



ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

**“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO
ACUOSO DE CANELA (*Cinnamomum Zeylanicum*), EN
RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERGLICEMIA
INDUCIDA”**

TESIS DE GRADO

PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE

BIOQUIMICO – FARMACEUTICO

PRESENTADO POR:

MARTHA PAULINA ROSERO HERRERA

Riobamba- Ecuador

2010

DEDICATORIA

A mi madre, Gloria quien me inculco con gran cariño, afecto y suma confianza que las cosas que se inician se deben terminar con satisfacción, aún más cuando el reto ha estado lleno de tropiezos, sin dejar de estar presente para apoyarme.

A mi hija Danna Jezabel quien creciendo en mí, un semestre entero, compartimos nuevas experiencias sobre ser valiente, seguir adelante y con la frente en alto.

A Pato que cambio una parte de mi ideología y me concedió el tesoro más grande por quien hoy estoy dispuesta a luchar, gracias si se podría decir a esa simple palabra que se llama amor, pero muy complicada de practicar.

A toda mi familia que me ha sabido apoyar con sabiduría y sugerencias, siendo un pilar para culminar una etapa de mi pequeño aire respirado.

Martha Rosero

AGRADECIMIENTO

A la fuerza divina que hace posible que todas las cosas existan y sean realidad.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por acogerme en sus instalaciones y embarcarme en un mundo de conocimientos.

Al personal de Laboratorio Clínico de la ESPOCH por permitirme realizar parte de mi trabajo en sus instalaciones, al Dr. Xavier Robles por su valiosa ayuda.

A los profesores de la Facultad de Ciencias quienes me supieron compartir sus conocimientos, en mi instante estudiantil. A la Dra. Susana Abdo directora de Tesis, al Dr. Oswaldo Duque colaborador de la misma quienes con su contribución desinteresada, asesoría incondicional y consejos, hicieron posible la culminación de mi trabajo investigativo.

A German Toapanta asistente del área de Farmacia, por su colaboración desinteresada.

A la Dra. Lourdes Cuadrado por su apoyo durante la iniciación de la parte experimental de mi trabajo de tesis.

A mi madre por su cariño esfuerzo, sacrificio por confiar en mí y por su gran apoyo a nivel de cualquier situación.

A mis compañeros, amigos de pupitre por su compañía, y agradables momentos compartidos.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**FACULTAD DE CIENCIAS****ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA**

El tribunal de tesis certifica que: El presente trabajo de investigación: “EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO ACUOSO DE CANELA (*Cinnamomum Zeylanicum*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERGLICEMIA INDUCIDA”, de responsabilidad de la señorita egresada Martha Paulina Rosero Herrera, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dra. Yolanda Díaz

DECANA - FACULTAD DE CIENCIAS

Dr. Luis Guevara

**DIRECTOR DE LA ESCUELA
DE BIOQUIMICA Y FARMACIA**

Dra. Susana Abdo

DIRECTORA DE TESIS

Dr. Oswaldo Duque

MIEMBRO DE TRIBUNAL

Dr. Fausto Contero

MIEMBRO DE TRIBUNAL

Sr. Carlos Rodríguez

**DIRECTOR CENTRO
DE DOCUMENTACIÓN****NOTA DE TESIS ESCRITA**

“Yo, Martha Paulina Rosero Herrera, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis, y el patrimonio intelectual de la Tesis de grado pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo”.

MARTHA PAULINA ROSERO HERRERA.

INDICE DE ABREVIATURAS

ADA	= Asociación Americana de Diabetes
ADN	= Acido desoxirribonucleico
ARN	= Acido ribonucleico
A1	= Grupo Patrón
A2	= Grupo Control Positivo
A3	= Grupo Control Negativo
A4	= Grupo Dosis mínima de canela
A5	= Grupo Dosis normal de canela
A6	= Grupo Dosis alta de canela
A, B, C	= Repeticiones por grupo A1, B1, C1, etc.
cm.	= Centímetro.
°C	= Grados Celsius.
dL	= Decilitro
DL ₅₀	= Dosis letal cincuenta.
DMID	= Diabetes Mellitus Insulino dependiente.
DMNID	= Diabetes Mellitus No Insulino dependiente.
FDA	= Food and Drug Administration.
g	= Gramos
i.p	= Intraperitoneal.
Kg	= Kilogramos
mg	= Miligramos
mL	= Mililitros
%	= Porcentaje
OMS	= Organización Mundial de la Salud.
STD	= Estándar
uL	= Microlitros

INDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1.	MARCO TEÓRICO	1
1.1	<i>Diabetes Tipo II (Introducción)</i>	1
1.2	Definiciones Generales.....	2
1.3	Definición de Diabetes.....	4
1.3.1	Nombres alternativos.....	4
1.3.2	Causas, Incidencia y Factores de Riesgo.....	5
1.3.3	Tipos de Diabetes.....	5
1.3.4	Tratamientos.....	6
1.3.5	Complicaciones de la Diabetes Descompensada.....	6
1.3.6	Males pueden evitarse con un Tratamiento Precoz y Adecuado.....	7
1.3.7	Pruebas de sobrecarga.....	9
1.4	<i>Cinnamomum Zeylanicum</i> (Introducción).....	10
1.4.1	Usos Tradicionales.....	10
1.4.2	Nombre Científico.....	11
1.4.3	Nombre Vulgar.....	11
1.4.4	Familia.....	12
1.4.5	Hábitat y características.....	12
1.4.6	Como se obtiene la canela.....	12
1.4.7	Componentes.....	13
1.4.8	Actividad Farmacológica.....	13
1.4.9	Propiedades medicinales de la canela.....	14
1.4.10	Precauciones y toxicidad.....	14
1.4.11	Efecto de <i>Cinnamomun zeylanicum</i> sobre la diabetes.....	15
1.5	Administración de sustancias químicas (Biomodelos Inducidos)....	16
1.5.1	Lesiones en el hipotálamo ventromedial.....	17
1.5.2	Alteraciones dietéticas.....	17
1.5.3	Inducción hormonal.....	18
1.6	Amaryl.....	19

2.	PARTE EXPERIMENTAL.....	20
2.1	Lugar de la investigación.....	20
2.2	Materiales, Equipos y Reactivos.....	20
2.2.1	Material Biológico.....	20
2.2.2	Análisis Estadístico.....	23
2.3	Manejo específico del experimento.....	23
2.3.1	Obtención de la materia prima.....	23
2.3.2	Actividad Hipoglucemiante.....	24
2.4	Técnicas.....	26
2.4.1	Técnica por cocción.....	26
2.4.2	Determinación de las condiciones Basales.....	26
2.4.3	Obtención de la sangre del seno orbital.....	27
2.4.4	Determinación de Glucosa.....	28
2.4.5	Inducción de la Enfermedad.....	31
2.4.6	Tratamiento a base de extracto acuoso de canela.....	32
2.4.7	Análisis Histopatológico.....	33
3.	DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	36
3.1	Peso corporal de los animales de experimentación en gramos al inicio y al final del estudio realizado en el bioterio, escuela de bioquímica y farmacia. Facultad de ciencias. ESPOCH, Riobamba. mayo- junio de 2009.....	38
3.2	Determinación de glucosa en los animales de experimentación en mg/dl durante el estudio realizado en el bioterio, escuela de bioquímica y farmacia. Facultad de ciencias. ESPOCH. Riobamba. mayo-junio 2009.....	43
3.3	Observación microscópica de los órganos de los animales de experimentación al final el estudio, realizado en el bioterio, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Facultad de ciencias ESPOCH. Riobamba, mayo – junio del 2009.....	59
4.	CONCLUSIONES.....	62
5.	RECOMENDACIONES.....	63
6.	RESUMEN.....	64
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	65

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Causas de mortalidad en el Ecuador según INEC.....	69
Anexo 2: Causas de mortalidad en Ecuador según el Ministerio de Salud Pública 1998- 2007.....	70
Anexo 3: Extracción sanguínea y Determinación del índice de glicemia.....	71

Anexo 4. Placas de los Exámenes Histopatológicos.....	73
Anexo 5. Fotografías varias durante el proceso de investigación.....	74

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 1: Páncreas.....	2
FIGURA N° 2: Planta de Canela	11
FIGURA N° 3: Esquematización Lineal del Proceso Experimental.....	25

INDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFIA N° 1: Alloxano.....	16
FOTOGRAFIA N° 2: AMARYL 2.0mg.	18
FOTOGRAFIA N° 3: Ratas de Experimentación.....	20
FOTOGRAFIA N° 4: ALLOXANO.....	23

FOTOGRAFIA N° 5: Pesaje de los animales de experimentación. Ratas wistar.....	27
FOTOGRAFIA N° 6: Materiales y Punción del Seno Orbital.....	28
FOTOGRAFIA N° 7: Dislocación Cervical.....	34
FOTOGRAFIA N° 8: Material de Disección.....	34
FOTOGRAFIA N°9: Extracción del Riñón e Hígado.....	34
FOTOGRAFIA N°9: Placas de Cortes Histológicos del Riñón e Hígado.....	35

INDICE DE TABLAS

TABLA N° 1: Tratamientos y Parámetros Considerados en el Estudio.....	22
TABLA N° 2. Composición del Reactivo Enzimático de la Glucosa.....	29
TABLA N° 3 Esquema de Pipeteo Semimicro	31
TABLA N° 4. Resultados de la Medición del Peso Corporal Grupo Patrón.....	38

TABLA N° 5. Resultados de la Medición del Peso Corporal Grupo Control Positivo.	38
TABLA N°6. Resultados de la Medición del Peso Corporal Grupo Control Negativo	39
TABLA N° 7. Resultados de la Medición del Peso Corporal Grupo I - Dosis 0,2ml de Canela	39
TABLA N° 8. Resultados de la Medición del Peso Corporal Grupo II - Dosis 0,4ml de Canela	40
TABLA N° 9. Resultados de la Medición del Peso Corporal Grupo III- Dosis 0,6ml de Canela	40
TABLA N° 10. Resultado del Promedio de la Diferencia de Pesos (g) entre los Valores al Inicio y Final de la Investigación de los seis Tratamientos estudiados.....	41
TABLA N° 11. Resultados de la Medición de Glucosa Grupo Patrón.....	43
TABLA N° 12. Resultados de la Medición de Glucosa Grupo Control Positivo.....	44
TABLA N° 13. Resultados de la Medición de Glucosa Grupo Control Negativo.....	44
TABLA N° 14. Resultados de la Medición de Glucosa Grupo I – Dosis 0,2ml de Canela	45
TABLA N° 15. Resultados de la Medición de Glucosa Grupo II - Dosis 0,4ml de Canela	46
TABLA N° 16. Resultados de la Medición de Glucosa Grupo III- Dosis 0,6ml de Canela	46
TABLA N° 17. Valores Descriptivos de la Medición de Glicemia antes de la Inducción de la Patología	47
TABLA N°18: Análisis de Varianza para la Medición de Glicemia antes de la Inducción de la Patología	48
TABLA N°19. Valores Descriptivos de la Medición de Glicemia al Inicio de la Inducción de la Patología.....	49
TABLA N°20. Análisis de Varianza para la Medición de Glicemia al Inicio de la Inducción de la Patología	49

TABLA N°21. Prueba de Tukey al 5% para la Medición de Glicemia al Inicio de la Inducción de la Patología.....	50
TABLA N°22. Valores Descriptivos de la Medición de Glicemia durante el Tratamiento.....	51
TABLA N°23. Análisis de Varianza para la Medición de Glicemia durante el Tratamiento	52
TABLA N°24. Prueba de Tukey al 5% para la Medición de Glicemia Durante el Tratamiento	52
TABLA N°25. Valores Descriptivos de la Medición de Glicemia al Final del Tratamiento.....	53
TABLA N°26. Análisis de Varianza para la Medición de Glicemia al Final del Tratamiento.....	54
TABLA N°27. Prueba de Tukey al 5% para la medición de glicemia al final del tratamiento.....	54
TABLA N° 28. Test de student para la medición de glicemia entre el grupo control negativo y el grupo I - dosis 0,2mL de canela.....	55
TABLA N° 29. Test de Student para la Medición de Glicemia entre el Grupo Control Positivo y el Grupo I - Dosis 0,2ml de Canela.....	56
TABLA N° 30. Test de Student para la Medición de Glicemia entre el Grupo II- Dosis 0,4mL de Canela y el Grupo I- Dosis 0,2mL de Canela..	57
TABLA N° 31. Test de student para la medición de glicemia entre el grupo I- dosis 0,2mL de canela y el grupo III - dosis 0,6mL de canela.....	58
TABLA N° 32. Resultado del Análisis Histopatológico.....	59

INDICE DE GRÁFICOS

GRAFICO N° 1. Medición del Promedio de la Diferencia de Pesos (g) entre el valor Inicial y Final de la Investigación de los seis Tratamientos.....	41
GRAFICO N° 2. Glicemia de todos los grupos de estudio antes de la Inducción de la Patología	47

GRAFICO N°3. Glicemia de todos los grupos de estudio al inicio de la inducción de la patología	48
GRAFICO N°4. Glicemia de todos los grupos de estudio durante el Tratamiento	51
GRAFICO N°5. Glicemia de todos los grupos de estudio al final del Tratamiento.....	53

INTRODUCCIÓN

Según la Fundación Ecuatoriana contra la Diabetes el número de personas diabéticas en el Ecuador suman ya unas 700.000, aproximadamente. (9)

La propia Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce un aumento de pacientes diabéticos y ha dispuesto que, se dedique a campañas de prevención. Se nombra de esta manera al 14 de noviembre el Día Mundial de la Diabetes. Ecuador no está fuera de este efecto no lleva una estadística exacta pero médicos dedicados a la atención de este mal miran con preocupación la elevación de casos. (10)

Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos la compilación realizada en el año 2008 en el Ecuador, establece que la Diabetes Mellitus en causas de mortalidad ocupa un primer puesto. (ANEXO1)

Según el Ministerio de Salud Pública, la diabetes es la tercera causa de muerte en el país. “El diabético no controlado se expone a muchas complicaciones”. La retinopatía diabética, que llega a causar ceguera; la neuropatía diabética, que aumenta el riesgo de úlceras en los pies; la insuficiencia renal y cardiopatías son las principales amenazas que rondan a los diabéticos. (18)

El denominativo del Ecuador como “país de la canela” se origina desde épocas coloniales, e inclusive en la expedición realizada por Francisco de Orellana fue con el objetivo de buscar oro y canela (ishpingo). Entre especies útiles y provenientes de viejo mundo incluye: *Cinnamoum camphora* (L.)j.Presl (alcanfor), *C. verum o zeylanicum* Presl. (Canela). (1)

No obstante, los beneficios de la canela más importantes como remedio natural, se descubrieron más tarde, casi por casualidad. Durante una investigación con alimentos del científico Richard Anderson del "Human Nutrition Research Center" de Maryland (USA), se investigaba entre otros alimentos una tarta de manzana con canela. Se esperaba un aumento del nivel de azúcar en la sangre, pero para sorpresa de los científicos pasó lo contrario. Estudios posteriores revelaban que un poli fenol MHCP (Methylhydroxy-Chalzone-Polymer), que se encuentra de modo natural en la canela, fue la causa de la reducción de los niveles de azúcar en la sangre. El MHCP activa los receptores de la insulina y actúa en las células de forma sinérgica con la insulina. Además se detectaba una reducción de los valores del colesterol. (12)

Siendo la canela un ingrediente común en los hogares, también en la medicina tradicional, se encontró un importante beneficio de la canela. La reducción de glucosa en sangre como ayuda al paciente. Sin descartar que un paciente diabético debe enfrentar un gasto representativo diario por su medicina, la presente investigación pretende brindar una posibilidad más económica en el cuidado de su dieta, ya que un equilibrado tratamiento con canela requiere apenas una ingestión de 4 a 6 g por cada 70 kg en masa corporal, cuyo precio es no significativo en comparación al de cualquier tratamiento convencional.

Como se mencionó la Diabetes es una de las causas que preocupa al Ecuador por tal razón se estima la necesidad de buscar un medio que nos ayude a mejorar la calidad de vida de las personas que poseen esta enfermedad. Esta investigación tiene como objetivo comprobar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de canela (*cinnamomun zeylanicum*), en ratas (*Rattus novergicus*) con hiperglicemia inducida, mediante el estudio realizado en la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, que permitió comprobar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de canela, para esto se utilizó ratas de experimentación con hiperglicemia inducida por la administración de alloxano, demostrándose que logra reducir los niveles de glucosa en sangre y gracias a los exámenes histopatológicos se demostró que no tiene efecto tóxico, mejorando de esta manera la calidad de vida del diabético.

