



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TESIS
CUANTIFICACIÓN DE BETALAINAS Y ACTIVIDAD
HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE PULPA Y DE CÁSCARA DE
***Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja)**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Balvín Esteban, Juana Iris

Código ORCID: 00000001-7770-4856

Br. Huamán Labán, Kenni Yordan

Código ORCID: 0000-0003-4158-8181

Asesor:

Dr. Felix Veliz Luis Miguel V.

Lima – Perú

2021

Cuantificación de betalainas y Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja).

Línea de investigación: farmacología y farmacoterapia

Asesor:

Dr. Felix Veliz Luis Miguel V.

Código ORCID: 0000-0001-5138-3396

DEDICATORIA

Quiero agradecer primeramente a Dios por guiarme, brindarme inteligencia y paciencia para culminar este proyecto, este trabajo está dedicado a mi familia por darme fuerzas en mis momentos débiles, a mi esposo y mi hijo por estar siempre a mi lado y brindarme su incondicional respaldo y confianza. A mis hermanos, profesores y doctores que fueron amigos y docentes a la vez por su constante motivación, tolerancia, contribución desinteresada para la culminación de esta meta trazada.

BR. BALVÍN ESTEBAN JUANA IRIS

Este trabajo está dedicado a mi padre por el apoyo constante en mi etapa universitaria, que a pesar de luchar solo nunca se dio por vencido y deposito toda su confianza en mí , no hay palabra que pueda describir lo tan agradecido y bendecido de poder contar con él, a mi madre quien a pesar de no poder disfrutar este logro, me dejó la mayor de las virtudes, me enseñó a no rendirme, me enseñó de Dios y de ayudar al prójimo, “el sueño sigue, aunque la soñadora no esté más junto a mí”, y a mi hermano que me enseñó a no rendirme, a superarme cada día y luchar por mis metas.

BR. HUAMÁN LABÁN KENNI YORDAN

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer infinitamente a Dios por hacernos personas con valores, guiarnos y bendecirnos en todo este proceso de formación profesional. Agradecer a nuestros maestros de la Universidad Privada Norbert Wiener por sus enseñanzas y sabios consejos brindados durante nuestro proceso académico y profesional, asimismo, a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por abrirnos las puertas de su laboratorio para realizar la parte experimental de nuestro trabajo de investigación.

Con gratitud a nuestro asesor Dr. Félix Veliz Luis Miguel por su entrega, dedicación, comprensión y paciencia en el arduo trabajo del desarrollo de nuestra tesis ya que sin su guía no hubiese sido posible realizar esta investigación.

A todos nuestros docentes doctores amigos que proporcionaron ideas y apoyaron para que esta investigación sea posible, a todos y cada uno de ellos nuestro agradecimiento infinito.

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE ANEXOS	X
RESUMEN.....	XI
GLOSARIO DE TÉRMINOS	XIII
INTRODUCCIÓN	1
I. EL PROBLEMA.....	2
1.1. Situación problemática.....	2
1.2. Formulación del problema.....	3
1.2.1 Problema general	3
1.3. Objetivos de la investigación	3
1.3.1. Objetivo general.....	3
1.3.2. Objetivos específicos.....	3
1.4. Justificación	4
1.5. Limitaciones de la investigación.....	5
II. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Antecedentes de la investigación.....	6
2.1.1. Antecedentes internacionales.....	6
2.1.2. Antecedentes nacionales	9
2.2. Bases teóricas	12
2.2.1. <i>Hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja”	12
2.2.1.1. Estudio botánico de la especie vegetal	12
2.2.1.2. Clasificación taxonómica.....	12
2.2.1.3. Nombres vulgares.....	13
2.2.1.4. Descripción botánica de “pitahaya roja”	13
2.2.1.5. Beneficios farmacológicos de “pitahaya roja”	13
2.2.2. Betalaínas	16
2.2.2.1. Biosíntesis de las betalaínas	17
2.2.2.2. Clasificación de betalaínas	17
2.2.2.3. Factores que afectan la estabilidad de las betalaínas.....	19
2.2.2.4. Propiedades farmacológicas	21
2.2.3. Diabetes.....	24
2.2.3.1. Criterios de diagnóstico.....	25
2.2.3.2. Tipos de diabetes.	27
2.2.3.3. Tratamiento de la diabetes mellitus.	29
2.2.4. Aloxano como inductor a hiperglucemia experimental.....	41
2.3. Formulación de hipótesis	42
2.3.1. Hipótesis.....	42
III. METODOLOGÍA.....	43
3.1. Tipo de investigación.....	43

3.2. Diseño de la investigación	43
3.3. Población y muestra	43
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	44
3.4.1. Criterio de inclusión.	44
3.4.2. Criterio de exclusión.....	44
3.5. Variables de estudio	44
3.5.1. Variable dependiente	44
3.5.2. Variable independiente.....	44
3.6. Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	44
3.7. Método de investigación	45
3.7.1. Recolección del material botánico	45
3.7.2. Selección y limpieza	45
3.7.3. Acondicionamiento:	45
3.7.4. Fase I: Extracción y cuantificación de betalaínas	46
3.7.4.1. Extracción y Determinación	46
3.7.4.2. Cuantificación de betalaínas:	46
3.7.5. Fase II: Obtención del extracto hidroalcohólico.....	47
3.7.6. Inducción a diabetes	48
3.7.7. Evaluación de la actividad hipoglucemiante.	48
3.8. Proceso de análisis de datos	51
3.9. Aspectos bioéticos.....	51
IV. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	52
4.1. Resultados	52
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	52
4.1.2. Discusión de resultados.....	61
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	64
5.1. Conclusiones	64
5.2. Recomendaciones	65
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	66
ANEXOS.....	76

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Clasificación taxonómica de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja”	13
TABLA 2. Factores que influyen en la estabilidad de las betalainas.	19
TABLA 3. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa a concentración de 400 mg, 500 mg y 600 mg frente al grupo control a los 7 días de tratamiento.	52
TABLA 4. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la cascara a concentración de 400 mg, 500 mg y 600 mg frente al grupo control a los 7 días de tratamiento.	54
TABLA 5. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa a concentración de 400 mg, cascara a 600mg frente a la glibenclamida 10 mg/kg, a los 7 días de tratamiento.	55
TABLA 6. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa a concentración de 400 mg, cascara a 600mg frente a la glibenclamida 10 mg/kg, durante los 7 días de tratamiento.	57
TABLA 7: Concentración de betacianinas del extracto acuoso de pulpa y de cáscara de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja”.	59
TABLA 8: Concentración de betaxantinas del extracto acuoso de pulpa y de cáscara de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja”.	59

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Estructura química de betalaínas y ácido betalámico.	17
FIGURA 2. Estructura química de betacianinas y betaxantinas.	18
FIGURA 3. Criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus.	26
FIGURA 4. Clasificación de la diabetes mellitus.	27
FIGURA 5. Regulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas.	30
FIGURA 6: Valores para un tratamiento farmacológico combinado inicial	33
FIGURA 7. Combinaciones de terapias farmacológicas múltiples.	34
FIGURA 8. Mecanismo de acción de la glibenclamida.	35
FIGURA 9. Mecanismo de acción de la metformina.	36
FIGURA 10. Esquema de acción de los antidiabéticos orales.	38
FIGURA 11: Mecanismo de acción de los inhibidores de dpp-4.	39
FIGURA 12. Mecanismo de acción de los agonistas del glp-1.	40
FIGURA 13. Mecanismo de acción de los inhibidores sglt-2.	41
FIGURA 14. Grupo blanco y grupo control.	48
FIGURA 15. Grupos inducidos a hiperglucemia y tratados con extracto de pulpa vía oral.	49 49
FIGURA 16. Grupos inducidos a hiperglucemia, tratados con extracto de cascara vía oral y grupo 9 con glibenclamida.	50 50
FIGURA 17. Efecto hipoglucemiante promedio de la pulpa de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja “en ratas diabéticas inducidos con aloxano	53 53
FIGURA 18. Efecto hipoglucemiante promedio de cascara de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja “en ratas diabéticas inducidos con aloxano	55 55

FIGURA 19. Efecto hipoglucemiante promedio de cascara y pulpa de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja” frente a glibenclamida en ratas diabéticas inducidos con aloxano.	56
FIGURA 20. Actividad hipoglucemiante diaria del extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja” frente a glibenclamida en ratas diabéticas inducidos con aloxano.	58
FIGURA 21. Espectro visible de betalaínas en el extracto acuoso de pulpa y de cáscara de <i>hylocereus monacanthus</i> “pitahaya roja”. (fuente propia)	60
FIGURA 22. Obtención del buffer mcllvaine’s ph 6.5	78
FIGURA 23. Material vegetal, recolección de pitahaya roja.	79
FIGURA 24. Elaboración del extracto hidroalcohólico de cascara y pulpa de pitahaya roja.	79
FIGURA 25. Obtención del extracto hidroalcohólico de pulpa y cascara de pitahaya roja.	79
FIGURA 26. Obtención del extracto seco de pulpa y cascara de pitahaya roja.	79
FIGURA 27. Dilución y dosificación del extracto hidroalcohólico seco de pulpa y cascara de <i>hylocereus monacanthus</i> (pitahaya roja) y glibenclamida.	80
FIGURA 28. Agrupación de las ratas albinas.	80
FIGURA 29. Administración oral del extracto hidroalcohólico de pulpa y cascara de <i>hylocereus monacanthus</i> (pitahaya roja) en diferentes concentraciones y glibenclamida.	80
FIGURA 30. Determinación de glucosa en cada rata.	80
FIGURA 31. Separación, pesado y aforó (agua) de las muestras de cascara y pulpa de pitahaya roja.	81
FIGURA 32. Centrifugado y filtrado de las muestras de cascara y pulpa de pitahaya roja.	81
FIGURA 33. Aforó con buffer mcllvaine de ph 6,5 en fiolas ámbar.	81
FIGURA 34. Cuantificación de betalaínas mediante espectrofotometría uv-vis	81

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Matriz de consistencia	76
ANEXO 2: Operacionalización de variables	77
ANEXO 3: Preparación del buffer mcllvaine's ph 6.5	78
ANEXO 4: Elaboración del extracto hidroalcohólico de <i>hylocereus monacanthus</i> (pitahaya roja)	79
ANEXO 5: Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de <i>hylocereus monacanthus</i> (pitahaya roja).	80
ANEXO 6: Cuantificación de betalaínas del extracto acuoso de <i>hylocereus monacanthus</i> (pitahaya roja)	81
ANEXO 7: Ficha taxonómica de la especie vegetal <i>hylocereus monacanthus</i> (hort. Ex lem.) Britton & rose “pitahaya toja”	82
ANEXO 8: Constancia de aprobación proyecto por el comité de ética.	83
ANEXO 9: Constancia de adquisición de ratas albinas.	84
ANEXO 10: Protocolo de análisis de: cuantificación de betalaínas (betaxantinas y betacianinas) por espectrofotometría uv/vis de <i>hylocereus monacanthus</i> (pulpa y cascara).	85
ANEXO 11: Instrumento de recolección de datos para la actividad hipoglucemiante.	86

RESUMEN

En el presente estudio tiene como **objetivo:** Cuantificar betalaínas y evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja) en ratas albinas, cepa Holtzman. **Metodología:** La especie vegetal fue recolectada en la comunidad campesina de Quintay, distrito de Sayán, provincia de Huaura, Departamento de Lima. En el extracto acuoso se cuantifico betalaínas en cascara y pulpa, mediante método de Stintzing por espectrofotometría UV-VIS y los cálculos hallados bajo el método de Castellanos. El extracto hidroalcohólico se obtuvo mediante la maceración hidroalcohólica de cascara y de pulpa durante 7 días en oscuridad, para luego secarlo y así obtener el extracto seco. Para determinar la actividad hipoglucemiante se utilizaron 45 ratas macho, con un peso promedio de 100 -130 g (cepa Holtzman), los cuales fueron distribuidos en nueve grupos, se administró extracto de cascara y pulpa en distintas dosis (400, 500 y 600 mg/kg respectivamente), durante 7 días a ratas inducidas a diabetes con aloxano 160 mg/kg por vía intraperitoneal; los extractos fueron comparados frente a la glibenclamida. **Resultado:** se obtuvo que el extracto hidroalcohólico de la cascara a dosis de 600 mg/kg presenta un mayor efecto hipoglucemiante, reduciendo la glucosa en un 56% a diferencia de la pulpa redujo en un 38%, y la glibenclamida redujo la glucosa en un 80%. En la cuantificación de betalaínas se halló mayor proporción de betacianinas 94,48 mg/g en cascara frente a la pulpa 76,27mg/g. En conclusión, se comprobó que el extracto hidroalcohólico de la cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja) si posee actividad hipoglucemiante.

ABSTRACT

The objective of this study is to: Quantify betalains and evaluate the hypoglycemic activity of the hydroalcoholic extract of the peel and pulp of *Hylocereus monacanthus* (red pitahaya) in albino rats, Holtzman strain. Methodology: The plant species was collected in the rural community of Quintay, Sayán district, Huaura province, Lima Department. In the aqueous extract, betalains were quantified in the peel and pulp, using the Stintzing method by UV-VIS spectrophotometry and the calculations found under the Castellanos method. The hydroalcoholic extract was obtained by hydroalcoholic maceration of the peel and pulp for 7 days in the dark, and then dried to obtain the dry extract. To determine the hypoglycemic activity, 45 male rats were used, with an average weight of 100 -130 g (Holtzman strain), which were distributed into nine groups, peel and pulp extract was administered at different doses (400, 500 and 600 mg /kg respectively), for 7 days to rats induced to diabetes with alloxane 160 mg/kg intraperitoneally; the extracts were compared against glibenclamide. Result: it was obtained that the hydroalcoholic extract of the peel at a dose of 600 mg/kg has a greater hypoglycemic effect, reducing glucose by 56%, unlike the pulp, it reduced by 38%, and glibenclamide reduced glucose by 80%. In the quantification of betalains, a higher proportion of betacyanins was found, 94.48 mg/g in the peel compared to the pulp, 76.27 mg/g. In conclusion, it was found that the hydroalcoholic extract of the peel and pulp of *Hylocereus monacanthus* (red pitahaya) does have hypoglycemic activity.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

DM: diabetes mellitus.

ADA: American Diabetes Asociación.

GPA: glucemia plasmática en ayunas.

PTOG: pruebas de tolerancia oral a la glucosa.

GAA: glucemia alterada en ayunas.

TDG: tolerancia disminuida a la glucosa.

DG: diabetes gestacional.

DM 1: diabetes mellitus 1

DM2: diabetes mellitus 2

OMS:organizacion mundial de la salud

FID: federación internacional de la diabetes

ENT: enfermedad crónica no transmisible

INTRODUCCIÓN

En todos los países de América hoy en día, la diabetes mellitus es una causa importante de discapacidad y muerte, afecta la economía, los presupuestos en la atención de salud y la calidad de vida tanto de los pacientes como en sus familias y comunidades.

Se estima que son 371 millones de personas que viven con esta enfermedad en el mundo, la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), estiman que para el 2030 serán más de 552 millones de personas que padecerán de esta enfermedad y que alrededor de la mitad de ellos desconocerán su diagnóstico.

La hiperglucemia es el principal signo de la diabetes, la cual provoca daños en diversos órganos, sistema nervioso y vasos sanguíneos. Los fármacos como la insulina e hipoglucémicos orales son inaccesibles para todas las personas por su alto costo y escasos en los centros médicos, entre los antidiabéticos más accesibles tenemos la metformina y glibenclamida.

La especie *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” se cultiva por temporadas en nuestro país entre el mes de enero y marzo en grandes cantidades, estos son exportados a otros países debido a su alto valor nutricional e uso en la industria tanto cosmética como farmacéutica, estos frutos al igual que otros productos naturales sería una alternativa adecuada para el tratamiento, manejo y control de glucosa en los pacientes diabéticos.

I. EL PROBLEMA

1.1. Situación problemática.

La diabetes es un padecimiento crónico multifactorial, actualmente considerada como un problema de salud pública, definiéndose como un trastorno metabólico producto de defectos en la secreción o acción inadecuada de la insulina. Se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica y trastornos metabólicos de los carbohidratos, grasas y proteínas.^{1,2}

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), indica que desde el 2017 en el mundo existen 425 millones de adultos entre 20 y 79 años de edad con diabetes, además que dicha cifra aumentara a 629 millones para el 2045, los cuales el 79% de las personas con diabetes son procedentes de países con bajos y medianos ingresos.^{3,4}

En la actualidad la diabetes es la octava causa principal de muerte en la población peruana, la sexta causa de ceguera y la causa principal de enfermedad renal. De acuerdo con la Asociación de Diabetes del Perú, se indica que el 7% de la población adulta posee diabetes, representando el 31,5% de los infartos agudos de miocardio y el 25% de los accidentes cerebrovasculares, siendo cada vez más habitual, sobre todo en la costa (8,5%), sigue la sierra (5,5%) y la selva con 3,5%.⁵

En los últimos años las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), una de ellas la diabetes mellitus se ha vuelto cada vez más frecuente, particularmente en los países en desarrollo.⁶ Esta enfermedad produce un impacto socioeconómico importante en el país, socavando la productividad y aumentando los desembolsos de atención médica. La valoración de este impacto aún no ha sido adecuadamente realizada, pero se traduce en una gran demanda de los servicios ambulatorios, hospitalización prolongada, ausentismo laboral, discapacidad y mortalidad producto de las complicaciones agudas y crónicas.⁷

La pitahaya roja debido a su enorme potencial terapéutico, ha llamado la atención de muchos investigadores en los últimos años. Esta fruta posee varios componentes fotoquímicos que tienen enormes propiedades farmacológicas, tradicionalmente se utiliza como colorante natural en la industria alimentaria y cosmética. Algunas aplicaciones terapéuticas recientemente exploradas incluyen su uso como antioxidante, antimicrobiano, antidiabético, anticanceroso y nutracéutico. Los fitoconstituyentes se pueden extraer de la pulpa, la cáscara y las semillas. Se sabe también que la fruta es una rica fuente de betacianinas, vitamina C y licopeno.⁸

1.2. Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Tendrá betalainas el extracto acuoso y presentará efecto hipoglucemiante el extracto hidroalcohólico de la pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

- Cuantificar betalainas y evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” a concentración de 400, 500 y 600 mg.

- Determinar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “a concentración de 400, 500 y 600 mg.
- Comparar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja frente a la glibenclamida.
- Cuantificar betalainas en el extracto acuoso de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja ”.

1.4. Justificación

El presente trabajo de Investigación experimental, tiene como objetivo comprobar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de cascara y de pulpa *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” en ratas, de esta manera poder contribuir de manera científica a diversos poblados y así afianzar los conocimientos y costumbres de la población que cosecha esta fruta como alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus. Hoy en día las personas optan por tratamientos a base de plantas medicinales, es por ello que se podrá proponer un tratamiento alternativo o una terapia complementaria para mejorar la hiperglicemia en pacientes diabéticos. Existen trabajos que se desarrollaron a base de esta especie, donde se ha realizado estudios con diferentes propiedades farmacológicas, comprobándose efectos laxantes, antioxidantes y antidiabético, este último atribuido a las betalainas presentes en la cascara como en pulpa, también se evidencio efectos antiinflamatorio y analgésico por sus compuestos fenólicos.⁹ Debido a ello, estos estudios se han venido intensificando en los últimos años, donde los efectos terapéuticos que producen las plantas se deben a ciertos metabolitos tanto primarios, como secundarios. en este trabajo también se cuantificará betalainas con el fin de promover un estudio amplio de esta especie y contribuir con una alternativa terapéutica a base de productos naturales, siendo de gran utilidad para la sociedad y para los trabajadores de la salud.

