

CODIGO B1
M-21322

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

"ESCUELA PROFESIONAL Y ACADEMICA DE CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN"



TESIS

"DETERMINACIÓN DE LA DOSIS ADECUADA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE
Cinnamomum zeylanicum (CANELA) SOBRE LA HIPERGLICEMIA EN *Rattus norvegicus*
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 INDUCIDA"

PRESENTADO POR LAS BACHILLERES:

- AYALA HUAMÁN, KAREN VERÓNICA
- LÓPEZ ARISACA, LIZBETH CAROLINA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADAS EN NUTRICIÓN HUMANA

AREQUIPA-PERU

2015

Ubicacion Física - B-1
L-02-01-12

JURADO CALIFICADOR



Presidenta

Mg. Carmen Rodriguez More



Miembro

Lic. Sandra Solis Ferrel



Secretaria

Lic. Rocio Castro Contreras

DEDICATORIA

Primeramente gracias Dios por ser nuestra guía y por habernos dado la perseverancia y paciencia durante todo el camino hasta lograr este objetivo anhelado.

A nuestros padres por la semilla de superación que han sembrado en nosotras y por ser fuente de apoyo constante e incondicional.

A nuestro Asesor Lic. Jorge Louis por su ayuda durante el desarrollo de la investigación.

Karen y Carolina

INDICE

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
CAPITULO I: GENERALIDADES.....	4
1.1 INTRODUCCION.....	4
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	5
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.4 OBJETIVOS.....	7
1.4.1 OBJETIVO GENERAL.....	7
1.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	7
1.5 HIPOTESIS.....	7
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	8
2.1 DIABETES MELLITUS.....	8
2.1.1 DEFINICION.....	8
2.1.2 CLASIFICACION.....	9
2.1.3 PANCREAS ENDOCRINO.....	11
2.1.3.1 INSULINA.....	12
2.1.3.1.1 BIOSINTESIS Y SECRECION.....	12
2.1.3.1.2 MECANISMO DE ACCION.....	14
2.1.3.1.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN SU SECRECION.....	16
2.1.4 FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2).....	17
2.1.5 SINTOMAS Y COMPLICACIONES DE LA DIABETES TIPO 2.....	20
2.1.6 CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS.....	24
2.1.7 TRATAMIENTO DE LA DIABETES.....	25
2.1.8 FARMACOS EMPLEADOS.....	26
2.1.8.1 SULFONILUREAS (GLIBENCLAMIDA).....	27
2.1.8.2 MECANISMO DE ACCION.....	28
2.2 CANELA.....	29

2.2.1 DESCRIPCION DEL PRODUCTO.....	29
2.2.2 GENERALIDADES.....	29
2.2.3 COMPONENTES.....	31
2.2.4 PRINCIPIOS ACTIVOS.....	32
2.2.5 DISPONIBILIDAD.....	32
2.2.6 USOS POTENCIALES DE LA CANELA.....	33
2.2.7 MECANISMO DE ACCIÓN.....	35
2.2.8 ACEITES ESENCIALES.....	35
2.2.7.1 CINEMALDEHIDO.....	35
2.2.7.2POLIFENOLES.....	36
2.2.9 PRECAUCIONES Y TOXICIDAD.....	37
2.3 METODOS PARA PRODUCIR DIABETES EXPERIMENTAL.....	37
2.3.1 INDUCCION EXPERIMENTAL DE DIABETES.....	37
2.3.2 ESTREPTOZOTOCINA.....	38
2.3.2.1 COMPOSICION QUIMICA.....	38
2.3.2.1 FARMACOLOGIA.....	38
2.3.3 NICOTINAMIDA.....	39

CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	41
3.2. POBLACION MUESTRA.....	41
3.2.1 MUESTRA O UNIDAD BIOLOGICA.....	41
3.3 VARIABLES.....	43
3.3.1 IDENTIFICACION DE VARIABLES.....	43
3.3.2 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	44
3.4 DISEÑO EXPERIMENTAL.....	45
3.4.1 DESCRIPCION DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	46
3.5 METODOS Y TECNICAS.....	46
3.5.1 OBTENCION DE LOS ACEITES ESENCIALES DE CANELA.....	46
3.5.2 INDUCCION DE DIABETES MELLITUS TIPO II.....	49
3.5.3. DETERMINACION DE GLUCOSA EN SANGRE.....	49
3.6 ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.....	50

3.7 ANALISIS ESTADISTICO.....	52
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION.....	53
4.1. RESULTADOS.....	54
4.2 DISCUSION.....	68
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	70
5.1 CONCLUSIONES.....	71
5.2 RECOMENDACIONES.....	72
BIBLIOGRAFIA.....	73
ANEXOS.....	78

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 01. Síntomas de la diabetes mellitus.....	20
FIGURA N° 02. Destilación por Arrastre de vapor.....	47

INDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA N° 01 Destilación por Arrastre de vapor	48
--	----

INDICE DE CUADROS

CUADRO N° 01: Comparación de los niveles de glucosa inducida entre los grupos de estudio.....	54
CUADRO N° 02: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo blanco.....	56
CUADRO N° 03: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo control.....	58
CUADRO N° 04: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo experimental A....	60
CUADRO N° 05: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo experimental B....	62
CUADRO N° 06: Comparación de los niveles de glucosa a la primera semana de iniciado el tratamiento entre los grupos de estudio.....	64
CUADRO N° 07: Comparación de los niveles de glucosa a la segunda semana de iniciado el tratamiento entre los grupos de estudio.....	65
CUADRO N° 08: Comparación de los niveles de glucosa a la tercera semana de iniciado el tratamiento entre los grupos estudio.....	66

INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO N° 01: Comparación de los niveles de glucosa inducida entre los grupos de estudio.....	55
GRAFICO N° 02: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo blanco.....	57
GRAFICO N° 03: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo control.....	59
GRAFICO N° 04: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo experimental A...61	
GRAFICO N° 05: Comparación de los niveles de glucosa en el grupo experimental B...63	
GRAFICO N°08: Comparación de los niveles de glucosa a la tercera semana de iniciado el tratamiento entre los grupos de estudio.....	67

RESUMEN

El propósito del presente trabajo de investigación fue el de investigar la "Determinación de la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) sobre la hiperglicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida", Arequipa 2015.

Para llevar a cabo el presente estudio se utilizaron 20 ratas machos con un promedio de edad entre 3 a 5 meses y un peso promedio de 200 a 400 g aparentemente sanos , distribuidas en cuatro grupos un grupo Blanco (con inducción y sin tratamiento) , un grupo control (con inducción y con Glibenclamida) , un grupo Experimental A (con inducción y con tratamiento de aceites esenciales 0.2 mg/kg) y finalmente el grupo Experimental B (con inducción y con tratamiento de aceites esenciales 0.4 mg/kg) . Cada grupo constituido por cinco ratas. La alimentación para todas se basó en dieta habitual (maíz, trigo pelado y nicovita) más agua a libre demanda.

Para la obtención de la diabetes tipo 2 se indujo con estreptozotocina en una dosis de 55 mg / kg de peso más Nicotinamida a 225 mg/kg de peso. A las 24 horas de la inducción se toma la muestra y se miden los niveles de glicemia, obteniéndose valores superiores al valor normal (70 – 120 mg/dl).

Luego se inicia el tratamiento con la droga hipoglicemiante (glibenclamida) para el grupo control. Los aceites esenciales de canela se administraron oralmente a través de una cánula, en una dosis de 0.2 mg/kg de peso y 0.4 mg/kg de peso al grupo experimental A y B respectivamente. En relación a la glibenclamida se dio en una dosis de 1 mg/kg de peso. Este tratamiento se dio diariamente por un periodo de 3 semanas.

Se tomaron muestras de sangre cada semana, para así determinar la glicemia. En este tiempo se observó que el efecto hipoglicemiante de la dosis dada en una concentración de 0.2 mg/kg de peso tuvo un efecto similar al del fármaco empleado llegando a niveles normales de glucosa en la tercera semana y mientras que la dosis empleada en una concentración mayor de 0.4 mg/kg tuvo un mayor efecto reduciendo

los niveles de glucosa en sangre llegando a los valores normales en la segunda semana de tratamiento de los aceites esenciales demostrando así su mayor eficacia.

Transcurridos los 21 días se corta todos los tratamientos observando que en el día 21 las ratas tratadas con aceites esenciales de canela y glibenclamida redujeron significativamente sus valores de glucosa en sangre, en tanto, las ratas del grupo blanco siguieron elevándose sus niveles de glucosa.

SUMMARY

The purpose of this research was to investigate the "Determination of the proper dosage of essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* (cinnamon) on hyperglycemia in *Rattus norvegicus* with type 2 diabetes mellitus induced" Arequipa 2015.

To carry out this study 20 male rats were used with an average age between 3-5 months and an average weight of 200-400 g apparently healthy, divided into four groups a white group (with induction and untreated), an control group (with induction and glyburide), an experimental group A (with induction and treatment of essential oils 0.2 mg / kg) and finally the Experimental group B (with induction and treatment of essential oils 0.4 mg / kg). Each group consisting of five rats. Power for all usual diet was based on (corn, wheat and peeled Nicovita) more water on demand.

To produce type 2 diabetes was induced with streptozotocin at a dose of 55 mg / kg over nicotinamide 225 mg / kg. After 24 hours of induction the sample is taken and measured blood glucose levels, resulting in higher than normal (70-120 mg / dl) values.

Treatment with hypoglycemic drugs (glyburide) for the control group is then initiated. The essential oils of cinnamon were administered orally via a cannula at a dose of 0.2 mg / kg and 0.4 mg / kg per experimental group and B respectively. Regarding glibenclamide were given in a dose of 1 mg / kg. This treatment was given daily for a period of 3 weeks.

Blood samples were taken every week to determine glycemia. At this time it was observed that the hypoglycemic effect of the dose given at a concentration of 0.2 mg / kg was similar to the drug employed reaching normal glucose levels in the third week and effect while the dose used in a concentration greater than 0.4 mg / kg had a greater effect of reducing blood glucose levels reaching the normal values in the second week of treatment of essential oils thus demonstrating its greater efficiency.

After 21 days all treatments are short noting that on day 21 of rats treated with essential oils of cinnamon and glibenclamide significantly reduced their blood glucose values, while the rats of the white group continued to rise their glucose levels.

CAPITULO I. GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCION

En el presente documento titulado "Determinación de la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) sobre la hiperglicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida", consta de 5 capítulos.

En el primer capítulo trata sobre generalidades, en la que se tiene en cuenta: introducción, justificación, planteamiento del problema, objetivo general y específicos, hipótesis. En el segundo capítulo, es sobre el Marco teórico, en la que se considera a la diabetes, clasificación, fisiopatología, síntomas, tratamiento, fármacos, así mismo relacionado con la canela, generalidades, principios activos y finalmente lo que respecta a los métodos para producir diabetes experimental. En el tercer capítulo, se considera la metodología considerada en el presente estudio que permite cumplir los objetivos trazados y también para validar la hipótesis. En el capítulo Cuarto, se presenta los resultados y la discusión correspondiente. En el capítulo quinto se indica las Conclusiones y las recomendaciones. Finalmente, se presenta la relación de la bibliografía consultada y los anexos utilizados.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa o azúcar en la sangre y en la orina; es debida a una disminución de la secreción de la hormona insulina o a una deficiencia de su acción, la diabetes mellitus es considerada actualmente como un problema de Salud Pública, que afecta a casi 350 millones de personas en todo el mundo según cifras del año 2012 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se considera la séptima causa principal de muerte y puede provocar discapacidad permanente y mal estado de salud, las personas con diabetes pueden sufrir numerosas complicaciones graves y mortales, como enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, ceguera, enfermedad renal crónica y amputaciones.

En el Perú la Diabetes Mellitus es considerada como una de las enfermedades crónicas que afecta a casi 2 millones de personas según datos oficiales del Ministerio de Salud 2010 .Se ha estimado que en promedio que 5 de cada 100 peruanos son diabéticos lo peor está aumentado así también es más frecuente en personas mayores de 45, y se relaciona con la obesidad, según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública – DGE – MINSA, 2010. Cabe indicar que en el año 2010 se detectaron 4 mil 442 casos de diabetes en un millón 400 mil pobladores en Arequipa.

Las razones del presente estudio se deben a que esta enfermedad produce un impacto socioeconómico importante en el país, cuya valoración 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. Es así como pretendemos brindar una alternativa mediante el uso de plantas medicinales, siendo una de ellas el *Cinnamomum Zeylanicum* (canela), conocida por presentar propiedades para prevenir o tratar la artritis, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad de Alzheimer, Síndrome del Ovario Poliquístico y es una ayuda eficaz en Diabetes Mellitus tipo 2.

La medicina tradicional a base de plantas se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la diabetes y es reconocido como una interesante alternativa a la medicina convencional, especialmente en los países del tercer mundo y por lo tanto, representan nuevos caminos en la búsqueda de fármacos hipoglicemiantes alternativos.

Su empleo del *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) en este sentido se debe que dentro de su composición podemos encontrar elementos esenciales tales como minerales, vitamina C y B, calcio, hierro, magnesio, sodio, zinc, yodo, potasio o fósforo y sobretodo las proantocianidinas, este polifenol se caracteriza por disponer efecto hipoglicemiante y presentar una gran capacidad antioxidante, 20 veces superior a la de la vitamina C y 50 veces más que la que proporciona la vitamina E.

En base a lo mencionado en los párrafos anteriores y sabiendo que el uso de fármacos hipoglicemiantes orales para tratar la diabetes tiene varias limitaciones, como los efectos adversos y las altas tasas de fracaso secundario. Esos efectos adversos obligaron a los pacientes diabéticos a usar medicamentos a base de plantas que tienen un grado similar de eficiencia sin efectos secundarios y que es el propósito de este estudio , además teniendo a la canela como un ingrediente común en los hogares, nos es conveniente investigar la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) sobre la hiperglicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida, debido a que los aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) contiene proantocianidinas y 90% cinamaldehído como componentes principales estas sustancias biológicamente activas poseen propiedades tipo insulina y que disminuye la glucosa en sangre y el perfil lipídico, gracias a su mecanismo de acción que incluye mejorar la sensibilidad a la insulina a través de señalización y la activación del transportador de glucosa-4 (GLUT-4), que ayudará en la captación de glucosa en el tejido adiposo y células musculares. Por ello, debido al gran impacto socioeconómico en el país que trae consigo la diabetes mellitus así como los costos de su tratamiento su empleo en estos pacientes podría tener utilidad terapéutica, además de estar disponible en todos los hogares y así mejorar su calidad de vida.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) sobre la sobre la hiperglicemia en *Rattus Norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) sobre la hiperglicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los niveles de glicemia después de la inducción de diabetes.
- Analizar la variación en los niveles de glicemia durante el tratamiento.
- Comparar los niveles de glicemia del grupo control con los valores de las ratas diabéticas tratadas con los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) después de inducida la diabetes.

