

EFECTO DE *MORINGA OLEÍFERA* SOBRE LA HIPERGLICEMIA INDUCIDA EN *RATTUS RATTUS VAR. ALBINUS*: ESTUDIO PERUANO

EFFECT OF *MORINGA OLEIFERA* ON INDUCED HYPERGLYCEMIA IN *RATTUS RATTUS VAR. ALBINUS*: PERUVIAN STUDY

Emily Torres Salvador^{1,*}, Jorge Luis Díaz Ortega^{1,**}

¹Escuela Profesional de Nutrición. Universidad César Vallejo.

*emilytorres9512@gmail.com.

**jdiaz@ucv.edu.pe

Recibido: 23 octubre 2018 - Aceptado: 01 diciembre 2018

DOI: <https://doi.org/10.18050/cientifi-k.v7i1.2122>

RESUMEN

El presente trabajo de investigación de tipo experimental con tres grupos; grupo experimental, grupo control positivo y grupo control negativo, con pre y pos prueba, se realizó con el propósito de determinar el efecto de *Moringa oleifera* sobre la hiperglicemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*. La muestra estuvo constituida por 18 especímenes de *Rattus rattus var. Albinus*, distribuidos aleatoriamente en 3 grupos: Grupo experimental (G1): con hiperglucemia inducida con dosis única de aloxano 100 mg/Kg de peso vía intraperitoneal y tratado con extracto hidroetanólico de hojas de *Moringa oleifera* a 400 mg/kg de peso por vía oral; Grupo control positivo (G2): con inducción a hiperglicemia con dosis única de aloxano; y Grupo control negativo (G3) sin inducción a hiperglicemia y tratado con solución salina. El Grupo experimental G1 y G2 después del tratamiento con aloxano presentaron glicemias promedio de 317,0±140,0 mg/dl y 267,7±171,2 mg/dl respectivamente, en tanto que las 8h el grupo G1 alcanzó una glicemia de 243,5±109,0 mg/dl post tratamiento con *Moringa oleifera*, mientras que el grupo G2 sin tratamiento la glicemia fue de 277.7±149.1 mg/dl. El G3 tuvo una glicemia basal promedio de 76,0±1,8 mg/dl, culminando a las 8 h en 60,3±3,3 mg/dl. Las variaciones de las glicemias entre los grupos G1 y G2 en las 8 h fue de -74,2±39,9 mg/dl y 10±29,3; y difieren significativamente ($p<0,009$) a través de la prueba U de Mann – Whitney. Se concluye que el extracto hidroetanólico de *Moringa oleifera* reduce significativamente la hiperglicemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

Palabras clave: Aloxano, Diabetes inducida, *Moringa oleifera*.

ABSTRACT

The present experimental research work with three groups: experimental group, positive control group and negative control group, with pre- and post-test, was carried out with the purpose of determining the effect of *Moringa oleifera* on induced hyperglycemia in *Rattus rattus var. albinus*. The sample consisted of 18 specimens of *Rattus rattus var. albinus*, randomly distributed in 3 groups: Experimental group (G1): with induced hyperglycemia with a single dose of aloxane 100 mg/Kg of weight via intraperitoneal and treated with hydroethanolic extract of leaves of *Moringa oleifera* to 400 mg/kg of weight orally; Positive control group (G2): with induction to hyperglycemia with single dose of aloxane; and negative control group (G3) without induction to hyperglycemia and treated with saline solution. The experimental groups G1 and G2 after treatment with aloxane presented average glycemia of 317.0±140.0 mg/dl and 267.7±171.2 mg/dl respectively, whereas at 8h the group G1 reached a glycemia of 243.5±109.0 mg/dl post treatment with *Moringa oleifera*, while the group G2, without treatment, the glycemia was 277.7±149.1 mg/dl. The G3 had an average basal glycemia of 76.0±1.8 mg/dl, culminating at 8 h in 60.3±3.3 mg/dl. The variations of the glycemia between groups G1 and G2 in the 8 h was -74,2± 39,9 mg/dl and 10±29,3; and they differed significantly ($p<0,009$) through the Mann – Whitney U test. It was concluded that the hydroethanolic extract of *Moringa oleifera* significantly reduces the induced hyperglycemia in *Rattus rattus var. albinus*.