CAPITULO I

1.- MARCO TEORICO

1.1. DIABETES TIPO II

1.1.1. INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una enfermedad, en la cual existe demasiada glucosa en la sangre, esto debido a que el cuerpo es incapaz de convertir la glucosa en energía, como lo haría normalmente. En la mayoría de los casos, esto se debe a que el páncreas no produce suficiente insulina o existe una resistencia a la función de la insulina en el organismo.(4)

En el año 2000, se estimó que el número de personas que sufrían de diabetes en el continente americano era de 35 millones, de las cuales 19 millones vivían en América Latina y el Caribe. Las proyecciones indican que en el 2025 este número se incrementará a 64 millones de los cuáles 62% vivirán en América Latina y el Caribe que representa un aproximado de **40 millones**.

Los datos estimados de diabetes en la población adulta en centro América oscilan entre 3% y 6% siendo Nicaragua y Honduras los países de menor prevalencia de diabetes tipo 2. (4)

En Ecuador, la prevalencia de diabetes mellitus tipo2 e de 4.1 a 5%. La incidencia/año es de 115.19 casos/100.000 habitantes.(4)

Los principales productos de sanofi-aventis en Ecuador, dentro del área de diabetes son:

- Amaryl®
- Lantus®
- Bi-euglucón

- Euglucón

1.1.2. DEFINICIONES GENERALES

Glucosa: Los hidratos de carbono son utilizados por las células en forma de glucosa, un azúcar monosacárido de fórmula $C_6H_{12}O_6$. La glucosa es la principal fuente de energía del organismo. Sólido cristalino de color blanco, algo menos dulce que el azúcar destinado al consumo. La glucosa cristaliza en tres formas diferentes y cada una de ellas gira el plano de polarización de la luz en distinto grado.

Páncreas: Es una glándula sólida en forma de pez, localizada transversalmente sobre la pared posterior del abdomen, detrás del estómago. Su longitud oscila entre los 15 y 20 centímetros, tiene una anchura de unos 3,8 cm y un grosor de 1,3 a 2,5 cm. Pesa 85 g, y está dividido en una cabeza (localizada en la concavidad del duodeno llamada asa duodenal), un cuerpo y la cola. El páncreas tiene una secreción exocrina que está compuesta por un conjunto de enzimas que se liberan en el intestino para ayudar en la digestión: es el jugo pancreático. La secreción endocrina, la insulina, es fundamental en el metabolismo de glúcidos en el organismo siendo una fuente de energía. La insulina se produce en el páncreas en grupos pequeños de células especializadas denominados Islotes de Langerhans. (13)

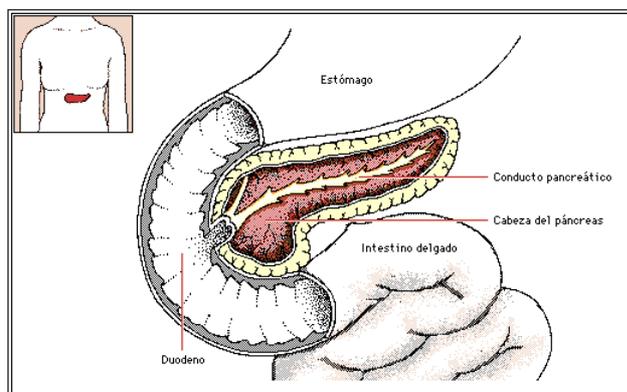


FIGURA N° 1: PÁNCREAS

Fuente: <http://www.monografias.com/trabajos11/diabe/diabe.shtml>

Destrucción del páncreas:

La destrucción progresiva de los Islotes de Langerhans puede ocasionar diabetes. Asimismo la diabetes puede sobrevenir como secuela de necrosis pancreáticas agudas, o de pancreatitis subagudas o crónicas a repetición. Un agente destructor de las células beta del páncreas es el aloxano:

Aloxano: agente agresivo, es una sustancia derivada de la pirimidina, que produce una lesión química selectiva de las células beta. Mantenimiento de una elevada concentración de azúcar en sangre por tiempos prolongados.

Insulina Humana

La insulina es un polipéptido (proteína) de 51 aminoácidos y de un peso molecular de 6000. Un dímero porque está compuesta por dos cadenas polipeptídicas. Hormona que es producida y segregada por las células beta, que se encuentran agrupadas en el páncreas (grupos de un millón de células aproximadamente) bajo el nombre de Islotes de Langerhans. Se la denominó insulina por el latín insula, "isla", ya que se produce en los islotes de Langerhans. En el organismo normal, la insulina mantiene la glucosa sanguínea a un nivel satisfactorio (normoglucemia), previene su aumento o lo corrige, e influye en la producción y el consumo de glucosa. Cuando las concentraciones de azúcar en la sangre son bajas, el páncreas libera glucagón, que actúa contrariamente a la insulina, estimulando la degradación de glucógeno y la liberación de glucosa del hígado. (13)

Acciones de la insulina:

- Produce hipoglucemia en caso de existir una hiperglicemia, manteniendo así la normoglucemia y previene los estados diabéticos.
- Incrementa la utilización de la glucosa de los tejidos.
- Acrecienta la transferencia de la glucosa al interior de las células.
- Aumenta la formación de grasas (glucosa a ácidos grasos), e inhibe el paso de grasas a ácidos grasos.
- Transforma la glucosa en glucógeno hepático (anticetogénesis) y muscular y acelera el proceso (efecto glucogenético).

- Permite la síntesis de péptidos (proteínas) a partir de aminoácidos.
- Disminuye la gluconeogénesis proteica.
- Hace descender el fósforo inorgánico y el potasio del suero.

Por falta de insulina en el organismo diabético se establece:

- Impedimento para que la glucosa pase a dióxido de carbono y agua;
- Dificultad para el pasaje de glucosa a ácidos grasos;
- Disminución de la formación de glucógeno hepático y muscular.

Hay un porcentaje de diabéticos que carece absolutamente de la capacidad de producir insulina por sí mismos. El aprovechamiento de los glúcidos es primordial en el organismo ya que es nuestra forma de energía, por lo que la falta de insulina es totalmente incompatible con la vida. Es por eso que estos diabéticos son llamados insulino dependientes, ya que requieren obligatoriamente la aplicación de dosis inyectables de insulina, elaboradas a partir de páncreas vacunos. (13)

La diabetes tipo II es la forma más común. En este tipo, el organismo no produce la cantidad suficiente de insulina o crea una resistencia a ella. A corto plazo esto puede afectar la cantidad de energía que procesa el organismo. A largo plazo, esta enfermedad puede llevar consigo complicaciones en órganos internos y afectar el desempeño de actividades diarias. Las personas que tienen diabetes tipo II también de vez en cuando sufren de hipoglucemia o hiperglucemia.

Hipoglucemia es baja presencia de azúcar en la sangre y un factor esencial en las personas con diabetes. Algunos de los indicios de la hipoglucemia son: *temblores, mareos, sudoraciones, dolores de cabeza, palidez, cambios repentinos en estados de ánimo*, entre otros.

Hiperglucemia, por su parte es la alta presencia de azúcar en la sangre y también es un factor influyente en las personas que tiene diabetes y deberá mantenerse controlada. Algunos síntomas incluyen *aumento de sed, de hambre, respiración acelerada, náusea o vómito, visión borrosa y resequedad de la boca*. (14)

1.1.3. DEFINICIÓN

La Diabetes es una enfermedad crónica (dura toda la vida) que aparece cuando la insulina elaborada por el cuerpo no funciona de manera efectiva. La insulina es una hormona que el páncreas libera como respuesta al aumento de los niveles de azúcar en la sangre (glucosa). (15)

1.1.4. NOMBRES ALTERNATIVOS:

Diabetes tipo II

Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)

1.1.5. CAUSAS, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO:

La diabetes, enfermedad crónica sin encontrar cura. La causa es un problema en la forma en que el cuerpo produce o utiliza la insulina, que es una sustancia necesaria para que la glucosa se desplace desde la sangre hasta el interior de las células. Si la glucosa no se introduce en las células, el cuerpo no puede utilizarla para producir energía. El exceso de glucosa permanece en la sangre y luego es eliminada por los riñones, con lo que se presentan síntomas como sed excesiva, micción frecuente, [hambre](#), fatiga y [pérdida de peso](#).(15)

Factores La genética juega un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo II y los antecedentes familiares de la enfermedad son un factor de riesgo. Sin embargo, los factores ambientales, como un nivel bajo de actividad y una dieta deficiente, pueden aumentar el riesgo de una persona a desarrollar diabetes tipo II. Otros factores de riesgo son los siguientes: raza/etnia (afroamericanos, hispanoamericanos, nativos americanos, asiático-americanos, habitantes de las islas del pacífico), edad superior a 45 años, intolerancia a la glucosa previamente identificada, hipertensión (presión sanguínea alta), colesterol HDL de menos de 35mg/dL y/o niveles de triglicéridos superiores a 250mg/dL, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o bebés con un peso de más de 4 kg (9 libras). (15)

1.1.6. TIPOS DE DIABETES:

- Diabetes tipo I, requiere un reemplazo total de insulina para preservar la vida.

- Diabetes tipo II, se relaciona con la resistencia a la insulina, la obesidad, el colesterol alto y la presión sanguínea alta.
- Diabetes mellitus gestacional, se presenta durante el embarazo.

Uno de los principales componentes de la diabetes tipo II es la resistencia a la insulina, a nivel de la grasa y las células musculares. Esto quiere decir que la insulina que el páncreas produce no se puede conectar con las células para permitir que la glucosa entre y produzca energía, lo cual causa hiperglicemia. Para compensar, el páncreas produce más insulina. Las células sienten este torrente de insulina y se tornan más resistentes, lo que ocasiona niveles de glucosa altos. Una persona con diabetes mellitus tipo II a menudo no requiere inyecciones de insulina y el tratamiento primario consiste en hacer dieta y ejercicio. Por lo general, la enfermedad evoluciona gradualmente. En el momento del diagnóstico, del 75 al 80% de las personas sufre obesidad, pero la enfermedad también puede desarrollarse en personas delgadas, especialmente de edad avanzada.

1.1.7. TRATAMIENTOS

Las personas que poseen diabetes deben mantener el nivel de glucosa en la sangre lo más cerca posible a niveles normales, o niveles no-diabéticos. Esto podría prevenir o posponer las complicaciones relacionadas a la vista, pies, riñones, dientes, sistema cardiovascular, o sistema nervioso. Existen varios tratamientos que pueden ayudar a lograr esta meta, entre ellas están dietas, insulina, bombas de insulina o trasplantes. (14)

1.1.8. COMPLICACIONES DE LA DIABETES DESCOMPENSADA

Cualquier tipo de diabetes no tratada al comienzo de la enfermedad y tiempo suficiente de evolución, aparecen complicaciones, que comprometen la vida en corto plazo, sobre todo derivadas de lesiones de arterias y venas, de mediano y pequeño calibre, que originan trastornos principalmente en el corazón, en los riñones, los ojos y las piernas.

También se lesionan los nervios que coordinan los movimientos y la sensibilidad de los miembros y el funcionamiento de órganos como el corazón, el estómago, el

intestino, la vejiga y el aparato genital masculino, lo que trae aparejado enfermedades del aparato digestivo, urinario y reproductor.

Además el diabético tiene alterado su sistema inmunitario de defensa, por lo cual es más proclive a sufrir infecciones, sobre todo del aparato urinario y tuberculosis pulmonar. (14)

1.1.9. MALES PUEDEN EVITARSE CON UN TRATAMIENTO PRECOZ Y ADECUADO:

Pie Diabético: Es común diabéticos sufran problemas de circulación e infecciones en los pies y en las piernas. Las úlceras en la piel y gangrena, pueden evitarse mediante un especial cuidado de los miembros, examinándolos diariamente, y controlando cualquier irregularidad, como encontrar la piel roja, reseca, con cualquier tipo de callo o ampolla, etc.

Alteraciones Oculares: Principales alteraciones oculares ocurren en la retina, denominada retinopatía diabética, este es un desorden de los vasos sanguíneos en la retina del ojo, provocando la ruptura de éstos. Se produce con más frecuencia en pacientes que poseen diabetes hace mucho tiempo y no la controlan debidamente. Puede presentarse en enfermos insulino dependientes o insulino independientes.

La repetida hemorragia puede resultar en una ceguera parcial o total. El tratamiento a esta afección es con rayos láser, lo que se llama fotocoagulación.

La **amaurosis diabética** es también una ceguera relacionada con la diabetes.

Las **cataratas** son también comunes en las diabetes de tipo I y II. Se presenta con mayor frecuencia en los diabéticos que en los no diabéticos, y puede producir una disminución total o parcial de la visión. Aparece cuando la enfermedad está mal controlada, ya que cuanto mayor sea la hiperglucemia se instala más rápidamente.

Investigaciones llevadas a cabo en Inglaterra y Estados Unidos han demostrado que la aspirina puede reducir el riesgo de ceguera en la diabetes. *La Asociación*

Americana de Diabetes (ADA) aconseja a los diabéticos tomar de 81mg a 325 mg de aspirina por día para minimizar el riesgo de ceguera y paros cardíacos.

Impotencia Sexual Masculina: Complicación frecuente en los diabéticos mayores de 35 años. Su intensidad es variable. La diabetes mellitus predispone a los hombres a manifestar disfunción eréctil, y aproximadamente la mitad de ellos padece impotencia. Existe una escala variable que va desde la astenia sexual hasta la impotencia completa. A menudo coexiste con la nefropatía que complica a los diabéticos juveniles en la cuarta década de su vida. La impotencia puede deberse a una menor secreción hormonal de gonadotropinas, en función de una menor cantidad de fructuosa en el líquido seminal.

Vasculopatías: Principal causa de mortalidad en los diabéticos. Hay menor frecuencia de lesiones vasculares en los grupos de diabéticos controlados, con normoglucemia. Existen dos grandes tipos de vasculopatías diabéticas: la arteriosclerosis y arterioloesclerosis diabéticas, que no se diferencian de las no diabéticas, y la microangiopatía diabética, que parece afectar específicamente a los diabéticos. En la arteriosclerosis y arterioloesclerosis diabética están afectadas la mayoría de las arterias medianas del miocardio, cerebro, extremidades inferiores y las arteriolas del glomérulo renal y de la retina. Se presentan determinadas encefalopatías, coronariopatías o arteriopatías de las extremidades, que constituyen el principal factor de morbilidad y mortalidad en el anciano diabético. La microangiopatía es una lesión que afecta los capilares, las arteriolas y las vénulas y tiene una amplia distribución en el organismo. Se encuentra en los pequeños vasos de la retina, riñón, músculo, piel, placenta, intestino. Se encuentra en enfermos con diabetes iniciada en la infancia y en la adolescencia, pero también puede aparecer en diabetes más tardías.

Afecciones Renales: Las alteraciones renales se producen tanto en el árbol urinario, como en los glomérulos o en los túbulos. La nefropatía rara vez aparece antes de la edad de 25 años, y es independiente del tipo de diabetes, pero la posibilidad de padecerla aumenta con la antigüedad de la enfermedad. En una nefropatía se requiere menos insulina, a menos que se produzcan infecciones urinarias o extraurinarias, lo que aumentará la dosis. En general están asociadas

a otras microangiopatías, en especial la retinopatía. La infección urinaria es cuatro veces más frecuente en el diabético que en el no diabético de igual edad. Cuando se obstruye el árbol urinario se produce papilitis necrótica, pero no es específica de la diabetes. En la mayoría de los casos es una lesión de aguda de evolución rápida y mortal. Mediante un régimen adecuado de alimentación es posible adecuar el organismo a la insuficiencia renal. Uno de los detalles es que la cantidad de glúcidos debe ser mayor que lo usual en diabéticos.

Cardiopatías: La muerte por cardiopatías es prácticamente dos veces más frecuente en diabéticos que en personas sanas. El infarto de miocardio produce hiperglucemia y aumenta el requerimiento insulínico, o hace que los enfermos tratados con hipoglucemiantes orales requieran insulina. Si está bien tratado, rara vez llega a la acidosis.

