

Artículo Original

Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de *Morinda Citrifolia* en ratas con diabetes mellitus inducida por AloxanoHypoglycemic and antioxidant activities of *Morinda Citrifolia* fruit in rats with diabetes mellitus induced by AloxanCarlos E. Nakamura ¹; Noe C. Demarini ¹; Delia Y. Whu ¹; Jorge Arroyo ²; Yovani M. Condorhuamán ¹¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú.² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina. Lima, Perú.

Resumen

El propósito de esta investigación fue determinar las actividades hipoglucemiante y antioxidante del extracto alcohólico del fruto de *Morinda citrifolia* (noni), en ratas normales e inducidas a diabetes mellitus tipo 2 por aloxano. Para el test de tolerancia a la glucosa se emplearon 56 ratas hembras distribuidas en siete grupos de ocho cada uno; un grupo sin hiperglucemia inducida y los restantes con hiperglucemia inducida por glucosa (750 mg/kg). Para determinar la acción en ratas con diabetes inducida, se utilizaron siete grupos de seis animales cada uno; un grupo sin diabetes y los restantes con diabetes inducida por aloxano (80 mg/kg). La determinación de la actividad antioxidante *in vitro* e *in vivo* se realizó mediante el método de neutralización del radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) y midiendo los niveles de malondialdehído (MDA) y óxido nítrico (NO), respectivamente; finalmente se realizó el estudio histopatológico del páncreas. Los resultados en el test de tolerancia a la glucosa fueron significativos ($p < 0,05$) a dosis de 50 mg/kg. En el ensayo con ratas diabéticas hubieron resultados significativos ($p < 0,05$) a dosis de 50 y 150 mg/kg. La actividad antioxidante fue de 33,74% a una concentración de 50 $\mu\text{g/mL}$ y los niveles de MDA (1,539 $\mu\text{mol/L}$) y de NO (30,82 mmoles/L) a dosis de 250 mg/kg disminuyeron significativamente ($p < 0,05$). En el estudio histopatológico se demostró la acción protectora sobre el páncreas. Se concluyó que el extracto presenta actividades hipoglucemiante y antioxidante en ratas con diabetes mellitus tipo 2 inducida por aloxano.

Palabras clave: *Morinda citrifolia*; hipoglucemiante; malondialdehído; óxido nítrico.

Abstract

The purpose of this investigation was to determine the hypoglycemic and antioxidant activities of the alcoholic extract of the fruit of *Morinda citrifolia* (noni), in normal rats and induced to type 2 diabetes mellitus by alloxan. For the Glucose Tolerance Test were used 56 rats were distributed into seven groups of eight each; one group without hyperglycemia induced and the remaining with hyperglycemia induced by glucose (750 mg/kg). To evaluate the action of the extract in rats induced with diabetes, we used seven groups of six animals each; one group without diabetes and the remaining with diabetes induced by alloxan (80 mg/kg). The determination of the antioxidant activity *in vitro* and *in vivo* was performed by the neutralization of the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical (DPPH) and by measuring the levels of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO), respectively; finally was histopathological study of the pancreas. The results in the Glucose Tolerance Test were obtained significant results ($p < 0,05$) at dose of 50 mg/kg; in the test with rats induced to diabetes had significant results

Correspondencia:

Nombre: Carlos Nakamura Nagajata

Dirección: Jr. Puno 1002 Lima, Perú.

Correo: cnn_202@hotmail.com

Recibido: 28/03/2017

Aceptado: 13/03/2018

Citar como:

Nakamura, C., Demarini, N., Whu, D., Arroyo, J., Condorhuamán, Y. Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de *Morinda Citrifolia* en ratas con diabetes mellitus inducida por Aloxano. *Ciencia e Investigación* 2018 21(1):3-9.

© Los autores. Este artículo es publicado por la Ciencia e Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución - No Comercia _Compartir Igual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

($p < 0,05$) at doses of 50 and 150 mg/kg. The antioxidant activity was 33.74% at a concentration of 50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ and the levels of MDA (1.539 $\mu\text{mol} / \text{L}$) and NO (30.82 mmol / L) at a dose of 250 mg / kg were significantly decreased ($p < 0.05$). The histopathological study demonstrated the protective action on the pancreas. It was concluded that the extract presented hypoglycemic and antioxidant activities in rats with type 2 diabetes mellitus induced by aloxane.

