

Efecto del consumo de pulpa de *Carica papaya* sobre la glicemia y peso de ratones normo e hiperglicémicos por aloxano

Miguel A. Campuzano-Bublitz¹, Laura E. Rolón¹, Larissa M. Vera¹, María L. Kennedy¹.

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción, Campus UNA, 2169. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN: La Diabetes Mellitus se caracteriza por la menor capacidad del organismo de utilizar la glucosa, en la diabetes de tipo 2, la obesidad es el factor más relevante y más posible de prevenir. En este estudio se determinó el efecto del consumo de la pulpa de papaya o mamón (*Carica papaya*) sobre la glicemia y el peso corporal en ratones albinos suizos machos normo e hiperglicémicos inducidos por aloxano. Se organizaron cuatro grupos de seis ratones cada uno. Grupo I: normoglicémicos con dieta estándar, Grupo II: hiperglicémicos con dieta estándar, Grupo III: normoglicémicos con dieta estándar y papaya, Grupo IV: hiperglicémicos con dieta estándar y papaya, el experimento duró 28 días. Los valores obtenidos indican un descenso significativo en la glicemia de los animales del grupo hiperglicémico que fue alimentado con la pulpa de papaya ($p < 0,01$), y también se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el peso corporal de los animales normoglicémicos que recibieron la pulpa de papaya. El consumo de *C. papaya* en los animales hiperglicémicos mejoró la glicemia, y produjo un impacto positivo en el metabolismo de la glucosa, y además disminuyó significativamente el peso corporal en los animales normoglicémicos.

Palabras clave: Diabetes, sobrepeso, obesidad, *Carica papaya*, aloxano.

SUMMARY: Effect of consumption of *Carica papaya* pulp on glycaemia and weight of normo and alloxan induced hyperglycemic mice. Diabetes Mellitus is characterized by the lower capacity of the body to use glucose, in type 2 diabetes, obesity is the most relevant environmental factor and most possible to prevent. In this study, the effect of the consumption of papaya pulp (*Carica papaya*) on glycaemia and body weight in male Swiss albino mice and hyperglycemic mice induced by alloxan was determined. Four groups of six mice each were organized. Group I: normoglycemic with standard diet, Group II: hyperglycemic with standard diet, Group III: normoglycemic with standard diet and papaya, Group IV: hyperglycemic with standard diet and papaya, the experiment lasted 28 days. The results showed a significant decrease in the glycaemia of animals in hyperglycemic group that was fed with the papaya pulp ($p < 0.01$), and also a statistically significant reduction ($p < 0.001$) in the body weight in normoglycemic mice fed with standard diet and papaya. The consumption of *C. papaya* in hyperglycemic animals improved the glycaemia, and positively impacted in glucose metabolism, additionally induced a significant reduction on the body weight of normoglycemic animals.

Key words: Diabetes, overweight, obesity, *Carica papaya*, alloxan.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) se caracteriza por una disminución en la concentración de insulina y/o una dificultad para que la insulina realice sus funciones fisiológicas (1). Las alteraciones del metabolismo de la glucosa y las anomalías

graves del metabolismo de grasas, proteínas y otras sustancias son las características patológicas de la diabetes. Las concentraciones de glucosa plasmática anormalmente altas (hiperglucemia), consecuencia común de la diabetes mal controlada, a la larga pueden

lesionar gravemente el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios. Más de 400 millones de personas padecen diabetes en el mundo (2).

En Paraguay se estima que unas 700.000 personas (11% de la población) se encuentran en riesgo de desarrollar la afección y 400.000 personas se encuentran en tratamiento, y ocupa el segundo lugar de las principales enfermedades crónicas no transmisibles (3). El riesgo de desarrollar DM en el individuo adulto con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² es cinco veces superior a cuando este índice es inferior a 25 kg/m² (4). El exceso de grasa corporal, es el factor que se asocia más estrechamente con el riesgo de diabetes de tipo 2. Se calcula que el sobrepeso y la obesidad, además de la falta de actividad física, dan origen a una gran proporción de la carga mundial de diabetes. Un perímetro de la cintura aumentado y un mayor índice de masa corporal (IMC) se asocian con un mayor riesgo de diabetes de tipo 2 (2).