Síndrome Neurológico Diabético: Cualquier alteración del sistema nervioso central o periférico, provocado por la diabetes. La neuropatía diabética puede aparecer con el inicio de la insulino terapia, pero dura poco tiempo. También es posible que parezca luego de un coma diabético. La neuropatía produce disminución de la sensibilidad, algias localizadas, compresión de las masas musculares, astenia y disminución de la fuerza muscular. La triopatía es un síndrome integrado por retinopatía, nefropatía y neuropatía que aparece en diabéticos graves, en general insulino dependientes, de entre 20 y 50 años.

1.1.10. Pruebas de sobrecarga:

Curva de glucemia: Esta prueba se realiza para comprobar definitivamente el diagnóstico de la diabetes y es obligatoria cuando la glucemia basal es dudosa, consiste en la medición de la glucemia en ayuno y a intervalos regulares tras una sobrecarga de glucosa.

Concretamente hay que considerar los siguientes aspectos:

- Valores entre 110 y 140 mg/dL son dudosos y deben ser confirmados.

- Valores Durante los tres días previos a la prueba el paciente debe tener una dieta sin restricción en hidratos de carbono (de al menos 150g de hidratos de carbono/día).
- Se realiza por la mañana, después de 10-16h de ayuno.
- Se obtiene una muestra de sangre en la que se determinará la glucemia basal.
- Se administra (vía oral) al paciente 75 g de glucosa disueltos en saborizante. (en niños la dosis se ajusta en función de su peso 1.75 g glucosa/Kg)
- Se extrae sangre cada 30 minutos durante 2 h (puede variar en función del protocolo) para evaluar la modificación de la glucemia a lo largo del tiempo.
- Cualquier náusea o vómito debe ser anotado.

En un paciente sano: en ningún momento se superan los 200 mg/dL

En un paciente diabético: la glucemia a las 2 horas es superior a 200 mg/dL y al menos otro valor intermedio es también superior a 200 mg/dL.

1.2. CANELA

(Cinnamomun zeynalicum)

1.2.1. Usos tradicionales (Historia de la canela)

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, fueron 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 Lanca) y controlaron su explotación hasta mitad del siglo XVII cuando el comercio fue dominado por los holandeses. A finales del siglo XVIII los ingleses se 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 otros especias por parte de alguna potencia occidental y el final de lo que se conoció como el Comercio de las Especias. (20)

1.2.2. NOMBRE CIENTÍFICO: (*Cinnamomum verum* = *Cinnamomum zeylanicum*). El nombre *Cinnamomum* procede del griego "Kinnamomon"

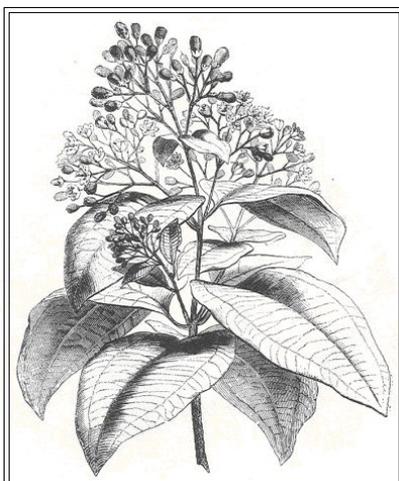


FIGURA N° 2: PLANTA DE CANELA

Fuente: www.botanical-online.com

1.2.3. NOMBRES VULGARES:

- Castellano: Canela, canela de Ceilán.
- Catalán: Canyella
- Portugués: Canela
- Francés: Cannelle
- Alemán, : Ceylomzint
- Italiano: Cannella
- Inglés: Cinnamon

1.2.4. FAMILIA. Lauráceas

1.2.5. HÁBITAT Y CARACTERÍSTICAS:

El canelo es un árbol perenne de la familia de las lauráceas de hasta 15 m de altura, aunque las formas cultivadas no suelen superar los 10 m. Ramas muy aromáticas con doble corteza. Hojas ovadas de hasta 18 cm de longitud, con tres nervios bien marcados, coriáceas, acuminadas con el borde liso y muy fragante. Haz rojizo cuando son jóvenes, pasando a verde brillante y con envés verde pálido en la madurez. Flores de olor desagradable en panículas, de color blanco o rojo. Frutos negros o pardo azulados, en baya, de 1 cm de diámetro, muy picante. Árbol procedente del sur de la India y de Sri Lanca, aparece cultivado en muchos lugares cálidos del mundo. (20)

1.2.6. ¿COMO SE OBTIENE LA CANELA?

La canela puede proceder de diferentes especies, aunque la más reconocida es la que se obtiene de este árbol que procede de Sri Lanka. Esta planta crece espontáneamente en Ceilán y otros lugares de las Molucas. Hoy en día el cultivo de la canela se encuentra en muchos países cálidos.

La canela tal como la conocemos procede de la corteza inferior del canelo o canelero.

1.2.7. 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, gamma-terpineol, 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 volátiles: cinamaldehído, cinamil-alcohol, o-metoxicinamaldehído, ácido cinámico.
- Proantocianidinas oligoméricas.

1.2.8. ACTIVIDAD FARMACOLOGICA:

Antibacteriano, fungistático, promotor de la motilidad, presenta reacción estrogénica suave sobre el sistema genital (en animales de experimentación).

En condiciones experimentales, unida a nisina, disminuye el crecimiento de *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocitogenes* y *Echerichia coli* O157:H7. Inhibe el crecimiento de hongos micotóxicos como *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. ochraceus* y *Fusarium moniliforme*. Estudios relacionados muestran resultados positivos de canela sobre *Helicobacter Pilory*. Ha mostrado disminución de la glucosa, triglicéridos, LDL y colesterol total en pacientes con diabetes tipo 2. Algunos estudios muestran actividad antioxidante de *Cinnamomun zeylanicum*.(17)

1.2.9. PROPIEDADES MEDICINALES 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.

1.2.10. 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 elevadas es responsable de la aparición de dificultades respiratorias o ataques convulsivos.

En dosis terapéuticas (2- 4 g diarios) puede producir problemas estomacales, como diarrea, gastritis, o reacciones alérgicas en algunas personas. El aceite esencial se obtiene al destilar las hojas o la corteza interior de esta planta. El aceite de hoja de canelo solo debe administrarse bajo supervisión médica. Su uso puede ser responsable de la aparición de problemas digestivos o renales. En uso externo debe ser diluido y debe ser utilizado con precaución para evitar irritaciones. El aceite esencial de corteza de canelo no debe utilizarse en uso externo o interno, dado que es un veneno muy potente. **(22)**

1.2.11. EFECTO DE LA CANELA SOBRE LA DIABETES TIPO 2

Durante una investigación con alimentos del científico Richard Anderson del "Human Nutrition Research Center" de Maryland (USA), se investigaba entre otros alimentos una tarta de manzana con canela. Se esperaba un aumento del nivel de azúcar en la sangre, pero para sorpresa de los científicos pasó lo contrario. Estudios posteriores revelaban que un poli fenol MHCP (Methylhydroxy-Chalzone-Polymer), que se encuentra de modo natural en la canela, fue la causa de la reducción de los niveles de azúcar en la sangre. El MHCP activa los receptores de la insulina y actúa en las células de forma sinérgica con la insulina. Además se detectaba una reducción de los valores del colesterol. (12)

Los efectos a largo plazo del aceite de *Cinnamomum zeylanicum* Blume sobre algunos parámetros fisiológicos fueron investigados en ratas machos Wistar no diabéticas y diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ). Las ratas diabéticas inducidas por STZ mostraron incrementos significativos de las concentraciones de glucosa en sangre, triglicéridos, colesterol, lipoproteínas de baja densidad LDL-colesterol, urea, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST); mientras que las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad HDL-colesterol, proteína total y ácido úrico decrecieron significativamente comparadas con ratas normales. La administración de aceite de canela a ratas diabéticas resultó en un decrecimiento significativo de glucosa en sangre, triglicéridos, colesterol, LDL-colesterol y ALT, mientras que la concentración de HDL-colesterol se incrementó marcadamente después de siete semanas comparada con la obtenida para las ratas diabéticas no tratadas. En relación con el control, la administración de aceite de canela decreció significativamente las concentraciones de triglicéridos, urea y AST e incrementó significativamente las concentraciones de ALT y ácido úrico en ratas no diabéticas después de siete semanas. Los resultados de este estudio indican que la dieta con aceite de *C. zeylanicum* mejora los parámetros fisiológicos examinados de ratas diabéticas inducidas por STZ, especialmente cuando este es usado por un largo período. (20)

1.3. BIOMODELOS INDUCIDOS

1.3.1. ADMINISTRACION DE SUSTANCIAS QUIMICAS



FOTOGRAFIA N° 1: ALLOXANO

FUENTE: Rosero, M, 2009.

La administración de estreptozotocina (STZ) o alloxán, en altas dosis, induce severa insulino deficiencia y hasta cetosis, mientras que las bajas dosis causan una parcial reducción de la masa de células β , lo cual puede aprovecharse para producir un estado diabético sin tendencia a la cetosis. La STZ es preferida por su mayor acción citotóxica, pero la sensibilidad varía según la especie animal, la línea, el sexo, la edad y el estado nutricional. **(2)**. En los recién nacidos, ambas sustancias pueden ser inyectadas alternativamente. Cuando se administran durante la primera semana de vida, provocan la enfermedad tardíamente. Si la STZ es inoculada por vía intravenosa (100 mg/kg) el primer día del nacimiento, las células β se destruyen aunque aproximadamente la mitad se regenera gradualmente. En relación con los métodos quirúrgicos, la pancreatectomía parcial puede provocar un estado de diabetes hipoinsulinémica. Se debe extirpar aproximadamente el 90 % de la glándula para lograr un incremento estable y moderado de la glucemia.**(3)**

1.3.2. LESIONES EN EL HIPOTALAMO VENTROMEDIAL

La administración de electrolitos en la zona ventro medial hipotalámica causa lesiones que provocan hiperfagia, hiperinsulinemia y obesidad. Tras un período inicial de sensibilidad al aumento de la insulina, se desarrolla el estado de resistencia, especialmente al nivel muscular. (4) Cuando se administran en el núcleo paraventral inducen hiperfagia, obesidad y, algunas veces, intolerancia moderada a la glucosa.

1.3.3. ALTERACIONES DIETETICAS

El consumo de alimentos enriquecidos con grasas saturadas o azúcares simples, como la sacarosa, puede acrecentar la concentración de insulina y aumentar su deposición en el tejido adiposo lo que reduce la sensibilidad a la insulina y la intolerancia a la glucosa en los tejidos. La aparición de la diabetes evidente requiere de una susceptibilidad genética, presente en los roedores desérticos ADAPTADOS y en las ratas diabéticas Cohen. En los neonatos tratados con STZ o en los que se han producido lesiones en el hipotálamo, al ser alimentados con dietas de alto contenido en grasas se realzan los rasgos diabéticos. (5)

1.3.4. INDUCCION HORMONAL

Excesivas dosis de hormonas contrarreguladoras (glucagón, GH, glucocorticoides), pueden producir estados de hiperglucemia. La administración de glucocorticoides, especialmente la dexametasona, en distintos períodos de la vida, puede afectar selectivamente la acción de la resistencia a la insulina en diferentes tejidos. (6) Sin embargo, la infusión de insulina durante algunos días junto con la glucosa, previene la hiperglucemia. Otras hormonas que pueden causar estos efectos son las catecolaminas, la somatostina y las tiroideas. (7)

1.4. AMARYL



FOTOGRAFIA N° 2: AMARYL 2.0mg.**FUENTE: Rosero, M. 2009**

1.4.1. DESCRIPCIÓN: Caja por 15 comprimidos de 2 mg (Registro Invima M-006658), Caja por 15 Comprimidos de 4 mg (Registro Invima M-006659)

- Nombre Comercial: AMARYL
- Nombre Genérico: Glimepirida
- Vía de Administración: ORAL
- Laboratorio: Avantis Pharma
- Presentación: Comprimidos

1.4.2. MECANISMO DE ACCIÓN: Disminuye la concentración de glucosa en sangre, al estimular la liberación de insulina desde las células beta pancreáticas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este efecto se debe principalmente a que aumenta la respuesta de las células beta pancreáticas ante el estímulo fisiológico de la glucosa. Aun cuando se logra una reducción equivalente de la glucemia, la administración de dosis bajas de glimepirida en animales y voluntarios sanos causa la liberación de cantidades más pequeñas de insulina en comparación con la glibenclamida. Así señala la existencia de efectos extrapancreáticos de la glimepirida (sensibles a la insulina y reproducibles por la insulina). La glimepirida ejerce menos efectos sobre el sistema cardiovascular en comparación con otras sulfonilureas. Reduce la agregación plaquetaria (datos en animales e *in vitro*)

y promueve una marcada disminución de la formación de placas ateroscleróticas (datos en animales). (19)

CAPITULO II

2.- PARTE EXPERIMENTAL

2.1.- LUGAR DE LA INVESTIGACION.

La presente investigación fue llevada a cabo en el Bioterio, Laboratorio de Farmacología, Laboratorio Clínico de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.

PARROQUIA: Lizarzaburu



CANTON: Riobamba

PROVINCIA: Chimborazo

2.2.- MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS.

2.2.1.- MATERIAL BIOLÓGICO.

- **Población:** Ratas albinas (*Rattus norvegicus*) provenientes del bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia.



FOTOGRAFIA N° 3:

RATAS DE EXPERIMENTACIÓN

FUENTE: Rosero, M; 2009

- **Clasificación:**

Reino: Animalia

Filo: Chordata

Clase: Mammalia

Orden: Rodentia

Suborden: Myomorpha

Familia: Muridae

Género: Rattus

Especie: novergicus

- **Descripción**

Nomenclatura: Crl: (WI)BR

Peso Promedio: 289g

Edad: 3.5-4 meses.

Sexo: Hembras.

Lugar de Nacimiento: Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.

- **Condiciones**

Humedad Relativa: 55%±10

Temperatura: 22°C±2

Periodo: 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad.

- **Valores Referenciales de Glucemia**

Suero, plasma ratas (ayunas) 60-90mg/dL (Según Charles River, 1984)

- **Muestra:** 9 (experimentos netos), 3 (grupo patrón), 3 (grupo control positivo), 3 (grupo control negativo).

- **Tratamientos:**

- 1:** lote patrón (de experimentación sin inducir patología y tratamiento.)
- 2:** lote control positivo (hiperglicemia inducida y no reciben ningún tratamiento.)
- 3:** lote control negativo (con hiperglicemia y se les administra el fármaco hipoglicemiante Glibeipirida 2 mg.)
- 4:** lote problema G1 (hiperglicemia inducida y se les administra dosis mínima de extracto acuoso de canela 2g.)
- 5:** lote problema G2 (hiperglicemia inducida y se les administra dosis normal de extracto acuoso de canela 4g.)
- 6:** lote problema G3 (hiperglicemia inducida y se les administra dosis alta de extracto acuoso de canela 6g.)

Tres repeticiones A, B y C.

TABLA N° 1: TRATAMIENTOS Y PARAMETROS CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO.

REPETICIONES	Número de ratas					
	Patrón	Control (+)	Control (-)	Lote Problema		
				G1 0,2mL	G2 0,4mL	G3 0,6mL
A	A1	A2	A3	A4	A5	A6
B	B1	B2	B3	B4	B5	B6
C	C1	C2	C3	C4	C5	C6

Fuente: Martha P. Rosero H.

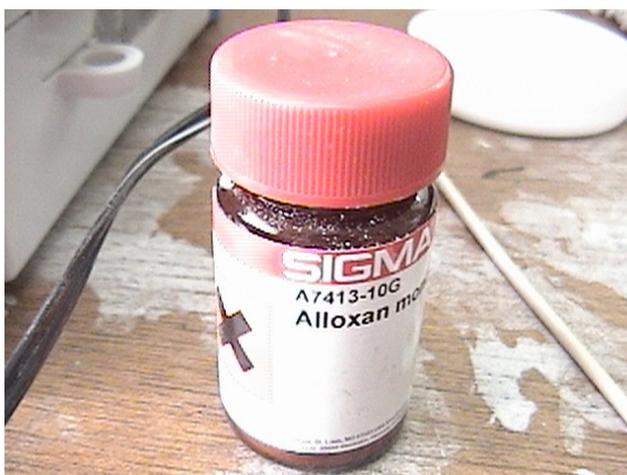
2.2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El diseño experimental que se utilizó fue el diseño completamente al azar (DCA), Las diferencias estadísticas entre los grupos experimentales y controles fueron determinados mediante el t-student, para muestras dependientes pues este me permitió evaluar si los grupos difieren entre sí de manera significativa respecto a sus medias. Y la Prueba de Tukey al 5% permitió establecer valores significativos y poder validar el proceso realizado.