1.5 HIPÓTESIS:

La reducción en los niveles de glicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida será más adecuada con la administración de 0.4 ml/kg¹³ de los aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela)

CAPITULO II. MARCO TEORICO

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 DEFINICION

La Asociación Americana de Diabetes (AAD) ha definido la diabetes como el grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia como consecuencia del defecto de secreción de la insulina, de su acción o de ambos. La hiperglicemia crónica propia de la diabetes se asocia a largo plazo, con un daño, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.¹⁸

La hiperglicemia marcada se manifiesta por poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces con polifagia y visión borrosa. La hiperglicemia crónica también puede acompañarse de alteración de crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones. Las complicaciones a largo plazo de la DM no controladas que ponen en peligro la vida son la hiperglicemia con Cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetosico. Las complicaciones a largo plazo son la retinopatía, nefropatía, el riesgo de neuropatía periférica, articulaciones de Charcot y neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, además de disfunción sexual.¹⁹

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece debido a que el páncreas no fabrica la cantidad de insulina que el cuerpo humano necesita, o bien lo fabrica de una calidad inferior. La insulina una hormona producida por el páncreas, es la principal sustancia responsable del mantenimiento de los valores adecuados de azúcar en la sangre. Permite que la glucosa transportada al interior de las células, de modo que éstas produzcan energía o almacenen la glucosa hasta que su utilización sea necesaria. Cuando falla, origina un aumento excesivo del azúcar que contiene la sangre (hiperglucemia). De hecho, el nombre científico de la enfermedad es diabetes mellitus, que significa "miel".¹⁹

Las personas con diabetes no producen suficiente insulina para metabolizar la glucosa, o la insulina que producen no trabaja eficientemente, por lo que la glucosa no se puede alojar en las células para ser transformadas en energía (metabolismo) y se acumula en la sangre en niveles elevados.¹⁸

2.1.2 CLASIFICACION

La clasificación clásica de la diabetes incluye dos grandes tipos: diabetes mellitus insulino dependientes y diabetes mellitus no insulino dependientes. Sin embargo, actualmente se han acumulado nuevos conocimientos en los que se han identificado defectos a nivel de células, tejidos o funciones que están relacionados con la expresión de la enfermedad. Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas propuestas para clasificar la diabetes mellitus. Recientemente, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han propuesto una nueva clasificación que contempla 4 grupos.²⁰

- Diabetes mellitus tipo 1 ó Insulino dependientes.
- Diabetes mellitus tipo 2 ó Insulino no dependientes.
- Otros tipos específicos de diabetes
- Diabetes mellitus gestacional.

A.- DIABETES MELLITUS TIPO 1 O INSULINO DEPENDIENTES.

Se define como un déficit absoluto de la secreción de insulina; suele comenzar antes de los 40 años de edad, siendo el pico máximo de la incidencia a los 14 años. Sólo el 5% al 10% pertenecen a esta categoría.²¹

Este tipo de diabetes es consecuencia de la destrucción de origen de las células beta pancreáticas. La agresión comienza años antes de que fracase la secreción de insulina, de tal modo que cuando se diagnostica la diabetes mellitus, las células beta están dañadas de forma irreversible.²²

Los pacientes presentan después de unos cuantos días o semanas de poliuria, polidipsia y pérdida de peso, con un aumento muy notable en las concentraciones de glucosa en suero. Los cuerpos cetónicos también aumentan debido a la notable carencia de insulina, lo que suele producir una acidosis grave que pone en peligro la vida (cetoacidosis diabética).²³

El tratamiento efectivo es sólo con la administración de insulina.²⁴

B.- DIABETES MELLITUS TIPO 2 O INSULINO NO DEPENDIENTES.

La DM2 es la forma más común de diabetes se presenta en adultos mayores de 40 años; entre el 90% y 95% de los diabéticos pertenecen a esta categoría.²⁵ Además, este tipo de diabetes se presenta en la mayoría de los casos como resultado de una resistencia a la acción de la insulina y posteriormente está acompañada de una secreción insuficiente de la misma por parte del páncreas, sin tendencia a cetoacidosis.¹⁹ Para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se emplean medidas no farmacológicas y farmacológicas. Las medidas no farmacológicas están orientadas al manejo nutricional y a la actividad física ²⁶.

En las medidas farmacológicas se emplean hipoglucemiantes orales, los hipoglucemiantes orales pueden emplearse sólo o combinados entre estos y en algunos casos con insulina²⁷.

C.- OTRO TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Incluyen pacientes con defectos genéticos en la función de la célula beta como las formas llamadas MODY (Diabetes de comportamiento adulto en los jóvenes); otros con defectos genéticos de la acción de la insulina; otros con patologías pancreáticas (pancreatectomía, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, neoplasia del páncreas, hemocromatosis); endocrinopatías (Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma).¹⁹

D.- DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

Afecta del 2 al 5% de las mujeres embarazadas. Se caracteriza por hiperglucemia, que aparece en el curso del embarazo. Se asocia a mayor riesgo en el embarazo y parto y de presentar diabetes clínica (60% después de 15 años). La diabetes gestacional puede desaparecer al término del embarazo o persistir como intolerancia a la glucosa o diabetes clínica.²⁸

2.1.3 PANCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino está representado por los islotes de Langerhans, en los cuales existen varios tipos de células, que se enuncian en la Tabla N°1

TABLA N°1

Tipo de Célula	Porcentaje	Hormona que producen
A (Alfa)	20-30%	Glucagón
B (Beta)	40-60%	Insulina
D (Delta)	5-15%	Somatostatina, gastrina
F (PP)	0-5%	Polipéptido Pancreático

Existe estrecha relación entre estos tipos celulares, se ha observado un sistema de regulación directa de sus secreciones ya sea estimulándose o inhibiéndose recíprocamente. Por ejemplo la célula A y B, y la insulina inhibe la secreción de glucagón.²⁹

2.1.3.1 INSULINA

La insulina es una hormona polipeptídica que es secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como una sola cadena polipeptídica en el retículo endoplásmico rugoso: la proinsulina. Esta proteína se encierra en microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, donde sufre algunas modificaciones en su estructura, con el plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro.

Se forma así la molécula de proinsulina que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. Durante la maduración de estos gránulos, la proinsulina es atacada por enzimas proteolíticas que liberan la molécula de insulina y el péptido C. Estos gránulos que contienen cantidades equimolares de insulina y péptido C, además de una pequeña proporción de proinsulina sin modificar, son expulsados por un complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos hacia la periferia de las células β . Cuando se fusiona la membrana del gránulo con la membrana celular se disuelven ambas en el punto de contacto y se produce la exocitosis del contenido del gránulo.³¹

2.1.3.1.1 BIOSINTESIS Y SECRECIÓN

La insulina es un polipeptido constituido por 51 aminoácidos. Su peso molecular de 5.735 está formado por dos cadenas de aminoácidos: Una cadena A (de 21 aminoácidos) y otra cadena B (de 30 aminoácidos) las cuales se encuentran unidas por dos puentes disulfuro. Un tercer puente se establece dentro de la cadena A.

La biosíntesis ocurre dentro de las células beta a través de la siguiente secuencia:

- A nivel ribosómico se realiza la traducción produciendo la preproinsulina. Esta prohormona es un polipéptido de 107 aminoácidos.
- La preproinsulina tiene una vida fugaz pues, cuando pasa al retículo endoplasmático rugoso (RER), se produce rotura de la fracción Pre, que es el fragmento líder que dirige a la molécula hacia las cisternas del RER, quedando entonces bajo la forma de Pro- insulina.³⁰
- Luego, la pro-insulina sufre un proceso de “enrollamiento” durante el cual los extremos de la molécula se disponen en forma paralela (debido a fenómenos de polarización).
- Cuando esta molécula pasa al aparato de Golgi se produce, por acción de enzimas endopeptidasas, la liberación del Péptido Conector (o Péptido “C”) el mismo que sirve para colocar a ambas cadenas A y B en posición adecuada para que se establezcan los puentes disulfuro. De este modo, queda constituida la hormona insulina.
- Finalmente, la insulina así formada y los fragmentos de Péptido C son almacenados en el interior de los gránulos de secreción (gránulos “B”). Sin embargo, no toda la proinsulina se convierte en insulina pues se queda más o menos el 5% como proinsulina, la cual no tiene actividad hipoglicemiante.

El estímulo principal que genera la liberación de los gránulos “B” es la hiperglicemia. Ya sea la glucosa como tal, o más específicamente algún intermediario de su metabolismo, reaccionará con el receptor presente a nivel de la membrana plasmática formando el complejo

sustrato- receptor lo que desencadena la secreción de insulina al torrente sanguíneo.

Una vez liberada la insulina al lecho sanguíneo circula en forma libre debido a que no tiene proteína transportadora, siendo rápidamente eliminada del plasma (aproximadamente de 3 a 5 min.), hacia los tejidos orgánicos (órganos blanco) o para ser metabolizada. Esto último se realiza principalmente a nivel hepático y renal, mediante la acción de dos sistemas enzimáticos:

- La glutatión-Insulina- Transhidrogenasa hepática, que produce ruptura de los puentes disulfuro, ocasionando separación de las cadenas A y B.
- Las Endopeptidasas que rompen los enlaces internos de las cadenas de aminoácidos, produciendo liberación de oligopéptidos y aminoácidos.³⁰

2.1.3.1.2 MECANISMO DE ACCION

A pesar de que la insulina actúa sobre receptores de superficie, su presencia no aumenta la concentración intracelular de AMPc. Se pensó que lo que aumentaba era otro nucleótido tal como la guanosina monofosfato cíclico (CMPC), pero hoy en día se acepta que habría una endocitosis del complejo insulina- receptor el cual actuaría como segundo mensajero dentro de la célula.

La insulina es una hormona anabólica por excelencia. Es activa en los músculos cardíaco y esquelético, tejido adiposo, glándulas mamarias, hueso, piel hígado, hipófisis, nervio periféricos, aorta, cristalino del ojo y posiblemente en los leucocitos. Es comparativamente inactiva en el tejido renal, eritrocito, sistema digestivo,

gónadas y cerebro, éste último debido a que la insulina no puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Las acciones metabólicas principales de la insulina se encuentran en el músculo, tejido adiposo e hígado.

Sobre los carbohidratos, la insulina tiene como acción específica disminuir las cifras sanguíneas de glucosa (es una hormona hipoglicemiante). De tal manera que:

- Activa en los tejidos extrapancreáticos el mecanismo de difusión facilitada de glucosa promoviendo de esta forma su entrada a las células. La concentración intracelular de glucosa libre es muy baja comparada con la concentración extracelular, la presencia de insulina activa el mecanismo de difusión facilitada principalmente en las células musculares. La célula hepática representa una notable excepción a estas células por simple difusión, pero si intensifica indirectamente el flujo neto de entrada al convertir la glucosa intracelular a glucosa 6-fosfato a través de su acción activadora sobre la enzima glucocinasa que realiza dicha fosforilación.
- La insulina incrementa en glucólisis en todos los tejidos en especial a nivel hepático al estimular la actividad y la cantidad de varias enzimas incluyendo la fosfofructocinasa y piruvatocinasa. Por otro lado disminuye la actividad de la glucosa 6-fosfatasa, enzima que existe solamente en el hígado.
- En el hígado principalmente y en el tejido muscular, estimula el almacenamiento de glucosa como glucógeno (glucogénesis) a favorecer la estimulación de la enzima glucógeno sintetasa la cual polimeriza a la glucosa 1-fosfato a glucógeno.

- Inhibe salida de glucosa desde la célula hacia la sangre.

Sobre los LIPIDOS:

- A nivel hepático produce aumento de la síntesis de ácidos grasos.
- A nivel del tejido adiposo tiene un efecto lipogenético, estimulando el almacenamiento de lípidos. Además produce inhibición de la lipólisis (y por lo tanto disminuye las cifras de cuerpos cetónicos en sangre.⁴⁸

2.1.3.1.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN SU SECRECION

Varios factores afectan la liberación de insulina entre ellos tenemos:

1. Aumentan su liberación:

a. La hiperglicemia

b. Nutrientes

- La glucosa principalmente

-Proteínas: arginina y leucina, estimulan a las células beta del páncreas

-Lípidos: ácidos grasos no esterificados y los cuerpos cetónicos

c. Hormonas

-Glucagón, TSH, ACTH

-Hormonas gastrointestinales: Polipéptidos inhibidor gástrico, Gastrina, CCK, Secretina, Glucagón entérico (enteroglucagon)

d. Sustancias químicas:

-Sulfonilureas (tolbutamina, clorpamida)

e. Estímulos nerviosos:

-Los estímulos parasimpáticos, que llegan a través del X par.

2. Disminuyen su liberación:

- a. La hipoglicemia
- b. Nutrientes:
 - 2-desoxirribosa
 - Manoheptulosa
 - Hipopotasemia
- c. Hormonas:
 - La somatostatina
- d. Sustancias químicas:
 - Las tiazidas (diuréticos)
- e. Estímulos nerviosos:
 - Los estímulos simpáticos, a través de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).³⁰

2.1.4 FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

La diabetes mellitus tipo 2 está relacionada generalmente a la obesidad y, por lo tanto, con la resistencia a la insulina (RI), pero se requiere adicionalmente de un deterioro de la función de la célula b pancreática.³²

Para vencer la RI, la célula b inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar la RI, y mantener los niveles de glucemia normales; sin embargo, con el tiempo, la célula b pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Aparece finalmente la hiperglucemia, inicialmente en los estados post-prandiales y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece el diagnóstico de DM2.³¹

2.1.4.1 RESISTENCIA A LA INSULINA

La RI es un fenómeno fisiopatológico en el cual, para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. Debido a su relación

con la obesidad, por definición todo obeso debería tener RI, salvo que sea “metabólicamente sano”, como puede suceder en aquellos pacientes que realizan ejercicio con frecuencia.

El adipocito parece orquestar todo el proceso; ésta es una célula que básicamente acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG) pero que además, a través de múltiples señales, conocidas como adipocinas, puede influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño; al alcanzar ocho veces el mismo, no puede seguir almacenando AG, generando migración de éstos a órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético (ME) y el hígado.³¹

El ME es el principal órgano blanco de la insulina, ya que allí se deposita por efecto de la insulina el 80% de la glucosa circulante; la llegada de los AG bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a RI en el tejido muscular esquelético.³²

2.1.4.2 DAÑO DE LA CÉLULA BETA

Este proceso se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán DM2, a pesar de presentar RI.

El proceso del daño de la célula b tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y de la oxidación de los AGL (beta oxidación).

Es muy probable que el daño inicial sea más un efecto de lipotoxicidad, propia de la liberación de los AGL desde adipocitos resistentes a la insulina, pero que en la medida

que avanza la enfermedad se perpetúa por la glucotoxicidad.

Todo medicamento que disminuya la concentración de AGL o de glucosa, ayudará a preservar la función de la célula b.³²

2.1.4.3 OTROS FACTORES IMPORTANTES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2

Además del páncreas, el hígado y el ME, hay otros órganos involucrados en la fisiopatología de la DM2, a los cuales sólo recientemente se les está dando la importancia debida. Dentro de estos nuevos jugadores encontramos el intestino.

El íleon y colon, por medio de las células L, producen el GLP-1 (Glucagón Like Peptide 1), una de las "incretinas" de importancia en el origen de la DM2, de la cual sabemos que incrementa la producción pancreática de insulina luego de la ingestión de comidas, por un mecanismo que involucra receptores en la célula b a través de la vía del AMP cíclico, y que es glucosa dependiente; es decir, sólo actúa en condiciones de hiperglucemia.³⁰

El riñón también juega un papel fundamental, no sólo porque es un órgano gluconeogénico, sino porque regula la pérdida de glucosa en estado de hiperglucemia. A través de un transportador llamado SGLPT2, absorbe casi la totalidad de la glucosa filtrada; la inhibición de esta proteína augura un nuevo mecanismo para la regulación de la hiperglucemia, con la ventaja de que no aumenta de peso.³¹

2.1.5 SINTOMAS Y COMPLICACIONES DE LA DIABETES TIPO II

2.1.5.1 SINTOMAS

En caso de presentarse síntomas, estos otros pueden ser:³³

- Pérdida de peso
- Urticaria
- Cansancio
- Sed intensa (Polidipsia)
- Hambre extrema (Polifagia)
- Orina excesiva (Poliuria)
- Visión Borrosa
- Dolor Abdominal
- Hormigueo o endormecimiento de manos y pies, úlceras o heridas que cicatrizan lentamente.