1.5. Limitaciones de la investigación

- Escasa referencia sobre la actividad hipoglucemiante en la especie ya que esta tiene estudios clínicos y preclínicos para otras actividades.
- La pandemia, el costo y manejo personal no permitió la realización de otros estudios como la marcha fitoquímica, HPLC entre otros.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes internacionales

Shimato et al., (2016) evaluaron la actividad hipoglucemiante y mecanismos del extracto de corteza de la raíz de Lycium (LBE) en ratones, Se midió los efectos de LBE en diabetes tipo 2 utilizando ratones de nueve semanas de edad que se les administró LBE (425 mg / kg) por vía oral durante 10 semanas. Se recogieron muestras de sangre bajo anestesia para la determinación de glucosa e insulina en sangre. El nivel de glucosa en sangre aumentó en el grupo de control y no se modificó en el grupo de LBE. El nivel de insulina en sangre aumentó en ambos grupos en 4 semanas, pero disminuyó en el grupo de control y se mantuvo a un nivel relativamente alto en el grupo LBE a partir de entonces. Estos resultados sugirieron que LBE disminuyó el nivel de glucosa en sangre por efecto aditivo como la mejora de la secreción de insulina, promoviendo la actividad de captación de glucosa. Estos hallazgos sugirieron que la administración de LBE puede ser un nuevo enfoque terapéutico para la diabetes tipo 2. ¹⁰

Vega-Ávila et al., (2015) evaluaron la actividad hipoglucemiante de extractos acuosos de flor, hoja, tallo y raíz de Catharanthus roseusen en ratones diabéticos normales e inducidos. El método de evaluación de la actividad hipoglucemiante de estos extractos se determinó en ratones diabéticos sanos e inducidos por aloxano (75 mg / kg), después de la administración intraperitoneal (250 mg / kg de peso corporal). Se obtuvieron muestras de sangre y se analizaron los niveles de glucosa en sangre empleando un glucómetro. También se realizaron estudios de cribado fitoquímico y cromatográfico. Encontrando los extractos acuosos de C. roseus redujeron la glucosa en sangre de ratones sanos y diabéticos. El extracto de tallo acuoso (250 mg / kg) y su fracción libre de

alcaloides (300 mg / kg) redujeron significativamente. La glucosa en sangre en ratones diabéticos en 52,90 y 51,21%. Su actividad hipoglucemiante fue comparable a la de la tolbutamida (58,1%). Conclusiones. La mejor actividad hipoglucemiante se presentó para los extractos acuosos y por fracción acuosa de tallo libre de alcaloides. Esta fracción está formada por tres compuestos poli fenoles. ¹¹

Robert de Mello et al., (2015) cuantificaron compuestos fenólicos y determino la actividad hipoglucemiante de las betalaínas en la cascara de la pitahaya (*Hylocereus undatus*). Además, se evaluó la estabilidad de las betalaínas frente a diversas condiciones de pH y tiempo de exposición al calentamiento. Los resultados encontraron que la cáscara de pitahaya contiene una alta concentración de compuestos de betalaínas (101,04 mg equivalentes a betanina. 100g que eran estables en un amplio rango de pH (3,2 - 7,0) y resistentes al calentamiento (100 °C) hasta 10 minutos en un rango de pH de 3,7 a 5,5 y además de su buena actividad hipoglucemiante. Por lo tanto, la cascara de pitahaya por su alta actividad hipoglucemiante y concentración de betalaínas se puede aplicar en diversos tratamientos. Concluyeron que la cáscara de pitaya se puede utilizar como materia prima para la extracción de betalaínas. ¹²

Ismaviani N et al., (2015) evaluaron los efectos de la pulpa de fruta de dragón rojo (*Hylocereus polyrhizus*) frente a la glucosa en la sangre y regeneración de células β pancreáticas en ratas diabéticas inducidas con aloxano, para su método incluyo 30 ratas blancas cepa Wistar macho de 2 meses y un peso entre 150- 200 gr. se dividieron 6 grupos de 5 individuos, Grupo I “control negativo” (agua), el Grupo II “control positivo” diabetes (agua), el Grupo III, IV, V grupos diabéticos se administraron jugo de fruta de dragón rojo a concentraciones 33, 66 y 100% vía oral y Grupo VI “control metformina” a dosis de 45 mg / Kg. se indujo a diabetes con la administración V.I de aloxano (100 mg / Kg), se incluyeron al estudio ratas con glicemia de (> 200 mg / dL), el tratamiento se administró

durante 7 días, al día 8 los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y sus órganos pancreáticos se tomaron para pruebas histopatológicas. Se concluyó que el jugo de fruta de dragón rojo puede reducir los niveles de glucosa en sangre y regenerar las células β pancreáticas. En la prueba de correlación se encontró que no había correlación lineal entre el aumento de la concentración con efecto antidiabético y la regeneración de las células β pancreáticas.¹³

Slatnar A., et al., (2015) en su estudio de identificación del perfil de betalaínas de diferentes partes y cultivares de remolacha (*Beta vulgaris* L. ssp. *Vulgaris*), determinaron las diferencias los niveles de betacianinas y betaxantinas entre cultivares de diferentes colores y de tres partes de la planta de remolacha (*Beta vulgaris* L. ssp. *Vulgaris*, utilizando un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con espectrometría de masas por electro pulverización y con análisis espectrofotométricos de acuerdo con los métodos de Stintzing (2003) y Castellanos (2008). Sus resultados indicaron que el contenido analizado por HPLC aislaron 22 betalaínas, específicamente 15 betacianinas y 7 betaxantinas para betalaínas, teniendo diferencias significativas en los niveles de contenido de betalaínas en las 3 partes de remolacha analizada disminuyeron en el siguiente orden: piel > pulpa > pecíolo; en cuanto a la cuantificación fotométrica de betalaínas fue significativamente mayor el contenido total de betalaínas en la piel (31,04 mg/g) en comparación con la pulpa (8,65 mg/g) y los pecíolos (11,10 mg/g) de la remolacha roja, teniendo en cuenta que las betacianinas tuvieron mayor contenido que las betaxantinas en todas las partes de la remolacha y en todos los cultivares analizados. Concluyeron que los cultivares de remolacha roja se pueden utilizar como una fuente potencial de colorantes naturales rojos y amarillos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las diferencias en la composición de los pigmentos entre las diferentes partes de la remolacha y, para maximizar los rendimientos de los pigmentos.¹⁴

2.1.2. Antecedentes nacionales

Pinedo S. (2018), determino el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del cladodio de *Opuntia ficus indica* (tuna), en *Rattus rattus var albinus con hiperglucemia inducida*. Empleó el método de inducir hiperglucemia con administración de aloxano a dosis de 100 mg/kg de peso, posteriormente administró el extracto acuoso de los cladodios de *Opuntia ficus indica* a dosis de 700 mg/kg durante 7 días consecutivos para determinar el efecto hipoglucemiante; trabajó con 12 ratones divididos en 3 grupos, grupo negativo, positivo y experimental en sus resultados demostró hiperglucemia de $197,34\text{mg/dL} \pm 3,15$ y el efecto hipoglucemiante del extracto acuosos del tallo de *Opuntia ficus* fue de $170,33\text{ mg/dL} \pm 4,89$ pos administración. *Se concluye mediante esta investigación que el extracto del tallo de Opuntia ficus indica posee actividad hipoglucemiante en Rattus rattus var albinus.*¹⁵

Cueto A. (2018), en su investigación evaluo el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo de la tuna (*Opuntia ficus-indica*) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Donde utilizo 64 ratas, dividido en 4 grupos de 16 cada una, indujeron a diabetes con dosis de aloxano a 90 mg/Kg de peso, Las ratas que presentaron glucosa entre 180 mg/dL y 236 mg/ dL fueron consideradas diabéticas para luego ser tratadas con el extracto acuoso. Los resultados que obtuvo en el grupo III (extracto al 90%); una disminución de glucosa de 197,8; 177,6; 155,7; 130,2 y 116,7 mg/dL, a 1, 6, 18, 36 y 72 h horas, el grupo experimental I (extracto al 30%), grupo experimental II (extracto al 60%) y grupo control (Glibenclamida) no presentaron disminución promedios de glucosa. Concluyo que el extracto acuoso del tallo de la tuna (*Opuntia ficus-indica*) al 90% demostró un efecto hipoglucemiante más rápido y mejor que la glibenclamida en ratas diabéticas inducidas con aloxano.¹⁶

Nakamura C, et al. (2018), evaluó la actividad hipoglucemiante y antioxidante del extracto alcohólico del fruto de *Morinda citrifolia* (noni), en ratas diabéticas inducidas con aloxano. El método empleado fue mediante el test de tolerancia a la glucosa, empleando 56 ratas hembra divididas en 7 grupos de 8 ratas cada uno; Grupo 1, suero fisiológico (2 mL/kg); Grupo 2, 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 mas extracto de noni a dosis de 50, 500 y 1000 mg/kg vía oral. La actividad hipoglucemiante se determinó en 7 grupos de 6 animales cada uno; Grupo I, 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 más extracto de noni a dosis de 50, 150 y 250 mg/k respectivamente durante 6 días mañana y tarde. la actividad antioxidante se realizó mediante el método (DPPH) y midiendo los niveles de malondialdehido (MDA) y óxido nítrico (NO); finalmente realizaron un estudio histopatológico del páncreas. Obtuvo como resultado en el test de tolerancia a la glucosa fue significativo ($p < 0,05$) a dosis de 50 mg/kg del extracto alcohólico de noni, en el estudio con ratas diabéticas se evidenciaron resultados significativos ($p < 0,05$) con dosis a 50 y 150 mg/kg de extracto alcohólico de noni. 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 moles/L) a dosis de 250 mg/kg disminuyeron significativamente ($p < 0,05$). El estudio histopatológico evidencio acción protectora sobre el páncreas. Concluyeron que el extracto alcohólico de noni presenta actividades hipoglucemiante y antioxidante.¹⁷

Nayhua C. en el 2017; realizo su investigación presentando como objetivo: obtener un pigmento natural (betalaínas) de la cáscara de tuna mediante una extracción sólido-líquido para la aplicación en la industria alimentaria. Metodología: Evaluación fisicoquímica dejando como evidencia el 46,82% del peso del fruto entero está representado por la cáscara de tuna, un PH de 5.39, sólidos solubles 5,02 °Brix y un 85,17% de humedad. Se determinó la concentración del solvente, realizando ensayos a diferentes concentraciones de etanol 30 - 90%, tiempos evaluados entre 30- 120 min y 5- 15 gr de materia prima. Mediante espectrofotometría UV/VIS cuantificaron betalainas (0,173 mg de betalainas). Mediante el diseño experimental Box-Benhken obtuvieron como resultado: solvente adecuado (etanol 75%), tiempo 90 min. y 11,2 gr de materia prima. obtuvieron 0,285 mg de betalainas con un 83% de rendimiento. Usaron el pigmento obtenido como colorante natural en yogurt y helado .¹⁸

Huamán Y., et al. (2016), desarrollaron su trabajo de investigación donde comparan la actividad hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo y del fruto de *Opuntia ficus-índica* “tuna” en conejos blancos. En su metodología, utilizaron 18 conejos machos divididos en 3 grupos y conformados por 6 especímenes cada uno, Grupo I: control, Grupo II: extracto acuoso fruto y Grupo III: extracto acuoso tallo, posteriormente se realizó la toma de muestra de la sangre venosa previo ayuno, la inducción a hiperglucemia se realizó administrando solución de sacarosa a una dosis de 14,4 mL/kg por 15 días. las muestras fueron recolectadas en el distrito de Jesús, provincia de Cajamarca. Los tratamientos con los extractos acuosos fueron por un periodo de 10 días a dosis de 18,4 mL/kg por vía oral. Los resultados obtenidos fueron: grupo II: glucemias de 90, 83, 93, 83, 91 y 93 mg/dL y el grupo III: glucemias de 66, 73, 70, 67, 80 y 84 mg/dL. Todos los resultados analizados mediante la prueba estadística T-Student con un índice de confiabilidad del 95 % y con un

nivel de significancia de 5 %. Por lo que concluyen y demuestran que el extracto acuoso del tallo presenta mejor actividad hipoglucemiante frente al extracto acuoso del fruto.¹⁹

2.2. Bases teóricas

2.2.1. *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”

2.2.1.1. Estudio botánico de la especie vegetal

La Pitahaya comúnmente conocida como “fruta del dragón”, es nativa del sur de México y América Central, la producción mundial está aumentando rápidamente, y se están desarrollando nuevos cultivos y estudios sobre su taxonomía, botánica, propiedades nutritivas y medicinales.²⁰

Esta planta es uno de los miembros más distribuidos de la familia de las cactáceas, el género contiene 14 especies y es parte de las selvas tropicales subtropicales y tropicales de América. Es común encontrar *Hylocereus* en huertos familiares en Centroamérica, donde se usa tradicionalmente como alimento y medicina.²¹ Las especies más cultivadas alrededor del mundo son *H. undatus*, *H. monacanthus* (Lem.) Britton & Rose (anteriormente conocido como *H. polyrhizus*), *H. costarricensis* y *H. megalanthus* (anteriormente conocido como *Selenicereus megalanthus*).²²

2.2.1.2. Clasificación taxonómica

La especie estudiada ha sido clasificada en el museo de historia natural, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos según el sistema de clasificación de Cronquist (1988) como *Hylocereus monacanthus* (Hort.ex Lem.) Britton & Rose, (ver anexo 7).

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”

División:	MAGNOLIOPHYTA
Clase:	MAGNOLIOPSIDA
Sub clase:	CARYOPHYLLALES
Familia:	CACTACEAE
Género:	<i>Hylocereus</i>
Especie:	<i>Hylocereus monacanthus</i> (Hort.ex Lem.) Britton & Rose
Nombre vulgar:	“Pitahaya roja”

2.2.1.3. Nombres vulgares

Este fruto según el país donde se produce recibe diversos nombres, en Colombia conocida como pitajaya, en Francia recibe el nombre de Belle de nuit, en Venezuela conocida como flor de cáliz (Venezuela, Puerto Rico) y en Perú como la popular pitahaya o fruta de dragón entre otros.²⁰

2.2.1.4. Descripción botánica de “pitahaya roja”

Las flores miden entre 25 y 30 cm de largo, el perianto es rojizo externo, especialmente en las puntas, el estigma es corto, lobulado y de color amarillo. El fruto mide de 10 - 12 cm de diámetro el peso varía entre 130 y 350. su cascara roja compuesta por bractéolos sobresalientes verdes y pulpa roja brillante escarlata, con pequeñas semillas negras.²³

2.2.1.5. Beneficios farmacológicos de “pitahaya roja”

La Pitahaya o fruta del dragón tiene potencial nutraceutico y beneficios antioxidantes, la prevención del estrés oxidativo y sus enfermedades se han asociado con su pulpa y cascara. *Hylocereus monacanthus* tiene propiedades nutricionales; la pulpa de la fruta es rica en fibra, contenido de vitamina C, minerales y Fito albúmina, que le confieren altos valores

antioxidantes. El jugo seco contiene alto contenido de proteínas, grasas, fibra, cenizas y antioxidantes, y la cáscara tiene $150 \pm 2,19$ mg de betacianina por 100 g, 10,8% de pectina, en la dieta fibra soluble e insoluble, glucosa, maltosa y fructosa.²⁴

El aceite de semilla de pitahaya es una fuente potencial de antioxidantes naturales, contiene fenoles, tocoferoles y esteroides. las especies *H. undatus* y *H. monacanthus* contienen 50% de ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico. En las semillas de *Hylocereus*, la concentración de ácido linoleico es mayor que en la semilla de lino, canola, sésamo o vid. No obstante, las semillas de pitahaya tienen un alto potencial como fuente de antioxidantes y ácidos grasos esenciales, con un nivel excepcional de ácido linoleico: 660 g Kg-1 en *H. megalanthus*, 540 g Kg-1 en *H. undatus* y 480 g Kg-1 en *H. monacanthus*.^{20,25}

La Pitahaya roja (*Hylocereus monacanthus*) es una fuente natural de betacianinas, demostrado en un estudio contra la obesidad y los efectos sobre la hiperglucemia en 6 ratones obesos alimentados con dieta alta en grasas (HFD). Los resultados evidenciaron que las betacianinas presentes en la pitahaya disminuyen el sobre peso y mejoran el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y la hepatosteatois durante el tratamiento de 14 semanas.²⁶

El fruto fresco de pitahaya roja evidencio efecto antidiabético y atenúa significativamente la resistencia a la insulina en ratas, el consumo de 600 g de fruta presenta un gran potencial en el control del nivel de glucosa en pacientes diabéticos tipo II.²⁰

- **Actividad antimicrobiana**

La actividad antimicrobiana de las betalaínas puede implicar sus efectos sobre la estructura, la permeabilidad y otras funciones de las membranas celulares de los microorganismos, lo que eventualmente puede resultar en la muerte celular. Las bacterias

Gram positivas generalmente muestran una mayor sensibilidad a la remolacha roja que los gramnegativos. La replicación del virus del dengue de tipo 2 en células Vero fue inhibida por betacianinas aislados de la espinaca roja (*Amaranthus dubius*) y pitahaya roja (*Hylocereus polyrhizus*), aunque los IC 50 valores fueron más bien altos (126,70 y 106,80 g / mL, respectivamente).^{27,28}

- **Actividad contra el cáncer**

Los extractos del fruto del cactus *Hylocereus* obstaculizaron el crecimiento de las células de melanoma en función de la concentración. El efecto de los extractos de piel fue mayor en comparación con los extractos de carne, lo que podría atribuirse al mayor contenido de betalaínas y flavonoides en la piel. La betanina pura también inhibió fuertemente el crecimiento de células de melanoma.^{28,29}

- **Actividad anti-lipídica**

La administración de pitahaya roja (300 mg / kg de peso corporal) a ratas hipercolesterolémicas redujo los lípidos séricos y el colesterol total, aparentemente debido al aumento de la excreción de ácidos biliares.^{30,31}

- **Actividad antidiabética**

Los fitoconstituyentes de la fruta del dragón son efectivos para disminuir la hiperglicemia en sangre. Se ha mencionado que el contenido de flavonoides media la acción hipoglucémica a través de 3 mecanismos, mediante disminución del estrés oxidativo por efecto antioxidante, inhibición de la mucosa intestinal GLUT 2 e inhibición de la fosfodiesterasa aumentando así la retención de insulina.⁸

La pitaya roja (*Hylocereus polyrhizus*) llama la atención debido a su valor económico y sus posibles beneficios para la salud. Es una fuente importante de fitoquímicos, especialmente betacianinas. La evidencia creciente ha sugerido que las betacianinas poseen actividades antioxidantes y eliminación de radicales libres, que están estrechamente asociadas con sus efectos protectores contra la inflamación, la aterosclerosis y la hiperlipidemia. Curiosamente, se ha informado que el consumo de pitaya roja mejora el perfil de lípidos y atenúa la hiperinsulinemia y la hiperglucemia en ratas y sujetos diabéticos tipo 2. Sin embargo, se desconoce el mecanismo potencial de los efectos beneficiosos de la pitaya roja.^{27,28}

2.2.2. Betaláinas

Las betaláinas son pigmentos nitrogenados solubles en agua, están presentes de manera restringida en algunas familias de plantas relacionadas con el orden *Caryophyllales*, raíz de betabel o remolacha (*Beta vulgaris* sp.) y de otras especies, como la espinaca malabar (*Basella* sp.), el amaranto (*Amaranthus* sp.), la pitaya (*Cereus*, *Hylocereus* y *Selenicereus* spp.), la tuna (*Opuntia* sp.) y en hongos de los géneros *Amanita*, *Hygrocybe* e *Hygrophorus*.²⁹ Dichos pigmentos son derivados del ácido betalámico. la principal fuente comercial de betaláinas está representada por el betabel concentrado en polvo, la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria usa estos compuestos como colorantes naturales. La betanina bajo el código E162 autorizado y clasificado por la Unión Europea (UE) y por la Administración de Drogas y Alimentos de EUA (FDA) con el número 73.40 es el colorante natural responsable del color rojo.³²

El tipo de sustituyente de ácido betalámico determina la clase de betaláinas que comprenden dos grupos estructurales: betacianinas y betaxantinas.

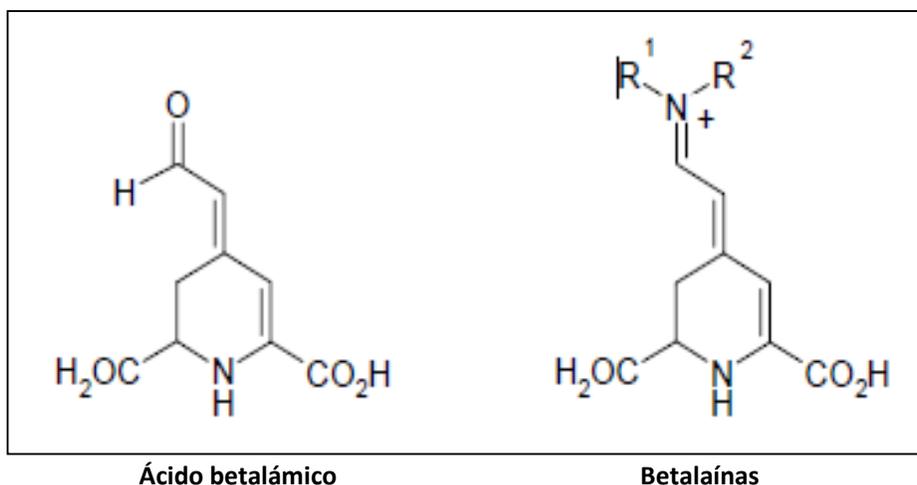


Figura 1. Estructura química de betalainas y ácido betalámico.³³

En estos últimos años su estudio ha evidenciado grandes beneficios para la salud, entre ellas la actividad antioxidante, antidiabética, antiinflamatoria y anticancerígena, además del uso como colorantes-seguridad alimentaria.³¹

2.2.2.1. Biosíntesis de las betalainas

La hidroxilación es el primer paso para la biosíntesis de betalainas, esta mediada por la tirosinasa, de tirosina a DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina). luego de presentar oxidaciones y ciclaciones espontaneas, son transformadas en ácido betalámico, cromóforo esencial de todas las betalainas. Otra rama de esta ruta (que parte también de la hidroxilación de la tirosina) conduce a la molécula *ciclo*-DOPA (leuko-DOPA-cromo), que puede reaccionar con una molécula de ácido betalámico por condensación para formar betanidina, la unidad estructural de la mayoría de las betacianinas^{34,35}

2.2.2.2. Clasificación de betalainas

Las betalainas son pigmentos de unas 17 familias de plantas pertenecientes al orden Caryophyllales, están divididas en dos subclases: betacianinas (rojo violeta) y betaxantinas (amarillo a naranja).³⁶

- **Betacianinas**

las betacianinas varían de color (rojizas a violetas) son derivados de la betanidina, contienen un residuo de ciclo-3,4-dihydroxifenilalanina (ciclo-DOPA) y ácido betalámico, La betacianina más común es la betanina, presente en la remolacha roja *Beta vulgaris*, que es un glucósido de betanidina, estos compuestos presentan espectros de absorción centrados en longitudes de onda alrededor de $\lambda_m = 540$.³⁰

- **Betaxantinas**

las betaxantinas son productos de la condensación del ácido betalámico con α -aminoácidos o aminas, dichos compuestos van del color (amarillo a naranja), sus dobles enlaces conjugados son responsables de su color, estos compuestos presentan espectros de absorción centrados en longitudes de onda alrededor de $\lambda_m = 480$.³⁰

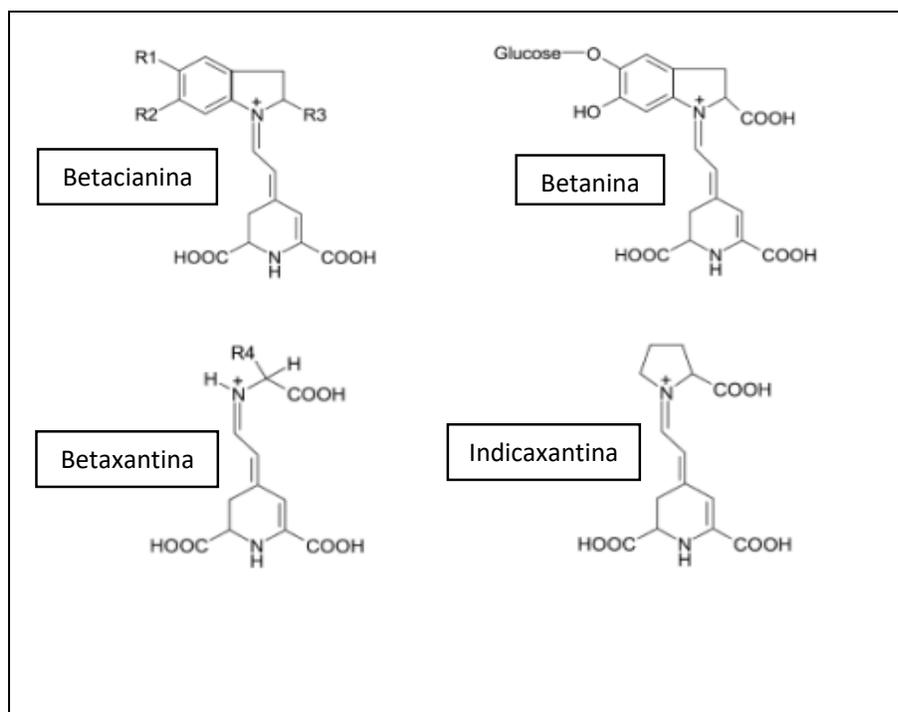


Figura 2. Estructura química de Betacianinas y Betaxantinas.³⁴

2.2.2.3. Factores que afectan la estabilidad de las betalaínas

La degradación de las betalaínas puede proceder a través de diferentes mecanismos, su estabilidad puede verse afectada por varios factores, tanto intrínsecos como extrínsecos y deben tenerse en cuenta al aplicar estos compuestos en la industria alimentaria.³⁷