2.3. MANEJO ESPECIFICO DEL EXPERIMENTO

2.3.1. OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA

- Extracto acuoso de canela (*Cinnamomum zeylanicum*), preparación que se realizo diariamente tres dosis distintas en las instalaciones del Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia.
- Alloxano: (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) Se dosifica 150mg/Kg



FOTOGRAFIA N° 4: ALLOXANO

FUENTE: Rosero M; 2009

2.3.2. ACTIVIDAD HIPOGLICEMIANTE

2.3.2.1. Unidades de Observación

Ratas (*Rattus norvegicus*) inducidas hiperglucemia mediante pancreatectomización química, con aplicación posterior a base de extracto acuoso de canela.

2.3.2.2. Grupos de Estudio

- GRUPO CONTROL NEGATIVO (con hiperglucemia y se les administra el fármaco hipoglicemiante Glimpirida 2 mg.)
- GRUPO I (hiperglucemia inducida y se les administra dosis 0,2mL de extracto acuoso de canela (0,6g/Kg).)
- GRUPO II (hiperglucemia inducida y se les administra dosis 0,4mL de extracto acuoso de canela (1,2g/Kg).)
- GRUPO III (hiperglucemia inducida y se les administra dosis 0,6mL de extracto acuoso de canela (1,7g/Kg).)

Nota: Todos los grupos de estudio recibieron comida y agua ad libitum (libre acceso al agua o alimento, depende de su voluntad.)

2.3.2.3. Criterios de Inclusión

- Ratas (*Rattus norvegicus*) sanas
- Sexo femenino

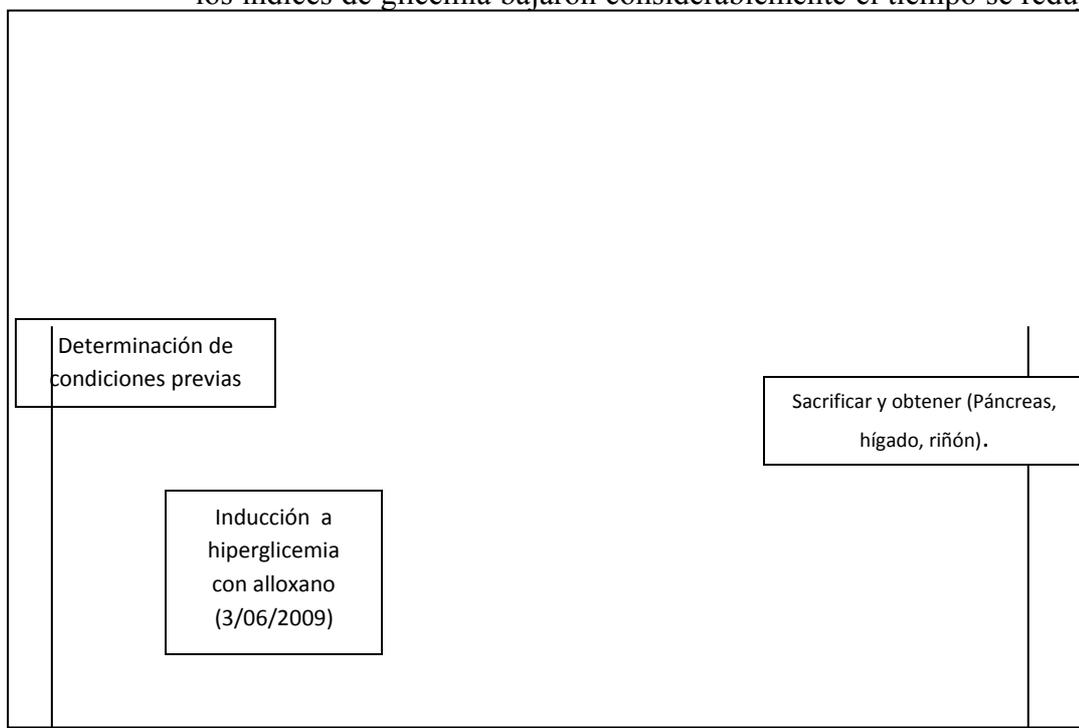
- En intervalo de 3-5 meses
- Pesos corporales entre 235 a 455 g

2.3.2.4. Criterios de no Inclusión

- Ratas sin resultado favorable a la inducción de la patología (hiperglucemia).

2.3.2.5. Proceso Experimental

En este estudio se trabajó con 18 ratas a las cuales se les indujo hiperglicemia experimental con 150mg/ Kg de peso de alloxano, dividiéndolas posteriormente en forma aleatoria en 3 grupos de 6 ratas cada uno, en la figura N° 3 se indica el proceso que se siguió para el estudio, desde determinación de condiciones previas al proceso experimental como peso corporal, glucemia y alimento indicado por día (-5), pasando un proceso de ambientación, aplicación de alloxano (día 0), confirmación de la inducción (día 1), hasta la aplicación diaria de las diferentes dosis de tratamiento de extracto acuoso de canela por un período de 23 días, por motivo de que en el transcurso del proceso los índices de glicemia bajaron considerablemente el tiempo se redujo



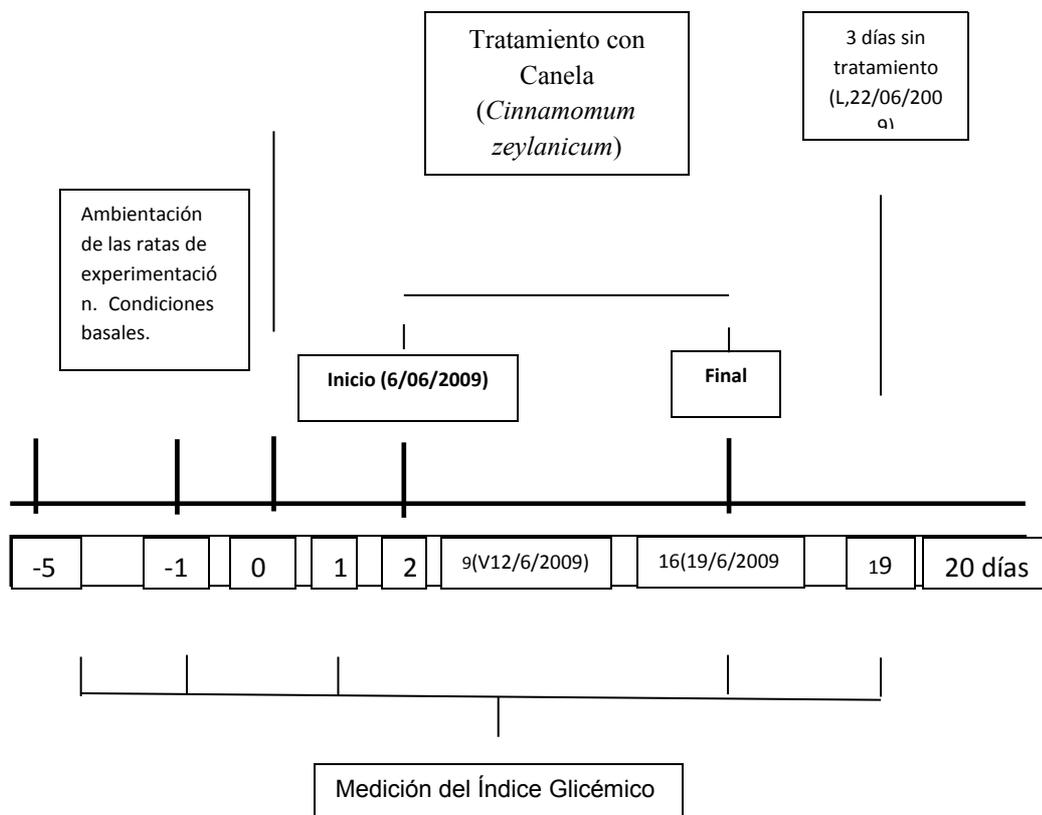


FIGURA N° 3: Esquematización lineal del proceso experimental.

FUENTE: Cuadrado. L; 2009.

2.4. TECNICAS

2.4.1. TECNICA POR COCCIÓN:

Se obtuvo el extracto acuoso de canela diariamente por cocción en tres diferentes dosis; 0,2mL, 0,4 mL, 0,6mL. Esterilizamos los utensilios pesamos 28,9g de canela molida en 20mL de agua destilada sometemos a cocción por 8 minutos hasta dejar 10mL de agua procedemos a filtrar y

colocamos el filtrado en un frasco ámbar para proceder con su administración.

2.4.2. DETERMINACIÓN DE LAS CONDICIONES BASALES

2.4.2.1. Materiales

- Material biológico (Ratas (*Rattus norvegicus*) procedentes del Bioterio de la Escuela de Bioquímica y farmacia).
- Balanza
- Tubos de ensayo
- Capilares
- Algodón
- Suero fisiológico.
- Éter.
- Cámara de anestesia.
- Espectrofotómetro.
- Microcentrífuga.
- Marcadores indelebles.
- Reverbero.
- Test de glucosa (HUMAN)

2.4.2.2. Procedimiento:

Previo a la realización del experimento se observó las condiciones previas sometiéndoles a las ratas seleccionadas aleatoriamente a un tiempo de ambientación por 15 días aproximadamente para que se acostumbren a estar en las jaulas individuales, a la alimentación y condiciones del medio en el que se encuentra. Sometiéndoles al posible control de temperatura y libre acceso de agua y alimentos. Diariamente a las ratas se les proporciona de comida 5 pelets por cada una, cuyo análisis del alimento proporcionado por el proveedor cumple con los siguientes parámetros: proteína cruda mínimo 22%, grasa cruda mínima 6.5%, fibra cruda mínimo 5%, para garantizar una diete garantizada y nutritiva.

Los parámetros que se debe considerar como condiciones basales son:

- Un estado de salud óptima (ausencia de heridas, malformaciones, etc.)
- Peso corporal entre 235-455g (los pesos deben presentar una variación de \pm 20 gramos entre ellos).
- Glicemia entre 60-90mg/dL (según Charles River, 1984.)



FOTOGRAFIA N° 5: PESAJE DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN. RATAS WISTAR.

FUENTE: Rosero M; 2009

2.4.3. OBTENCION DE SANGRE DEL SENO ORBITAL

2.4.3.1. Materiales

- Tubos de ensayo
- Material biológico (ratas albinas)
- Capilares
- Algodón
- Éter
- Cámara de anestesia

2.4.3.2. Procedimiento

Anestesiarse al animal con la ayuda de una cámara saturada de éter.

Introducir cuidadosamente un tubo capilar en la esquina posterior del ojo, mover hacia adentro y afuera del seno para mantener el flujo de sangre.

Recoger la sangre necesaria en un tubo de ensayo,

Limpiar el ojo con suero fisiológico.

Esperar que el animal se recupere totalmente para regresarlo a su jaula.



FOTOGRAFIA N° 6: MATERIALES Y PUNCIÓN DEL SENO ORBITAL.

FUENTE: Rosero, M; 2009

2.4.4. DETERMINACIÓN DE GLUCOSA

2.4.4.1. Materiales

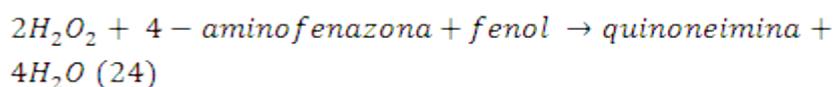
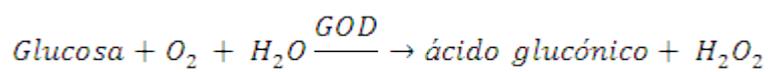
- Tubos de ensayo
- Algodón

- Suero fisiológico
- Test de glucosa HUMAN
- Microcentrífuga
- Pipetas de 10 y 1000 μ L
- Espectrofotómetro
- Agua destilada
- Puntas amarillas y azules.

2.4.4.2. Método

Método GOD-PAD: La glucosa se determina después de la oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la catálisis de peroxidasa con fenol y 4-aminofenazona formando un complejo rojo-violeta usando la quinoneimina como indicador. (16)

2.4.4.3. Principio de la reacción



2.4.4.4. Contenidos

RGT = 4X 1000 o 100mL Reactivo enzimático

TABLA N° 2. COMPOSICIÓN DEL REACTIVO ENZIMÁTICO DE LA GLUCOSA.

REACTIVO	VOLUMEN
Buffer fosfato pH 7.5	0.1 mol/L
4-aminofenazona	0.25mmol/L
Fenol	0.75mmol/L
Glucosa oxidasa	>15KU/L
Peroxidasa	>1.5KU/L
Mutarotasa	>2.0KU/L
Estabilizantes	

STD 3mL de estándar

Glucosa 100 mg/dL o 5.55 mmol/L

2.4.4.5. Preparación de los reactivos

RGT y STD están listos para uso. (16)

2.4.4.6. Estabilidad de los reactivos

Los reactivos son estables hasta la fecha de vencimiento, aún después de abrir, cuando se almacena de 2 – 8 °C. Después de abiertos evitar la contaminación. RGT es estable por 2 semanas de 15 – 25 °C. (16)

2.4.4.7. Muestra

Plasma, suero. La glucosa es estable por 24 horas de 2 a 8 °C, si el suero o plasma es separado dentro de 30 minutos después de la toma de muestra de sangre (16).

2.4.4.8. Ensayo

Longitud de onda: 500nm, Hg 546nm

Paso de luz: 1cm

Temperatura: 20-25°C o 37°C

Medición: Frente a un blanco de reactivo, se requiere un blanco de reactivo por serie. (16)

TABLA N° 3 ESQUEMA DE PIPETEO SEMIMICRO

Pipetear en las cubetas	STD o Muestra	Blanco de reactivo
STD o muestra	10µL	-----
RGT	1000 µL	1000 µL

Mezclar, incubar por 10 minutos de 20-25°C o 5 minutos a 37°C. Medir la absorbancia del STD y las muestras frente a un blanco de reactivo antes de 60 minutos. (16) (Ver anexo 3)

2.4.4.9. Valores Normales

Suero o plasma ratas (ayunas): 60-90 mg/dL (según Charles River, 1984)

2.4.5. INDUCCION DE LA ENFERMEDAD

2.4.5.1. Materiales

- Material Biológico (Ratas albinas)
- Alloxano
- Jeringuillas de 3 mL
- Alcohol antiséptico
- HCl 1N
- Citrato sódico 0.05M

2.4.5.2. Procedimiento

Para la consecución de la diabetes experimental por alloxano se administra a los animales el agente diabetógeno en dosis de 150 mg/Kg por vía i.p, disuelto en tampón citrato sódico 0.05M ajustado a un pH 4.5 con HCl 1N. (6)

Tras su administración aparece una fase hipoglicémica, consecuencia de la liberación de insulina, secundaria a la destrucción inicial de las células beta, después de pocas horas aparecen los signos clínicos de la diabetes, glucosuria, poliuria, polidipsia. Cuando se alcanzan niveles

de glucosa en sangre superiores a 250 mg/dL se considera hiperglucemia. (6)

2.4.6. TRATAMIENTO A BASE DE EXTRACTO ACUOSO DE CANELA

Se realizó un tratamiento continuo durante 15 días con el extracto acuoso de canela en tres dosis diferentes 0,2mL, 0,4mL y 0,6mL, se evaluó el nivel de glucosa, según el esquema lineal del proceso de experimentación (figura N° 3)

2.4.6.1. Materiales

- Material biológico (Ratas Albinas)
- Extracto acuoso de canela en sus tres dosis.
- Cánulas orogástricas.
- Glimpirida 2 mg
- Balones aforados de 25, 50 y 100 mL
- Balanza
- Probeta

2.4.6.2. Procedimiento

Administrar diariamente por vía oral en función del peso del animal, el extracto y glimepirida 2 mg con la utilización de cánulas orogástricas para lo cual los animales deben ser sometidos a un ayuno previo durante 12 horas.

Al grupo A3, B3, C3 que es el control negativo se le administró glimepirida en una dosis de 0.014 mg / Kg peso.

Al grupo PROBLEMA I se les administró dosis de extracto acuoso de canela de 0.2 mL / Kg peso.

Al grupo PROBLEMA II se les administró dosis de extracto acuoso de canela de 0.4mL / Kg peso.

Al grupo PROBLEMA III se les administró dosis de extracto acuoso de canela de 0.6mL / Kg peso.