Keywords: Aloxane, induced Diabetes, *Moringa oleifera*.

I. INTRODUCCIÓN

Hoy en día entre las enfermedades degenerativas que en las últimas décadas ha aumentado en los seres humanos, deteriorando progresivamente su salud, es la diabetes mellitus. La diabetes es una enfermedad degenerativa del sistema de glucosa en sangre, que se manifiesta un déficit de la generación de insulina por las células pancreáticas, dando como consecuencia hiperglucemia crónica, que está asociado a complicaciones microvasculares a largo plazo (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (cardiovascular). El estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia está implicado en la aparición y progresión de la diabetes que al no ser tratado, puede conducir a complicaciones como por ejemplo el coma diabético (Omodanisi, Aboua y, Oguntibeju, 2017).

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) sugiere que un punto de corte de A1C $\geq 6.5\%$ encuentra un tercio más de pacientes con diabetes sin diagnosticar en relación a una prueba de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL. Hay que resaltar que también se tiene que evaluar el grupo etario, raza/etnia y la presencia de anemia u otra enfermedad de la hemoglobina cuando se usa la hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes. Estudios epidemiológicos demuestran, hasta la actualidad, que la A1C es apta para adultos, no obstante continua en controversia si debe seguir siendo el mismo porcentaje para poblaciones jóvenes (Zhang et al., 2007)

El aloxano es un producto encargado de la de la oxidación del ácido úrico presente en el intestino del ser humano en procesos diarreicos. Tiene por efecto la destrucción de los islotes de las células

del páncreas las encargadas de la secreción de insulina, esta micromolécula es parecida a la glucosa, la cual se adhiere al transportador de glucosa GLUT2, y logra ingresar a las células por medio del transportador de glucosa GLUT2, creando superóxido y radical hidroxilo; debido a que las células beta tienen defensas parcialmente débiles contra el estrés oxidativo, que son específicamente sensibles al daño producido por radicales libres por aloxano, optan por inducirse a muerte celular necrótica durante las 48 horas después de la inyección de dicha sustancia tóxica, conllevando a diabetes por muerte celular de las células beta del páncreas (Zhang, Terayama, Nishimoto, Kodama y Ozaki, 2016)

Moringa oleífera (MO) es un árbol perteneciente a la familia Moringaceae, es nativo de las estribaciones meridionales del Himalaya y en la actualidad se cultiva prácticamente en todas las regiones tropicales, subtropicales y semiáridas del mundo, al cual se le ha caracterizado sus propiedades nutricionales, antioxidantes y medicinales que pueden ser útiles en la prevención del cáncer, inflamación, la diabetes y sus comorbilidades asociadas (Martin et al., 2013)

Ante lo expuesto, en el presente estudio se planteó el siguiente problema: ¿Cuál es el efecto del extracto hidroetanólico de hojas de moringa oleífera cultivadas en Perú sobre la hiperglicemia de *Rattus rattus var. albinus*? Se consideró como objetivo general: Demostrar el efecto del extracto hidroetanólico de *Moringa oleífera* cultivada en el Perú sobre la hiperglicemia en *Rattus rattus var. albinus*.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se utilizó el diseño experimental de tipo longitudinal donde se analizó el efecto del extracto hidroetanólico de hojas de *Moringa oleífera* cultivadas en Perú sobre la hiperglicemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*. Considerándose como muestra 18 *Rattus rattus var. albinus* machos procedentes del Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, (Lima – Perú), y considerándose los siguientes criterios para dichos especímenes: No haber sido

manipulados anteriormente, estar en óptimas condiciones ambientales según la Guía de Manejo y cuidado de animales de laboratorio (Ministerio de Salud, 2008), 6 meses de edad, pesos corporales parecidos entre 200 – 250 g, y concentración de glucosa mayor a 126 mg/dl según ADA.

La técnica que se utilizó en la presente investigación es la observacional. El instrumento de medición que se utilizó fue un glucómetro Accu-check perfoma para la

medición de la glicemia en el grupo experimental y los grupos control positivo y negativo. Así mismo se utilizó una ficha de recolección de datos que registro datos generales de los especímenes como procedencia, peso, dosis de aloxano para llevar a hiperglicemia, dosis de extracto de moringa y en los datos bioquímicos se consideró la glicemia.