Keywords: *Desmodium molliculum*; isoflavonoids; soyasaponins.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica y crónica de incidencia y prevalencia elevada a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que la prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado de 4,7% en 1980 a 8,5% en 2014¹. En el Perú afecta a casi 2 millones de personas y es la décimo quinta causa de mortalidad; según la Federación Internacional de Diabetes en el 2013 estimo que 4,3% de la población adulta peruana (20 a 79 años) es diabética².

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) incluye a más de 90% de los diabéticos; está asociada frecuentemente con la reducción de la sensibilidad a la insulina, identificado como resistencia a la insulina. La elevación de los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROs) se ha relacionado con la aparición de las complicaciones vasculares crónicas. Así, se ha comprobado que en los diabéticos existe incremento del estrés oxidativo, en comparación con los individuos supuestamente sanos³. El estrés oxidativo es el promotor del desarrollo de múltiples complicaciones como: retinopatía, nefropatía, neuropatía, disfunción sexual, coma hiperosmolar, cardiopatía y neuropatía diabética; también está involucrado en la diabetes mellitus tipo 1 por la apoptosis de las células β pancreáticas de los islotes de Langerhans y con la DM2 por la resistencia a la insulina⁴.

En el control clínico de esta enfermedad se utilizan tratamientos basados en hipoglucemiantes, como sulfonilureas y biguanidas; así mismo, se recomienda el control dietario y la actividad física. Sin embargo, el costo de los medicamentos, como la dificultad en el manejo de la dieta hipocalórica, llevan a que frecuentemente el paciente abandone el tratamiento y recurra a alternativas terapéuticas, siendo una de ellas el uso de plantas medicinales⁵. *Morinda citrifolia* (Noni) es originario de la región comprendida desde el sureste asiático hasta Australia y se cultiva en la Polinesia, India, el Caribe, México, América Central y Sudamérica. Conocido como el queso de frutas, es usada popularmente para un sinnúmero de enfermedades desde hace 2000 años, llamándosele el “cura todo”, por esta razón ha despertado interés económico. La planta viene siendo estudiada desde 1920; un artículo de revisión de esta especie⁶ reporta que sus diferentes partes son usadas para mejorar el sistema inmunológico; así como, contra microorganismos, incluso previene la formación y proliferación de tumores malignos. Estudios preclínicos han demostrado que el jugo fermentado del Noni mejora significativamente los niveles de glucosa en ayunas en ratas diabéticas, pre-

sumiendo que el jugo potencia la acción de la insulina directamente o que aumenta la sensibilidad del tejido periférico a la hormona⁷.

La presente investigación farmacológica tuvo como objetivos determinar las actividades hipoglucemiantes y antioxidantes del extracto alcohólico del fruto de la *Morinda citrifolia* (Noni) en ratas normales y con diabetes mellitus tipo 2 inducida por aloxano, los niveles de malondialdehído (MDA) y óxido nítrico (NO), y evaluar los posibles efectos adversos a nivel histopatológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es una investigación experimental de tipo descriptivo, analítico, prospectivo y longitudinal, realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Material biológico

Se emplearon 56 ratas hembras de la cepa Holtzman de 12 semanas de edad, con peso promedio de 200 ± 25 g, colocados en jaulas individuales, en donde recibieron acondicionamiento por siete días con agua *ad libitum* y alimento balanceado, con una temperatura ambiental entre 22 a 26°C y con ciclos de luz/oscuridad de 12/12 horas.

Recolección de la especie vegetal y obtención de extracto etanólico

Fue realizada en la localidad de Achaguay, provincia de Bagua chica, departamento de Amazonas. Se preparó el extracto del fruto a una concentración de 10% p/v en alcohol etílico 96%, por maceración por 7 días. Luego se procedió a filtrar y el líquido resultante fue colocado en una estufa con aire circulante a 40°C hasta la eliminación total del solvente y obtención de un residuo seco. El extracto se almacenó en un envase de vidrio color ámbar y se refrigeró hasta su posterior uso, el cual fue reconstituido con agua destilada⁸.