Posterior a la administración del tratamiento al animal se le suministró, comida 5 g y agua 250 mL diarios, cuyo nivel de agua consumida fue medido diariamente.

2.4.7. ANALISIS HISTOPATOLÓGICO

Para verificar los efectos toxicológicos que puede presentar el producto de estudio se realizó el Análisis histopatológico de los sujetos de cada uno de los grupos, cuyo trabajo fue realizado gracias a la colaboración del Dr. Oswaldo Duque. (Anexo 4)

2.4.7.1. Materiales

- Material Biológico (Rata Albinas)
- Equipo de disección

- Alcohol antiséptico.

2.4.7.2. Procedimiento

Sacrificar a los animales de estudio por dislocación cervical. Efectuar la disección con material estéril.



FOTOGRAFIA N° 7: DISLOCACIÓN CERVICAL.

FUENTE: Rosero, M; 2009



FOTOGRAFIA N° 8: MATERIAL DE DISECCIÓN.

FUENTE: Rosero, M; 2009

Extraer cuidadosamente el hígado, riñón y páncreas sin romperlos y observar su morfología macroscópica.

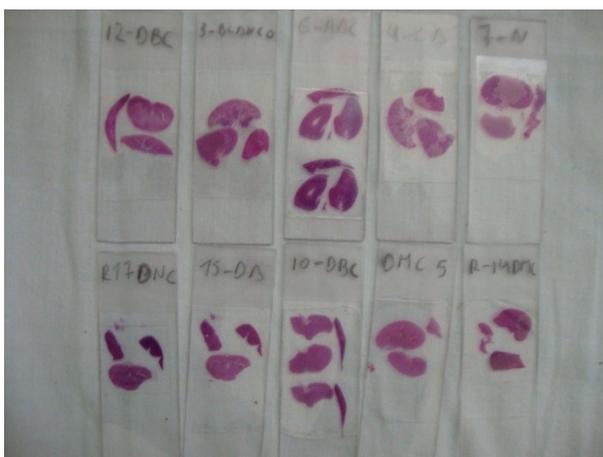


FOTOGRAFIA N°9: EXTRACCIÓN DEL RIÑÓN E HIGADO.

FUENTE: Rosero, M; 2009

Colocar los órganos en un vial estéril con formol buferado bien rotulado. Colocar los animales y todos los materiales en una bolsa de bioseguridad, cerrar y desechar adecuadamente.

Realizar cortes histológicos de cada órgano, tomar las mediciones de los diferentes órganos en estudio y observar al microscopio. Comparar los resultados obtenidos entre los diferentes grupos en estudio.



FOTOGRAFIA N°9: PLACAS DE CORTES HISTOLÓGICOS DEL RIÑÓN E HIGADO.

FUENTE: Rosero, M; 2009

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el cumplimiento de este trabajo investigativo, se partió del extracto acuoso de canela (*Cinnamomum zeylanicum*) que fue obtenido diariamente en las instalaciones del Bioterio de la Facultad de Ciencias. La materia prima es un ingrediente común en los hogares, por tal razón fue adquirida en el mercado de la ciudad, por ser la elegida por el consumidor, todo el proceso se realizó en lo posible bajo un ambiente estéril, libre de contaminación.

El estudio se efectuó en ratas de experimentación para lo cual se las distribuyó al azar en tres grupos, cada uno de los cuales estaba conformado por seis animales, en

cada animal en estudio se determinó el peso y la medición de la glucosa para comparar los valores de estos parámetros en cada grupo siguiendo el esquema lineal del proceso. (Ver figura N°3)

Se distribuyeron en seis grupos como se explica en el diseño experimental:

- Grupo patrón, animales en condiciones normales que solo recibieron vehículo;
- Grupo control positivo, animales sin tratamiento pero con diabetes inducida;
- Grupo control negativo, inducción de patología y tratadas con AMARYL 1mg/Kg peso;
- Grupo I: dosis 0,2mL de canela, animales diabéticos tratados con 0,6g/Kg;
- Grupo II: dosis 0,4mL de canela, animales diabéticos tratados con 1,2g/Kg;
- Grupo III: dosis 0,6mL de canela, animales diabéticos tratados con 1,7g/Kg.

El tratamiento inicia el día 2 y culmina el día 16 del proceso. Se realizan 4 exámenes de nivel de glucosa en sangre (Kannur et al., 2006):

- Día -1, que corresponde al dato de glucosa inicial (mg/dL);
- Día 1, Glucosa Patológica por administración de alloxano (mg/dL);
- Día 16, Glucosa durante el tratamiento (mg/dL);
- Día 19, Glucosa al final del tratamiento (mg/dL); (ver figura N° 3)

La toma de datos de peso corporal fue:

- día -1, peso inicial (g), y
- día 19, peso final (g).

Para comparar los resultados el grupo patrón con los grupos tratados, los datos fueron analizados mediante el T-Student y T-Tukey al 5%, considerándose estos significativos.

3.1. PESO CORPORAL DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN GRAMOS AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO REALIZADO EN EL BIOTERIO, ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA, FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH, RIOBAMBA. MAYO- JUNIO DE 2009

TABLA N° 4. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL PESO CORPORAL (gramos) GRUPO PATRÓN

GRUPO PATRÓN			
RATA	PESO BASAL (g)*	PESO FINAL (g)**	DIFERENCIA DE PESO (g)
A1	370,5	398,0	27,5
B1	348,5	350,0	1,5
C1	455,44	450,8	-4,64
PROMEDIO	391,5	399,6	8,1

*Peso Basal tomado en el día -1 del proceso; ** Peso final tomado el día 19 del proceso

La tabla N°4 que corresponde al grupo patrón, muestra el promedio del peso corporal (g) tanto en condiciones basales es decir al inicio de la investigación en el día 1 del proceso y después de 18 días al finalizar el tratamiento las medias no varían considerablemente, al igual que el promedio de la diferencia de pesos, ya que a ninguno se le indujo enfermedad solo recibieron vehículo, simplemente se les dio la alimentación normal, siendo esta rica en proteínas, según lo demuestra el análisis realizado por el proveedor del alimento para ratas del Bioterio de la Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia.

TABLA N° 5. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL PESO CORPORAL GRUPO CONTROL POSITIVO

GRUPO CONTROL POSITIVO			
RATA	PESO BASAL (g)*	PESO FINAL (g)**	DIFERENCIA DE PESO (g)
A2	278,4	259,8	-18,6
B2	247,0	228,2	-18,8
C2	241,7	+	+
PROMEDIO	255,7	244,0	-18,7

Peso Basal tomado en el día -1 del proceso; ** Peso final tomado el día 19 del proceso

+ la rata C2 muere el día 16 del proceso experimental

La tabla N° 5 demuestra que en el grupo control positivo a medida que transcurría los 18 días los animales en experimentación bajaron de peso, la razón es porque solo se les indujo la patología, estos resultados se les considera como un indicativo de que la glucosa ya no puede ser absorbida de la sangre debido a la falta de funcionamiento de los receptores de insulina por lo que las células agotan su producción de energía a partir de carbohidratos e inicia su producción de energía con las grasas almacenadas. Obtuvimos la muerte de la rata C2.

TABLA N°6. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL PESO CORPORAL GRUPO CONTROL NEGATIVO

GRUPO CONTROL NEGATIVO			
RATA	PESO BASAL (g) *	PESO FINAL (g) **	DIFERENCIA DE PESO (g)
A3	302,3	279,6	-22,7
B3	235,1	210,9	-24,2
C3	269,7	+	+
PROMEDIO	269,0	245,3	-23,5

*Peso Basal tomado en el día -1 del proceso; ** Peso final tomado el día 19 del proceso

+ muerte de la rata C3 en el día 18 del proceso.

La tabla N° 6 perteneciente al grupo control negativo, muestra el promedio de la diferencia de pesos mayor que el grupo control positivo, indicando reducción del peso corporal de los animales de experimentación esto se debe a que este grupo de tres ratas recibió el hipoglucemiante comercial (AMARYL). En este grupo se muere la rata C3.

TABLA N° 7. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL PESO CORPORAL GRUPO I DE DOSIS 0,2mL DE CANELA

GRUPO I - DOSIS DE 0,2mL DE CANELA			
RATA	PESO BASAL (g)*	PESO FINAL (g)**	DIFERENCIA DE PESO (g)
A4	317,5	294,1	-23,4
B4	262,1	+	+
C4	253,1	248,3	-4,8
PROMEDIO	277,6	271,2	-14,1

*Peso Basal tomado en el día -1 del proceso; ** Peso final tomado el día 19 del proceso, + muerte de la rata B4 en el día 18 del proceso

La tabla N° 7 muestra que la pérdida de peso de las ratas del grupo I de dosis 0,2mL de canela (0,6g/Kg), registra un promedio menor de pérdida de peso que los grupos de tratamientos anteriores, manteniendo las condiciones normales de grasa corporal. Cabe recalcar que la rata B4 muere al final del tratamiento.

TABLA N° 8. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL PESO CORPORAL GRUPO II DE DOSIS 0,4mL DE CANELA.

GRUPO II- DOSIS 0,4mL DE CANELA			
RATA	PESO BASAL (g)*	PESO FINAL (g)**	DIFERENCIA DE PESO (g)
A5	302,3	+	+
B5	235,1	221,2	-13,9
C5	269,7	212,6	-57,1
PROMEDIO	269,0	216,9	-35,5

*Peso Basal tomado en el día -1 del proceso; ** Peso final tomado el día 19 del proceso

+muere la rata A5 en el día 16 del proceso.

La tabla N° 8 muestra que el grupo II dosis 0,4mL de canela (1,2g/Kg peso), presenta una mayor pérdida de peso corporal que los grupos de los tratamientos anteriores, es decir que su peso final es aún menor que las ratas del lote problema I de dosis 0,2mL de canela. A su vez indica la muerte de la rata A5.

TABLA N° 9. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL PESO CORPORAL GRUPO III DE DOSIS 0,6mL DE CANELA

GRUPO III- DOSIS 0,6mL DE CANELA			
RATA	PESO BASAL (g)*	PESO FINAL (g)**	DIFERENCIA DE PESO (g)
A6	281,0	+	+
B6	243,0	195,6	-47,4
C6	280,8	183,3	-97,5
PROMEDIO	268,3	189,5	-72,5

*Peso Basal tomado en el día -1 del proceso; ** Peso final tomado el día 19 del proceso

+muere la rata A6 en el día 16 del proceso.

La tabla N° 9 indica que el grupo III - dosis 0,6mL de canela (1,7g/Kg), presenta un aumento de diferencia de peso corporal, es decir que el peso de este grupo de ratas a disminuido considerablemente en relación a los otros grupos, hay que considerar que la rata A6, murió días antes de terminar el tratamiento.

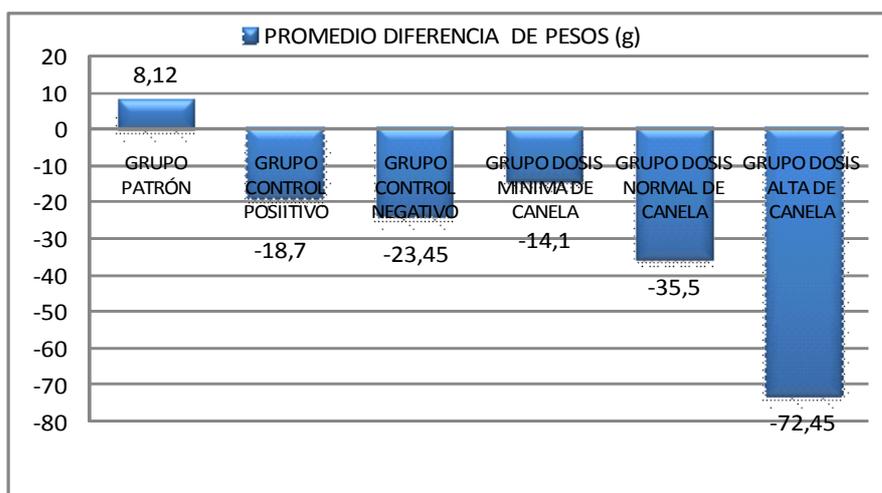
TABLA N° 10. RESULTADO DEL PROMEDIO DE LA DIFERENCIA DE PESOS (g) ENTRE LOS VALORES AL INICIO Y FINAL DE LA INVESTIGACIÓN DE LOS SEIS TRATAMIENTOS ESTUDIADOS.

TRATAMIENTOS	PROMEDIO DIFERENCIA DE PESOS (g)
GRUPO PATRÓN	8,12
GRUPO CONTROL POSIITIVO	-18,7
GRUPO CONTROL NEGATIVO	-23,45
GRUPO I- DOSIS DE CANELA (0,2mL)*	-14,1
GRUPO II DOSIS DE CANELA (0,4mL)**	-35,5
GRUPO III DOSIS DE CANELA (0,6mL)***	-72,45

*0,2mL corresponde a 0,6g/Kg; **0,4mL corresponde a la concentración de 1,2g/Kg;

***0,6mL corresponde a 1,7g/Kg.

GRAFICO N° 1. MEDICIÓN DEL PROMEDIO DE LA DIFERENCIA DE PESOS (g) ENTRE EL VALOR INICIAL Y FINAL DE LA INVESTIGACIÓN DE LOS SEIS TRATAMIENTOS.



La Tabla N° 10 y el gráfico N° 1 muestra que el grupo I dosis 0,2mL de canela (0,6g/Kg) es el que posee menor reducción de peso durante la investigación, tratando de mantener el peso promedio corporal de los animales de experimentación, mientras que el grupo III dosis 0,6mL de canela ha bajado el peso

considerablemente, esto nos lleva a deducir que la canela puede tener efectos hipocolesterolémicos, esta investigación está reforzada con otras investigaciones. (Kannur et al., 2006; Kham et al., 2003; Burits and Bucar, 2000; Al-Shamaony et al., 1994).

3.2. DETERMINACIÓN DE GLUCOSA EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN mg/dL DURANTE EL ESTUDIO REALIZADO EN EL BIOTERIO, ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA. FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. RIOBAMBA. MAYO-JUNIO 2009.

TABLA N° 11. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL GLUCOSA GRUPO PATRÓN.

GRUPO PATRON				
RATAS	GLUCOSA INICIAL(mg/dL)*	GLUCOSA PATOLÓGICA(mg/dL)*	GLUCOSA TRATAMIENTO (mg/dL)***	GLUCOSA FINAL(mg/dL)****
A1	121	93	92	91
B1	102	99	91	89
C1	101	95	90	98

*Glucosa Inicial corresponde al día -1 del proceso; ** Glucosa patológica día 1 del proceso; *** Glucosa durante el tratamiento día 16 del proceso; **** Glucosa Final día 19 del proceso. (Ver figura N°3). Al grupo patrón no se le indujo enfermedad por lo que es incorrecto llamar GLUCOSA PATOLOGICA pero por razones técnicas de comparación con los demás grupos se utilizará la misma denominación.

La tabla N° 11 indica que el grupo patrón, durante todo el proceso de investigación mantiene los datos normales o aproximados a 60-90 mg/dL(Según Charles River, 1984), por lo que no existe una variación considerable durante todo el estudio.

TABLA N° 12. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL GLUCOSA GRUPO CONTROL POSITIVO.

GRUPO CONTROL POSITIVO				
RATAS	GLUCOSA INICIAL(mg/dL) *	GLUCOSA PATOLÓGICA(mg/dL) **	GLUCOSA TRATAMIENTO (mg/dL) ***	GLUCOSA FINAL(mg/dL) ****
A2	117	355	369	391
B2	120	339	349	359
C2	94	384	+	+
PROMEDIO	110	359	359	375

*Glucosa Inicial corresponde al día -1 del proceso; ** Glucosa patológica día 1 del proceso; *** Glucosa durante el tratamiento día 16 del proceso; **** Glucosa Final día 19 del proceso. (Ver figura N°3)

+ muerte de la rata C2 en el día 16 del proceso

La tabla N° 12 muestra que el grupo control positivo, presenta valores de glucosa inicial que fluctúan entre 60-90 mg/dL (Según Charles River, 1984). Después de inducir la patología (alloxano 150mg/Kg peso corporal, vía intraperitoneal según Vogel and Gang, 2002), aumentaron los índices de glicemia a más de 300mg/dL, debido a que este grupo no recibió ningún tratamiento. En este grupo hubo el deceso de la rata C2.

