

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA



Efecto hipoglicemiante del aceite esencial de
Zingiber officinalis Roscoe "kión" en ratones albinos.
Ayacucho 2012.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

Bach. MARTÍNEZ IZAGUIRRE, JOAQUÍN KORÍN

AYACUCHO – PERÚ
2013



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
Facultad de Ciencias Biológicas

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R. D. N 138-2013-FCB-D

Bach. Joaquín Korín Martínez Izaguierre

En la ciudad de Ayacucho, a los cinco días del mes de setiembre del año dos mil trece en el auditorium de la Facultad de Ciencias Biológicas, siendo las seis y diez minutos de la tarde, los miembros del jurado calificador, bajo la presidencia del Dr. Segundo Tomas Castro Carranza e integrada por los siguientes miembros del jurado docentes: Mg. Enrique Javier Aguilar Felices, Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo (Miembro - Asesor) y la Blga Rosa Cortez Saavedra y actuando como secretaria docente la Biga Rosa Cortez Saavedra. Se reunieron para decepcionar la sustentación de la tesis titulada: "Efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión" en ratones albinos. Ayacucho 2012", presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Joaquín Korín MARTÍNEZ IZAGUIERRE, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Como primer acto el Sr. Presidente del Jurado Calificador dio instrucciones al sustentante para su exposición la que no debe exceder de los cuarenta y cinco minutos. Culminado la exposición el Sr. Presidente del Jurado Calificador solicitó la participación de los miembros del Jurado Calificador para realizar las observaciones, aclaraciones o preguntas que crean convenientes para realizar la calificación correspondiente. Los miembros del Jurado Calificador participarán en el siguiente orden: Biga Rosa Cortez Saavedra, Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, Mg. Enrique Javier Aguilar Felices, Dr. Segundo Tomas Castro Carranza y finalmente el Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo en calidad de asesor. Culminada la fase de participación de los miembros del jurado calificador, el presidente de la misma invitó al sustentante y al público asistente a abandonar el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas para que el Jurado Calificador pueda deliberar y realizar la calificación en privado, obteniéndose la siguiente calificación:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RPTA A PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. ENRIQUE AGUILAR FELICES	17	17	17
Dr. EDWIN ENCISO ROCA	17	17	17
Dr. JOHNNY TINCO JAYO	18	18	18
Blga ROSA CORTEZ SAAVEDRA	17	16	17
Dr. SEGUNDO CASTRO CARRANZA	17	16	17

PROMEDIO: 17

De la evaluación realizada, el sustentante obtuvo una nota promedio de DIECISIETE (17) de la cual dan Fe los miembros del Jurado Calificador estampando su firma al pie del acta. Culminado el acto de sustentación siendo las ocho de la noche.

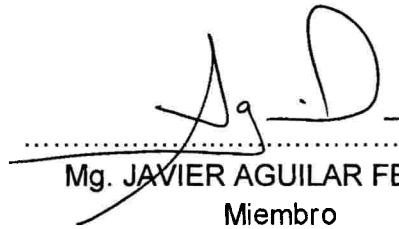


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
Facultad de Ciencias Biológicas



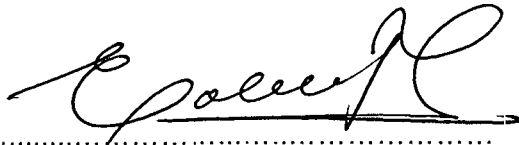
.....

Dr. SEGUNDO CASTRO CARRANZA
Presidente



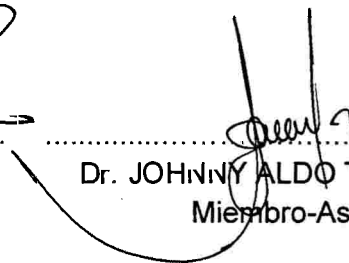
.....

Mg. JAVIER AGUILAR FELICES
Miembro



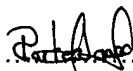
.....

Dr. EDWIN ENCISO ROCA
Miembro



.....

Dr. JOHNNY ALDO TINCO JAYO
Miembro-Asesor



.....

Blga ROSA CORTEZ SAAVEDRA
Miembro-Secretaria docente.

DEDICATORIA

**A la fe materna, sólida e
inquebrantable contra
viento y marea.**

AGRADECIMIENTO

A mi *Alma Mater*, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a los docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica que hicieron posible mi formación profesional.

Al Dr. Q.F. Johny Aldo TINCO JAYO, por sus consejos y orientaciones.

A los amigos, que sin ser enemigos, sembraron en mí, infinitas inquietudes en la búsqueda de la autorrealización y la manera de vivir mejor.

ÍNDICE

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Zingiber officinalis</i> Roscoe "kiñ"	4
2.3. Metabolitos secundarios hipoglicemiantes	6
2.4. Páncreas e insulina	7
2.5. Diabetes mellitus	7
2.6. Hipoglicemiantes orales	9
2.7. Prueba de tolerancia a la glucosa	11
III. MATERIALES Y MÉTODOS	12
3.1. Lugar de ejecución	12
3.2. Población	12
3.3. Muestra	12
3.4. Unidad experimental	12
3.5. Métodos para la recolección de datos	12
3.5.1. Recolección de muestra	12
3.5.2. Extracción del aceite esencial y determinación del rendimiento	13
3.5.3. Análisis fisicoquímico del aceite esencial	13
3.5.4. Determinación del efecto hipoglicemiante	17
3.6. Análisis de datos	18
IV. RESULTADOS	20
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	35
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	40

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación taxonómica de <i>Zingiber officinalis</i> Roscoe "kion".	4
Tabla 2. Rendimiento, características organolépticas y propiedades fisicoquímicas del aceite esencial de rizomas de <i>Zingiber officinalis</i> Roscoe "kion".	21

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química de la metformina.	10
Figura 2. Estructura química de la glibenclamida.	11
Figura 3. Niveles de glucosa sanguínea en función del tiempo.	22
Figura 4. Diagrama Box-Plot del área bajo la curva (ABC) según tratamiento.	23
Figura 5. Porcentaje de efecto hipoglicemiante según tratamiento.	24
Figura 6. Porcentaje de efecto hipoglicemiante según tratamiento.	25

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Recolección de rizomas.	41
Anexo 2. Equipo destilador y extracción de aceite esencial.	42
Anexo 3. Análisis fisicoquímico del aceite esencial.	43
Anexo 4. Grupos experimentales y determinación de glucemia.	44
Anexo 5. Porcentaje de efecto hipoglicemiante.	45
Anexo 6. Análisis de varianza (ANOVA) y prueba de Tukey.	46
Anexo 7. Certificado de identificación taxonómica.	47
Anexo 8. Matriz de consistencia.	48

RESUMEN

Los estados hiperglicémicos como la diabetes representan un problema serio para la salud pública dado su alto costo social y económico. El presente trabajo tuvo como objetivo demostrar el efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kiñi", recolectada en el distrito de Samugari, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho. Desarrollado en los laboratorios del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de octubre a diciembre del 2012; El tipo de investigación fue básico experimental, evaluándose el efecto hipoglicemiante a las dosis de 150, 300 y 450 mg/kg del aceite esencial utilizándose como control a la glibenclamida y la metformina, en un modelo de tolerancia oral a la glucosa en *Mus musculus* "ratones albinos" de la cepa Balb/c/CNPB, distribuidos en siete grupos de cinco animales cada uno: Grupo I, solución salina fisiológica 0,9 %, Grupo II, dextrosa al 5 por ciento, Grupo III y IV metformina y glibenclamida más dextrosa al 5 por ciento, y los Grupos V, VI y VII tratados con 150, 300 y 450 mg/kg del aceite esencial en emulsión más dextrosa al 5 por ciento. Los niveles de glucosa se determinaron utilizando un glucómetro ÁCCU-CHECK Active. Se obtuvo porcentajes de efecto hipoglicemiante de 43,9, 42,4 y 31,2 por ciento para las dosis de 450, 300 y 150 mg/kg, respectivamente; mientras que los estándares glibenclamida y metformina mostraron 50,1 y 27,3 por ciento. El análisis de varianza mostró diferencias estadísticas entre los siete grupos ($p < 0,05$), por otro lado, al realizarle el análisis con la prueba complementaria de comparaciones múltiples de Tukey, se encontró similitudes entre dos y tres de los grupos tratados. Se concluye que el aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kiñi" posee actividad hipoglicemiante a las dosis ensayadas, siendo la dosis de 450 mg/kg la que presenta mejor efecto hipoglicemiante (43,9 %), seguida de la dosis de 300 mg/kg (42,4 %) y de 150 mg/kg (31,2 %), así mismo, se encontró que la dosis de 450 mg/kg es similar al estándar glibenclamida, y a la dosis de 150 mg/kg es similar a la metformina.

Palabras clave: *Zingiber officinalis*, aceite esencial, hipoglicemiante.

I. INTRODUCCIÓN

Los conocimientos sobre plantas medicinales y sus propiedades curativas se han acumulado a lo largo de siglos y transmitido de generación en generación, a tal punto que grandes sectores de la población en el mundo en desarrollo siguen dependiendo de plantas medicinales, al tiempo que la demanda está en aumento entre la población de naciones industrializadas, lo que contribuye al crecimiento del comercio internacional de remedios a base de plantas.¹

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en la que constantemente se esta produciendo avances, tanto en el diagnostico como en su manejo y tratamiento. Los cambios en los criterios de diagnósticos, la comercialización de nuevos fármacos para el control glicémico y los nuevos estudios de la eficacia del control de factores de riesgo cardiovascular necesitan ser evaluados y, según el caso, incorporados a la práctica clínica en la atención de pacientes diabéticos.²

Las plantas medicinales son importantes para la investigación farmacológica y el desarrollo de medicamentos, no sólo cuando los constituyentes de plantas se usan directamente como agentes terapéuticos sino también como material base para la síntesis de los medicamentos o como modelos para compuestos farmacológicamente activos.³ El "kión", es originario de las zonas tropicales del área de Indomalaya. Naturalizada en América. El Perú cuenta con una serie de microclimas, uno de ellos con características aptas para el desarrollo de la

especie *Zingiber officinalis* "kión",⁴ en nuestra región, en zonas tropicales como el Valle de los Ríos Apurímac, Ene y Mantaro (VRAEM); tradicionalmente utilizada por sus propiedades culinarias. La prueba de tolerancia a la glucosa, es el método experimental de inducción de hiperglucemia con una solución al 20 por ciento, midiendo la capacidad del organismo para tolerar una carga de glucosa suprafisiológica, sabiendo que, una alteración en esta prueba se asocia a una resistencia a la insulina periférica,⁵ la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), afecta a más del 90 por ciento de la población con diabetes, y es una compleja enfermedad metabólica, caracterizada por los elevados niveles de glucosa plasmática.⁶ Estudios preliminares han demostrado que los extractos de *Zingiber officinalis* reducen los niveles de glucosa en animales experimentalmente diabéticos, debido a esto nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Determinar el efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión" en *Mus musculus* "ratones albinos".

Objetivos específicos:

- Determinar los parámetros fisicoquímicos del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión".
- Determinar la concentración con mayor efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión".
- Comparar el efecto hipoglicemiante de las diferentes concentraciones del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Rosc. "kión" con dos medicamentos como referencias (metformina y glibenclamida).

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En los últimos años las plantas medicinales han tomado un notable auge, representando un resurgimiento de la medicina tradicional, esto se debe en gran parte, a la necesidad de buscar nuevos medicamentos que posean el efecto terapéutico deseado, fundamentalmente para dar soluciones eficaces a problemas de salud.⁷

Zingiber officinalis demostró tener efecto hipoglicemiante, en relación a su potencial sobre la hemoglobina glicosilada previniendo la aparición de cataratas diabéticas en *Rattus norvegicus* "ratas albinas" predispuestas. La progresión de cataratas fue supervisada por biomicroscopía, revelándose que la alimentación con *Zingiber officinalis* "jengibre" no sólo retrasó el inicio, sino también la progresión de la catarata diabética.⁸

El consumo del extracto de *Zingiber officinalis* "jengibre" reveló significativo efecto hipoglicémico en animales aloxano diabéticas. El estudio fue realizado en dos grupos, uno pre-tratado y otro pos tratado, donde el pre-tratamiento con extracto de "jengibre" produjo un cambio insignificante sólo en el nivel de triglicéridos en plasma, mientras que el pos-tratamiento manifestó marcado efecto hipoglicémico, reducción del colesterol LDL en plasma, reducción de triglicéridos y mejoró notablemente la función renal deteriorada.⁹

El extracto acuoso crudo de *Zingiber officinalis* demostró propiedades antidiabéticas e hipolipemiente en *Rattus norvegicus* "ratas albinas" diabéticas inducida por estreptozotocina. Los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos fueron analizados en suero de la sangre en ayunas. Encontrándose potencial hipoglicémico, hipocolesterolémico e hipolipemiente. Además, es eficaz para invertir la proteinuria diabética. Por lo tanto, *Zingiber officinalis* puede ser de gran valor en el manejo de las complicaciones diabéticas en humanos.¹⁰

El extracto etanólico de rizomas de *Zingiber officinalis* (Roscoe) demostró propiedad analgésica, antiinflamatoria e hipoglucemiante, en *Mus musculus* "ratones albinos" y *Rattus norvegicus* "ratas albinas" diabéticas inducidas por estreptozotocina, del mismo modo brinda apoyo farmacológico para uso folclórico y etnomédico en el manejo de las enfermedades inflamatorias dolorosas, artríticas, así como en el control de la diabetes mellitus tipo 2 en algunas comunidades rurales de África.¹¹

2.2. *Zingiber officinalis* Roscoe "kión"

2.2.1. Clasificación sistemática

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión".