FACTORES QUE MEJORAN LA ESTABILIDAD	FACTORES QUE DISMINUYEN LA ESTABILIDAD
<ul style="list-style-type: none">• Alta concentración de pigmento• Actividad de agua baja• Alto grado de glicosilación• Alto grado de acilación• 3 <pH<7• Baja temperatura• Oscuridad• Ausencia de oxígeno• Antioxidantes• Quelantes de metales	<ul style="list-style-type: none">• Concentración de pigmento baja• Alta actividad de agua• Bajo grado de glicosilación• Bajo grado de acilación• pH< 3 O pH>7• Alta temperatura• UV y luz• Oxígeno• H₂O₂ otros oxidantes• Cationes metálicos• Enzimas degradantes

Tabla 2. Factores que influyen la estabilidad de las betalainas.³²

▪ Efecto de temperatura

En la estabilidad de las betalaínas el factor más importante durante el procesamiento y almacenamiento de alimentos es la temperatura, la cual sigue una cinética de reacción de primer orden, dependiente del pH. Estas pueden degradarse por isomerización, desglicosilación, hidrólisis, deshidrogenación y descarboxilación.²⁹

Las betacianinas a altas temperaturas se degradan formando productos amarillos, incluidas las neobetacianinas, el ácido betalámico y las betaxantinas recién formadas, la reducción de color es gradual, pasan de rojo característico a marrón claro. Estos compuestos presentan mayor estabilidad a temperaturas de 4°C frente a temperaturas más altas. Estudios han evidenciado que la adición de ácido cítrico tiene la capacidad de proteger la estabilidad de las betalaínas ante factores como temperatura, luz y oxígeno.³⁷

- **Efecto del oxígeno**

Las betalainas cuando son almacenadas en presencia de oxígeno sufren una degradación de color, y más aún si estos se encuentran almacenados por encima de los 4°C y en presencia de luz, Sin embargo, los niveles bajos de oxígeno favorecen la recuperación del pigmento después de sufrir dicha degradación.³⁰

- **Efecto de luz**

Las betalainas son afectadas en presencia de luz, esta degradación sigue una cinética de primer orden oxígeno dependiente, sin embargo, Estos efectos son insignificantes bajo condiciones anaerobias. Diversos estudios observaron que la adición de 1% de ácido ascórbico inhiben esta degradación.²⁹

La degradación en combinación de la luz y el oxígeno es del 28,6%. Sin embargo, no todas las fuentes de luz generan degradación, las diferentes longitudes de onda pueden causar un efecto aditivo. La luz azul más luz infrarroja resulta en una mayor acumulación de betacianinas.³⁷

- **Efecto del pH**

La degradación de betalainas por este factor es de manera rápida y resulta en una pérdida de color. Bajo condiciones alcalinas la betanina se degrada a ácido betalámico y ciclodopa-5-O-glucosido. Estos compuestos son estables en un rango de pH de 3,0 a 6,0. Las betacianinas son más estables a pH ácido, mientras que las betaxantinas más resistentes en medios neutros. El pH ideal en condición anaeróbica para la estabilidad de los pigmentos del betabel es entre 4,0-5,0 si estas se encuentran en presencia de oxígeno el pH óptimo sería 5,5-5,8.³⁷

- **Efecto de los metales**

Los iones metálicos como el cobre, hierro, aluminio y estaño también están relacionados con la degradación de las betalainas acelerando la pérdida de su color. La adición de ácido cítrico como agente quelante puede reducir su degradación.³⁸

- **Actividad del agua**

La actividad del agua afecta la estabilidad de las betalainas, puesto que favorece la ruptura del enlace aldimina del compuesto. Su estabilidad aumenta cuando se usan métodos como liofilización y secado por atomización para reducir el contenido de agua. Se ha evidenciado un aumento de la estabilidad cuando la actividad de agua (a_w) es $<0,63$.³⁷

- **Actividad enzimática**

La inactivación inadecuada de enzimas como las glucosidasas, polifenoloxidasas y peroxidasas. Son las causas de inestabilidad de las betalainas. La formación de agliconas por las glucosidasas afectan la estabilidad de estos compuestos, las peroxidasas forman radicales y las polifenoloxidasas oxidan los compuestos fenólicos sin color, todo esto conlleva a la inactivación y decoloración de los compuestos betalámicos.³⁷

2.2.2.4. Propiedades farmacológicas

- **Actividad antidiabética**

Las betalaínas muestran una potente actividad en la diabetes debido a su naturaleza soluble en agua, el contenido de nitrógeno y la estabilidad en el sistema circulatorio, ayudan a reducir el nivel de glucosa en sangre. un estudio mostró que después de la ingesta de 1396 mg de betalaínas muestra un nivel de glucosa reducido después de 3 min y una respuesta de insulina reducida en más de 60 min. Muchos más estudios fueron realizados en betalaínas que muestra su efecto potencial en el tratamiento de la diabetes.³⁹

Un estudio realizado en ratas diabéticas demostró que a dosis de, 20 mg / kg de peso corporal de betanina, es capaz de regular de manera óptima la glucosa plasmática, insulina y hemoglobina glicosilada. También mostró un aumento de las células B inmunorreactivas a la insulina, de esta manera modula el metabolismo de los carbohidratos y tiene efectos beneficiosos en la homeostasis de la glucosa .⁴⁰

Los efectos hipoglucémicos, así como la mejora de las complicaciones diabéticas mediante extractos ricos en betalaínas, se han confirmado en experimentos con animales a diferentes dosis; con una dieta aterogénico con betanidina (9,6 mg) durante los últimos 40 días redujo el nivel de glucosa en sangre en un 50%. A dosis de betanina (25 y 100 mg / (kg * día) redujo los marcadores de glucemia en ratas que recibieron 30% de fructosa y mejoró la fibrosis cardíaca diabética, y a dosis de betanina (25, 50 y 100 mg / (kg * día) mostro mejoría en lesión renal por diabetes experimental en ratas.³⁰

- **Actividad antiinflamatoria**

Las betalaínas parecen ser uno de los potentes agentes antiinflamatorios. Este efecto parece deberse a la interferencia con la cascada de señalización pro inflamatoria. El más esperanzador es Nuclear Factor-Kappa B (NF-κB), como desencadena y transcribe directamente la mayoría de las dianas genéticas que ayudan a regular y amplificar la respuesta inflamatoria (citocinas, quimiocinas, células apoptóticas y fagocíticas). Se realizó un estudio preclínico en ratas nefrotóxicas dándoles extracto de remolacha 250 mg o 500 mg.kg/bm durante 28 días que muestra atenuación en NF-Kb Actividad de unión al ADN. Otro estudio muestra que el tratamiento con betanina a 25 mg y 100 mg. kg / bm durante 5 días inhibe la actividad de unión al ADN de NF-κB en las ratas inducidas con daño renal agudo.⁴⁰

- **Enfermedad cardiovascular**

Los problemas de salud cardiovascular son un problema importante en estos días. El consumo de betalaínas reduce el daño oxidativo y la hemólisis de los glóbulos rojos. también ayudan en la aterosclerosis uniéndola con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que conduce a la inhibición de la oxidación de LDL que aparece tanto por la betanidina y la betanina, que es más potente que la vitamina E. La betalaína reduce el LDL en sangre, aumenta el HDL y la vasodilatación vascular.^{31,40}

- **Actividades antimicrobianas y antivirales**

Se ha demostrado que las betalaínas tienen actividad antiviral, antibacteriana, antifúngica y antiprotozoaria. los extractos de *Opuntia matudae Scheinvar* que contienen betalaína inhiben el crecimiento de *Escherichia coli*. En otro estudio se demostró que el orujo de remolacha (*Beta vulgaris L.*) inhibió la multiplicación y el crecimiento de bacterias Gram-negativas.³⁰

Se especula que la actividad antimicrobiana de las betalaínas se debe a sus efectos negativos sobre la función, la estructura y la penetración de la membrana celular microbiana, lo que finalmente provoca la muerte celular, Aunque se sabe que las betalaínas ejercen una actividad antimicrobiana de amplio espectro, solo se informó sobre su mecanismo de prevención microbiana. Diversas especies como *Amaranthus spinosus*, rica en betalaína, muestra una actividad antipalúdica prominente en ratones debido a sus altos niveles de betanina, que pueden quelar los cationes internos necesarios ($Fe + 2$, $Ca + 2$ y $Mg + 2$) y bloquear el transporte intracelular de colina en los parásitos. Los extractos de *Opuntia matudae*, que contienen betalaínas, previenen el crecimiento de *Escherichia coli*.⁴¹

- **Actividades anti cáncer y radio protectora**

Entre los diferentes mecanismos atípicos que subyacen a los atributos quimiopreventivos de la remolacha a nivel celular, se han investigado los mecanismos antiinflamatorios, antioxidantes, proapoptóticos, anti proliferativos y captadores de radicales libres. Estudios anteriores han mostrado marcados aumentos en BAX, caspasa 9, caspasa 3, citocromo y ROS, así como disminuciones en BCL2 y PARP., causando daño al ADN y finalmente conduciendo a la apoptosis.⁴²

Una investigación sobre la actividad radio protectora de las betalaínas de la remolacha roja en ratones irradiados por un ^{60}Co Rayo gamma (γ) (6,0 Gy, a una dosis de 1,5 Gy min –

1). La actividad de SOD, CAT, GPx, MDA, índice de bazo y el índice de timo. Los resultados indican que las betalaínas de la remolacha roja son radio protectora en ratones. El mecanismo fundamental sigue sin estar claro, pero parece estar mediado por la actividad antioxidante de las betalaínas de la remolacha roja y la modulación del sistema inmunológico.⁴⁰

- **Efecto hepatoprotector**

experimentos con animales demostraron que la betanina es eficaz en el tratamiento de la esteatohepatitis, regula al alza el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) $-\alpha$, regula a la baja la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP) $-1c$ y modifica los niveles de adipocinas y el perfil lipídico, se ha sugerido que la inducción de la enzima quinona reductasa de desintoxicación de fase II, la mejora del estado redox hepático y de las funciones mitocondriales contribuyen a los efectos hepatoprotectores del extracto de remolacha roja rico en betalaína y de la betanina en particular.³⁰

En otro estudio el jugo de remolacha roja rico en betalaína disminuyó la toxicidad hepática causada por la N-nitrosodietilamina y el tetracloruro de carbono en la rata, Extractos de *Opuntia ficus indica* Mill, protegió al hígado del daño causado por el tetracloruro de carbono y estimuló su recuperación en experimentos con ratas. Efectos similares reportados para extractos ricos en betalaína de plantas enteras de *Amaranthus spinosus* se atribuyó a la actividad antioxidante de los extractos.⁴³

2.2.3. Diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica endocrina, se define como un trastorno metabólico producto de la deficiencia en la secreción o inadecuada acción de la insulina.⁴⁴ La función principal de esta hormona es regular y controlar el azúcar en sangre, es secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas endocrino.⁴⁵ Esta enfermedad se

caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica y trastornos metabólicos de los carbohidratos, grasas y proteínas. que desencadena complicaciones agudas, crónicas micro vasculares y macro vasculares.⁴⁶

2.2.3.1. Criterios de diagnostico

El diagnóstico debe ser lo más completo posible, confirmado por la presencia de hiperglucemia crónica y de otros factores, como síntomas asociados, hallazgos de laboratorio clínico, antecedentes familiares. Para este diagnóstico se debe seguir cualquiera de los siguientes enfoques:⁴⁷

- a. Dos evaluaciones del tipo de diabético en cada paciente (una prueba de glucosa en sangre es obligatoria).
- b. Una evaluación del tipo diabético (prueba de glucosa en sangre obligatoria) y (síntomas típicos de hiperglucemia crónica como sequedad de boca, polidipsia, poliuria, pérdida de peso corporal o retinopatía diabética).
- c. Evidencia de un diagnóstico previo de diabetes. **(ver figura)**

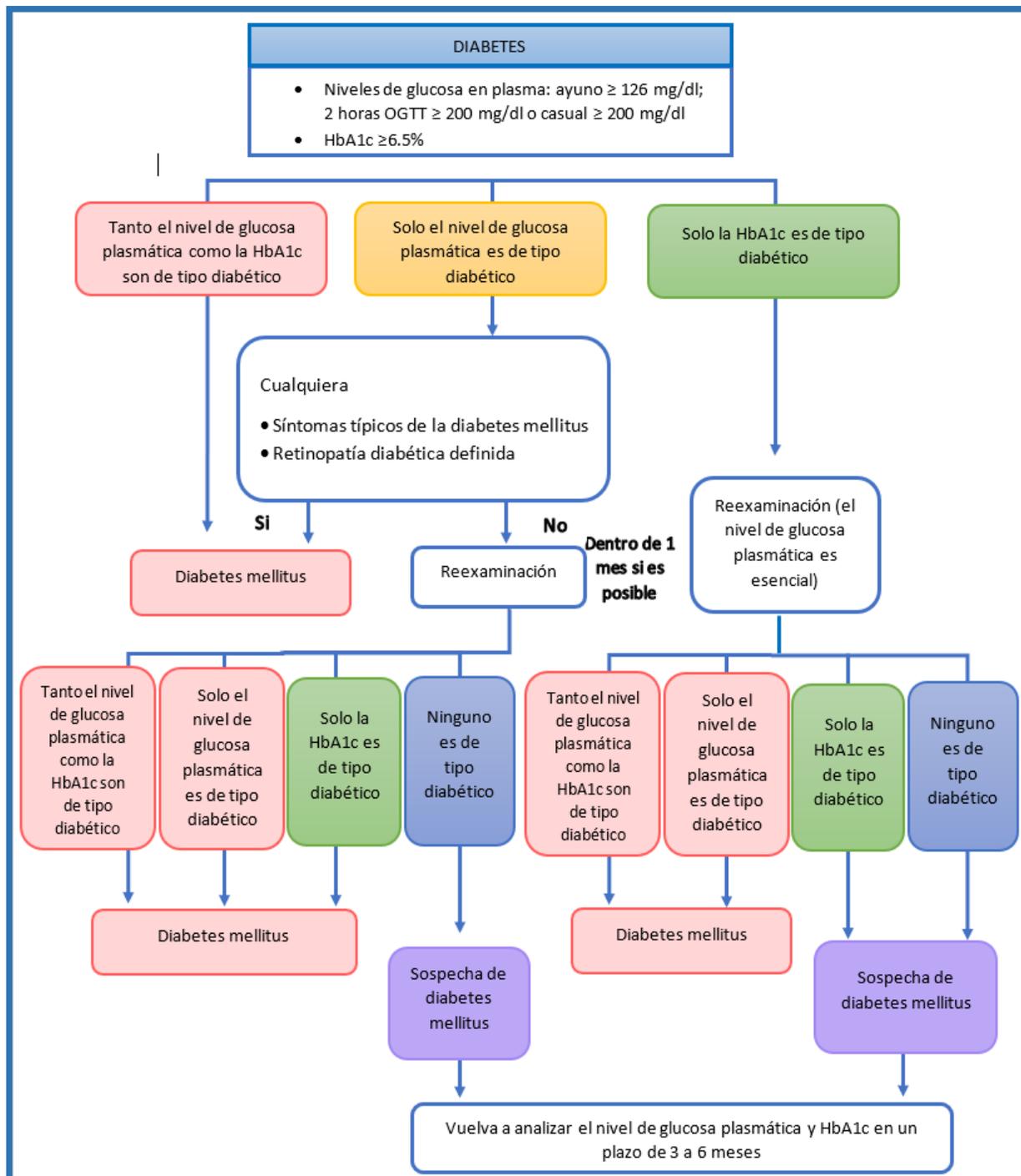


Figura 3. Criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus.⁴⁸

2.2.3.2. Tipos de diabetes.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) clasifica a la diabetes en 4 grupos diferentes, esta clasificación está basada en su etiología y características fisiopatológicas, es propuesta por el comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y acogida por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) .^{49,50}

<p>I. Diabetes tipo 1 por la destrucción de las células β, generalmente conduce a deficiencia absoluta de insulina.</p> <p>A. Inmunomediada</p> <p>E. Idiopática</p>
<p>II. Diabetes tipo 2 (puede variar en rango; de la resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina; hasta defectos predominantes en la secreción de insulina con resistencia a la insulina)</p>
<p>III. Otros tipos específicos de diabetes</p> <p>A. Trastornos monogénicos de la función de las células β</p> <ol style="list-style-type: none">1. HNF4α (MODY 1)2. Glucocinasa (MODY 2)3. HNF1 α (MODY 3)4. Otras formas de MODY: factor promotor de insulina, HNF-1β, NeuroD1, y otras5. Diabetes neonatal permanente del Gen KCNJ11 codificador de la subunidad Kir6.2 del canal K_{ATP} de células β, gen de insulina6. ADN mitocondrial <p>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina, incluyendo resistencia a insulina tipo A, leprecaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndromes de lipodistrofia</p> <p>C. Enfermedades del páncreas exocrino -pancreatitis, pancreatocistitis, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en la carboxil éster lipasa</p> <p>D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma</p> <p>E. Inducida por fármacos o compuestos químicos: Pirinuron (rodenticida que ya no se vende en Estados Unidos)</p> <p>F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus</p> <p>G. Formas no comunes de diabetes inmunomediadas: síndrome de "persona rígida", anticuerpos contra receptores de insulina</p> <p>H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian con la diabetes: síndromes de Wolfram, Down, Klinefelter, Laurence Moon-Biedl, Prader-Willi y Turner; ataxia de Friedreich; enfermedad de Huntington; distrofia miotónica; porfiria</p>
<p>IV. Diabetes mellitus gestacional</p>

Figura 4. Clasificación de la diabetes mellitus.⁵⁰

- **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)**

Es un trastorno crónico, conocido como diabetes insulino-dependiente o diabetes de juventud, suele presentarse de manera brusca y con frecuencia en niños y jóvenes. La hiperglucemia en este tipo de diabetes es resultado del déficit absoluto de insulina. la DM I tiene relación a una reacción autoinmune en la que se detectan anticuerpos frente a las células β pancreáticas, productoras de insulina y una predisposición genética. En la clasificación actual este se divide en: DM1 A o autoinmune y DM1 B o ideopática.⁵¹

- **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**

Conocida como no insulino-dependiente y caracterizada por una cierta resistencia a la insulina, relacionado al déficit relativo de esta hormona. En este tipo de DM las células β aún son funcionales, por ende, el tratamiento farmacológico de primera línea son los antidiabéticos orales y el uso de insulina exógena es de uso excepcional.⁵² La DM2 está asociada frecuentemente a la obesidad y el acúmulo de grasa abdominal, representando entre 80-95% de los casos donde la edad y la falta de ejercicio predisponen al desarrollo de este tipo de diabetes.⁵³

- **Diabetes Gestacional.**

Esta es diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, afectando del 5 al 7% de las mujeres embarazadas, los cuadros de hiperglucemia en este tipo de DM son mayores a los normales, pero no superan los niveles de glucosa para el diagnóstico en una persona sana. Frecuentemente los niveles de glucosa son normalizados después el parto, pero pueden presentar mayor riesgo de desarrollar esta afección en los posteriores embarazos. Las complicaciones como: el sufrimiento fetal, la macrosomía, muerte intrauterina y posibles malformaciones fetales son complicaciones que deberían ser monitorizados con mayor frecuencia.^{53,54}

- **Otros tipos de diabetes específicas.**

La manera de presentación de estos tipos de DM dependerá de la causa subyacente:

- a. Disfunción genética de la célula beta y la acción de la insulina.
- b. Enfermedades del páncreas exocrino.
- c. Endocrinopatías.
- d. Drogas.
- e. Infecciones.
- f. Formas no comunes de diabetes mediada por fenómenos inmunes.
- g. Otros síndromes genéticos.⁵⁵

2.2.3.3. Tratamiento de la diabetes mellitus.

- **Tratamiento no farmacológico.**

El inicio del tratamiento farmacológico en el paciente debe iniciarse siempre y cuando el control de la glucosa no se alcance mediante la dieta y el ejercicio físico tras un período de (4-12 semanas) después del diagnóstico. Si luego de este tiempo la glucemia alcanza los valores normales, continuará con cambios de estilos de vida y se realizarán controles cada 3 a 6 meses. Caso contrario se dará inicio al tratamiento farmacológico.⁵⁶

- **Tratamiento farmacológico DM 1.**

La característica distintiva de la diabetes tipo 1 es la ausencia o casi ausencia de la función de las células β , siendo esencial la insulina en su tratamiento para las personas con este diagnóstico, la mayoría de estos pacientes tienen que ser tratadas a diario con múltiples inyecciones de insulina basal y prandial, o con infusión continua de insulina subcutánea. Para disminuir el riesgo de hipoglucemia deben aplicarse análogos de insulina de acción rápida.⁵⁷

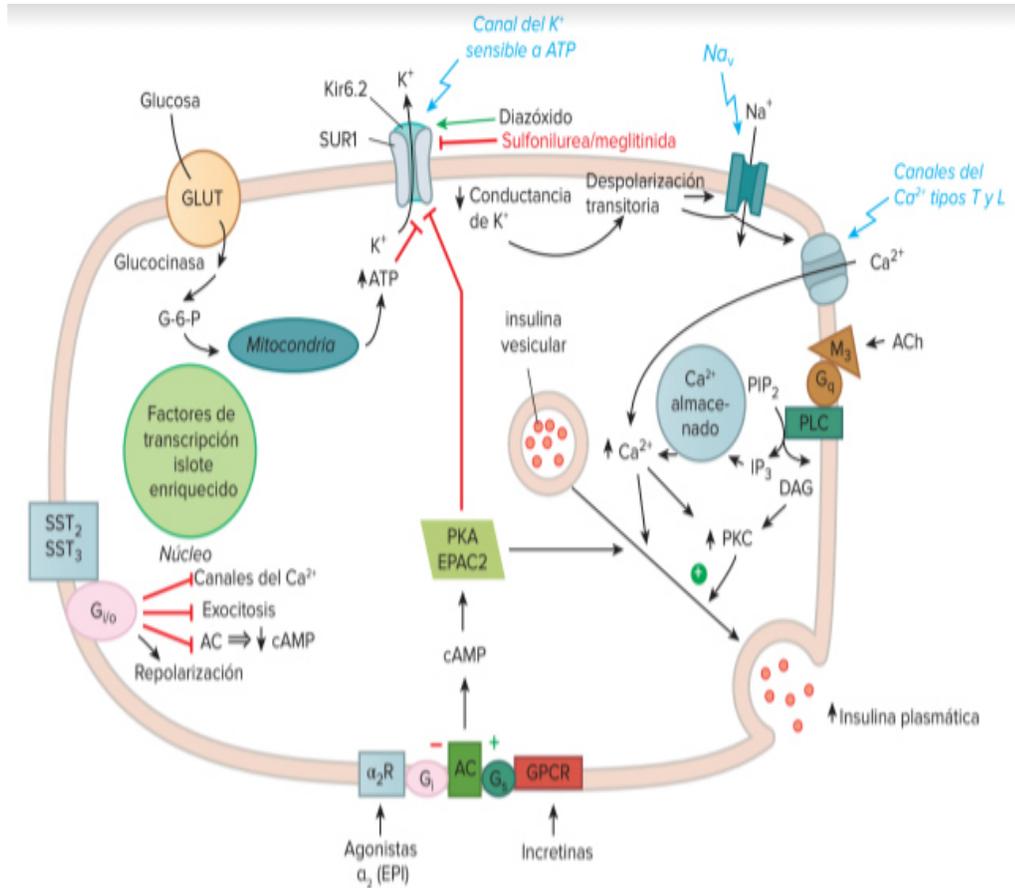


Figura 5. Regulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas.⁵⁸

- **Terapia de insulina**

Los regímenes típicos de dosis múltiples de insulina para pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 combinan el uso de insulinas de acción más corta con una formulación de acción más prolongada antes de las comidas, generalmente por la noche. La dosis basal de acción prolongada se titula para regular la glucosa en ayunas durante la noche. Las excursiones de glucosa postprandial se controlan mejor con una inyección oportuna de insulina prandial. El momento óptimo para administrar la insulina prandial varía según la farmacocinética de la formulación (regular, RAA, inhalada), el nivel de glucosa en sangre antes de los alimentos y el consumo de carbohidratos.⁵⁷

Las insulinas se clasifican de acuerdo con la duración de su acción:

1. **Insulina regular de acción corta:** debe inyectarse 30- 45 minutos antes de una comida. La insulina regular, 100 unidades/mL, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular. No obstante, la insulina regular (500 unidades/mL), es para inyección subcutánea únicamente y no debe administrarse en inyección intravenosa o intramuscular.