TABLA N° 13. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL GLUCOSA GRUPO CONTROL NEGATIVO

GRUPO CONTROL NEGATIVO				
RATAS	GLUCOSA INICIAL(mg/dL)*	GLUCOSA PATOLÓGICA(mg/dL) **	GLUCOSA TRATAMIENTO (mg/dL) ***	GLUCOSA FINAL(mg/dL) ****
A3	93	338	110	90
B3	89	334	98	88
C3	69	332	101	+
PROMEDIO	84	335	103	89

*Glucosa Inicial corresponde al día -1 del proceso; ** Glucosa patológica día 1 del proceso; *** Glucosa durante el tratamiento día 16 del proceso; **** Glucosa Final día 19 del proceso. (Ver figura N°3)

+ muerte de la rata C3 en el día 18 del proceso

La tabla N° 13 muestra que el grupo control negativo, presentan valores iniciales dentro de los rangos normales (60-90 mg/dL, según Charles River, 1984). Después de la inducción de la patología (aloxano 150mg/Kg peso corporal, vía intraperitoneal según Vogel and Gang, 2002), acrecentaron los índices de glicemia a más de 300mg/dL. Una vez administrado el tratamiento con el hipoglucemiante comercial (AMARYL 2mg/Kg), descendieron los índices de glicemia dentro del rango 60 -90 mg/dL obteniendo valores promedio de 89mg/dL. En este grupo muere la rata de experimentación C3.

TABLA N° 14. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL GLUCOSA GRUPO I – DOSIS 0,2mL DE CANELA.

GRUPO I - DOSIS 0,2mL DE CANELA				
RATAS	GLUCOSA INICIAL(mg/dL) *	GLUCOSA PATOLÓGICA (mg/dL)**	GLUCOSA TRATAMIENTO (mg/dL)***	GLUCOSA FINAL(mg/dL) ****
A4	98	345	99	90
B4	97	334	85	+
C4	62	304	78	80
PROMEDIO	86	328	87	85

*Glucosa Inicial corresponde al día -1 del proceso; ** Glucosa patológica día 1 del proceso; *** Glucosa durante el tratamiento día 16 del proceso; **** Glucosa Final día 19 del proceso. (Ver figura N°3)

+ muerte de la rata B4 en el día 18 del proceso

La tabla N° 14 muestra que el grupo I - dosis 0,2mL de canela (0,6g/Kg), presenta valores de glucosa inicial normales (60-90 mg/dL, según Charles River, 1984). Después de la inducción de la enfermedad (alloxano 150mg/Kg peso corporal, vía intraperitoneal según Vogel and Gang, 2002), se registra valores mayores a 300mg/dL. Durante y final del tratamiento los índices de glicemia redujeron a un promedio de 85mg/dL, datos que están entre los rangos normales (60-90 mg/dL, según Charles River, 1984). En esta fase se muere el animal B4.

TABLA N° 15. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL GLUCOSA GRUPO II - DOSIS 0,4mL DE CANELA

GRUPO II - DOSIS 0,4mL DE CANELA				
§	GLUCOSA INICIAL(mg/dL)*	GLUCOSA PATOLÓGICA (mg/dL)**	GLUCOSA TRATAMIENTO (mg/dL)***	GLUCOSA FINAL(mg/dL)****
A5	161	374	+	+
B5	94	323	83	43
C5	67	318	71	40
PROMEDIO	107	338	77	42

*Glucosa Inicial corresponde al día -1 del proceso; ** Glucosa patológica día 1 del proceso; *** Glucosa durante el tratamiento día 16 del proceso; **** Glucosa Final día 19 del proceso. (Ver figura N°3)

+ muerte de la rata A5 en el día 16 del proceso

La tabla N° 15 muestra que el grupo II dosis 0,4mL de canela (1,2g/kg) registra valores iniciales de glicemia dentro de los rangos normales (60-90 mg/dL, según Charles River, 1984). Luego de la inducción de la patología (alloxano 150mg/Kg peso corporal, vía intraperitoneal según Vogel and Gang, 2002), presenciamos la muerte del animal A5, mientras que en los otros animales de experimentación se logró apreciar una mayor disminución

comparando con el grupo de dosis 0,2mL de canela, presentando un promedio de 42mg/dL.

TABLA N° 16. RESULTADOS DE LA MEDICION DEL GLUCOSA GRUPO III - DOSIS 0,6mL DE CANELA

GRUPO III - DOSIS 0,6mL DE CANELA				
RATAS	GLUCOSA INICIAL(mg/dL)*	GLUCOSA PATOLÓGICA (mg/dL)**	GLUCOSA TRATAMIENTO (mg/dL)***	GLUCOSA FINAL(mg/dL)* **
A6	191	301	11	+
B6	200	329	69	32
C6	161	326	42	21
PROMEDIO	184	319	41	27

*Glucosa Inicial corresponde al día -1 del proceso; ** Glucosa patológica día 1 del proceso; *** Glucosa durante el tratamiento día 16 del proceso; **** Glucosa Final día 19 del proceso. (Ver figura N°3)

+ muerte de la rata A6 en el día 16 del proceso

La tabla N° 16 indica que el grupo III - dosis 0,6mL de canela (1,7g/Kg), incitó el animal A6 antes de culminar el tratamiento. A su vez muestra la disminución mayor que el grupo II dosis 0,4mL de canela. En este grupo el promedio de glicemia final es 27mg/dL provocando una hipoglucemia, es decir, valores por debajo de los 60mg/dL y muerte de los mismos al final del proceso.

Cabe recalcar dentro de la investigación que la muerte de los animales de experimentación, posiblemente se deba al efecto tóxico del alloxano, por la necrosis que causa a los islotes de Langerhans (Dunn, Sheelan y Mac Letchie (1943), puede considerarse que el 27,8% de mortalidad de ratas durante el proceso de investigación, se deba a esta causa o a otros factores enzimáticos del mismo organismo.

3.2.1. Glicemia antes de la inducción de la patología

TABLA N° 17. VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MEDICIÓN DE GLICEMIA ANTES DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

GRUPO	MEDIA GLICEMIA (mg/dL)
PATRÓN	108,00 ± 11,27
CONTROL POSITIVO	110,33 ± 14,22
CONTROL NEGATIVO	83,66 ± 12,86
GRUPO I - DOSIS DE CANELA (0,2mL) *	85,67 ± 20,50
GRUPO II- DOISIS DE CANELA (0,4mL) **	107,33 ± 48,40
GRUPO III - DOSIS DE CANELA (0,6mL) ***	184,00 ± 20,42
TOTAL	113,17 ± 13,84

*0,2mL corresponde a 0,6g/Kg; **0,4mL corresponde a la concentración de 1,2g/Kg;

***0,6mL corresponde a 1,7g/Kg.

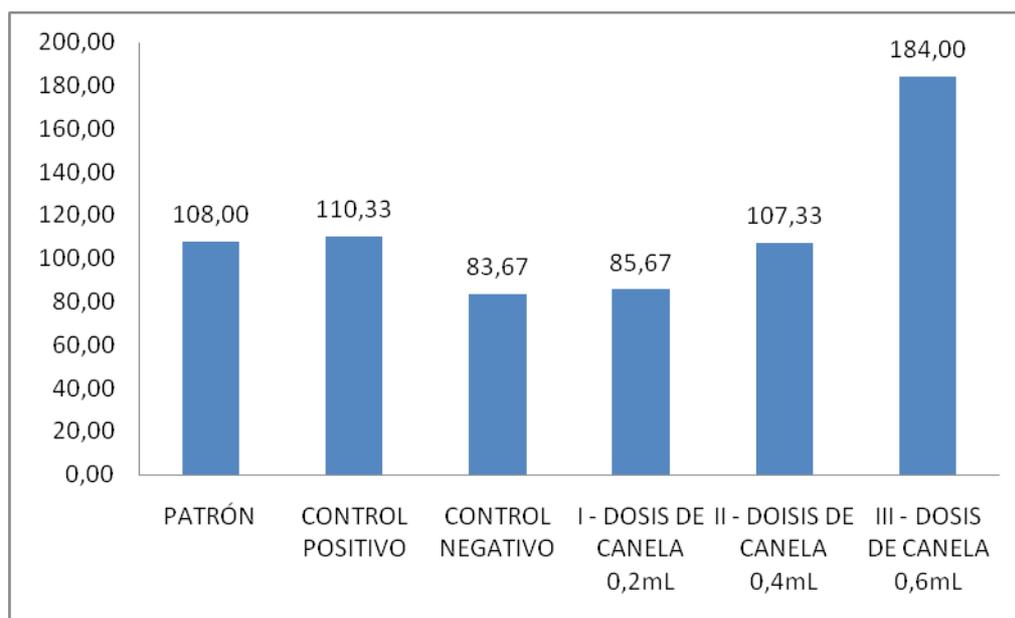


GRAFICO N° 2. GLICEMIA DE TODOS LOS GRUPOS DE ESTUDIO ANTES DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

TABLA N°18: ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICIÓN DE GLICEMIA ANTES DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

ANOVA=ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICION DE GLICEMIA ANTES DE LA INDUCCION DE PATOLOGIA						
FUENTE DE VARIACION = F. de V.	GRADOS DE LIBERTAD= g.de L	S.C.(SUMA DE LOS CUADRADOS)	C.M(CUADRADO MEDIO)	Fc*	Ft	
					.05	.01
TOTAL	17,00	27486,50				
TRATAMIEN.	5,00	20137,83	4027,57	6,58	3,11	5,06
RESIDUO (eRROR)	12,00	7348,67	612,39			

La tabla N° 18 muestra que el análisis de varianza realizado a los seis tratamientos no tienen significancia, la Fc de 6,58 difiere poco con la F tabular al 0.05 (3,11) y al 0.01 (5,06). Es decir que la mayoría de grupos tienen una media que se encuentra dentro de los valores de referencia, por tal motivo están considerados como animales sanos, esto se puede observar en el grafico N°3.

3.2.2. Glicemia al inicio de la inducción de la patología

TABLA N°19. VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL INICIO DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

GRUPO	MEDIA GLUCOSA (mg/dL)
PATRÓN	95,67 ± 3,06
CONTROL POSITIVO	359,33 ± 22,81
CONTROL NEGATIVO	334,67 ± 3,06
I - DOSIS 0,2mL DE CANELA *	327,67 ± 21,22
II- DOISIS 0,4mL DE CANELA **	338,33 ± 30,99
III- DOSIS 0,6mL DE CANELA ***	318,67 ± 15,37
TOTAL	295,72 ± 16,08

*0,2mL corresponde a 0,6g/Kg; **0,4mL corresponde a la concentración de 1,2g/Kg;
***0,6mL corresponde a 1,7g/Kg.

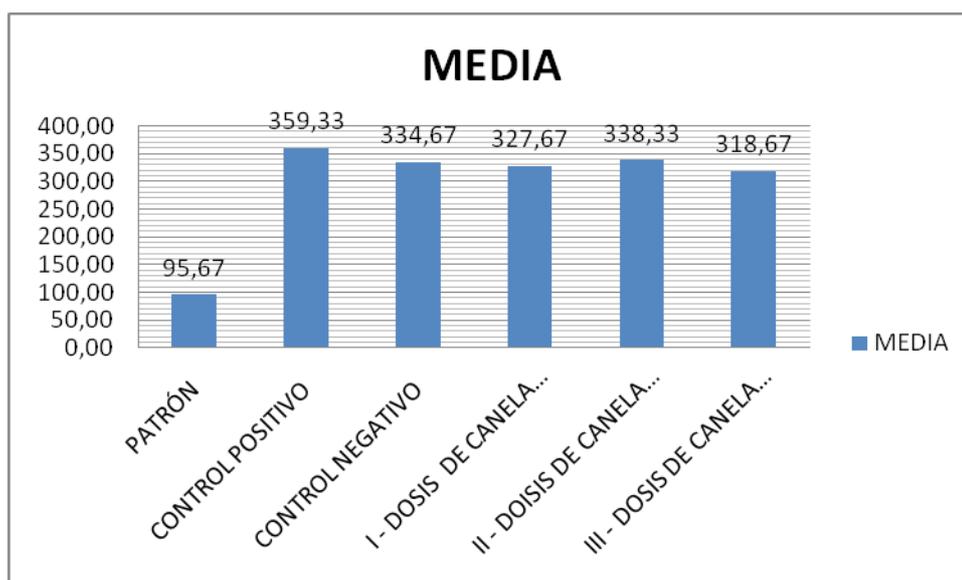


GRAFICO N°3. GLICEMIA DE TODOS LOS GRUPOS DE ESTUDIO AL INICIO DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

La tabla N° 19 y el grafico N°3 correspondiente al inicio de la inducción de la patología, se puede observar que a excepción del grupo patrón, los demás grupos de estudio presentan una media entre 318,67 mg/dL hasta 359,33

mg/dL que pertenecen a valores altos de glucosa, existiendo mayor dispersión en los grupos I- dosis de canela 0,2mL, II- dosis de canela 0,4mL y el grupo control positivo. Esto nos permite concluir que si existió la inducción, obteniendo animales de experimentación diabéticos.

TABLA N°20. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL INICIO DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL INICIO DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA						
FUENTE DE VARIACION =	GRADOS DE LIBERTAD=	S.C.	C.M	Fc*	Ft	
					.05	.01
TOTAL	17	151215,61				
TRATAMIEN.	5	146843,61	29368,72	80,61	3,11	5,06
RESIDUO (eRROR)	12	4372	364,33			

Al realizar el análisis de varianza observamos mediante la tabla N° 20 que en los tratamientos las medias obtenidas entre los grupos de estudio es altamente significativa, la Fc con 80,61 supera a la F tabular al 0.05 (3,11) y al 0.01 (5,06). Observándose una gran diferencia entre el grupo al que no se le indujo la patología y el resto de grupos de estudio que si fueron inducidos la patología.

TABLA N°21. PRUEBA DE TUKEY AL 5% PARA LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL INICIO DE LA INDUCCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

Sx(ERROR TIPOICO DE LA MEDIA)	11,02	D=Q(G. de I. ERROR)*Sx	52,35
Sd (DIFERENCIA ENTRE MEDIAS DE TRATAMIENTO S)	15,58	Q= TABLA Tukey 5% tratamiento sobre grados de libertad del error	4,75

GRUPO	GRUPO PATRÓN	GRUPO DOSIS ALTA DE CANELA	GRUPO DOSIS MINIMA DE CANELA	GRUPO CONTROL NEGATIVO	GRUPO DOSIS NORMAL DE CANELA	GRUPO CONTROL POSITIVO	N
MEDIAS ORDEN ASCENDENTE	95,67	318,67	327,67	334,67	338,33	359,33	6,00
	b	a	a	a	a	a	

La prueba de Tukey 5% permitió confirmar el análisis de variancia indicando cual de los grupos específicamente posee la mayor significancia, entre los seis grupos de estudio se diferencian en dos grupos, el primero se encuentra el grupo patrón representado por la letra **b**, con los valores de glicemia normales con una media de 95,67 mg/dL, mientras que el segundo grupo representado por la letra **a**, sin haber diferencias entre los mismos están los grupos de; grupos I- dosis de canela 0,2mL, II- dosis de canela 0,4mL, III- dosis 0,6mL, control negativo, control positivo, sus medias de manera ascendente superan los 300mg/dL, los cuales nos permiten concluir que gracias a la Tabla N° 21 al inicio de la inducción de la patología los animales se encuentran de la siguiente manera; el grupo **a** hiperglicémicos a excepción del grupo **b** que pertenece al patrón contiene los animales sanos, ya que a estos no se les indujo la patología.

3.2.3. Glicemia durante el tratamiento.

TABLA N°22. VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MEDICIÓN DE GLICEMIA DURANTE EL TRATAMIENTO.