En el año 2016, a nivel mundial, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos (5). El sobrepeso y la obesidad son los problemas de salud pública más comunes y alarmantes en todo el mundo, la obesidad es considerada un problema de salud crónico que a menudo es progresiva y difícil de tratar. En el Paraguay se estima que el 57,6% de la población total presenta sobrepeso (3). Caracterizado por un aumento del tejido graso, esta anomalía de la composición corporal se acompaña de variadas manifestaciones patológicas; la obesidad está claramente asociada con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 y aumento de algunos cánceres, entre otros. La toma de medidas orientadas a reducir el sobrepeso y la obesidad tiene una importancia fundamental para la prevención de

la diabetes de tipo 2 (2).

Carica papaya Linn. (Familia: Caricáceas) es una especie de planta tropical perenne, cuya pulpa (papaya o mamón) es comestible y es comúnmente parte esencial de la dieta humana equilibrada, muy apreciada por sus propiedades sensoriales, en particular, por su color, aroma y sabor (6). La pulpa es una fuente de vitaminas C, complejo B, y minerales (calcio, hierro y fósforo), también ricos en betacaroteno, que es responsable de la formación de vitamina A en el cuerpo humano. Su composición puede variar en función del contenido de nutrientes del suelo, época del año, cultivo y estado de madurez de la fruta. Los estudios muestran la presencia de carotenoides en cantidades significativas en la papaya o mamón (6).

La función protectora contra ciertas enfermedades, ofrecidos por los carotenoides, se asocia especialmente con su acción antioxidante, la capacidad de secuestrar oxígeno y reaccionar con los radicales libres (7). La función antioxidante desempeña un papel importante en la patogénesis de la diabetes mellitus, *C. papaya* contiene glucósidos, alcaloides, flavonoides, carotenoides, entre otros, que están frecuentemente implicados en ejercer efectos hipoglicémicos mediante la protección de las células pancreáticas del daño oxidativo (7). El extracto acuoso de las hojas de *C. papaya*, demostró efecto hipoglicémico y antioxidante, además de mejorar el perfil lipídico en ratas diabéticas por estreptozotocina. Adicionalmente, se encontró que afecta positivamente la integridad y la función tanto del hígado como del páncreas (8).

El aloxano ejerce su acción diabetogénica cuando se administran parenteralmente (por vía intravenosa, intraperitoneal o subcutánea). La dosis de estos agentes que se requiere para la inducción de la diabetes depende de la especie animal, la vía de administración y

el estado nutricional. El aloxano es uno de los agentes diabetogénicos más prominente en la investigación de la diabetes. Es un citotóxico análogo de glucosa y su mecanismo de acción selectiva sobre las células β del páncreas es debido a que es un tóxico análogo de la glucosa que preferentemente se acumula en estas células a través del transportador de glucosa GLUT2. El aloxano ha sido ampliamente utilizado para producir diabetes experimental en animales tales como conejos, ratas, ratones y perros con diferentes grados de severidad de la enfermedad mediante la variación de la dosis de utilizada (9).

Debido al impacto que a nivel mundial hoy se avizora en la llamada nutrición funcional, que utiliza los principios activos de los alimentos para prevenir o tratar enfermedades y considerando los antecedentes con las hojas, además que esta fruta es fácilmente disponible para la población, en este trabajo evaluamos el efecto de la pulpa de papaya o mamón, sobre los niveles de glicemia y el peso corporal en ratones normo e hiperglicémicos por aloxano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos y materiales

La papaya o mamón, *Carica papaya* (Caricaceae) fue adquirido localmente, del mismo proveedor, en un mercado local, semanalmente, durante la duración del estudio. Balanza para animales "Alsep", modelo EX2000B, resolución de 10mg, capacidad hasta 2000g (A&D Company, Japón). Para la determinación del nivel de glucosa en sangre de los ratones se utilizó glucómetro de la marca FreeStyle Optium. Monohidrato de aloxano, se obtuvo de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO, USA).

