

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Nutrición Humana



Una Institución Adventista

Efectividad del consumo de la hoja de guayaba sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2

Por:

Díaz Correa Betty Esther

Chinchay Quito Marco Antonio

Asesor:

Dr. Salomón Huancahuire Vega

Lima, febrero de 2019

ANEXO 07 DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA DEL INFORME DE TESIS

Dr. Salomón Huancahuire Vega, Director de la Dirección General de Investigación de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que el presente informe de investigación titulado: "Efectividad del consumo de la hoja de guayaba sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2" constituye la memoria que presenta la Bachiller Betty Esther Díaz Correa y el Bachiller Marco Antonio Chinchay Quito para aspirar al título de Profesional de Nutrición Humana ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente constancia en Lima, al 4 de marzo del año 2019



Dr. Salomón Huancahuire Vega

Efectividad del consumo de la hoja de guayaba sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2

TESIS

Presentada para optar el título profesional de Licenciada en Nutrición Humana

JURADO CALIFICADOR



Lic. Jacksaint Saintila
Presidente



Lic. Daniel Bryan Navarro Azabache
Secretario



Lic. Dariela Edith Armas Aranda
Vocal



Dr. Salomón Huanchuire Vega
Asesor

Ñaña, 28 de febrero de 2019

Dedicatoria

A mis Padres, Walter Díaz y Jamert Correa, por su amor, trabajo, perseverancia y sacrificio en todos estos años, es un privilegio tener a los mejores Padres que Dios me pudo dar, a mis hermanos Edith, Rosita y Walter David, por su apoyo incondicional y por cada consejo que me brindaron en el transcurso de estos años. A mi familia y amigos que me apoyaron que el trabajo se realice con éxito, aquellos que con un consejo nos daban ánimos de seguir adelante.

Con aprecio,

Betty Esther Díaz Correa

A mi Madre Norma Quito, mis hermanos Luis y Walter, en general a toda mi familia por su apoyo durante estos 5 años de etapa universitaria para seguir adelante por la carrera Nutrición Humana que me apasiona tanto, esta tesis se la dedico a ellos por estar siempre conmigo.

Marco Antonio Chinchay Quito

Agradecimientos

En primer lugar, agradecemos a nuestro Padre Celestial por bendecirnos y guiarnos a lo largo de nuestra existencia, por la fortaleza que día a día nos da para seguir adelante en busca de nuestros sueños.

Gracias también a nuestros Padres: Walter Díaz, Jamert Correa, Norma Quito por ser los principales motores de nuestras vidas y por la confianza que nos dieron, gracias por cada consejo, cada valor y principio que desde pequeños nos enseñaron a perseverar e ir en busca de un sueño ya hecho realidad.

A la Universidad Peruana Unión, por darnos la oportunidad de estudiar y ser Profesional de calidad. A nuestro asesor Dr. Salomón Huancahuire Vega, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su paciencia, motivación, enseñanza, experiencia y conocimientos aportó de gran manera para que este trabajo pueda culminar con gran éxito.

Tabla de contenido

Agradecimientos	5
Tabla de contenido	6
Resumen	11
Astract.....	12
Capítulo I	13
El problema	13
1. Planteamiento del problema	13
2. Formulación del problema	15
3. Objetivos.....	15
3.1 Objetivo general.....	15
3.2 Objetivo específico	15
4. Justificación de la investigación	15
Capítulo II	16
Marco teórico	16
1. Antecedentes	16
2. Marco bíblico filosófico.....	18
3. Diabetes Mellitus	18
3.1 Epidemiología	18

3.2 Tipos de diabetes	20
3.3 Diabetes tipo 1	21
3.4. Diabetes tipo 2.....	22
3.5 Diabetes mellitus gestacional	24
3.6 Diabetes monogénica	24
4. Guayaba	24
4.1 Origen	25
4.2 Identificación	25
4.3 Análisis físico - químico de hojas de guayaba.....	25
4.4 Tratamiento Terapéutico de la diabetes tipo 2	26
5. Hipótesis de la investigación	28
5.1 Hipótesis general	28
6. Operacionalización de las variables	29
Capítulo III	31
Materiales y métodos	31
1. Diseño y tipo de investigación.....	31
2. Delimitación geográfica y temporal.....	31
3. Muestra experimental.....	31
3.1 Criterios de inclusión e exclusión.....	31

4.	Inducción de diabetes tipo 2.....	32
5.	Procesamiento de la hoja de guayaba en polvo.....	32
6.	Fichas de recolección de datos.....	32
7.	Proceso de recolección de datos.....	33
8.	Procesamiento y análisis de datos:	33
9.	Consideraciones éticas.....	34
	Capítulo IV.....	35
	Resultados y discusión	35
1.	Resultados	35
2.	Discusión.....	38
	Capítulo V.....	40
	Conclusiones y recomendaciones	40
1.	Conclusiones.....	40
2.	Recomendaciones.....	40
	Referencias Bibliográficas	41
	ANEXOS.....	45

Índice de tablas

Tabla 1 Porcentaje del contenido físico-químico de la hoja de guayaba (<i>Psidium guajava</i> L.) (Anexo 4).....	25
Tabla 2 Cuadro de operacionalización de variables.	29
Tabla 3 Valoración en el tiempo del peso corporal (g) según grupos de tratamiento ...	35
Tabla 4 Peso corporal final (g) y cambio del peso corporal durante el periodo de tratamiento.....	36
Tabla 5 Valoración de los niveles de glucosa en sangre (mg/dl) en los distintos grupos de experimentación.....	36

Tabla de Ilustraciones

Ilustración 1 Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años). Fuente: Federación Internacional de Diabetes (21).	19
Ilustración 2 Clasificación de la diabetes mellitus con base a tipos y etapas. Fuente: Sociedad Peruana de Endocrinología (26).....	20
Ilustración 3 Fármacos utilizados en Diabetes Mellitus tipo 2. Fuente: Manual de automonitoreo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (38).....	27
Ilustración 4 Proceso de recolección de datos.....	33

Resumen

Este trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la hoja de guayaba en polvo sobre los niveles de glucemia en ratas (Sprague - Dawley) inducidas a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con el fármaco estreptozotocina (STZ). Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo, de diseño experimental, explicativo y de corte longitudinal. La muestra estuvo conformada por 40 ratas machos de la cepa Sprague -Dawley de 5 semanas, distribuidos en 3 grupos de tratamiento: grupo control no diabético, grupo experimental 2 y grupo experimental 3 respectivamente. Para el proceso de inducción de diabetes tipo 2, las ratas recibieron por dos semanas fructuosa al 10%, seguidamente se les administró el fármaco estreptozotocina(STZ) por vía intraperitoneal (50mg/kg). Los grupos experimentales fueron alimentados por una sonda orogástrica, con una dosis de 500mg/Kg y 1000mg/Kg de hoja de guayaba en polvo, para los grupos experimentales que comprende el grupo 2 y el grupo 3, respectivamente, por un periodo de 3 semanas. Al finalizar el tratamiento, los grupos experimentales mostraron una disminución significativa de glicemia y un descenso de peso corporal. Este estudio concluye que la dosis de 1000mg/Kg de la hoja de guayaba en polvo, presenta mayor disminución de glicemia, luego de su consumo.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo II, hoja de guayaba, Glucosa.

Astract

The objective of this research was to evaluate the effectiveness of powdered leaf of guava on blood glucose levels in rats (Sprague - Dawley) induced to type 2 diabetes mellitus (DM2) with the drug streptozocin (STZ). This research has a quantitative approach, experimental design, explanatory and longitudinal cut. The sample consisted of 40 male rats of the Sprague-Dawley strain of 5 weeks, distributed in 3 groups of treatment: non-diabetic control group, experimental group 2 and experimental group 3 respectively. For the induction process of the type 2 diabetes, the rats received fructose at 10% for two weeks, then the drug streptozocin (STZ) was intraperitoneal administered (50 mg / kg). The experimental groups 2 and 3 were fed by an orogastric tube, with a dosage of 500mg / Kg and 1000mg / Kg of powdered leaf of guava respectively, for a period of 3 weeks. At the end of the treatment, the experimental groups showed a significant reduction in glycaemia and a lowering in body weight. This study shows that the dosage of 1000mg / Kg of powdered leaf of guava, presents a greater decrease of glycaemia, after its consumption.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, leaf of guava, Glucose.

Capítulo I

El problema

1. Planteamiento del problema

La diabetes mellitus (DM) es un problema a nivel mundial; dicha enfermedad, presenta 2 causas principales, una de ellas es la deficiencia de secreción de insulina o resistencia a las células beta del cuerpo, también se caracteriza principalmente por una concentración anormal elevada de glucosa en sangre. Muy a menudo, hoy en día, ocurren alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado del defecto de secreción de insulina, acción de insulina o ambas (1).

Hoy en día, las estadísticas mencionan que existen cerca de 382 millones de personas que comprenden entre los 40 años y 59 años que viven con diabetes mellitus, por otro lado, más de 316 millones de personas padecen de tolerancia anormal a la glucosa y la probabilidad de contraer dicha enfermedad, es mayor. Se proyecta que para el 2035 la cifra alcance a 471 millones de personas. La diabetes mellitus día a día aumenta cada vez a nivel mundial, el 80% radican en países con medianos y bajos recursos económicamente y los países luchan cada vez más para no verse desbordados (2).

Un aspecto relevante del control de todo padecimiento crónico degenerativo como la diabetes mellitus (DM) es que el paciente modifique los estilos de vida aprendidos, por lo que está informado conocer la enfermedad, así como controlarla, transitan necesariamente por la educación participativa en salud. Es evidente que el proceso educativo, aunado a un régimen nutricional, tiene un impacto positivo en el control metabólico, sobre todo cuando este involucra al paciente y su familia (3).