Test de tolerancia a la glucosa

El test consistió en medir los niveles de glicemia a diferentes intervalos de tiempo y evaluar la capacidad de los diversos tratamientos en eliminar el exceso de glucosa en sangre⁹. Se utilizaron 56 ratas hembras con un ayuno previo de 8 horas; distribuyéndose al azar en siete grupos de ocho animales cada uno, con el siguiente esquema: grupo 1, suero fisiológico (2 mL/kg); grupo 2, sólo glucosa 750 mg/kg; grupo 3, glucosa 750 mg/kg y glibenclamida 5 mg/Kg; grupo 4, glucosa 750 mg/kg e insulina 4 UI/kg; grupos 5, 6 y 7, glucosa 750 mg/kg

con extracto de noni a dosis de 50, 500 y 1000 mg/kg respectivamente; todas las administraciones fueron por vía oral con sonda orogástrica.

Medición de los niveles de glucosa

Fueron determinados por un glucómetro digital. Cada muestra de sangre se obtuvo luego de hacer una incisión en el ápice de la cola del animal, obteniéndose una gota homogénea colocada directamente sobre la tira reactiva. Las mediciones se realizaron en todos los grupos de tratamiento a 0, 60, 90 y 120 minutos. Los valores de las mediciones fueron expresados en mg/dL de glucosa⁹.

Inducción de la diabetes mellitus tipo 2 en ratas

A las ratas se les administró vía intramuscular aloxano monohidratado a 80 mg/kg, disuelto en buffer citrato de pH 4,0¹⁰. Los animales que tuvieron una glicemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL luego de 24 horas, se consideraron diabéticos y fueron incluidos en el estudio.

Evaluación de la acción hipoglucemiante en ratas con DM2 inducida por aloxano

Se utilizaron 42 ratas hembras para inducir la diabetes con aloxano, distribuyéndose en siete grupos de seis animales cada uno⁹: grupo 1, suero fisiológico (2 mL/kg); grupo 2, aloxano (80 mg/kg); grupo 3, aloxano (80 mg/kg) y glibenclamida (5 mg/Kg); grupo 4, aloxano 80 mg/kg e insulina (4 UI/kg); grupos 5, 6 y 7, aloxano 80 mg/kg con extracto de noni a dosis de 50, 150 y 250 mg/kg, respectivamente. Los tratamientos tuvieron una duración de seis días; dos veces al día, mañana y tarde.

Evaluación de la actividad antioxidante *in vitro*: se realizó por el método de neutralización del radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH)⁹; preparándose las siguientes soluciones: solución metanólica de DPPH a 20 μ g/L; soluciones del extracto alcohólico de *Morinda citrifolia* (Noni) a concentraciones de 10, 50 y 100 μ g/mL y, finalmente, soluciones metanólicas de rutina, quercetina y vitamina C a concentraciones de 10, 50 y 100 μ g/mL, que fueron patrones de referencia. Todas las soluciones preparadas fueron tratadas con el reactivo DPPH, agregando tres mL de este reactivo a un mL de cada una de estas muestras, para luego incubar a temperatura ambiente por 30 minutos y realizar las lecturas a 517 nm en espectrofotómetro UV-visible. El porcentaje de inhibición de la absorbancia del DPPH se obtuvo mediante la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\text{absorbancia DPPH} - \text{absorbancia muestra}}{\text{absorbancia DPPH}} \times 100$$

Evaluación de la actividad antioxidante *in vivo*: se extrajeron muestras de sangre por punción cardíaca, a cada una de las ratas tratadas en el diseño experimental de DM2; se separaron los sueros sanguíneos y se determinó malondialdehído (MDA) y óxido nítrico (NO), ambos marcadores biológicos del daño oxidativo.

Determinación del malondialdehído (MDA): se empleó la técnica de Buege *et al*, descrita por Arroyo *et al*⁹,

la cual se fundamenta en la reacción del malondialdehído con el ácido tiobarbitúrico formando un complejo coloreado llamado MDA-TBARS. El suero sanguíneo se diluyó con 0,6 mL de ácido tricloroacético al 20%, se llevó a baño maría hirviente por 10 minutos y dejó enfriar, a esta mezcla se adicionó 0,9 mL ácido tiobarbitúrico al 0,67 % en ácido clorhídrico 0,25 N, se sometió a baño maría por 30 minutos, se dejó enfriar y, finalmente, se centrifugó a 4000 rpm por 10 minutos para obtener el sobrenadante (complejo coloreado), el cual fue separado y posteriormente leído a 535 nm en un espectrofotómetro UV-visible. Para los cálculos se utilizó el coeficiente de extinción molar $1,56 \times 10^5$ mmol/L y los resultados se expresaron en número de moles de malondialdehído $\times 10^{-6}$ μ mol/L.