Preparación de la pulpa de *C. papaya*

La fruta se adquirió semanalmente,

eligiéndose la que fuera similar en sus características de apariencia sana y sin daños en el pericarpio, de una semana a la siguiente. En el laboratorio se mantuvo en refrigerador a 4°C, la fruta sin procesar se extrajo del mismo para pesar diariamente, temprano en la mañana, trozos individuales de 1g cada uno, para cada animal. La pulpa se agregó en comederos, por cada caja, junto con la dieta estándar de 4 g por cada animal. A fin de verificar que los ratones consumirían la pulpa de la fruta, se realizó previamente una prueba, en la que se colocó individualmente a los animales en una caja y se los alimentó solamente con 1g o 2g de pulpa, resultando que todos ellos consumían totalmente solo 1g. Por lo cual, se eligió trabajar con 1g de papaya y 4g de balanceado comercial en los grupos que recibieron la fruta.

Inducción de hiperglicemia con aloxano

Los animales fueron sometidos a ayuno, y fueron tratados con una dosis de 150 mg/kg de peso corporal, vía intraperitoneal, de monohidrato de aloxano (9). Luego de 48 hs, se midió el nivel de glicemia en sangre para determinar si se desarrolló la hiperglucemia, los animales con glicemia superior a 180 mg/dl, fueron incluidos en el estudio, teniendo en cuenta el rango definido en la literatura, 63 a 176 mg/dL (10).

Diseño experimental

La muestra estuvo conformada por ratones albinos suizos machos, sanos, de 25 a 35 g, de 90 días. Los animales fueron criados en el Bioterio del Departamento de Farmacología de la Facultad de Ciencias Químicas UNA, donde se mantuvieron con un ciclo de 12 h luz y 12 h oscuridad, climatizados a 23-25°C, con humedad relativa del 50-60%, alimentados con una dieta estándar consistente en balanceado comercial de la empresa de la empresa TROCIUK & CIA (expeler de soja, alfalfa, avena, maíz, sorgo, afrecho de trigo, cloruro de sodio, vitaminas

A, D, E, B2, B12, ácido pantoténico, colina, biotina, minerales: Ca, Fe, Cu, Mn, Zn, K, Na) y agua ad libitum.

Los animales fueron distribuidos en 4 grupos con 6 ratones en cada uno, grupo I (normoglicémicos, dieta balanceado comercial, 5g), grupo II, (hiperglicémicos, dieta balanceado comercial, 5g), grupo III (normoglicémicos, 1g de pulpa de papaya sin cáscara y 4 g de balanceado comercial por animal), grupo IV (hiperglicémicos, 1g de pulpa de papaya sin cáscara y 4 g de balanceado comercial por animal). La intervención se realizó durante 28 días en cada grupo; en donde el control del peso se registró todos los días durante dicho período, antes de la intervención diaria, y la medición de glicemia en sangre se efectuó al inicio del experimento como toma inicial, y luego a los 7, 14, 21 y 28 días. Las muestras de sangre se obtuvieron a partir del corte de la punta de la cola de los ratones conscientes. Los alimentos y el agua fueron suministrados una vez al día, en el transcurso de la mañana.

Análisis de datos

Los resultados se expresan como promedio \pm desviación estándar (SD), y se compararon mediante el Test de comparación Multiple de Bonferroni, luego de ANOVA de una vía, usando el software GraphPad Prism 5, PRISMA 5.0. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$, en todos los casos.

Aspectos éticos

Los animales fueron conservados en condiciones adecuadas según las recomendaciones internacionales y se trabajó de acuerdo a las normas establecidas en la comisión de ética de la comunidad Europea. El manejo de los animales se realizó por procedimientos estandarizados y la regla básica que siguió fue; todo animal tratado debe ser sacrificado y se utilizó para los ensayos el número mínimo

necesario, evitando así el uso indiscriminado. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Facultad De Ciencias Químicas UNA (CEI 33). El mínimo número de animales y duración de la observación requerida para obtener datos consistentes fue empleado, cada animal fue empleado una vez.

RESULTADOS

Esta investigación se llevó a cabo para determinar la influencia de la ingesta de 1g/día de pulpa de mamón o papaya (*C. papaya*) en el nivel de glucosa en sangre en animales normo e hiperglicémicos por aloxano, y el efecto del tratamiento sobre el peso de los animales de experimentación. Los resultados indican que la dieta consistente en balanceado comercial, previamente descrita, que recibieron los animales no afectó el nivel de glicemia, ya que en el grupo control se mantuvo sin variar significativamente a lo largo del periodo de observación considerado de 28 días. El valor promedio de la glicemia en el grupo I al final del periodo de observación fue 125 ± 24.18 mg/dL. En este grupo se encontró que no hay diferencias significativas entre las mediciones a lo largo del experimento. Así también, se comprobó que entre los valores de este grupo y los del grupo III, no hay diferencia significativa (Figura 1, Tabla 1).