En Perú, de acuerdo a un estudio de alcance nacional realizado por el Instituto Nacional de Salud, la prevalencia de diabetes mellitus en personas que sobrepasan los 20 años de edad para el año 2005, fue de 2,8%; asimismo, los estudios de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles (FRENT) realizados por la Dirección General de Epidemiología encontraron una prevalencia de DM de 2,8 a 3,9% en ciudades de la costa y sierra (Lima, Callao, Villa el Salvador, Trujillo, Huancayo). La reducción de la mortalidad

infantil y el aumento de la esperanza de vida de la población del Perú muestra como consecuencia de haber superado la transición epidemiológica(4).

La Organización Mundial de Salud relaciona a la diabetes tipos 2 (DM2) con el crecimiento y envejecimiento de la población, el incremento de la obesidad, malos hábitos alimenticios y estilos de vida sedentaria. Todo ello, implica un problema enorme en cuanto a la salud pública (5).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se considera como una enfermedad crónica degenerativa que presenta una tasa de mortalidad elevada, afectando la calidad de vida de la población a nivel mundial. Esta enfermedad se encuentra dentro del grupo de dolencias que pueden llegar a causar invalidez por las múltiples complicaciones que presenta en el organismo y por la elevada morbi-mortalidad durante los últimos años. Estas complicaciones pueden darse muy aparte del estatus social, cultural y económico en los diferentes países(6).

La diabetes mellitus tipo 2(DM2) es una enfermedad caracterizada por el incremento de glucosa en la sangre, debido a que se presenta niveles bajos de insulina o que el organismo hace incapaz de usar su propia insulina (resistencia), si no hay control en los niveles elevados de glucosa, esta puede ocasionar complicaciones agudas y crónicas, como: macro y microvasculares, nefropatía, retinopatía y nefropatía diabética; lo que podría desencadenar considerables consecuencias socioeconómicas tanto en las personas que tienen la diabetes mellitus tipo 2, así como para el sistema de salud y la economía familiar, debido a la demanda de servicios médicos, internamientos largos, ausencia de trabajo, discapacidad y mortalidad(7)(8)(9).

Llevar a cabo un estilo de vida saludable es de mucha importancia, lo que significa practicarla; es decir, tener una buena alimentación de tipo mediterránea, frecuencia de actividad física, por lo menos de 2 horas y media a la semana; de ese modo tener un control sobre los niveles de glicemia. Tener estas pautas son relevantes para las personas con riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2(DM2) y los pacientes que son diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1(DM1) y diabetes mellitus tipo 2(DM2). Que de acuerdo al protocolo requieren el apoyo de medicamentos para obtener mejoras en el caso que se haya presentado algunas complicaciones que pueden llevar al aumento de la glicemia (> 200 mg/dl) o la disminución de la glicemia (< 70 mg/dl)(10)(11).

2. Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad de la hoja de guayaba sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2 de laboratorio?

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Evaluar la efectividad de la hoja de guayaba reduciendo los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2 de laboratorio.

3.2 Objetivo específico

Determinar el efecto del consumo de hojas de guayaba sobre el peso de ratas diabéticas tipo 2 de la cepa *Sprague Dawley* inducidas con estreptozotocina.

Determinar el efecto hipoglucemiante de la hoja de guayaba en polvo en ratas diabéticas tipo 2 de la cepa *Sprague Dawley* inducidas con estreptozotocina.

Comparar el efecto hipoglucemiante de diferentes dosis de hoja de guayaba en polvo en ratas diabéticas tipo 2 de la cepa *Sprague Dawley* inducidas con estreptozotocina.

4. Justificación de la investigación

Relevancia metodológica: La metodología empleada sirve como antecedente para estudios similares, lo cual permitirá a que otros investigadores aborden el problema con un diseño experimental.

Relevancia teórica: Este estudio determina la posible efectividad del consumo de hojas de guayaba (en polvo) sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2 de laboratorio de la población de estudio.

Relevancia práctica-social: Beneficia a la población que tiene diabetes mellitus tipo 2 a reducir sus niveles de glucosa en sangre, para poder prevenir complicaciones de dicha enfermedad. Cabe destacar que la guayaba es accesible a la población desde el punto de vista económico. También ayudará al profesional de nutrición para un mejor manejo en las prescripciones dietéticas y consejería nutricionales para el paciente con DM 2.

Capítulo II

Marco teórico

1. Antecedentes

Gonzales et al. (12), en el 2015, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la capacidad antihiper glucémica y antiteratogénica del resveratrol en ratas que fueron inducidas a diabetes mellitus por estreptozotocina. Fue un estudio experimental de tres grupos de 5 ratas Wistar preñadas; dos grupos fueron tratados el cuarto día de gestación con una dosis de estreptozotocina de 50 mg/kg, disuelta en tampón de citratos, pero a uno de estos grupos se les administró resveratrol, a una dosis de 100 mg/kg durante los 8 a 12 días de gestación. Los fetos se obtuvieron el día 19 de gestación, por lo cual se realizó un análisis morfológico, en el hígado fetal se determinó la actividad de las enzimas depuradoras de especies reactivas catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, el tercer grupo fue considerado control, todos los grupos recibieron los días 8 a 12, agua potable mediante canulación. El resultado demostró que la administración de resveratrol revierte los parámetros de hiperglicemia (380mg/dL) a valores similares del grupo control (100mg/dL); por otro lado, al grupo tratado con resveratrol (220mg/dL) se observó que las actividades de la catalasa y del glutatión peroxidasa se encontraban aumentadas; en el grupo control y en el grupo tratado con resveratrol no presentaron malformaciones, sin embargo, en las ratas con diabetes inducida, se encontró una elevada frecuencia de malformaciones. Demostrando que el resveratrol tiene propiedades antiteratogénicas, cuando hay presencia de hiperglicemia materna, esta disminuye el estrés oxidativo.

Rodrigo et al. (13), en el 2011, realizaron un estudio para determinar el efecto hipoglucemiante y antioxidante de la harina de maca del ecotipo amarillo, en ratas con diabetes tipo 2 inducida por estreptozotocina. Para la metodología, se administró harina de maca amarilla en ratas distribuidas en 4 grupos: grupo I (solo dieta); II harina de maca 4g/día; III harina de maca 6g/día; y IV, dieta + glibenclamida 10mg/kg de peso. El experimento duró 46 días. Se estuvo evaluando diariamente la glicemia y el peso. Al final del experimento se determinó, en sangre, los niveles de insulina, parámetros de daño oxidativo (vitamina C) y se midió la peroxidación lipídica, como indicador del proceso oxidativo. Los resultados mostraron que la harina de maca amarilla redujo la glicemia en

un 50% en ratas diabéticas. Demostrando que la administración de harina de maca amarilla en animales diabéticos mejora el metabolismo de la glucosa, regulando la glicemia y elevando los niveles de insulina; también incrementa las defensas de los antioxidantes y protege el daño oxidativo que se presenta en la diabetes mellitus.

Jayachandran et al.(14), en el 2018, realizó un estudio para analizar la hoja de guayaba como un hipoglicemiante. Se utilizó una dosis de estreptozotocina (STZ) (40mg/kg), como también glibenclamida (600ug/kg) para inducir diabetes en animales. En la metodología, se le administró dosis de 100mg/kg, 200mg/kg y 400mg/kg de extracto de hoja de guayaba, se trabajó con un total de 42 ratas (30 diabéticas y 12 control). El experimento tuvo una duración de 45 días, los resultados mostraron que el extracto de la hoja de guayaba tiene una gran capacidad de reducir la glucosa en plasma y el estrés oxidativo y conjuntamente alivia la carga de la inflamación en ratas diabéticas inducidas con STZ evocado como la confirmación por la glucosa reducida y restaura los niveles de antioxidantes, además de la reducción de expresión de las proteínas inflamatorias.

Inocente et al. (15), en el 2015, realizaron un estudio que tuvo objetivo principal evaluar la actividad antidiabética de los extractos acuoso y etanólico que fueron obtenidos a partir de las hojas de *Psidium guajava* L. en ratas diabéticas inducidas por aloxano. El extracto acuoso fue administrado en una sola dosis de 250 mg/kg; pero el extracto etanólico fue administrado en dosis única de 250mg/Kg y 500 mg/kg. La glucosa en sangre se determinó a las dos, cuatro y veinticuatro horas, después que se le administrará el aloxano. Como resultados, se obtuvo que la administración de los extractos acuoso y etanólico de *Psidium guajava* L. disminuye la concentración de glucosa en sangre. El extracto acuoso con una concentración de 250mg/kg se encontró que era más potente que los extractos etanólicos, pero el efecto del extracto etanólico solo se observó en la concentración de 500mg/kg con una ligera disminución de la glucosa en sangre. Este estudio indica que el extracto acuoso de *Psidium guajava* L. tiene actividad antidiabética significativa en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Khan et al. (16), en el 2013, realizaron un estudio para evaluar el efecto antidiabético del extracto etanólico de las hojas de *Psidium guajava* y su efecto protector sobre el metabolismo de la glucosa. El estudio se realizó con 24 ratas de la cepa Wistar, estas fueron divididas en 4 grupos conformado por 6 ratas: I: control de ratas ensayadas con tampón citrato solo, II: ratas diabéticas, III: ratas diabéticas tratadas con *Psidium guajava* extracto de hoja (300 mg/kg), IV: ratas diabéticas recibieron una sola dosis de gliclazida

(5mg/kg); tuvo una duración de 30 días. Se indujo diabetes en ratas, mediante una inyección peritoneal de 50mg/Kg de STZ. Los resultados arrojaron que el tratamiento con extracto de *Psidium guajava* mostró un efecto significativo de reducción de los niveles de glucosa en sangre (105 mg/dL) y HbA1c.