Inducción a hiperglucemia: 12 de los 18 especímenes *Rattus rattus* var. *albinus* se les administró aloxano por vía intraperitoneal, a una dosis de 100 mg/kg disuelto en buffer citrato 0,1 M pH 4 como inductor de hiperglicemia (Lenzen, 2008). Los restantes 6 especímenes de *Rattus rattus* var. *albinus* se utilizaron como grupo control negativo. Se determinó la glucosa basal y después un seguimiento de la glicemia a las 24, 48 y 72 horas después de la administración del aloxano en los 12 especímenes seleccionados. Para la obtención de la muestra se limpió con alcohol la punta de la cola para realizar el pinchazo con una lanceta y colocar la gota de sangre en la tira reactiva para la medición de la glicemia en el glucómetro Accu -Chek Perfoma. Se incluyó en el estudio a los animales con glicemia mayor a 126 mg/dL después de los 72 h.

Elaboración del extracto hidroetanólico de hojas de Moringa oleífera: Se recolectaron hojas de *Moringa Oleífera* proveniente del distrito de Chao, Provincia de Virú región la Libertad (Perú). Las hojas fueron lavadas con agua destilada para después llevar a sequedad a temperatura menor de 40 °C; se pulverizó con ayuda de un mortero con pistilo, y luego se tamizó. El extracto hidroetanólico se hizo por

método de maceración con etanol 80% en un frasco ámbar de capacidad de 500 mL, donde se colocaron 30 g de pulverizado de hojas de *Moringa oleífera* y 300ml de etanol al 80%.

Después de 7 días el macerado se filtró en papel Whatman N° 41, obteniendo 150ml de filtrado concentrándose el contenido en un Rotavapor a 55°C y 150 rpm evaporando 80% del macerado filtrado, obteniéndose finalmente 30 ml de solución, para después cuantificar los sólidos totales del extracto con ayuda de un refractómetro digital obteniendo 14.1 % de sólidos totales. A partir de dicha solución se prepararon las soluciones con dosis de 400mg/kg.

Evaluación de la glicemia: Los 12 especímenes de *Rattus rattus* var. *albinus* inducidos a hiperglicemia después de las 72 h, se dividieron en dos subgrupos de 6, siendo uno de ellos tratado inmediatamente con extracto de *Moringa oleífera* con una dosis de 400 mg/Kg por vía oral, en tanto que el otro subgrupo se le administró solución salina fisiológica 0,7 ml por vía oral. Se determinó la glicemia en tiempos de 2; 4; 6 y 8 horas en estos dos subgrupos, así como también al grupo control negativo como comparativo de las variaciones de las glicemias observado en los grupos con hiperglicemia tratado y no tratado con *Moringa oleífera*.

Análisis estadístico: Para el análisis de los resultados se usó la estadística descriptiva con el programa Excel 2013 y para el caso del análisis inferencial el paquete estadístico SPSS versión 22, a través de la prueba estadística U de Mann – Whitney y Kruskal Wallis para muestras independientes.

III. RESULTADOS

Tabla 1.

Glicemia en Rattus rattus var. *albinus* del grupo control positivo inducidas a hiperglicemia con aloxano y administración de solución salina.

Especímen	Glicemia (mg/dl) según Tiempo				
	0h	2 h	4 h	6 h	8 h
G2/E-1	171	178	181	178	264
G2/E-2	183	245	223	184	198
G2/E-3	128	170	128	124	114
G2/E-4	267	292	284	262	277
G2/E-5	600	600	600	567	556
G2/E-6	257	267	290	257	257
Promedio y desviación estándar (mg/dL)	267,7±171,2	292,0±158,5	284,3±166,5	262,0±158,3	277,7±149,1

Tabla 2.

Glicemia en Rattus rattus var. Albinus del grupo experimental inducidas a hiperglicemia con aloxano y tratadas con extracto hidroetanolico de Moringa oleífera.