2. **Análogos de insulina de acción corta:** son absorbidos por vía subcutánea más rápidamente que la insulina regular, deben inyectarse 15 min o menos antes de una comida.
 - Insulina lispro, idéntica la insulina humana a excepción de las posiciones B28 y B29. Esta insulina después de ser inyectada se disocia en monómeros casi instantáneamente, y esta propiedad da como resultado la absorción rápida y duración de acción más corta que la caracterizan.

 - Insulina aspártica, se forma por sustitución de la prolina en B28 con ácido aspártico, reduciendo la auto asociación. Al igual que la lispro, la insulina aspártica se disocia rápidamente en su monómero después de inyectarse.

 - Insulina glulisina se forma cuando el ácido glutámico sustituye la lisina en B29 y la lisina reemplaza la asparagina en B3. Estas sustituciones provocan una reducción de la auto asociación y la rápida disociación en monómeros activos.

3. **Insulinas de acción prolongada:** insulina NPH (isófono de insulina) se inyecta por vía subcutánea disolviéndose gradualmente, por tanto, tiene una duración de acción prolongada, se administra generalmente una vez al día (a la hora de dormir) o dos veces al día en combinación con insulina de acción corta.

- Insulina glargina tiene un perfil de absorción sostenido sin picos y al inyectarse una vez al día proporciona una cobertura de 24 h, más predecible que la insulina NPH.^{57,58}

- **Tratamiento farmacológico DM 2.**

La metformina es el agente farmacológico utilizado para el inicio en el tratamiento de la diabetes tipo 2, mientras esta sea tolerada y no esté contraindicada, otros agentes como la insulina pueden ser agregadas al tratamiento farmacológico. Si hay evidencia de catabolismo continuo (pérdida de peso), hiperglucemia y niveles de glucosa en sangre muy altos (≥ 300 mg / dL [$16,7$ mmol / L]), se debe considerar la introducción temprana de insulina.⁵⁹

Para guiar la elección de agentes farmacológicos se debe tener un enfoque centrado en el paciente, considerando el efecto sobre las comorbilidades renales, cardiovasculares, el impacto en el peso, el riesgo de hipoglucemia, el costo, la eficacia y efectos secundarios.

- a) Terapia inicial**

Para personas diagnosticadas con diabetes y una HbA1c $< 8,5\%$, es recomendable comenzar solo con modificaciones de estilos de vida (MEV), se reevaluará la HbA1c y si en 2- 3 meses no se obtiene los objetivos esperados se debe comenzar tratamiento con metformina. Si la HbA1c es $\geq 8,5\%$ y no presenta síntomas se debe comenzar de inmediato tratamiento farmacológico con metformina, sea como monoterapia o con terapia combinada.⁶⁰

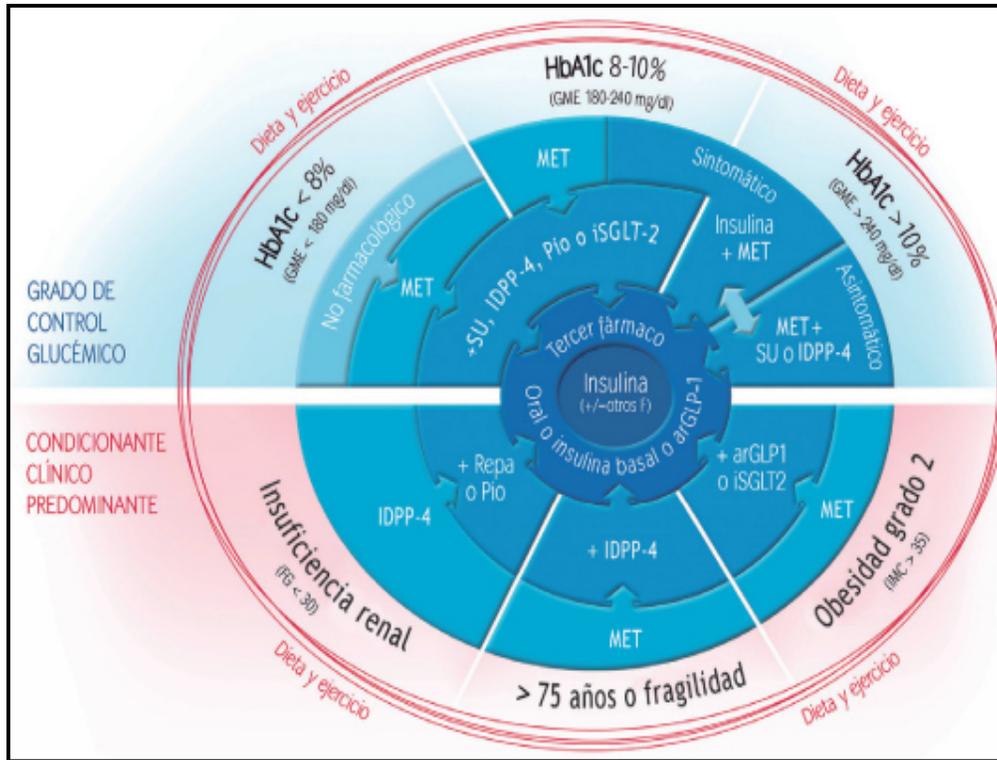


Figura 6: Valores para un tratamiento farmacológico combinado inicial.⁶⁰

b) Terapia combinada

Siendo que la diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, los tratamientos de monoterapia solo durante pocos años para mantener los objetivos glucémicos, después es necesaria una terapia combinada. En la actualidad lo más recomendable es la adición gradual de medicamentos a la metformina para mantener la A1C en el objetivo. Así podemos evaluar los efectos positivos y negativos de los nuevos medicamentos y poder reducir el riesgo y el gasto del paciente. Existen datos que avalan la terapia de combinación inicial para lograr rápidamente los objetivos glucémicos y la terapia de combinación posterior para una mayor durabilidad del efecto glucémico.⁶¹

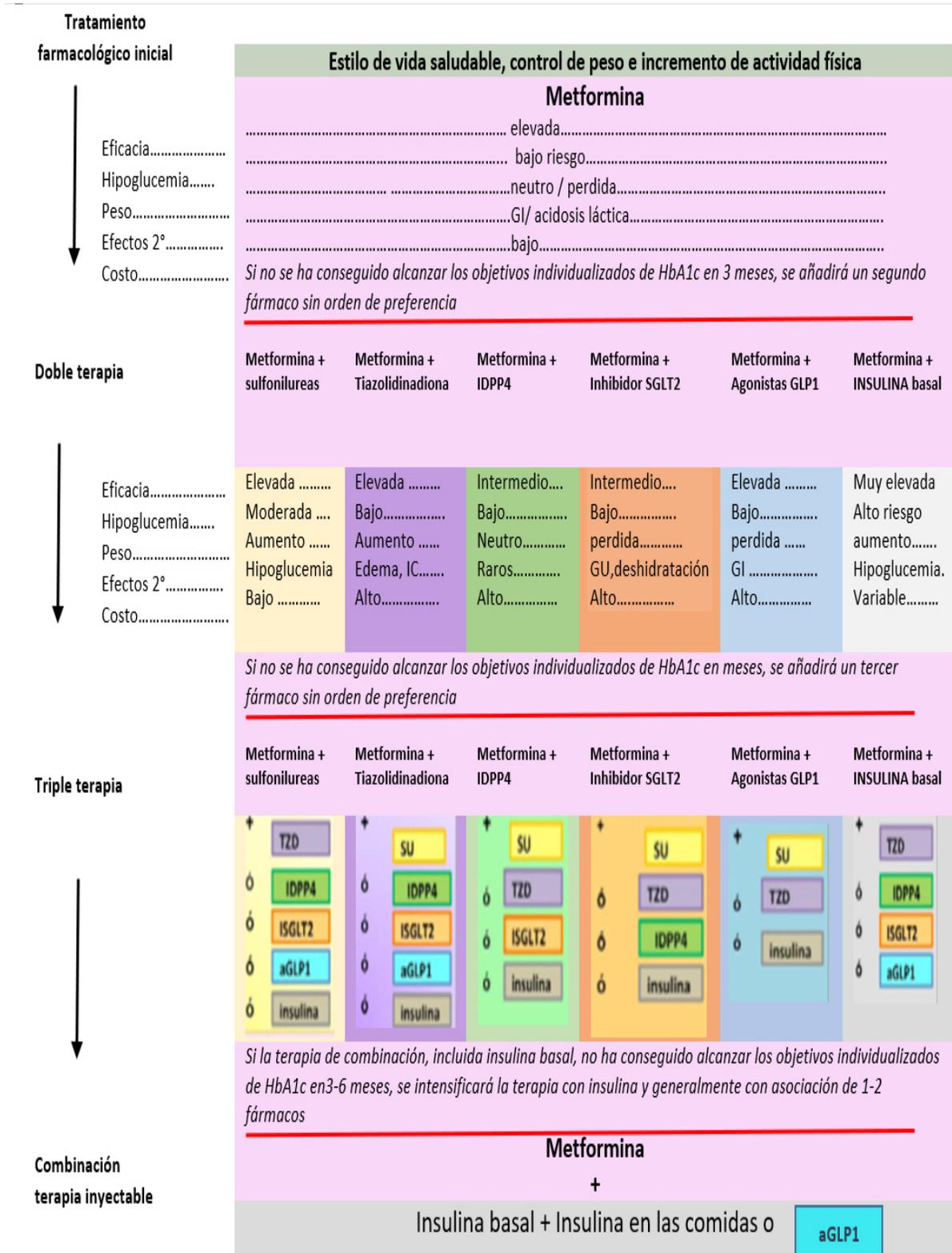


Figura 7. Combinaciones de terapias farmacológicas múltiples.⁶²

c) Descripción de los grupos farmacológicos

1. Sulfonilureas. (Glibenclamida)

Las sulfonilureas (SU) reducen potencialmente el nivel de glucosa en sangre estimulando la secreción de insulina por las células β pancreáticas y la sensibilidad de los tejidos periféricos aumenta, siendo de utilidad en el tratamiento de diabéticos tipo 2. Su primordial punto es el receptor de sulfonilureas, específicamente un componente del canal de potasio ATP-sensible, inhibe la salida del K^+ de la célula β pancreática lo que conduce a la despolarización de la membrana y a la entrada de Ca^{++} extracelular favoreciendo la exocitosis de los gránulos de insulina.^{63,64}

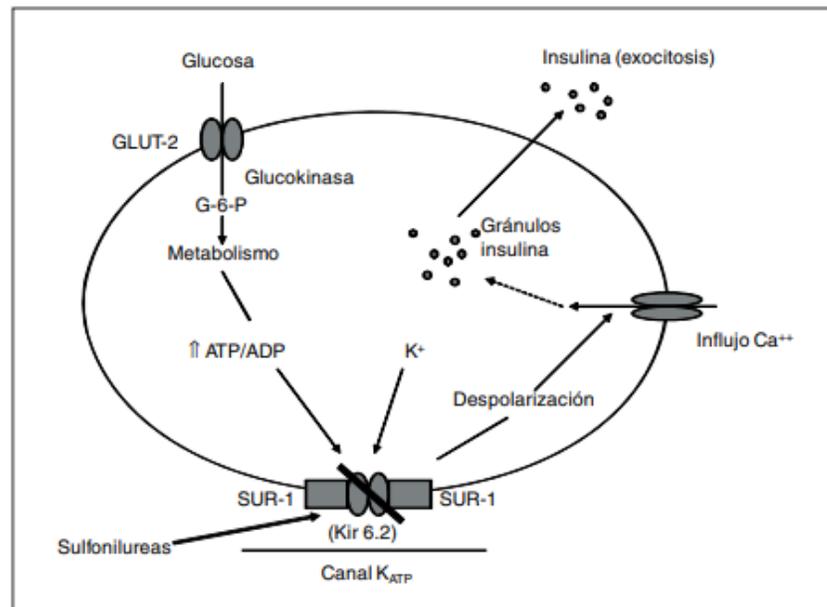


Figura 8. Mecanismo de acción de la glibenclamida.⁶⁵

2. Biguanidas. (Metformina)

Las biguanidas se utilizan actualmente como agentes hipoglucemiantes de primera línea, este ejerce su efecto al suprimir la gluconeogénesis e inhiben la enzima glicerol-fosfato-deshidrogenasa, responsable de transformar el glicerol fosfato en dihidroxiacetona fosfato, impide glicerol en la gluconeogénesis. Por otra parte, al inhibir esta enzima reduce la

conversión de lactato a piruvato, limitando el lactato en la gluconeogénesis y produciendo una demasía de lactato y glicerol en el plasma. Asimismo, activa la proteína cinasa dependiente de adenosin monofosfato (AMPK), que impide la producción de glucosa. En el hígado, la activación de AMPK anula la gluconeogénesis y reduce la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol.⁶⁶

En el musculo, la captación de insulina y glucosa mejora mediante la estimulación de los receptores de insulina tirosincinasa y de los transportadores-4 de glucosa. La metformina tiene un efecto intestinal limitado, reduciendo la absorción de glucosa. Aunque rara vez se asocian con acidosis láctica, se debe tener precaución para determinar si el paciente puede tratarse de manera segura con biguanidas.⁶⁴

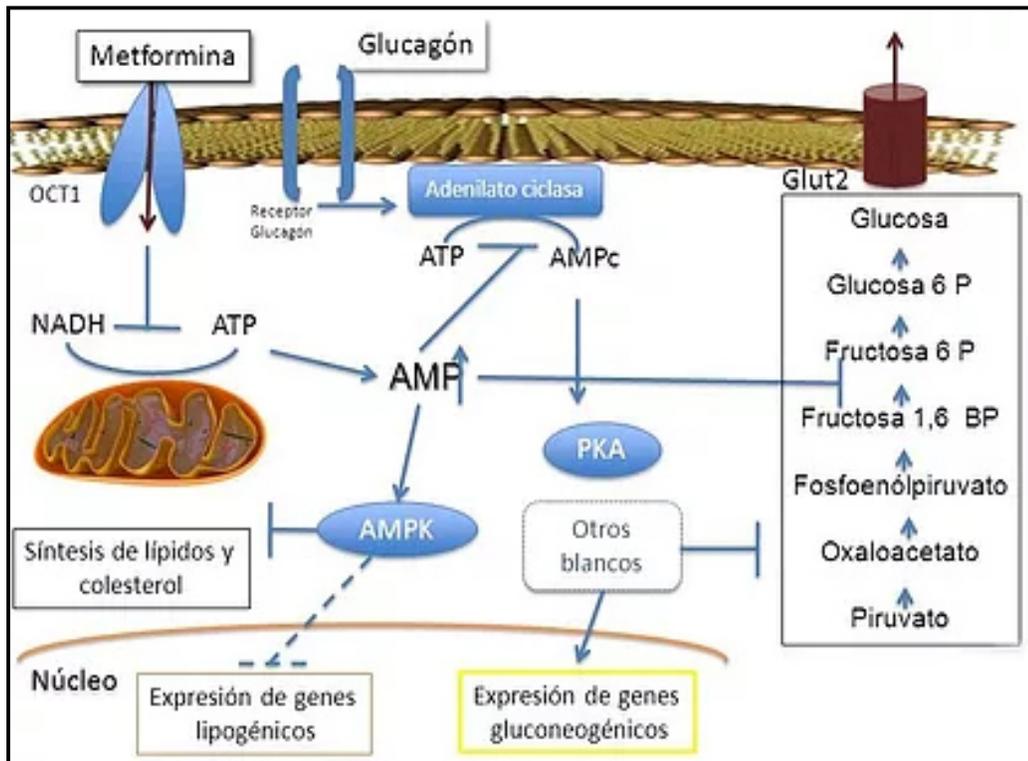


Figura 9. Mecanismo de acción de la metformina.⁶⁷

3. Inhibidores de la α - glucosidasa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosea y miglitol) inhiben una enzima del epitelio intestinal encargada de la hidrólisis de los oligosacáridos, trisacáridos y disacáridos en la glucosa y otros monosacáridos inhiben la glucólisis intestinal y retrasan la absorción de glucosa a este nivel, suprimen la hiperglucemia y la hiperinsulinemia postprandial sin inducir riesgo de hipoglucemias.⁶⁸

4. Tiazolidinedionas (Glitazona)

Las glitazonas se juntan y activan los receptores PPAR-gamma modificando la transcripción de múltiples genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, al igual que se incrementa la sensibilidad a la insulina, ya que disminuyen la resistencia periférica incrementando la captación de glucosa en los músculos y en el tejido adiposo, disminuyen la secreción de glucosa a nivel hepático, preservando la función de las células beta pancreáticas.⁶⁴ Su uso se asocia a un aumento de peso debido a su capacidad para promover la retención de líquidos, los pacientes que reciben TZD requieren monitoreo de edema, anemia y fracturas asociados con el uso de estos fármacos.^{47,69}

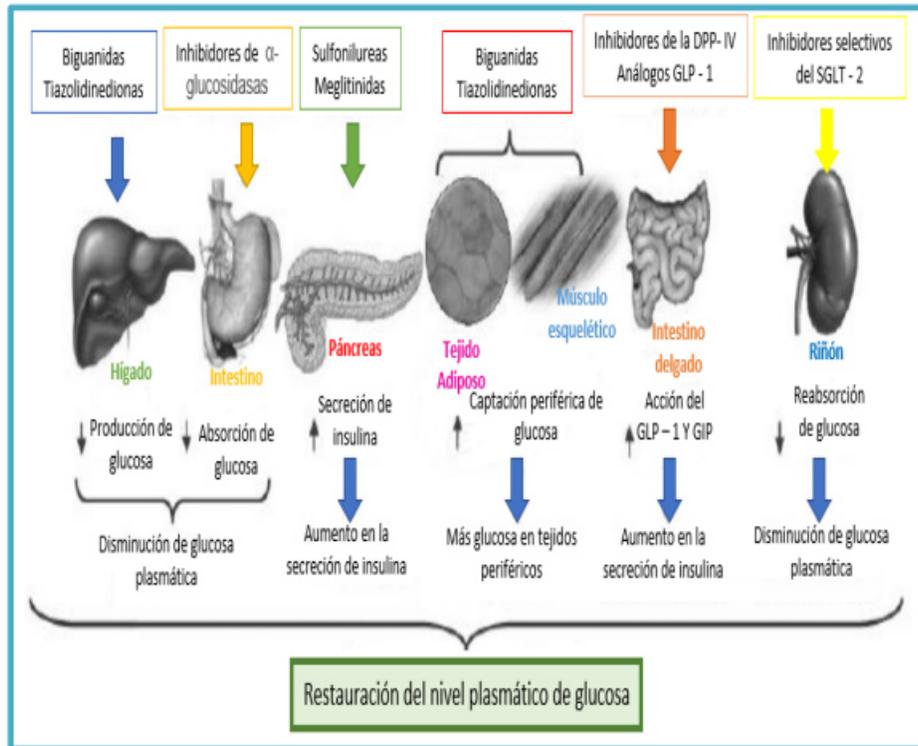


Figura 10. Esquema de acción de los antidiabéticos orales.⁷⁰

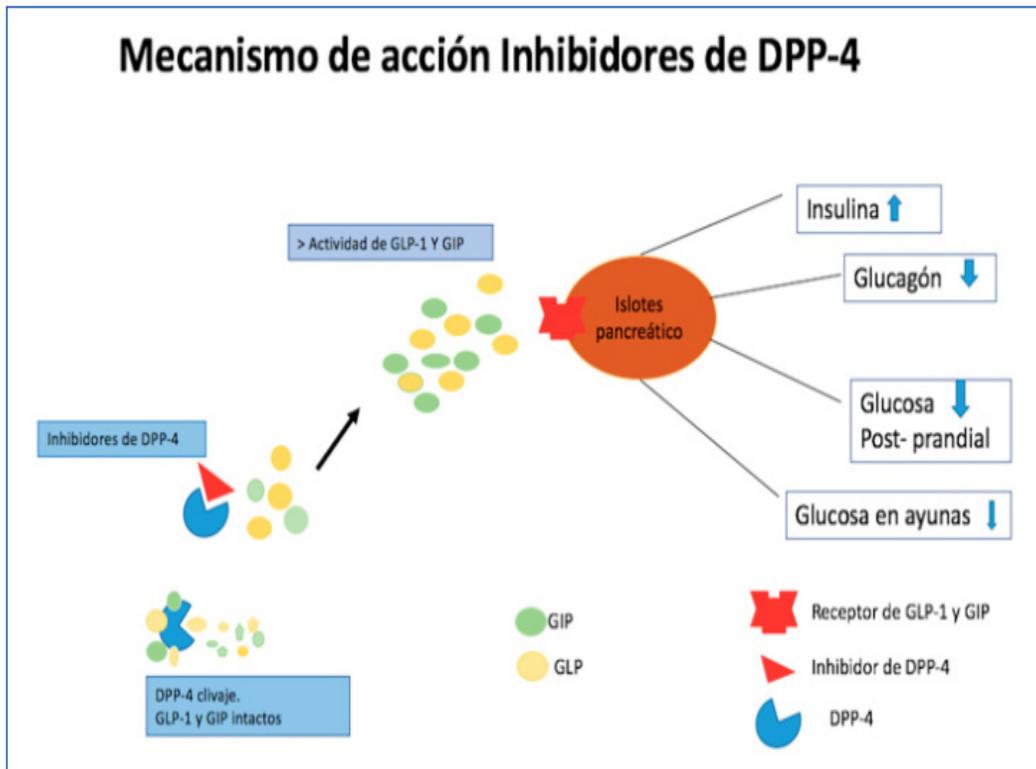
5. Meglitinidas

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) inducen la secreción de insulina en el páncreas mediante el bloqueo de los canales de KATP en la membrana de las células beta pancreáticas. Dicho mecanismo es parecido al de las sulfonilureas, pero en un lugar de unión diferente. Como resultado, ocasionan una reducción en la salida de glucosa. su acción en tan poco tiempo que se asocian menos con el riesgo de hipoglucemia.^{64,70}