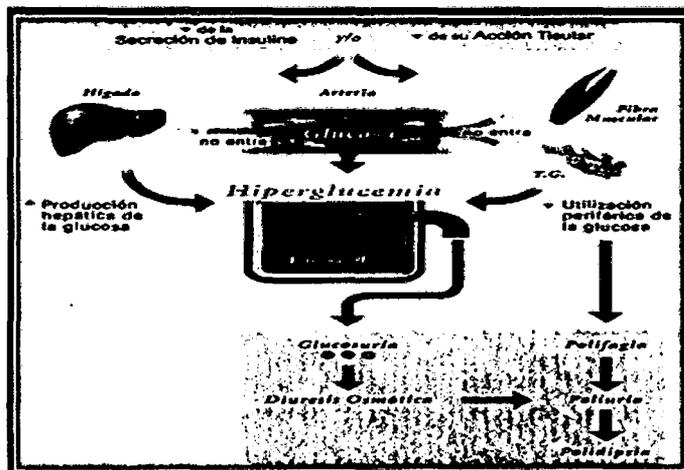


Figura Nº 01. SINTOMAS DE LA DIABETES MELLITUS

Fuente: Gayton, Artur C. Tratado de Fisiología Médica. Edición VII. Madrid. 2007.

2.1.5.2 COMPLICACIONES

a. Hipoglicemia

Es el descenso anormal de los niveles de glucosa en la sangre. Las situaciones que conducen a hipoglicemia son:

exceso de inyección de insulina o toma de excesiva medicación antidiabética, no ingerir suficiente comida o realizar actividad física desmesurada sin haber comido. Puede manifestarse mediante: malestar general, fatiga, nerviosismo, irritabilidad, temblor, sensación de hambre, dolor de cabeza, escalofríos, confusión, convulsiones e incluso coma.³⁴ se considera hipoglicemia cuando los valores de glucosa en sangre están por debajo de 70 mg/dl.

b. Hiperglicemia

Es casi exclusivo del diabético no insulino dependiente anciano, desencadenándose generalmente por infecciones agudas, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio u otras situaciones similares.

Su mortalidad es muy elevada.³⁵

c. Cetoacidosis diabética

Algunos estudios han publicado una incidencia de cerca del 25%²⁴ en individuos mayores de 60 años. Su mortalidad es elevada en el adulto mayor diabético.

Es una complicación que parece cuando el organismo no puede disponer de la glucosa como fuente de energía y debe utilizar como alternativa el tejido graso. De esta forma, se producen cuerpos cetónicos que se van acumulando en la sangre hasta hacer que esta sea más ácida que el resto de tejido del organismo. Esta lesiona células y puede llegar a causar infarto de corazón o una insuficiencia

renal.³⁶

El paciente diabético por el hecho de serlo, independientemente de su edad, presenta una tendencia

al desarrollo de complicaciones vasculares (micro y macroangiopáticas) y neurológicas.³⁷

d. Hipertensión arterial

Hay una relación estrecha entre diabetes mellitus II e hipertensión arterial, debido principalmente a la hiperinsulinemia que tan frecuentemente aparece en aquella. Se asocia a la morbimortalidad por cardiopatía isquémica o por patología cerebrovascular, lo que obligará a un control estrecho de la misma y se recomendarán valores tensionales por debajo de 150/90 mmHg en la población geriátrica.³⁶

e. Cardiopatía isquémica

Estos pacientes multiplican aproximadamente por dos el riesgo de infarto de miocardio cuando se compara con pacientes no diabéticos de la misma edad. Cuando el paciente diabético presenta una angina la sintomatología dominante es la disnea, las posibilidades de morbimortalidad se multiplican por tres.³⁴

f. Enfermedad cerebrovascular

Es la segunda causa de muerte tras la enfermedad coronaria en pacientes con DM2, con un riesgo de presentarla de dos a cuatro veces más alto que en la población general. Aproximadamente el 13% de los pacientes con DM2 mayores de 60 años han tenido ictus.

35

g. Nefropatía Diabética

Es un trastorno del riñón que aparece como una complicación de la diabetes Mellitus y que se caracteriza

por proteinuria (presencia de proteínas en la orina) y una disminución progresiva de la función renal.

La lesión renal causada por la diabetes suele consistir en el engrosamiento y el endurecimiento (esclerosis) de las estructuras internas del riñón, particularmente el glomérulo. En los glomérulos se filtra la sangre y se forma la orina. A medida que progresa la nefropatía diabética aumenta el número de glomérulos destruidos; el trastorno progresa hasta aparecer la enfermedad renal terminal que se desarrolla entre los 2 y los 6 años posteriores a la aparición de la insuficiencia renal crónica o de una hipertensión grave.³⁸

h. Neuropatía Diabética

Es una complicación tardía de la diabetes Mellitus que afecta el tejido nervioso. La lesión de los nervios se debe a una disminución del flujo de sangre y otros niveles elevados de azúcar en el torrente sanguíneo. Al principio se siente un hormigueo y un dolor intermitente en las extremidades, sobre todo en los pies. En fases más avanzadas, el dolor es más intenso y constante. Finalmente se desarrolla una neuropatía indolora, lo cual aumenta el riesgo de sufrir una lesión grave del tejido, pues la persona no siente que se está lastimando.³⁴

i. Retinopatía diabética

Con el tiempo la diabetes va lesionando progresivamente la retina y puede causar finalmente ceguera. La incidencia y gravedad de la lesión de la retina o retinopatía aumentan con la duración de la diabetes y con un mal control de la enfermedad. Casi todas las personas con una historia de diabetes de más de 30 años presentarán signos de retinopatía diabética.³⁹

2.1.6 CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS

Algunos investigadores, para la clasificación de la DM, se han basado en estos criterios establecidos en humanos, por lo cual lo describiremos a continuación:

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicable)
- Glucemia en ayuno (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dl
- Glucemia ≥ 200 mg/dl a las dos horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa disuelta en agua (2g/kg, sin superar los 75g)

En las dos últimas pruebas es necesario comprobar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayuno o sobrecarga oral de glucosa. Cuando los niveles de glucemia de una persona se encuentran alterados pero no alcanzan las cifras diagnosticadas de diabetes, estas se clasifican en: Glucemia Basal Alterada (GBA); paciente con niveles de glucemia basal entre 100-125 mg/dL, según la Asociación Americana de Diabetes.

Entran en la categoría de intolerancia a la Glucosa (ITG), los pacientes que tienen niveles a las dos horas de la prueba de tolerancia a la glucosa oral, entre 140-199 mg/Dl. ^{19,25}

Criterios diagnósticos para diabetes mellitus en ratas

En estudios previos, se han reportado que cifras iguales o superiores a 243 mg/dL de glucosa en ayuno sugieren la presencia de DM en ratas. ⁴⁰

Sin embargo, no existen cifras de corte que determinen la presencia de diabetes en las ratas, por lo tanto, al carecer de criterios de diagnóstico criterios se realizó un estudio en 22 ratas de las cuales se obtuvieron los siguientes datos: ³⁴

1. Valores normales 70 - 120 mg /dl
2. Intolerancia a la glucosa: ≥ 140 pero < 200 mg/dL
- 2.- Diagnóstico Diabetes Mellitus: ≥ 200 mg/dL

2.1.7 TRATAMIENTO DE LA DIABETES

El objetivo inicial del tratamiento de la diabetes consiste en conseguir un buen control de los niveles de glucosa en sangre. Los objetivos a largo plazo son mejorar la calidad de vida. La prevención de complicaciones, que son de vital importancia en el diabético joven, deben ocupar un lugar más secundario en el adulto mayor, dada su menor esperanza de vida, por lo avanzado de su edad.⁴¹

Para conseguir dichos objetivos el tratamiento se basa en cuatro pilares: la alimentación, el ejercicio, la medicación y educación diabetológica.

a. Dieta

Tiene como finalidad conseguir el control de la enfermedad y alcanzar o mantener el peso ideal.

En general se recomendará una dieta sin carbohidratos simples y sin grasas poliinsaturadas, que les proporcione entre 1500 – 2000 calorías diarias, repartidas entre cinco – seis tomas y compuestas por carbohidratos complejos (50%), proteínas (20%) y grasas saturadas (30%) con una aportación adecuada de fibra vegetal (50 – 75 g/día).

b. Ejercicio

Dada las ventajas que tiene el ejercicio que se practica regularmente en cuanto a mejorar la acción de la insulina a nivel periférico, mejorar el perfil lipídico y favorecer la normotensión arterial, debe ser recomendado insistentemente al diabético anciano y animarle a que practique de forma regular un tipo de ejercicio moderado (andar, nadar, bicicleta estática) que no supongan un gran esfuerzo capaz de producir complicaciones adicionales, como desprendimiento retiniano, accidente cerebrovascular o elevaciones tensionales.⁴²

c. Medicación

El tratamiento farmacológico de la diabetes comprende los hipoglicemiantes orales y la insulina. Los hipoglicemiantes orales, también llamados antidiabéticos orales, son medicamentos dirigidos a mejorar los niveles de azúcar en la sangre.

d. Educación Diabetológica

Los objetivos de esta educación será proporcionarles una información sencilla y completa sobre qué es la diabetes, sus tipos, las formas de tratamiento, el autoanálisis domiciliario, las hipoglicemias y otras situaciones de alarma, el cuidado de los pies y que hacer en casos de enfermedad, viajes, entre otros.

Es de gran importancia que acudan acompañados por algún familiar que conviva con ellos para que también colaboren activamente en el cuidado de su diabetes. Es necesario que en las charlas se repita periódicamente las “ideas clave” y que exista un soporte audiovisual adecuado para que se mantenga el interés y la comprensión.⁴³

2.1.8 FARMACOS EMPLEADOS

Si después de 2 o 3 meses de modificación de los hábitos alimenticios y de vida no se consigue un control metabólico adecuado se recurre a la farmacología. Las principales drogas disponibles en nuestro medio son:

- Sulfonilureas
- Biguanidas
- Inhibidores de la alfa – glucosidasa
- Thiazolidinedionas

HIPOGLICEMIANTE ORALES

Familia de sulfoniluricos :

Primera generación :

- a) Clorpropamida
- b) Tolbutamida

Segunda generación:

- a) Glipizida
- b) Glibenclamida
- c) Glicazida

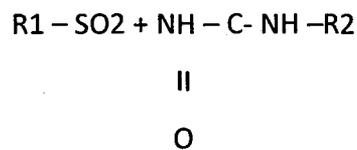
Tercera generación:

- a) Glimepirida

2.1.8.1 SULFONILUREAS (GLIBENCLAMIDA)

El 40 % de pacientes con diabetes tipo 2 son tratados con ellas.

Su estructura se puede simplificar de la siguiente manera:



Estas drogas conservan el núcleo sulfonamida importante para el efecto hipoglicemiante, R1 es un anillo fenil y R2 una cadena alifática.

2.1.8.2 MECANISMO DE ACCION :

El mecanismo de acción se basa en la potenciación de la secreción de la insulina ante el estímulo hiperglicémico de los carbohidratos. Producen un aumento en la secreción pancreática de insulina al unirse a un receptor en la superficie de la célula beta y acoplado a un canal de ATP sensible al K. Al unirse a este, la droga cierra el canal produciendo disminución de la permeabilidad al K, despolarización de la célula y conlleva ingreso de calcio, fijación a calmodulina y liberación de insulina. Los canales de ATP-K también son inhibidos por glucosa.

Se han atribuido efectos extrapancreáticos a las sulfonilureas, estos efectos pueden dividirse en aditivos, los cuales se caracterizan por disminución de la resistencia periférica a través de acciones a nivel post receptor, principalmente a nivel de la activación en los GLUT – 4 musculares, aunque estos mecanismos permanecen aún controversiales.

Las sulfonilureas disminuyen a la glicemia en ayunas y postprandial deben ser administradas media hora antes de los alimentos, con excepción de la Glibenclamida que no es afectada por los alimentos, son absorbidos casi en su totalidad, se unen a la albumina, tienen metabolismo hepático, son excretadas por orina con excepción de la Glibenclamida que presenta excreción biliar y renal.⁴⁸

CONTRAINDICACIONES: lactancia, embarazo, en anciano, en pacientes con compromiso renal, hepático y relativamente en pacientes que utilizan múltiples medicamentos porque se pueden potenciar su acción.

2.2. CANELA

2.2.1 DESCRIPCION DEL PRODUCTO

La canela es bien conocida desde hace 4.000 años, incluso aparece mencionada en la biblia bajo el nombre de Quesiah. Los antiguos egipcios la usaban para acabar con las epidemias y en los embalsamientos de sus momias. Los mercaderes árabes la vendían a griegos y romanos, que la usaban como condimento por su poder estimulante, sin especificar su lugar de procedencia. La búsqueda de la canela fue una de las razones determinantes para el descubrimiento de ruta hacia Ceilán y la India, bordeando África, realizada por los portugueses en el siglo XVI, los holandeses se apoderaron de Ceilán y monopolizaron el comercio mundial de la canela durante 20 años. A ellos se debe también que se empezase a cultivar de modo sistemático en occidente, por lo que comenzó a ser menos cara.⁴⁷

2.2.2 GENERALIDADES

El uso de la canela como planta medicinal es muy antiguo. Los antiguos Egipcios la conocían bien, tal como se desprende en los dibujos hallados en las pirámides. La importaban de China 2000 años A.C. Este pueblo utilizaba la canela, junto con otras especias, fundamentalmente para embalsamar a sus momias. En Grecia y Roma se utilizaba frecuentemente para mejorar la digestión. Se cree que esta especia, junto con la pimienta y el cardamomo, fueran las primeras que se usaron en la zona mediterránea. El geógrafo e historiador Herodoto (484-425 AC) menciona en sus escritos el uso de esta especia procedente de Ceilán (*Cinnamomum zeylanicum*) y el uso de la canela de la China (*Cinnamomum cassia*). Los romanos utilizaban la canela en sus ceremonias importantes. Se dice que Nerón quemó toda la canela de Roma en el entierro de su mujer en el año 65 AC. La canela aparece documentada varias veces en la Biblia, en los libros del Éxodo y los Proverbios. En Oriente el uso de esta especia es mucho más anterior. Aparece documentada en la China el año 2700 AC. En la India su utilización como planta medicinal dentro de la medicina ayurvédica es milenaria. El

consumo de la canela en Occidente siempre estuvo restringido a las clases más ricas que eran las únicas que podían costear el precio prohibitivo de esta especia que debía ser traída desde remotos lugares. Durante la Edad Media la mayor parte de su venta fue controlada por los comerciantes venecianos y genoveses que la obtenían a través de los musulmanes que controlaban las rutas con oriente. En el siglo XVI los portugueses descubrieron Ceilán (la actual Sri Lanka) y controlaron su explotación hasta mitad del siglo XVII cuando el comercio fue dominado por los holandeses. A finales del siglo XVIII los ingleses apoderaron de la isla y expulsaron a los holandeses. En el siglo XIX empezó a cultivarse en otros lugares del mundo. Este hecho, junto con la sustitución de esta especia por otros alimentos, como el chocolate o el café, determinó paulatinamente el final del monopolio de este producto y otras especias por parte de alguna potencia occidental y el final de lo que se conoció como el Comercio de las Especias.

ETIMOLOGIA:

Cinnamomum proviene del griego Kinnamon o Kinnamomon, que significa madera dulce. Este término griego probablemente proviene del hebreo quinamom, el cual tiene origen en una versión anterior al término Kayumanis, que en el lenguaje de Malasia e Indonesia también quiere decir madera dulce.