Espécimen	Glicemia (mg/dL) según Tiempo				
	0h	2 h	4 h	6 h	8 h
G1/E-1	437	351	365	334	279
G1/E-2	147	124	120	128	94
G1/E-3	136	141	105	109	116
G1/E-4	351	391	353	325	315
G1/E-5	435	396	355	350	325
G1/E-6	400	441	385	330	332
Promedio y desviación estándar (mg/dL)	317,7±140,0	307,3±138,5	280,5±130,7	262,7±112,1	243,5±109,0

Tabla 3.

Glicemia en Rattus rattus variedad albinus del grupo control negativo sin inducción a hiperglicemia con aloxano con administración de solución salina.

Espécimen	Glicemia (mg/dL) según Tiempo				
	0h	2 h	4 h	6 h	8 h
G3/E-1	74	83	73	62	63
G3/E-2	78	79	69	58	55
G3/E-3	76	73	68	63	60
G3/E-4	74	83	73	62	63
G3/E-5	78	79	69	58	58
G3/E-6	76	73	68	63	63
Promedio y desviación estándar (mg/dL)	76,0±1,8	78,3±4,5	70,0±2,4	61±2,4	60,3±3,3

Tabla 4.

Comparación de la variación de la concentración de glucosa entre grupos de Rattus rattus var. albinus con hiperglucemia inducida con aloxano tratadas con Moringa oleífera y sin tratamiento con Moringa oleífera.

Espécimen	Variación de Glicemias Pre-post en Grupo diabético tratado con Moringa	Variación de Glicemias Pre-post en grupo diabético sin tratamiento con Moringa	Significancia
1	-158	93	0,009**
2	-53	15	
3	-20	-14	
4	-36	10	
5	-110	-44	
6	-68	0	
Promedio±ds	-74,2± 39,9	10,0±29,3	

**p<0,01; según prueba estadística U de Mann – Whitney.

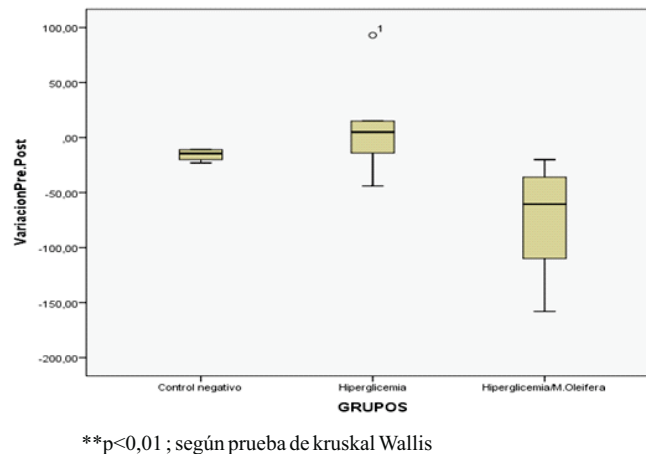


Figura 1. Comparación del promedio de las variaciones de la glicemia entre grupos de *Rattus rattus var. albinus* con hiperglicemia inducida con aloxano tratadas con Moringa oleífera, sin tratamiento y grupo control negativo. La variación de las glicemias entre el pre y post tratamiento entre el grupo control positivo no difiere significativamente de la variación del grupo control negativo ($p = 0.149$), según prueba estadística U de Mann – Whitney realizada adicionalmente.

IV. DISCUSIÓN

La hiperglicemia puede ser producida químicamente a través del daño en el tejido pancreático. En el presente trabajo se eligió como agente inductor de hiperglicemia al aloxano por ser uno de los más utilizados en diversos estudios (Herrera, Chinchay, Palomino, Arango y Arroyo, 2015) debido a su capacidad de producir necrosis selectiva de las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas. Esta molécula se adhiere al transportador de glucosa GLUT2, y logra ingresar a las células por medio del transportador de glucosa GLUT 2, creando radicales libres superóxido y radical hidroxilo; debido a que las células beta tienen defensas parcialmente débiles contra el estrés oxidativo, las cuales son específicamente sensibles al daño producido a dichos radicales libres optando por inducirse a muerte celular necrótica; a las 48 horas después de la inyección, finalmente produciéndose un estado diabético por muerte celular de las células beta pancreáticas (Cubillos, López y Alberdi, 2008).