Categoría taxonómica	Clasificación
DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	LILIOPSIDA
Subclase	ZINGIBERIDAE
ORDEN	ZINGIBERALES
FAMILIA	ZINGIBERACEAE
GÉNERO	Zingiber
ESPECIE	<i>Zingiber officinalis</i> Roscoe
N.V.	"kión", "jengibre"

Fuente: Anexo 7

2.2.2. Descripción botánica

Es una planta herbácea de hasta 90 cm con rizoma horizontal. Hojas linear-lanceoladas, de 18 a 25 cm; espigas elipsoideas, de 4 a 6 cm, brácteas

suborbiculares a ovaladas, vellosas, corola verde amarillenta, el tubo de 2 cm. Cápsula de 3 valvas, abriendo irregularmente.¹² Sus rizomas son ramificados y aromáticos.¹³

Es una planta perenne, delgada, que alcanza 60 a 100 cm de altura. Los tallos (que llevan las flores con hojas estrechas y dísticas, subsésiles, lanceoladas y lineales) son aproximadamente 17 × 1,8 cm y de color verde oscuro con un nervio central prominente enfundados en la base. Las flores son de color amarillo verdoso con rayas de color púrpura y son escasas.¹⁴

No se conoce al estado silvestre y pero se sabe que su cultivo es muy antiguo, especialmente en China, en Europa fue conocido desde la antigüedad por griegos y romanos, requiere de un clima tropical húmedo, con precipitaciones superiores a los 2000 mm³ anuales, distribuidas regularmente a lo largo del periodo vegetativo, con una temperatura superior a los 30° C durante dos tercios del año, humedad de 80 % a 95 %, y una altitud de 0 a 1500 m.s.n.m. La provisión de sombra favorece su producción, no es muy exigente en cuanto a suelo, aunque produce mejor en un terreno de fácil drenaje, pero rico en materia orgánica, con un pH de 5,5 – 7,0.⁴

2.2.3. Composición química

El aceite esencial de *Zingiber officinalis* "jengibre" contiene hidrocarburos sesquiterpénicos que son el grupo componente más abundante (64 %), acompañado con proporciones menores de monoterpenos oxigenados (6 %), alcoholes sesquiterpénicos (5 %), hidrocarburos monoterpénicos (2 %) y ésteres (1 %) y otros compuestos misceláneos. Entre los hidrocarburos sesquiterpénicos, (-)-α-zingibereno predomina (29,5 %), seguido de β-sesquifelandreno (18,4 %) y se acompañan por cantidades menores de (-)-β-bisaboleno (hasta 12 %), (+)-α-curcumeno (hasta 19 %) y farneseno

(probablemente el isómero- β ; hasta 10 %). γ -selineno y β -elemeno se producen en cantidades relativamente menores.¹⁴

2.2.4. Propiedades farmacológicas

Algunos de los componentes de la oleorresina de *Zingiber officinalis* "jengibre" han mostrado un potente efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas *in vitro*, además inhibe la agregación plaquetaria. Los compuestos fenólicos activos, los gingeroles y shogaoles son potentes antioxidantes y al inhibir la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, son potencialmente antiinflamatorios. Ensayos recientes han demostrado los efectos antitumorales y antiproliferativos de compuestos que se encuentran en *Zingiber officinalis*. El 6-gingerol, el 6-paradol y β -elemene quienes detienen el ciclo celular e inducen la muerte celular por apoptosis en células de cáncer de colon y pulmón. La actividad antiemética que posee, también es efectiva en las náuseas originadas en el tratamiento quimioterápico del cáncer como ha sido comprobado en animales experimentales.⁴⁻¹⁴

2.3. Metabolitos secundarios hipoglicemiantes

La literatura científica reporta que algunos terpenoides tienen acción hipoglicemiante, tales como los terpenos de *Agarista mexicana* 12-urseno y 23,24-dimetil-24-etilestigmast-25-eno; así como el sesquiterpeno oficiosídeo el cual fue aislado de las flores de *Calendula officinalis*, Al igual que algunos alcaloides de *Cryptolepis sanguinolenta*, derivados de la criptolepina, un miembro de la familia de los alcaloides indolquinolinas, que poseen actividad antihiperglicemiante. También las cumarinas poseen actividad hipoglicemiante y efecto inhibitorio sobre la actividad de la enzima aldosa reductasa y sobre la agregación plaquetaria, las cuales son consideradas como las causas de las complicaciones diabéticas, por ejemplo la fraxidina de *Teramnus labialis*. Así mismo, a los flavonoides les son atribuidas diversas actividades biológicas, tales

como cardio protectora e hipoglicemiante, y en general, las sustancias fenólicas, tales como galocatequina, epicatequina, epigallocatequina y el galato de epigallocatequina poseen actividad antidiabética.¹⁵

2.4. Páncreas e insulina

El páncreas consiste en dos órganos diferentes dentro de una estructura. La porción acinar del páncreas tiene una función exocrina, que secreta al lumen duodenal las enzimas y los iones utilizados en el proceso digestivo. La porción endocrina está formada por los islotes de Langerhans, que representan 1 a 2 % de su peso y son colecciones de varios tipos de células.¹⁶

La insulina es un polipéptido constituido por dos cadenas, A y B, enlazadas por puentes disulfuro intercatenarios.¹⁶

La insulina es la hormona primaria que se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares. Sus acciones anabólicas incluyen la estimulación del uso y almacenamiento intracelulares de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en tanto que bloquea procesos catabólicos. Logra esos propósitos generales por medio de estimulación del transporte de sustratos e iones hacia las células, favorecimiento de la traslocación de proteínas entre compartimientos celulares, activación e inactivación de enzimas específicas, y modificación de las cantidades de proteínas al alterar la velocidad de transcripción de genes y traducción de mRNA.¹⁷

2.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno heterogéneo definido por la presencia de hiperglucemia. Los criterios diagnósticos para la diabetes incluyen: 1) una glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl; 2) síntomas de diabetes más una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl; o 3) una concentración plasmática de glucosa ≥ 200 mg/dl después de una dosis por vía oral de 75 g de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa). La hiperglicemia se debe en todos los casos

a una deficiencia funcional en la acción de la insulina. La acción deficiente de la insulina puede deberse a una disminución en la secreción de la insulina a cargo de las células β pancreáticas, a disminución en la respuesta a la insulina en los tejidos blanco (resistencia a la insulina), o al incremento en las hormonas contrarreguladoras opuestas a los efectos de la insulina. Las contribuciones relativas de cada uno de estos tres factores son la base de la clasificación en subtipos de este trastorno, y también ayudan a explicar las presentaciones clínicas características de cada subtipo.¹⁸

La clasificación fisiopatológica de la diabetes es de la siguiente manera:

2.5.1. Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o Tipo I

Aparece en la infancia y adolescencia, representa el 15 a 20 % de los casos, Es habitual el comienzo de esta forma clínica de diabetes entre los 10-13 años, y la mayoría tiene un diagnóstico confirmado antes de los 20 años. Frecuentemente los pacientes presentan hiperglucemia extrema, cetosis y sintomatología alarmante (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de pelos, fatiga, etc.). El páncreas endócrino de estos pacientes, no produce insulina, por lo tanto no hay insulina plasmática por lo que para compensarla es imprescindible el tratamiento con insulina. La ausencia del péptido conector y proinsulina en plasma indican la falta de actividad secretoria de las células beta de los islotes de Langerhans.¹⁹

2.5.2. Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o Tipo II

Esta forma clínica, raramente evoluciona hacia la cetoacidosis, y a menudo se acompaña de obesidad. En los islotes de Langerhans, existen células beta funcionales, por lo que en plasma se detecta la presencia de insulina y péptido C. En este tipo de diabetes, en general, existe un aumento de la masa de células alfa, y no existen alteraciones de las células D, y PP. Las células beta, son aparentemente normales, sin embargo, la respuesta secretora de insulina ante estímulos normales (administración de glucosa, por ejemplo.), es irregular y

generalmente disminuida. Podrían existir alteraciones funcionales de los glucorreceptores de las células beta, que determinan el funcionamiento anómalo de las mismas.¹⁹

2.5.3. Diabetes mellitus gestacional

Es una forma clínica que aparece en la gestación, en el segundo o tercer trimestre, y que debido a las características tan particulares de la enfermedad, que afecta a la madre y al feto, puede ser considerada una forma clínica propia. Se desencadena en una madre con predisposición genética para la diabetes. Ocurre un aumento de las complicaciones perinatales y mortalidad fetal. Después del parto, un tercio de las diabéticas del embarazo desarrollan una DMNID.¹⁹

2.6. Hipoglicemiantes orales

Los antidiabéticos orales son un conjunto heterogéneo de fármacos que producen una disminución de los niveles de glicemia a través de mecanismos pancreáticos y/o extra pancreáticos, lo cual las hace útil en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Según su mecanismo de acción se clasifican en:

- Secretagogos o insulinotrópicos (estimulan la secreción de insulina):
Sulfonilureas, meglitinidas.
- Insulinosensibilizadores (disminuyen la resistencia insulínica):
Biguanidas, triazolidinedionas (glitazonas).
- Reductores o enlentecedores de la absorción intestinal de glucosa:
Inhibidores de las α -glucosidasas.²⁰

2.6.1. Metformina

No provocan liberación de insulina. Entre las acciones que producen destacan las siguientes: Aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa,

aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y posprandial. Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL. La metformina se absorbe bien por vía oral; no se fija a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación, eliminándose casi por completo por orina en forma activa (el 90 % de una dosis oral en 12 horas). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día.²¹

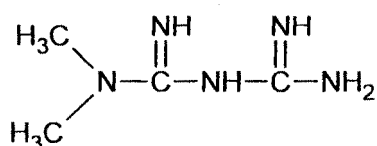


Figura 1. Estructura química de la metformina.²¹

2.6.2. Glibenclamida

La glibenclamida bloquea los canales de potasio dependientes del ATP que hay en la membrana de las células pancreáticas β , mecanismo a través del cual provocan despolarización, entrada de calcio y liberación de insulina. Las sulfonilureas se emplean para tratar la diabetes mellitus en los pacientes que conservan algún grado de actividad de las células β .²²

La glibenclamida es la sulfonilurea más potente y constituyen la base del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, de $t_{1/2}$ prolongado, de absorción lenta, se metaboliza en el hígado generando tres metabolitos, uno de los cuales presenta acción hipoglicemiante.²⁰

A corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada en las células β del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de glucosa, no permanecen altos sino que pueden ir

descendiendo; de ahí que se piense que la acción mantenida de los hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos.²¹

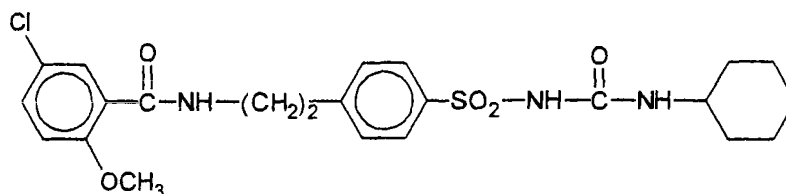


Figura 2. Estructura química de la glibenclamida.²¹

2.7. Prueba de tolerancia a la glucosa

Es la medición de la capacidad del organismo para tolerar una carga de glucosa suprafisiológica. Esta prueba es el estándar de oro para el diagnóstico de diabetes. Durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, la respuesta normal a la absorción de la carga del carbohidrato es suprimir la liberación hepática de glucosa y aumentar la recaptación de glucosa en el músculo e hígado. Esto requiere un aumento rápido en la secreción de insulina, y una adecuada sensibilidad hepática y muscular a la insulina. Una alteración en la tolerancia a la glucosa se asocia a una resistencia a la insulina periférica, con mayor posibilidad a nivel del músculo esquelético (principal depósito de glucosa postprandial). Es considerada la prueba de elección para evaluar el proceso del deterioro de la función insular en el periodo preclínico de la diabetes tipo I, así como los fármacos o sustancias que intervienen en la secreción de insulina.⁵

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación del lugar de estudio

El presente trabajo de investigación se ejecutó en los Laboratorios de Farmacognosia, Farmacología del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho.

3.2. Población

Rizomas de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión" que crece en el distrito de Samugari, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho.