6. Inhibidores de DPP - 4

Las incretinas son hormonas secretadas por el intestino debido a la ingesta, tienen como efecto principal un incremento en la secreción insulínica por la célula β pancreática. Las dos incretinas estudiadas con más profundidad son el péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP-1, y el péptido inhibitorio gástrico. La proteína DPP-4 es una

enzima que degrada las incretinas.²⁶ Tenemos muchos grupos de fármacos que actúan en la vía de las incretinas, primero aparecieron los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) o gliptinas. Estos antidiabéticos orales inhiben la enzima catabolizante, con lo que se incrementan los niveles de incretinas, y con ello se incrementa la insulinemia y se



disminuye la glucemia tanto en ayunas como posprandial.⁶⁹

Figura 11: Mecanismo de acción de los Inhibidores de DPP-4.⁶⁹

7. Agonistas del receptor de GLP - 1

La proteína GLP-1 es una incretina intestinal que promueven la secreción de insulina postprandial de una manera dependiente de la glucosa y al mismo tiempo inhiben la secreción de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito, por lo tanto, mejoran la hiperglucemia tanto en ayunas como postprandial y se asocian menos con un riesgo de hipoglucemia.^{68,71}

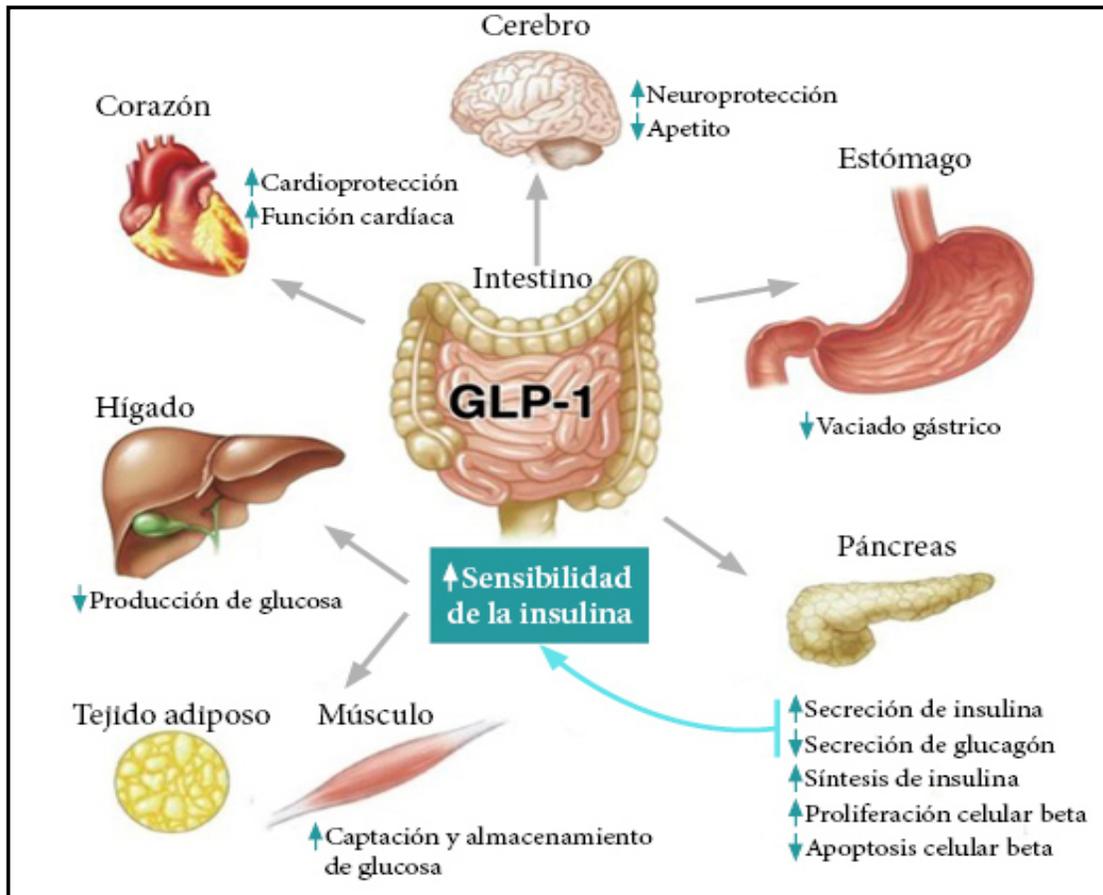


Figura 12. Mecanismo de acción de los agonistas del GLP-1.⁷⁰

8. Inhibidores de SGLT2

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) es una proteína responsable de la reabsorción en el túbulo proximal de la glucosa filtrada por el glomérulo, es así que Los inhibidores de SGLT2 inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo renal proximal y promueven la excreción urinaria de glucosa, ejerciendo así su efecto hipoglucemiante. Estos fármacos se asocian con la reducción del peso corporal y se asocian con una mayor frecuencia a infecciones genitales e infecciones del tracto urinario como efectos adversos.⁷²

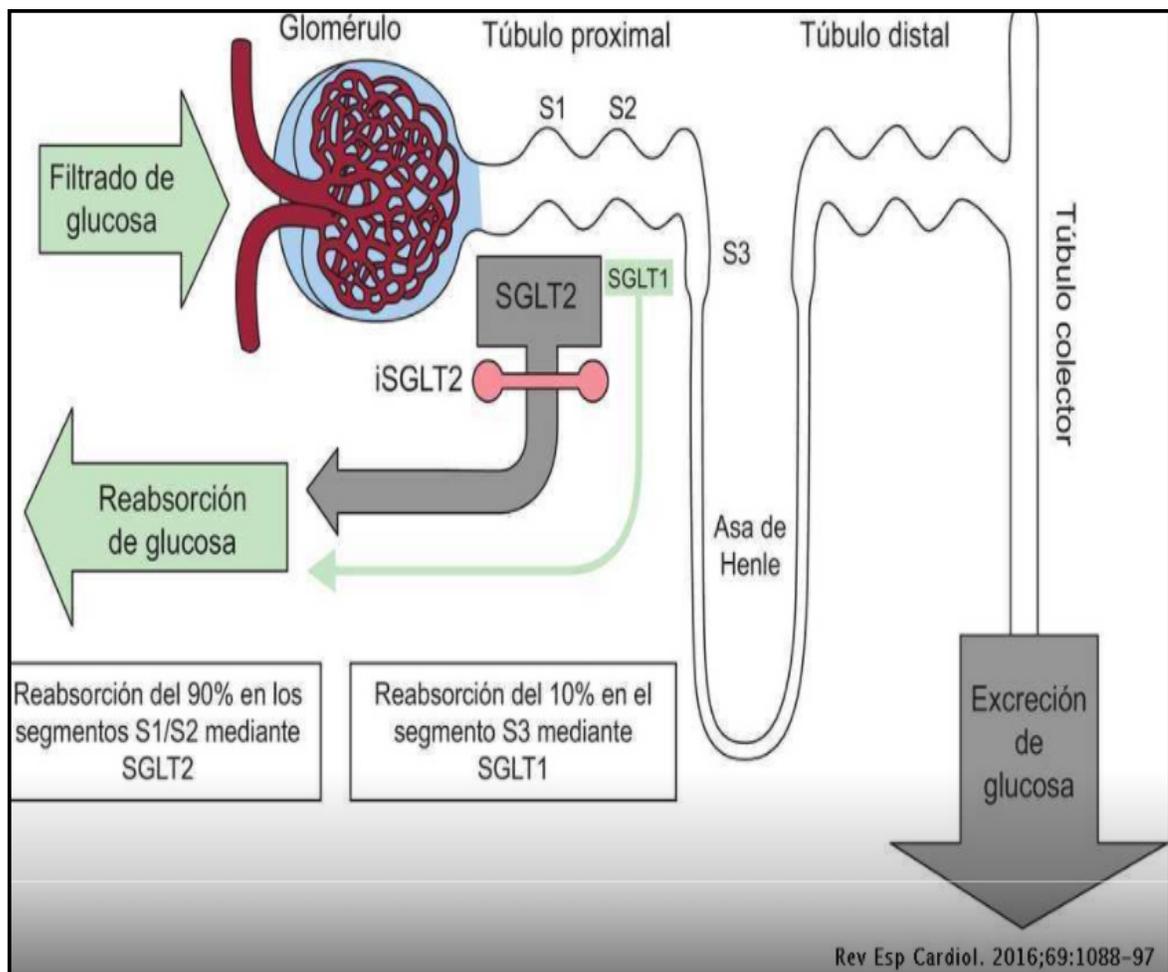


Figura 13. Mecanismo de acción de los inhibidores SGLT-2.⁷¹

2.2.4. Alozano como inductor a hiperglucemia experimental

El alozano actúa como una droga tóxica sobre las células β pancreáticas y, por consiguiente, produce diabetes experimental. Sin embargo, aún no han sido ampliamente indagados sus potenciales efectos tóxicos a corto y largo plazo sobre otros órganos. El alozano se va absorber y acumular en las células β del páncreas ocasionando un efecto dañino a las células β formando radicales libres tóxicos indicando la ruptura del DNA y de esa manera produce una falta de insulina y un incremento de glucosa conocido como hiperglicemia.⁷³

2.3. Formulación de hipótesis

2.3.1. Hipótesis

- El extracto acuoso si contiene betalainas y el extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja si presenta actividad hipoglucemiante.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación.

1. Experimental: Este trabajo de investigación es de tipo experimental ya que consiste en una variable no comprobada en condiciones controladas, con el objetivo de describir la causa de cómo se produce una situación o acontecimiento particular.

2. Cuantitativo: mediante espectrofotometría uv - visible se cuantifico las betalainas ya que gran cantidad de esta sustancia no es empleadas como productos puros, sino preferentemente en disolución.

3. Prospectivo: Es un estudio longitudinal en el tiempo que se diseña y comienza a realizar en el presente, pero los datos se analizan transcurrido un determinado tiempo, en el futuro.

3.2. Diseño de la investigación

Experimental, analítico y prospectivo.

3.3. Población y muestra

- **Población:** la población estuvo conformada por ratas albinos de la especie (cepa HOLTZMAN) / 45 machos.
- **Muestra:** se utilizó 45 ratas machos (cepa HOLTZMAN) , de aproximadamente 6 meses de edad y un peso corporal de 100- 130 g provenientes del laboratorio de evaluaciones Biológicas – Bioterio- de la facultad de zootecnia de la Universidad Nacional Agraria La Molina, alojados en el Bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos a una temperatura entre 20 – 24 °C y humedad de 60 – 70% con alimentación en pellets para roedores, agua ad libitum con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas.

3.4. Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1. Criterio de inclusión.

En este trabajo de investigación se incluirán ratas albinas macho de 6 meses de edad entre 100 -130 g de peso corporal.

3.4.2. Criterio de exclusión.

En este trabajo de investigación se excluirán ratas del sexo femenino y pesos superiores o inferiores al peso de 100- 130 g.

3.5. Variables de estudio

3.5.1. Variable dependiente

Cuantificación de betalainas y Actividad hipoglucemiante

3.5.2. Variable independiente

Extracto acuoso e hidroalcohólico de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”

3.6. Técnicas e instrumento de recolección de datos

- **Técnica:** la observación que permitió recoger información objetiva y precisa de las variaciones de la glucosa frente a la inducción.
- **Instrumento:** se utilizó una guía de observación en el cual se van registrando todos los datos que son motivo de estudio para la investigación. (anexo 11).

3.7. Método de investigación

El presente trabajo de investigación se realizó en dos fases, fase I se cuantificaron betalainas mediante un extracto acuoso, fase II se evaluó la actividad hipoglucemiante en el extracto hidroalcohólico de la especie (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja.”

3.7.1. Recolección del material botánico

Se recolecto 5 kg del fruto de la especie (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja” de las plantaciones (cosecha diciembre 2019) del anexo de la comunidad campesina de Quintay, distrito de Sayan que se encuentra en la provincia de Huaura, Departamento de Lima, una muestra se llevó a las instalaciones de la universidad Mayor de San Marcos para su clasificación taxonómica.

3.7.2. Selección y limpieza

Los frutos seleccionados fueron de semejante color, tamaño y nos cercioramos que las cascaras no estuvieran dañadas o en estado de descomposición ya que podrían alterar la determinación de (betalainas), posteriormente se llevó a las instalaciones de laboratorios de productos naturales-Universidad Norbert Wiener Para ser lavados y desinfectados en una solución de hipoclorito de sodio al 3% y posteriormente en agua al chorro.

3.7.3. Acondicionamiento:

Con la ayuda de cuchillos de acero inoxidable y buen filo se procedió a separar la cáscara de la pulpa, finalmente se obtuvo 1kg para cada muestra (pulpa y cascara). Seguidamente se cortó la cascara en trozos de 0,5 cm aproximadamente, la pulpa se trituro manualmente incluyendo las semillas, teniendo en cuenta que la luz y la temperatura alteran la estabilidad del colorante que posee la cascara, las muestras

(pulpa y cascara) se almacenaron en refrigeración y selladas en bolsa radiopacas para su posterior uso.

3.7.4. Fase I: Extracción y cuantificación de betalaínas

3.7.4.1. Extracción y Determinación

Se realizó mediante el método Stintzing (et al., 2005)⁷⁴, el cual se basa en lo siguiente:

- **Buffer McIlvaine's pH 6,5:** preparación, composición del buffer ver (anexo 3)
- **Preparación de muestras:** se separó la cáscara de la pulpa, para ambas muestras se procede con los siguientes pasos; se trituró para tomar una alícuota de 4g, la cual se aforó con agua destilada en una fiola ámbar de 25 mL y se llevó a reposo por 2 horas en condiciones de refrigeración y oscuridad. Pasado el tiempo se agitó la muestra por 20 minutos y se centrifugó a 5000 rpm durante 5 minutos. Luego se filtró la muestra utilizando una membrana de 0,22 µm y se tomó una alícuota de 1mL la cual fue aforada a 10mL con buffer McIlvaine de pH 6,5 en fiolas ámbar.

3.7.4.2. Cuantificación de betalaínas:

Realizado bajo el método descrito por Castellanos-Santiago y Yahia (2008), mediante espectrofotometría UV-vis para cuantificar betaxantinas y betacianinas a 438 nm y 538 nm respectivamente.⁷⁵

Cálculos:

$$B \left(\frac{mg}{g} \right) = \frac{A * Fd * PM * V * 100}{\epsilon * P * L}$$

Dónde:

B = Contenido de betacianina o betaxantina

A = Absorbancia 538 nm para betacianinas y 438 nm para betaxantinas

FD = Factor de dilución.

PM = Peso molecular 550 (g/mol) betacianina y 308 (g/mol) betaxantina.

V = Volumen del extracto (L)

ϵ = Coeficiente de extinción molar 60000 (mol. L/cm) para betacianinas y 48000 (mol. L/cm) para betaxantina |

L = Anchura de la cubeta del espectrofotómetro (1cm)

Las betalainas están compuestas por betacianinas de color rojo-purpura que representa entre 75 – 95% y las betaxantinas de color amarillo que pueden estar presentes en menores cantidades.

3.7.5. Fase II: Obtención del extracto hidroalcohólico.

Se realizó la maceración hidroalcohólica al 70%, 1k de cascara y 1kilo pulpa obtenidos de la previa trituración y separación de la especie (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja” se colocó en un frasco de vidrio hermético y fueron forrados en bolsa radiopaca para proteger de la luz, con agitación constante por 7 días, para homogenizar los metabolitos primarios y secundarios. Al término de este periodo se filtró y se concentró en 2 bandejas de Pyrex el extracto final, la cual se llevó a la estufa (Memmert ®) para su secado a 40°C hasta obtener el extracto seco de cascara con un rendimiento de 16,78 g y extracto seco de pulpa con un rendimiento de 36,98 g.

3.7.6. Inducción a diabetes

Se desarrolló mediante métodos de (Castañeda, *et. al.*, 2008)⁷⁶, el cual se administró vía intraperitoneal aloxano marca Sigma a dosis de 160 mg/kg al 2% en agua destilada. Se determinó la glucosa 48 horas pos administración de aloxano y se incluyó al estudio ratas con glucosa entre 200 – 400 mg/dL.

3.7.7. Evaluación de la actividad hipoglucemiante.

Los extractos de pulpa y cáscara fueron administrados por vía oral a cada grupo correspondiente previo ayuno por las mañanas durante 7 días, a dosis de 400 mg/kg, 500 mg/kg y 600 mg/kg (respectivamente).

Los grupos empleados fueron los siguientes:

Grupo 1. (n=5): Fueron hidratados con agua destilada en dosis de 1mL por vía oral.

Grupo 2. (n=5): Aloxano 160 mg/kg + Agua destilada en dosis de 1mL por vía oral.



Figura 14. Grupo blanco y grupo control.

Grupo 3. (n=5): Aloxano 160 mg/kg +Extracto hidroalcohólico de pulpa de (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja “a dosis de 400 mg/kg vía oral.

Grupo 4. (n=5): Aloxano 160 mg/kg +Extracto hidroalcohólico de pulpa de (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja “a dosis de 500 mg/kg vía oral.

Grupo 5. (n=5): Aloxano 160 mg/kg + Extracto hidroalcohólico de pulpa de (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja “a dosis de 600 mg/kg vía oral.

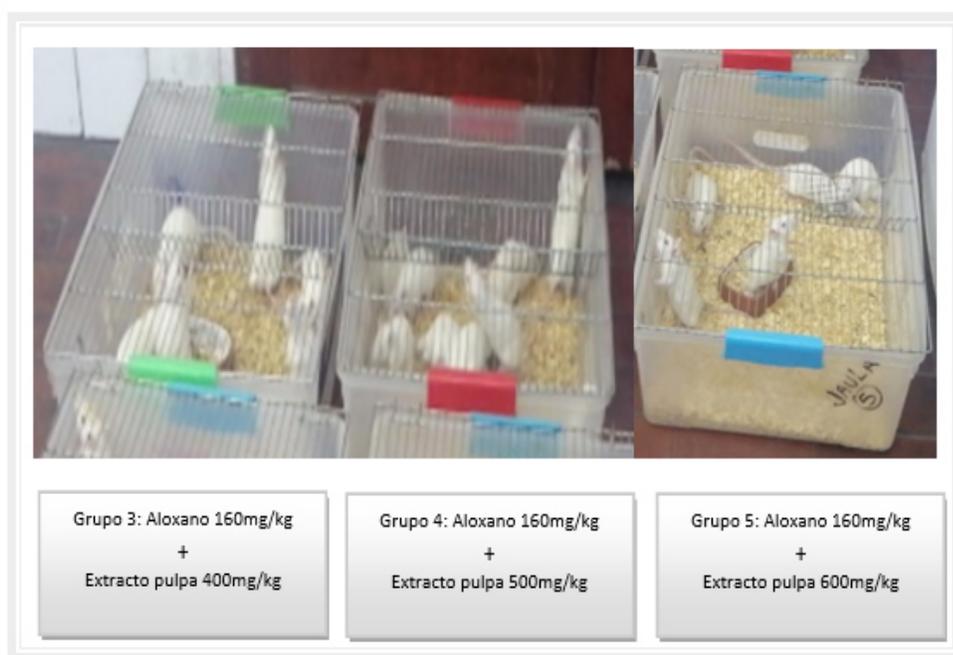


Figura 15. Grupos inducidos a hiperglucemia y tratados con extracto de pulpa vía oral.

Grupo 6. (n=5): Aloxano 160 mg/kg +Extracto hidroalcohólico de cascara de (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja “a dosis de 400 mg/kg vía oral.

Grupo 7. (n=5): Aloxano 160 mg/kg +Extracto hidroalcohólico de cascara de (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja “a dosis de 500 mg/kg vía oral.

Grupo 8. (n=5): Aloxano 160 mg/kg +Extracto hidroalcohólico de cascara de (*Hylocereus monacanthus*) “pitahaya roja “a dosis de 600 mg/kg vía oral.

Grupo 9. (n=5): Aloxano 160 mg/kg. + Glibenclamida 10 mg/kg vía oral.



Figura 16. Grupos inducidos a hiperglucemia, tratados con extracto de cascara vía oral y grupo 9 con glibenclamida.

Determinación de glucosa: Se realizó con el Glucómetro Accu-Chek Active, mediante punción en ápice de la cola, previo ayuno por las mañanas durante 7 días.

Fundamento: La glucosa oxidasa es la enzima responsable hoy en día de reaccionar con la sangre capilar para la lectura del nivel de glucosa mediante los glucómetros, estas enzimas se encuentran incorporadas en las tiras reactivas juntamente con otras enzimas, pero en menor proporción, la reacción entre la sangre capilar y las tiras reactivas van a provocar la oxidación de la glucosa el cual va generar el cambio de color la cual va depender de la proporción de glucosa que hay en la muestra.

3.8. Proceso de análisis de datos

Para interpretar los resultados del nuestro trabajo de investigación se generó una base de dato codificando las variables y haciendo uso del programa Microsoft Office Excel 2019 y el paquete estadístico SPSS versión 24,0 con la finalidad de que la información levantada en la ejecución del instrumento de investigación sea consistente. También se utilizó el análisis descriptivo con el fin de describir y caracterizar cada una de las variables realizando las medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (varianza, desviación estándar), así como un análisis frecuencial y gráficos de barras se realizó las comparaciones múltiples utilizando las pruebas de Anova, prueba de Dunnet, comparaciones múltiples de Tukey.

3.9. Aspectos bioéticos

Todos los ensayos preclínicos se tomaron en cuenta a las normas éticas en concordancia de la guía para el cuidado y uso de animales con propósitos científicos elaborada por el National Advisory Committee for Laboratory Animal Research.⁷⁷

IV. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

Tabla 3. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa a concentración de 400 mg, 500 mg y 600 mg frente al grupo control a los 7 días de tratamiento.

Grupos		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
I	J				Límite inferior	Límite superior
Pulpa 400 mg	Pulpa 500 mg	28,600	32,235	0,658	-57,40	114,60
	Pulpa 600 mg	13,600	32,235	0,907	-72,40	99,60
Pulpa 500 mg	Pulpa 400 mg	-28,600	32,235	0,658	-114,60	57,40
	Pulpa 600 mg	-15,000	32,235	0,889	-101,00	71,00
Pulpa 600 mg	Pulpa 400 mg	-13,600	32,235	0,907	-99,60	72,40
	Pulpa 500 mg	15,000	32,235	0,889	-71,00	101,00

En la prueba de comparaciones múltiples de Tukey por ser los grupos del mismo tamaño (Tabla 3), no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos del extracto de pulpa de pitahaya, determinando que la actividad hipoglucemiante es similar en las tres concentraciones, por lo que se eligió la concentración a 400 mg para la prueba final.

En la **figura 17**, se observa los valores promedio de la actividad hipoglucemiante, notemos que el extracto hidroalcohólico de la pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “a 500 mg presenta un mayor efecto a los 7 días de tratamiento (219,4 mg/dL), pasados la inducción con aloxano, mas no se encontraron diferencias significativas frente a las concentraciones de 400 mg y 600 mg, por lo tanto, se toma la dosis de 400 mg para las pruebas finales.