En las primeras cuatro horas inmediatamente después de la inyección de aloxano, se produce un aumento de la glicemia que es seguido en la segunda fase por un declive progresivo y prolongado de esta. En la tercera fase se presentan signos de la diabetes tales como hiperglicemia, glucosuria, cetosis, los cuales se completan, en general, después de las 48 horas

de la inyección de aloxano, para después producirse la hiperglicemia permanente como resultado a la disminución endógena de secreción de insulina y trastornos metabólicos por tal hiperglicemia inducida (Lachin y Reza, 2012).

En la tabla 1 el grupo diabético sin tratamiento tuvo una glicemia basal promedio de $267,7 \pm 171,2$ mg/dl, a las 2h $292,0 \pm 158,5$ mg/dl, a las 4h $284,3 \pm 166,5$ mg/dl, a las 6h $262,0 \pm 158,3$ mg/dl y a las 8h $277,7 \pm 149,1$ mg/dl, lo cual se puede observar aumento de la glicemia en el grupo control positivo debido al efecto diabetogénico del aloxano.

Modelos experimentales en roedores demostraron que la apoptosis de las células β del páncreas es el fenómeno final en el desarrollo de la DM Tipo I, estando involucradas en este proceso múltiples moléculas relacionadas con estrés oxidativo como el óxido nítrico (NO) y las especies reactivas de oxígeno (ROS). El aloxano inhibe la secreción de insulina inducida por glucosa a través de inhibición específica de la glucoquinasa, el sensor de glucosa de la célula beta, hecho que conlleva a un estado dependiente de la insulina por tal hiperglicemia a través de su capacidad para inducir la formación de ROS (Atawodi et al., 2010).

En la tabla 2 se observa los niveles de glicemia del grupo diabético con tratamiento de extracto hidroetanólico de Moringa oleífera 400mg/Kg

de peso vía oral, en donde la glicemia basal promedio es de $317,7 \pm 140,0$ mg/dl, a las 2h, 4h, 6h y 8h alcanzó $307,3 \pm 138,5$ mg/dl, $280,5 \pm 130,7$ mg/dl; $262,7 \pm 112,1$ mg/dl y $243,5 \pm 109,0$ mg/dl respectivamente.

La reducción de la glicemia en la presente investigación corrobora lo encontrado en otros trabajos similares, así se tiene por ejemplo el estudio realizado por Olayaki et al. (2015), sobre los efectos hipoglicemiantes de *Moringa oleífera* en el cual se logró exhibir efectos hipoglucémicos significativos en ratas con diabetes inducida por aloxano, en donde la administración de extracto de *Moringa oleífera* corrigió la reducción de glucosa. El extracto mejoró la captación de glucosa en un 49% - 59% ($p < 0,01$) además de otros efectos fisiológicos de la alteración de la secreción de insulina. En dicho estudio también informó el aislamiento de compuestos bioactivos tales como kaempferol, quercetina, multiflorin-B y apigenina de los extractos etanólicos de *Moringa oleífera* los cuales serían responsables de este efecto.

Los radicales libres desencadenan reacciones e infligen daño a las células y sus componentes, estableciendo una disminución de sus actividades biológicas. Para evitar el daño por radicales libres, junto con un sistema antioxidante endógeno, un suministro exógeno de componentes antioxidantes para el cuerpo en forma de alimentos funcionales o una dieta nutricional ayuda innegablemente. En este estudio se utilizó un extracto hidroetanólico; debido a que el etanol es uno de los mejores disolventes de gradiente para la extracción efectiva de componentes bioactivos, como flavonoides que incluyen flavonas, flavonoles y taninos condensados, de hojas de *Moringa oleífera* (Karthivashan, Tangestani, Arulselvan, Abas y Fakurazi, 2013).

Por medio de los compuestos fenólicos tienen propiedades redox en las cuales estos actúan como antioxidantes. La actividad antioxidante de los flavonoides que incluyen flavonas, flavonoles y taninos condensados depende de la presencia de grupos OH libres, especialmente en el C3-OH. Los flavonoides y fenólicos vegetales son responsables de la actividad antioxidante tanto in vitro como in vivo (Khan, Parveen, Chester, Parveen, y Ahmad, 2009).

El efecto de reducción de glucosa han sido vinculado a su composición fitoquímica tales

como, antioxidantes, que incluyen cumarina, flavonoides, esteroides, terpenoides, triterpenoides, alcaloides, saponinas y fenólicos, que exhiben efectos antidiabéticos en ratas diabéticas tipo 1 y tipo 2. El extracto de *Moringa oleífera* estaría protegiendo y mejorando la regeneración y la viabilidad de la destrucción de células y subsecuente a esto la secreción de insulina por sus actividades antioxidantes (Mabrouk, Shaban, y Elaziz, 2017).

En la tabla 3 el grupo sin diabetes tuvo una glicemia basal promedio de $76,0 \pm 1,8$ mg/dl, a las 2h; $78,3 \pm 4,5$ mg/dl, a las 6h; $70,0 \pm 2,4$ mg/dl, a las 8h $61,0 \pm 2,4$ mg/dl y a las 8h $60,3 \pm 3,3$ mg/dl. Este grupo control negativo fue utilizado con la finalidad de observar el comportamiento de una rata sana en periodo de ayuno, debido a que el glucagón es una hormona complementaria en la regulación de la concentración de glucosa sanguínea, cuando la glucemia disminuye aumenta la secreción de glucagón dándose distintos procesos fisiológicos.

A nivel de hidratos de carbono, el glucagón promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis a partir de amino ácidos en el hígado, debido a que estos dos procesos generan un aumento de los niveles de glucosa disponibles para el organismo, por otro lado a nivel de lípidos se genera el desdoblamiento de triglicéridos y un aumento de la concentración de ácidos grasos en sangre.

Por lo ya mencionado, se puede decir que el hígado es parte de un "sistema amortiguador de la glucemia" ya que aumenta los niveles de glucosa en sangre, por tal esta se almacena inmediatamente por acción de la insulina, por lo que la glucemia disminuye. Posteriormente cuando los niveles de glucosa y de insulina se encuentran ya disminuidos, se produce un aumento en la liberación de glucosa hacia la sangre desde el hígado por la acción glucogénolítica del glucagón hasta que la glucemia retorna a sus valores normales. En periodos de ayuno prolongado se produce hipoglicemia, esto se debe a la depleción de glucógeno hepático y al retardo de gluconeogénesis (Saz y Ortiz, 2007) Por último en la tabla 4 se observa la comparación de las variaciones de las glicemias entre los grupos con diabetes inducida tratados con extracto

hidroetanólico de *Moringa oleífera* y sin tratamiento; para lo cual se observó que a las 8 horas la disminución del grupo experimental diabético tratado con *Moringa oleífera* fue de $74,2 \pm 39,9$ mg/dl mientras que el grupo diabético sin tratamiento, la glicemia final fue en aumento $10,0 \pm 29,3$ mg/dl; obteniéndose de esta manera una diferencia estadística altamente significativa ($p=0,009$) a través de la prueba U de Mann Whitney, así como también en el diagrama de caja y bigotes (figura 1), en donde se muestra que los grupos control positivo y negativo no difieren significativamente en las variaciones de sus glicemias, pero ambos difieren plenamente frente a la variación hacia la disminución de las glicemias del grupo de ratas con hiperglicemia inducida tratadas con el extracto hidroetanólico de *Moringa oleífera*

($p<0,01$) través de la prueba kruskal Wallis, lo cual comprueba el efecto hipoglicemiante de la hojas de *Moringa oleífera*.

Los resultados finales encontrados en este estudio se relacionan con los de la investigación realizada por Jaiswal, Kumar, Kumar, Mehta y Watal (2009), en la que se determinó que la dosis de 300 mg/kg del extracto de *Moringa oleífera* disminuyó el nivel de glucosa en sangre en animales normales, con hiperglicemia leve y animales gravemente diabéticos, obteniéndose una diferencia muy significativa entre el grupo con tratamiento y el grupo control ($p < 0,001$). De esta manera ante las evidencias encontradas experimentalmente con *Moringa oleífera*, puede ser utilizado como alimento funcional en el tratamiento de la hiperglucemia.