3.3. Muestra

Constituida por 15 kg de rizomas de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión" colectados de manera aleatoria en el distrito de Samugari.

3.4. Unidad experimental

Conformado por 35 *Mus musculus* "ratones albinos" machos de la cepa Balb/c/CNPB con pesos de 20 +/- 4 g, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Salud-Centro Nacional de Productos Biológicos, Lima.

3.5. Métodos para la recolección de datos

3.5.1. Recolección de muestra

La recolección y selección de la muestra se realizó de acuerdo a las recomendaciones establecidas por Villar del Fresno,²³ para órganos

subterráneos en reposo vegetativo que es cuando suele ser más elevado el contenido de principios activos. Considerando que los rizomas estén maduros e intactos, los cuales fueron lavados con abundante agua (Anexo 1).

3.5.2. Extracción del aceite esencial y determinación del rendimiento

La extracción del aceite esencial de kión se realizó mediante destilación por arrastre de vapor, para lo cual, se empleó el equipo destilador del laboratorio de farmacognosia con capacidad para tres kilogramos. Los rizomas de *Zingiber officinalis* convenientemente troceada por picado en fresco, fue sometida a una corriente de vapor de agua que arrastra los componentes volátiles de dicho material vegetal hacia una trampa fría, codo de destilación con refrigerante, donde se condensó. El proceso duró tres horas, aproximadamente. El hidrolato obtenido se separó en una pera de decantación para obtener finalmente el aceite esencial el cual fue almacenado en un frasco de vidrio color ámbar herméticamente cerrado (Anexo 2).²⁴

Para la determinación del porcentaje de rendimiento se utilizó el método gravimétrico,²⁵ para lo cual se empleó la siguiente fórmula:

$$\%RAE = \frac{\text{Peso del AE obtenido(g)}}{\text{Peso de muestra(g)}} \times 100$$

3.5.3. Análisis fisicoquímico del aceite esencial

a. Características organolépticas

Se caracterizó a través de un análisis directo, determinando las características propias del aceite esencial en cuanto a su aspecto, color, sabor y olor.

b. Determinación de la densidad relativa

Se determinó por picnometría, midiendo la relación entre la masa de un volumen de la sustancia a ensayar a 20 °C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura, equivale a peso específico,²⁶ para lo cual se pesó el picnómetro vacío y seco a 20 °C, se llenó con el aceite esencial de *Zingiber*

d. Determinación de la rotación óptica

Se determinó por polarimetría, haciendo uso el polarímetro POLAX 2L,²⁸ se determinó la medida de rotación de la luz, a una longitud de onda definida correspondiente a la línea del sodio, al atravesar un espesor determinado de aceite esencial;²⁹ para su calibración se llenó el tubo de observación con agua destilada, luego se colocó en la parte central del sitio designado para el tubo, mientras se observa a través del ocular, con los interruptores se igualó el brillo de los campos, en seguida se pulsó el interruptor de ajuste a cero; para la medición del ángulo de rotación óptica de la muestra, se usó el tubo de observación de 200 mm (vol. 10 ml), se cargó con el aceite esencial, se colocó en el sitio indicado para la muestra, mientras se observaba el campo a través del ocular se igualó el brillo de los semicírculos derecho e izquierdo con los interruptores designados para este fin, en el momento que se logró la igualdad se anotó el valor que aparece en el tablero (Anexo 3).

e. Determinación del índice de acidez

Se determinó por volumetría, para lo cual se pesó exactamente, 3 002 miligramos del aceite a ensayar. Se añadió alcohol etílico al 95 por ciento (neutralizado), un volumen igual a 15 009 miligramos y tres gotas de fenolftaleína. Se agitó hasta su total disolución y se valoró con solución alcohólica de KOH 0,1 mol/l, obteniéndose un volumen de gasto igual a 0,6 ml (Anexo 3).

El índice de acidez se calculó por la fórmula siguiente:²⁶

$$IA = \frac{56,1 \cdot V \cdot Z}{g}$$

Donde:

V: ml de KOH 0,1 mol/l consumidos.

Z: Conc. molar en equiv. de la solución de KOH.

56,1: Miliequivalentes de KOH expresados en mg.

g: Peso de la muestra en gramos.

f. Determinación del índice de ésteres y porcentaje de ésteres

Se determinó por volumetría, para lo cual se pesó exactamente 3 000 miligramos de la muestra en el frasco de saponificación, se añadió alcohol etílico al 95 por ciento, aproximadamente un volumen igual a cinco veces el peso de la muestra, y tres gotas de solución indicadora de fenolftaleína. Se agitó y en seguida se neutralizó los ácidos con solución acuosa de NaOH 0,1 mol/l. Se añadió diez mililitros de solución alcohólica de KOH 0,5 mol/l medidos exactamente, se ajustó el condensador de reflujo al frasco de saponificación, y se reflujo en baño maría durante una hora. Se dejó enfriar y se añadió por el condensador diez mililitros de alcohol etílico neutro. Se desmontó el condensador, se adicionó cinco gotas de solución indicadora de fenolftaleína y se valoró el exceso de álcali con solución de HCl 0,5 mol/l, gastándose un volumen de 14,8 ml. Paralelamente con el ensayo de la muestra se realizó un ensayo en blanco, en el cual se gastó 14 ml de HCl 0,5 mol/l (Anexo 3).

El índice de ésteres se calculó por la fórmula siguiente:²⁶

$$IE = \frac{56,1(V - V')N}{g}$$

Y el porcentaje de ésteres se calculó por la fórmula siguiente:²⁶

$$\%E = \frac{56,1}{10g} \frac{V - V' N}{g}$$

Donde:

56,1: Miliequivalente de KOH expresados en mg.

V: ml de la solución de KOH consumidos.

V': ml de la solución de KOH consumidos en el ensayo en blanco.

N: Concentración molar de la solución de NaOH 0,1 mol/l.

g: Cantidad de aceite empleado en el ensayo.

3.5.4. Determinación del efecto hipoglicemiante

3.5.4.1. Preparación de las dosis

La solución madre de aceite esencial se preparó mediante la adición de esta directamente en el vehículo (0,1 % de Tween 80 en agua); con agitación manual vigorosa del agente en el vehículo durante tres a cinco minutos³⁰ La concentración del agente final se logró por simples diluciones hasta lograr dosis de 150 mg/kg, 300 mg/kg y 450 mg/kg.

3.5.4.2. Diseño experimental

Se utilizó un diseño completamente randomizado,³¹ los animales de experimentación fueron divididos de manera aleatoria en siete grupos, cada grupo a su vez conformado por cinco unidades experimentales (Anexo 4).

- **Grupo I:** Blanco, solución salina fisiológica 1 ml.
- **Grupo II:** Control, dextrosa 50 mg/ml a razón de 2 g/kg.
- **Grupo III:** Metformina 150 mg/kg (Referencia I) más dextrosa 2 g/kg.
- **Grupo IV:** Glibenclamida 7,5 mg/kg (Referencia II) más dextrosa 2 g/kg.
- **Grupos V, VI, VII:** Dosis de 150, 300 y 450 mg/kg del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* R. "kón" más dextrosa 2 g/kg, respectivamente.

3.5.4.3. Método: Prueba de tolerancia a la glucosa

- Los animales fueron aclimatados en jaulas metabólicas con libre acceso a agua y alimento estándar. La temperatura ambiental fue constante (21 +/- 1°C) y con 50-60 por ciento de humedad, con un ciclo de 12 horas luz/oscuridad.
- Después de 18 horas de ayuno con agua *ad libitum* se midió la glucemia basal encontrándose una glucemia promedio de 70 mg/dl, lo que demuestra que los animales experimentales son normoglicémicos y aptos para el trabajo.
- Luego se administraron las sustancias de ensayo (aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* "kión" a razón de 150 mg/kg, 300 mg/kg y 450 mg/kg) vía

oral, así como los fármacos de referencia, metformina a una dosis de 150 mg/kg y glibenclamida a la dosis de 7,5 mg/kg de peso. El control sólo recibió vehículo (solución salina fisiológica 0,9 % p/v) vía oral (Anexo 4).

- Después de 90 minutos se administró una carga de dextrosa al 5 por ciento a razón de 2 g/kg intraperitonealmente.³¹
- Las muestras de sangre se obtuvieron de la vena caudal en el extremo distal de la cola del animal, mediante un corte suficientemente amplio como para obtener un volumen adecuado (una gota) para cubrir por completo la zona de prueba de la tira reactiva,³² a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la carga de dextrosa.
- Los niveles de glucosa sanguínea se determinaron por el método de la glucosa oxidasa con tiras reactivas de un glucómetro de la marca ACCU-CHEK Active (Anexo 4).

3.6. Análisis de datos

Con los valores de glucosa sanguínea cuantificados se hallaron las medias \pm desviación estándar en cada tiempo experimental. Así mismo, las variaciones de los niveles de glucosa sanguínea para cada uno de los grupos experimentales en el período de tiempo evaluado, fueron graficados para ver su comportamiento. Esto nos sirvió para hallar el parámetro farmacocinético llamado área bajo la curva (ABC), utilizando el paquete SIMFIT (Simulation fitting, statistic and plotting; Versión 5.7.2.), los cuales fueron graficados en un diagrama tipo Box-plot para comparar el comportamiento y la variabilidad entre los grupos experimentales.

Con los valores de ABC, se calculó el porcentaje de efecto hipoglicemiante utilizando la siguiente fórmula.^{6 31}

$$\% \text{ Efecto hipoglicemiante} = \frac{\text{Control} - \text{Tratamiento}}{\text{Control}} \times 100$$

Los resultados hallados se graficaron en histogramas de frecuencias, con el porcentaje de efecto hipoglicemiante versus tratamientos.

Las diferencias entre los valores del ABC de los niveles de glucosa sanguínea en los diferentes grupos experimentales, fueron evaluadas mediante el análisis de varianza ANOVA con un nivel de significancia de 95 % ($p < 0,05$) y corroboradas con la prueba complementaria de comparaciones múltiples HSD de Tukey^a.

IV. RESULTADOS

Tabla 2. Rendimiento, características organolépticas y propiedades fisicoquímicas del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* Roscoe "kión".

Rendimiento	
Porcentaje de rendimiento	0,066 % p/p
Características organolépticas	
Color	Amarillo claro
Olor	Suigéneris
Sabor	Ligeramente pungente
Aspecto	Líquido fluido
Propiedades fisicoquímicos	
Densidad relativa 20°C	0,882 g/ml
Índice de refracción 19 °C	1,481 nD
Sólidos totales 19 °C	75,9 Brix %
Rotación óptica 20 °C	- 48,00°
Índice de acidez	1,122
Índice de ésteres	7,481
Porcentaje de ésteres	0,748 % mg

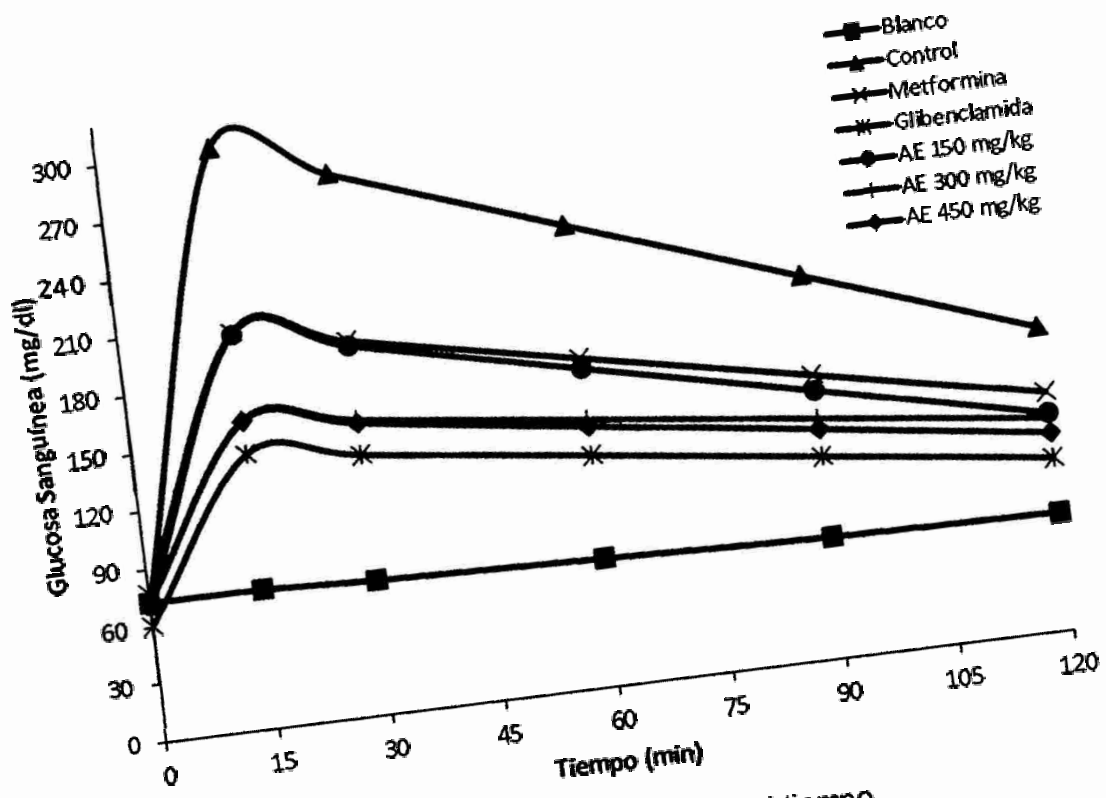


Figura 3. Niveles de glucosa sanguínea en función del tiempo.