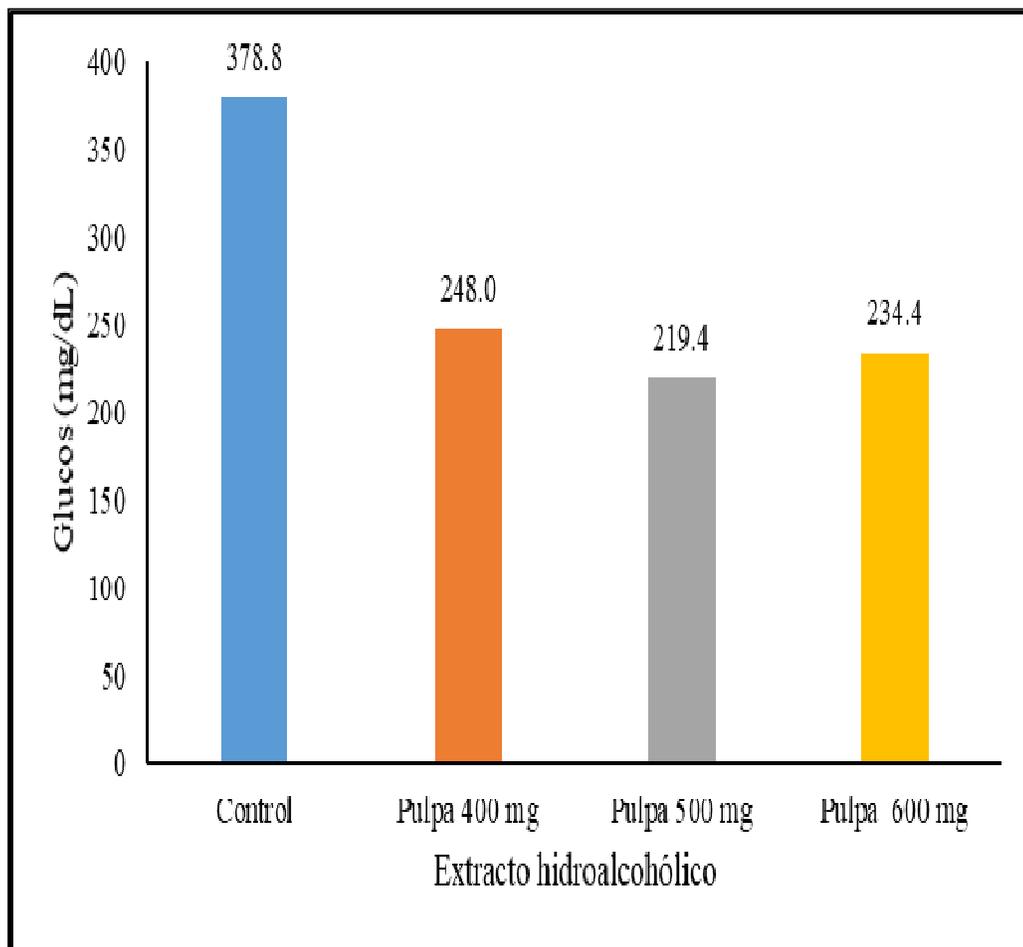


Figura 17. Efecto hipoglucemiante promedio de la pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “en ratas diabéticas inducidos con aloxano.

Tabla 4. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la cascara a concentración de 400 mg, 500 mg y 600 mg frente al grupo control a los 7 días de tratamiento.

Grupos		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
I	J				Límite inferior	Límite superior
Cáscara 400 mg	Cáscara 500 mg	12,400	14,219	0,692	-27,73	52,53
	Cáscara 600 mg	75,600*	13,406	0,001	37,77	113,43
Cáscara 500 mg	Cáscara 400 mg	-12,400	14,219	0,692	-52,53	27,73
	Cáscara 600 mg	63,200*	14,219	0,003	23,07	103,33
Cáscara 600 mg	Cáscara 400 mg	-75,600*	13,406	0,001	-113,43	-37,77
	Cáscara 500 mg	-63,200*	14,219	0,003	-103,33	-23,07

Mediante la prueba de comparaciones múltiples de Scheffé por ser los grupos de diferente tamaño (tabla 4), se encontraron diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) entre la concentración de 600 mg frente a las de 400 mg y 500 mg. Mas no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de 400 mg y 500 mg.

En la **figura 18**, podemos observar que el extracto hidroalcohólico de cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “a 600 mg presenta mayor efecto a los 7 días de tratamiento frente a las demás dosis reduciendo la glucosa a (159,8 mg/dL), pasados la inducción con aloxano. En comparación con el extracto de pulpa se evidencia que la dosis tiene relación directa con el efecto, por lo tanto, se toma la dosis de 600 mg para las pruebas finales.

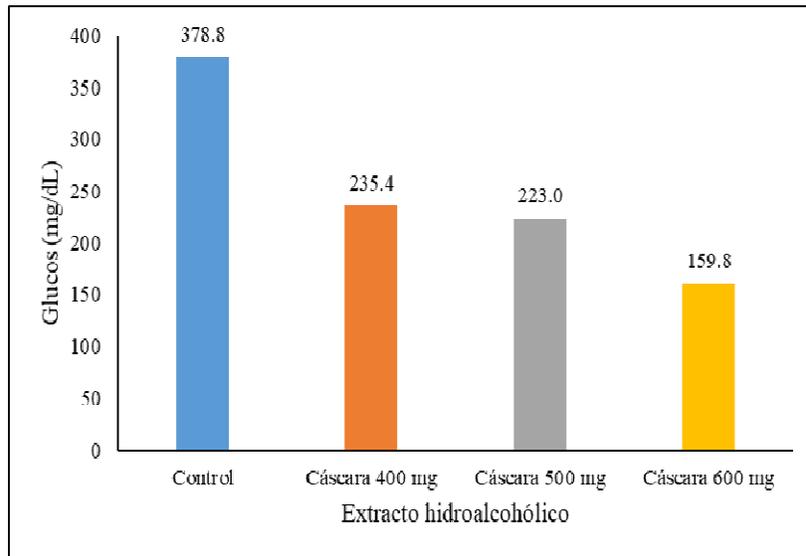


Figura 18. Efecto hipoglucemiante promedio de cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” en ratas diabéticas inducidos con aloxano.

Tabla 5. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa a concentración de 400 mg, cascara a 600mg frente a la glibenclamida 10 mg/kg, a los 7 días de tratamiento.

Grupos		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
I	J				Límite inferior	Límite superior
Cáscara 600 mg	Pulpa 400 mg	-88,200*	6,167	0,000	-105,60	-70,80
	Glibenclamida	77,300*	6,541	0,000	58,84	95,76
Pulpa 400 mg	Cáscara 600 mg	88,200*	6,167	0,000	70,80	105,60
	Glibenclamida	165,500*	6,541	0,000	147,04	183,96
Glibenclamida	Cáscara 600 mg	-77,300*	6,541	0,000	-95,76	-58,84
	Pulpa 400 mg	-165,500*	6,541	0,000	-183,96	-147,04

Para determinar las diferencias significativas entre los grupos de tratamiento se realizó la prueba de comparaciones múltiples de Scheffé por ser los grupos de diferente tamaño (tabla 5), se encontraron diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) entre todos los tratamientos, presentando mejor efecto la Glibenclamida 10 mg /kg, asimismo, el extracto de la cáscara a 600 mg tuvo mayor actividad hipoglucemiante que el extracto de la pulpa a 400 mg.

En la **figura 19**, se observa que el tratamiento con glibenclamida a dosis de 10mg/kg presenta mayor efecto hipoglucemiante reduciendo la glucosa a (82,5 mg/dL) frente al extracto hidroalcohólico de cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “a 600 mg (159,8 mg/dL), y la pulpa a 400mg (248 mg/Dl) a los 7 días de tratamiento, pasados la inducción con aloxano.

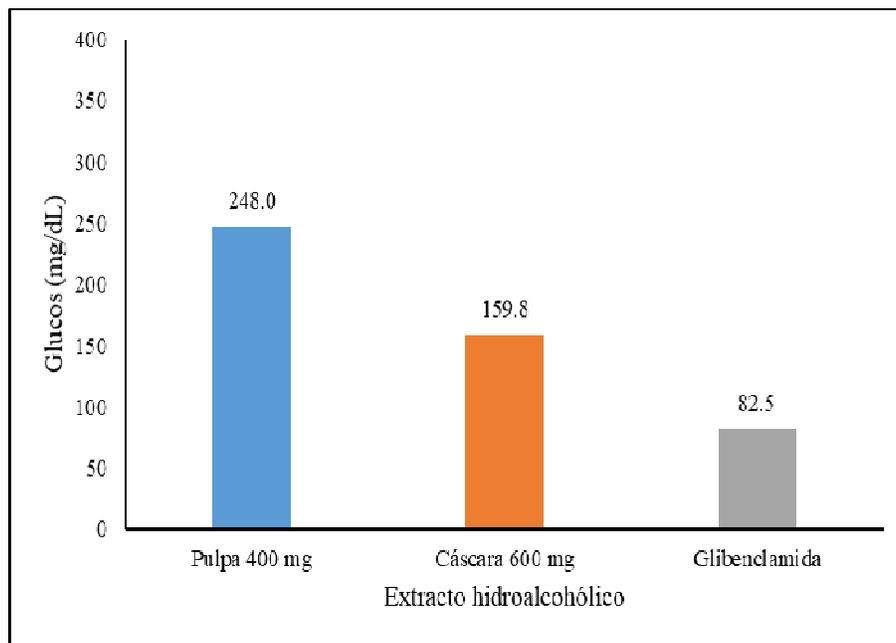


Figura 19. Efecto hipoglucemiante promedio de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “frente a glibenclamida en ratas diabéticas inducidos con aloxano.

Tabla 6. Estadísticas descriptivas de la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la pulpa a concentración de 400 mg, cascara a 600 mg frente a la glibenclamida 10 mg/kg, durante los 7 días de tratamiento.

Días	Cáscara 600 mg	p*	Pulpa 400 mg	p*	Glibenclamida	p*
48 Hr. Inducción	363,8	0,000	396,2	0,000	394,0	0,000
Día 1	351,8	0,000	392,0	0,000	373,5	0,000
Día 2	331,6	0,001	379,8	0,000	310,8	0,000
Día 3	303,8	0,002	365,0	0,000	256,3	0,001
Día 4	268,8	0,007	342,6	0,000	176,5	0,091
Día 5	228,6	0,102	317,4	0,000	127,3	0,000
Día 6	183,8	0,303	287,4	0,000	87,5	0,000
Día 7	159,8	0,003	248,0	0,000	82,5	0,000

p* = El valor de p ha sido obtenido por la prueba de t de una media frente al umbral de glicemia de 200 mg/dL.

Se realizó la prueba de T de una media para comparar el nivel de glucosa por día en cada tratamiento con respecto al umbral de glicemia (200 mg/dL), los resultados se muestran en la tabla 6. Se aprecia que el tratamiento del extracto de la cáscara a 600 mg, llega al umbral a los 5 días, el tratamiento con Glibenclamida llegó al umbral a los 4 días, en el caso del extracto de pulpa a 400 mg no se llegó al umbral a los 7 días ($p < 0,001$).

En la **figura 20**, se observa que al cabo de 4 días los niveles de glucosa en sangre disminuyen en el grupo tratado con glibenclamida de 394 a 177 mg/dL, y en el grupo tratado caso de extracto hidroalcohólico de cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” de 600 mg redujo la glucosa de 364 a 229 mg/dL, ambos grupos llegan al umbral, caso contrario del extracto hidroalcohólico de la pulpa a 400mg que no llego al umbral al finalizar el tratamiento.

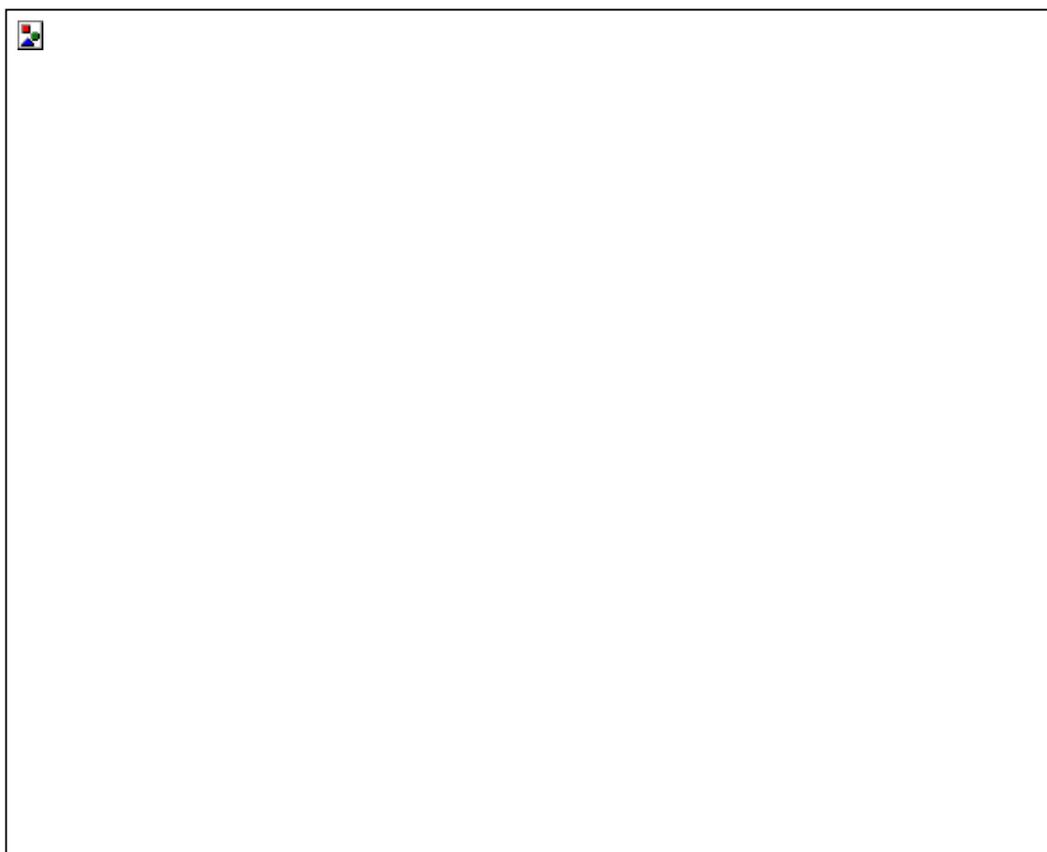


Figura 20. Actividad hipoglucemiante diaria del extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” frente a glibenclamida en ratas diabéticas inducidos con aloxano.

Tabla 7: Concentración de betacianinas del extracto acuoso de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”.

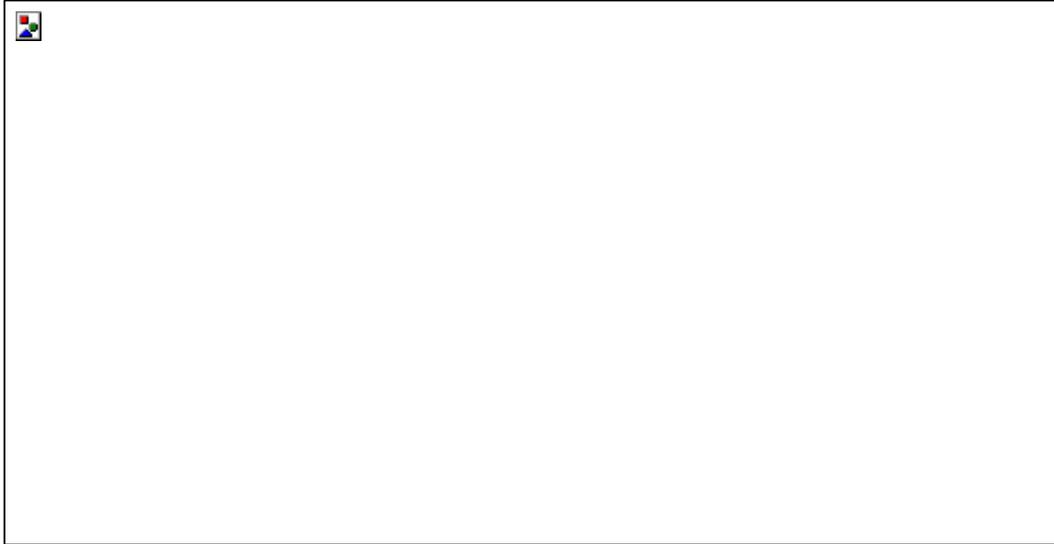
A large rectangular box with a thin black border, intended for the data of Table 7. A small icon with four colored squares (red, green, blue, yellow) is located in the top-left corner.

Tabla 8: Concentración de betaxantinas del extracto acuoso de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”.

A large rectangular box with a thin black border, intended for the data of Table 8. A small icon with four colored squares (red, green, blue, yellow) is located in the top-left corner.A large rectangular box with a thin black border, intended for the data of Table 8. A small icon with four colored squares (red, green, blue, yellow) is located in the top-left corner.

En las **tablas 7 y 8** se evidencian las concentraciones de betacianinas y betaxantinas del extracto acuoso de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”. Para obtener los resultados se analizaron cada muestra 4 veces, obteniendo un resultado promedio por duplicado, las concentraciones fueron menores para betaxantinas en pulpa se

obtuvo 8,2 mg/g y en cascara 39,3 mg/g, las concentraciones de betacianinas fueron mayores para cascara 93,5 mg/g y en pulpa se obtuvo 76,5 mg/. Los resultados fueron obtenidos mediante el cálculo de Castellanos-Santiago y Yahia (2008).⁷⁵

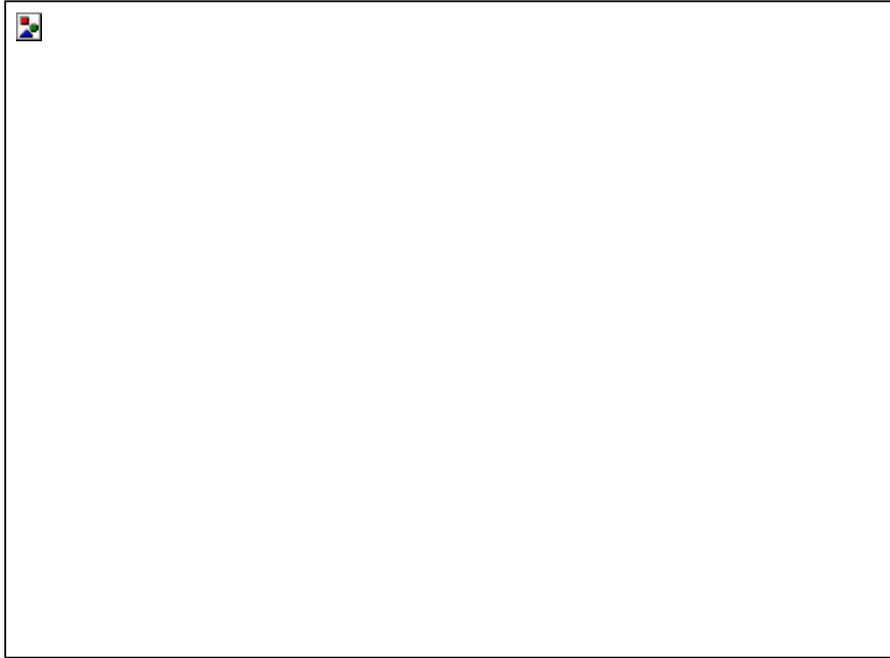


Figura 21: Espectro visible de Betalaínas en el extracto acuoso de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”. (fuente propia)

La cuantificación de las betalaínas del extracto acuoso de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”. Se analizaron empleando un Espectrofotómetro UV-Visible Helios Zeta dentro de la región visible del espectro, entre 200 y 600 nm. Las absorbancias del espectro mostraron picos definidos correspondientes a longitudes de onda de 400 y 540 nm. Las betacianinas presentan una absorbancia máxima a una longitud de onda de 538 nm, mientras que las betaxantinas lo hacen a 438 nm.

4.1.2. Discusión de resultados

En el presente trabajo de investigación se determinó el “Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”, en ratas con diabetes mellitus tipo 2, inducidas experimentalmente”. Encontramos que los niveles de glucemia obtenidos después de haber administrado por vía intraperitoneal 160 mg/kg de aloxano fueron mayor a 200 mg/dL, el cual es un indicador que las ratas presentan diabetes. Al compararlo con la dosis utilizada por Pinedo S. (2018)¹⁵ y Ismaviani N. et al., (2015)¹³ a 100 mg/dL previamente en los pilotos realizados las ratas no presentaban el aumento de glucemia adecuado para esta investigación.

En la preparación del extracto hidroalcohólico se obtuvo un rendimiento de 16,78 g de extracto seco a partir de 1 kilo de cascara y 36,98 g de 1 kilo de pulpa las cuales fueron extraídas de 5 kilos del fruto, este indicador es muy importante para la viabilidad de este trabajo debido que cada kilo de fruto llega a costar la suma de 19 soles y el fruto se encuentra durante el mes de diciembre a marzo.

La actividad hipoglucemiante se determinó a los 7 días de tratamiento, el extracto hidroalcohólico de la pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” a concentración de 500mg/ Kg presento un mayor efecto sobre la glucosa reduciéndola a (219,4 mg/dL), pasados la inducción con aloxano, mas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a las concentraciones de 400 mg/kg (248 mg/dL) y 600 mg/kg (234,4 mg/dL), nuestros resultados tienen relación con el estudio realizado por Ismaviani N .et al., (2015)¹³ donde evaluaron los efectos sobre la glucosa en sangre, administraron jugo de fruta de dragón rojo a concentraciones 33, 66 y 100% vía oral, encontrando que no hay correlación lineal entre el aumento de la concentración y el efecto antidiabético.

En cuanto a la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la casara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “, se determinó a los 7 días de tratamiento, donde la concentración de 600 mg/kg presenta un mayor efecto hipoglucemiante (159,8 mg/dL), se encontraron diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) frente a la concentración de 400 mg/kg (235,4 mg/dL) y concentración de 500 mg/kg (223 mg/dL). Estos resultados demuestran que el efecto hipoglucemiante es directamente proporcional a la dosis.

Pinedo S. (2018)¹⁵ administró extracto acuoso de los cladodios de *Opuntia ficus indica* a dosis de 700 mg/kg, presentando una buena actividad sobre la hipoglucemia. Cueto A. (2018)¹⁶ Evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo de la tuna (*Opuntia ficus-indica*) en un extracto al 90%; presento una disminución de glucosa de a 116,7 mg/dL en 72 h horas, ambos estudios presentan relación con nuestros resultados obtenidos en esta investigación confirmando lo mencionado en el párrafo anterior.

