:</p> <p>Extractos de <i>Myrciaria dubia</i>, <i>Remijia pedunculata</i> y <i>Coussapoa asperifolia</i>.</p> <p>Variable Dependiente:</p> <p>Actividad inhibitoria sobre la enzima α-glucosidasa.</p>	<p>Efecto inhibitorio de los extractos <i>Myrciaria dubia</i>, <i>Remijia pedunculata</i> y <i>Coussapoa asperifolia</i></p> <p>Porcentaje de inhibición de los extractos en <i>in vitro</i></p>	<p>$\mu\text{g/ml}$.</p> <p>%</p> <p>$\mu\text{g/ml}$</p>

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA PERSONAL

Fecha:

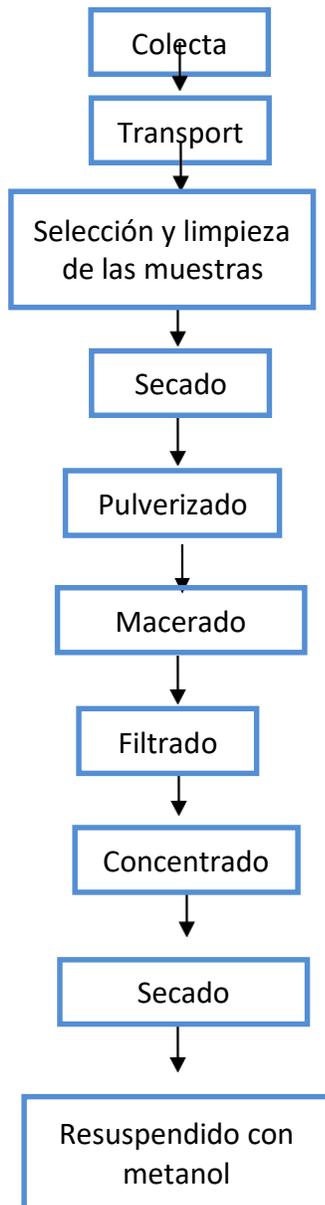
Especie	Nombre común	Porcentaje de Inhibición (%)					
		50µg/ MI	100µg/ mL	250µg/ mL	500µg/ mL	1000µg/ mL	IC,5 0
<i>Myrciaria dubia</i> (Kunth) McVaugh	camu-camu (pulpa)						
<i>Remijia pedunculata</i> (H. Karst.) Flueck	chullacha qui-caspi (corteza)						
<i>Coussapoa asperifolia</i> Trécul	renaco-caspi (hoja)						

Especie:		
Codigo:		
Nº	Molécula	Probabi .%

3. Especies vegetales, código de rotulación y codificación, para ensayo de actividad antihiper glucemiante de las fracciones de los extractos de las muestras.

Especie Vegetal	Parte usada	Fracciones	Código
<i>Myrciaria dubia</i>	Pulpa liofilizada	F1	EAH01
		F2	EAH02
		F3,F4	EAH03
		F5	EAH04
		F6,F7,F8,F9,F10,F11	EAH05
<i>Cousapoa asperifolia</i>	Hojas	F1	EAH06
		F2	EAH07
		F3,F4,F5	EAH08
		F6,F7	EAH09
		F8,F9,F10,F11,F12,F13	EAH10
		F14,F15	EAH11
		F16	EAH12
		F17,F18,F19,F20	EAH13
<i>Remijia pedunculata</i>	Corteza	F1	EAH14
		F2	EAH15
		F3	EAH16
		F4,F5,F6,F7,F8,F9	EAH17
		F10,F11,F12	EAH18
		F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19 F20, F21, F22, F23, F24, F25, F26 F27, F28	EAH19
		F29, F30, F31, F32, F33, F34, F35F36,F37	EAH20