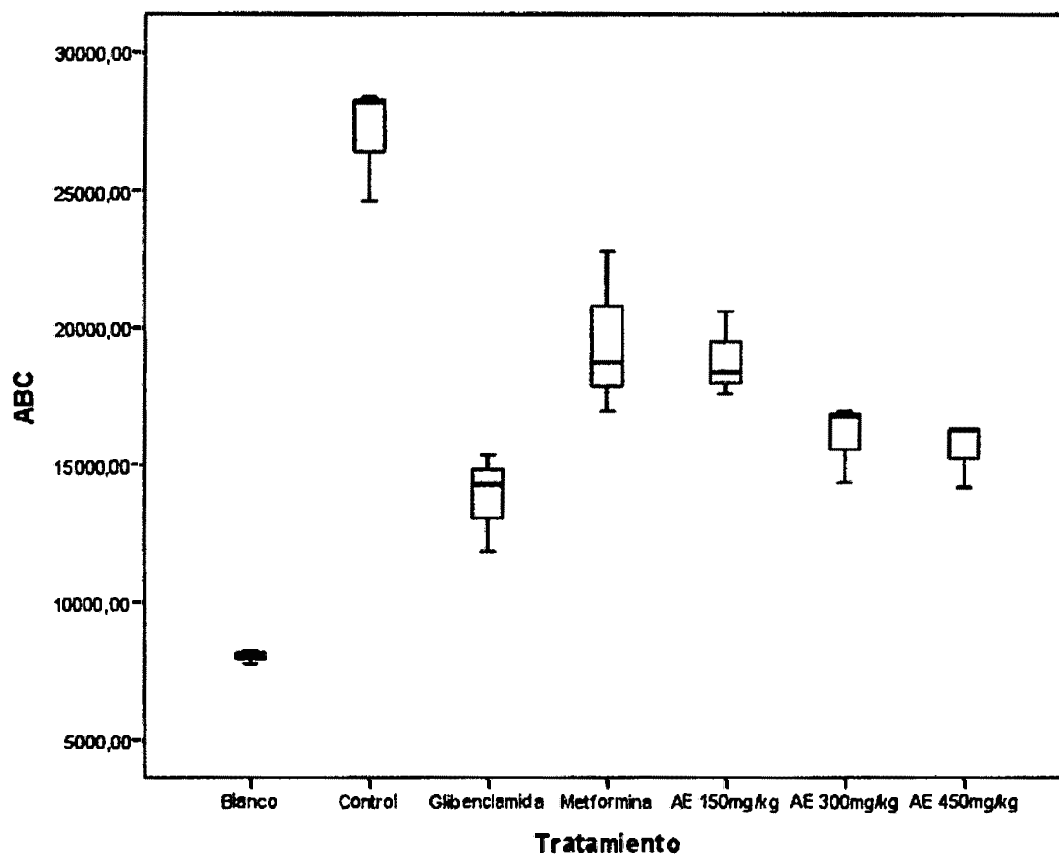


Figura 4. Diagrama Box-Plot del área bajo la curva (ABC) según tratamiento.

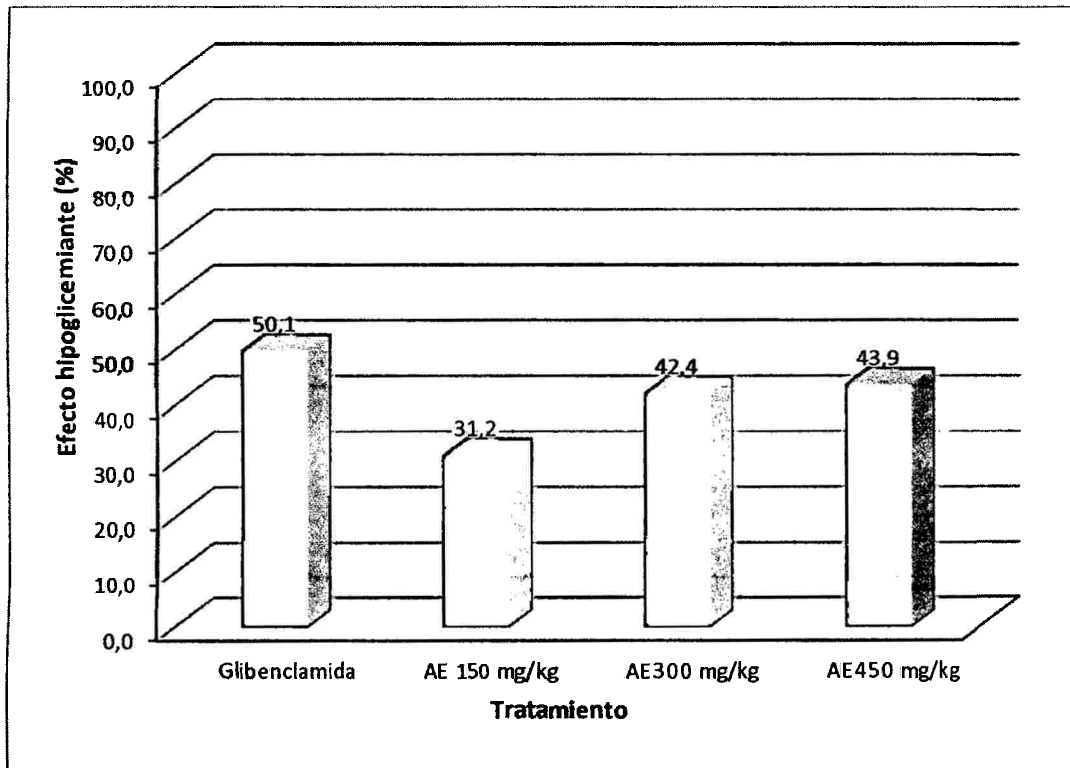


Figura 5. Porcentaje de efecto hipoglicemiante según tratamiento.

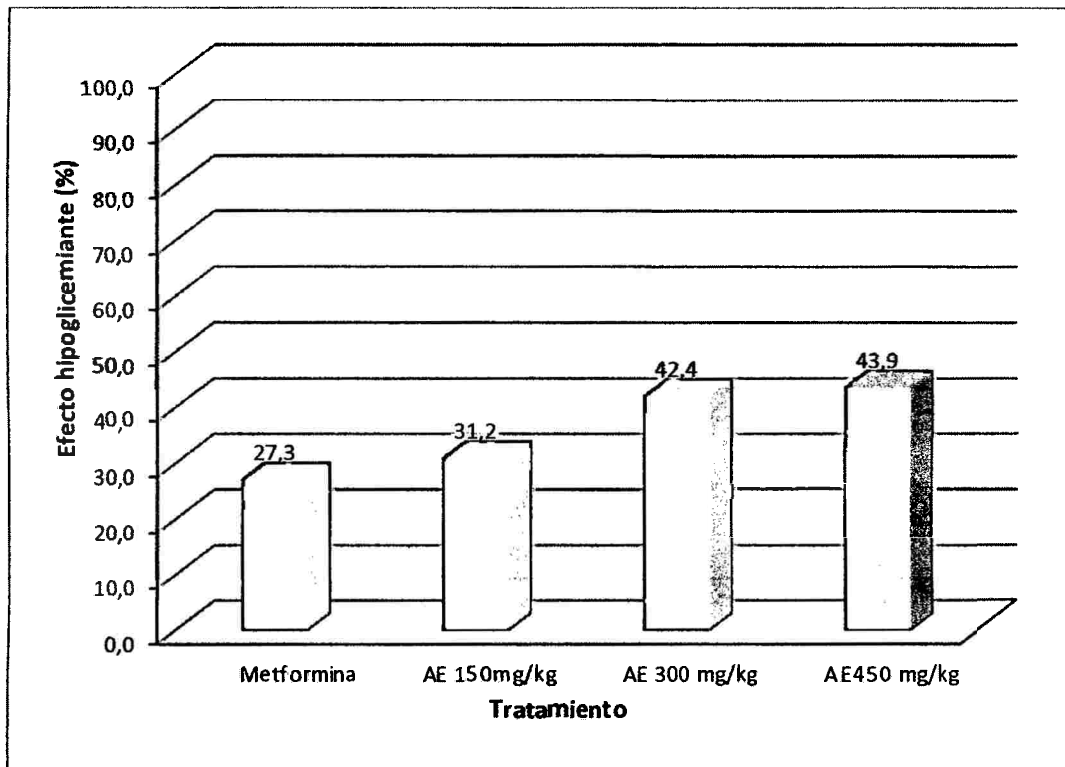


Figura 6. Porcentaje de efecto hipoglicemiante según tratamiento.

V. DISCUSIÓN

Después del proceso de extracción por arrastre de vapor se pudo lograr un rendimiento de 0,066 % p/p (0,75 ml/kg) de muestra fresca. La bibliografía revisada reporta que el mejor método de extracción se realiza por arrastre de vapor, siendo necesario realizar un secado previo de la materia prima y una molienda adecuada, la separación final del aceite esencial se realizó por decantación seguida de congelación, obteniéndose un rendimiento de 0,8 % del peso del material seco. Es importante indicar que el rendimiento del aceite esencial se ve afectado por el proceso de preparación de la muestra, debido a que durante el cortado se rompen células que contienen el aceite esencial y que durante el secado se pierden por su alta volatilidad,²⁴ asimismo, incluye la variedad de cultivo de "jengibre", el estado de madurez en la cosecha, el método de preparación y secado de la especie, la edad temporal y en cierta medida el método y condiciones de destilación.¹⁴

De otro lado, se encontró reportes que señalan que la destilación de *Zingiber officinalis* seco comercializado, por lo general proporciona aceite con rendimientos que varían de aproximadamente 1 a 2,5 %. Pero, sin embargo, los mejores rendimientos (superiores al 4 %) podrían obtenerse de la destilación de los raspados de la cáscara fresca desechada durante la preparación de *Zingiber officinalis* "jengibre" seco.¹⁴

Dada la suficiente evidencia, el proceso de obtención del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* cultivado en el Valle de los Ríos Apurímac, Ene y Mantaro no concede las condiciones adecuadas para su industrialización, debido a su bajo rendimiento.

La Tabla 2, muestra las características organolépticas y propiedades fisicoquímicas del aceite esencial. Tales características descritas se aproximan a los encontrados por Vásquez *et al.*,²⁴ quienes obtuvieron una esencia líquida bastante móvil, de color verdoso o amarillo, que tiene el olor característico del "jengibre", pero no tiene sabor pungente, el que se debería a una serie de sustancias no volátiles presentes en la oleorresina, mas no en el aceite esencial. Las investigaciones sobre el aroma y el sabor de "jengibre" se han llevado a cabo casi exclusivamente en el aceite esencial obtenido por destilación a vapor de "jengibre" seco. Sin embargo, se debe apreciar que este aceite es algo diferente en su composición y propiedades organolépticas del aceite volátil natural presente en "jengibre" fresco, antes de la destilación, debido a la formación de productos durante el proceso de destilación y posterior almacenamiento.¹⁴

La Figura 3, muestra al grupo blanco con una glucemia casi constante que oscila entre 73 mg/dl a 61 mg/dl, lo que nos indica los valores basales referenciales de los animales durante el trabajo experimental. También se observa que el grupo control, alcanza niveles de glicemia hasta un máximo de 302 mg/dl en el minuto 15, el mismo que disminuye progresivamente aún conservando niveles hiperglicémicos de 281; 240; 199 y 158 mg/dl a los 30, 60, 90 y 120 minutos, respectivamente, con la tendencia a alcanzar niveles normoglicémicos. Este grupo sirvió para elaborar la curva de tolerancia a la glucosa.³¹ De otro lado, el grupo tratado con glibenclamida presentó valores de glucemia menores que los del grupo control, donde al tiempo 0 la media de las concentraciones de glucosa

fue de 61 mg/dl, a los 15 minutos se observa que la glibenclamida no permitió que la glicemia se eleve a los niveles de hiperglicemia, resultando una glicemia de 143 mg/dl, la misma que desciende hasta 89 mg/dl al minuto 120, nivel muy cercano a las condiciones basales. Para el estándar metformina, el comportamiento de la glicemia transcurre con niveles altos, pero menores a los del control, a los 15 minutos se alcanza una glucemia de 206 mg/dl, la misma que desciende gradualmente hasta alcanzar una glucemia de 124 mg/dl a los 120 minutos.