2. Marco bíblico filosófico

El corazón alegre constituye buen remedio, más el espíritu triste seca los huesos.
Proverbios 17:22.

“Sobre los enfermos pondrán sus manos, y sanarán”. Este mundo está lleno de muchas enfermedades, pero Jesús vino para sanar a aquellos que padecen de dolores, anunciar la liberación de los cautivos de Satanás. Impartió tiempo de su ministerio a los enfermos, a los afligidos, a los poseídos de los demonios. Pero muchos de los que le pedían ayuda habían contraído la enfermedad sobre sí mismos; sin embargo, Él no se negaba a curarlos. Y cuando el poder de Jesús entraba en esas pobres almas, se convencían del pecado, y muchos eran sanados de su enfermedad espiritual y enfermedad física. (Consejos para los maestros Pág. 452)(17).

3. Diabetes Mellitus

El término diabetes mellitus se caracteriza por un déficit absoluto o relativo de insulina, resultante de defectos en la secreción y/o la acción de la hormona, bioquímicamente se manifiesta con la Hiperglucemia, anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono y la alteración del metabolismo de las proteínas y lípidos (18)(19).

La Asociación Americana de Diabetes, define a la diabetes mellitus como un proceso crónico que afecta a millones de personas, presenta síntomas como sed, algunas personas pueden perder peso, poliuria, polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia puede llegar a provocar cambios patológicos y funcionales antes que sea diagnosticado (20).

3.1 Epidemiología

De los 382 millones de personas con diabetes, la mayoría está entre los 40 años y 59 años y el 80% de ellas vive en países económicamente con ingresos medios y bajos. Existen cuatro tipos de diabetes, pero la que más aumenta es la diabetes tipo 2 y para el año 2035 se aumentaría el doble. Se estima que otros 21 millones de casos con Hiperglucemia en el embarazo contribuirán a la carga mundial de la diabetes. En el 2013,

el 17% de las madres nacidos en ese año, tenían algún tipo de alto nivel de glucemia durante su embarazo, durante este año la diabetes mellitus provocó los 5,1 millones de muertes y se estima que en gastos de salud se gastó aproximadamente 548.000 millones de dólares (11% del gasto total en todo el mundo), por otro lado, en este mismo año, más de 21 millones de niños nacidos fueron afectados en el mundo durante el período de gestación por la diabetes mellitus. Tanto en términos humanos como financieros, la carga de la diabetes es enorme (2).

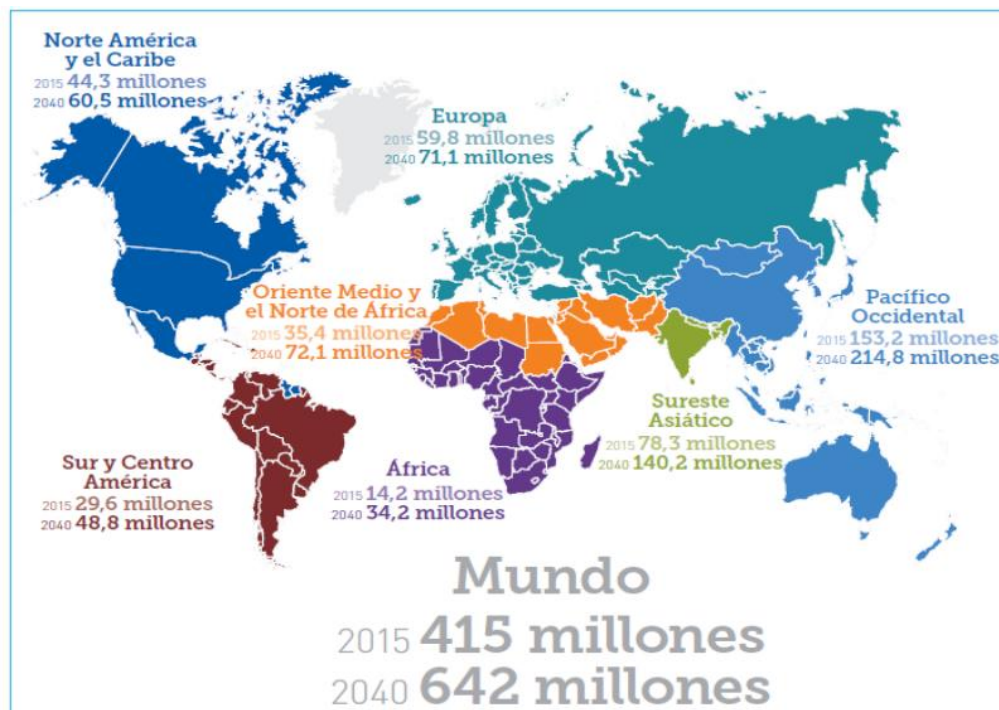


Ilustración 1 Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años). Fuente: Federación Internacional de Diabetes (21).

Los cambios de estilos de vida y el fenómeno de “obesogenización” de la población, en concordancia con una base genética, están dando lugar a alteraciones del homeostasis de la glucosa, como la resistencia a la insulina, que están conduciendo al desarrollo de hiperglicemia, ya que es el indicador principal de los diabéticos y pre diabéticos. Esta interacción explica que en los últimos 10 años se ha ido incrementando la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en todos los grupos etarios. El estudio PERUDIAB 2012 fue realizado a 1677 hogares a nivel nacional, que representa un aproximado de más de 10 millones de adultos mayores, se encontró una prevalencia de 7% de diabetes mellitus y 23% de hiperglicemia de ayuno (prediabetes) (22).

Se estima que alrededor del mundo 171 millones de personas padecen de diabetes y que en el 2030 la cifra ascendería a 300 millones de personas. En el año 2000 las Américas ascendió a 13,3 millones de personas diabéticas, pero para el año 2030 se proyectó en 32,9 millones. En las Américas la prevalencia de diabetes mellitus varía entre 10 y 15 %, mientras que en el Perú se estima en 5,5 %. Cada vez más va en aumento, debido a los factores como la obesidad, el sobrepeso, el sedentarismo y los hábitos inadecuados de alimentación (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la población de diabéticos ascendería a 370 millones de personas aproximadamente para el año 2030. En el Perú, la diabetes afecta a casi 2 millones de personas y es la décimo quinta causa de mortalidad, según informes de la Oficina de Estadística e Informática del Ministerio de Salud (2003), cifra alarmante de una enfermedad cuyas complicaciones crónicas son en parte consecuencia de los hábitos poco saludables de nuestra población(23).

El Ministerio de Salud se suma a esta celebración de sensibilización, en su rol de ente rector, para fomentar en la población la toma de conciencia sobre las medidas de prevención frente a la diabetes, mediante la adopción de conductas y estilos de vida saludables (24).

3.2 Tipos de diabetes

Existen diferentes tipos de diabetes mellitus (DM), ya sea por etiología, genética o manifestaciones clínicas de la patología, entre otros (25).

ETAPAS	Normoglucemia	Hiperglucemia			
	Regulación normal de la glucosa	Glucemia alterada de ayuno (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG)	Diabetes Mellitus		
TIPO			No insulino-requiriente (DM-NIR)	Insulino-requiriente para control (DM-IRC)	Insulino-requiriente para sobrevivir (DM-IRS)
DM tipo 1	←-----	-----	-----→		
DM tipo 2	←-----	-----	-----→		
Otros tipos	←-----	-----	-----→		
Diabetes gestacional	←-----	-----	-----→		

Ilustración 2 Clasificación de la diabetes mellitus con base a tipos y etapas. Fuente: Sociedad Peruana de Endocrinología (26).

3. 3 Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca las células betas productoras de insulina en el páncreas. Como resultado, el cuerpo ya no puede producir la insulina que necesita. No se sabe muy bien por qué ocurre esto. Esta enfermedad puede afectar a personas con cualquier tipo de edad, pero esta se da más en los niños o en jóvenes. Las personas que padecen con diabetes mellitus tipo 1 necesitan diariamente insulina, para poder controlar los niveles de glucosa en sangre, pero si la persona que padece esta enfermedad y no se trata con insulina, puede morir. Las personas con diabetes tipo 1 pueden llevar una vida normal y saludable, pero con un tratamiento de terapia de insulina diaria, vigilancia estrecha, una dieta saludable y ejercicio físico regular. Cada vez más, el número de personas con diabetes mellitus tipo 1 se incrementa. Las causas de esta enfermedad no son claras ya que pueden deberse a cambios de factores de riesgo medioambientales, algunos sucesos tempranos en el útero o infecciones virales(2).

3. 3. 1 Características

- *Pérdida de glucosa por la orina (Glucosuria)*

La elevación de la glicemia hace que se filtre más glucosa al túbulo renal y esta puede reabsorberse y el exceso de glucosa se elimina con la orina. Esto sucede de forma ordinaria, cuando la glicemia aumenta por encima de 180 mg/dL, valor que se denomina «umbral» sanguíneo para la aparición de glucosa en la orina. Si la glicemia está elevada entre 300 a 500 mg/dL que son los valores habituales de las personas con diabetes grave no tratada, no es raro que todos los días se pierdan 100 o más gramos de glucosa por la orina(27).