Para comparar la actividad hipoglucemiante de cada tratamiento por día, con respecto al umbral de glicemia (200 mg/dL), se tomaron los grupos que presentaron una diferencia estadística significativa. Se aprecia que el tratamiento del extracto de la cáscara a 600 mg, (184 mg/dL) llega al umbral a los 6 días, comparable con el tratamiento de Glibenclamida 10mg/kg que llego al umbral a partir del 4to día (177 mg/dL), en el caso del extracto de pulpa a 400 mg no se llegó al umbral a los 7 días (248 mg/dL) ($p < 0,001$). Ningún grupo farmacológico supero la actividad hipoglucemiante de la glibenclamida, nuestros resultados son diferentes reportados por Nakamura C, et al. (2018)¹⁸ donde Determino las actividades hipoglucemiante y antioxidante del extracto alcohólico del fruto de *Morinda citrifolia* (noni), a dosis de 50,150 y 250 mg/kg frente a glibenclamida 5mg/kg donde la glibenclamida presento menor efecto farmacológico, esto debido a la diferencia de dosis y tiempo de tratamiento.

La pitahaya es un fruto que posee un alto contenido de betalaínas ha llamado la atención de muchos investigadores en los últimos años debido a su enorme potencial terapéutico. La fruta está enriquecida con varios componentes fitoquímicos que tienen tremendas propiedades farmacológicas. Se utiliza tradicionalmente como colorante. Algunas aplicaciones terapéuticas recientemente exploradas incluyen su uso como antioxidante, antimicrobiano, antidiabético, anticanceroso y nutracéutico. Los Fitoconstituyentes se pueden extraer de la pulpa, la cáscara y las semillas de la fruta. Se sabe que la fruta es una rica fuente de betacianina, vitamina C y licopeno.⁸

Con respecto al análisis cuantitativo del extracto acuoso de pulpa y de cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja“, se comprobó la presencia de betalaínas (ver tabla 7 ,8 y figura 21), mediante métodos que están descritos por Stintzing et al.⁷⁴ y Castellanos-Santiago y Yahia.⁷⁵ nuestros resultados evidencian mayor concentración de betacianinas en cascara (94,04 mg/g) frente a la pulpa (77,07 mg/g). con una diferencia significativa a las betaxaninas halladas (8,11 mg/g) para pulpa y (39,2 mg/g) para cascara. Estos resultados concuerdan con Esquivel et al., 2007 y Obenland et al., 2016 donde mencionan que el contenido de betalaínas depende de la especie y variedad; La pulpa de frutos rojos (*H. monacanthus*) tiene mayor concentración, mientras que la pulpa blanca (*H. undatus*) menos concentración.²¹

Robert de Mello. et al., (2015).¹² cuantificaron compuestos fenólicos, y la actividad hipoglucemiante de las betalaínas en la cascara de la pitahaya undatus, en sus resultados encontraron que la cáscara de pitahaya contiene una alta concentración de betalaínas (101,04 mg/g), similares a la cantidad de betalaínas (133,36 mg/g) encontradas en nuestra investigación. Estos resultados validan lo mencionado en el párrafo anterior.

V.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

1. Se logró evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de pulpa *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”, evidenciando que el efecto farmacológico no presenta relación directa con la dosis, a mayor dosis no habrá mayor efecto.
2. Se logró evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de cascara de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”, evidenciando que el efecto farmacológico presenta relación directa con la dosis, a mayor dosis mayor efecto, presentando mayor actividad hipoglucemiante a dosis de 600 mg/kg.
3. Se comparó la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de cascara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja” frente a la glibenclamida, evidenciando que el extracto de cascara de 600 mg/kg redujo la glucosa en un 56%, la glibenclamida redujo en un 80% y el extracto de pulpa de 400 mg/kg en un 38%.
4. Se realizó el análisis cuantitativo de betalaínas en el extracto acuoso de cascara y de pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja “, evidenciándose mayor cantidad en la cascara que en la pulpa, atribuyéndosele a estos compuestos el posible efecto farmacológico basándonos en la teoría.

5.2. Recomendaciones

1. Continuar la investigación del efecto hipoglucemiante a diferentes dosis y por tiempos más prolongados para comprobar duración del efecto farmacológico del extracto *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”.
2. Realizar estudios de toxicidad a nivel de otros órganos (hígado, páncreas) para asegurar el uso de esta especie *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”, sin provocar daño.
3. Continuar con los estudios de actividad hipoglucemiante con otras especies para ayudar a los millones de paciente que padecen esta enfermedad.
4. Se recomienda utilizar técnicas como el análisis en cromatografía y HPLC para cuantificar e identificar más compuestos y tipos de betalainas, para dar más crédito y sustento a este trabajo y así poder garantizar el uso de la especie *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Diabetes [Internet]._ World Health Organization; Ginebra; 2016. [Citado 27 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/es/>.
2. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Lima; 2016.
3. International diabetes Federation. Impacto Global de la Diabetes [Internet]. International diabetes Federation; Brussels; 2017. [Citado 30 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
4. American Diabetes Association. Hiperglucemia. [Internet].. American Diabetes Association; Arlington; 2015. [Citado 5 Abr 2019].Disponible en: <http://archives.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hiperglucemia.html>.
5. Villena JE. Diabetes Mellitus en Perú. Annals of Global Health, [Internet]. 2016 [Citado 22 Jun 2019]; 81 (6). págs. 765–775Disponible en: DOI: <http://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.018>
6. OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Ginebra: Organización mundial de la salud ginebra; 2014.
7. MINSA. Cifras sobre Diabetes. Recuperado de Ministerio de Salud del Perú: [en línea] 2013. [acceso marzo del 2021]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe>
8. Joshi M, Prabhakar B. Phytoconstituents and pharmaco-therapeutic benefits of pitaya: A wonder fruit. Journal of food biochemistry [Internet]. 2020 [Citado 24 noviembre 2020]. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378233/>
9. Ramli NS, Brown L, Ismail P, Rahmat A. Effects of red pitaya juice supplementation on cardiovascular and hepatic changes in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome rats. BMC Complement Altern Med. 2014;12(5);14-19.

10. Shimato Y, Hattori T, Ohno T. Hypoglycemic Activity and the Mechanisms of Lycium Bark Extract in db/db Mice. *Biol Pharm Bull*. [Internet]. 2020 [citado 20 de diciembre de 2019]. Disponible en: doi: [10.1248/bpb.b19-00814](https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00814). PMID: 32475916.
11. Vega Á, Cano J, Alarcón F, Fajardo M, Almanza J, Román R. Hypoglycemic Activity of Aqueous Extracts from *Catharanthus roseus*. *Evid Based Complement Alternat Med*. [Internet]. 2015 [citado 20 de diciembre de 2019]. Disponible en: DOI:[10.1155/2012/934258](https://doi.org/10.1155/2012/934258)
12. Robert De Mello F, Bernardo C, Odebrecht C., et al. Propriedades antioxidantes, quantificação e estabilidade das betalainas da casca da pitaya (*Hylocereus undatus*). *Ciencia Rural*. [Internet]. 2015 [citado 12 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20140548>
13. Ismaviani N. Efek sari daging buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap glukosa darah dan regenerasi sel B pankreas tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Widya Mandala Catholic University Surabaya Repository. [Internet]. 2015 [Citado 4 Noviembre 2019]. Disponible en: <http://repository.wima.ac.id/id/eprint/3055>
14. Slatnar A, Stampar F, Veberic R, Jerneja J. HPLC-MSn Identification of Betalain Profile of Different Beetroot (*Beta vulgaris L. ssp. vulgaris*) Parts and Cultivars. *Journal of Food Science*. [Internet] 2015. [Citado 4 Junio 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.12977>
15. Pinedo S. Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de los cladodios de *Opuntia ficus indica* en *Rattus rattus* var albinus con hiperglucemia inducida. ULADECH CATÒLICA. [Internet] 2019. [Citado 8 Octubre 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/10509>
16. Cueto A. Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del tallo de la tuna (*Opuntia ficus-indica*) en ratas diabéticas inducidas por Alozano. UNHEVAL [Internet]. 2018 [Citado 8 Oct 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/UNHEVAL/3462>
17. Nakamura CE, Demarini NC, Whu DY, Arroyo J, & Condorhuamán YM. Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de Morinda Citrifolia en ratas con diabetes

- mellitus inducida por Alozano. Ciencia e investigación [Internet]. 2019 [citado 6 de julio 2020];21(1):3-9. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/15736>
18. Nayhua C. Obtención de colorante natural a partir de la cáscara de tuna púrpura (*Opuntia Ficus-Indica*) por el método de extracción sólido-líquido para su aplicación en la industria de alimentos, fruto proveniente del Distrito De San Cristóbal-Moquegua. UNA-PUNO [Internet]. 2017 [citado 20 de Enero 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/6391>
 19. Huaman Y, Huaripata T. Comparacion del efecto hipoglucemiante de los extractos acuosos del tallo y del fruto de *Opuntia ficus-indica* en *Oryctolagus cuniculus*"conejo blanco"con hiperglucemia inducida. UPAGU [Internet]. 2019 [Citado 29 Noviembre 2019]. Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/handle/UPAGU/990>
 20. Verona RA, Urcia CJ, Paucar MM. Pitahaya (*Hylocereus spp.*): Cultivo, características fisicoquímicas, composición nutricional y compuestos bioactivos. *Scientia Agropecuaria* [Internet]. 2020 [Citado 24 noviembre 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2077-99172020000300439&script=sci_arttext#B21
 21. Mercado SM. Pitaya: *Hylocereus undatus* (Haw). *Exotic Fruits* [Internet]. 2018 [Citado 10 enero 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128031384000459>
 22. Ortiz HY, Carrillo SJ. Pitahaya (*Hylocereus spp.*): Una breve reseña. *Comunicata Scientiae* [Internet]. 2012 [Citado 24 enero 2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5022075>
 23. Esquivel P, Araya Y. Pitahaya (*Hylocereus sp.*): fruit characteristics and its potential use in the food industry. Asociación RVCTA. [Internet]. 2012 [citado 12 de Junio de 2020]. Disponible en: <http://oaji.net/articles/2017/4924-1495374112.pdf>
 24. Fernandes ACF, De Souza AC, Ramos CL, Pereira AA, Schwan RF, Días DR. Sensorial, antioxidant and antimicrobial evaluation of vinegars from surpluses of physalis (*Physalis pubescens L.*) and red pitahaya (*Hylocereus monacanthus*). *J Sci*

- Food Agric [Internet]. 2018 [Citado 13 de julio 2019]. [Disponible en: https://doi.org/10.1002/jsfa.9422](https://doi.org/10.1002/jsfa.9422)
25. Cheah LK, Eid A, Aziz A, Ariffin F, Elmahjoubi A, Elmarzugi N. Phytochemical Properties and Health Benefits of *Hylocereus undatus*. Nanomedicine & Nanotechnology [Internet]. 2016 [Citado 24 noviembre 2020]. Disponible en : DOI:[10.23880/NNOA-16000103](https://doi.org/10.23880/NNOA-16000103)
 26. Song H, Chu Q, Xu D, et al. Purified Betacyanins from *Hylocereus undatus* Peel Ameliorate Obesity and Insulin Resistance in High-Fat-Diet-Fed Mice. Journal of Agricultural and Food Chemistry [Internet]. 2016 [Citado 3 de julio 2019]. [Disponible en: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.5b05177](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.5b05177)
 27. Song H, Chu Q, Yan F, Yang Y, Han W, Zheng X. Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. Journal of gastroenterology and hepatology [Internet]. 2016 [Citado 18 de julio 2019]. [Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699443/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699443/)
 28. Sabrin RMI, Mohamed GA, Khedr MAI, Zayed FM, El Kholy AAES. Genus *Hylocereus*: Beneficial phytochemicals, nutritional importance, and biological relevance—A review. [Journal of Food Biochemistry](https://doi.org/10.1111/jfbc.12491) [Internet]. 2018 [Citado 8 de julio 2019]. [Disponible en : https://doi.org/10.1111/jfbc.12491](https://doi.org/10.1111/jfbc.12491)
 29. Mancha MAF, Monterrubio ALR, Vega RS, Martínez AC. Estructura y estabilidad de las betalainas. *Interciencia*, [Internet]. 2019 [Citado 8 de octubre 2019]. [Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/339/33960068002/html/](https://www.redalyc.org/journal/339/33960068002/html/)
 30. Sadowska BI, Bartosz G. Biological Properties and Applications of Betalains. *Molécules* [Internet]. 2021 [Citado 8 de Junio 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26092520>
 31. Madadi E, Mazloun RS, Yu JS, Ha JW, Hamishehkar H, Kim KH. Therapeutic Application of Betalains: A Review. *Plants* [Internet]. 2020 [Citado 8 de diciembre 2020]. [Disponible en : http://dx.doi.org/10.3390/plants9091219](http://dx.doi.org/10.3390/plants9091219)

32. Esatbeyoglu T, Wagner AE, Schini-Kerth VB, Rimbach G. Betanin - A food colorant with biological activity. *Molecular Nutrition & Food Research* [Internet]. 2015 [Citado 8 de diciembre 2019]. Disponible en : DOI: [10.1002/mnfr.201400484](https://doi.org/10.1002/mnfr.201400484)
33. Marañón-Ruiz VF, Rizo de la Torre LC, Chiu-Zarate R. Caracterización de las propiedades ópticas de Betacianinas y Betaxantinas por espectroscopía Uv-Vis y barrido en *Z. Superficies y vacío*, 24(4), 113-120. [Internet]. 2011 [Citado 8 de julio 2019]. Disponible en : <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1665-35212011000400002&lng=es&tlng=es>
34. Garcia F, Gandia F, Escribano J. Flores fluorescentes. *Investigación y Ciencia* [Internet]. 2011 [Citado 8 de marzo 2019]. Disponible en : <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/combater-la-obesidad-525/flores-fluorescentes-490>
35. Gengatharan A, Dykes GA, Choo WS. Betalains: Natural plant pigments with potential application in functional foods. *LWT - Food Science and Technology* [Internet]. 2015 [Citado 8 de diciembre 2019]. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.06.052>
36. Khan MI, Giridhar P. Plant betalains: Chemistry and biochemistry. *Phytochemistry*, 117, 267–295 [Internet]. 2015 [Citado 8 de octubre 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.06.008>
37. Herbach KM, Stintzing FC, Carle R. Betalain Stability and Degradation—Structural and Chromatic Aspects. *Journal of Food Science Volume 71, Issue 4* p. R41-R50 [Internet]. 2006 [Citado 1 de octubre 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00022.x>
38. Hernández RG, Salazar TM. Efecto de las betalaínas y fenoles solubles totales de pitahaya (*Hylocereus polyrhizus*) como antioxidantes en yogur. Tesis. Honduras. Escuela Agrícola Panamericana. 2017.
39. Gandía HF, Escribano J, García CF. Biological Activities of Plant Pigments Betalains. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(6), 937–945. [Internet]. 2016 [Citado 8 de noviembre 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.740103>

40. Kaur G, Thawkar B, Dubey S, Jadhav P. Pharmacological potentials of betalains. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* [Internet]. 2018 [Citado 15 de noviembre 2019]. Disponible en: 20170063. <https://doi.org/10.1515/jcim-2017-0063>
41. Hilou A, Nacoulma OG, Guiguemde TR. In vivo antimalarial activities of extracts from *Amaranthus spinosus* L. and *Boerhaavia erecta* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 103 (2), 236-240 [Internet]. 2006 [Citado 15 de junio 2019]. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.006>
42. Kapadia GJ, Rao GS. Anticancer Effects of Red Beet Pigments. *Red Beet Biotechnology* pp 125-154; Springer [Internet]. 2012 [Citado 5 de junio 2019]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3458-0_7
43. Galati EM, Mondello MR, Lauriano ER, Taviano MF, Galluzzo M, Miceli N. *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice protects liver from carbon tetrachloride-induced injury. *Phytother Res.* 19(9):796-800 [Internet]. 2005 [Citado 15 de junio 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.1741>
44. World Health Organization. Diabetes [Internet]. World Health Organization; Ginebra; 2016. [Citado 27 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/es/>.
45. Organización mundial de la salud. Nota descriptiva diabetes. OMS.2017 - [actualizada en diciembre del 2019; acceso 20 de febrero 2020].
46. Reyes SF, Pérez AML, Alfonso FE, Ramírez EM, Jiménez RY. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico*, 20(1), 98-121 [Internet]. 2016 [Citado 12 de septiembre 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009#F1
47. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Lima; 2016.
48. Haneda M, Noda M, Origasa H, Noto H, Yabe D, Fujita Y, Goto A, Kondo T, Araki E. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *Journal of Diabetes*

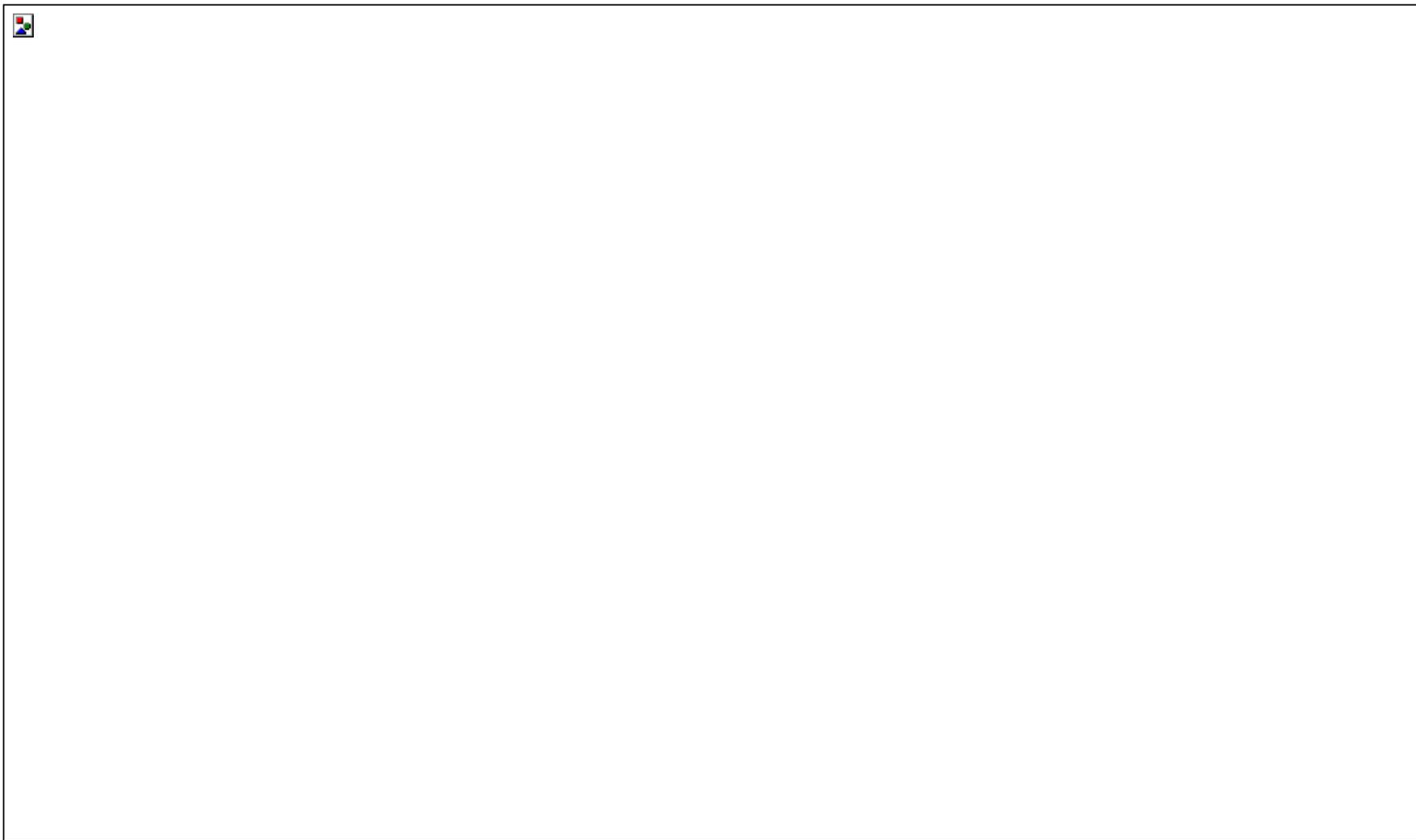
- Investig, 9 (3), 657–697 [Internet]. 2018 [Citado 28 de noviembre 2019]. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5934251/>
49. American Diabetes Association [Internet]. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Chicago;37 (Suppl. 1): S81-S90.2014. [Citado 24 Oct 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
 50. Asociación Americana de Diabetes. Hiperglucemia. Guía ADA el control de la glucosa en la sangre. Edición 2013. revista ADA. [Internet]. [acceso 18 de enero 2021]. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es/vivir-condiabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-lasangre/hiperglucemia.html>.
 51. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, et al. Informe del Comité sobre la clasificación y los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus: el Comité de la Sociedad Japonesa de Diabetes sobre los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus. Diabetol Int 2010; 1 : 2. [Google Académico]
 52. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. Diabet Med J Br Diabet Assoc 32: 1119– 55 20 [Internet]. 2015 [Citado 12 de junio 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12791>
 53. Organización mundial de la salud. Nota descriptiva diabetes. OMS.2017 - [actualizada en julio del 2017; acceso 15 de enero 2021].
 54. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. OMS.2018. [actualizada en 2018; acceso 25 de febrero 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
 55. Conget, I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Revista española de cardiología, 55(5), 528-535 [Internet]. 2002 [Citado 8 de noviembre 2019]. Disponible:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893202766463>
 56. Minsa. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención /Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de

- Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT-Lima: Ministerio de Salud; 2016
57. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2021 [Citado 7 Marzo 2021]. Disponible en : <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
 58. Brunton L, Lazo S, Parker L. “Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica”. Undécima Edición. McGraw Hill. 2006.
 59. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. Actualización de 2019 de: manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2018. Informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020; 43: 487 – 493 [Internet]. 2020 [Citado 7 enero 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc20-er07>
 60. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Fundación redGDPS. 2014.
 61. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2015 [Citado 7 enero 2021]. Disponible en: DOI: 10.1111/dom.12417
 62. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia [Internet]. 2012 [Citado 7 octubre 2019]. Disponible en: DOI: 10.1007/s00125-012-2534-0
 63. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. PLoS Med [Internet]. 2016 [Citado 7 octubre 2019]. Disponible en: DOI: 10.1371/journal.pmed.1001992

64. Arroyo D, Goicoechea M. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas. Nefrología al día [Internet]. 2020 [Citado 8 de enero 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/330>. Consultado 12 Jul 2021.
65. Contreras F, Romero B, Suárez N, González M, Fouillioux C, Guevara E et al. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. AVFT [Internet]. 2002 [Citado 11 de julio 2019]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S079802642002000200003&lng=es.
66. Morantes-Caballero JA, Londoño-Zapata GA, Rubio-Rivera M, PinillaRoa AE. Metformina: más allá del control glucémico. Médicas UIS [Internet]. 2017 [Citado 10 de julio de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-03192017000100057&lng=es&nrm=iso
67. Hirst J, Farmer A, Dyar A, Lung T, Stevens R. Estimación del efecto de la sulfonilurea en la HbA1c en la diabetes: una revisión sistemática y un metanálisis. Diabetologia 56(5):973-84 [Internet]. 2013 [Citado 25 de junio 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494446>
68. Alfonso FE, Reyes SF, Pérez AM, Batista AY, Peña GY. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. Rev. cubana med 55(3): 239-256 [Internet]. 2016 [Citado 12 de julio 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000300006
69. Ochoa MF, García BH. Terapia complementaria a la Insulina en el tratamiento de niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1- (DM1). Rev. chil. endocrinol. diabetes 12 (2) [Internet]. 2019 [Citado 28 de junio 2020]. Disponible en: http://revistasoched.cl/2_2019/02.html
70. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 18;(2) [Internet]. 2005 [Citado 2 de julio 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003639.pub2>
71. Dalam B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2016 [Citado 2 de junio 2019].

- Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-nuevos-hipoglucemiantes-orales-riesgo-cardiovascular--articulo-S0300893216303785>
72. Sociedad Española de Diabetes (SED). Tratado de diabetes mellitus. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. España. 2017.
 73. Islam M, Rupeshkumar M, Reddy KB. Streptozotocin is more convenient than Alloxan for the induction of Type 2 diabetes. Int J of Pharmc Res 7(1):06-11 [Internet]. 2017 [citado agosto de 2019]. Disponible en: <https://ssjournals.com/index.php/ijpr/article/view/3818>
 74. Stintzing F, Herbach K, Moßhammer M, et al. Color, Betalain Pattern, and Antioxidant Properties of Cactus Pear (*Opuntia* spp.) Clones. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2005;53, 442-451
 75. Castellanos S, Yahia E. Identification and quantification of betalains from the fruits of 10 Mexican prickly pear cultivars by high – performance liquid chromatography and electrospray ionization mass spectrometry. Journal of Agricultural and food chemistry. 56(14): 5758 - 5764. ionization mass spectrometry. Journal of Agricultural and food chemistry. 2008; 56(14): 5758 - 5764.
 76. Castañeda B, Castro de la Mata R, Manrique L, Ibáñez R. Fujita & E. Mendoza. Estudio Fitoquímico y Farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicemiante. Revista Horizonte Médico 8. 2008 ;(1): 6 - 34.
 77. Directrices sobre el cuidado y uso de animales con fines científicos [Internet]. Norecopa.no. 2004 [Citado 7 Sept 2019]. Disponible en: <https://norecopa.no/3r-guide/guidelines-on-the-care-and-use-of-animals-for-scientific-purposes>

ANEXOS
ANEXO 1: Matriz de consistencia



ANEXO 2: Operacionalización de variables



ANEXO 3: Preparación del Buffer McIlvaine's pH 6.5

Se preparó una solución A de ácido cítrico 0,1 M (para lo cual se pesó 0,9605 g de ácido cítrico y se llevó a aforo en fiola de 50mL con agua destilada) y una solución B de fosfato mono sódico 0,2 M (para lo cual se pesó 2,838 g de Na_2HPO_4 y se llevó a aforo en fiola de 100 mL con agua destilada). Para 100 mL de solución se mezclaron 29 mL de A y 71 mL de B.

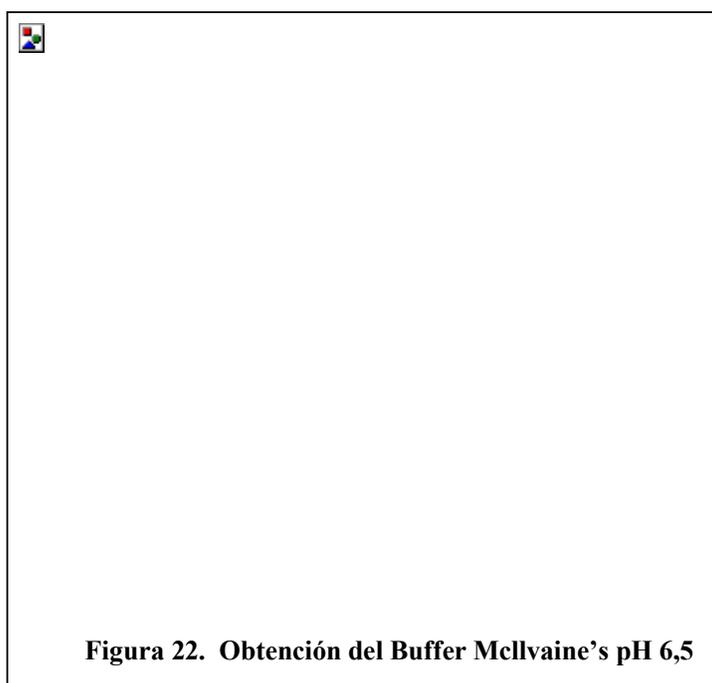


Figura 22. Obtención del Buffer McIlvaine's pH 6,5

ANEXO 4: Elaboración del extracto hidroalcohólico de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja)



Figura 23. Material vegetal, recolección de pitahaya roja.

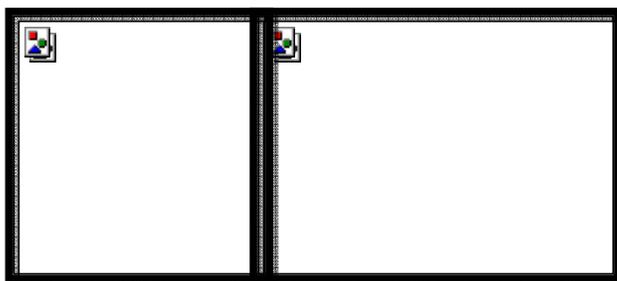


Figura 24. elaboración del extracto hidroalcohólico de cascara y pulpa de pitahaya roja.

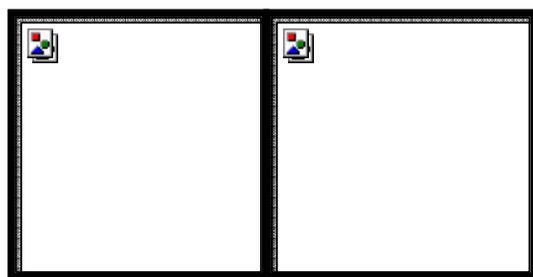


Figura 25. Obtención del extracto hidroalcohólico de pulpa y cascara de pitahaya roja.



Figura 26. Obtención del extracto seco de pulpa y cascara de pitahaya roja.

ANEXO 5: Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja).

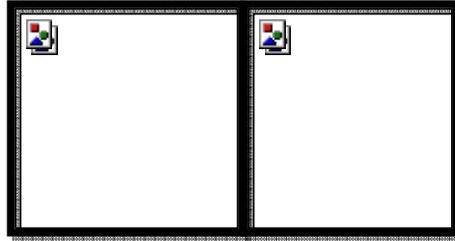


Figura 27. Dilución y dosificación del Extracto hidroalcohólico seco de pulpa y cascara de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja) y glibenclamida.

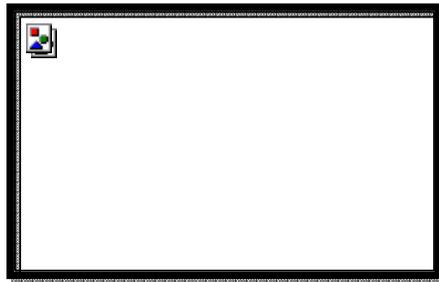


Figura 28. Agrupación de las ratas Albinas.

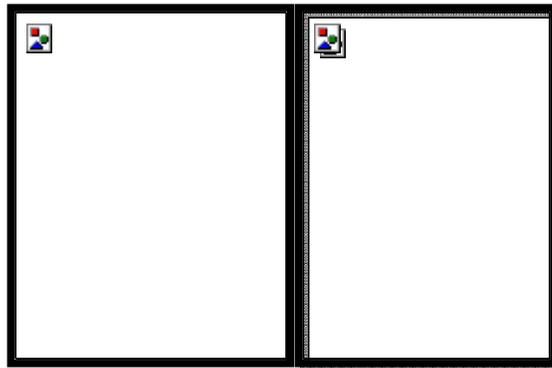


Figura 29. Administración oral del Extracto hidroalcohólico de pulpa y cascara de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja) en diferentes concentraciones y glibenclamida.

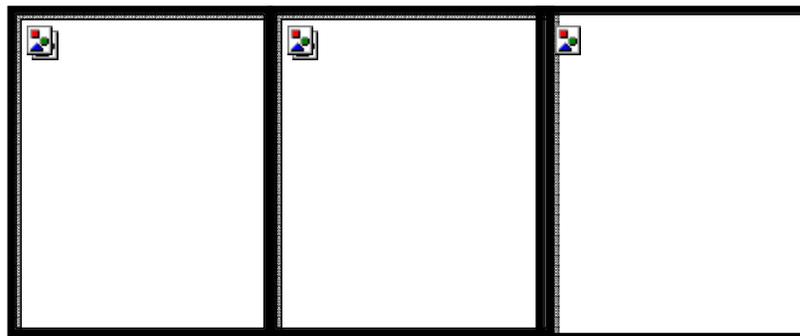


Figura 30. Determinación de glucosa en cada rata.

ANEXO 6: Cuantificación de betalainas del extracto acuoso de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja)

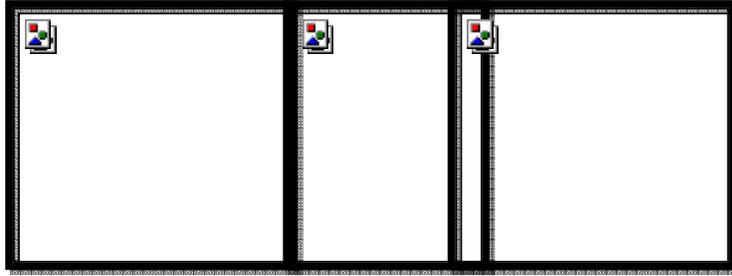


Figura 31. Separación, pesado y aforó (agua) de las muestras de cascara y pulpa de pitahaya roja.

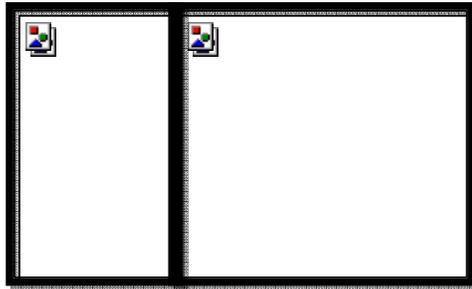


Figura 32. Centrifugado y filtrado de las muestras de cascara y pulpa de pitahaya roja.

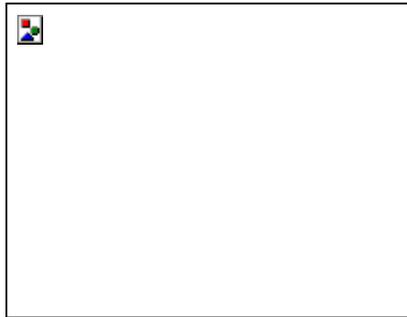


Figura 33. Aforó con buffer McIlvaine de pH 6,5 en fiolas ámbar.

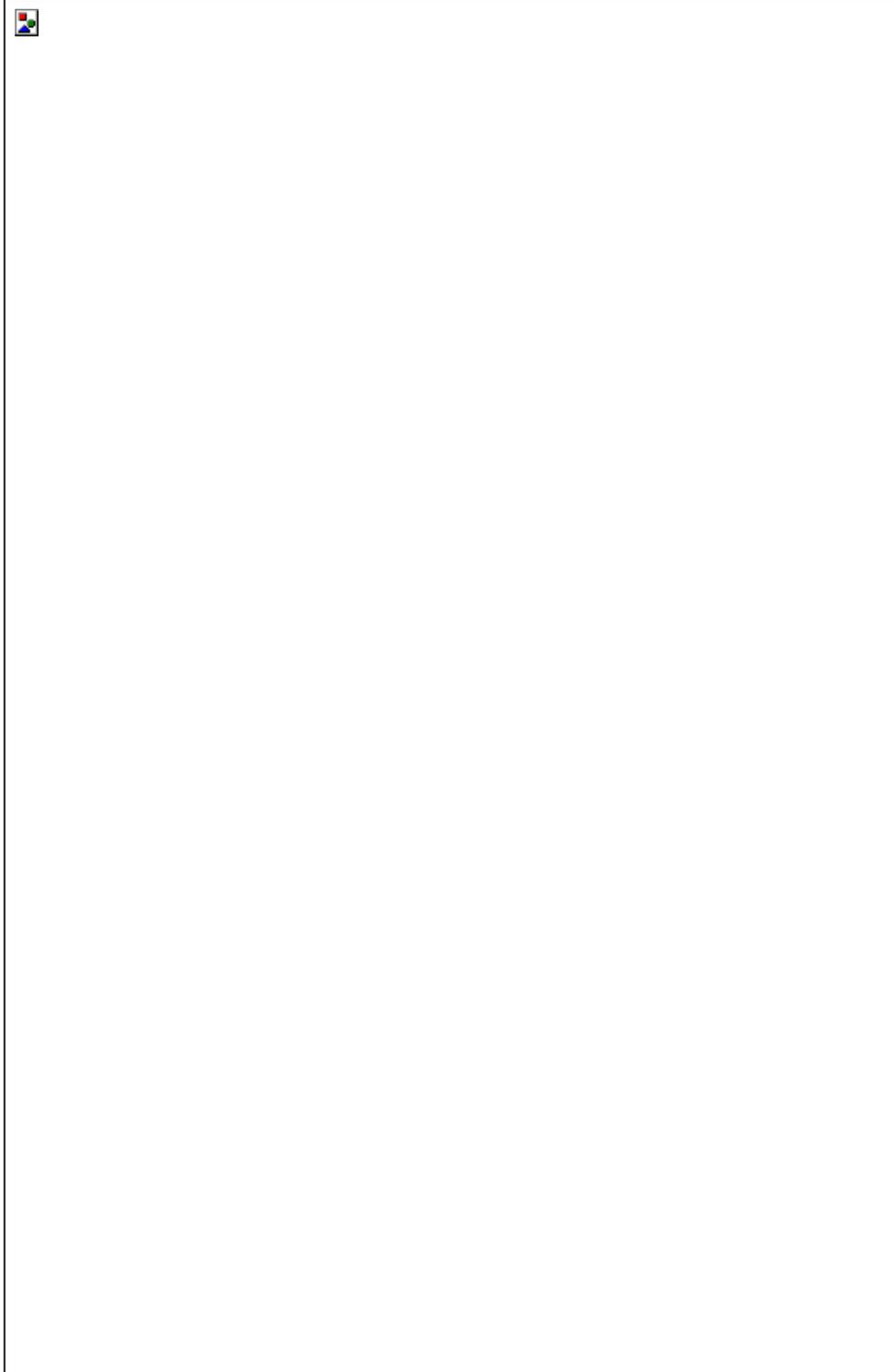


Figura 34. Cuantificación de betalainas mediante Espectrofotometría UV-vis

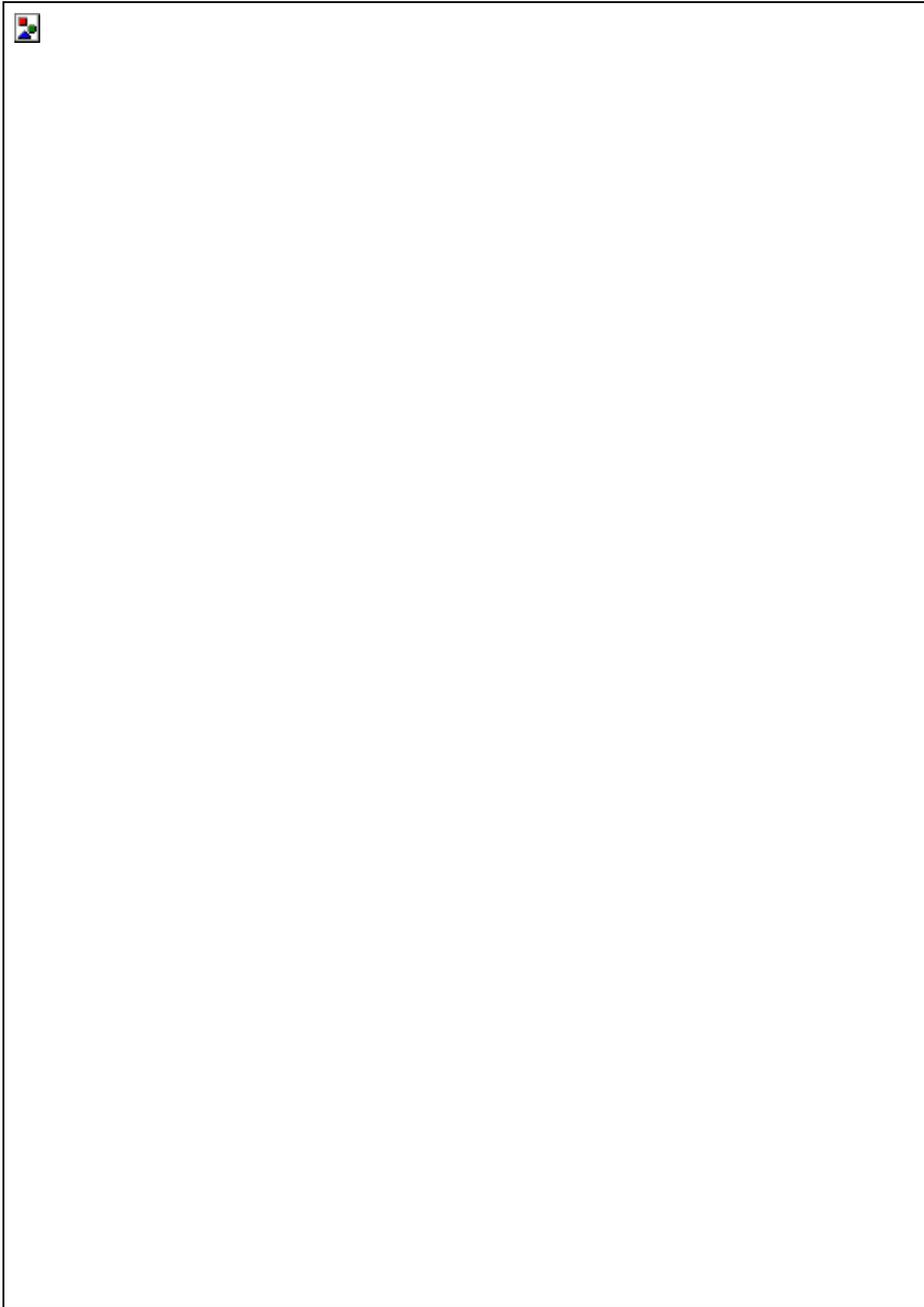
ANEXO 7: Ficha taxonómica de la especie vegetal *Hylocereus monacanthus* (Hort. Ex Lem.) Britton & Rose “pitahaya toja”



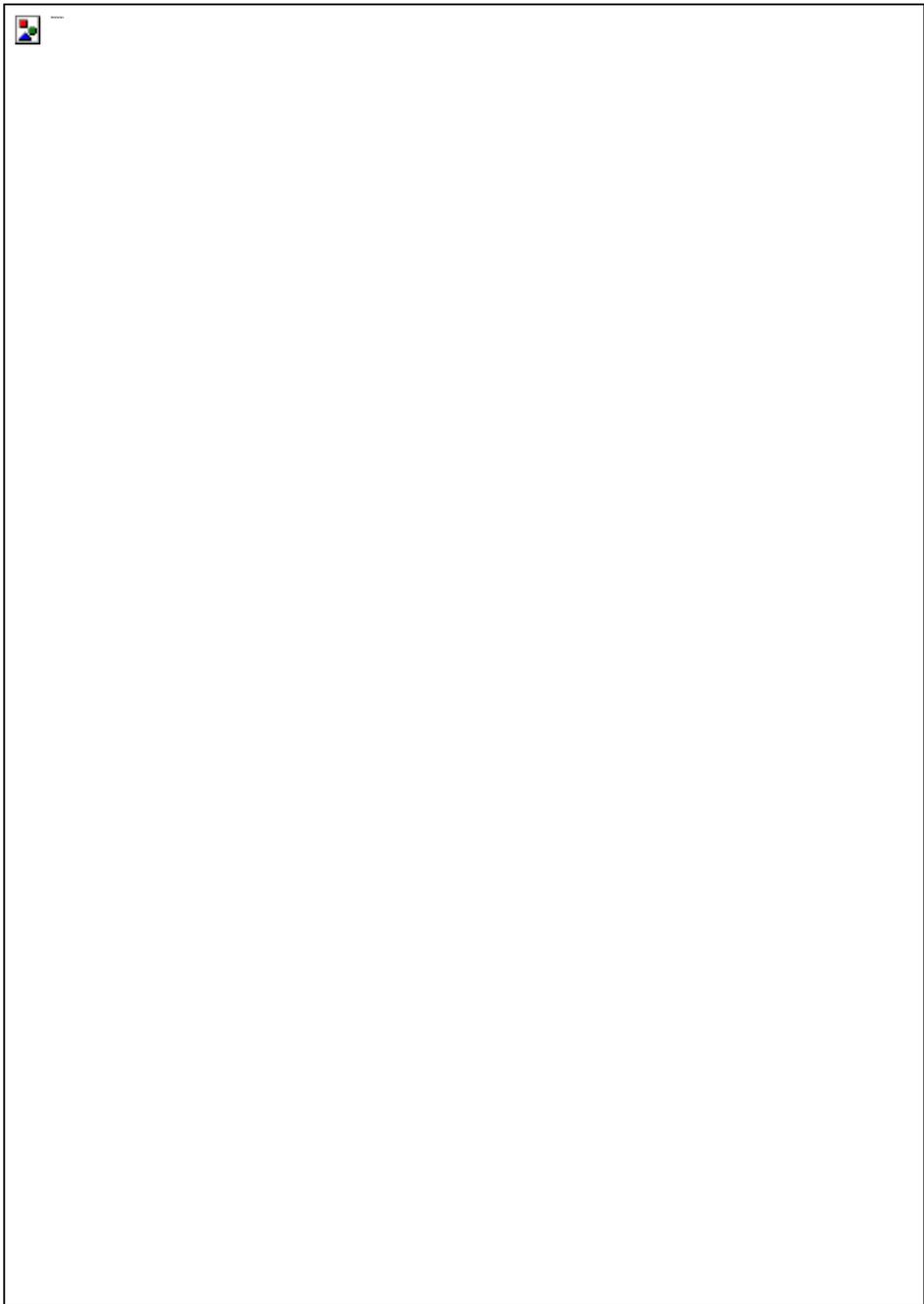
ANEXO 8: Constancia de Aprobación Proyecto por el comité de ética.



ANEXO 9: Constancia de Adquisición de Ratas Albinas.



ANEXO 10: Protocolo de análisis de: Cuantificación de Betalaínas (betaxantinas y betacianinas) por Espectrofotometría Uv/vis de *Hylocereus monacanthus* (pulpa y cascara).



ANEXO 11: Instrumento de recolección de datos para la actividad hipoglucemiante.