Así mismo, en la Figura 3, los grupos correspondientes a los tratamientos con aceite esencial de *Zingiber officinalis* a las concentraciones de 150, 300 y 450 mg/kg, se observa una disminución significativa en todos los tiempos evaluados; con las dosis de 450 y 300 mg/kg se observó una mejor disminución de la glicemia similar al fármaco de referencia glibenclamida, asimismo, con la dosis de 150 mg/kg se obtuvo un comportamiento similar a la metformina. En este sentido, podemos aseverar que las tres dosis experimentales poseen efecto sobre la glicemia en el modelo experimental empleado.

Siendo el área bajo la curva (ABC) un parámetro farmacocinético que representa la concentración de un fármaco, en este caso la glucosa en sangre, en la Figura 4, se observa el área bajo la curva de los niveles de glucosa sanguínea de los diferentes grupos experimentales. La cinética del grupo control, describe una curva cuya área es de 27562, la que representa mayor concentración de glucosa en sangre; de la misma manera, para el tercero y cuarto grupo se observan áreas de 20024 y 13764 (metformina y glibenclamida, respectivamente) menores al del control, deduciendo que en aquellos, existe menor cantidad de glucosa sanguínea; en los grupos experimentales quinto, sexto, y séptimo correspondientes a las tres dosis (150, 300 y 450 mg/kg) de aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis*, se obtuvo áreas bajo la curva de 18962, 15886 y

15452, respectivamente. De estos resultados podemos deducir que con el aceite esencial a dosis de 450 mg/kg, se logró mayor reducción de la concentración de glucosa sanguínea en comparación con las dosis de 150 y 300 mg/kg y metformina, pero menor que la glibenclamida. En consecuencia, podemos afirmar que el aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* tiene un mejor efecto hipoglicemiante a dosis de 450 mg/kg.

Respecto al porcentaje de efecto hipoglicemiante, la Figura 5, nos muestra que las dosis del aceite esencial administradas resultaron ser inferiores a la glibenclamida (50,1 %), siendo la dosis de 450 mg/kg la que más se aproxima (43,9 %). De igual manera, en la Figura 6, se aprecia que las diferentes dosis de aceite esencial poseen mayor efecto hipoglicemiante que la metformina (27,3 %), siendo similar la dosis de 150 mg/kg (31,2 %).

Se reportaron trabajos anteriores que evaluaron el efecto hipoglicemiante de *Zingiber officinalis* empleando los extractos de sus rizomas, en *Rattus norvegicus* "ratas albinas" diabéticas por aloxano, encontrándose un efecto hipoglicémico significativo,⁸ de forma similar, se demostró que el extracto acuoso de "jengibre" posee potencial hipoglicémico en animales diabéticas inducida por estreptozotocina,¹⁰ así como el extracto etanólico, en un modelo similar al anterior y con resultados similares.¹¹

La revisión de la literatura nos muestra que el extracto de rizomas secos de *Zingiber officinalis* contiene 5 % de monoterpenos, 65 % de sesquiterpenos, y 30 % de compuestos oxigenados, incluyendo los gingeroles y shogaoles, este último se encuentra en la oleorresina. Los volátiles son monoterpenos debido a su bajo peso molecular.⁴⁻¹⁴⁻³² Dado que existe semejanzas en la composición química del extracto y del aceite esencial, se podría atribuir el efecto hipoglicemiante a los hidrocarburos sesquiterpénicos (-)- α -zingibereno, (+)-ar-curcumeno y β -sesquifelandreno, principales componentes del aceite esencial de

Zingiber officinalis cultivado en la amazonía peruana.²⁴ Coadyuvamos nuestra sugerencia con un estudio realizado para explicar la producción enzimática diferencial de terpenos en tejidos de "jengibre" (*Zingiber officinalis*) y "cúrcuma" (*Curcuma longa*), para ello, se realizó la caracterización estructural por medio del análisis en GC/MS y la RMN, en el cual, cuatro sesquiterpenoides principales destacaron como los más abundantes; estos resultados fueron corroborados cuando se comparó los perfiles de terpenoides de "jengibre" y "cúrcuma", encontrándose que las dos especies producen (-)- α -zingibereno y (-)- β -sesquifelandreno en mayor abundancia, pero sólo la "cúrcuma" sintetiza dos oxigenados adicionales. Asimismo, el "jengibre" y la "cúrcuma" producen más(-)- α -zingibereno que (-)- β -sesquifelandreno y coincidentemente la (+)- α -turmerona también es más abundante que el (+)- β -turmerona, Esto sugirió que los dos compuestos oxigenados, de hecho se podrían derivar de (-)- α -zingibereno y (-)- β -sesquifelandreno.³³ Por otro lado, se investigó el efecto de tres extractos fraccionados de *Curcuma longa* "cúrcuma" en los niveles de glucosa sanguínea en *Mus musculus* "ratones albinos" diabéticos tipo 2, demostrándose que curcumina, demetoxicurcumin, bisdemetoxicurcumina y α -turmerona exhiben actividad de unión al ligando del receptor activado por proliferación de peroxisomas (PPAR- γ). Estos resultados indican que tanto los curcuminoides y sesquiterpenoides en *Curcuma longa* poseen efectos hipoglucémicos a través de la activación de PPAR- γ como uno de los mecanismos y sugieren que la extracción con etanol, en el cual se encuentran dos curcuminoides y sesquiterpenoides, muestran un efecto sinérgico para suprimir el aumento de los niveles de glucosa sanguínea.³⁴ Efectivamente, existen varios terpenoides bioactivos que pueden modular la actividad de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs). Debido a que los PPARs son sensores de lípidos que controlan la homeostasis energética. La alimentación diaria con

estos terpenoides podría ser útil para el manejo de los trastornos metabólicos inducidos por la obesidad, como la diabetes tipo 2, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares.³⁵

De otra parte, el zumo de *Zingiber officinale*, en ayunas, produjo un aumento significativo en los niveles de insulina y una disminución en los niveles de glucosa, en animales diabéticos inducidos por estreptozotocina. Además, al realizarles la prueba de tolerancia oral a la glucosa, se encontró que disminuye significativamente el área bajo la curva de glucosa y aumenta notoriamente el área bajo la curva de insulina.³⁶

Sin embargo, atribuir el efecto hipoglicemiante a uno u otro constituyente terpénico del aceite esencial de *Zingiber officinalis* resultaría impreciso, dado que su composición química varía en función de su origen,¹⁴⁻³⁷ como por ejemplo los aceites esenciales de rizomas de "jengibre" de la India y Australia, difieren notablemente en su composición terpenoide.³⁷

Las propiedades antioxidantes de los terpenos también podrían explicar su efecto antidiabético o hipoglicemiante.¹⁵ En efecto, Abdollahi *et al.*³⁸ en un estudio de las propiedades antioxidante, antidiabética y antihiperlipidémica del aceite esencial de *Satureja khuzestanica*, observaron la disminución de la peroxidación lipídica normal en sangre y el incremento del poder antioxidante total. Además, observaron una disminución significativa de los niveles de glucosa y triglicéridos sanguíneos en *Rattus norvegicus* "ratas albinas" diabéticas e hiperlipidémicas, en ayunas.

El mecanismo de acción por el cual las plantas disminuyen la glucosa en sangre, puede ser atribuido a los siguientes factores: Aumento de la liberación de insulina a través de la estimulación de las células β -pancreáticas, resistencia a las hormonas que aumentan el nivel de glucosa, aumento de la sensibilidad de los receptores de insulina, disminución de gluconeogénesis, aumento del

consumo de glucosa en tejidos y órganos, eliminación de radicales libres, resistencia a la peroxidación de los lípidos, corrección del desorden metabólico causada en lípidos y proteínas, y estimulación y aumento de la microcirculación sanguínea en el organismo.¹⁵

En los últimos años, se han hecho muchos esfuerzos para identificar inhibidores de la α -glucosidasa eficaces a partir de fuentes naturales con el fin de desarrollar alimentos funcionales y nutracéuticos para su uso contra la diabetes. Muchos inhibidores de la α -glucosidasa que son fitoconstituyentes tales como flavonoides, alcaloides, terpenoides, antocianinas, glucósidos, compuestos fenólicos, se han aislado a partir de plantas. " α -glucosidasa " es la enzima clave que cataliza la etapa final en el proceso de la digestión de carbohidratos. Por lo tanto, sus inhibidores pueden retardar la liberación de D-glucosa a partir de hidratos de carbono, complejos dietéticos, lo que resulta en una reducción de los niveles postprandiales de glucosa en plasma y la supresión de la hiperglucemia posprandial.³⁹ La literatura reporta que la oleorresina de un miembro de la familia Zingiberaceae, la *Curcuma longa* " cúrcuma ", mostró buena actividad contra la diabetes mediante la inhibición de la α -glucosidasa y α -amilasa, dos enzimas clave vinculados a la diabetes tipo 2, confirmando que la actividad antidiabética pronunciada podría ser debido a la acción aditiva o sinérgica de curcuminoides, aceites volátiles y otros constituyentes activos.⁴⁰

Por otro lado, Talpur *et al.*,⁴¹ en un estudio piloto, investigaron la capacidad de varias combinaciones de aceites esenciales como del fenogreco, la canela, el comino, el orégano, etc., para mejorar la sensibilidad a la insulina. Los aceites esenciales combinados bajaron los niveles circulantes de glucosa y presión arterial sistólica en ratas Zucker obesas y ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere que estos productos naturales mejoran la sensibilidad a la insulina; Aunque las tres fórmulas disminuyeron la presión arterial sistólica en ratas

Zucker obesas, en la prueba de tolerancia a la glucosa, una de las fórmulas era más eficaz que las otras en la reducción de la glucosa circulante.

Si comparamos económicamente la comercialización del aceite esencial de *Zingiber officinalis* obtenidos de cultivos propios de la región, como un agente terapéutico directo o fitofármaco para el mantenimiento de la diabetes mellitus tipo 2, no evidencia competitividad con ninguno de los fármacos circulantes en el mercado; sin embargo, es recomendable el empleo de *Zingiber officinalis* en procesos biotecnológicos para la producción de nutracéuticos, o en su defecto el uso de *Zingiber officinalis* en su forma natural, como productos alimentarios, debido a su catalogación como un alimento funcional.

El Anexo 6, muestra el análisis de varianza ANOVA de los niveles de glucosa sanguínea en los diferentes grupos experimentales, expresado en área bajo la curva (ABC), con un nivel de confianza de 95 % ($p < 0,05$). El valor resultado nos indica que por lo menos uno de los grupos de tratamiento manifestó diferencias estadísticamente significativas. Tales diferencias se corroboraron con la prueba complementaria de comparaciones múltiples HSD de Tukey, encontrándose que efectivamente existe diferencias estadísticas entre los distintos tratamientos, pero a su vez, existe similitud de la dosis de 450 mg/kg de aceite esencial con el estándar glibenclamida, mientras que la dosis de 150 mg/kg es similar a la metformina, siendo en todos los casos.

Finalmente, podemos afirmar que el aceite esencial de *Zingiber officinalis* en el modelo experimental realizado posee actividad hipoglicemiante potencial.

VI. CONCLUSIONES

1. El aceite esencial de *Zingiber officinalis* posee efecto hipoglicemiante en *Mus musculus* "ratones albinos".
2. El aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* obtenido posee las características organolépticas y fisicoquímicas concordantes con lo establecido en la literatura oficial científica.
3. El aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* a la dosis de 450 mg/kg de peso presenta mejor efecto hipoglicemiante (43,9 %), seguida de la dosis de 300 mg/kg (42,4 %) y de 150 mg/kg (31,2 %), en comparación con el estándar metformina (27,3 %), pero ligeramente menor que el estándar glibenclamida (50,1 %).
4. El efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* a la dosis de 450 mg/kg es similar al estándar glibenclamida, y a la dosis de 150 mg/kg es similar a la metformina, con un nivel de confianza de 95 % ($p < 0,05$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Identificar y cuantificar las moléculas presentes en el aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* endémicas en el VRAEM.
2. Evaluar la actividad antidiabética del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* en modelos experimentales de diabetes inducida con aloxano o estreptozotocina.
3. Elaborar preparados nutracéuticos a base de aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* por su efecto hipoglicemiante.
4. Seguir investigando plantas con actividad hipoglicemiante para lograr alternativas en el tratamiento de la diabetes mellitus.
5. Ensayar los efectos del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* sobre los niveles basales de insulina en animales que podría sugerir un mecanismo no mediado por la insulina.

VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Los acuerdos de la OMS y la salud pública. Un estudio conjunto de la OMS y la Secretaría de la Organización OMC. Organización Mundial del Comercio / Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2002. Disponible en : http://www.wto.org/spanish/res_s/booksp_s/who_wto_s.pdf
2. Cortázar A, Daza P, Etxeberia A, Ezkurra P, Idarreta I, Jaio N, col. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Plan Nacional para el SNS del MSC: OSTEBA Nº 2006/08. [serie en internet]; España, 2008. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. Situación reglamentaria de los medicamentos, una reseña mundial. Programa de Medicina Tradicional. Traducido por Organización Panamericana de la Salud. Programa Regional de Medicamentos Esenciales, OMS/TRM/98.1; [serie en internet]. 2001. [acceso 2012 Oct 10]; Ginebra. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip58s/whozip58s.pdf>
4. Enríquez A, Prieto E, De Los Ríos E, Ruiz S. Estudio farmacognóstico y fitoquímico del rizoma de *Zingiber officinalis* Roscoe "Jengibre" de la ciudad de Chanchamayo - Región Junín. Perú. Rev. Med. Vallejana. [serie en internet]. 2008 Ab [acceso 2012 Ag 06]; 5(1):50-64. Disponible en: <http://revistas.concytec.gob.pe/pdf/rmv/v5n1/a07v5n1.pdf>
5. Flores D, Cervantes J, Munares O. Modelos animales de enfermedad: ensayos farmacológicos *in vivo*. Universidad Ricardo Palma. Perú; 2005.
6. Palomino C. Efecto del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. "guanábana" sobre la hiperglucemia inducida con aloxano en ratas. [Tesis Maestría]. Lima: Unidad de Post Grado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. 2007. Disponible en : http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2007/palomino_fc/pdf/palomino_fc-TH.2.pdf
7. Villavicencio O. La fitoterapia a través del tiempo. Lima Perú. Prog Nac Med complementaria-PRONAMEC. [serie en internet]. 2009. [acceso 2012 Nov 10]; PUCP. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/texcom/manual esMEC/fitoterapia/cap1.pdf>
8. Saraswat M, Suryanarayana P, Yadagiri P, Patil M. Antigliating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic. Molecular Vision. [serie en internet]. 2010 Ag [acceso 2012 Ag 10]; 16:1525-1537. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925903/pdf/mv-v16-1525.pdf>
9. Elshater A, Salman M, Moussa M. Effect of Ginger Extract Consumption on levels of blood Glucose, Lipid Profile and Kidney Functions in Alloxan Induced-Diabetic Rats. Egypt. Acad. J. Biolog. Sci. [serie en internet]. 2009 Nov [acceso 2012 Ag 12]; 2 (1):153-162. Disponible en: <http://entomology.eajbs.eg.net/pdf/vol2-num1/17.pdf>
10. Al-Amin Z, Thomson M, Al-Qattan K, Peltonen-ShalabyR, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinalis*) in streptozotocin-induced diabetic rats. British Journal of Nutrition. [serie en internet]. 2006 Ab [acceso 2012 Ag 12]; 96(4):60-66. Disponible en: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN96_04%2FS0007114506002765a.pdf&code=041b3ad46ef9ad5c5eecd461067b11c3
11. Ojewole J. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinalis* (roscoe) rhizomes (zingiberaceae) in mice and rats. Phytotherapy Research [Serie en internet]. 2006; [acceso

- 2012 Ag 12]. 20(9):764–772. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1952/abstract>
12. TRAMIL. Programa de Investigación Aplicada a la Medicina Tradicional Popular del Caribe. Farmacopea caribeña. Ediciones Emile Désormeaux-República Dominicana; 1997.
 13. Del Valle L, Socarrás B, Macías C, Marsán V, Sánchez M, Lam R, Merlín J. Efecto *in vitro* de una solución de *Zingiber officinalis* Rosc. (jengibre) sobre la respuesta de linfocitos humanos de donantes sanos y enfermos con inmunodeficiencia celular. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [serie en internet]. 2010 Ab [acceso 2012 Nov 05]; 26(1):216-222. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_3_10/hih05310.pdf
 14. Parthasarathy VA, Chempakam B, Zachariah J. editors. Chemistry of Spices. London: Biddles Ltd, King's Lynn; 2008. Disponible en: http://catb.ull.com/alamut/Bibliothek/Chemistry_of_Spices.pdf
 15. Negri G. Diabetes melito: plantas e principios ativos naturais hipoglicemiantes. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, [serie en internet]. 2005 Jun [acceso 2012 Ago 05]; 41(2):121-142. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n2/28034.pdf>
 16. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Bioquímica de Harper. Vol. 2. Editorial El Manual Moderno. México DF-México; 1994.
 17. Goodman G, Hardman J, Limbird L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. México DF-México; 2003.
 18. McPhee S, Ganong W. Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica. Editorial El Manual Moderno. México DF-México; 2007.
 19. Malgor L, Valsecia E. Farmacología médica. Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste; 1999.
 20. Alvarado J. Apuntes de farmacología. Ediciones Apuntes médicos del Perú. Vol.4. Lima-Perú; 2009.
 21. Flórez J. Farmacología humana. Editorial Masson. Barcelona-España; 1997.
 22. Taylor M. y Reide P. Farmacología. Editorial Harcourt. Madrid-España; 1999.
 23. Villar del Fresno, A. Farmacognosia General. Editorial Síntesis S.A. Madrid-España; 1999.
 24. Vásquez O, Alva A, Marreros J. Extracción y caracterización del aceite esencial de jengibre (*Zingiber officinale*). Revista Amazónica de Investigación Alimentaria. [revista en internet]. 2001 [acceso 2013 Mar 05]; 1(1):38-42. Disponible en: <http://www.unapiquitos.edu.pe/links/facultades/alimentarias/v1/6.pdf>
 25. Leyva M, Ferrada P, Martínez J, Stashenko E. Rendimiento y composición química del aceite esencial de *Zingiber officinale* en función del diámetro de partícula. Scientia et Technica. [revista en internet]. 2007 [acceso 2013 Jul 09]; 3(13): 187-188 Disponible en: <http://www.unapiquitos.edu.pe/links/facultades/alimentarias/v1/6.pdf>
 26. Miranda M, Cuéllar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad La Habana, Cuba; 2000.
 27. Atago Co., LTD. Digital Abbe Refractometer DR-A1. Instruccion manual cat. No. 1310. Japan.

28. Atago Co., LTD. Polarimeter POLAX-2L. Instruccion Manual Cat. No. 5223. Japan.
29. Lahlou M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytother. Res.* [serie en internet]. 2004 Nov [acceso 2012 Ago 05]; 18(6):435-448. Disponible en: <http://johnsilvius.cedarville.org/2130/pet02.pdf>
30. Sousa P, Linard C, Azevedo-Batista D, Oliveira A, Coelho-de-Souza A, Leal-Cardoso JH. Antinociceptive effects of the essential oil of *Mentha villosa* leaf and its major constituent piperitenone oxide in mice. *Braz J Med Biol Res.* [serie en internet]. 2009 Jul [acceso 2013 May 05]; 42(7):655-659. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjmbr/v42n7/6978.pdf>
31. Arroyo J, Cisneros C. Modelos experimentales de investigación farmacológica. Asdimor Publicaciones SAC. Perú. 2012.
32. Mesomo C. Obtenção de extrato de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) usando CO₂ supercrítico e propano comprimido: cinética de extração e atividade biológica. [Tesis doctoral]. Paraná: Programa de Pós Graduação, Universidade Federal do Paraná; 2013. Disponible en: <http://www.posalim.ufpr.br/Pesquisa/pdf/Tese%20Michele%20Mesomo.pdf>
33. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M *et al.* Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* [serie en internet] 2005 Feb [acceso 2013 Jul 12]. 23;53(4):959-63. Japan. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713005>
34. Koo HJ, Gang DR. Suites of Terpene Synthases Explain Differential Terpenoid Production in Ginger and Turmeric Tissues. *PLOS ONE* [serie en internet]. 2012 Jul. [acceso 2013 Jul 13]; journal.pone.0051481. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0051481>
35. Goto T, Takahashi N, Hirai S, Kawada T. Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism. Hindawi Publishing Corporation PPAR Research. [revista en internet]. 2010 Mar [acceso 2013 May 20]; Volume 2010, Article ID 483958, 9 pages. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ppar/2010/483958.pdf>
36. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* [Serie en internet]. 2004; [acceso 2013 May 18]. 56(1):101-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980006>
37. Erler J, Vostrowsky O, Strobel H, Knobloch K. Über ätherische Öle des Ingwer, *Zingiber officinalis* Roscoe. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung.* [Serie en internet]. 1988; [acceso 2013 May 19]. 186(3):231-234. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01043318#>
38. Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SH, Ebrahimi M, Shafiee A, Fouladia F, *et al.* Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja khuzestanica* in rat in vivo: a toxicopharmacological study. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* [Serie en internet]. 2003; [acceso 2013 May 13]. 9(9):331-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960922>

39. Kumar S, Narwal S, Kumar V, Prakash O. α -glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treating diabetes. *Phcog Rev.* [Serie en internet]. 2011; [acceso 2013 May 09]. 5:19-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210010/>
40. Nampoothiri S, Lekshmi PC, Venugopalan VV, Nirmala A. Antidiabetic and antioxidant potentials of spent turmeric oleoresin, a by-product from curcumin production industry. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* [Serie en internet]. 2012; [acceso 2013 Jul 12]. 2(1):169-172. Disponible en: <http://www.apjtcn.com/zz/2012s1/34.pdf>
41. Talpur N, Echard B, Ingram C, Bagchi D, Preuss H. Effects of a novel formulation of essential oils on glucose–insulin metabolism in diabetic and hypertensive rats: a pilot study. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* [Serie en internet]. 2005; [acceso 2013 May 09]. 7(2):193-199. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715893>

ANEXOS

Anexo 1

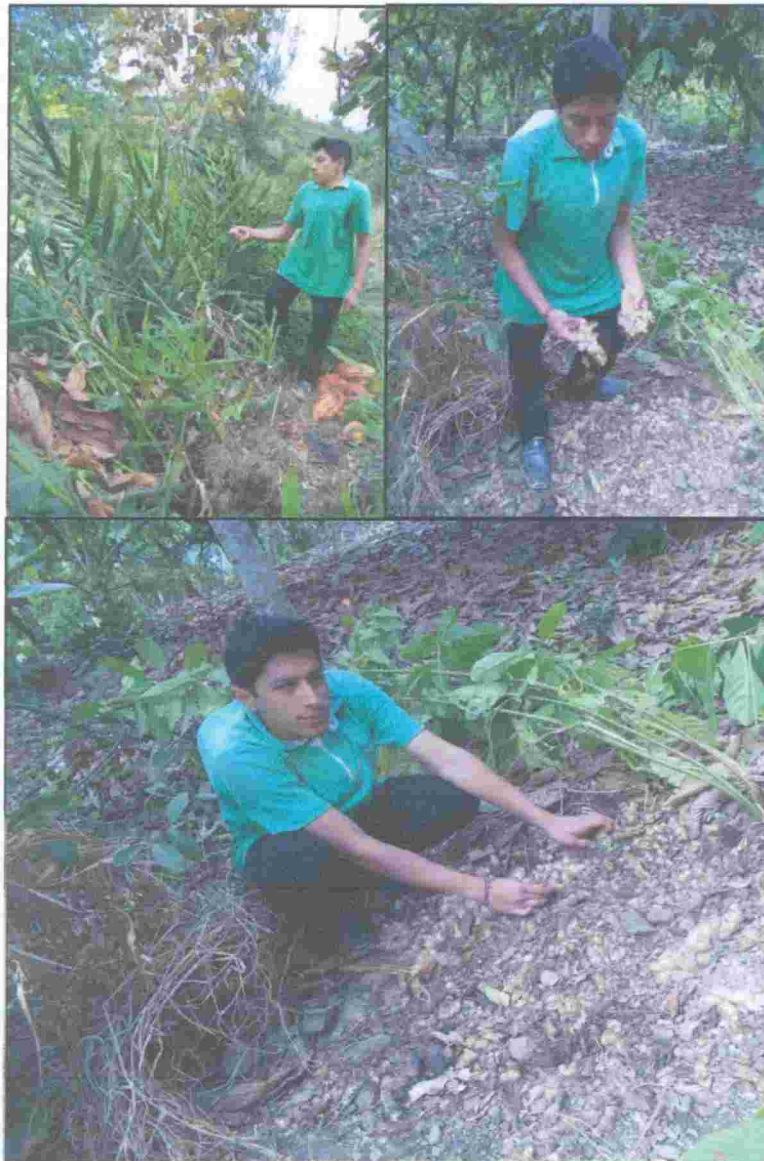


Figura 7. Recolección de rizomas.

Anexo2



Figura 8. Equipo destilador y extracción de aceite esencial.

Anexo 3



Figura 9. Análisis fisicoquímico del aceite esencial.

Anexo4



Figura 10. Grupos experimentales y determinación de glucemia.

Anexo 5

Tabla 3. Porcentaje de efecto hipoglicemiante.