En los animales del grupo II, hiperglicémicos, el valor inicial de la glicemia fue 408 ± 12 mg/dL, y se observaron además signos visibles de hiperglicemia como aumento de la ingesta de agua (polidipsia) y orina frecuente (poliuria), en comparación con el grupo normoglicémico. La hiperglicemia se mantuvo por encima de 180 mg/dL hasta el final de la observación, validando así el modelo experimental para estudiar el efecto del tratamiento sobre el nivel de glucosa en sangre (inicial: 408 ± 128.1 ; día

TABLA 1. Valores de glicemia y peso, inicial y final en los diferentes grupos de experimentación.

Grupo	Glicemia inicial (mg/dL)	Glicemia final (mg/dL)	Peso final (g)*	Peso final (%)*
I	122,2 ± 34,5	125,0 ± 24,18	28,05 ± 0,67	110,1 ± 3,99
II	408,0 ± 128,1	241,6 ± 27,92	24,25 ± 0,62	92,9 ± 2,9
III	118,2 ± 39,17	97,3 ± 14,94	21,65 ± 0,65	97,7 ± 2,13
IV	388,0 ± 110,6	188,6 ± 54,05	28,37 ± 0,66	92,1 ± 3,17

*En cada grupo, el peso inicial fue considerado como 100%.

7: 207.6 ± 43.62; día 14: 278.0 ± 61.48; día 21: 242.8 ± 69.83; día 28: 241.6 ± 27.92 mg/dL; Figura 1; Tabla 1).

En el grupo de animales del grupo III, normoglicémicos que recibieron la pulpa de papaya junto con la dieta balanceada, la glicemia se mantuvo sin cambio estadísticamente significativo ($p > 0.05$) desde el inicio hasta el final, en este grupo se puede notar que el nivel de glicemia se redujo a medida que avanza el experimento, no más allá del valor mínimo normal para la especie (inicial: 118.2 ± 39.17;

día 7: 110.7 ± 24.55; día 14: 90.67 ± 14.02; día 21: 89.0 ± 15.99; día 28: 97.3 ± 14.94 mg/dL; Figura 1, Tabla 1).

Los animales del grupo IV, hiperglicémicos y que recibieron la dieta con 1 g de pulpa de papaya por día y 4 g de balanceado, además de agua ad libitum, presentaron una glicemia inicial de 388.0 ± 110.6 mg/dL, este valor se redujo de manera significativa a 241.6 ± 27.92 mg/dL ($p < 0.05$) al final del periodo de experimentación. Si bien los animales hiperglicémicos mantuvieron su glicemia por

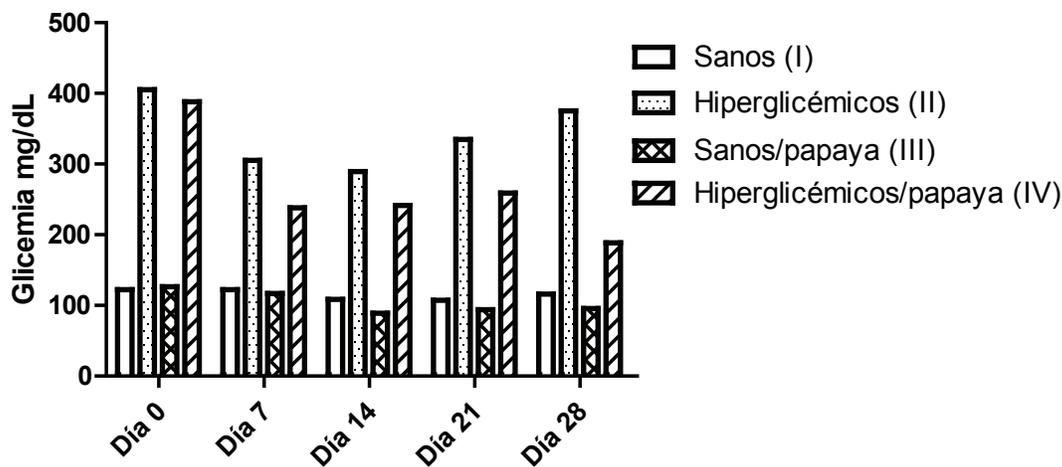


FIGURA 1. Nivel de glicemia (mg/dL) de los cuatro grupos, durante los 28 días de tratamiento en ratones (n=6). Cada barra representa el promedio ± SD (ANOVA 1 vía, post test de comparación múltiple de Bonferroni).