4. Proceso para la elaboración del extracto metanólico.



5. Material biológico

a) *Myrciaria dubia*



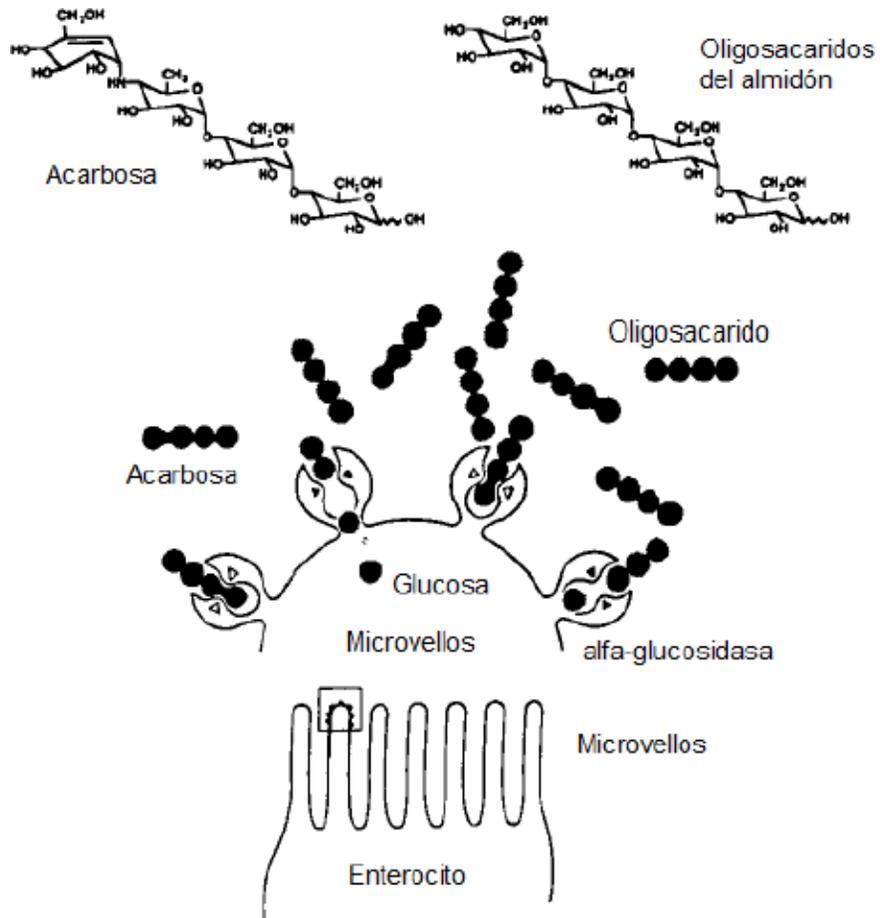
b) *Coussapoa asperifolia*



c) *Remijia pedunculata*



6. Diagrama esquemático de la hidrólisis enzimática de los oligosacáridos y la inhibición competitiva de la acarbosa.



7. GLOSARIO

1. **Antiinflamatorio:** Que combate la inflamación de los tejidos orgánicos.
2. **Hipoglucemiante:** Antidiabético o antigluceante: que reduce la cantidad de glucosa (azúcar) en la sangre y orina de los diabéticos.
3. **El Aloxano.** Es un compuesto químico, estructuralmente similar a la urea y posee acción necrosante específica y selectiva sobre las células β de los islotes de Langerhans.
4. **La Diabetes:** existen 2 tipos de diabetes, la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Estos dos tipos de diabetes se diferencian en las causas que las provocan, los síntomas, las características, el tratamiento, y la edad de las personas a las que afecta.
5. **Los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA)** es un indicador compuesto, que utiliza indicadores epidemiológicos, como mortalidad y morbilidad, combinando el número de **años de vida perdidos por muerte prematura** (componente de mortalidad) y los **años de vida vividos con discapacidad** (componente calidad de vida).
6. Los antioxidantes son sustancias naturales o fabricadas por el hombre que pueden prevenir o retrasar algunos tipos de daños a las células. Los antioxidantes se encuentran en muchos alimentos, incluyendo frutas y verduras. También se encuentran disponibles como suplementos dietéticos.
7. **Las hierbas medicinales** (o remedios herbales) son plantas usadas como medicamento. Las personas las usan para ayudar a prevenir o curar una enfermedad. Las usan para aliviar síntomas, incrementar la energía, relajarse o perder peso. Las hierbas no son reguladas ni probadas como los medicamentos.
8. **Los carotenoides**, en general, son buenos antioxidantes, ya que son capaces de inactivar especies reactivas de oxígeno que se producen en las células, protegiéndolas de estas moléculas dañinas.
9. **Los flavonoides** son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, son un tipo de compuestos **fenólicos** naturales que se distribuyen en las plantas y estos compuestos son agentes potenciales antidiabéticos debido a que ejercen múltiples acciones como hipoglucemiante (acción insulinomimético) y antihiper glucémico (secretagogo de insulina).
10. **Los terpenos** son, por ejemplo, responsables de procesos altamente especializados que permiten que las plantas tengan una protección ante los elementos que le rodean. Entre sus funciones destacan la coloración, actúa como repelente y la aromatización que facilita la polinización de las plantas
11. **Un alcaloide** es un compuesto orgánico de tipo nitrogenado que producen ciertas plantas. Dichos compuestos generan efectos fisiológicos de distintas clases, que constituyen la base de drogas como la cocaína y la morfina. Los alcaloides son metabolitos secundarios de vegetales que se sintetizan mediante aminoácidos.