Determinación del óxido nítrico (NO): se hizo a través de sus productos de degradación, los nitritos, por medio del ensayo de diazotización (reacción de Griess), previa reducción de los nitratos⁹, basada en la formación de un compuesto coloreado por la reacción del ácido sulfanílico con nitrito en medio ácido, seguido de un acoplamiento con aminas bicíclicas, tales como N-1-(naftil) etilendiamina. El suero sanguíneo se homogenizó con un mL ácido clorhídrico 2 N, centrifugado a 6000 rpm durante 10 minutos con ácido sulfanílico; añadiendo a continuación dos mL de N-1-naftil-etilendiamina e incubado por 30 minutos. La muestra completa fue utilizada y la absorbancia fue medida a 548 nm en un espectrofotómetro UV-visible. Las concentraciones fueron expresadas como mmoles de nitrito/L.

Estudios histopatológicos

Al final del estudio, todos los animales fueron sacrificados por medio de dislocación cervical. Se les retiró el páncreas y se conservaron en solución formol al 10%, con la finalidad de evaluarlos histopatológicamente⁹. Las observaciones histopatológicas fueron expresadas de la siguiente manera: normal (0); daño leve (+); daño moderado (++) y, daño severo (+++).

Evaluación estadística

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 20). Se realizaron pruebas de análisis de varianza (ANOVA), seguidos de una prueba de LSD de Fisher, para buscar diferencias significativas entre los grupos. En el caso en que estos supuestos no se cumplieran, se evaluaron los datos a través de la estadística no paramétrica; con las pruebas de Kruskal Wallis y Mann Whitney. En todas las pruebas estadísticas se utilizó un nivel de confianza del 95% y se consideró como una diferencia estadística significativa cuando se encontró un $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Todos los animales fueron tratados de acuerdo a normas éticas, en concordancia con la guía para el cuidado y uso de animales con propósitos científicos elaborada por el National Advisory Committee for Laboratory Animal Research¹¹.

RESULTADOS

Evaluación de la actividad hipoglicemiante

Tabla 1. Resultados del test de tolerancia a la glucosa

Grupo	Medias de la glucosa (mg/dL) en cada tiempo (minutos)			
	0	60	90	120
Suero fisiológico 2 mL/kg	109,8 ± 2,8	112,3 ± 6,7	118,4 ± 6,1	109 ± 2,9
Glucosa 750 mg/kg	111,8 ± 4,4	111,5 ± 3,1	105,5 ± 4,3	96,25 ± 4,1
G + glibenclamida 5 mg/kg	110,4 ± 3,3	70,25 ± 6,8*	68,5 ± 9,8*	58,13 ± 8,2*
G + insulina 4 UI/kg	102,6 ± 2,0	48,25 ± 2,9*	43,5 ± 2,2*	60,0 ± 7,7*
G + noni 50 mg/kg	106,6 ± 3,5	121,6 ± 10,6	127,6 ± 15,4	87,75 ± 6,1*
G + noni 500 mg/kg	101,9 ± 3,2	113,3 ± 10,1	110,8 ± 9,3	111 ± 7,4
G + Noni 1000 mg/kg	101,6 ± 2,6	114,5 ± 3,4	105,1 ± 2,0	114,4 ± 3,1

Los resultados muestran los valores de glucemia en mg/dL (media ± error estándar de la media).