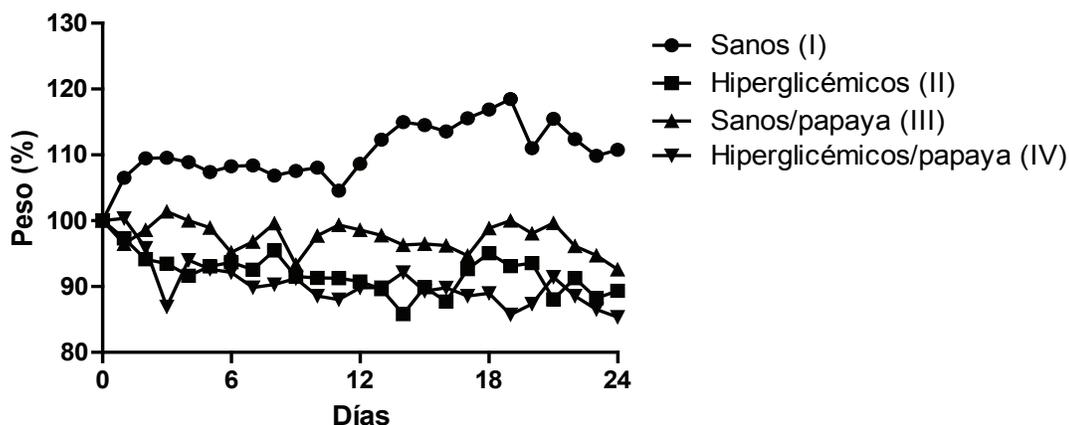


FIGURA 2. Peso de los animales (g) durante los 28 días de tratamiento en ratones (n=6). Cada barra representa el promedio \pm SD (ANOVA 1 vía, post test de comparación múltiple de Bonferroni).

encima del valor umbral considerado en este estudio ($>180\text{mg/dl}$), el descenso del nivel de glucosa en sangre a los 14 días fue del 68% ($p<0,05$), y en el día 28 se reduce en un 59% ($p<0,05$) del valor inicial, y comparando este valor con el del grupo que no recibe la pulpa, la diferencia entre ellos resultó significativa.

A lo largo del periodo de 28 días también se registró el peso corporal de los ratones de los grupos I al IV, para verificar la influencia de la ingesta de 1 g de pulpa de papaya en el peso de animales normo e hiperglicémicos. Al comparar la variación de peso, se encontró que entre los grupos II y IV, no hay diferencia significativa. Sin embargo, se observó una marcada diferencia entre los grupos de animales normoglicémicos que recibieron dieta balanceada y papaya, notándose en este último, una reducción de peso corporal ($p<0.001$, Figura 2, Tabla 1).

DISCUSIÓN

El sobrepeso y la obesidad, y sus principales consecuencias patológicas, entre ellos la diabetes mellitus tipo 2, constituyen un grave

problema sanitario que parece ir empeorando. Los alimentos funcionales y nutracéuticos, consumidos como parte de una dieta equilibrada y acompañados de un estilo de vida saludable ofrecen la posibilidad de mejorar la salud y prevenir ciertas enfermedades (11).

Se ha demostrado previamente que semillas, frutos y hojas de *Carica papaya* muestran actividad hipoglicémica en animales (12, 13, 14). En este trabajo se evaluó la influencia del consumo de pulpa de papaya sobre la glicemia y el peso corporal de ratones machos normo e hiperglicémicos, en cuatro grupos experimentales observados durante 28 días. El tratamiento de los ratones con aloxano resultó en una elevación significativa de la glicemia. Este agente químico induce la muerte de las células β del páncreas mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (15).