12. **Los glucósidos** son moléculas compuestas por un glúcido (generalmente monosacáridos) y un compuesto no glucídico. Los glucósidos desempeñan numerosos papeles importantes en los organismos vivos. Muchas plantas almacenan los productos químicos importantes en forma de glucósidos inactivos; si estos productos químicos son necesarios, se hidrolizan en presencia de agua y una enzima, generando azúcares importantes en el metabolismo de la planta. Muchos glucósidos de origen vegetal se utilizan como medicamentos
13. **Los metabolitos secundarios** son compuestos orgánicos producidos por bacterias, hongos o plantas los cuales no están directamente involucrados en el crecimiento, desarrollo o reproducción normal del organismo. A diferencia de los metabolitos primarios, la ausencia de metabolitos secundarios no produce la muerte inmediata, sino más bien un deterioro de la habilidad de supervivencia a largo plazo, la fecundidad o la estética del organismo, e incluso en ocasiones ningún cambio significativo en absoluto. Los humanos usan ciertos metabolitos secundarios como medicamentos, saborizantes, pigmentos y drogas recreativas.
14. **Liofilizado**: Método usado para deshidratar sustancias, como alimentos, para hacerlos durar más. La sustancia se congela y luego se seca al vacío.
15. **Fisalinas** son esteroideos constituyentes de plantas *Physalis* que poseen un esqueleto de anillo inusual 13,14-seco-16,24-ciclo-esteroideo. Desde el aislamiento y la determinación de la estructura de Fisalina A y Fisalina B en 1969, más de una docena de fisalinas fueron aisladas de especies de *Physalis*, *Physalis alkekengi*, *Physalis angulata* y *Physalis lancifolia*. Estos compuestos tienen efectos antimicrobianos y antiparasitarios.
16. **Higrina** es un alcaloide derivado del pirrol, que se encuentra principalmente en las hojas de coca (0.2%). Fue aislada por primera vez por Carl Liebermann en 1889 junto con un compuesto relacionado, la cuscohigrina, como alcaloide que acompaña a la cocaína en la coca. La higrina se extrae como un aceite denso de color amarillo, de olor y sabor acre.
17. **Tropeína** - f. compuesto derivado de la tropina. Como por ejemplo ciertos alcaloides (atropina, homatropina) contenidos en las plantas solanáceas.
18. **La bencilisoquinolina** es un compuesto químico que constituye la columna vertebral estructural de muchos alcaloides de amplia variedad de estructuras, incluyendo la papaverina, la noscapina, la codeína, la morfina, la apomorfina, la berberina, la protopina, la tubocurarina y la sanguinarina.
19. **Las antocianinas** son pigmentos hidrosolubles que se hallan en las vacuolas de las células vegetales y que otorgan el color rojo, púrpura o azul a las hojas, flores y frutos. **Son flavonoides y son glucósidos de las antocianidinas** a la que se le une un azúcar por medio de un enlace glucosídico. Sus funciones en las plantas son desde la de protección de la radiación ultravioleta, la de **atracción de insectos polinizadores**, hasta impedir la congelación de las frutas, como las uvas.
20. **La acarbosa** se usa para tratar la diabetes tipo 2. La acarbosa funciona al desacelerar la acción de ciertos productos químicos que descomponen los alimentos para liberar

glucosa (azúcar) a la sangre. La desaceleración de la digestión alimenticia ayuda a que el nivel de glucemia en la sangre no suba muy alto después de las comidas.

21. La **estreptozocina**, es un medicamento obtenido del hongo *Streptomyces achromogenes*. Es un antibiótico que tiene propiedades antitumorales, posee una acción citotóxica sobre las células beta del páncreas. Se utiliza en medicina para el tratamiento de determinados tumores del páncreas, como el somatostatinaoma causado por proliferación de células delta. También se emplea experimentalmente para **provocar artificialmente diabetes mellitus en animales de laboratorio**.
22. La **concentración inhibidora** semimáxima (IC 50) es una medida de la potencia de una sustancia en la inhibición de una función biológica o bioquímica específica. IC 50 es una medida cuantitativa que indica la cantidad de un determinado inhibidora sustancia (por ejemplo, drogas) que se necesita para inhibir, in vitro, un proceso biológico dado o componente biológico en un 50%. El componente biológico podría ser una enzima, una célula, un receptor celular o un microorganismo. IC 50 valores se expresan típicamente como concentración molar.
23. **Cromatografía** es el método físico de separación en el cual los componentes que se van a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (fase estacionaria) mientras la otra (la fase móvil) se mueve en una dirección definida. Eluyente es la fase móvil que atraviesa la columna.
24. La **glucemia postprandial** (GP) es el nivel de glucosa en sangre tras las comidas. Es decir, es la detección de niveles de azúcar en la sangre después de haber ingerido comida. Antes de entrar a conocer los valores habituales, es importante saber cómo funciona la regulación de los niveles de glucosa en nuestro organismo.
25. La **etnobotánica** es una ciencia interdisciplinaria entre las ciencias naturales y las sociales, su estudio radica principalmente en cómo los seres humanos usan los recursos vegetales que les rodean para satisfacer sus necesidades materiales y espirituales y una de esas necesidades es el uso de las plantas medicinales
26. Los **alcaloides** son psicoactivos: por lo tanto, contribuyen a atenuar el dolor y al tratamiento de trastornos mentales. Más allá del uso medicinal, los alcaloides también se emplean con fines no terapéuticos, poniendo en riesgo la salud.
27. Los **taninos** son moléculas útiles para la salud humana, sobre todo por sus propiedades antioxidantes, su capacidad de proteger los tejidos de la acción de los radicales libres debidos a procesos de envejecimiento celular.