DURANTE TRATAMIENTO	
GRUPO	MEDIA de Glucosa mg/dL
GRUPO PATRÓN	91 ± 1,00
GRUPO CONTROL POSITIVO	359 ± 14,14
GRUPO CONTROL NEGATIVO	103 ± 6,24
GRUPO I - DOSIS 0,2mL DE CANELA*	87,33 ± 10,69
GRUPO II - DOSIS 0,4mL DE CANELA **	77 ± 8,49
GRUPO III - DOSIS 0,6mL DE CANELA ***	40,67 ± 29,02

*0,2mL corresponde a 0,6g/Kg; **0,4mL corresponde a la concentración de 1,2g/Kg;

***0,6mL corresponde a 1,7g/Kg.

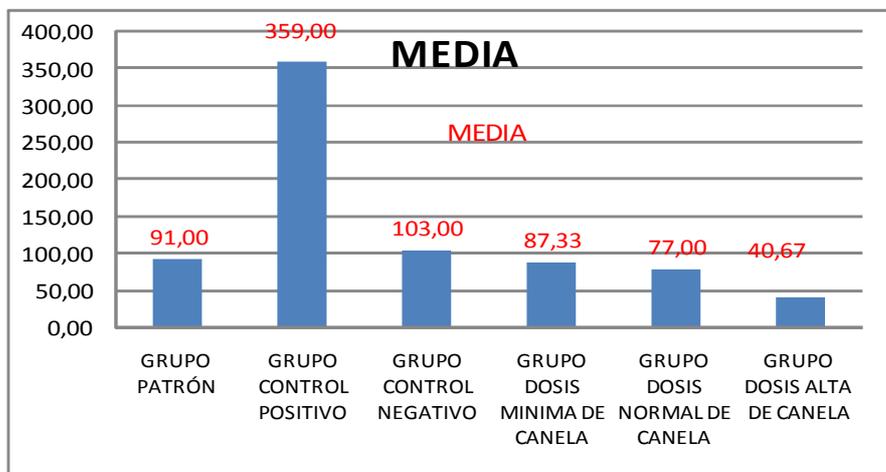


GRAFICO N°4. GLICEMIA DE TODOS LOS GRUPOS DE ESTUDIO DURANTE EL TRATAMIENTO.

La tabla N° 22 y gráfico N° 4 que contienen los datos obtenidos durante el tratamiento nos permite observar que los valores bajaron a un promedio de entre 40,67mg/dL a 103,00mg/dL que corresponden a los grupos que fueron administrados el tratamiento, mientras que el grupo control positivo mantiene

En la prueba que realizamos de Tukey al 5% (Tabla N° 24), se llegó a determinar que durante el tratamiento los niveles de glucosa bajaron notablemente en los animales, se observa valores altos en el grupo control positivo representado por la letra **a** el cual no fue administrado ningún tratamiento, caracterizados por la letra **b** están los tres grupos tratados con canela y el grupo que se le administró hipoglucemiante comercial (AMARYL), la dosis 0,2mL de canela (0,6g/kg) conserva los valores dentro del rango normal al igual que el grupo control negativo, seguido del grupo dosis 0,4mL de canela (1,2g/Kg) que esta expresado también con la letra **c** al igual que dosis 0,6mL de canela(1,7g/kg) que posee una media de 40,67 mg/dL, valor de glicemia por debajo de lo normal (60-90mg/dL).

3.2.4. Glicemia la final del tratamiento

TABLA N° 25. VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL FINAL DEL TRATAMIENTO.

DURANTE TRATAMIENTO	
GRUPO	MEDIA de Glucosa mg/dL
GRUPO PATRÓN	92,7 ± 4,73
GRUPO CONTROL POSITIVO	375,0 ± 22,63
GRUPO CONTROL NEGATIVO	89,0 ± 1,41
GRUPO I- DOSIS 0,2mL DE CANELA*	85,0 ± 7,07
GRUPO II- DOSIS 0,4mL DE CANELA **	41,5 ± 2,12
GRUPO III- DOSIS 0,6mL DE CANELA ***	26,5 ± 7,78

*0,2mL corresponde a 0,6g/Kg; **0,4mL corresponde a la concentración de 1,2g/Kg;
 ***0,6mL corresponde a 1,7g/Kg.

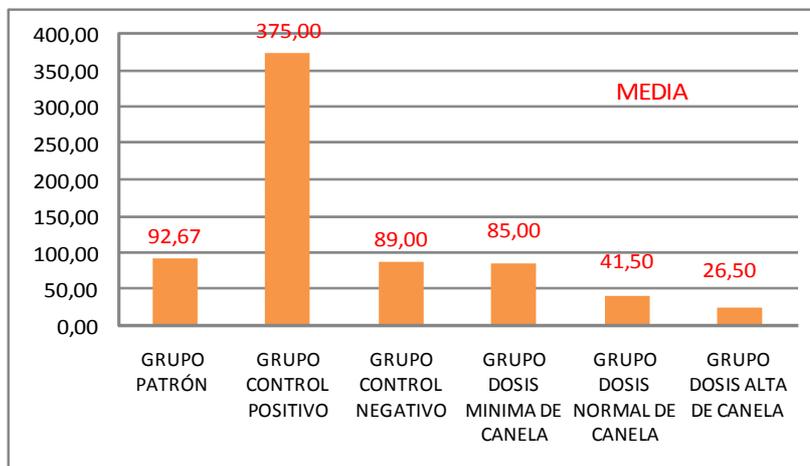


GRAFICO N°5. GLICEMIA DE TODOS LOS GRUPOS DE ESTUDIO AL FINAL DEL TRATAMIENTO.

TABLA N° 26. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL FINAL DEL TRATAMIENTO.

ADEVA=ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA MEDICION DE GLICEMIA AL FINAL DEL TRATAMIENTO						
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD=	S.C.	C.M	Fc*	Ft	
					.05	.01
TOTAL	12,00	168717,78				
TRATAMIEN	5,00	166452,44	33290,49	102,87	3,97	7,46
RESIDUO (eRROR)	7,00	2265,33	323,62			

Al realizar el análisis de varianza observamos que los grupos de estudio presentan una alta significancia, la Fc con 102,87 supera a la F tabular al 0.05 (3,97) y al 0.01 (7,46). Observándose una gran diferencia entre los grupos que recibieron el tratamiento disminuyendo el índice de glicemia y al que no se le administró manteniendo su promedio, como podemos observar en la gráfica N°5.

TABLA N° 27. PRUEBA DE TUKEY AL 5% PARA LA MEDICIÓN DE GLICEMIA AL FINAL DEL TRATAMIENTO.

Sx(ERROR TIPOICO DE LA MEDIA)	10,39	D=Q(G. de I. ERROR)*Sx	55,57
Sd (DIFERENCIA ENTRE MEDIAS DE TRATAMIENTOS)	14,69	Q= TABLA Tukey 5% tratamiento sobre grados de libertad del error	5,35

	GRUPO III - DOSIS DE CANELA 0,6mL	GRUPO II - DOSIS DE CANELA 0,4mL	GRUPO I - DOSIS DE CANELA 0,6mL	GRUPO CONTROL NEGATIVO	GRUPO PATRÓN	GRUPO CONTROL POSITIVO	Sig.
ordenar	26,50	41,50	85,00	89,00	92,67	375,00	319,43
	c	c	b	b	b	a	37,10
							82,07

Mediante Tukey al 5% (Tabla N° 27), nos permitió determinar que al final del tratamiento los niveles de glucosa bajaron notablemente en los animales, se observa valores altos en el grupo control positivo representado por la letra **a** el cual no fue administrada ningún tratamiento, considerando en los tres grupos tratados con canela, el grupo de dosis 0,2mL conserva los valores dentro del rango al igual que el grupo al que se le administró amaryl (grupo control negativo) y grupo patrón representados por la letra **b**. Mientras que el grupo dosis normal y dosis alta de canela expresados por la letra **c** su promedio de 41,50mg/dL y 26,50mg/dL respectivamente, bajaron considerablemente demostrándose una sobredosis de canela.

3.2.5. Comparación de los niveles de Glicemia al final del Tratamiento entre el grupo control negativo y grupo I- dosis 0,2mL de canela.

TABLA N° 28. TEST DE STUDENT PARA LA MEDICION DE GLICEMIA ENTRE EL GRUPO CONTROL NEGATIVO Y EL GRUPO I - DOSIS 0,2mL DE CANELA.

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	89	85
Varianza	2	50
Observaciones	2	2
Coeficiente de correlación de Pearson	1	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	1	
Estadístico t	1	
P(T<=t) una cola	0,25	
Valor crítico de t (una cola)	6,314	
P(T<=t) dos colas	0,500	
Valor crítico de t (dos colas)	12,706	

El valor tabular de $t_{.05}$ para 1 grado de libertad es de 12,706, el valor calculado de T fue 1 que queda dentro de la zona de aceptación de la hipótesis nula. Por tanto declaramos los resultados no significativos. Con esto concluimos que entre el grupo control negativo administrado amaryl no hay diferencia en su efectividad con el grupo dosis de canela 0,2mL, pudiéndose utilizar tanto el tratamiento de amaryl como dosis mínima de canela.

3.2.6. Comparación de los niveles de Glicemia al final del Tratamiento entre los grupos I, II y III de dosis de canela 0,2mL; 0,4mL y 0,6mL.

TABLA N° 29. TEST DE STUDENT PARA LA MEDICION DE GLICEMIA ENTRE EL GRUPO CONTROL POSITIVO Y EL GRUPO I - DOSIS 0,2mL DE CANELA.

	Variable 1	Variable 2
Media	85	375
Varianza	50	512
Observaciones	2	2
Coefficiente de correlación	1	
Diferencia hipotética	0	
Grados de libertad	1	
Estadístico t	-26,3636364	
P(T<=t) una cola	0,01206804	
Valor crítico de t (una cola)	6,31375151	
P(T<=t) dos colas	0,02413608	
Valor crítico de t (dos colas)	12,7062047	

El valor tabular de $t_{.05}$ para 1 grado de libertad es de 12,706, el valor calculado de T fue 26,36 queda fuera de la zona de aceptación de la hipótesis nula. Es decir la diferencia es significativa, puesto que el valor calculado sobrepasa el valor tabular. Por tanto declaramos que el tratamiento del grupo I - dosis 0,2mL de canela si mantiene los niveles de glicemia en sangre.

TABLA N° 30. TEST DE STUDENT PARA LA MEDICION DE GLICEMIA ENTRE EL GRUPO II - DOSIS 0,4mL DE CANELA Y EL GRUPO I - DOSIS 0,2mL DE CANELA.

	Variable 1	Variable 2
Media	85	41,5
Varianza	50	4,5
Observaciones	2	2
Coefficiente de correlación de Pearson	1	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	1	
Estadístico t	12,429	
P(T<=t) una cola	0,026	
Valor crítico de t (una cola)	6,314	
P(T<=t) dos colas	0,051	
Valor crítico de t (dos colas)	12,706	

El valor tabular de $t_{0.05}$ para 1 grado de libertad es de 12,706, el valor calculado de T fue 12,429 queda dentro de la zona de aceptación de la hipótesis nula, es decir la diferencia es poco significativa, puesto que el valor calculado no sobrepasa el valor tabular, pero considerando el valor crítico de 6,314 se observa que sobrepasa el dato tabular. Por tanto declaramos que hay diferencia entre los tratamientos de los grupos II y I de dosis 0,4mL y 0,2mL de canela. Siendo un resultado no aceptable consideramos que la dosis mínima es la más efectiva.

TABLA N° 31. TEST DE STUDENT PARA LA MEDICION DE GLICEMIA ENTRE EL GRUPO I - DOSIS 0,2mL DE CANELA Y EL GRUPO III- DOSIS 0,6mL DE CANELA.

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	85	26,5
Varianza	50	60,5
Observaciones	2	2
Coefficiente de correlación de Pearson	1	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	1	
Estadístico t	117	
P(T<=t) una cola	0,003	
Valor crítico de t (una cola)	6,314	
P(T<=t) dos colas	0,005	
Valor crítico de t (dos colas)	12,706	

El valor tabular de $t_{0.05}$ para 1 grado de libertad es de 12,706, el valor calculado de T fue 117 queda fuera de la zona de aceptación de la hipótesis nula. Por tanto declaramos los resultados son altamente significativos. Con esto concluimos que entre el grupo dosis de canela 0,2mL y el grupo dosis de canela 0,6mL, existe una gran diferencia siendo la dosis efectiva la mínima de canela ya que ella mantuvo los niveles normales de glucosa, pero la dosis alta causo hipoglucemia a los animales en estudio.

3.3. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA DE LOS ÓRGANOS DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN AL FINAL EL ESTUDIO, REALIZADO EN EL BIOTERIO, ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA. FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. RIOBAMBA, MAYO – JUNIO DEL 2009

TABLA N° 32. RESULTADO DEL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.	Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.	Hígado y riñones normales.
Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.	Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.	Hígado y riñones normales.
Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.	Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.	Hígado y riñones normales.
Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.	Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.	Hígado y riñones normales.

se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal. Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.

observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal. Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.

Hígado y riñones normales.

se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal. Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.

observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal. Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.

Hígado y riñones normales.

se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal. Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.

observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal. Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.

Hígado y riñones normales.

se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal. Lobulillos hepáticos de arquitectura normal no se observa daño de los hepatocitos; vascularización normal.

observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal. Nefronas en número y disposición normal; no se observan depósitos en la superficie externa del oville glomerular. Luz de los túbulos de calibre y permeación normal.

Hígado y riñones normales.

Lobulillos hepáticos de Nefronas en número y Hígado y
arquitectura normal no disposición normal; no se riñones
se observa daño de los observan depósitos en la normales.
hepatocitos; superficie externa del ovillo
vascularización normal. glomerular. Luz de los túbulos
de calibre y permeación normal.

Mediante la realización del examen histopatológico en los órganos (hígado y riñón) de los diferentes grupos de estudio, se pudo llegar a deducir que los diferentes tratamientos no afecta toxicológicamente al organismo del animal ya que sus órganos se encuentran en estado normal, lo cual se pudo deducir gracias a los resultados del estudio emitido por el Doctor Oswaldo Duque (Ver anexo 4).

No se pudo encontrar ninguna porción de tejido pancreático, lo que impidió realizar el examen histopatológico en las ratas a las que se les indujo la patología.

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES

- 4.1. Se comprobó que el extracto acuoso de canela (*Cinnamomun Zeylanicum*) tiene actividad hipoglicemiante, al reducir los niveles de glucosa (60-90mg/dL) en ratas (*Rattus novergicus*) con patología inducida (>300mg/dL), después de un tratamiento de quince días. (tabla N°25 y Gráfico N°5).
- 4.2. Después de un proceso de ambientación, se logró inducir hiperglicemia (> 300mg/dL) a ratas seleccionadas aleatoriamente, administrándoles alloxano (150mg/Kg de peso) excepto al grupo patrón. (Tabla N° 19 y gráfico N° 3)
- 4.3. Mediante análisis estadístico con T-student y T- Tukey al 5% de los resultados, se evaluó la actividad hipoglicemiante del extracto acuoso de canela (*Cinnamomun Zeylanicum*), demostrando que el grupo I - dosis 0,2mL de canela (0,6g/Kg) posee la misma efectividad que el hipoglucemiante comercial (AMARYL). Cabe mencionar que los grupos II – dosis 0,4mL (1,2g/Kg) y III - dosis 0,6mL (1,7g/Kg) de extracto de canela, causaron un efecto hipoglicémico en las ratas de experimentación. (Tabla N°27). (Tabla N°29)
- 4.4. Mediante análisis histopatológico de hígado y riñón de los animales de experimentación, se demostró que el extracto acuoso de canela (*Cinnamomun*

Zeylanicum) administrado durante el proceso de investigación, no causó efectos colaterales o daños en los órganos de estos.(Tabla N° 32)

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

- 5.1. No se recomienda el uso de alloxano para investigaciones posteriores, por ser un reactivo que causa daño o destrucción de importantes órganos como el páncreas.

- 5.2. Es menester motivar la realización de experiencias posteriores que fortalezcan el presente trabajo de investigación, para precisar la dosis efectiva de canela que provocó el efecto hipoglucemiante en los animales de experimentación.

- 5.3. Una vez cuantificada la dosis efectiva de extracto acuoso de 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.

- 5.4. Usar el extracto acuoso de canela como base de productos alimenticios y farmacéuticos naturales, que permitan mejorar la calidad de vida del paciente diabético.

- 5.5. Debido a los resultados obtenidos en la tabla N° 10, concernientes a la disminución de peso corporal del animal de experimentación, sería provechoso iniciar investigaciones sobre el efecto del extracto acuoso de canela en pacientes con altos índices de colesterol y como adelgazante.

CAPITULO VI

6. RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo comprobar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de canela (*Cinnamomun zeylanicum*), en 18 ratas (*Rattus novergicus*) con hiperglucemia inducida, divididas en seis grupos denominados: Patrón; Control positivo; Control negativo; Grupo I - dosis 0,2mL de canela; Grupo II - dosis 0,4mL de canela y Grupo III - dosis 0,6mL de canela.