Los ratones normoglicémicos tratados con dieta estándar (Grupo I), mantuvieron el nivel de glicemia sin cambios a lo largo de los 28 días, por lo tanto, este valor se usó para comparar el resultado obtenido en los otros grupos. Así, se evidenció que los animales del

grupo II, hiperglicémicos con dieta estándar, mantuvieron la hiperglicemia en este periodo y los del grupo III, normoglicémicos que recibieron pulpa de papaya, mantuvieron la glicemia dentro del rango definido por Zuñiga et al, 2011 (10). Adicionalmente, en aquellos animales hiperglicémicos tratados con 1gr/día de pulpa de papaya (Grupo IV), se observa un descenso significativo de la glucemia. En cuanto a la evaluación de la influencia de la pulpa de papaya sobre el peso corporal se ha observado en los animales normoglicémicos que recibieron pulpa de papaya con la dieta balanceada, un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$) en el peso corporal.

Estos resultados podrían atribuirse tanto a la cantidad y tipo de antioxidante y fibra que posee la pulpa de papaya, así como también al contenido de fructosa. El contenido de fibra soluble en los alimentos funcionales se reconoce como responsable de parte del efecto protector que ejerce la dieta mediterránea frente a la aparición de diabetes en estudios observacionales. Se ha comprobado que un consumo elevado de fibra (20-35g de diferentes fuentes) en la dieta disminuye los niveles de glicemia posprandial (11). Manisha et al (16), investigaron los efectos beneficiosos de la ingesta de fibra dietética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 6 semanas (los pacientes recibieron 8 g de fibra soluble y 16 g de fibra insoluble), y llegó a la conclusión de que una alta ingesta de fibra dietética, particularmente del tipo soluble, por encima del nivel recomendado por la American Diabetes Association, no solo mejora el control glicémico, sino que también disminuye la hiperinsulinemia, así como las concentraciones de lípidos plasmáticos en pacientes con diabetes tipo 2 (16). La papaya contiene alta cantidad de fibra soluble (17). En el intestino delgado la fibra soluble, por la formación de soluciones viscosas, enlentece el tiempo de tránsito y provoca una disminución en la absorción de

glucosa (18).

La papaya contiene además proteínas, aminoácidos, grasas, carbohidratos y fibra, también, niacina, tiamina, riboflavina, elevada cantidad de vitaminas C, vitamina A, precursores de vitamina A como β -caroteno y β -criptoxantina, calcio, fósforo, hierro, y magnesio (6). Se ha reportado también la propiedad antioxidante de los frutos, además de otros órganos de la planta (19, 20).

La papaya es considerada como un alimento con bajo índice glicémico (IG) es decir que contiene carbohidratos que se descomponen lentamente y hacen que las concentraciones de glicemia postprandial sean de manera gradual evitando así picos de hiperglucemia, aparentemente la reducción del aporte total de hidratos de carbono sigue siendo la estrategia fundamental aceptándose que la utilización del concepto de IG de los alimentos o de la dieta puede entregar un beneficio adicional, como una mayor reducción de la hemoglobina glicosilada en dietas con IG bajo (21).

En comparación con otros carbohidratos, especialmente la sacarosa, la fructosa produce un aumento menor de la glucosa en la sangre y una respuesta disminuida de insulina en individuos sanos. En los pacientes diabéticos se produce una respuesta similar. Como componente de la dieta en los pacientes diabéticos, la fructosa puede jugar un doble papel: como componente del contenido de carbohidratos y como agente edulcorante (22). Por lo tanto con la ingesta moderada de fructosa, el nivel de glucosa en sangre no debería aumentar en pacientes normo e hiperglicémicos, este efecto se ha observado en los distintos grupos en estudio. Esto quiere decir que el consumo de papaya, teniendo como hábito alimentario podría utilizarse para el manejo de la glucosa en sangre, así como también ayudaría a aumentar el contenido total de fibra diaria en paciente con diabetes. El