- *Deshidratación*

Los niveles altos de glicemia (a veces, hasta de 8 a 10 veces mayores que las de un enfermo con diabetes grave no tratada) pueden ocasionar una deshidratación celular grave, esto sucede cuando la glucosa no difunde con facilidad por los poros de la membrana celular y porque el incremento de la presión osmótica del líquido extracelular provoca la salida de agua fuera de la célula. Además, del efecto deshidratador celular directo del exceso de glucosa, la pérdida de glucosa en la orina induce a una diuresis osmótica, esto significa que el efecto osmótico de la glucosa en el túbulo renal reduce

mucho la reabsorción tubular de líquidos. El resultado es la pérdida masiva de líquidos con la orina, la deshidratación consiguiente del compartimiento extracelular y, por último, la deshidratación compensadora del compartimiento intracelular. Los tres síntomas claves de la diabetes son: poliuria (eliminación excesiva de orina), deshidratación intra y extracelular y polidipsia (aumento de la sed) (27).

- *Reducción de las proteínas del organismo*

La falta del uso de la glucosa determina una mayor utilización y un menor almacenamiento de las proteínas y de la grasa, por lo tanto, una persona con una diabetes no tratada, sufre de adelgazamiento rápido y astenia (cansancio físico), aunque este individuo pueda consumir grandes cantidades de alimento (polifagia). Si no se aplica tratamiento, estas alteraciones metabólicas determinan una grave atrofia de los tejidos corporales y la muerte a las pocas semanas (27).

3. 4. Diabetes tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada una de las cuatro enfermedades crónicas no transmisibles de mayor relevancia en la actualidad. La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) estimó que actualmente hay 415 millones de casos de personas con Diabetes, esta cifra puede aumentar para el año 2040 un promedio de 642 millones de casos (28).

Por lo general, esta enfermedad se da más en personas adultas, pero hoy en día también se está dando cada vez más en niños y adolescentes. En la diabetes mellitus tipo 2, el cuerpo puede producir insulina, pero esto no es suficiente o el cuerpo no puede responder a sus efectos, dando lugar a una elevación de glucosa en sangre. Los síntomas de esta enfermedad pueden tardar años en aparecer o ser reconocidos, pero en este lapso de tiempo el cuerpo está siendo dañado por el exceso de glucosa en sangre. A diferencia con la diabetes mellitus tipo 1, la mayoría de las personas con diabetes mellitus tipo 2 no requieren dosis diarias de insulina para sobrevivir, muchas personas pueden controlar su enfermedad a través de una dieta sana y una mayor actividad física, y medicación oral. Sin embargo, si no son capaces de regular sus niveles de glucosa en sangre, puede que tengan que tomar insulina. El número de personas con diabetes tipo 2 está creciendo rápidamente en todo el mundo(7) (29).

3. 4. 1 Características

- Aumento a la insulina plasmática

A diferencia de la diabetes tipo 1, esta se asocia con un incremento de la insulina plasmática. Esto se debe a una respuesta compensadora de las células beta del páncreas por el descenso en la utilización y depósito de los carbohidratos y el incremento consiguiente de la glicemia. No obstante, incluso estas cantidades mayores de insulina no bastan para mantener normal la regulación de la glucosa por la falta de sensibilidad tan considerable de los tejidos periféricos a la insulina. El resultado es una hiperglicemia discreta tras la ingestión de carbohidratos en las primeras fases de la enfermedad. En las últimas etapas de la diabetes de tipo 2, las células beta del páncreas se agotan y no son capaces de producir la insulina suficiente para evitar una hiperglicemia más intensa, sobre todo tras ingerir una comida rica en carbohidratos (27).

- Aumento a la insulina plasmática

La resistencia a la insulina es secundaria, casi siempre, a la obesidad. Por otro lado, los mecanismos que vinculan la obesidad con la resistencia a la insulina aún no se conoce bien. En algunos estudios, se sugiere que el número de receptores, sobre todo del músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, de los sujetos obesos es menor que el de los sujetos delgados. Sin embargo, casi toda la resistencia a la insulina parece obedecer a alteraciones de las vías señalizadoras que vinculan la activación de los receptores con los múltiples efectos celulares. Ciertas personas obesas, pese a una resistencia a la insulina considerable y aumentos posprandiales de la glicemia superiores a los normales, jamás sufren una diabetes mellitus; al parecer, el páncreas de estas personas produce la insulina suficiente para evitar anomalías graves del metabolismo de la glucosa. No obstante, el páncreas de otros se va agotando poco a poco tras secretar grandes cantidades de insulina y el enfermo presenta diabetes mellitus. En muchos casos, la diabetes de tipo 2 responde muy bien al tratamiento, por lo menos en sus etapas iniciales, que se basa en una restricción calórica y en el adelgazamiento, y no es necesario administrar insulina por vía exógena. Los medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como las tiazolidindionas y la metformina, o aquellas que determinan una liberación adicional de insulina por el páncreas, como las sulfonilureas, son también útiles, pero en las fases finales, a menudo hay que administrar insulina para controlar la glucosa plasmática (27).

3.5 Diabetes mellitus gestacional

Se define como intolerancia de los hidratos de carbono que resulta en hiperglucemia, que se inicia y reconoce durante el embarazo, también se asocia a un incremento en las complicaciones para la madre durante la etapa del embarazo, en la vida posterior del feto, neonato, joven y adulto. Dicha enfermedad, tiene una prevalencia de aproximadamente de 2% a 5 % de los embarazos normales de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (30)(31).

Factores de riesgo:

- Diabetes gestacional en embarazo previo.
- Macrosomía en embarazo previo.
- Intolerancia a la glucosa.
- Sobrepeso y obesidad.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.
- Padres diabéticos.

Otros tipos de diabetes

3.6 Diabetes monogénica

La diabetes monogénica o también llamada la diabetes MODY, es un trastorno poco común que se produce debido a mutaciones en un solo gen, como por ejemplo el gen de la glucocinasa (GCK) el cual está en el cromosoma 7p15, actúa como sensor de la glucosa, controlando la secreción de insulina a nivel pancreático; este tipo de diabetes se caracteriza por hiperglicemia de ayuno moderado en glicemias post carga normal o levemente elevada. Dicha diabetes se presenta de varias formas y afecta con mayor frecuencia a niños y jóvenes, ya que en la mayoría de casos, el cuerpo tiene una capacidad menor de producir insulina; lo que conlleva a una resistencia a esta, aunque se presenta desde temprana edad, su diagnóstico generalmente es más tardío (32)(33)(34).

4. Guayaba

La especie *Psidium guajava* L., conocida popularmente como guayaba, familia Myrtaceae, se ha utilizado tradicionalmente como antidiarreica y para los cólicos intestinales. También existen reportes de hoja de guayaba por tener actividad astringente,

antibacteriana, cicatrizante e hipoglicemiante, los cuales indican la necesidad de realizar mayor caracterización de estas actividades y usos etnobotánicos (35).

4. 1 Origen

Tiene su origen en la América tropical; este árbol se ha domesticado en diferentes zonas tropicales del planeta, se puede encontrar en climas: cálido, semicálido, semiseco, seco y templado. Hasta el momento no hay reportes científicos que demuestren algún efecto tóxico producido por la guayaba (36).

4. 2 Identificación

Familia: Mirtáceas

Género: *Psidium*

Especie: *Psidium guajava* L.

Sinonimia: *Guaiaava pyriformis* Gaertn; *Guajava pyrifer* (L.) Kuntze; *Myrtus guajava* (L.) Kuntze; *Myrtus guajava* var. *pyrifer* (L.) Kuntze; *Psidium guajava* var. *cujavillum* (Burman) Krug & Urban ex Urban; *Psidium guajava* var. *pyrifer* (L.) Kuntze; *Psidium guajava* Griseb; *Psidium guayava* Raddi; *Psidium igatemyensis* Barb. Rodr; *Psidium pomiferum* L; *Psidium pumilum* var. *guadalupense* DC; *Psidium pumilum* Vahl; *Psidium pyriferum* L; *Psidium sapidissimum* Jacq (37).

4. 3 Análisis físico - químico de hojas de guayaba

Fue realizado el análisis físico-químico de hojas de guayaba (*Psidium guajava* L.) en polvo en el Laboratorio de Análisis de Alimentos de la Facultad de Industrias Alimentarias de la Universidad Agraria la Molina. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Porcentaje del contenido físico-químico de la hoja de guayaba (*Psidium guajava* L.) (Anexo 4)

Muestra	Análisis	Porcentaje
Hojas de guayaba en polvo	Determinación de Humedad	10,25 ± 0,03
	Determinación de Ceniza	5,99 ± 0,07
	Determinación de Proteína Bruta	11,83 ± 0,21

	Determinación de Grasa Bruta	3,03 ± 0,07
	Determinación de Fibra Bruta	17,70 ± 0,49
	Determinación de Carbohidratos	68,90 ± 0,18
	Totales	

Métodos utilizados en el laboratorio:

- Determinación de Humedad según el método AOAC 9945.15
- Determinación de Ceniza según el método AOAC 923.03
- Determinación de Proteína Bruta según el método AOAC 920.53
- Determinación de Grasa Bruta según el método AOAC 920.39
- Determinación de Fibra Bruta según el método AOAC 962.14
- Carbohidratos Totales por diferencia de 100.