Se realizó en el Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, los animales diabéticos se consiguió por medio de la administración intraperitoneal de alloxano (150mg/Kg peso). Para determinar los niveles de glicemia se utilizó el Análisis de Human. Los grupos; I , II y III, recibieron como tratamiento extracto acuoso de canela a base de la corteza, respectivamente a una concentración de 0,6g/Kg; 1,2g/Kg; 1,7g/Kg. El grupo control negativo recibió 1mg/Kg de glimepirida (amaryl), el grupo patrón y control positivo únicamente vehículo. Se utilizaron los métodos científico analítico, y para el análisis de datos obtenidos, los test ANOVA (análisis de varianzas), T-student y Turkey al 5%.

Después de haber aplicado el tratamiento de extracto acuoso de canela, se estableció disminución de glicemia en sangre obteniendo los siguientes valores promedio: patrón 92,7 mg/dL; control positivo 375,0 mg/dL; control negativo 89mg/dL; Grupo I 85mg/dL; grupo II 41,5mg/dL; Grupo III 26,5mg/dL. El examen histopatológico demostró que no hay daños a nivel de los órganos (riñón e hígado), concluyendo que la canela no tiene efecto tóxico para el organismo.

Esta investigación pretende ser la base de estudios posteriores de canela, ya que se concluye que si tiene efecto hipoglucemiante, siendo un gran aporte para mejorar la calidad de vida del paciente diabético.

SUMMARY

To verify the hipoglucemiant effect of cinnamon watery extract (*Cinnamomun zeylanicum*), in 18 rats (*Rattus novergicus*) with induced hyperglucemia, divided in six denominated groups: Pattern, Positive control, Negative control, Group I – doses 0,2mL of cinnamon, Group II – 0,4mL doses of cinnamon and Group III – 0,6mL doses of cinnamon, is the proposal of this research work.

The investigation was made in the Bioterio of the Biochemistry and Pharmacy School of the ESPOCH, *the diabetic animals was obtained by means* of the intraperitoneal administration of alloxan (150mg/Kg weight).

In order to determine the levels of glycemia the Human Analysis was used. The groups; I, II and III, respectively received like treatment watery extract of cinnamon with the crust to a concentration of 0,6mg/Kg; 1,2g/Kg; 1,7g/Kg. The negative control group received 1mg/Kg of glymepirida (amaryl), the Pattern group and positive control group only vehicle. The scientific analytical methods were used, and for the analysis of collected data, the test ANOVA (analysis of variances), T- student and Tukey to 5%.

After having applied watery extract of cinnamon treatment, decreasing glycemia is settled down in blood, obtaining the following values average: pattern 92,7mg/dL, positive control 375,0mg/dL; negative control 89mg/dL; group I 85mg/dL; group II 41,5mg/dL; Group III 26,5mg/dL. The histopatologico examination demonstrated that there are no damages at organ level (Kidney and liver), concluding that the cinnamon does not have poisonous effect for the organism.

This investigation tries to be the base of later studies of cinnamon, since it concludes that it has hipoglucemiant effect, being a great contribution to improve the life quality of the diabetic patient.

CAPITULO VII

7. BIBLIOGRAFIA

7.1. Revisión de Libros

- (1). **ARANGO, M.** 2006. Plantas Medicinales – Botánica de Interés Médico: Colombia, pp. 105-106.
- (2). **ACHI – AL Antoine.** 2008. An Introduction to Botanical Medicines: edit Greenwood. United States of America. pp. 61-64.
- (3). **BAILEY CJ, Flatt PR.** 1990. Model for texting now hypoglycaemia drugs: Bailey CJ, Flatt PR, edit. London: Smith Gordon. pp. 65-82.
- (4). **BALKAN B, Steffens AB, Bruggink JE, Strubbe JH.** 1991. Hyperinsulinemia and glucose tolerance in obese raton food intake and route of administration. *Metabolism*. Pp. 40-50.
- (5). **BARCELÓ, Alberto.** Junio 2005. Boletín Epidemiológico OPS - la diabetes en las Américas. Washington. v. 22, n. 2, pp. 1-3, Fuente: MSP Epidemiología.
- (6). **BARCELOUX, Donald.** 2008. Medical Toxicology of Natural Substances: Wiley Edit. New Jersey. pp. 43.
- (7). **BONNER-Weir S, Leahiy JL, Weir GC.** 1988. Induced rat models of non-insulin dependent diabetes: Shafrir E, Renold AE, edit. London: Libbey. Pp. 295-320.
- (8). **CLIFFORD J, Flatt R.** 1998. Animals syndromes of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: Pickup C, Williams G, edit. 2nd ed. Blackwell Science; EEUU. Pp. 23 -25.
- (9). **CYTED.** 1995. Manual de técnicas de Investigación. Guatemala: CYTED. Pp. 140- 141.
- (10). **CYTED.** 2002. Directorio de la red Iberoamericana de productos Fitofarmacéuticos. Guatemala: CYTED. Pp. 35-37.
- (11). **CHEMPAKAM B., PARTHASARATHY V., ZACHARIAH T.** 2008. Chemistry of Spices: Edit CAB International. India. pp. 137-139.
- (12). **FREIRE Fierro Alira.** 2004. Botanica Sistemática Ecuatoriana: St. Louis edit. pp. 76.
- (13). **HUMAN TEST.** 2007. Manual de Técnicas: Prueba enzimática colorimétrica por glucosa, método sin desproteización. Ecuador. (hoja incluida en reactivos).

- (14). **LUCK, O.** 1988. Investigación Fitoquímica; métodos de estudio de productos naturales: Lima- Perú. Pontificia Universidad Católica. pp. 213
- (15). **MANUAL MERCK.** 2007. El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Ecuador: Grupo Editorial Océano. Pp. 1073- 1094.
- (16). **PASCOE WS, Jenkins AB, Kusunoki M, Storlien LH.** 1992. Insulin action and determinants of glycaemia in a rat model of type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. Pp. 35, 208, 15.
- (17). **PEREIRA, Jonathan.** 1854. The Elements of materia medica and therapeutics. V.2 . Third American Edition. Philadelphia. Pp. 388- 390.
- (18). **PORETSKY, Leonid.** 2008. Principles of Diabetes Mellitus. Second Edition, New York.
- (19). **STOJANONSKA L, Rosella G, Proietto J.** 1990. Evolution of dexamethasone – induced insulin resistant in rat: pp. 748-56.
- (20). **BLACPMA ISSN.** 2009. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.

7.2. Revisión Internet

- (21). **DIABETES MELLITUS. Historia de la Diabetes Mellitus.**
http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus.
2007-05-03
- (22). **EL COMERCIO. Día Internacional de la Diabetes.**
http://www.elcomercio.com/noticiaEC.asp?id_noticia=150707&id_seccion=8.
2007/11/14
- (23). **EL MERCURIO. Día Internacional de la Diabetes.**

[http://www.elmercurio.com.ec/web/titulares.php?
seccion=xJoURMC&codigo=pHaRcTHD5j&nuevo_mes=11&nue
vo_ano=2007&dias=10¬icias=2007-11-10](http://www.elmercurio.com.ec/web/titulares.php?seccion=xJoURMC&codigo=pHaRcTHD5j&nuevo_mes=11&nuevo_ano=2007&dias=10¬icias=2007-11-10)
2007/11/14

- (24). EXPRESO. La diabetes afecta al 5% de adultos. La enfermedad está asociada a la herencia y es agravada por la obesidad.** Redacción Guayaquil.

<http://www.expreso.ec/html/salud1.asp>
2007/10/27

- (25). SALUD. Canela.**

<http://www.4natur.com/Espanol/EspaTxt/Zimt.html>
2007/12/08

- (26). DIABETES.**

<http://www.monografias.com/trabajos11/diabe/diabe.shtml>
2008/01/10

- (27). DIABETES TIPO II**

http://www.imss.gob.mx/Diabetes/Diabetes_tipo_2.htm
2008/01/20

- (28). DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE (DMNID)**

http://www.shands.org/health/spanish/esp_ency/article/000313.htm
2008/01/09

- (29). DIABETES. Ingrid zamorano**

<http://www.monografias.com/trabajos7/diabet/diabet.shtml>
2008/01/08

- (30). PROPIEDADES MEDICINALES DE LA CANELA**

<http://www.botanical-online.com>
2008/01/10

- (31). LA DIABETES AFECTA AL 5% DE ADULTOS**

<http://www.expreso.ec/html/salud1.asp>
2008/01/11

- (32). AMARYL**

<http://www.libreriamedica8a.com/productos/1914.htm>

2008/01/09

(33). LA HISTORIA DE LA CANELA.

<http://espanol.answers.yahoo.com/question/index?>

[qid=20080202050306AA7mSBC](http://espanol.answers.yahoo.com/question/index?qid=20080202050306AA7mSBC)

2007/08/28

(34). DIABETES INTENTE MOVER CONCIENCIAS

http://diario_elmercurio/diabetes.htm.

2007/08/22

(35). CANELA

<http://www.botanical-online.com/medicinalscanelachina.htm>

2008/03/20

(36). WIKIPEDIA. LA CANELA.

http://es.wikipedia.org/wiki/Cinnamomum_verum

2008/03/20

(37). CANELA

<http://foroantiguo.infojardin.com/showthread.php?t=128257>

2008/01/10

(38). BENEFICIOS DE LA CANELA.

<http://salud.bloogle.es/2007/09/06/alimentos-muy-beneficiosos-remedios-naturales/>

2008/01/09

(39). VENTAJAS Y PROPIEDADES DE LA CANELA

http://www.sitiosargentina.com.ar/notas/notas_viejas/275.htm

2008/01/08

CAPITULO VII

ANEXOS

Anexo 1: Causas de mortalidad en el Ecuador según INEC

Causas mortalidad en el Ecuador Marzo 2010

Por:
INEC (2008)

Compilador:
Enrique Mendoza E. Md INF: B.C.3010

Orden	CÓD. CIE-10	Enfermedad o condición	Número de personas	%	Tasa
1	E10-E14	DIABETES MELLITUS	3510	5.8	25.4
2	I60-I69	ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES	3408	5.7	24.7
3	I10-I15	ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS	3265	5.4	23.7
4	J10-J18	INFLUENZA Y NEUMONÍA	3187	5.3	23.1
5	I20-I25	ENFERMEDADES ISQUÉMICAS DEL CORAZÓN	2760	4.6	20
6	V00-V89	ACCIDENTES DE TRANSPORTE TERRESTRE	2691	4.5	19.5
7	X85-Y09	AGRESIONES (HOMICIDIOS)	2479	4.1	18
8	I50-I51	INSUFICIENCIA CARDÍACA. COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES MAL DEFINIDAS	2317	3.9	16.8
9	K70-K76	CIRROSIS Y OTRAS ENFERMEDADES DEL HÍGADO	1792	3	13
10	N00-N39	ENFERMEDADES DEL SISTEMA URINARIO	1761	2.9	12.8
11	C16	NEOPLASIA MALIGNA DEL ESTÓMAGO	1664	2.8	12.1
12	P00-P96	CIERTAS AFECCIONES ORIGINADAS EN EL PERÍODO PRENATAL	1616	2.7	11.7
13	J40-J47	ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES	1170	1.9	8.5
14	X60-X84	LESIONES AUTOINFLINGIDAS INTENCIONALMENTE (SUICIDIO)	929	1.5	6.7
15	C81-C96	NEOPLASIA MALIGNA DEL TEJIDO LINFÁTICO. ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS Y TEJIDO	847	1.4	6.1
16	I46	PARO CARDÍACO	811	1.4	5.9
17	A40-A41	SEPTICEMIA	768	1.3	5.6
18	C61	NEOPLASIA MALIGNA DE LA PRÓSTATA	767	1.3	5.6
19	C53-C55	NEOPLASIA MALIGNA DEL ÚTERO	708	1.2	5.1
20	B20-B24	ENFERMEDAD POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA (VIH)	679	1.1	4.9
21	A15-A19	TUBERCULOSIS	668	1.1	4.8
22	D50-D53	E40-E64 DESNUTRICIÓN Y ANEMIAS NUTRICIONALES	647	1.1	4.7
23	Q00-Q99	MALFORMACIONES CONGÉNITAS. DEFORMIDADES Y ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	644	1.1	4.7
24	C33 C34	NEOPLASIA MALIGNA DE LA TRÁQUEA. BRONQUIOS Y PULMÓN	634	1.1	4.6
25	C22	NEOPLASIA MALIGNA DEL HÍGADO Y DE LAS VÍAS BILIARES	624	1	4.5

<http://www.panassessor.com/10mortECU.html>

Anexo 2: Causas de mortalidad en Ecuador según el Ministerio de Salud Pública 1998-2007.

NUMERO DE CASOS Y TASAS DE INCIDENCIA ANUAL ACUMULADA DE DIABETES SEGUN REGIONES DEL ECUADOR

T.SIERRA	3339	61,70	3147	57,16	3729	66,62	4409	77,37	4943	86,98	5071	87,97	5819	99,50	5969	100,60	7055	117,17	8565	140,14
T.COSTA	4261	70,07	5602	90,30	5867	92,75	6851	106,01	7345	116,50	8139	127,49	7915	122,45	8362	127,72	10341	155,86	16191	240,91
T.ORIENTE	421	73,00	478	71,73	538	88,24	468	74,92	619	107,18	488	82,00	766	124,96	884	140,46	1005	155,85	1127	170,00
T.INSULAR	6	38,83	41	253,34	15	88,67	28	162,52	47	244,27	20	100,08	8	38,61	7	32,75	5	22,72	11	48,51
T.PAIS	8027	65,93	9268	74,25	10149	80,28	11756	91,28	12954	102,31	13718	106,81	14508	111,37	15222	115,19	18406	137,27	25894	190,32

FUENTE: EPI-2

TASA POR 100.000

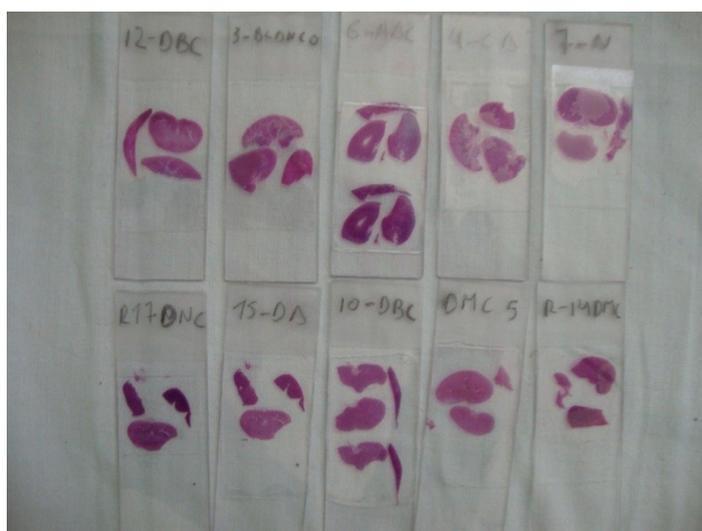
Habitantes

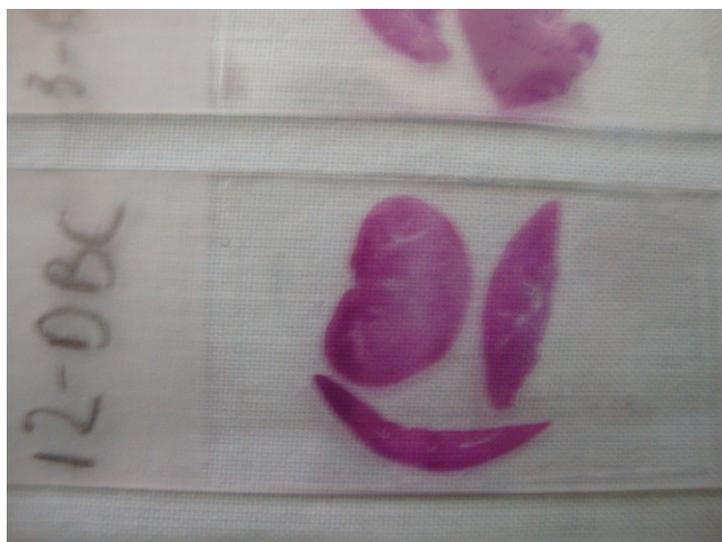
ELABORADO: EDUARDO AGUILAR - EPIDEMIOLOGIA - MSP.

Anexo 3: Extracción sanguínea y Determinación del índice de glicemia



Anexo 4. Placas de los Exámenes Histopatológicos





Anexo 5. Fotografías varias durante el proceso de investigación.