(*) Los resultados son significativamente distintos con el control (-) $p < 0,05$

Tabla 2. Resultados de la evaluación de la diabetes mellitus tipo 2 inducido por aloxano

Grupo	Glucosa (mg/dL) en cada tiempo – medianas (horas)					
	48	72	96	120	144	168
Suero Fisiológico (2 mL/Kg)	92*	92*	121,5*	95,5*	99,5*	101,5*
Aloxano 80 mg/kg)	338	176,5	161	261	260	245,5
A + glibenclamida 5 mg/Kg	395	292	333	262,5	350	337,5
A + insulina 4 UI/Kg	51*	93,5*	100*	79,5*	106*	91*
A + noni 50 mg/Kg	115*	132,5	144,5	127,5*	119,5*	128*
A + noni 150 mg/Kg	126,5*	114,5	149,5	124*	146	126,5*
A + noni 250 mg/Kg	408,5	427,5	325	226,5	320	303

Los resultados muestran los valores de glucemia en mg/dL (medianas).

(*) Los resultados son significativamente distintos con el control (+); $p < 0,05$ A: Aloxano (80 mg/kg)

Evaluación de la acción antioxidante *in vitro*

Tabla 3. Actividad antioxidante *in vitro* del extracto alcohólico del fruto del noni

Muestras	Porcentaje (%) de inhibición de la absorbancia del DPPH
Rutina (10 µg/mL)	90,83
Rutina (50 µg/mL)	90,89
Rutina (100 µg/mL)	88,67
Quercetina (10 µg/mL)	94,41
Quercetina (50 µg/mL)	93,71
Quercetina (100 µg/mL)	92,39
Vitamina C (10 µg/mL)	94,41
Vitamina C (50 µg/mL)	94,52
Vitamina C (100 µg/mL)	94,23
Noni (10 µg/mL)	33,65
Noni (50 µg/mL)	33,74
Noni (100 µg/mL)	32,44

Evaluación de la actividad antioxidante *in vivo*

Tabla 4. Resultados de los tratamientos sobre los niveles de malondialdehído (MDA) en suero de ratas aloxanizadas

Tratamiento	MDA-TBARS
Suero fisiológico (2 mL/Kg)	1,130 ± 0,3 *
Aloxano (80 mg/Kg) (+)	4,836 ± 0,5
A + glibenclamida 5 mg/ Kg	2,760 ± 0,5 *
A + insulina 4 UI/ Kg	1,500 ± 0,4 *
A + noni 50 mg/ Kg	1,176 ± 0,3 *
A + noni 150 mg/ Kg	1,077 ± 0,3 *
A + noni 250 mg/ Kg	1,539 ± 0,4 *

Los resultados muestran los niveles de malondialdehído en $\mu\text{mol/L}$ (media \pm error estándar).
A: aloxano (80 mg/kg)

(*) Los resultados son significativamente distintos con el control (+); $p < 0,05$

Tabla 5. Resultados de los tratamientos sobre los niveles de nitritos en suero de ratas aloxanizadas

Tratamiento	Óxido nítrico $\times 10^5$ (mmoles/L)
Suero fisiológico (2 mL/Kg)	17,75 \pm 2,9*
Aloxano (80 mg/Kg)	41,34 \pm 9,7
A + glibenclamida 5 mg/ Kg	27,10 \pm 2,9
A + insulina 4 UI/ Kg	20,71 \pm 2,3*
A + noni 50 mg/ Kg	25,65 \pm 6,4*
A + noni 150 mg/ Kg	27,68 \pm 3,3
A + noni 250 mg/ Kg	30,82 \pm 4,3

Los resultados muestran los niveles de nitritos en mmoles de nitrito/L (media \pm error estándar). (*) Los resultados son significativamente distintos con el control (+); $p < 0,05$. A: aloxano (80 mg/kg)