V. CONCLUSIONES

El extracto hidroetanólico de *Moringa oleífera* cultivada en el Perú reduce la hiperglicemia de

manera significativa en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia inducida ($p<0.01$).

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Omodanisi, E., Aboua, Y., Oguntibeju, O. (2017). Assessment of the Anti-Hyperglycaemic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanol Extract of *Moringa Oleifera* in Diabetes-Induced Nephrotoxic Male Wistar Rats. *Rev Mole.* 22 (4): 439. Recuperado de <http://www.mdpi.com/1420-3049/22/4/439/htm>
- Zhang, N., Yang, X., Zhu, X., Zhao, B., Huang, T., Ji, Q. (2007). Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) The Journal of International Medical. 45(2): 594 - 609. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC5536674/>
- Zhang, L., Terayama, Y., Nishimoto, T., Kodama, Y., Ozaki, K. (2016) Acute alloxan toxicity causes granulomatous tubulointerstitial nephritis with severe mineralization. *Journal of Toxicologic Pathology.* 29 (4): 261-264. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC5097969/>
- Martín, C., Martín, G., García, A., Fernández, T., Hernández, E., Puls, J. (2013). Potenciales aplicaciones de *Moringa oleifera*. Una revisión crítica. *Pastos y forrajes.* 36(2): 150 - 8. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=269129327001>.
- Ministerio de Salud. (2008). Guía de Manejo y cuidado de animales de laboratorio: Ratón. Lima.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* 51(2): 216 - 26. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-007-0886-7>.
- Herrera, O., Chinchay, R., Palomino, E., Arango, E., Arroyo, J. (2015). Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *An. Fac. med.* 76(2), 117-122. doi: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v76i2.11135>
- Cubillos, V., López, C., Alberdi, A. (2008) *Histopathologic and immunohistochemical study of pancreas in*

- alloxan-induced diabetic dogs. Arch Med Vet. 40, 169 -177. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/amv/v40n2/art09.pdf>
- Lachin, T., Reza, H. (2012). Anti diabetic effect of cherries in alloxan induced diabetic rats. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 6 (1): 67–72. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/187221412799015308>
- Atawodi, S., Atawodi, J., Idakwo, G., Pfundstein, B., Haubner, R., Wurtele, G., et al. (2010). Evaluation of the polyphenol content and antioxidant properties of methanol extracts of the leaves, stem, and root barks of *Moringa oleifera* Lam. J Med Food. 13(3), 710-6.
- Olayaki, L., Irekpa, J., Yakubu, M., Ojo, O. (2015). Methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves improves glucose tolerance, glycogen synthesis and lipid metabolism in alloxan-induced diabetic rats. 26(6),585-593. Recuperado de: <https://www.deepdyve.com/lp/degruyter/methanolic-extract-of-moringa-oleifera-leaves-improves-glucose-02JRb00XMK>
- Karthivashan, G., Tangestani, M., Arulselvan, P., Abas, F., Fakurazi, S. (2013). Identification of bioactive candidate compounds responsible for oxidative challenge from hydroethanolic extract of *Moringa oleifera* leaves. J Food Sci. 78(9): C1368–75
- Khan, W., Parveen, R., Chester, K., Parveen, S., y Ahmad, S. (2009). Potencial hipoglucémico del extracto acuoso de la hoja de *Moringa oleifera* y metabolización de GC-MS in vivo. Frontiers in Pharmacology. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00577/full>
- Mabrouk, E., Shaban, A., Elaziz, S. (2017). An aqueous extract from *Moringa oleifera* leaves ameliorates hepatotoxicity in alloxan-induced diabetic rats. Biochemistry and Cell Biology. 95(4), 524-530. doi: <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0256>
- Saz, P., Ortiz, L. (2007). Fisiología y Bioquímica en el ayuno. Med Nat. 1(1), 10-19. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2223818>
- Jaiswal, D., Kumar, P., Kumar, A., Mehta, S., Watal, G. (2009). Effect of *Moringa oleifera* Lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats, Journal of Ethnopharmacology. 123 (3), 392-396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.03.036>