Verum hace referencia a la especie que proviene de Ceilán, la auténtica y la que se comercializa más, ya que es la que se considera de mejor calidad, y Zeylanicum hace referencia al nombre del lugar de origen Ceilán.⁴⁷

CLASIFICACION TAXONOMICA

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida

Orden	Lurales
Familia	Luraceae
Genero	Cinnamomum
Especie	Cinnamomum Zeylanicum

Nombre científico

Cinnamomum Zeylanicum o Cinnamomum Verum.

Nombre común.

Castellano: Canela, Canela de Ceilán

Catalan: Canyella

Portugués: Canela

Francés: Cannelle

Alemán: Caylomzint

Italiano: Cannella

Inglés: Cinnamon

2.2.3 COMPONENTES

- Ácidos : ascórbico, palmítico p-cumérico (corteza)
- Terpenos: alfa-pineno, alfa-terpineno, alfa-ylangeno, beta-pineno camfeno,
- cariofileno, limoneno, linalol (corteza)
- Diterpenos: cinnzelanol, cinnzeylanina
- Cumarinas (Corteza)
- Aceite esencial, rico en benzalhehido (Planta) eugenol, farnesol, gammaterpineol,geraniol,isoeugeneol,cariofileno(corteza)
- Furfural (corteza)
- Alcanfor (corteza)
- Fibra (corteza)
- Taninos (planta)
- Mucílagos (corteza)

- Sacarosa
- Vainilla
- Minerales: boro, calcio, cinc , cloro, cobre, cobalto, cromo, estroncio, fósforo,
- hierro, manganeso, níquel, plomo, potasio, sodio, yodo (corteza)
- Vitaminas: Vitamina C, niacina, tiamina.
- Aceites: cinamaldehído, cinamil-alcohol, o-metoxicinamaldehido, ácido cinámico.
- Proantocianidinas oligoméricas.

2.2.4 PRINCIPIOS ACTIVOS

Su aroma es debido al aceite esencial que constituye un 0.5-2.5 % de su composición . El compuesto mayoritario es el aldehído cinámico, también el eugenol y el alcohol cinámico. Con menos proporción encontramos el ácido trans – cinámico, el aldehído hidroxicinámico, el aldehído metoxicinámico, acetato cinámico, terpenos (linanol, diterpeno), taninos, mucilago, proantocianidinas oligoméricas. ⁴⁷

2.2.5 DISPONIBILIDAD

Requiere un clima caliente y húmedo, con temperatura media anual entre 24 y 30 °C y una precipitación entre 2.000 y 4.000 m³ anuales bien distribuidos durante todo el año, condiciones que se encuentran en altitudes entre 0 y 600 msnm. Las mejores plantaciones crecen en terrenos lluviosos, de textura arenosa y fangosa, profundos con alto contenido de materia orgánica y excelente drenaje. Una tierra muy fangosa limitaría el crecimiento de la planta y esta produciría una corteza de baja calidad.

Cuando los arboles alcanzan los 6 u 8 años de edad se les quita la corteza y se deja secar al sol, formándose las largas tiras enrolladas que conocemos como Canela en rama.

Se recoge durante las estaciones de lluvia, la primera cosecha produce una corteza más gruesa e inferior. La calidad aumenta en podas sucesivas y la corteza más fina procede de los brotes más delgados del centro de la planta, las cañas se juntan y se ponen a la sombra para evitar que el sol directo las perjudique. Los brotes se podan de continuo, cerca del suelo, lo que hace que el canelo parezca un arbusto bajo, denso y de finas y frondosas ramas. Cuatro mil metros cuadrados de terreno producen entre 45 y 68 kg de canela en rama.

En un cobertizo se raspa primero la corteza externa, luego se frota con una vara de latón y finalmente se le quita la tira de madera, habiendo practicado previamente unas incisiones. Se secan al sol, lo que hace que la corteza se curve hacia dentro. Estas ramas se cortan en distintas longitudes y se dejan para un segundo secado en el techo del cobertizo.⁴⁷

2.2.6 USOS POTENCIALES DE LA CANELA

La canela posee propiedades carminativas, antiulcéricas, estomacales y antivomitivas, gracias a los aceites esenciales que contienen ciertas propiedades que disuelven mejor los alimentos, estimulan la salivación y los jugos gástricos, facilitando la digestión. Por esto, ayuda a combatir la aerofagia, las digestiones difíciles la acidez y estimula el apetito en casos de ausencia de éste. También son conocidas sus propiedades contra las enfermedades respiratorias por su riqueza en propiedades antibacterianas, expectorantes y antiinflamatorias, siendo especialmente indicada contra la bronquitis, los resfriados y la tos. Otras propiedades son el tratamiento de la mala circulación periférica en los dedos de las manos y de los pies, ya que mejora la circulación y aumenta la temperatura corporal, por lo que mejora las condiciones de los pacientes que sufren de los dedos cuando hace mucho frío. También se han visto sus beneficios en las menstruaciones difíciles o como antiséptico en enfermedades relacionadas con bacterias y hongos; también en infecciones vaginales, en el tratamiento de hongos y bacterias, en otras infecciones respiratorias como anginas, faringitis,

laringitis, úlceras de boca e incluso puede ayudar a combatir el mal aliento, por sus propiedades aromáticas.⁴⁷

- Antiséptico , antibacteriano , antifungico y larvicida
- Antiespasmódico , inhibidor de la ciclo oxigenas y de la lipooxigenasa
- Antiulceroso , a dosis elevadas
- Antihipertensivo , por inhibición de la enzima convertidor de la angiotensina
- Hipoviscosizante sanguíneo
- Carminativo
- Astringente suave (procianidinas oligomericas)
- Sedante nervioso (cinamaldehído del aceite esencial)
- Inmuno estimulante
- Antipirético
- Anestésico local
- Relajante muscular
- Emenagogo
- Insecticida

El aceite esencial de *C. zeylanicum* posee actividad carminativa y antiespasmódica,

Disminuyendo las contracciones de músculo liso inducidas en diversos órganos aislados en animal de experimentación. La actividad antiespasmódica de debe también principalmente a la presencia del aldehído cinámico.

Igualmente, mediante ensayos farmacológicos se ha demostrado que el extracto acuoso de canela de China posee propiedades antiulcerosas (inhibición de las úlceras inducidas porfenilbutazona, serotonina, alcohol en rata), atribuidas a la presencia del ácido 3-(2hidroxifenil)-propanoico y a su glucósido. En otros trabajos se atribuye la actividad antiulcerosa al cassiósido, cinamósido y un derivado heterosídico del trimetoxifenol, una de las actividades más estudiadas atribuidas a la canela es la actividad

hipoglucemiante ligada a la hipocolesterolemiante. Además, en los últimos años se ha estudiado la capacidad antioxidante de esta droga, comprobándose una potente actividad. Los compuestos responsables de la actividad parecen ser polifenoles oligoméricos tipo procianidinas, capaces de disminuir los niveles de glucosa plasmática. El mecanismo de esta acción hipoglucemiante es posiblemente una potenciación del efecto de la insulina sérica o un incremento de la secreción de insulina por el páncreas. ⁴⁵

2.2.7 MECANISMO DE ACCION

Los afectados por la diabetes se caracterizan por presentar elevados niveles de glucosa en sangre, junto a una moderada hiperlipemia. Esto se debe a una insensibilidad a la insulina, lo cual provoca una disminución del transportador GLUT4, proteína encargada de la entrada de glucosa desde el torrente sanguíneo a la célula, y cuya presencia/ausencia en la membrana plasmática es regulada por la insulina. Así, los compuestos que faciliten la translocación por GLUT4, o que incrementen la sensibilidad a insulina, pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la diabetes. ⁴⁵

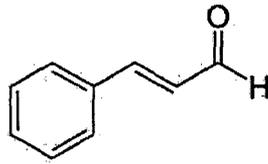
Los mecanismos de acción de los aceites esenciales de canela por los que actuaría mejorando el control glucémico son:

- Aumentando la secreción de insulina.
- Mejorando la captación de glucosa por los tejidos adiposo y músculo esquelético

2.2.8 ACEITES ESENCIALES

2.2.8.1 CINEMALDEHIDO

De fórmula molecular C_9H_8O y masa molecular 136.2g/mol, el cinamaldehído se encuentra presente en la naturaleza como *trans*-cinamaldehído, y está compuesto por un aldehído insaturado unido a un grupo fenilo; por ello, tiene aromaticidad. Tiene color amarillo pálido, y presenta una baja solubilidad en agua, siendo muy soluble en aceites.



El cinamaldehído es el componente mayoritario de la canela, y es responsable de la mayor parte de sus propiedades. Además de su acción antimicrobiana, es capaz de disminuir la presión arterial mediante su interacción con los canales de calcio celulares, así como de reducir los niveles de glucosa en sangre gracias a un incremento de la sensibilidad a la insulina. No obstante, lo más sorprendente es su papel en el Alzheimer y en la viabilidad de células cancerosas.

El mecanismo informado incluye mejorar la sensibilidad a la insulina a través de un aumento de la fosforilación de proteínas de señalización y la activación del transportador de glucosa-4 (GLUT-4), que mediará en la captación de glucosa por parte del tejido adiposo y células musculares, además de intervenir en la regulación de enzimas claves del metabolismo de los carbohidratos (glucólisis y gluconeogénesis), la estimulación del consumo de glucosa celular y el contenido de glucógeno, así como la estimulación de la secreción de insulina y la señalización del receptor de la misma.⁴⁵

2.2.8.2 POLIFENOLES

Los efectos de los polifenoles sobre el control glucémico, se atribuyen principalmente a su capacidad de reducir la absorción intestinal de carbohidratos dietéticos, modular enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa, mejorar la función de las células pancreáticas, estimular la secreción de insulina y mejorar su acción. Los constituyentes fenólicos de *C. zeylanicum* han demostrado actividad antioxidante *in vitro*, que puede ser eficaz

en la reducción de aterogénesis y su progresión. Estos polifenoles mejoran la sensibilidad a la insulina y alteran la composición corporal en modelos animales de SM.⁴⁶

2.2.9 PRECAUCIONES Y TOXICIDAD

El uso de preparados de canela está contraindicado en mujeres embarazadas o lactantes. Su uso estimula los movimientos del útero por lo que podría provocar abortos. Tampoco deberán tomarla las mujeres que deseen quedarse embarazadas pues se cree que posee propiedades anticonceptivas. De hecho, en la India, las mujeres la toman después de los partos para retrasar un posible embarazo. Igualmente no debe administrarse a niños menores de dos años. La corteza de canela, tomada en exceso o en uso prolongado, resulta tóxica y puede originar ardor bucal, úlceras o inflamaciones en la boca. En dosis muy elevadas es responsable de la aparición de dificultades respiratorias o ataques convulsivos.

2.3 METODOS PARA PRODUCIR DIABETES EXPERIMENTAL

2.3.1 INDUCCION EXPERIMENTAL DE DIABETES

Varios métodos quirúrgicos (extirpación del páncreas) químicos (estrepzotocina, aloxano) virales y hormonales han sido usados para inducir diabetes en animales. El método químico lesiona y destruye selectivamente a las células beta y provocan diabetes.

Los síntomas de la diabetes experimental en animales provocados, es similar a la diabetes humana.⁴⁸

2.3.2 ESTREPTOZOTOCINA

La estreptozotocina es un antibiótico antineoplásico producido por *Streptomyces achromogenes*. La droga comercialmente disponible se prepara sintéticamente. La estreptozotocina es un compuesto derivado de N-nitroso de glucosamina, contiene glucosamina-1-metilnitrosurea. La estreptozotocina se presenta como un polvo cristalino de color marfil, el cual es muy soluble en agua y en cloruro de Na al 0.9 % y soluble en alcohol; el tiempo de vida de la estreptozotocina de haber sido preparada no excede 12 horas.⁴⁸

2.3.2.1 COMPOSICION QUIMICA

La estreptozotocina (STZ, 2-deoxy-2-(3(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) es sintetizada por *Streptomyces achromogenes* y usada para inducir diabetes mellitus (DM), esto dependiendo de la dosis empleada. La dosis intraperitoneal frecuentemente usada en ratas adultas para inducir Diabetes tipo 1 es entre 80 – 100 mg / kg y para producir Diabetes tipo 2 es de 50 -65 mg / kg. La acción de STZ en las células beta es acompañada por alteraciones características en concentraciones de la glucosa e insulina en sangre. Finalmente, se desarrolla hiperglicemia permanente y los niveles de insulina en sangre disminuyen hasta un 60 %. La acción intracelular de STZ da lugar a cambios del DNA en células beta pancreáticas que abarcan su fragmentación y alquilación.⁴⁴

2.3.2.2 FARMACOLOGIA

La estreptozotocina ha demostrado que inhibe la síntesis de DNA en bacterias y células mamíferas. En las bacterias la droga causa degradación del DNA. Bloquea la progresión de las células hacia la mitosis; sin embargo la actividad citotóxica de la droga

afecta células en todas las fases del ciclo celular, no tiene un ciclo- fase específico.

La estreptozotocina parece tener especificidad para las células beta del páncreas y tiene un potente efecto diabetogénico en muchas especies de animales incluyendo ratones, perros y monos. La droga no ha demostrado producir clínicamente un efecto diabetogénico importante en humanos.

La diabetes inducida por la estreptozotocina en animales es irreversible, la actividad diabetogénica de la estreptozotocina en animales aparenta ser mediada por la vía de una inducción en la concentración de Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) dentro de las células beta del páncreas. La disminución de la concentración del NAD está asociada con alteraciones histopatológicas de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas y aparentemente son el resultado del descenso de precursores para células y reducción para la síntesis intracelulares de NAD.⁴⁸

2.3.3 NICOTINAMIDA

El dinucleótido de nicotinamida y adenina, más conocido como nicotinamida adenina dinucleótido (abreviado NAD⁺ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida), es una coenzima encontrada en células vivas y compuesta por un dinucleótido, ya que está formada por dos nucleótidos unidos a través de sus grupos fosfatos, siendo uno de ellos una base de adenina y el otro de nicotinamida. Su función principal es el intercambio de electrones e hidrogeniones en la producción de energía de todas las células y se ha comprobado que es potencialmente útil como agente terapéutico en enfermedades degenerativas y algunas evidencias indican que la toxicidad de la estreptozotocina está medida por el reconocimiento específico de algunos receptores sobre la célula B . Provoca un decremento en los niveles de

dinucleotido de nicotinamida y adenina (NAD), ya que puede disminuir tanto su síntesis como incrementar su hidrolisis. La Nicotinamida protege a los animales contra la citotoxicidad de la estreptozotocina .⁴⁴

CAPITULO III. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO:

La presente investigación fue de tipo experimental, transversal y prospectivo.

- Experimental: Porque se asignó el factor causal para obtener un efecto.
- Transversal: Porque los datos fueron registrados en un solo momento.
- Prospectivo: Porque los datos fueron registrados según ocurrían los fenómenos.

3.2 POBLACIÓN – MUESTRA

3.2.1 MUESTRA O UNIDAD BIOLÓGICA

El presente estudio estuvo comprendido por 20 ratas macho adultos, las cuales se encuentran dentro de los criterios de inclusión y exclusión.

3.2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

* CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ratas macho genero *Rattus norvegicus*
- Ratas de 3-5 meses de edad.
- Animales que pertenezcan a la misma camada
- Ratas que tengan un promedio de peso de 200 a 400 g.
- Animales aparentemente sanos.

* CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Ratas sin resultado favorable a la inducción de la patología (hiperglicemia).
- Animales que hayan participado de otros estudios de investigación.