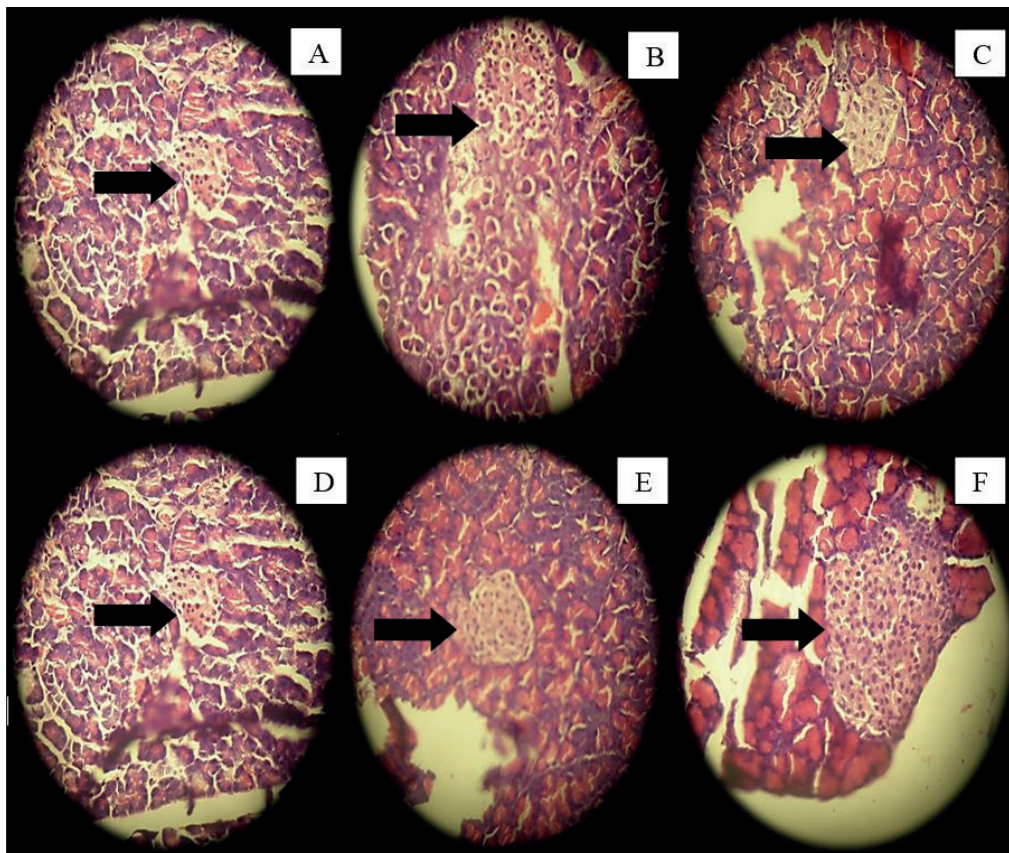


Figura 2. Estudio anatomopatológico del páncreas e islotes pancreáticos (flechas) en los diferentes grupos. A: suero fisiológico (2 mL/Kg). Islotes pancreáticos normales. B: Grupo aloxano (80 mg/kg). Páncreas con necrosis, lisis de islotes pancreáticos. C: Grupo A + glibenclamida (5mg/Kg). Páncreas congestionado. Inicio de lisis de islotes pancreáticos (inicio de necrosis). D: Grupo A + insulina (4 UI/Kg). Páncreas normal, islotes pancreáticos normales. E: Grupo A + noni (150 mg/Kg). Páncreas con moderada congestión, islotes pancreáticos normales. F: Grupo A + noni 250 (mg/Kg). Páncreas normal, islotes pancreáticos normales. (A: aloxano). Coloración hematoxilina-eosina. 400X.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se demostró la efectividad del extracto alcohólico de la *Morinda citrifolia* (noni) como hipoglucemiante y antioxidante; para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en ratas aloxanizadas. El test de tolerancia a la glucosa es una prueba dinámica que nos permitió reflejar la capacidad que tuvo el extracto alcohólico de regular los niveles de glucosa en sangre. En la evaluación se demostró que tras la administración del extracto alcohólico a la dosis de 50 mg/kg, disminuyeron los niveles de glicemia significativamente ($p < 0,05$) en relación con el control negativo (suero fisiológico 2 mL/kg) (tabla 1); indicando la efectividad de la dosis para el tratamiento de la hiperglucemia. Para complementar estos resultados se procedió a evaluar el extracto en un nuevo diseño experimental con ratas inducidas a diabetes mellitus tipo 2 por aloxano; encontrándose disminución de los niveles de glicemia con resultados significativos ($p < 0,05$), en comparación con el control positivo (Aloxano 80 mg/kg); a las concentraciones de 50 y 150 mg/kg (tabla 2). Ambos resultados obtenidos son compatibles con estudios realizados por Nayak *et al*⁷ y Carrillo¹²; cabe resaltar que en la última investigación mencionada se pudo demostrar, en este fruto la presencia de una elevada cantidad de azúcares reductores, representado por el alto contenido de grados Brix (20,6°); de esto se podría inferir la razón del por qué en nuestra evaluación a dosis altas del extracto, los niveles de glicemia no disminuyeron y no se obtuvieron resultados positivos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a la evaluación de la capacidad antioxidante del extracto alcohólico; los resultados *in vitro* obtenidos por medio de la determinación del porcentaje de inhibición de la concentración del DPPH, nos indican que el extracto presenta propiedades antioxidantes, pero significativamente menores ($p < 0,05$), en comparación a los estándares de rutina, quercetina y vitamina C (tabla 3). De los porcentajes de inhibición del DPPH, en todas las muestras trabajadas, se puede decir que no hubo actividad antioxidante dependiente de la concentración; es decir que, a concentraciones de 10, 50 y 100 $\mu\text{g/mL}$, la actividad antioxidante es prácticamente la misma ($p > 0,05$). Pese a que los resultados *in vitro* nos indicaron que la actividad antioxidante es menor en comparación a los estándares trabajados, ésta parece ser suficiente para obtener resultados favorables en el tratamiento del estrés oxidativo que presentaron las ratas con diabetes mellitus tipo 2, inducida por aloxano. Esto se evidencia por los resultados obtenidos en la determinación de los niveles de malondialdehído (MDA) y óxido nítrico (NO) (tabla 4 y 5). En el primero se comprobó que el extracto alcohólico del fruto noni a las dosis de 50, 150 y 250 mg/kg, disminuyeron los niveles de MDA de manera significativa ($p < 0,05$) en el suero de las ratas diabéticas. En cuanto al segundo ensayo, se registró que a dosis de 50 mg/kg del extracto, los niveles de óxido nítrico expresados en nitritos, disminuyeron significativamente ($p < 0,05$),