beneficio sobre el control de la glicemia podría atribuirse a varios componentes, y las diferentes acciones de los mismos en el organismo.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación indican un efecto benéfico de la pulpa de papaya o mamón en el control de la glicemia de animales hiperglicémicos, debido a la importante reducción en el nivel de glucosa en sangre en estos animales. Adicionalmente se observó una importante reducción en el peso corporal en animales normoglicémicos que reciben la pulpa de la papaya.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Temas de Salud; Diabetes. Disponible es: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/ Accedido en mayo 2018.
2. Informe mundial sobre la diabetes. Organización Mundial de la Salud, 2016. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland.
3. Dirección Vigilancia de Enfermedades no Trasmisibles. Primera encuesta nacional de factores de riesgo y enfermedades no trasmisibles. Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2011.
4. International Diabetes Federation: International Diabetes Federation, 2017 Epidemiology and prevention. Press center; 2017, 8va edición.
5. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso: Centro de prensa; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Accedido en mayo 2018.
6. Wall MM. Ascorbic acid, vitamin A, and mineral composition of banana (*Musa sp.*) and papaya (*Carica papaya*) cultivars grown in Hawaii. *J Food Compos Anal* 2006; 19(5): 434-445.
7. Omonkhua A, Onoagbe I. Effects of *Irvingia grandifolia*, *Urena lobata* and *Carica papaya* on the oxidative status of normal rabbits. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2007; 6, 2, 1-11.
8. Juárez R, Díaz Z, Castillo J, Miranda P, Rodríguez A, Tovilla C. Hypoglycemic effect of *Carica papaya* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bio Med Central*. 2012; 12: 2-11.
9. Dunn JS, Mclethie NGB. Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet*. 1943; 242 (6265): 384 - 387.
10. Zúñiga, J., Orellana, J., Tur, J. Ciencia y tecnología del animal de laboratorio. 2011. 2ª ed. Madrid. Univ. Alcalá and SECAL.
11. Laclaustra Giménez M, Jarauta Simon E, Civeira Murillo F. Alimentos funcionales y nutracéuticos en diabetes, obesidad y síndrome metabólico. En: Alimentos funcionales y nutracéuticos. Coordinador Emilio Luengo Fernández. Sociedad Española de Cardiología. Acción médica, Publicación oficial. 2007; 29-44.
12. Aruoma OI, Hayashi Y, Marotta F, Manello P, Rachmilewitz E, Montagnier L. Applications and bioefficacy of the functional food supplement fermented papaya preparation. *Toxicology* 2010; 28, 278(1):6-16.
13. Sasidharan S, Sumathi V, Rameshwar N, Yoga Lachimanan. Antihyperglycaemic effects of ethanol extracts of *Carica papaya* and *Pandanus amaryfollius* leaf in streptozotocin induced diabetic mice. *Natural Product Research* 2011; 25, 20, 1982–1987.
14. Juárez I, Tovilla C, Aguilar D, Roa L, Lobato C, Blé J, López L, Díaz J, Bermúdez D. Phytochemical screening and hypoglycemic activity of *Carica papaya* leaf in streptozotocin-induced diabetic rats. *Rev Bras Farmacogn* 2014; 24: 341-347.
15. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 216-226.
16. Manisha C, Abhimanyu G, Klaus B, Scott M, Grundy, Linda J. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med*. 2000; 342:1392-1398.
17. Martial A, Hubert K, Parfait K, Kablan T. Phytochemical properties and proximate composition of papaya (*Carica papaya* L. var solo 8) peels. *Turkish Journal of Agriculture - Food*

- Science and Technology, 2017; 5, 6: 676-680.
18. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutr. Hosp.* 2006; 21, (Supl. 2) 61-72.
 19. Khor ES, Wong NK. Potential antioxidant and cytotoxic properties of secondary metabolite extracts from *Carica papaya* fruits and seeds. *Int J Pharmacy and Pharmaceut Sci* 2014; 6(7), 220-224.
 20. Maisarah, AM, Asmah R, Fauziah O. Proximate analysis, antioxidant and antiproliferative activities of different parts of *Carica Papaya*. *J Nutr Food Sci*, 2014; 4:1043-1048.
 21. Arteaga L. El índice glicémico. Una controversia actual. *Nutr. Hosp.* 2006; 21(2):55-60.
 22. Nanne C, Esquivel R. Implicaciones del uso de la fructosa en pacientes diabéticos. *Fármacos* 1999; 12, 2, 23-35.

Recibido: 01-06-2018

Aceptado:17-08-2018