3.2.1.2 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA:

A) GRUPO CONTROL:

Este grupo estuvo formado por 5 unidades experimentales y a estas se les administraron glibenclamida a una dosis de 1 mg/kg de peso por vía orogástrica, además de la dieta habitual y agua *ad libitum* para mantener óptimos niveles de glicemia.⁴⁹

B) GRUPO BLANCO:

Este grupo estuvo formado por 5 unidades experimentales a las que se les mantuvo con la dieta habitual y agua *ad libitum*.

C) GRUPO EXPERIMENTAL A:

Estuvo conformado por 5 unidades experimentales a las que se les administraron 0.2 ml de aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) antes de recibir la dieta habitual y agua *ad libitum*.

D) GRUPO EXPERIMENTAL B:

Estuvo formado por 5 unidades experimentales a las que se les administraron 0.4 ml de aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) antes de recibir la dieta habitual y agua *ad libitum*.

3.3 VARIABLES:

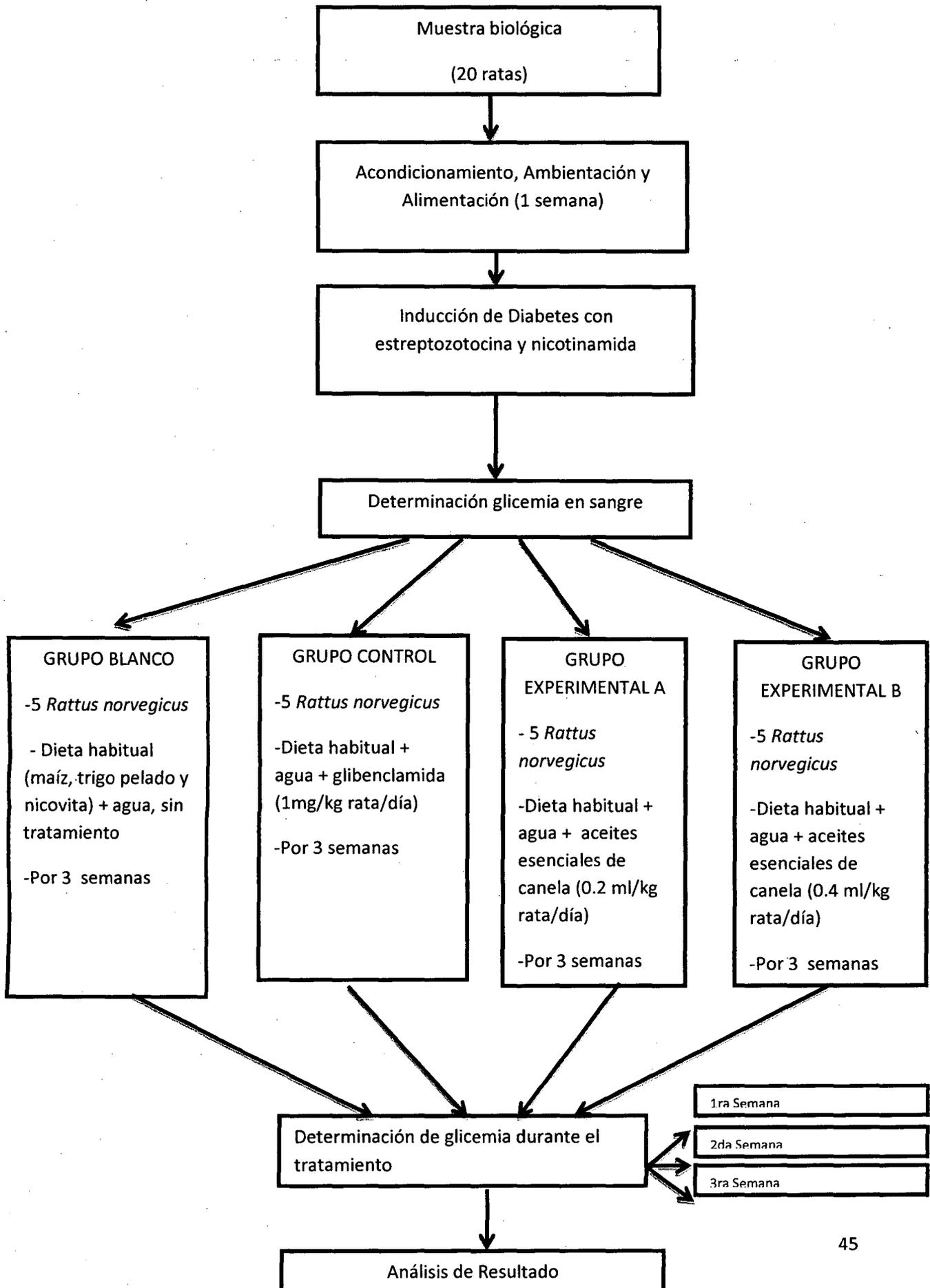
3.3.1 IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES:

- VARIABLE INDEPENDIENTE: Consumo de aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela)
- VARIABLE DEPENDIENTE: Hiperglicemia

3.3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLES	INDICADOR	INSTRUMENTO
<p>VARIABLE INDEPENDIENTE</p> <p>Aceites esenciales de <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (canela)</p>	<p>Es el producto obtenido mediante destilación por arrastre de vapor que contiene los principios activos de la planta</p>	<p>Mililitros de aceites esenciales de canela (ml/kg/día)</p>	<p>Hoja de registro.</p>
<p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>Hiperglicemia</p>	<p>Es el alto nivel de azúcar en la sangre se presenta cuando el cuerpo produce muy poca insulina o cuando no es capaz de usar dicha insulina de la manera apropiada.</p>	<p>Miligramos de glucosa/ dl de sangre</p>	<p>Glucómetro</p>

3.4 DISEÑO EXPERIMENTAL



3.4.1 DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

3.4.1.1 LUGAR DE EXPERIMENTACIÓN:

El presente estudio se realizó en el bioterio de investigación de la Universidad Católica de Santa María

3.4.1.2 ETAPA DE ADAPTACIÓN:

Se estandarizaron las condiciones ambientales en especial de alimentación, humedad relativa del 60%, temperatura ambiente de 18°C, sometiéndolos a periodos de luz y oscuridad de 12 horas.

3.4.1.3 ETAPA EXPERIMENTAL

- Inducción de la diabetes tipo II: Se administraron vía intraperitoneal, 55mg/kg de peso de estreptozotocina más 225 mg/kg de Nicotinamida por la misma vía disueltas en suero fisiológico lo cual evitara la destrucción total de las células pancreáticas beta.
- Medición de la glucosa: Se determinó los niveles de glucosa luego de la administración de estreptozotocina y al finalizar cada semana hasta terminar el tratamiento.
- Administración del tratamiento: Después de provocada la injuria (administración de estreptozotocina) se procedió a administrar los tratamientos con aceites esenciales de canela (*Cynamomun zeylanicum*) de 0.2 ml/kg y 0.4 ml/kg de peso, en el grupo experimental A y B respectivamente y Glibenclamida 1 mg / kg en el grupo control durante el periodo de 21 días.

3.5 MÉTODOS Y TÉCNICAS

3.5.1 OBTENCIÓN DE LOS ACEITES ESENCIALES DE CANELA

- Adquisición

La adquisición de la especia de la canela se realizó en las especerías de la ciudad, seleccionando la especia de óptima calidad.

- Obtención:

Para la obtención de los aceites esenciales de la corteza *Cynamomun Zeylanicum* (canela) por arrastre de vapor, se colocó 1000ml de agua en un

balón de fondo redondo de 1000ml el cual se llevó a ebullición en el balón continuo de una capacidad de 4L se procedió a colocar 500g de canela en rama y se procedió a destilar dicha mezcla. Luego de aproximadamente dos horas de sometido al calor, se obtuvo una primera gota de color blanco con olor fuerte a canela, 34 minutos más tarde, se recolectarán 5mL de destilado lechoso en un Erlenmeyer de 50mL, obteniéndose así los aceites esenciales de *Cynamomun Zeylanicum* (canela) .⁴⁷

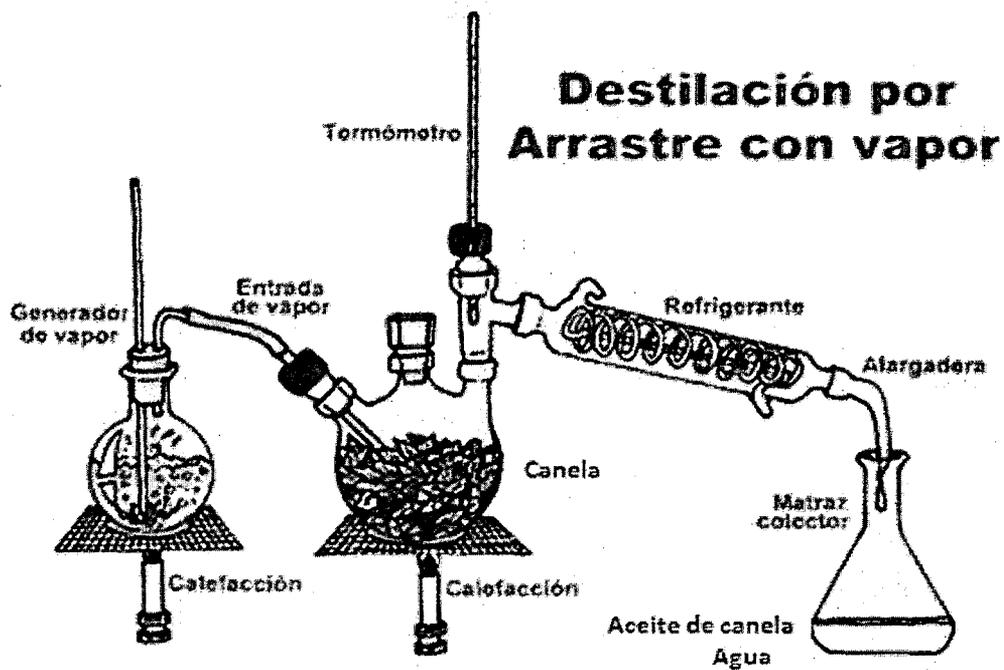
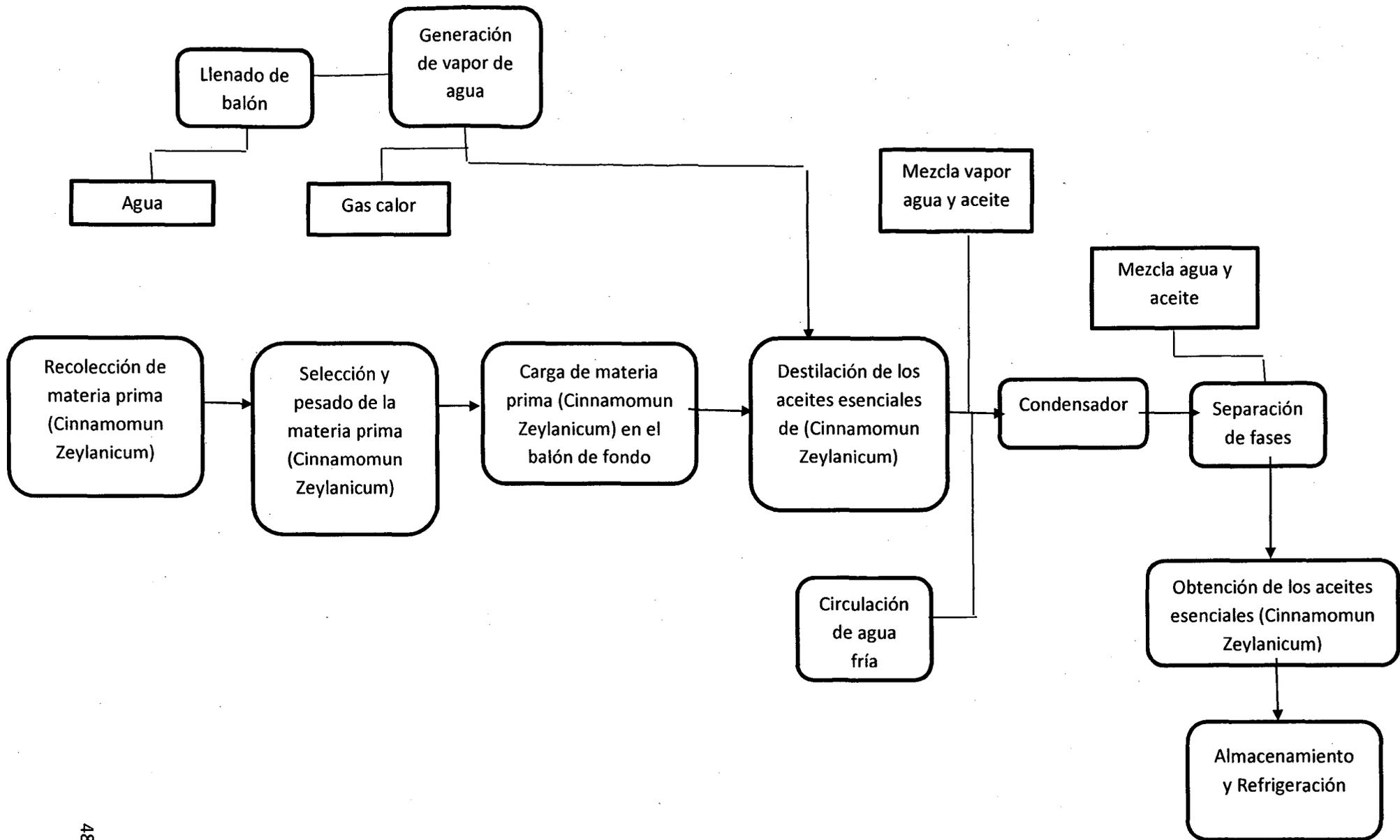


Figura N° 02 Destilación por Arrastre de vapor

Fuente: Romero M. y Calizaya T. Extracción de Aceites Esenciales de Canela por Arrastre de vapor.



3.5.2 INDUCCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Este modelo utiliza la protección parcial que ejerce la nicotinamida (NAD 225 mg) contra el efecto beta-citotóxico de la estreptozotocina (STZ, 55 mg / kg, dosis única) para crear un nuevo síndrome diabético experimental en ratas adultas que es semejante a la DM del humano.⁴⁴

La Estreptozotocina (SZT) produce insulino deficiencia pancreática por la destrucción progresiva de las células β en la rata. Este efecto citotóxico puede ser amortiguado mediante la administración simultánea de Nicotinamida (NIC) que protege parcialmente a las células β del efecto citotóxico de la SZT lográndose así, el desarrollo de un síndrome similar al de la diabetes tipo II.

Para la inducción de diabetes tipo II, se administró la Estreptozotocina 55 mg/kg de peso, más 225 mg/kg de Nicotinamida por la misma vía disueltos en 2 ml de suero fisiológico (NaCl 0.9%), por vía intraperitoneal, en una dosis única. Produciéndose así hiperglicemia experimental extrapolable a la diabetes tipo II.

3.5.3 DETERMINACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE:

Después de la administración de estreptozotocina a los animales se les realizó un dosaje de glucosa, así como en la 1ra, 2da y 3ra semana después de la administración del tratamiento de todos los grupos de trabajo.

La determinación de glucosa nos proporcionó una medida cuantitativa de la glicemia considerándose como normal a valores entre 70 y 120 mg/dl. Se consideró animales hiperglicémicos a los que sus valores de glicemia estén por encima de 200mg/dl.⁴⁴

Método de Glucosa oxidasa:

Fundamento:

Una enzima que se llama glucosa oxidasa que se encuentra en las tiras reactivas provoca la oxidación de la glucosa generando un cambio de color que varía dependiendo de la cantidad de glucosa que hay en la sangre: entre más oscuro es el color, mayor será la cantidad de glucosa, sufre un cambio que posteriormente se traduce como reacción electroquímica que genera una muy pequeña descarga de corriente eléctrica de muy baja intensidad, que el glucómetro interpreta y muestra como el nivel de azúcar o glucosa y está expresada en la unidad mg/dl. De esta manera si hay poca glucosa en la sangre habrá poca descarga.