en relación al control positivo (Aloxano 80 mg/kg). Resultados similares fueron encontrados, pero a nivel de las hojas *Morinda citrifolia* (noni) por Vijaykumar *et al*³; estudio que demostró que el extracto acuoso presenta actividad antioxidante a la dosis de 200 mg/kg; reduciendo los niveles del MDA en sangre de manera significativa ($p < 0,001$), en modelos con ratas que fueron sometidas a heridas por incisión y escisión. De igual manera el estudio realizado por Samuel *et al*⁴, demostró la actividad antioxidante del extracto metanólico a nivel de las raíces de *Morinda citrifolia* (Noni), utilizando modelos *in vitro*. En dicho estudio se encontró por ejemplo, notables reducciones en los niveles de óxido nítrico (NO) por parte del extracto.

En lo que respecta a los estudios histopatológicos (figura 1), los resultados nos permitieron comprobar el efecto producido por el extracto alcohólico para el tratamiento del estrés oxidativo, al comprobarse la acción protectora hacia las células pancreáticas. Dicha protección fue evidenciada en la detención del daño producido por el estrés oxidativo, generado por aloxano administrado y la hiperglucemia presente. Cabe mencionar que en el grupo control positivo (aloxano 80 mg/kg), se pudo observar la magnitud de la lesión o muerte de las células pancreáticas, al no recibir ningún tipo de tratamiento.

Luego de haber interpretado nuestros resultados, podemos afirmar científicamente que el extracto alcohólico del fruto del noni, presenta acción hipoglucemiante y actividad antioxidante en ratas con diabetes mellitus tipo 2. Estudios de perfil fitoquímico realizados en el fruto del noni¹², describen la presencia de flavonoides; compuestos que estarían muy ligados a los efectos anteriormente mencionados.

La relación que existe entre los flavonoides y la actividad antidiabética, ha sido estudiada en modelos *in vivo*, como el realizado por Zhang *et al*⁵, que demostró la acción hipoglucemiante del flavonoide isoquercetina en ratones que fueron inducidos a diabetes mellitus. En cuanto la actividad antioxidante de los flavonoides, existe consenso de que ésta resulta gracias a la combinación de su propiedad quelante del hierro, así como de su capacidad para secuestrar radicales libres¹⁶. Otros autores se refieren, además, a la inhibición de oxidasas, como: lipo-oxigenasa (LO), ciclo-oxigenasa (COX), mielo-peroxidasa (MPO), NADPH-oxidasa y xantina-oxidasa (XO)¹⁷; evitando de ésta manera la generación de especies reactivas de oxígeno, así como de hidroperóxidos orgánicos. Por otra parte, se ha podido conocer que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2 (FLA2); al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa (CAT) y superóxido-dismutasa (SOD)¹⁸. Todos los mecanismos mencionados anteriormente probablemente permitirían a los flavonoides presentes en el extracto alcohólico la capacidad para obtener notables resultados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y el daño oxidativo producido por los radicales libres.