4. 4 Tratamiento Terapéutico de la diabetes tipo 2

4.4.1 Tratamiento farmacológico:

Fármacos utilizados en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2:

Clase	Fármacos	Dosis media diaria	Dosis máxima diaria
Biguanida	Metformina	500 a 850 mg ⁽²⁾	2.550 mg
	Clorpropamida	250 mg ⁽¹⁾	500 mg
	Glibenclamida	5 mg ⁽²⁾	20 mg
	Glipizida	5 mg ⁽²⁾	20 mg
Sunilureas	Glimepirida	4 mg ⁽¹⁾	8 mg
	Gliclazida	80 mg ⁽²⁾	320 mg
	Gliclazida MR	60 mg ⁽¹⁾	120 mg
	Nateglinida	60 mg ⁽³⁾	360 mg
Meglitinidas	Repaglinida	2 mg ⁽³⁾	12 mg
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona	4 mg ⁽¹⁾	8 mg
	Pioglitazona	30 mg ⁽¹⁾	45 mg
Inhib. De alfa-glucosidasas	Acarbosa	50 mg ⁽³⁾	300 mg
	Miglitol	25 mg ⁽³⁾	100 mg
Inhibidores de DPP IV ó Gliptinas	Sitagliptina	100 mg ⁽¹⁾	100 mg
	Vildagliptina	50 mg ⁽²⁾	100 mg
	Saxagliptina	5 mg ⁽¹⁾	5 mg
Agonista de GLP-1	Exenatide	10 mcgr ⁽²⁾	20 mcgr
Análogo de GLP-1	Liraglutide	1.2 mgr ⁽¹⁾	1.8 mgr

(1) Una vez al día (2) dos veces al día (3) tres veces al día

Ilustración 3 Fármacos utilizados en Diabetes Mellitus tipo 2. Fuente: Manual de automonitoreo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (38).

4.4.2 Tratamiento dietético.

Diversos estudios han dado a conocer que el efecto protector de las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados, cereales y sobre todo las frutas y verduras frente a la diabetes mellitus tipo 2, como una sensibilización frente a la acción de la insulina y también que el contenido antioxidante de estas vegetales que son los responsables por el efecto protector hipoglicemiante(39).

Los antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir la formación de radicales libres que son perjudiciales para nuestra salud, es recomendable para pacientes con estrés metabólico, ya sea diabetes, cáncer, sida, enfermedades coronarias(40) (41).

Los radicales libres o más propiamente “especies reactivas de oxígeno” (ROS), son átomos o moléculas que tienen uno o más electrones desapareados en su orbital más externo; este paramagnetismo les confiere una alta reactividad química y la capacidad de sustraer electrones de otras moléculas tornando a estas en radicales libres, generando así una reacción en cadena. Estos compuestos se generan durante el metabolismo normal en el ser humano, especialmente en la cadena respiratoria, y comprende al anión superóxido y al radical hidroxilo, entre otros. Los ROS tienen la propiedad de producir daño oxidativo a los lípidos, proteínas y ADN, y han sido implicados en la patogenicidad de diversas enfermedades como: cataratas, diabetes mellitus, cáncer, artritis reumatoide, infarto al miocardio, etc. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado la existencia de una correlación inversa entre la ingesta de frutas y verduras y cáncer gastrointestinal, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, asma, cáncer de pulmón, Parkinson, Alzheimer; enfermedades asociadas al efecto de los radicales libres que se generan en nuestro organismo a través de reacciones metabólicas, factores ambientales, contaminación, radiaciones ionizantes, drogas, alcohol, etc.(40)(41).

El ser humano dispone de un sistema antioxidante constituido por enzimas como: catalasa, peroxidasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y un sistema antioxidante no enzimático que actúan impidiendo la acción nociva de los ROS como: ácido úrico, vitamina C, vitamina A, glutatión, vitamina E, etc. Estos sistemas no son lo suficientemente eficientes para evitar el efecto dañino que ejercen los ROS, por cuyo motivo, es necesario ingerir alimentos que contengan sustancias con efectos antioxidantes(40) (41)

Las frutas constituyen una excelente fuente de compuestos antioxidantes, como: ácido ascórbico, carotenoides, tocoferoles, flavonoides y polifenoles; tal sucede con la guayaba, una fruta que es muy consumida por pobladores del sur del país, la que posee una elevada concentración de vitaminas A y C, polifenoles y otros componentes que podrían ejercer un eficiente efecto antioxidante. (40) (41).

5. Hipótesis de la investigación

5.1 Hipótesis general

H1: El consumo de la hoja de guayaba reduce los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2.

HO: El consumo de la hoja de guayaba no reduce los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2.

6. Operacionalización de las variables

Tabla 2

Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLES	Definición conceptual	Indicadores	Tipo de variable	Instrumento
Variable independiente Consumo de guayaba (<i>Psidium guajava</i>)	<i>Psidium guajava</i> , conocido como guayaba, es un árbol que pertenece a las Mirtáceas.	Gramaje	Cuantitativo (peso en gramos)	Ficha Técnica de evaluación del consumo.
Variables dependientes: Glicemia	Glucosa es la principal azúcar que circula en la sangre y es la primera fuente de energía en el cuerpo para los seres vivos.	Indicadores bioquímicos	Cuantitativo (concentración de glucosa en sangre)	Ficha Técnica de medición de glicemia
Peso	El peso es una medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un	Indicador antropométrico	Cuantitativo (peso en gramos)	Ficha Técnica de control de peso

	objeto.			
--	---------	--	--	--

Capítulo III

Materiales y métodos

1. Diseño y tipo de investigación

Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo. Es de diseño experimental, explicativo de corte longitudinal.

2. Delimitación geográfica y temporal.

Se realizó en el Bioterio de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Peruana Unión, que se encuentra ubicada en la Carretera Central Km19.5 Ñaña, Lurigancho, por un periodo de 8 semanas.

3. Muestra experimental.

Estuvo conformada por 40 ratas de raza Sprague Dowley, machos adquiridos del bioterio de la Universidad Cayetano Heredia, las ratas a partir del primer mes de edad tuvieron un peso aproximado de 160gr-220gr, las cuales fueron inducidas a diabetes mellitus tipo 2 con estreptozotocina. Estas ratas fueron distribuidas de la siguiente manera.

1. Grupo 1, ratas sin diabetes mellitus tipo II.
2. Grupo 2, ratas con diabetes mellitus tipo II + 0.5gr de hoja de guayaba en polvo.
3. Grupo 3, ratas con diabetes mellitus tipo II + 1gr de hoja de guayaba en polvo.

3.1 Criterios de inclusión e exclusión

3.1.1 Criterios de inclusión

- Ratas *Sprague dowley* machos con diabetes tipo 2.
- Ratas *Sprague dowley* machos con peso de 160-200g.

3.1.1 Criterios de exclusión

- Ratas sin diabetes.
- Ratas que presentan alguna patología diferente.
- Ratas con un peso mayor a 200g.
- Ratas que fueron inducidas con estreptozotocina y no tuvieron diabetes mellitus tipo 2.

4. Inducción de diabetes tipo 2.

Se realizó la inducción de la diabetes mediante la administración de STZ por vía intraperitoneal (i.p.), en dosis representativas del rango más empleado en la literatura (volumen de administración: 0,5 mL/100g peso corporal) (42).

Las soluciones de estreptozotocina fueron preparadas inmediatamente antes de su administración, disolviendo la cantidad respectiva en un buffer de citrato de sodio 0,1M, y un pH de 4,5. Una semana después que se administró la STZ, se le sacó muestras de glucosa, para comprobar quienes ya tenían la diabetes tipo 2.

5. Procesamiento de la hoja de guayaba en polvo

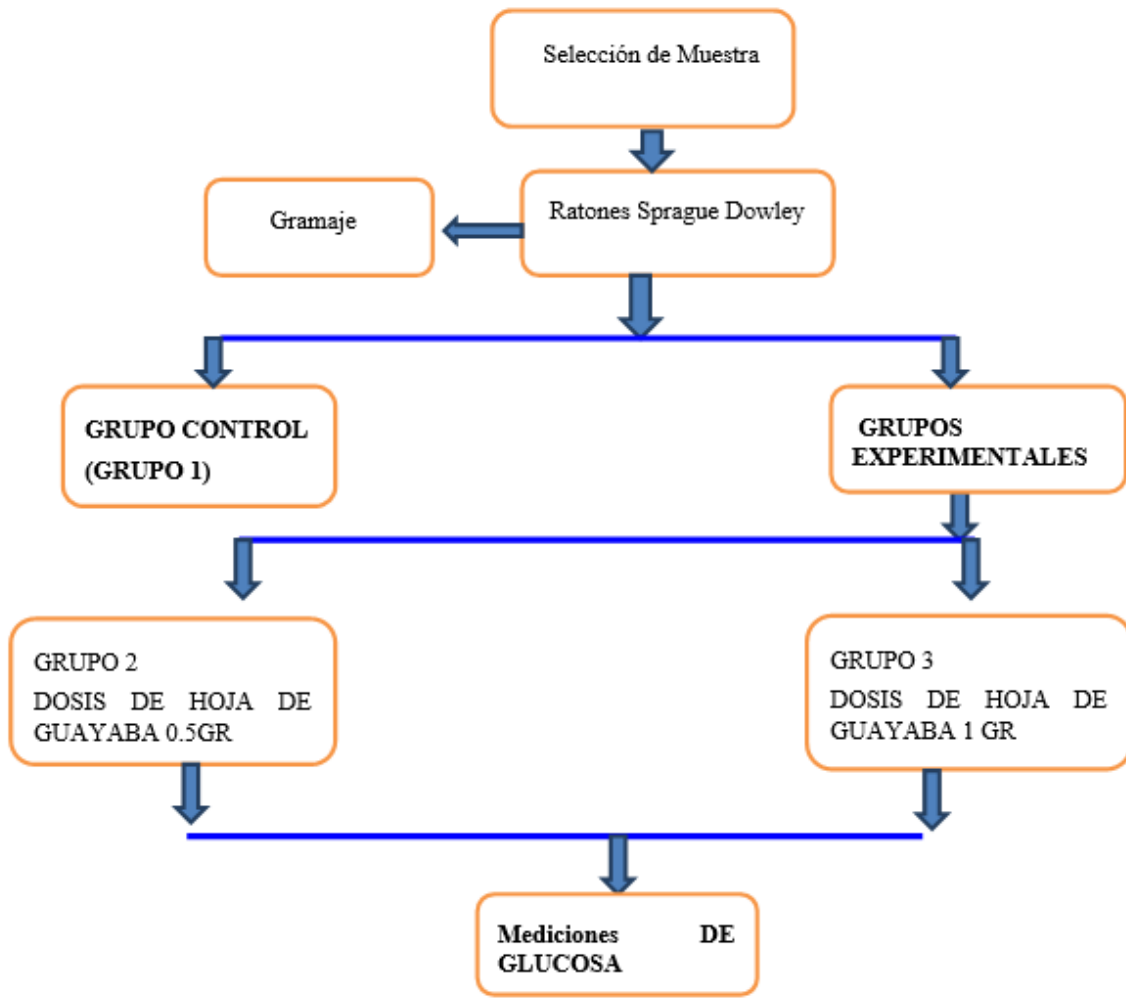
Las hojas de guayaba fueron molidas en el laboratorio de la Facultad de Ingeniería, Escuela de Ingeniería de Alimentos, por medio de una máquina moladora. Anteriormente, las hojas fueron seleccionadas de acuerdo a su buen estado de conservación, para luego ser secadas a temperatura ambiente. Se recolectó 1 Kg de hojas de guayaba en polvo.

6. Fichas de recolección de datos.

En esta ficha se registró la cantidad del consumo de la guayaba durante todo el día en las ratas diabéticas tipo 2 inducidas con estreptozotocina y de las que no son diabéticas, es decir, al primer grupo que es el Grupo control(grupo 1), ratas sin diabetes mellitus tipo II, no se le administró la hoja de guayaba en polvo, al segundo grupo que es el Grupo experimental 1 (grupo 2), ratas con diabetes mellitus tipo II se le administró por vía oral 0.5gr de hoja de guayaba en polvo diario, al tercer grupo que es el Grupo experimental 2 (grupo 3), ratas con diabetes mellitus tipo II se le administró 1gr de hoja de guayaba en polvo diario, paralelamente se midió el peso y la glicemia de cada una de la ratas semanalmente durante 4 semanas una vez iniciada el tratamiento con la hoja de guayaba en polvo.

7. Proceso de recolección de datos

Ilustración 4 Proceso de recolección de datos



8. Procesamiento y análisis de datos:

En esta investigación se recolectaron los datos y se procesaron en Excel y en el Programa estadístico SPSS 24 para los análisis respectivos.

En el estudio se realizó los siguientes análisis:

- Comparación de pesos a lo largo del tiempo de cada grupo de experimentación.
- Comparación del peso al final del tratamiento entre los grupos de experimentación

- Comparación de pesos entre el final y el inicio del tratamiento en cada grupo experimental.
- Comparación de niveles plasmáticos de glucosa a lo largo del tiempo de cada grupo de experimentación.
- Comparación de los niveles de glucosa plasmática al final del tratamiento entre los grupos de experimentación
- Comparación de niveles plasmáticos de glucosa entre el final y el inicio del tratamiento en cada grupo experimental.

Para comparar las mediciones de cada grupo, se aplicó la prueba T de Student para los datos relacionados.

9. Consideraciones éticas

Este proyecto respetó los derechos del autor. A su vez, tuvo en consideración en que los animales fueron tratados de acuerdo a las normas éticas de uso y cuidado en animales de experimentación para propósitos científicos. Del mismo modo, se emplearon los procedimientos adecuado de eutanasia para evitar el sufrimiento del animal experimental(43)(44).

Capítulo IV

Resultados y discusión

1. Resultados

Tabla 3

Valoración en el tiempo del peso corporal (g) según grupos de tratamiento

Grupos	PESO CORPORAL (gr)				
	Sem 1	Sem 2	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Grupo control N°1	187.1 ± 11.7	196.9 ± 15.4	201.9 ± 16.0	212.9 ± 12.5	229.8 ± 11.8*
Grupo experimental N°2	190.3 ± 13.9	201.1 ± 14.4	222.3 ± 7.6	222.3 ± 7.6	212.0 ± 9.4**
Grupo experimental N°3	186.4 ± 11.0	198.5 ± 11.5	196.0 ± 13.4***	164.5 ± 11.2	165.0 ± 7.1

* $p < 0.05$ comparado con Semana 5

** $p < 0.05$ comparado con Semana 5

*** $p < 0.05$ comparado con Semana 2

La tabla 3 muestra la variación del peso corporal de los tres grupos de trabajo comparado con el peso de la semana anterior de cada grupo. Se puede observar que en las distintas semanas el peso corporal varía significativamente en el grupo 1 y los grupos experimentales 2 y 3 respectivamente. En el grupo control (1), se observa un incremento de peso corporal a lo largo de las semanas, mientras que en los grupos experimentales (grupos 2 y 3), la variación se da en disminución al peso corporal siendo el grupo 3 el que tiene una disminución más incrementada.

Tabla 4

Peso corporal final (g) y cambio del peso corporal durante el periodo de tratamiento

Grupos	Peso final (g)	Cambio en el peso corporal (g)
Grupo control N°1	229.8 ± 11.8	27.9 ± 7.5
Grupo experimental N°2	212.0 ± 9.4	-10.3 ± 6.2 ^a
Grupo experimental N°3	165.0 ± 7.1 ^{b,c}	-31.0 ± 8.5 ^{b,c}

^ap<0.05 comparado con Grupo 1

^bp<0.05 comparado con Grupo 2

^cp<0.05 comparado con Grupo 1

Se realizó la comparación de los pesos finales del grupo control y los dos grupos experimentales (tabla 4), encontrándose diferencia significativa entre los grupos 1 – 3, 2 – 3, los grupos 1 y 2 no mostraron diferencia significativa en sus pesos a la última semana de trabajo. Por otro lado, se calculó el cambio de peso corporal durante la fase de tratamiento (semanas 4 - 6) encontrándose disminución de peso en los grupos de tratamiento (grupos 2 y 3) los cuales mostraron diferencia significativa entre sí y con el grupo control (grupo 1).

Tabla 5

Valoración de los niveles de glucosa en sangre (mg/dl) en los distintos grupos de experimentación

Grupos	Glicemia (mg/dl)				
	Sem 1	Sem 2	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Grupo control N°1	77.0 ± 15.2	86.9 ± 5.6	87.9 ± 12.7	98.8 ± 31.3	80.6 ± 7.3
Grupo experimental N°2	85.8 ± 11.8	93.0 ± 10.9	188.5 ± 26.2*	142.3 ± 23.0**	136.8 ± 24.0***
Grupo experimental N°3	72.4 ± 17.0	100.5 ± 15.3&	484.6 ± 93.2\$	240.5 ± 73.4#	185.0 ± 28.3

*p<0.05 comparado con Semana 2

** p<0.05 comparado con Semana 4

*** $p < 0.05$ comparado con Semana 5

& $p < 0.05$ comparado con Semana 1

\$ $p < 0.05$ comparado con Semana 2

$p < 0.05$ comparado con Semana 4

La tabla 5 muestra los niveles de glucosa a lo largo de cada semana en cada grupo experimental. Se analizaron las variaciones de la glicemia, semana a semana, comparando cada valor con la semana anterior dentro del mismo grupo. Se observa que tras la inducción con STZ, los individuos de los grupos experimentales aumentaron drásticamente su concentración plasmática de glucosa (semana 4) con valores superiores a 130mg/dl lo que nos indica que se tornaron diabéticas. Una vez iniciado el tratamiento con la preparación de hojas de guayaba en polvo en las respectivas dosis, se verificó una disminución significativa de la glicemia (grupos 2 y 3). El grupo control no tuvo variaciones significativas en los valores de glicemia a lo largo de las semanas de experimentación.

Tabla 6

Valores de glicemia final (mg/dl) y cambio de la glicemia durante el periodo de tratamiento.

Grupos	Glicemia final (mg/dL)	Cambio en la glicemia (mg/dL)
Grupo control N°1	80.6 ± 7.3	-7.3 ± 3.5
Grupo experimental N°2	136.8 ± 24.0 ^a	-51.7 ± 7.5 ^a
Grupo experimental N°3	185.0 ± 28.3 ^{b,c}	-299.6 ± 20.4 ^{b,c}

^a $p < 0.05$ comparado con Grupo 1

^b $p < 0.05$ comparado con Grupo 2

^c $p < 0.05$ comparado con Grupo 1

Se realizó la comparación de los valores de glicemia finales entre los tres grupos de trabajo encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos de experimentación y el grupo control (tabla 6). Adicionalmente, se calculó el cambio de la glicemia durante la fase de tratamiento con las hojas de guayaba, verificándose que el grupo 3 (dosis 1g

diario de hojas de guayaba) tuvo el mayor cambio significativo comparado al grupo 2 y al control. El grupo 2 (dosis 0.5 g diarios) tuvo una disminución moderada en los valores de glicemia, este cambio también fue significativo en relación a la variación dentro del grupo control.

2. Discusión

Diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico con múltiples síntomas caracterizados por hiperglucemia severa junto con el metabolismo alterado de hidratos de carbono, grasas y proteínas, el cual es el resultado de defectos en la secreción de insulina / acción de la insulina o ambos(45). La diabetes es considerada como una de las epidemias de más rápido crecimiento a nivel mundial; el número total de personas con diabetes ha llegado a 415 millones, mientras que el número total de personas con diabetes mellitus en el año 2040 va a ser 642 millones(46).

En este trabajo los animales fueron inducidos con estreptozotocina para obtener diabetes mellitus tipo 2 (grupo 2 y grupo 3), estos grupos presentaron un descenso de peso corporal significativo($p < 0.05$), durante la fase de tratamiento con la hoja de guayaba en polvo (tabla 3); al igual que Mora y Dyson, presentaron descensos de peso debido a la diabetes mellitus tipo 2; esto ocurre por la incapacidad del ingreso de glucosa en tejidos insulino-dependientes como los tejidos adiposos y muscular; este cuadro metabólico intensificaría vías metabólicas como la gluconeogénesis hepática, lipólisis en el tejido adiposo y proteólisis en el tejido muscular, lo cual conllevaría a una sustancial pérdida de masa del organismo (47)(11).

Así mismo, los animales de los grupos experimentales llegaron a tener valores de glicemia hasta 450mg/dl evidenciando un cuadro semejante a pacientes diabéticos no controlados o pobremente controlados. La administración de hoja de *Psidium guajaba* redujo notablemente los niveles de glucosa en sangre en un 27.6% y en un 61% en el grupo 2 y grupo 3 respectivamente, al finalizar el tratamiento (tabla 5). Resultados similares, a lo encontrado por Jayachandran *et al.*, 2018, donde la suplementación con extractos de hoja de guayaba en ratas diabéticas suprimía la acción generada por la estreptozotocina, inhibiendo también el estado inflamatorio generado por este fármaco, permitiendo así la recuperación de las células beta pancreáticas, lo que conduciría a la disminución del 53% de la hiperglicemia al finalizar el tratamiento. Similar Vinayagam *et al.* 2018, demostraron que la administración oral de *Psidium guajaba* (200mg/kg) aumentó

considerablemente los niveles de insulina, glucógeno y hexocinasa reduciendo los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas tipo 2 en un 50% al finalizar el tratamiento; por otro lado, el estudio de Inocente et al. revela que, al finalizar el tratamiento, la concentración de glucosa en sangre disminuyó en un 80%, asimismo, se evaluó la actividad antidiabética de los extractos acuoso y etanólico que fueron obtenidos a partir de las hojas de *Psidium guajava* L.(45)(14)(15).

En este estudio se puede observar en la tabla 6 una disminución de glucosa a lo largo del tratamiento, esto nos demuestra inequívocamente que la hoja de guayaba en polvo redujo significativamente($p>0.05$) los niveles de glucosa en sangre, probablemente por alguno de los diferentes mecanismos en la manipulación directa del GLUT 4 así como la exploración de compuestos que reducen la absorción de glucosa en el intestino delgado mediante la inhibición de los transportadores, tal como el SGLT1. Muller et al., evidenció el efecto de diferentes guayabas, extractos de hojas y frutos sobre el transporte de glucosa intestinal in vitro y sobre los niveles de glucosa postprandial in vivo. Este estudio, señala la inhibición en un 80% de transporte de glucosa, lo cual indica el potencial in vitro e in vivo de la hoja de guayaba para inhibir el SGLT1 (Transportador de glucosa 1). (48).

Al hacer el análisis físico-químico de la hoja de guayaba se encontró 17.7% de fibra bruta y 68.9% de carbohidratos totales (anexo 4), conteniendo probablemente entre los componentes de la fibra. De acuerdo a los estudios de Álvarez et al., Narenjkar et al. y Sánchez et al., señalan que la hoja de guayaba está compuesta por 3 tipos de flavonoides tales como la mirecetina, kaempferol y quercetina, este último flavonoide se encuentra en un 45% en la composición nutricional de la hoja de guayaba. Asimismo, tiene una actividad hipoglucemiante, es decir, que ayuda a inhibir la alfa-glucosidasa y reduce los niveles posprandiales de glucosa (49)(50)(51).

Al ser un producto natural, es necesario realizar análisis adicionales sobre la hoja de guayaba de origen nativo los cuales puedan arrojar luz sobre la búsqueda de fitoquímicos eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Capítulo V

Conclusiones y recomendaciones

1. Conclusiones

El tratamiento con hoja de guayaba en polvo (*Psidium guajava*) no mantiene el peso de las ratas machos (Sprague Dawley) inducidas a diabetes mellitus tipo 2(DM2) con estreptozotocina.

El tratamiento con hoja de guayaba en polvo (*Psidium guajava*) disminuye significativamente los niveles de glicemia de las ratas machos (Sprague Dawley) inducidas a diabetes mellitus tipo 2(DM2) con estreptozotocina.

2. Recomendaciones

Se recomienda realizar la extracción de los órganos como el páncreas, el hígado y el corazón para poder realizar cortes histológicos para observar que tan dañados estaban después de inducirles con la estreptozotocina (STZ) para que tengan la patología de diabetes tipo 2 y post tratamiento con la hoja de guayaba en polvo.

Realizar estudios similares a esta investigación, donde se tome en cuenta la medición de hemoglobina glicosilada e insulina, para entender el probable mecanismo por la cual hay disminución de niveles de glicemia en este modelo de diabetes.

Realizar estudios para determinar la cantidad de quercetina en la hoja de la guayaba para que se pueda obtener un mejor beneficio en la investigación.

Tener 2 grupos más como un grupo control negativo que son las ratas diabéticas tipo 2 sin tratamiento de hoja de guayaba en polvo y otro grupo de ratas sin diabetes mellitus tipo 2 recibiendo 1 gr de la hoja de guayaba en polvo.

Referencias Bibliográficas

1. Ibarra R, Luisa M, González B, Margarita C, Meda G, Claudia B. Diabetes , estrés oxidativo y antioxidantes. 2006;
2. La FID. Atlas de Diabetes [Internet]. Artículo de la FID. 2013. 160 p. Available from: http://www.fmdiabetes.org/fmd/des/SP_6E_Atlas_Full.pdf
3. Figueroa M et al. Estilo de vida y control metabólico en diabéticos del programa DiabetIMSS. Gac Med Mex. 2014;150:29–34.
4. Willy Ramos, Tania López, Luis Revilla, Luis More, María Huamaní MP. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):9–15.
5. Ramos Ibarra ML, Bautista González, Cecilia Margarita; Gómez Meda, Belinda Claudia; Zamora Pérez AL. Diabetes , estrés oxidativo y antioxidantes. Investig en Salud. 2006;VIII(1):7–15.
6. Torres OG, Bañuelos DMS, Villaseñor ASÁ, Ruiz PG, Rebeca Hodgers Félix. medicina general y de familia Carta al Editor. 2018;5(3):128–9.
7. Figueredo EA. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. 2016;20(1):98–121.
8. Mayorga U, Fernando C, Olga NC, Zegarra T, Miriam L, Zegarra T, et al. Complicaciones tardías en diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital II Essalud - Cañete . 2004;15(2):64–9.
9. Ruiz-ramos M, Escolar-pujolar A, Mayoral-sánchez E, Laureano FC, Fernández-fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gac Sanit. 2006;20(Supl 1):15–24.
10. Guadalupe M, Martínez C, Gutiérrez SAG, Gabriela M, Craviotto L, Rosas A, et al. Artículo original Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. 2012;28(2):124–53.
11. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. 2018;0–1.
12. Ninna Leslie Trejo-González, , Gladys Chirino-Galindo, Martín Palomar-Morales

- Inducida D, Estreptozotocina POR, Ratas EN. Artículo Original STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN RATS. 2015;32(3):457–63.
13. Raquel Oré Investigación CDMERRVSSRO, Bioquímica D, Medicina F De, Nacional U, San M De, Lima M. trabajos originales Disminucion del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. 2011;72(1):7–11.
 14. Vinayagam R, Jayachandran M, Chung SSM, Xu B. Guava leaf inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via AMPK/ACC signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;103(November 2017):1012–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.127>
 15. Angel IM, Emilio G, Edwin Z, Berta HL, Eloy PJ. Efecto hipoglicemiante de los extractos acuoso y etanólico de *Psidium guajava* L . (Guayaba) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. 2015;15(2):41–8.
 16. Khan HBH, R S, Rajendran D, Bai MR, Sorimuthu S. Protective effect of *Psidium guajava* leaf extract on altered carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diet Suppl*. 2013;10(4):335–44.
 17. White EG. Consejo Para los Maestros. *Bibl del Espíritu Profecía*. 1971;451.
 18. Salazar- García M. *Politécnico nacional*. 2010;93.
 19. Ministerio de Salud. *Guia clinica Diabetes Mellitus tipo 2*. Vol. 1, Pdf. 2010. 1-75 p.
 20. Mediavilla Bravo J. ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de personas con diabetes y mal control glucémico? *Guía Actual en Diabetes Mellit tipo 2* [Internet]. 2016;68–70. Available from: http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia_Actualizacion_2016.pdf
 21. Federación Internacional de la Diabetes. *Atlas de la diabetes de la FDI*. International Diabetes Federation. 2015. 11-31, 47-51 p.
 22. *Tratamiento AAL, Perú LACDE, Para T, Al O*. Full-Text. 2018;
 23. *who definicion de diabetes.pdf*.
 24. Dirección General de Epidemiología. *Situación de la vigilancia de diabetes en el Perú , al I semestre de 2013* Dirección General de Epidemiología | Dirección

- General de Epidemiología. Bol Epidemiológico. 2013;22(39):825–8.
25. Ertugrul N, Hasegawa R, Soong WL, Gayler J, Kloeden S, Kahourzade S. Cut Amorphous Magnetic Material. 2015;51(7).
 26. Dr. Isaac Crespo Retes. GUÍA PERUANA DE DIAGNÓSTICO, CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Sociedad Peruana de Endocrinología [Internet]. 2008. 2-134 p. Available from: [http://www.endocrinoperu.org/pdf/Guia Peruana de Diagnostico Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus 2008.pdf](http://www.endocrinoperu.org/pdf/Guia%20Peruana%20de%20Diagnostico%20Control%20y%20Tratamiento%20de%20la%20Diabetes%20Mellitus%202008.pdf)
 27. Carreto NAC, Fraga MT, Chon OG, López SG. Introducción a la fisiología pericárdica. 2005;1–30.
 28. Bartrina JA. Nutrición Hospitalaria Presentación. 2018;34:0–1.
 29. Mario Alberto Oviedo Mota FELHRMJAT y PEGV. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2004;41:1–21.
 30. AÿđsǵnjTzǵljǵe D, DăđoÿǵnjT ĞZ. Diabetes gestacional . Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. 2017;33(1):91–8.
 31. P VG, Olmedo J, P VG, Olmedo J. Diabetes gestacional : conceptos actuales Gestational diabetes : Current concepts. 2017;85(6):380–90.
 32. Diabetes monogénica. 2010;6663.
 33. C FP, L ML, M JLS, Poggi H, C AU, C HR. Diabetes mellitus por mutación en el gen de glucocinasa. Caso clínico. 2017;1203–7.
 34. Mellitus D. Endocrinología y Diabetes. 7(4):119–60.
 35. Psidium L. Hojas de Psidium guajava L. 47:1–8.
 36. Dueñas R. Extracto fluído de hamamelis. 2002;1–2.
 37. Amador GJ. Psidium guajava. Species Plant. 1753;(1991):201–4.
 38. Plata L, Social S. Manual de automonitoreo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).
 39. TRABAJO FIN DE GRADO Diabetes y Cáncer. 2016;
 40. Pacheco MP, Poma EG, Reyes NL. Antioxidants properties of Guava (Psidium guajava L.). Rev Soc Quím Perú. 2009;75(2):228–34.

41. Zapata K, Cortes FB, Rojano BA. Polifenoles y Actividad Antioxidante del Fruto de Guayaba Agria (*Psidium araca*). *Inf Tecnol*. 2013;24(5):103–12.
42. Vélez, S., Gómez, L., Tapia, D., Guerrero, E., Morán J. Estandarización Del Modelo De Diabetes Experimental Inducida Por Estreptozotocina En Ratas Sprague-Dawley. *Rev Médico Científica*. 2015;28(1):4–13.
43. Edition E. GUIDE.
44. Guidelines on the Care and Use of Animals for Scientific Purposes. 2004;
45. Jayachandran M, Vinayagam R, Ambati RR, Xu B, Chung SSM. Guava Leaf Extract Diminishes Hyperglycemia and Oxidative Stress, Prevents β -Cell Death, Inhibits Inflammation, and Regulates NF- κ B Signaling Pathway in STZ Induced Diabetic Rats. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
46. Edición S. Atlas de la DIABETES de la FID. 2015.
47. Ángela C. MORA H. , Diana M. ARAGÓN N. LFOG. Caracterización del estrés oxidativo en ratas wistar diabéticas por estreptozotocina. 2009;311–9.
48. Müller U, Stübl F, Schwarzinger B, Sandner G, Iken M, Himmelsbach M, et al. In Vitro and In Vivo Inhibition of Intestinal Glucose Transport by Guava (*Psidium Guajava*) Extracts. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(11):1–11.
49. Alvarez V, Hernández S, Hernández G, Víctor A, Engleman M, Garza M. EN GUAYABA (*Psidium guajava* L.). 2006;
50. Narenjkar J, Roghani M, Alambeygi H, Sedaghati F, Mellitus D, Test F, et al. The Effect of the Flavonoid Quercetin on Pain Sensation in Diabetic Rats. 2011;2(3):51–7.
51. Blanco R, Mirna H, Ramos R, Sánchez M a, Manuel V, Núñez M, et al. Lipoperóxidos , actividad antioxidante y factores Pro- oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus Tipo 2 *. *Diabetes*. 2004;29:118–25.

ANEXOS

Anexo 1. FICHA DE CONTROL PESO – GLUCOSA BASAL

FECHA:

	N° Participante	Peso (gr)	Glucosa (mg/dl)	Observaciones
GRUPO CONTROL N°1	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
GRUPO EXPERIMENTAL N°2	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
GRUPO EXPERIMENTAL N°3	1			
	2			
	3			

	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
	11			
	12			



Anexo 2. FICHA DE LA FASE DE INDUCCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN RATAS SPRAGUE DAWLEY CON DOSIS DE SOLUCIÓN DE FRUCTOSA AL 10%

.....SEMANA/.....DÍA


GRUPO CONTROL	DOSIS DE SOLUCIÓN DE FRUCTOSA		MERMA	TOTAL CONSUMIDO	OBSERVACIONES
	AGUA	FRUCTOSA			
GRUPO CONTROL N°1					
GRUPO EXPERIMENTAL N°2					
GRUPO EXPERIMENTAL N°3					

Anexo 3. Composición nutricional de alimento de ratones

Peso neto: 40Kg

	UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos		
ALIMENTOS BALANCEADOS			
Valor Nutricional	Energía Metabolizable Proteína Lisina Met – Cist Grasa Calcio Fosforo disponible Fibra Humedad	(Mcal/kg) (% mín) (% mín) (% mín) (% mín) (% mín) (% mín) (% mín) (% máx) (% máx)	2.9 17 0.92 0.98 6 0.63 0.37 4 12
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Alimento diseñado para ratones de laboratorio (Crecimiento/Reproducción). - Favorece el desarrollo de una flora intestinal adecuada. - Condición optima de pH estomacal. - Diámetro de pellets 8.0 mm - Longitud de pellets 6.0 – 8.0 mm 		
Ingredientes	Harina de maíz Torta de soya 48 Harina integral extruida de soya Subproductos de molinería de trigo Aceite vegetal Carbonato de calcio Fosfato dicalcico	Cloruro de colina 60% Cloruro de sodio Aminoácidos sintéticos Premezcla vitaminas – minerales Antioxidantes Antifungicos	

Anexo 4. Composición nutricional de la hoja de guayaba

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA**
FACULTAD DE INDUSTRIAS ALIMENTARIAS

Laboratorio de Análisis de Físico Químico de Alimentos
INFORME DE ENSAYOS N.º 52 LAFQA-130-17-12-2018

Producto : Hojas de guayaba en polvo
Marca : s/m
Identificación de muestra : s/i
Número de muestras : 01
Cantidad recibida : 1 Kg
Forma de presentación : En Bolsa
Fecha de recepción : 29/11/2018
Ensayo solicitado : Determinación de Análisis Químico proximal

Resultados:

Muestra	Análisis	Porcentaje
Hojas de guayaba en polvo	Determinación de Humedad	10,25 ± 0,03
	Determinación de Ceniza	5,99 ± 0,07
	Determinación de Proteína Bruta	11,83 ± 0,21
	Determinación de Grasa Bruta	3,03 ± 0,07
	Determinación de Fibra Bruta	17,70 ± 0,49
	Determinación de Carbohidratos	68,90 ± 0,18
	Totales	


Métodos utilizados en el laboratorio:

- Determinación de Humedad según el método AOAC 9945.15
- Determinación de Ceniza según el método AOAC 923.03
- Determinación de Proteína Bruta según el método AOAC 920.53
- Determinación de Grasa Bruta según el método AOAC 920.39
- Determinación de Fibra Bruta según el método AOAC 962.14
- Carbohidratos Totales por diferencia de 100.

Observaciones:

- El muestreo, las condiciones de muestreo hasta su ingreso a los Laboratorios de Análisis Físico-Químico de Alimentos -FIAL-UNALM son de responsabilidad del solicitante
- Los resultados son válidos sólo para la cantidad recibida

La Molina, 18 de Diciembre del 2018


Ing. Mg. Gabriela Cristina Chire Fajardo
Jefe del Laboratorio de Análisis Físico-Químico de Alimentos
FIAL-UNALM

Formato: FIAL-F-PP03-03-2
Revisión N° 01, Fecha: 23/06/2017

Scanned by CamScanner

GRUPO CONTROL DE LAS RATAS



Grupo control 1



Grupo control 2



Grupo control 3

PROCESO DE LA HOJA DE GUAYABA



Hoja de guayaba mojada



Hoja de guayaba secada a temperatura ambiente



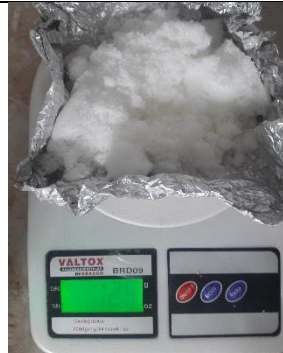
hoja de guayaba molida en el laboratorio de Ing. De alimentos - UPeU



PROCESO DE INDUCCIÓN DE ESTREPTOZOTOCINA Y FRUCTUOSA EN RATAS



Implementos para la fructuosa



Pesado de fructuosa



Preparación de fructuosa en agua 125gr en 1.25 Lt de agua



0.05 ml de estreptozotocina inducido por inyección en la parte

CAMBIOS FÍSICOS AL TÉRMINO DEL TRATAMIENTO



Cambios de peso corporal significativo (Grupo control 3)



Deposiciones de rata sana

Deposiciones de rata diabética