Procedimiento:

La toma de las muestras de sangre se realizó mediante la técnica de corte del extremo distal de la cola, donde se obtuvo el sangrado de la vena dorsal se frota la cola de la rata de la parte proximal a la parte distal mediante una torunda con alcohol (96°).

Se realizó un corte en el extremo distal de la cola de la rata con unas tijeras y la gota de sangre obtenida de la herida (0.1 ul) se recolecta directamente en una tira reactiva, previamente insertada en un glucómetro digital Accu-check.⁴⁴

3.6 ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

A) RECURSOS HUMANOS

Bachilleres de nutrición

Asesor de trabajo de investigación

Personal de laboratorio del Bioterio de la Universidad Católica de Santa María

B) RECURSOS MATERIALES

a) Material Biológico: Se utilizaron 20 unidades experimentales del género *Rattus Norvegicus*, machos entre tres y cuatro meses de edad obtenidas del bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

b) Material de Laboratorio

Balanza analítica -Boeco

Cocina eléctrica – Premier

Refrigeradora - LG

Glucómetro digital Accu- check Active de Roche

Morteros – Kimax

Balones de fondo -Duran

Micropipetas – Capp

Soportes universales

Vaso de precipitado 150 ml - Kimax

Erlenmeyer de 50 y 100 ml – Kimax

Espatula - Normax

Embudo – Kimax

Cánula

Jeringas

Jaulas estándar para ratas

Refrigerante

Reactivos

Estreptozotocina

Nicotinamida

Suero fisiológico (NaCl 0.9%)

Tiras reactivas para Glucómetro digital Accu- check Active de Roche

Instrumento de trabajo

Fichas de recolección de datos

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación de los resultados obtenidos en la investigación se realizó mediante la prueba de análisis de varianza (ANOVA) se utiliza para analizar los datos de un experimento de un solo tratamiento para comprobar si hay significancia del factor (tratamientos) que se estudió, considerando un nivel de significancia de 0.05.

Posteriormente se utilizó la Prueba de TUKEY esta prueba permite hacer todas las posibles comparaciones del tratamiento de dos en dos es decir nos permite evaluar la hipótesis. ⁵³

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. RESULTADOS

CUADRO N° 01

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA INDUCIDA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo de Estudio	Glucosa Inducción		P
	Media	Desviación Estándar	
Blanco	260.00	15.85	0.181 (P ≥ 0.05) N.S.
Control	240.40	11.14	
Experimental A	233.80	19.53	
Experimental B	243.40	24.39	

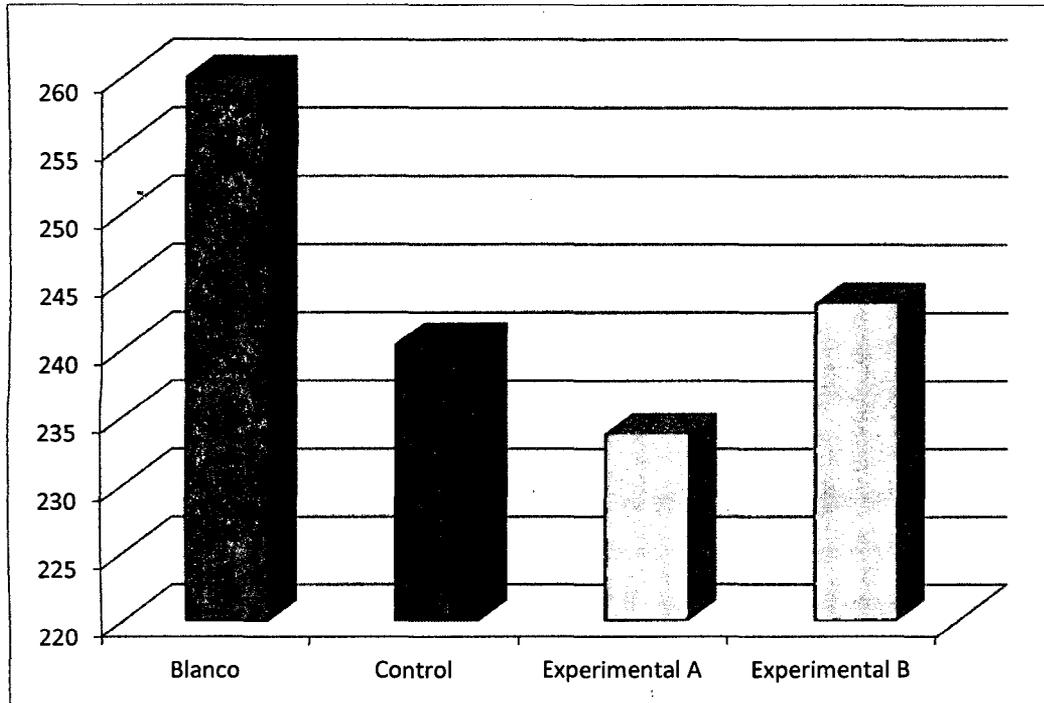
Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 01** se observa que los niveles de glicemia obtenidos después de administrar por vía intraperitoneal con estreptozotocina 55 mg/kg de peso, más 225 mg/kg de Nicotinamida al grupo blanco, control y a los experimentales son: el grupo blanco presenta un promedio de glucosa inducida de 260, el grupo control presenta 240.40 de promedio de glucosa inducida, el experimental A con 233.80 y el experimental B con 243.40.

Según las pruebas estadísticas ANOVA las diferencias encontradas entre los grupos no son significativas, es decir, empiezan en las mismas condiciones.

GRAFICO N° 01

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA INDUCIDA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO



CUADRO N° 02

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO BLANCO

Medición	Grupo Blanco		P
	Media	Desviación Estándar	
Inducción	260.00	15.85	0.295
Semana 1	272.20	17.51	
Semana 2	284.40	17.28	(P ≥ 0.05)
Semana 3	298.80	12.51	N.S.

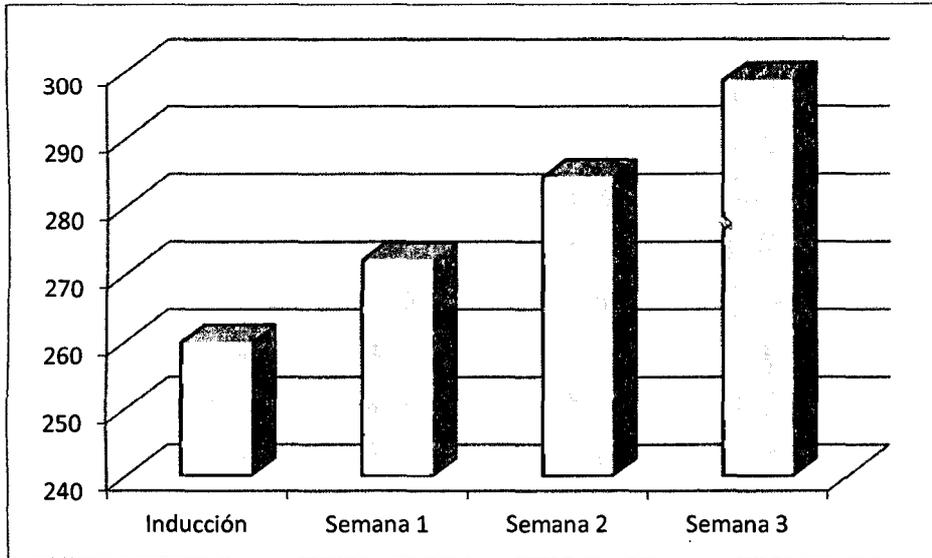
Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 02** se observa que en el grupo blanco la glucosa al momento de la inducción fue de 260, a la semana 1 aumentó a 272.20, siguió aumento a la semana 2 con 284.4 y a la semana 3 aumentó hasta 298.80. Es importante mencionar que este grupo no recibió tratamiento solo dieta habitual (maíz, trigo pelado y nicovita) y agua a libre demanda.

Según la prueba estadística ANOVA entre las diferentes mediciones no son significativas, es decir, no hubo cambios en los niveles de glucosa.

GRAFICO N° 02

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO BLANCO



CUADRO N° 03

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO CONTROL

Grupo Control				
Medición	Desviación		P	Tukey
	Media	Estándar		
Inducción (a)	240.40	11.14		
Semana 1 (b)	180.60	19.11	0.000	a: > b > c > d
Semana 2 (c)	112.00	7.84	(P < 0.05)	b: > c > d
Semana 3 (d)	95.40	6.02	S.S.	c: = d

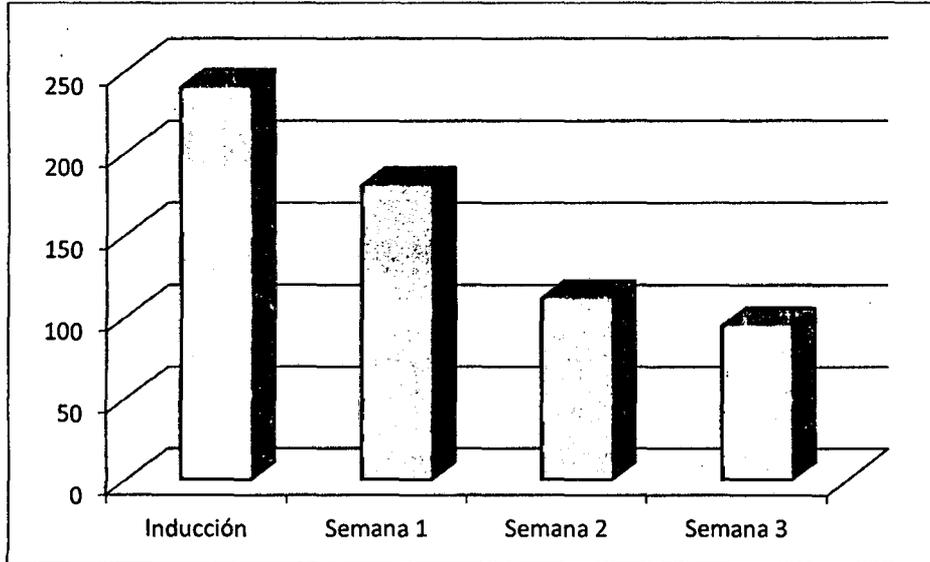
Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 03** se observa que en el grupo control la glucosa al momento de la inducción fue de 240.40, a la semana 1 disminuyó a 180.60, siguió disminuyendo a la semana 2 con 112 y a la semana 3 disminuyó hasta 95.40. Es importante mencionar que el grupo control recibió dieta habitual, agua a libre demanda y el fármaco empleado glibenclamida en una dosis de (1mg/kg/rata/día).

Según la prueba estadística TUKEY entre las diferentes mediciones, son significativas, es decir, hubo cambios que se evidenciaron hasta la semana 2.

GRAFICO N° 03

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO CONTROL



CUADRO N° 04

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL A

Grupo Experimental A				
Medición	Desviación		P	Tukey
	Media	Estándar		
Inducción (a)	233.80	19.53		
Semana 1 (b)	163.00	12.55	0.000	a: > b > c > d
Semana 2 (c)	112.40	7.09	(P < 0.05)	b: > c > d
Semana 3 (d)	88.40	5.94	S.S.	c: > d

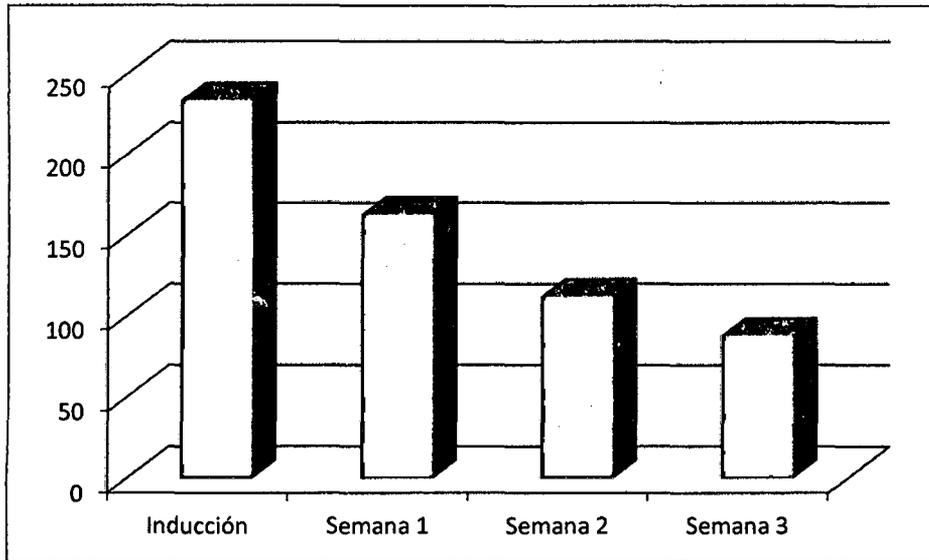
Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 04** se observa que en el grupo experimental A al momento de la inducción la glucosa fue de 233.80, a la semana 1 decreció a 163.00, siguió decreciendo a la semana 2 con 112.40 y a la semana 3 terminó decreciendo hasta 88.40. Es importante mencionar que el grupo Experimental A recibió dieta habitual (maíz, trigo pelado y nicovita), agua a libre demanda y aceites esenciales de canela en un concentración de (0.2 ml/kg rata/día).

Según la prueba estadística TUKEY entre las diferentes mediciones, son significativas, es decir, es decir hubo cambios que se evidenciaron hasta la semana 3.

GRAFICO N° 04

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL A



CUADRO N° 05

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL B

Medición	Grupo Experimental B		P	Tukey
	Desviación			
	Media	Estándar		
Inducción (a)	243.40	24.39		
Semana 1 (b)	129.60	31.27	0.000	a: > b > c > d
Semana 2 (c)	87.40	10.50	(P < 0.05)	b: > c > d
Semana 3 (d)	56.80	5.26	S.S.	c: > d

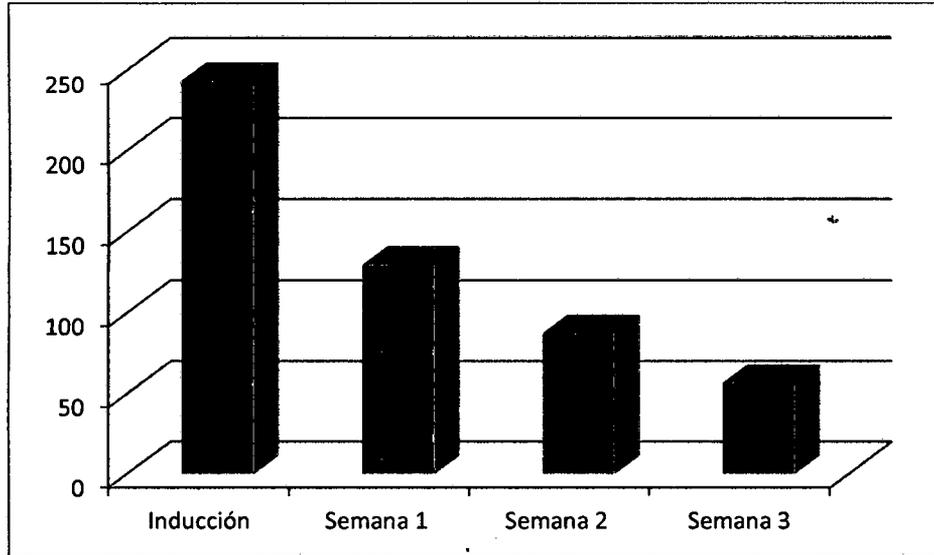
Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 05** se observa que en el grupo experimental B al momento de la inducción la glucosa fue de 243.40, a la semana 1 decreció a 129.60, siguió decreciendo a la semana 2 con 87.40 y a la semana 3 terminó decreciendo hasta 56.80. Es importante mencionar que el grupo Experimental B recibió dieta habitual (maíz, trigo pelado y nicovita), agua a libre demanda y aceites esenciales de canela en un concentración de (0.4 ml/kg rata/día).

Según la prueba estadística TUKEY entre las diferentes mediciones, son significativas, es decir, es decir hubo cambios que se evidenciaron hasta la semana 3.

GRAFICO N° 05

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL B



CUADRO N° 06

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA A LA PRIMERA SEMANA DE INICIADO
EL TRATAMIENTO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.**

Grupo de Estudio	Glucosa		P	Tukey
	Semana 1			
	Media	Desviación Estándar		
Blanco (a)	272.20	17.51	0.000 (P < 0.05) S.S.	a: > b > c > d
Control (b)	180.60	19.11		b: > c > d
Experimental A (c)	163.00	12.55		c: > d
Experimental B (d)	129.60	31.27		

Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 06** se presenta los valores de glucosa encontrados luego de 7 días de iniciado el tratamiento al grupo blanco, control y a los grupos experimentales con un promedio de glucosa de 272.20, 180.60, 163.00 en el experimental A y 129.60 en el experimental B.

Según la prueba estadística TUKEY entre los grupos son significativas, es decir, el grupo experimental B fue el mejor a la semana 1 porque generó la mayor reducción de los niveles de glucosa.

CUADRO N° 07

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA A LA SEGUNDA SEMANA DE INICIADO
EL TRATAMIENTO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

Grupo de Estudio	Glucosa		P	Tukey
	Semana 2			
	Media	Desviación Estándar		
Blanco (a)	284.40	17.28	0.000 (P < 0.05) S.S.	a: > b > c > d
Control (b)	112.00	7.84		b: = c > d
Experimental A (c)	112.40	7.09		c: > d
Experimental B (d)	87.40	10.50		

Fuente: Matriz de datos

En el **Cuadro N° 07** se presenta los valores de glucosa encontrados luego de 14 días de iniciado el tratamiento al grupo blanco, control y a los grupos experimentales con un promedio de glucosa en el grupo blanco de 284.40, grupo control 112.00, 11240 en el experimental A y 87.40 en el experimental B.

Según la prueba estadística **TUKEY** entre los grupos son significativas, es decir, el grupo experimental B fue el mejor porque a la semana 2 generó la mayor reducción de los niveles de glucosa.

CUADRO N° 08

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA A LA TERCERA SEMANA DE INICIADO EL TRATAMIENTO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo de Estudio	Glucosa		P	Tukey
	Semana 3			
	Media	Desviación Estándar		
Blanco (a)	298.80	12.51	0.000 (P < 0.05) S.S.	a: > b > c > d
Control (b)	95.40	6.02		b: = c > d
Experimental A (c)	88.40	5.94		c: > d
Experimental B (d)	56.80	5.26		

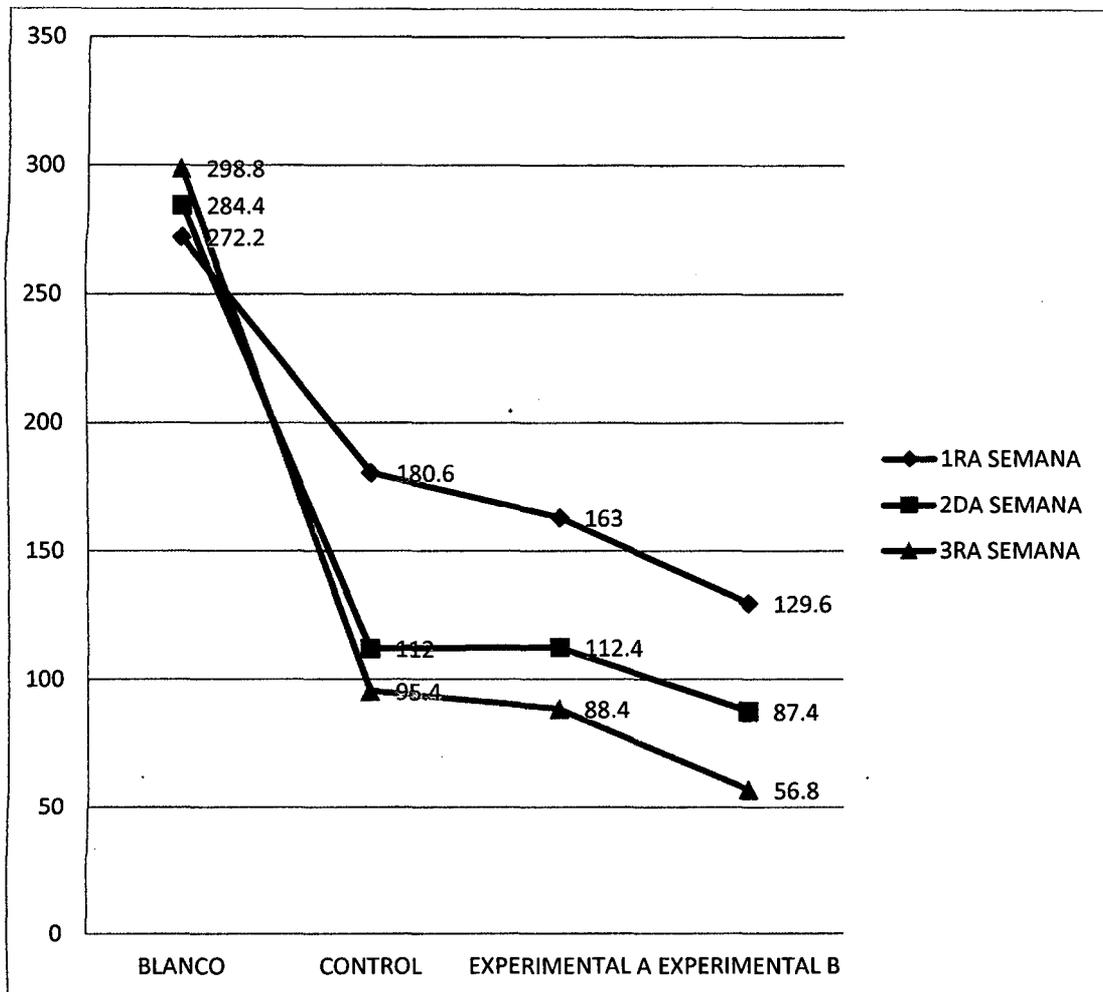
Fuente: Matriz de datos

En el **CUADRO N° 08** se presenta los valores de glucosa encontrados luego de 21 días de iniciado el tratamiento al grupo blanco, control y a los grupos experimentales con un promedio de glucosa de 298.80, 95.40, 88.40 en el experimental A y 56.80 en el experimental B.

Según la prueba estadística TUKEY entre los grupos son significativas, es decir, el grupo experimental B fue el mejor porque a la semana 3 generó la mayor reducción de los niveles de glucosa.

GRAFICO N°08

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA A LA TERCERA SEMANA DE INICIADO EL TRATAMIENTO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO



4.2 DISCUSION

En el presente trabajo se estudió la “Determinación de la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) sobre la hiperglicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida”.

En nuestra investigación encontramos que los niveles de la glicemia en los cuatro grupos de estudio obtenidos después de administrar por vía intraperitoneal 55mg/kg de Estreptozotocina fue de: grupo blanco presentó un promedio de glucosa inducida de 260, el grupo control presentó 240.40 de promedio de glucosa inducida, el experimental A 233.80 y el experimental B 243.40; estos valores son parecidos a los realizados en un estudio sobre el efecto hipoglicemiante de la corteza colubrina elíptica.⁶

Con respecto al efecto hipoglicemiante, encontramos que ambas dosis de aceites esenciales de canela (0.2mg/kg y 0.4 mg/kg de peso) han ido disminuyendo desde la primera semana de tratamiento hasta la tercera de tratamiento en la cual el efecto de la primera dosis (0.2 mg/kg de peso) tuvo un efecto similar al fármaco empleado glibencamida (control) durante la segunda y tercera semana de tratamiento; mientras que la segunda dosis (0.4 mg/kg de peso) tuvo mayor efecto durante las tres semanas de tratamiento en comparación con los otros grupos de estudio además de lograr alcanzar los niveles de glicemia normales en la segunda semana.

Se le atribuye a los aceites esenciales de la canela su efecto hipoglicemiante al presentar en su composición cinamaldehído y polifenoles como las proantocianidinas cuya actividad del primero es mejorar la sensibilidad a la insulina a través de la activación del transportador de glucosa-4 (GLUT-4), que mediará en la captación de glucosa por parte del tejido adiposo y células musculares, además de intervenir en la regulación de enzimas claves del metabolismo de los carbohidratos, estimular el consumo de glucosa celular y la secreción de insulina⁴⁵

Así también los efectos de los polifenoles sobre el control glucémico, se atribuyen principalmente a las proantocianidinas, las cuales tienen la capacidad de modular enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa, mejorar la función de las células pancreáticas, activa los receptores de la insulina y actúa en las células de forma sinérgica con la insulina.⁴⁶

Así el presente trabajo nos sirvió para demostrar que los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) posee una mejor actividad hipoglicemiante en una dosis de concentración de 0.4 mg/kg y podía ser considerada como una buena alternativa natural en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. Los niveles de glucosa en sangre después de la inducción de diabetes tipo 2 con Estreptozotocina 55 mg/kg de peso más 225 mg/kg de Nicotinamida fueron de: grupo blanco con un promedio de 260, el grupo control con 240.40 de promedio de glucosa inducida, el experimental A con 233.80 y el experimental B con 243.40
2. Los valores de glicemia de los cuatro grupos de estudio durante las tres semanas de tratamiento son: Blanco no presenta cambios significativos según las pruebas estadísticas en los niveles de glucosa, en el grupo control hubo cambios significativos que se evidenciaron hasta la semana 2, grupo experimental A hubo cambios que se evidenciaron hasta la semana 3 y el grupo experimental B hubo cambios que se evidenciaron hasta la semana 3.
3. Se evaluó la actividad hipoglicemiante los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* (canela), demostrando que el grupo experimental A dosis en concentración 0.2 ml/kg de peso posee la misma actividad que el hipoglicemiante comercial durante la segunda y tercera semana. Es importante mencionar que el grupo experimental B dosis en concentración 0.4 ml/kg de peso tuvo el mayor efecto hipoglicemiante durante las tres semanas de tratamiento, y de demostrar su mayor eficacia en la segunda semana donde se normalizaron los niveles de glucosa en comparación con el control y el experimental A.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios que nos permitan conocer con mayor detalle el efecto que puede tener el consumo continuo de los aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) a largo plazo a nivel bioquímico e incluir un análisis histopatológico en unidades experimentales.
2. Desarrollar un plan de estrategias que incluyan nuevas formas de consumo de aceites esenciales de canela
3. Elaborar investigaciones que incluyan definir la cantidad de aceite esencial que pueda llegar a causar toxicidad
4. Es menester motivar la realización de experiencias posteriores que fortalezcan el presente trabajo de investigación, para precisar la frecuencia de consumo de aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela).
5. Una vez cuantificada la frecuencia de consumo de aceites esenciales de *Cinnamomum Zeylanicum* (canela) administrarla a un grupo voluntario de pacientes diabéticos Tipo II y realizar pruebas clínicas previas y posteriores, para determinar su efecto en seres humanos, además debe incluirse en su estudio un control diario de glucosa durante el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdolrahim N., Alireza P., Alireza K., et al. Expression of Glucose Transporter 4 (GLUT4) is Increased by Cinnamaldehyde in C2C12 Mouse Muscle Cells. *Iran Red CrescentMed J.* 2014
2. Instituto de investigación Diabetes sansum, Propiedades de la canela: componentes bioquímicos. *Med. Estados Unidos (California)* 2009; 17(5): 23 -28.
3. SubashBabu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu, S. Cinnamaldehyde—A potentialantidiabeticagent. *Phytomedicine, Colombia (Cali)* 14: 15–22; 2007.
4. Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, J Wright, Scofield RH, Aston CE. Efecto de la canela en los niveles de glucosa y lípidos en el tipo de insulina no dependiente 2 diabetes. *Diabetes Care. Oklahoma.* 2007; 30 (9): 2236-7.
5. Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi S, Farhangi A, Verdi AA, et al. La inducción de la diabetes por estreptozotocina en ratas. *Indian J ClinBiochem.* 2007; 22 (2): 60-4.
6. Marroquín S., Flores P., García B., Mora G., Sánchez R., Aguilar C. Efecto Antihiper glucémico de un extracto acuoso de colubrinalleptica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* Vol. 36, núm. 3, julio-septiembre, 2005, pp. 27-32
7. Navarro M., Coussio J., Hnatyszyn O.(2004) en su estudio “Efecto Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de Phyllanthussellowianus (“sarandí blanco”) en Ratones C57BL/Ks”. Argentina.
8. Revista cubana Angiol y Cir. Vasc. (en línea) ; 2003 (fecha de acceso 18 de abril de 2015).URL disponible en : http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol1_1_00/ang15100.html
9. Onderoglu S, Sozer S, Erbil KM, et al. The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J PharmPharmacol. Turquía.* 1999; 51:1305 - 1312.
10. Ramos H. Diabetes Experimental (tesis previa a la obtención del título). México: Centro de Investigación de la Facultad de Odontología .Universidad Nacional Autónoma de México; 1994.
11. Akira T, Tanaka S, Tabata M. Pharmacological studies on the antiulcerogenic activity of Chinese cinnamon. *Planta Med. Japon.*1986; 52:440 – 443.

12. Revista Peruana Experimental y Salud Publica (en línea) ; 2014 (fecha de acceso 18 de abril de 2015).URL disponible en :
<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/revista/pdf/rpmesp2014.v31.n1.pdf>
13. Sánchez C., Luján M. Efecto antimicrobiano del aceite esencial y del extracto acuoso de canela (Cinnamomum Zeylanicum) sobre candida albicans y Streptococcus mutans. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. 2013
14. Estadísticas Diabetes (en línea) ; 2013 (fecha de acceso 18 de abril de 2015).URL disponible en : <http://www.Estagrafias.com/trabajos94/diabetes-miellitos/diabetes-miellitos.shtml>
15. Rodrigo M., Valdivieso R., Suárez S., Oriondo R., et al. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (Lepidiummeyerii Wall) en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. Tesis. Lima: Facultad de Medicina, Maestría en Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2011
16. Ticona Y. Efecto de la administración del palillo (cúrcuma longa) sobre los niveles de oxidación presente en ratas con diabetes mellitus tipo II [Tesis]. Arequipa: Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de San Agustín. 2013
17. Fitoterapia y Salud (en línea); 2007 (fecha de acceso 18 de abril de 2015).URL disponible en : <http://www.iqb.es/monografia/fichas/proantocianina.htm>
18. Diabetes tipo 2. Francisco Montas Ramírez. Sitio en web.[Actualizada 15 de Enero de 2006; acceso el 17 de Setiembre de 2015] Disponible en:
<http://www.monografias.com/trabajos62/diabetes-tipo-dos/diabetes-tipo-dos.shtml>
19. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care.2010;28:37-42
20. American Diabetes Association Report of the expert comite on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997. 20:1183-97.
21. De Santiago, A. Diabetes Mellitus. Documento clínico. Semergen. 2006.
22. Page CP, Curtis MJ, Walker MJA, Hoffman BB. Sutter MC. Farmacología Integrada. Edición en Español. Harcourt Brace de España. 1998; p: 262-266.
23. Mcphee, Stephen J., Ganong William F., Lingappa Vishwanath R., Lange Jack D.. Trastornos del páncreas endocrino. En: Fisiopatología médica una introducción a la

- medicina clínica. 2da edición. México. Editorial El Manual Moderno S.A. 2000. p: 491-522.
24. Villavicencio Núñez, Marino. Mecanismos moleculares y bioquímicos de la acción de la insulina. La diabetes mellitus y los avances en su tratamiento. Editorial Buenaventura. Perú. 1995.
 25. World Health Organization (WHO). Screening for type 2 diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting, WHO/NMH/MNC/03.1.2009.
 26. Minsal /OPS. Programa salud cardiovascular: Programa de actividad física en la prevención y control de factores de riesgo cardiovasculares. 2004.
 27. Centro de información del medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Volumen 4. Número 1. 2004.
 28. Mamani D. Urquizo Efecto hipoglicemiante del consumo del extracto de aguaymanto (*Physalis peruviana*) en ratas con diabetes mellitus inducida por streptozotocina. . (Tesis de Grado para optar el título de Licenciada en Nutrición Humana) Universidad Nacional de San Agustín. Escuela Profesional de Ciencias de la Nutrición. 2013
 29. Fortich A. Fascículo de Endocrinología. Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Cartagena. Recuperado:
http://www.endocrino.org.co/files/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf
 30. Araya V. Mecanismos Fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus tipo 2. 2012. Revista Hosp. Clín. Univ, 23, 191-6
 31. Marín L., Marquez L. y Salazar T. Diabetes Mellitus en los estudiantes de Medicina del Área Clínica de la Universidad de Oriente Núcleo Anzoátegui. (Tesis de Grado para optar el título de Médico Cirujano) Universidad de Oriente Núcleo Anzoátegui. Escuela de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina Interna. 2009
 32. Castillo J. Fascículo de Endocrinología. Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá. Recuperado:
http://www.endocrino.org.co/files/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf

33. Gayton, Artur C. Tratado de Fisiología Médica. Edición VII. Madrid. ElsevierScience; 2007. Pag. 1005-1079.
34. Gamboa C. Percepción del paciente con Diabetes Mellitus tipo II sobre su calidad de vida. Programa de diabetes del Hospital Nacional Dos de Mayo. (Tesis de Grado para optar el Título Profesional de Licenciada en Enfermería) Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. E.A.P. de Enfermería. 2013
35. Brunner y Suddart. Enfermería Médico Quirúrgica. USA. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. 2005. p. 1297 – 1302.
36. Gomis de Barbara. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Madrid. Ed. Médica Panamericana. 2007. p. 500, 503 – 504.
37. Rivera Casado y Cruz Jentoff. Geriátría. Madrid - España. Ed. Idepsa. 2001. Pág. 88 – 91, 94 – 95
38. Castro Ramírez. Promoción de la salud: Como construir Vida saludable. Colombia. Ed. Médica Panamericana. 2001. P. 57.
39. OMS. Diabetes [En línea]. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html> [Consulta setiembre 2015]
40. Han B, Hao C, Tchekneva E, et al. Markers of glyecemic control in the mouse: Comparision of six hours and overweight fasted blood glucose to HbA1c American Journal of Physiological Endocrinology Metabol. 2008; 295 (4):981-986.
41. Salvador G. Larousse de los Mayores. Madrid. Ed.Larousse. 2002. p. 16, 232 – 234.
42. Rivera C., Cruz J. Geriátría. Madrid - España. Ed. Idepsa. 2001. Pág. 88 – 91, 94 - 95.
43. FRANK BARON. Diabetes en el Adulto Mayor. [En línea]. Disponible en:
<http://www.ganarsalud.com/news2/news.php?newsid=21>. [Consulta setiembre 2015].
44. Urzua Z. Efectos crónicos de la cafeína sobre el nivel y la tolerancia a la glucosa en ratas sanas y con diabetes mellitus experimental [Tesis] Colima : Facultad de Medicina .Universidad de Colima.2011
45. Carrizosa C. Cinemaldehido: no solo un dulce aroma. Universidad Pablo de Olavide, Facultad de ciencias Biotecnologicas, México. 2013

46. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Aug 13; 12(1):43.
47. Romero M. y Calizaya T. Extracción de Aceites Esenciales de Canela por Arrastre de vapor, caracterización Físicoquímica y su aplicación como Conservante de Embutidos [Tesis]. Arequipa: Facultad de Ingeniería de Procesos. Universidad Nacional de San Agustín. 2013
48. Dueñas M. y Santiago L. Efecto hipoglicemiante de la palta tipo fuerte "Persea americana" en ratas (*Rattus norvegicus*) con diabetes mellitus tipo 2, inducida experimentalmente (Tesis de Grado para optar el título de Licenciado en Nutrición Humana. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Escuela Profesional de Ciencias de la Nutrición. 2006
49. Arosquipa, R. y Cary F. (2012). Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de cocona comparado con la harina de linaza en *Rattus Norvegicus* con Diabetes Mellitus 2 inducida [Tesis]. Arequipa: Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de San Agustín. 2012
50. Obtención del cinamaldehído presente en la canela por arrastre con vapor *Giraldo P.* et al. Universidad del Valle, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Cali- Colombia. 2014
51. Ramos H. y Domingo J. Diabetes Mellitus Experimental. Universidad Autónoma de México. 1994
52. Murillo E., Tique M., Ospina L., et al. Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano en la capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia Kalbreyeri* Harms. *Revista Colombiana Química Farmacéutica*. 2006. 35 (1), 64-80.
53. Wong E. Información técnica de Análisis de Varianza .*Revista Agronomía Mesoamericana*. 2010. 21(2),349-356.

ANEXOS

ANEXO N°01

HOJA DE REGISTRO DEL CONSUMO DE ACEITES ESENCIALES DE *Cinnamomum Zeylanicum* (canela)

DIA /	SEMANA 1							SEMANA 2							SEMANA 3							SEMANA 4						
	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI	DI
GRUPO	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	A 6	A 7	A 8	A 9	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
										10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
S	GRUPO EXPERIMENTAL A																											
RATA 1																												
RATA 2																												
RATA 3																												
RATA 4																												
RATA 5																												
	GRUPO EXPERIMENTAL B																											
RATA 6																												
RATA 7																												
RATA 8																												
RATA 9																												
RATA 10																												

ANEXO N°02

HOJA DE REGISTRO DEL CONTROL DE GLUCOSA DEL GRUPO BLANCO Y CONTROL

SEMANA	GLUCOSA PATOLOGICA	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3
GRUPOS	GRUPO BLANCO			
B1				
B2				
B3				
B4				
B5				
	GRUPO CONTROL			
C1				
C2				
C3				
C4				
C5				

Fuente: elaboración propia

ANEXO N°03

HOJA DE REGISTRO DEL CONTROL DE GLUCOSA DEL GRUPO EXPERIMENTAL A Y B

SEMANA	GLUCOSA	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3
GRUPOS	PATOLOGICA			
	GRUPO EXPERIMENTAL A			
EA1				
EA2				
EA3				
EA4				
EA5				
	GRUPO EXPERIMENTAL B			
EB1				
EB2				
EB3				
EB4				
EB5				

Fuente: elaboración propia



Universidad Católica de Santa María

(51 54) 251210 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 <http://www.ucsm.edu.pe> Apartado: 1350

AREQUIPA - PERÚ

CONSTANCIA ESPECIAL N°009-Coord.Lab-2015

LA QUE SUSCRIBE COORDINADORA DE LABORATORIOS DE LA UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA, DEJA CONSTANCIA QUE LAS SEÑORITAS:

**AYALA HUAMAN, KAREN VERONICA, y
LOPEZ ARISACA, LIZBETH CAROLINA**

INSTITUCION EDUCATIVA : UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTIN.

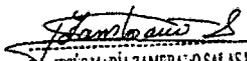
HAN DESARROLLADO SU PROYECTO DE TESIS, INTITULADO :

“DETERMINACION DE LA DOSIS ADECUADA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE CINNAMOMUM ZEYLANICUM (CANELA) SOBRE LA HIPERGLICEMIA EN RATTUS NORVEGICUS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 INDUCIDA”

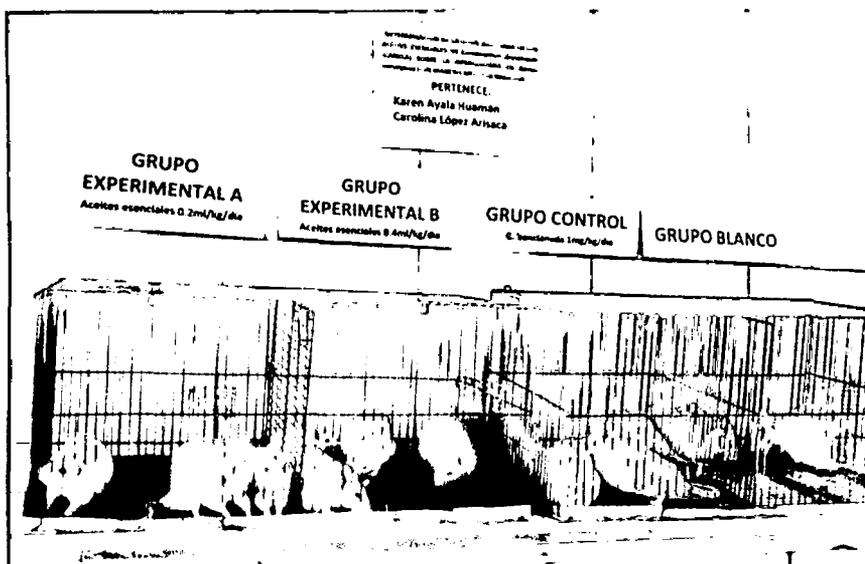
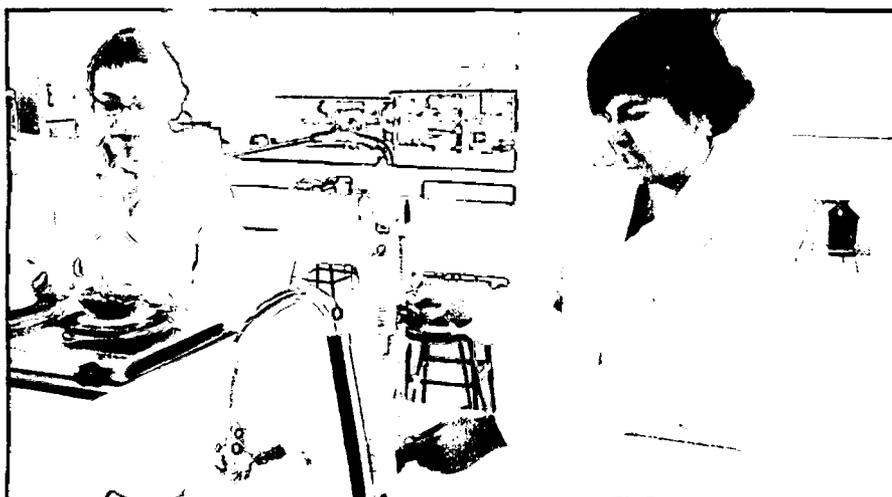
PERIODO del 21 de agosto al 21 de setiembre de 2015.

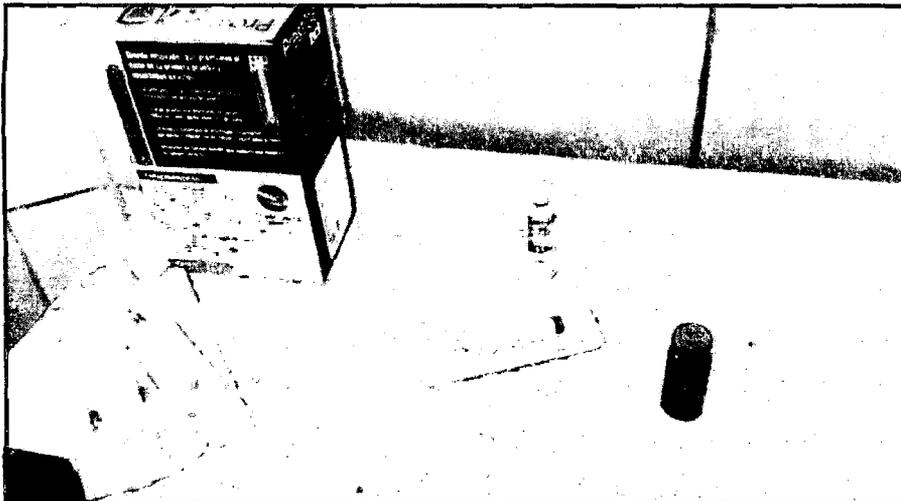
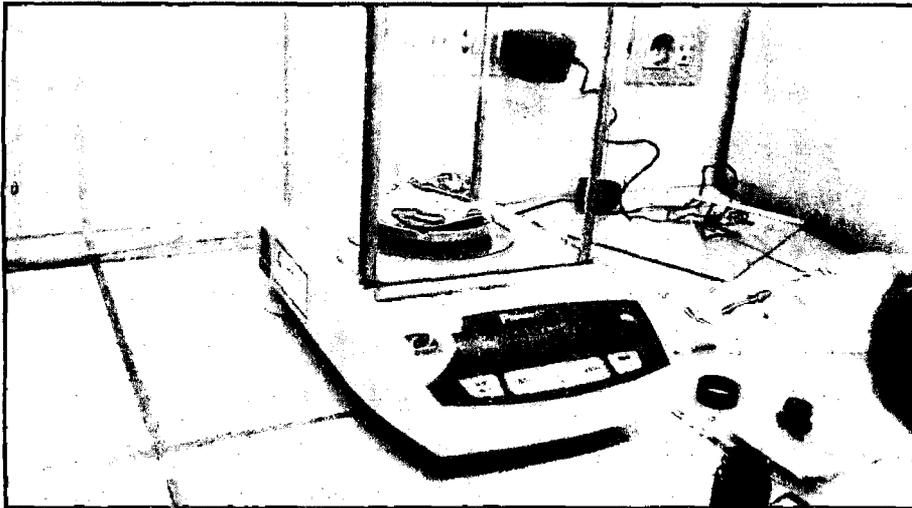
SE EXPIDE LA PRESENTE CONSTANCIA A SOLICITUD DE LA INTERESADA, Y PARA LOS FINES QUE CONVENGA.

Arequipa, 2015, 09.22.


DR. JESÚS MARÍA ZAMBRAÑO SALAS DE CALLE
COORDINADORA DE LABORATORIOS
Y GABINETES
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ANEXO N°05





NOT FOR HUMAN OR DRUG USE		FOR RESEARCH USE ONLY	
<p>The manufacturer warrants that this product conforms to the specifications stated on the label and that it is free of detectable levels of contaminants. The product is intended for research use only. It is not intended for use in humans or animals. It is not intended for use in food, feed, or any other product intended for human or animal consumption. It is not intended for use in any other product. It is not intended for use in any other product. It is not intended for use in any other product.</p>		<p>CALBIOCHEM Cat# 572701</p>	<p>1g</p>
		<p>Streptozotocin</p>	
		<p>Lot# D00161221</p>	<p>-20°C</p>
		<p>EMD Chemicals Inc. San Diego, CA 92121 An Affiliates of Merck KGaA, Frankfurt, Germany</p>	<p>In case of an accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label when possible). Country of Origin: United States of America MW: 265.2 Purity by HPLC: 99.1% CAS: 16993-80-4 RECS: L25775000 EC (Caution): Substance not yet fully tested</p>
<p>www.emdchemicals.com</p>	<p>1-800-222-0342 (U.S. and Canada)</p>	<p>858-450-5558 (Int'l)</p>	