CONCLUSIÓN

El extracto alcohólico del fruto de *Morinda citrifolia* (noni), a dosis de 50 mg/kg, presentó actividad hipoglucemiante a partir de los 120 minutos en el test de tolerancia a la glucosa; la misma se presentó a dosis de 50 y 150 mg/kg en ratas con diabetes mellitus tipo 2 inducida por aloxano con disminución del daño en el páncreas; así mismo se demostró la actividad antioxidante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OMS. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 [actualizado 01 de junio 2017; citado 10 de setiembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
- MINSA. Ministerio de Salud. [Internet]. Lima: MINSA; 2014 [actualizado 01 de noviembre 2014; citado 10 de setiembre 2017]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2014/diabetes/index.asp>.
- Cruz J, Licea M, Hernández P, Abraham E, Yanes M. Estrés Oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin*, 2011;58(1):4-15. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt111b.pdf>.
- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv. Cardiol*, 2008; 45:1-16. DOI: 10.1159/0000115118.
- Albarran-Padilla NB. Importancia del comportamiento dietario familiar en el control de la diabetes tipo 2. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora. 2002. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2006/spn064c.pdf>.
- Pawlus AD, Kinghorn D. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). *J. Pharm. Pharmacol*, 2007;59:1587-609. DOI: 10.1211/jpp.59.12.0001.
- Nayak B, Marshall J, Isitor G, Adogwa A. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of fermented fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011;(2011)1-5. DOI:10.1155/2011/875293.
- Sharapin N. Fundamento de Tecnología de productos Fitoterapéuticos. Santa Fe de Bogotá. Publicación del programa de Andrés Bello – Programa Iberoamericana de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo; 2000.
- Arroyo J, Rojas J, Chenguayen J. Manual de Modelos Experimentales de Farmacología. Lima: Publicaciones ASDIMOR; 2004.
- Gohil T, Pathak N, Jivani N, Devmurani V, Patel J. Treatment with extracts of *Eugenia jambolana* seed and *Aegle marmelos* leaf extracts prevents hyperglycemia and hyperlipidemia in alloxan induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010;4(5):270-5.
- National Advisory Committee for Laboratory Animal Research. Guideline on the care and use of animals for scientific purposes; 2004.
- Carillo PE. Comprobación del Efecto Hipoglucemiante del Zumo del Fruto de Noni (*Morinda citrifolia*), en Ratas (*Rattus norvegicus*) con hiperglicemia Inducida. [Monografía en internet]. Ecuador; 2011 [Consultado el 20 junio de 2012]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/15911/56T00279.pdf>
- Vijaykumar PR, Arulmozhi S, Purnima A, Sridhar Y. Wound Healing and antioxidant activities of *Morinda citrifolia* Leaf extract in rats. *IJPT*, 2008;7(1):49-52. Disponible en: <http://ijpt.iuims.ac.ir/article-1-158-en.pdf>.
- Samuel BE, Murugesan K. Evaluation of antioxidant potential of *Morinda citrifolia* L. Root extract. *International Research Journal of Pharmaceuticals*, 2012; 2:106-11. Disponible en: http://www.scientific-journals.co.uk/web_documents/1020414_morinda_citrifolia.pdf.
- Zhang R, Yao Y, Wang Y, Ren G. Antidiabetic activity of isoquercetin in diabetic KK-Ay mice. *Nutrition & Metabolism*. 2011; 85(8):1-6. DOI: 10.1186/1743-7075-8-85.
- Böhm H, Boeing H, Hempel J, Raab B, Kroke AZ. Flavonols, flavone and anthocyanins as natural antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic diseases. *Z Ernährungswiss*. 1998; 37(2):147-163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9698642>.
- Groot H de, Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 1998; 12(3):249-255. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00951.x.
- Lindahl M, Tagesson C. Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2. *Inflammation*, 1997; 21(3):347-56. DOI: 10.1023/A:1027306118026.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado