



Efecto preventivo del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L (guanábana) sobre síndrome metabólico inducido en ratas

Christian Palomino-Flores¹, Jorge Arroyo-Acevedo^{2,3}

Información del artículo

Historia del artículo

Recibido: 25/01/2017

Aprobado: 30/03/2017

Autor corresponsal

Christian Palomino-Flores
chpalflores@gmail.com

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Ninguno

Citar como

Palomino-Flores C, Arroyo-Acevedo J. Efecto preventivo del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L (guanábana) sobre síndrome metabólico inducido en ratas. Rev Peru Med Integrativa.2017;2(1):30-7.

Resumen

Objetivo. Evaluar el efecto del extracto etanólico de hojas de guanábana (EEA) administrado en ratas con síndrome metabólico experimental. **Materiales y Métodos.** Estudio experimental. Noventa ratas machos de 2 meses, cepa Holtzman de 175±25 g de peso se dividieron en nueve grupos: I) normal (suero salino fisiológico-SSF-2 mL/kg); II) EEA 200 mg/kg; III) 200 mg/kg de colesterol y 100 mg/kg de fructosa (CF) para inducción de síndrome metabólico (SM); IV-VI) CF + EEA 50, 100 y 200 mg/kg respectivamente; VII) CF + atorvastatina 20 mg/kg; VIII) CF + enalapril 20 mg/kg; IX) CF + enalapril 20 mg/kg + atorvastatina 20 mg/kg. Estos grupos fueron intervenidos por 90 días, donde se midieron: peso corporal (g), niveles de glicemia (mg/dL), hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial (mmHg) y perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-c y LDL-c en mg/dL). **Resultados.** Se encontraron diferencias significativas en los valores de glicemia (-23,9 mg/mL; IC95%: -36,7 a -11,0), HbA1c (-0,8%; IC95%: -1,2 a -0,4) y triglicéridos (-68,1; IC95% -96,0 a -40,1) en la dosis de EEA 200 mg/kg en comparación con el grupo III. La dosis de 100 mg/kg logró presiones arteriales: sistólica (-6,8 mmHg; IC95%: -17,5 a 3,9, p=0,397), diastólica (-3,9 mmHg; IC95%: -14,0 a 6,2, p=0,861) y media (-9,9 mmHg; IC95%: -31,1 a 11,3, p=0,720); parecidas al grupo I. Asimismo, esta dosis logró diferencias en colesterol total (-57,6 mg/dL; IC 95% -75,7 a -39,4) y LDL-c (-56,5 mg/dL; IC 95% -75,7 a -37,3) en comparación con el grupo III. **Conclusiones.** El extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. (guanábana) a dosis de 200 mg/kg mostró un mejor efecto ante la inducción de síndrome metabólico experimental.

Palabras clave: Guanábana, Síndrome X metabólico, *Annona muricata*, Fitoterapia, Fructosa (Fuente: DeCS)

Effect of ethanolic extract of the leaves of *Annona muricata* L (sour sop) on metabolic syndrome induced in rats

Objective. To evaluate the effect of Sour sop leaves' ethanolic extract (EEA) administered to rats with Metabolic Syndrome experimentally induced. **Materials and Methods.** Experimental study. Ninety Holtzman male rats (two months old), which had an average weight of 175±25 g, were divided in nine groups: I) Normal (Physiological solution-SSF-2mL/kg); II) EEA 200 mg/kg; III) Cholesterol 200 mg/kg+ Fructose 100mg/kg (CF) in order to induce Metabolic Syndrome (SM); IV-VI) CF + EEA 50, 100 and 200mg/kg respectively; VII) CF+Atorvastatin 20 mg/kg; VIII) CF+Enalapril 20 mg/kg and IX) CF+Atorvastatin 20 mg/kg+Enalapril 20 mg/kg. These groups were intervened for 90 days, when we measure: corporal weight (g), glycemic levels (mg/dL), glycosylated hemoglobin (HbA1c), arterial blood pressure (mmHg) and lipid levels (total cholesterol, triglycerides, HDL-c and LDL-c measured in mg/mL). **Results.** Significate differences were found in glycemic levels (-23.9 mg/ml; 95%CI: -36.7 to -11.0), HbA1c (-0.8%; 95%CI: -1.2 to -0.4) and Triglycerides (-68.1; 95%CI -96.0 to -40.1) in comparison between EEA 200 mg/Kg and Group III. At end of follow-up, EEA 100 mg/mL had blood pressures: systolic (-6.8 mmHg; 95%CI: -17.5 to 3.9, p=0.397), diastolic (-3.9 mmHg; 95%CI: -14.0 to 6.2, p=0.861) and media (-9.9 mmHg; 95%CI: -31.1 to 11.3, p=0.720) similar than Group I values. In addition, this dose achieved significate differences in total cholesterol (-57.6 mg/dl; 95% CI -75.7 to -39.4) and LDL-c (-56.5 mg/dl; 95%CI -75.7 to -37.3) in comparison than Group III. **Conclusions.** The *Annona muricata* L. (sour sop) leaves ethanolic extract (200mg/mL) have better effects than other experimental groups in an experimental model of Metabolic Syndrome induction.

Key words: Sour sop, Metabolic Syndrome X; *Annona muricata*; Phytotherapy; Fructose (Source: MeSH)

¹ Instituto Nacional de Salud, Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Lima, Perú.

² Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Introducción

El síndrome metabólico puede ser considerado como un conjunto de factores de riesgo que incluye hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y obesidad abdominal ⁽¹⁾. La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001-02) estimó que 12 millones de adultos, mayor o igual a 40 años, presentan diabetes diagnosticada y no diagnosticada, de los cuales muchos tienen síndrome metabólico (69,9% blancos, 64,8% negros y 62,4% México-americanos) y algunas estimaciones sugieren que hasta el 90% de personas con diabetes tipo 2 presentan síndrome metabólico ⁽²⁾.

Annona muricata L., de la familia Annonaceae, es conocida en nuestro país como guanábana, diversos estudios han demostrado los beneficios terapéuticos de la planta ⁽³⁾. Recientes estudios de la *Annona muricata* L. han evidenciado muchos de sus usos tradicionales y han demostrado que sus diversas partes contienen acetogeninas, que son responsables de los muchos beneficios terapéuticos. Las acetogeninas son, aparentemente, una serie de policétidos derivados de ácidos grasos que poseen anillos tetrahidrofurano metilado y lactona. Asimismo, las hojas de *Annona muricata* L. contienen alcaloides a los cuales se les atribuye propiedades antitumorales y antioxidantes, entre los tipos de alcaloides tenemos reticulina, coreximine, coclarine, anomurina, annomuricin E, annomuricin C, muricatocin C, gigantetroneina y muricapentocin. Los aceites esenciales de las hojas contienen β -caryophyllene, δ -cadinene, epi- α -cadinol y α -cadinol ^(4,5).

Estudios previos demostraron que el extracto etanólico de las hojas de *A. muricata* tuvo efecto hipoglucemiante al disminuir los niveles de glucosa, óxido nítrico y malonaldehído. También disminuyó los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad ^(6,7). Un estudio realizado con extracto acuoso de hojas de *A. muricata* produjo efecto hipotensor debido a la presencia de alcaloides de la planta (8).

No se ha investigado los efectos de las hojas de *A. muricata* sobre el síndrome metabólico en roedores. El presente estudio buscó investigar el efecto del extracto etanólico de hojas de *A. muricata* L en ratas a las cuales se les inicia un modelo experimental de síndrome metabólico.

Métodos

Material vegetal

Las hojas de *Annona muricata* L (guanábana) fueron obtenidas del caserío de San José Bajo, distrito de Santiago

de Cao, provincia de Ascope, departamento de La Libertad, Perú, durante los meses de junio-julio de 2014. La identificación taxonómica se realizó en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Preparación del extracto

Para la preparación del extracto etanólico (EEA) se desecó 1 kg de hojas de *A. muricata* L en sombra durante una semana, luego fueron trituradas en un molino electrónico, y se las puso en maceración alcohólica al 95% durante siete días; posteriormente, se filtró y concentró a 30 °C, hasta obtener un residuo seco a peso constante. Este proceso se desarrolló en el Laboratorio de Farmacología Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. La caracterización de los metabolitos secundario se realizó mediante pruebas fitoquímicas para la detección de saponinas, flavonoides, taninos, alcaloides y glicósidos.

Animales de experimentación

Para el modelo experimental se utilizaron ratas machos, cepa Holtzman de dos meses, con un peso de 150 – 200 g, procedentes de la Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional Agraria de la Molina (UNALM). Las ratas fueron instaladas en el Bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), en donde fueron aclimatadas durante 15 días a una temperatura entre 22-16 °C, con una humedad entre 60-75% y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Se les mantuvo con libre acceso al agua y alimentos. Se cumplió con las directrices establecidas en la Declaración sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica ⁽⁹⁾.

Inducción de síndrome metabólico experimental

Se utilizó el método de Ferreira de Moura *et al.* (10) para inducir el síndrome metabólico. Se formó aleatoriamente nueve grupos de diez animales, según el siguiente diseño experimental. Todas las sustancias fueron administradas por vía oral. En los siguientes grupos: I): suero salino fisiológico (SSF) 2 mL/kg; II): EEA 200 mg/kg; III): colesterol + fructosa (CF) 200 mg/kg; IV): CF + EEA 50 mg/kg; V): CF + EEA 100 mg/kg; VI): CF + EEA 200 mg/kg; VII): CF + atorvastatina (Lipitor®) 20 mg/kg; VIII): CF + enalapril (Enantesil®) 20 mg/kg; IX): CF + enalapril 20 mg/kg + atorvastatina 20 mg/kg. Se registró el peso corporal de los roedores antes de empezar el experimento.

Para medir el efecto hipotensor, los roedores fueron sometidos a un proceso previo de vasodilatación mediante calentamiento

a 32 °C, durante 30 min eran colocados en el cepo, sin trauma, dejando expuesta la cola del animal y con el equipo de medición electrónico modelo LE5002 Letica, se midió la presión sanguínea de los animales de experimentación. Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM).

La medición de los cambios de peso corporal fue en forma semanal desde el inicio hasta la terminación del estudio (13 mediciones). Los animales eran pesados en una balanza analítica Ohaus modelo Adventurer™ (rango de 65 g a 210 g; escala de 0,1 mg) y los resultados se registraron en un cuaderno de apuntes.

Exámenes auxiliares

Después de la intervención, se cuantificaron los niveles de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), glicemia sérica y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los ambientes del laboratorio clínico del Hospital Nacional Dos de Mayo (HN2M). Para ello, los animales de experimentación fueron anestesiados con pentobarbital sódico a una dosis de 30 mg/kg por vía intraperitoneal para poder hacer la extracción de 3 mL de sangre por punción cardíaca.

Análisis estadístico

Los datos son presentados en valores medios $\pm$ error estándar, porcentajes, teniendo en cuenta un intervalo

de confianza del 95%. Para la comparación de los grupos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) con medidas repetidas, en el caso que la distribución no cumpliera la normalidad, se usó la prueba de Kruskal-Wallis. La comparación de medias a través de la prueba múltiple de Dunnett. Para determinar la normalidad de los datos se aplicará la bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

Los animales en experimentación registraron diferencias en el peso corporal desde la semana cero a la semana 13 (Figura 1); sin embargo, al analizar los grupos de intervención (Grupos IV, V y VI) en comparación con los ratones inducidos a síndrome metabólico (Grupo III) y quienes recibieron tratamiento con atorvastatina (Grupo VII) no se encontraron diferencias significativas en la interacción grupal vs. tiempo (Tabla 1).

El grupo de intervención que recibió tratamiento de fructosa más colesterol más *A. muricata* L a dosis de 200 mg/kg fue el que presentó una menor variación del peso con respecto al basal (40,3%), en comparación con las dosis de 50 y 100 mg/kg (49,6 y 61,3%, respectivamente) y del grupo control (54,4%). Sin embargo, el grupo que recibió atorvastatina 20 mg/kg fue el que presentó una menor variación del peso de todos los grupos en estudio (27,5%) (Figura 1).

Tabla 1. Variaciones de los pesos entre grupos de estudio antes y durante la intervención con extractos etanólicos de *Annona muricata* y atorvastatina vía oral

Grupo de estudio	Basal	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 10	Semana 13	valor p (*)	R ² ajustado	Interacción con grupo control (¶)
Fructosa + colesterol 95% (Control)	215,3 $\pm$ 17,8	239,7 $\pm$ 18,5	261,1 $\pm$ 15,1	285,9 $\pm$ 16,4	288,8 $\pm$ 18,6	306,4 $\pm$ 22,3	332,6 $\pm$ 24,6	<0,001	0,897	NA
Extracto de <i>Annona muricata</i> 50 mg/kg	207,8 $\pm$ 23,4	234,1 $\pm$ 22,7	253,8 $\pm$ 27,8	274,3 $\pm$ 28,9	278,1 $\pm$ 31,1	294,2 $\pm$ 31,2	310,9 $\pm$ 30,9	<0,001	0,766	0,227
Extracto de <i>Annona muricata</i> 100 mg/kg	199,3 $\pm$ 15,7	228,3 $\pm$ 13,4	260,5 $\pm$ 17,0	275,2 $\pm$ 20,8	291,8 $\pm$ 21,2	309,2 $\pm$ 16,7	321,5 $\pm$ 18,2	<0,001	0,887	0,303
Extracto de <i>Annona muricata</i> 200 mg/kg	223,4 $\pm$ 20,8	238,1 $\pm$ 20,1	264,7 $\pm$ 18,1	281,7 $\pm$ 25,4	307,0 $\pm$ 23,7	325,5 $\pm$ 27,2	313,6 $\pm$ 28,2	<0,001	0,902	0,346
Atorvastatina 20 mg/kg	258,1 $\pm$ 25,7	243,2 $\pm$ 14,9	273,3 $\pm$ 18,8	294,7 $\pm$ 17,8	313,6 $\pm$ 17,4	329,7 $\pm$ 18,5	329,1 $\pm$ 21,4	<0,001	0,923	0,098

(*) ANOVA de medidas repetidas por grupo. (¶) ANOVA de dos factores con medidas repetidas

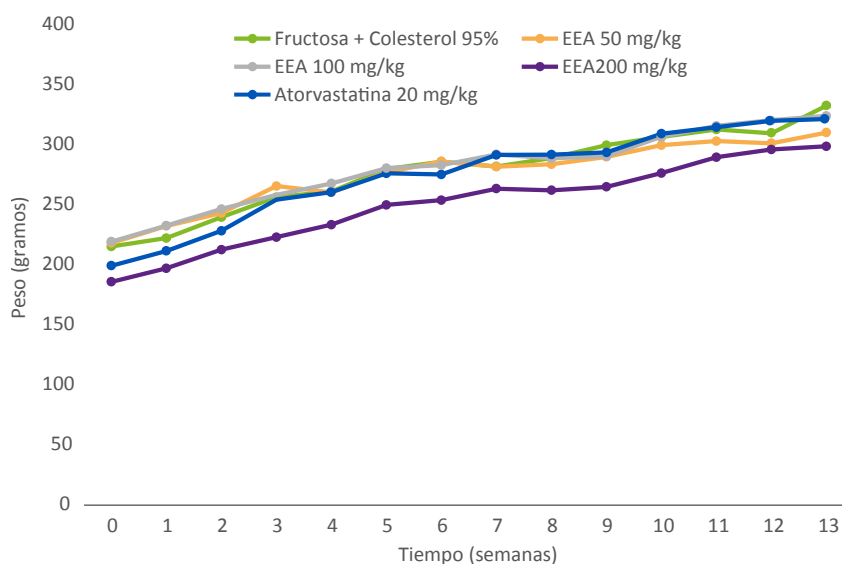


Figura 1. Variación del peso (gramos) en función al tiempo en semanas, de acuerdo al grupo de estudio. EEA: extracto etanólico de *Annona muricata*.

Los niveles de presión arterial sistólica, diastólica y media se encuentran aumentados en todos los grupos de experimentación a los que se les indujo el síndrome metabólico, con diferencias estadísticamente significativas al realizar el ANOVA de una sola vía, en el caso de las presiones diastólica y media, y la prueba

de Kruskal-Wallis, en el caso de la presión sistólica ($p < 0,001$ en los tres casos). Al realizar las comparaciones correspondientes con el grupo normal (Grupo I), se encontró que la dosis que logró un desempeño parecido al normal en los niveles de presión arterial (PAS, PAD y PAM) fue la de 100 mg/kg (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media entre los grupos de estudio y el grupo I (SSF 2 mL/kg)

Grupo de estudio	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica		Presión arterial media	
	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p
Extracto de <i>Annona muricata</i> 200 mg/kg	19,4 (8,6; 30,1)	>0,001	19,2 (9,1; 29,3)	>0,001	45,0 (23,7; 66,2)	>0,001
Fructosa + colesterol 95% (síndrome metabólico)	50,8 (40,1; 61,5)	>0,001	43 (32,8; 53,1)	>0,001	103,1 (81,8; 124,3)	>0,001
Síndrome Metabólico + extracto de <i>Annona muricata</i> 50 mg/kg	26,6 (15,8; 37,3)	>0,001	38,7 (28,5; 48,8)	>0,001	86,3 (65,0; 107,5)	>0,001
Síndrome metabólico + extracto de <i>Annona muricata</i> 100 mg/kg	-6,8 (-17,5; 3,9)	0,397	-3,9 (-14,0; 6,2)	0,861	-9,9 (-31,1; 11,3)	0,720
Síndrome metabólico + extracto de <i>Annona muricata</i> 200 mg/kg	5,2 (-5,5; 15,9)	0,682	13,8 (3,6; 23,9)	0,003	29,3 (8,0; 50,5)	0,003
Síndrome metabólico + atorvastatina 20 mg/kg	-25,1 (-35,7; -14,3)	>0,001	23,0 (12,8; 33,1)	>0,001	37,8 (16,5; 59,1)	>0,001
Síndrome metabólico + enalapril 20 mg/kg	-15,4 (-26,1; -4,6)	0,002	1,3 (-8,8; 11,4)	1,000	-2,3 (-23,5; 18,9)	1,000
Síndrome metabólico + enalapril 20 mg/kg + atorvastatina 20 mg/kg	-2,2 (-12,9; 8,5)	0,996	3,2 (-6,9; 13,3)	0,945	5,7 (-15,5; 26,9)	0,978

(*) Comparaciones de medias realizadas con la prueba de Dunnett

La administración de colesterol más fructosa (200 mg/kg) produjo aumento de los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en los roedores en los que se indujo el síndrome metabólico (Figura 2). Los niveles de glucosa disminuyeron significativamente ($p \leq 0,001$) en todos los grupos que recibieron tratamiento de extracto etanólico de hojas de *A. muricata* (EEA) con (CF) a dosis de 50 mg (-21,7 mg/mL. IC95%: -34,5; -8,8), 100 mg (-19,1 mg/mL. IC95%: -31,9; -6,2) y 200 mg/kg (-23,9 mg/mL. IC95%: -36,7; -11,0) en comparación con el modelo de síndrome metabólico. Sin embargo, estos resultados no superaron el desempeño del grupo que recibió atorvastatina 20 mg/kg (-26,6 mg/mL. IC95%: -39,4; -13,7) y fueron similares a los resultados del grupo que recibió atorvastatina 20 mg/kg + enalapril 20 mg/kg (-23,0 mg/mL. IC95%: -35,8; -10,1). Cabe destacar que se encontró efecto hipoglucemiante del consumo de EEA 200 mg/kg en comparación con el grupo que se le administró SSF 2 mL/kg (-14,9 mg/mL. IC95%: -27,7; -2,0. $p=0,016$).

Todos los grupos de intervención con EEA y los grupos tratados con atorvastatina 20 mg/kg o con la combinación de atorvastatina 20 mg/kg + enalapril 20 mg/kg, redujeron significativamente los valores de HbA1c ($p < 0,001$), siendo los de mejor desempeño los grupos tratados con atorvastatina (-0,9%. IC95%: -1,3; -0,4), EEA 200 mg/kg (-0,8%. IC95%: -1,2; -0,4) y atorvastatina + enalapril (-0,8%. IC95%: -1,2; -0,3).

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol (CT), lipoproteína de baja densidad (LDL-c), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-c) y triglicéridos (TG) entre grupos ($p < 0,001$ en todos los casos; se usó la prueba de Kruskal-Wallis en los casos de LDL-c, TG y VLDL-c).

Los parámetros descritos disminuyeron significativamente en los grupos que recibieron tratamiento con dosis de 50, 100 y 200 mg/kg en comparación con el grupo al que solo se le indujo síndrome metabólico. En el caso del CT y los TG, la dosis de EEA de 200 mg/kg, y en el caso de HDL-c y LDL-c, la dosis de EEA de 100 mg/kg, obtuvieron un mejor desempeño que el tratamiento estándar con atorvastatina 20 mg/kg (Tabla 3).

Discusión

Durante el estudio se evaluó el peso corporal el cual, si bien aumentó en comparación a las mediciones basales, no fue diferente al del grupo que no recibió ninguna intervención. Sin embargo, otros estudios han reportado cambios en los pesos corporales atribuidos a la presencia de flavonoides triglicósidos tales como quercetina 3-O- α -rhamnosyl-(1-6)- β -sophorósido, ácido gálico, epicatequina, canferol 3-O-rutinosido, quercetina 3-O-glucosida y canferol, los cuales se encuentran presente en las hojas de guanábana ^(11,12).

Diversos estudios evidenciaron que animales que recibieron quercetina, el alcaloide más importante encontrado en extractos de *Annona muricata*, presentaron una disminución del peso corporal, disminución de la acumulación de grasa a nivel hepático e intestinal, así como también mejoró la hiperglicemia, hiperinsulinemia y dislipidemia, después que recibieron una dieta con alto contenido calórico más colesterol y sucrosa, los cuales desarrollaron obesidad y síndrome metabólico ^(13,15).

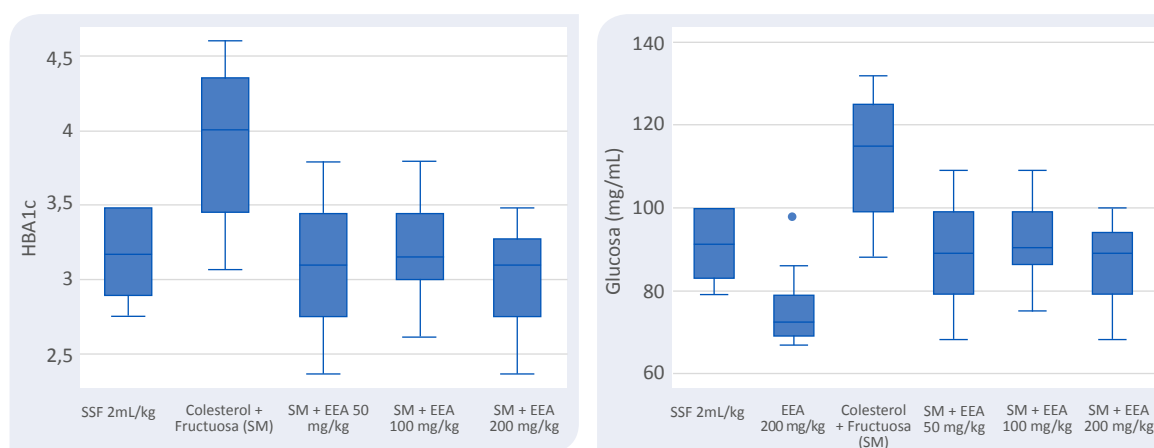


Figura 2. Comparación de indicadores de síndrome metabólico por grupo de estudio. A. Valores de glicemia sérica, B. Valores de HbA1c

Tabla 3. Comparación de los valores de colesterol total, triglicéridos, HDL-c y LDL-c entre los grupos de estudio y el grupo III (inducción de síndrome metabólico con fructosa + colesterol al 95%)

Grupo de estudio	Colesterol total		HDL-c		LDL-c		Triglicéridos	
	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p	Diferencia de medias (n; IC95%)	valor p
Síndrome metabólico + Extracto de <i>Annona muricata</i> 50 mg/kg	-39,5 (-57,6; -21,3)	>0,001	12,2 (4,5; 19,8)	>0,001	-35,9 (-55,1; -16,7)	>0,001	-78,9 (-106,8; -50,9)	>0,001
Síndrome metabólico + extracto de <i>Annona muricata</i> 100 mg/kg	-57,6 (-75,7; -39,4)	>0,001	11,7 (4,1; 19,3)	0,001	-56,5 (-75,7; -37,3)	>0,001	-63,7 (-91,6; -35,7)	>0,001
Síndrome metabólico + extracto de <i>Annona muricata</i> 200 mg/kg	-50,1 (-68,2; -31,9)	>0,001	7,9 (0,2; 15,5)	0,038	-44,3 (-63,5; -25,1)	>0,001	-68,1 (-96,0; -40,1)	>0,001
Síndrome metabólico + atorvastatina 20 mg/kg	-25,0 (-43,1; -6,8)	0,003	-1,8 (-7,3; 7,9)	0,990	-17,4 (-36,6; 1,7)	0,090	-28,6 (-56,5; -0,6)	0,042
Síndrome metabólico + enalapril 20 mg/kg	-0,4 (-18,5; 17,7)	1,000	0,3 (-7,3; 7,9)	1,000	1,1 (-18,1; 20,3)	1,000	-9,1 (-37,0; 18,8)	0,937
Síndrome metabólico + enalapril 20 mg/kg + atorvastatina 20 mg/kg	-8,0 (-26,1; 10,1)	0,768	1,1 (-6,5; 8,7)	1,000	-8,8 (-28,1; 10,3)	0,727	-1,2 (-29,1; 26,7)	1,000

(*) Comparaciones de medias realizadas con la prueba de Dunnett.

La quercetina actúa mejorando el estrés oxidativo y la expresión de PPAR α en el hígado y los niveles de triglicéridos en el plasma, atenuando la acumulación de grasa a nivel visceral y hepático. Asimismo, se sugiere que el estrés oxidativo induce directa o indirectamente acumulación de grasa originando resistencia de insulina. Es probable que la quercetina disminuya gradualmente el almacenamiento de las grasas modulando la expresión de genes relacionados a esteatosis mitigando el estrés oxidativo en el hígado. Del mismo modo, el tejido adiposo cumple un rol importante en el síndrome metabólico. El tejido adiposo blanco produce adipocinas biológicamente activas, incluyendo las adipoquinas y las citoquinas proinflamatorias factor necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los niveles plasmáticos de adipoquina se encuentran disminuidos en el síndrome metabólico y obesidad. Al mismo tiempo, el aumento de secreción de TNF- α del tejido adiposo muestra un aumento de la resistencia de insulina. Por lo tanto, la disminución del estrés oxidativo en el tejido adiposo puede mejorar los niveles plasmáticos de adipoquina y TNF- α ⁽¹⁶⁾.

Asimismo, en la Figura 2 se observa una mejor disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada en animales que recibieron el extracto etanólico de *A. muricata* L a

dosis de 200 mg/kg ($p < 0,0001$). El efecto hipoglucémico se explica por la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides. Diversos estudios han demostrado que los flavonoides actúan como sensibilizadores de la insulina, activando los receptores de proliferador peroxisoma tipo gamma (PPAR γ) o en la cascada de transducción de señal de insulina que es activado por el receptor de insulina tirosin kinasa, como potenciadores de las incretinas, moduladores de la absorción de carbohidratos en el intestino y en el metabolismo de transporte de carbohidratos. También se ha reportado que hay una correlación positiva entre los taninos, flavonoides y triterpenoides y la inhibición de la α glucosidasa. Los flavonoides inhiben la α glucosidasa mediante enlaces de hidroxilación y sustitución en el anillo β . Esta inhibición disminuye la hidrólisis de carbohidratos y absorción de la glucosa e inhibe el metabolismo de carbohidratos a glucosa ^(17,18).

Los datos obtenidos de la presente investigación muestran que el extracto etanólico de hojas de *A. muricata* L disminuyó los niveles de presión arterial sistólica, diastólica y media a dosis de 100 mg/kg ($p < 0,0001$). El efecto, posiblemente, se deba a los compuestos alcaloides presente en las hojas de la planta. Los alcaloides como

isoquinolina, coreximina y anomurina han demostrado su efecto depresor en la presión arterial. Se ha descrito que los aceites esenciales como β cariofileno, δ cadineno, epi- α -cadinol y α -cadinol en la guanábana poseen actividad vasodilatadora e hipotensora ^(19,20).

Un estudio realizado con extracto acuoso de hojas de *A. muricata* en ratas normotensas produjo una disminución de la presión arterial dosis dependiente. El mecanismo de acción del extracto acuoso no implique la vía endotelial u óxido nítrico dependiente. El estudio sugiere que el extracto de la planta disminuyó la presión arterial a través del bloqueo de los canales de calcio, este antagonismo del Ca^{+2} se debe a la habilidad de relajar los canales de K^+ , los cuales inducen contracción ⁽⁸⁾.

La actividad hipolipemiente observada en la presente investigación, muestra que con dosis de 100 y 200 mg/kg ($p < 0,001$) se produjo una disminución de los niveles de colesterol (CT), lipoproteína de baja densidad (LDL-c), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-c) y triglicéridos (TG) y aumento de los niveles lipoproteína de alta densidad HDL a dosis de 50 mg/kg ($p < 0,001$). El efecto hipolipemiente se debería a la presencia de flavonoides, los cuales ejercen su efecto por diversos mecanismos: eliminando radicales libres, reponiendo el suministro limitado de antioxidantes tales como el alfa tocoferol y quelación divalente de metales de transición prooxidante tales como el hierro y cobre, por lo tanto, previene la formación de radicales libres. Asimismo, la presencia de quercetina y glicósidos de quercetina han mostrado que protegen contra la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad ⁽²¹⁾.

Un estudio anterior realizado en animales, a los que se les indujo diabetes con la administración de estreptozotocina, y recibieron tratamiento con extracto acuoso de hojas de *A. muricata*, mostró una disminución de los niveles de glucosa, especies reactivas de oxígeno, sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico, triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad ⁽⁶⁾. Esto se corrobora con el hallazgo de efecto hipoglicemiante que se encontró en el grupo al que solo se le administró EEA 200 mg/kg.

Otros estudios realizados con el flavonoide naringina han demostrado que normaliza los lípidos en diabetes e hipercolesterolemia a través de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPARs) tales como: PPAR α , PPAR γ y el receptor hepático X alfa ⁽²²⁾.

Se concluye que el extracto etanólico de hojas de *A. muricata* L produjo disminución de los niveles de colesterol, glucosa, hemoglobina glicosilada y disminución de los niveles de presión arterial, demostrando efecto en el desarrollo de la inducción experimental de síndrome metabólico en roedores. Los mejores resultados se observaron en las dosis de 200 mg/kg y 100 mg/kg, en ese orden.

Agradecimientos

Al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, químico farmacéutico, profesor principal de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por su aporte y colaboración en el presente estudio.

Referencias bibliográficas

1. Vassallo P, Driver SL, Stone NJ. Metabolic Syndrome: An Evolving Clinical Construct. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(2):172–7.
2. Hansen BC, Bray GA. The Metabolic Syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and Underlying Mechanisms. Springer Science & Business Media; 2008. 408 p.
3. Vit P, Santiago B, Pérez-Pérez EM. Composición química y actividad antioxidante de pulpa, hoja y semilla de guanábana *Annona muricata* L. *Interciencia*. 2014;39(5):350–3.
4. Gajalakshmi S, Vijayalakshmi S, Devi Rajeswari V. Phytochemical and pharmacological properties of *Annona muricata*: A review. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(2):3–6.
5. Lim TK. *Annona muricata*. En: *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants - Volume 1*, [Internet]. Springer Netherlands; 2012 [citado 30 de marzo de 2017]. p. 190–200. Disponible en: <http://www.springer.com/la/book/9789048186600>
6. Adewole SO, Ojewole JAO. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2008;6(1):30–41.
7. Arroyo J, Martínez J, Ronceros G, Palomino R, Villarreal A, Bonilla P, et al. Efecto hipoglicemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *An Fac Med*. 2012;70(3):163–7.

8. Nwokocha CR, Owu DU, Gordon A, Thaxter K, McCalla G, Ozolua RI, *et al.* Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (sour sop) in normotensive Sprague-Dawley rats. *Pharm Biol.* 2012;50(11):1436–41.
9. The World Medical Association. Declaración de la AMM sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-uso-de-animales-en-la-investigacion-biomedica/>
10. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MAR. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *Br J Nutr.* 2009;101(8):1178–84.
11. Cercato LM, White PAS, Nampo FK, Santos MRV, Camargo EA. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *J Ethnopharmacol.* 2015;176:286–96.
12. Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):28.
13. Meydani M, Hasan ST. Dietary Polyphenols and Obesity. *Nutrients.* 2010;2(7):737–51.
14. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, *et al.* Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010;11(4):1365–402.
15. Henagan TM, Cefalu WT, Ribnicky DM, Noland RC, Dunville K, Campbell WW, *et al.* In vivo effects of dietary quercetin and quercetin-rich red onion extract on skeletal muscle mitochondria, metabolism, and insulin sensitivity. *Genes Nutr.* 2015;10(1):451.
16. Kobori M. Chapter 14 - Dietary Quercetin and other Polyphenols: Attenuation of Obesity. En: *Polyphenols in Human Health and Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 30 de marzo de 2017]. p. 163–75. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123984562000141>
17. Coria-Téllez AV, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arab J Chem* [Internet]. 2016 [citado 30 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535216000058>
18. Flores Palomino MC. Efecto del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L. (guanábana) sobre la hiperglicemia inducida con aloxano en ratas [Internet] [Tesis Magistral]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007 [citado 30 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2582>
19. Kossouh C, Moudachirou M, Adjakidje V, Chalchat J-C, Figuérédó G. Essential Oil Chemical Composition of *Annona muricata* L. Leaves from Benin. *J Essent Oil Res.* 2007;19(4):307–9.
20. Pélissier Y, Marion C, Kone D, Lamaty G, Menut C, Bessière J-M. Volatile Components of *Annona muricata* L. *J Essent Oil Res.* 1994;6(4):411–4.
21. Unnikrishnan MK, Veerapur V, Nayak Y, Mudgal PP, Mathew G. Chapter 13 - Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Effects of the Flavonoids. En: *Polyphenols in Human Health and Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 30 de marzo de 2017]. p. 143–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012398456200013X>
22. Goldwasser J, Cohen PY, Yang E, Balaguer P, Yarmush ML, Nahmias Y. Transcriptional Regulation of Human and Rat Hepatic Lipid Metabolism by the Grapefruit Flavonoid Naringenin: Role of PPAR α , PPAR γ and LXR α . *PLOS ONE.* 2010;5(8):e12399.