Tratamiento	ABC	%ABC	% Efecto hipoglicemiante
Control	27562	100,0	0,0
Glibenclamida	13764	49,9	50,1
AE 150 mg/kg	18962	68,8	31,2
AE 300 mg/kg	15886	57,6	42,4
AE 450 mg/kg	15452	56,1	43,9

Tratamiento	ABC	%ABC	% Efecto hipoglicemiante
Control	27562	100,0	0,0
Metformina	20024	72,7	27,3
AE 150 mg/kg	18962	68,8	31,2
AE 300 mg/kg	15886	57,6	42,4
AE 450 mg/kg	15452	56,1	43,9

Anexo 6

Tabla 4. Análisis de varianza (ANOVA) y prueba de Tukey.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1098265 339	6	183 044 223	70,27	0,00
Intra-grupos	72 931 414	28	2 604 693		
Total	1 171 196 753	34			

HSD de Tukey^a

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa= 0.05				
		1	2	3	4	5
Blanco	5	7 997				
Glibenclamida	5		13 764			
AE 450 mg/kg	5		15 452			
AE 300 mg/kg	5		15 886	15 886		
AE 150 mg/kg	5			18 962	18 962	
Metformina	5				20 024	
Control	5					27 562
Sig.		1,00	0,39	0,07	0,94	1,00

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 3,000.

Anexo 7

Tabla 5. Certificado de clasificación taxonómica.



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

C E R T I F I C A

Que, el Bach. En Farmacia y Bioquímica Sr. **Joaquín Korín, MARTÍNEZ IZAGUIERRE**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	LILIOPSIDA
SUB CLASE	ZINGIBERIDAE
ORDEN	ZINGIBERALES
FAMILIA	ZINGIBERACEAE
GENERO	Zingiber
ESPECIE	<i>Zingiber officinalis</i> Roscoe.
N.V.	" kión ", "jengibre "

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 14 de Mayo del 2012

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
HERBARIUM HUAMANGENSIS

Dña. Laura Vincasime Medina
JEFE

Anexo 8

Tabla 6. Matriz de consistencia.

Título	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco teórico	Nivel de Investigación	Metodología
Efecto hipoglicémico ante el aceite esencial de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos". Ayacucho 2011.	¿Tendrá efecto hipoglicémico ante el aceite esencial de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos" en <i>Mus musculus</i> "ratones albinos"?	Objetivo General: • Determinar el efecto hipoglicémico del aceite esencial de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos" en <i>Mus musculus</i> "ratones albinos". Objetivos específicos: • Determinar los parámetros fisiológicos del aceite esencial de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos" en <i>Mus musculus</i> "ratones albinos"?	El aceite esencial de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos" posee efecto hipoglicémico en <i>Mus musculus</i> "ratones albinos".	Variable independiente: Aceite esencial de rizomas de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos". Indicadores: Concentraciones de 150 mg/kg, 300 mg/kg y 450 mg/kg del aceite esencial de <i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos". Variable dependiente: Efecto hipoglicémico. Indicador: Concentración de glucosa sanguínea expresada en mg/dl.	<i>Zingiber officinalis</i> "ratones albinos" • Clasificación taxonómica • Descripción botánica • Propiedades y usos Metabolitos secundarios hipoglicemiantes Existe evidencia que da soporte científico a la posible actividad hipoglicémica de metabolitos tales como terpenoides, alcaloides, cumarinas, flavonoides, compuestos fenólicos, etc. Páncreas e insulina Diabetes mellitus Clasificación fisiopatológica • DM Tipo I • DM Tipo II • DM Gestacional Hipoglicemiantes orales Según su principal mecanismo de acción se clasifican en: • Secretagogos: Sulfonilureas, Meglitinidas • Insulino sensibilizadores: Biguanidas, Triazolodionas. • Reductores de la absorción intestinal de glucosa: Inhibidores de las α -glucosidasas. Prueba de tolerancia a la glucosa Es la medición de la capacidad del organismo para tolerar una carga de glucosa suprafisiológica.	Nivel de Investigación Básico-Experimental. Población Rizomas de <i>Zingiber officinalis</i> Roscoe "kion" que crecen en el Distrito de Samugari, Provincia de La Mar, departamento de Ayacucho. Muestra Constituida por 15 kg de rizomas de <i>Zingiber officinalis</i> R. "kion". Unidad Experimental Confirmada por 35 <i>Mus musculus</i> "ratones albinos" machos de la cepa Balb/c/CNPB con pesos comprendidos entre 20 +/- 4g, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Salud-Centro Nacional de Productos Biológicos-Lima. Método El método utilizado fue la prueba de tolerancia a la glucosa, que es considerada como la prueba de elección para evaluar el progreso del deterioro de la función insular en el periodo preclínico de la diabetes tipo II, para fármacos o sustancias que intervienen empleados en esta patología. Diseño Experimental Diseño completamente aleatorizado. Los <i>Mus musculus</i> "ratones albinos" fueron divididos de manera aleatoria en siete grupos, cada uno con repeticiones de cinco ratones. Análisis Estadístico Con los valores cuantificados se hallaron las medias \pm desviación estándar en cada tiempo experimental. Así mismo, las variaciones de los niveles de glucosa sanguínea, fueron graficados para ver su comportamiento. El ABC se halló utilizando el paquete SIMFIT (Simulation fitting, statistic and plotting, Versión 5.7.2.), el cual fue graficado en un diagrama tipo Box-plot para comparar el comportamiento y la variabilidad entre los grupos experimentales. Con los valores de ABC, se calculó el porcentaje de efecto hipoglicémico, los cuales fueron representados en histogramas de frecuencias. Las diferencias entre los valores del ABC hallados, fueron evaluadas mediante el análisis de varianza ANOVA con un nivel de significancia de 95 % ($p < 0,05$) y corroboradas con la prueba complementaria de comparaciones múltiples HSD de Tukey [®] .	

Efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kiñ" en ratones albinos. Ayacucho 2012.

Bach. MARTÍNEZ IZAGUIERRE, Joaquín Korín¹

¹Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

RESUMEN

Los estados hiperglicémicos como la diabetes representan un problema serio para la salud pública dado su alto costo social y económico. El presente trabajo tuvo como objetivo demostrar el efecto hipoglicemiante del aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kiñ", recolectada en el distrito de Samugari, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho. Desarrollado en los laboratorios del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de octubre a diciembre del 2012; El tipo de investigación fue básico experimental, evaluándose el efecto hipoglicemiante a las dosis de 150, 300 y 450 mg/kg del aceite esencial utilizándose como control a la glibenclamida y la metformina, en un modelo de tolerancia oral a la glucosa en *Mus musculus* "ratones albinos" de la cepa Balb/c/CNPB, distribuidos en siete grupos de cinco animales cada uno: Grupo I, solución salina fisiológica 0,9 %, Grupo II, dextrosa al 5 por ciento, Grupo III y IV metformina y glibenclamida más dextrosa al 5 por ciento, y los Grupos V, VI y VII tratados con 150, 300 y 450 mg/kg del aceite esencial en emulsión más dextrosa al 5 por ciento. Los niveles de glucosa se determinaron utilizando un glucómetro ACCU-CHECK Active. Se obtuvo porcentajes de efecto hipoglicemiante de 43,9, 42,4 y 31,2 por ciento para las dosis de 450, 300 y 150 mg/kg, respectivamente; mientras que los estándares glibenclamida y metformina mostraron 50,1 y 27,3 por ciento. El análisis de varianza mostró diferencias estadísticas entre los siete grupos ($p < 0,05$), por otro lado, al realizarle el análisis con la prueba complementaria de comparaciones múltiples de Tukey, se encontró similitudes entre dos y tres de los grupos tratados. Se concluye que el aceite esencial de *Zingiber officinalis* Roscoe "kiñ" posee actividad hipoglicemiante a las dosis ensayadas, siendo la dosis de 450 mg/kg la que presenta mejor efecto hipoglicemiante (43,9 %), seguida de la dosis de 300 mg/kg (42,4 %) y de 150 mg/kg (31,2 %), así mismo, se encontró que la dosis de 450 mg/kg es similar al estándar glibenclamida, y a la dosis de 150 mg/kg es similar a la metformina.

Palabras clave: *Zingiber officinalis*, aceite esencial, hipoglicemiante.

SUMMARY

Hyperglycemic states such as diabetes represent a serious problem for public health because of its high social and economic cost. This study aimed to demonstrate the hypoglycemic effect of the essential oil of ginger *Zingiber officinalis* Roscoe "kiñ", collected in Samugari district, province of La Mar, department of Ayacucho. Developed in the laboratories of the Department of Pharmacy, National University of San Cristobal de Huamanga during the months of October to December of 2012, the basic type of research was experimental, evaluating the hypoglycemic effect at doses of 150, 300 and 450 mg/kg essential oil used as a control to glibenclamide and metformin in a model of the oral glucose tolerance in *Mus musculus* "albino mice" of the strain Balb/c/CNPB, arranged in seven groups of five animals each: Group I, distilled water, Group II, 5 percent dextrose, Group III and IV metformin and glibenclamide plus 5 percent dextrose, and Groups V, VI and VII treated with 150, 300 and 450 mg/kg of essential oil emulsion over 5 percent dextrose. Glucose levels were determined using a glucometer ACCU-CHECK Active. Percentages obtained hypoglycemic effect 43,9, 42,4 and 31,2 percent for doses of 450, 300 and 150 mg/kg, respectively, while standards showed glyburide and metformin 50,1 and 27,3 percent. The analysis of variance showed no statistical differences between the seven groups ($p < 0.05$), on the other hand, the analysis performed to this additional test with Tukey multiple comparisons was found similarities between two and three of the treatment groups. We conclude that the essential oil of ginger *Zingiber officinalis* R. "kiñ" possesses hypoglycemic activity at the doses tested, with the dose of 450 mg/kg which has better hypoglycemic effect (43,9 %), followed by doses of 300 mg/kg (42,4 %) and 150 mg/kg (31,2 %), likewise, it was found that the dose of 450 mg/kg is similar to the standard glibenclamide, and the dose of 150 mg/kg is similar to metformin.

Key words: *Zingiber officinalis*, essential oil, hypoglycemic.

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos sobre plantas medicinales y sus propiedades curativas se han acumulado a lo largo de siglos, a tal punto que la demanda está en aumento entre la población de naciones industrializadas, lo que contribuye al crecimiento del comercio internacional de remedios a base de plantas.¹ La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en la que constantemente se está produciendo avances, tanto en el diagnóstico como en su manejo y tratamiento.² Las plantas medicinales son importantes para la investigación farmacológica y el desarrollo de medicamentos.³ El *Zingiber officinalis* "jengibre", es originario del Indomalaya, naturalizada en América. El Perú cuenta con una serie de microclimas aptos para el desarrollo de la especie *Zingiber officinalis* "kion",⁴ en nuestra región, en zonas tropicales como el Valle de los Ríos Apurímac, Ene y Mantaro (VRAEM); tradicionalmente utilizada por sus propiedades culinarias. La prueba de tolerancia a la glucosa, es el método experimental de inducción de hiperglucemia con una solución al 20 por ciento, midiendo la capacidad del organismo para tolerar una carga de glucosa supra fisiológica,⁵ la diabetes mellitus tipo 2, afecta a más del 90 por ciento de la población con diabetes.⁶ Estudios preliminares han demostrado que los extractos de *Zingiber officinalis* reducen los niveles de glucosa en animales experimentalmente diabéticos, debido a esto nos planteamos el objetivo general de determinar el efecto hipoglucemiante del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* Roscoe "kion" en *Mus musculus* "ratones albinos", y los objetivos específicos de determinar los parámetros fisicoquímicos del aceite esencial, determinar la concentración con mayor efecto hipoglucemiante y comparar el efecto hipoglucemiante de las diferentes concentraciones del aceite esencial con dos medicamentos como referencias (metformina y glibenclamida).

Obteniéndose resultados que evidencian que la administración del aceite esencial de rizoma de *Zingiber officinalis* Roscoe "kion" reduce la hiperglicemia, actuando sobre algunos de los mecanismos que la regulan.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ubicación del lugar de estudio. El presente trabajo de investigación se ejecutó en los

Laboratorios de Farmacognosia, Farmacología y el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho.

Población. Rizomas de *Zingiber officinalis* R. "kion" que crece en el distrito de Samugari, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho.

Muestra. Constituida por 15 kg de rizomas de *Zingiber officinalis* R. "kion" colectados de manera aleatoria en el distrito de Samugari.

Unidad experimental. Conformado por 35 *Mus musculus* "ratones albinos" machos de la cepa Balb/c/CNPB con pesos de 20 +/- 4 g, adquiridos del Instituto Nacional de Salud.

Métodos para la recolección de datos

Recolección de muestra. La recolección y selección de la muestra se realizó de acuerdo a las recomendaciones establecidas por Villar del Fresno.⁷ Considerándose que los rizomas estén maduros e intactos, los cuales fueron lavados con abundante agua.

Extracción del aceite esencial y determinación del rendimiento. Se realizó mediante destilación por arrastre de vapor, se empleó el equipo destilador del laboratorio de farmacognosia. Los rizomas convenientemente troceada por picado en fresco, el proceso duró aproximadamente tres horas, el aceite esencial obtenido fue almacenado en un frasco de vidrio color ámbar herméticamente cerrado.⁸ Para el porcentaje de rendimiento se utilizó la siguiente fórmula:⁹

$$\%RAE = \frac{\text{Peso del AE obtenido(g)}}{\text{Peso de muestra(g)}} \times 100$$

Análisis fisicoquímico del aceite esencial

Características organolépticas. Se caracterizó a través de un análisis directo.

Determinación de la densidad relativa. Se determinó por picnometría, midiendo la relación entre la masa de un volumen de la sustancia a ensayar (aceite esencial) a 20 °C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Se calculó con la siguiente fórmula:¹⁰

$$D_{20} = \frac{M1 - M}{M2 - M}$$

Donde:

M1: Peso del picnómetro con la muestra (g).

M2: Peso del picnómetro con el agua (g).

M: Peso del picnómetro vacío (g).

Determinación del índice de refracción y sólidos totales. Se determinó por refractometría empleando el refractómetro digital ABBE DR-A1 y los sólidos totales mediante cotejo de valores, referido en el manual del refractómetro digital ABBE DR-A1,¹¹ por otro lado, se utilizó el refractómetro de mano MASTER-3α/3T, obteniéndose resultados similares.

Determinación de la rotación óptica. Se determinó por polarimetría, haciendo uso el polarímetro POLAX 2L,¹² se determinó la medida de rotación de la luz, rrespondiente a la línea del sodio, al atravesar un espesor determinado de aceite esencial.¹³

Determinación del índice de acidez. Se determinó por volumetría, siguiendo estrictamente el método recomendado por Miranda y Cellar,¹⁰ se calculó con la siguiente fórmula:¹⁰

$$IA = \frac{56,1 \cdot V \cdot Z}{g}$$

Donde:

V: ml de KOH 0,1 mol/l consumidos.

Z: Conc. molar en equiv. de KOH.

56,1: Miliequivalentes de KOH en mg.

g: Peso de la muestra en gramos.

Determinación del índice de ésteres y porcentaje de ésteres. Se determinó por volumetría, siguiendo estrictamente el método mencionado por Miranda y Cellar,¹⁰ se calculó con la fórmula siguiente:¹⁰

$$IE = \frac{561(V - V')N}{g}$$

Y el porcentaje de ésteres se calculó con:¹⁰

$$\%E = \frac{56,1 V - V' N}{10g}$$

Donde:

56,1: miliequivalente de KOH en mg.

V: ml de la solución de KOH consumidos.

V': ml de KOH consumidos en el ensayo en blanco.

N: Concentración molar de NaOH 0,1 mol/l.

g: cantidad de aceite empleado en el ensayo.

Preparación de las dosis. La solución madre de aceite esencial se preparó mediante la adición de esta directamente en el vehículo (0,1 % de Tween 80 en agua); con agitación manual vigorosa del agente en el vehículo durante tres a cinco minutos,¹⁴ seguida de simples diluciones hasta lograr dosis de 150 mg/kg, 300 mg/kg y 450 mg/kg.

Diseño experimental. Se utilizó un diseño completamente randomizado,¹⁵ los animales de experimentación fueron divididos de manera aleatoria en siete grupos, cada grupo

a su vez conformado por cinco unidades experimentales.

Prueba de tolerancia a la glucosa y determinación de glucemia

Los animales fueron aclimatados en jaulas metabólicas con libre acceso a agua y alimento estándar. La temperatura y humedad ambiental fueron constantes, con un ciclo de 12 horas luz/oscuridad.

Después de 18 horas de ayuno con agua *ad libitum* se midió la glucemia basal.

Luego se administraron las sustancias de ensayo (aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* "kién" a razón de 150 mg/kg, 300 mg/kg y 450 mg/kg) vía oral, así como los fármacos de referencia, metformina a una dosis de 150 mg/kg y glibenclamida a la dosis de 7,5 mg/kg de peso. El control sólo recibió vehículo (solución salina fisiológica 0,9 % p/v) vía oral.

Después de 90 minutos se administró una carga de dextrosa al 5 por ciento a razón de 2 g/kg intraperitonealmente.¹⁵

Las muestras de sangre se obtuvieron de la vena caudal en el extremo distal de la cola del animal, mediante un corte suficientemente amplio como para obtener un volumen adecuado para cubrir por completo la zona de prueba de la tira reactiva,¹⁶ a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la carga de dextrosa.

Los niveles de glucosa sanguínea se determinaron por el método de la glucosa oxidasa con tiras reactivas de un glucómetro de la marca ACCU-CHEK active.

3.6. Análisis de datos

Con los valores cuantificados se hallaron las medias \pm desviación estándar en cada tiempo experimental. Así mismo, las variaciones de los niveles de glucosa sanguínea, fueron graficados para ver su comportamiento. El ABC se halló utilizando el paquete SIMFIT (Simulation fitting, statistic and plotting; Versión 5.7.2.), el cual fue graficado en un diagrama tipo Box-plot para comparar el comportamiento y la variabilidad entre los grupos experimentales. Con los valores de ABC, se calculó el porcentaje de efecto hipoglicemiante, utilizando la siguiente fórmula.^{6,15}

$$\%EH = \frac{\text{Control} - \text{Tratamiento}}{\text{Control}} \times 100$$

Los resultados hallados se graficaron en histogramas de frecuencias. Las diferencias entre los valores del ABC hallados, fueron evaluadas mediante el análisis de varianza ANOVA con un nivel de significancia de 95

% ($p < 0,05$) y corroboradas con la prueba complementaria de comparaciones múltiples HSD de Tukey^a.

RESULTADOS

Tabla 1. Rendimiento, características organolépticas y propiedades fisicoquímicas del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* Roscoe "kion".

Rendimiento	
Porcentaje de rendimiento	0,066 % p/p
Características organolépticas	
Color	Amarillo claro
Olor	Suigéneris
Sabor	Ligeramente pungente
Aspecto	Líquido fluido
Propiedades fisicoquímicas	
Densidad relativa 20°C	0,882g/ml
Índice de refracción 19 °C	1,481 nD
Sólidos totales 19 °C	75,9 Brix %
Rotación óptica 20 °C	- 48,00°
Índice de acidez	1,122
Índice de ésteres	7,481
Porcentaje de ésteres	0,748 % mg

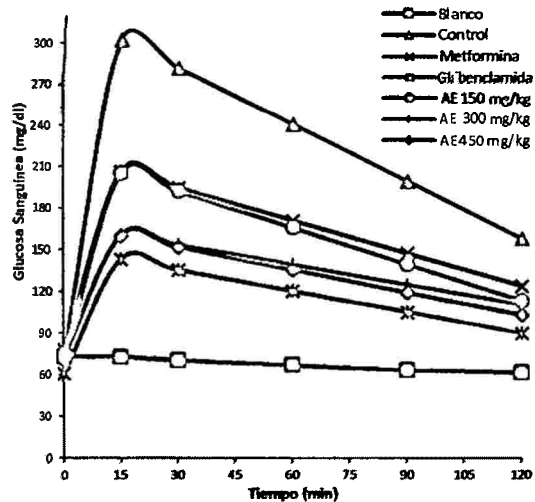


Figura 1. Niveles de glucosa sanguínea en función del tiempo.

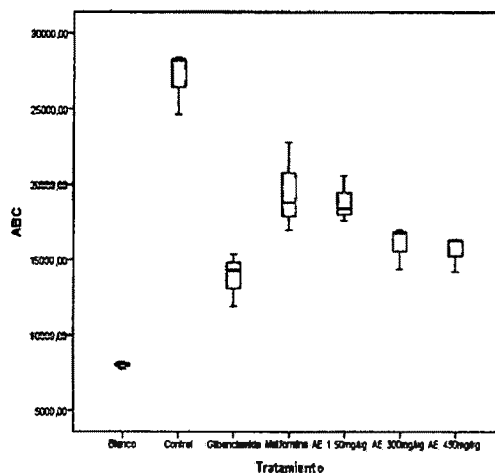


Figura 2. Diagrama Box-Plot del área bajo la curva (ABC) según tratamiento.

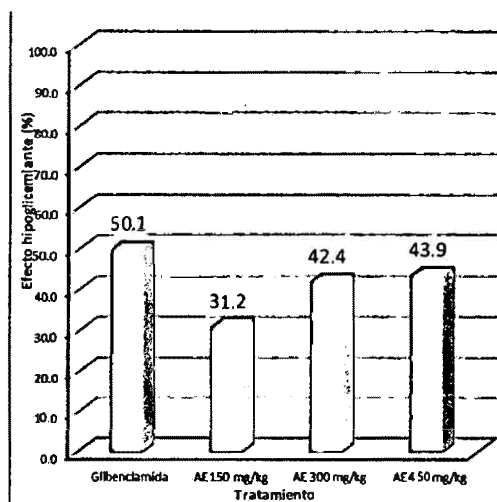


Figura 3. Porcentaje de efecto hipoglucemiante según tratamiento.

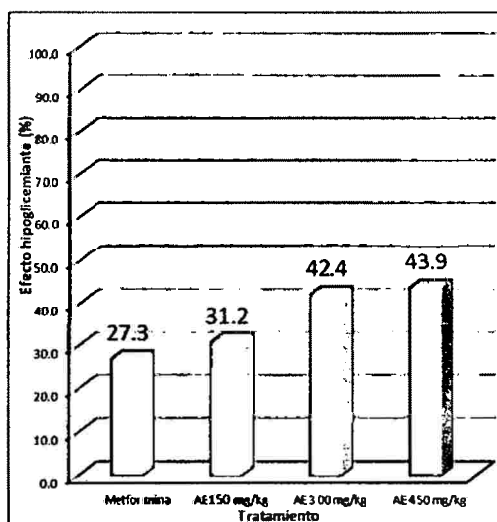


Figura 4. Porcentaje de efecto hipoglucemiante según tratamiento.

DISCUSIÓN

Después del proceso de extracción por arrastre de vapor se pudo lograr un rendimiento de 0,066 % p/p (0,75 ml/kg) de muestra fresca. La bibliografía revisada reporta que el mejor método de extracción se realiza por arrastre de vapor, siendo necesario realizar un secado previo de la materia prima y una molienda adecuada, obteniéndose un rendimiento de 0,8 % del peso del material seco. Es importante indicar que el rendimiento del aceite esencial se ve afectado por el proceso de preparación de la muestra, debido a que durante el cortado se rompen células que contienen el aceite esencial y que durante el secado se pierden por su alta volatilidad,⁸ asimismo, incluye la variedad de cultivo de *Zingiber officinalis*, el estado de madurez en la cosecha, el método de preparación y secado de la especie, la edad temporal y en cierta medida el método y condiciones de destilación.¹⁷

De otro lado, se encontró reportes que señalan que la destilación de rizomas de *Zingiber officinalis* seco comercializado, por lo general proporciona aceite con rendimientos que varían de aproximadamente 1 a 2,5 %. Pero, sin embargo, los mejores rendimientos (superiores al 4 %) podrían obtenerse de la destilación de los raspados de la cáscara fresca desechada durante la preparación de *Zingiber officinalis* "jengibre" seco.¹⁷

Dada la suficiente evidencia, el proceso de obtención del aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* cultivado en el Valle de los Rlos Apurimac, Ene y Mantaro no concede las condiciones adecuadas para su industrialización, debido a su bajo rendimiento.

La Tabla 1, muestra las características organolépticas y propiedades fisicoquímicas del aceite esencial. Tales características descritas se aproximan a los encontrados por Vázquez *et al.*,⁸ quienes obtuvieron una esencia líquida bastante móvil, de color verdoso o amarillo, que tiene el olor característico, pero no tiene sabor pungente, el que se debería a una serie de sustancias no volátiles presentes en la oleoresina, mas no en el aceite esencial.

Las investigaciones sobre el aroma y el sabor se han llevado a cabo casi exclusivamente en el aceite esencial obtenido por destilación a vapor de "jengibre" seco. Sin embargo, se debe apreciar que este aceite es algo diferente en su composición y propiedades

organolépticas del aceite volátil natural presente en *Zingiber officinalis* fresco, antes de la destilación, debido a la formación de productos durante el proceso de destilación y posterior almacenamiento.¹⁷

La Figura 1, muestra al grupo blanco con una glucemia casi constante que oscila entre 73 mg/dl a 61 mg/dl, lo que nos indica los valores basales referenciales de los animales durante el trabajo experimental. También se observa que el grupo control, alcanza niveles de glicemia hasta un máximo de 302 mg/dl en el minuto 15, el mismo que disminuye progresivamente aún conservando niveles hiperglicémicos de 281; 240; 199 y 158 mg/dl a los 30; 60; 90 y 120 minutos, respectivamente, con la tendencia a alcanzar niveles normoglicémicos. Este grupo sirvió para elaborar la curva de tolerancia a la glucosa.¹⁵ De otro lado, el grupo tratado con glibenclamida presentó valores de glucemia menores que los del grupo control, donde al tiempo 0 la media de las concentraciones de glucosa fue de 61 mg/dl, a los 15 minutos se observa que la glibenclamida no permitió que la glicemia se eleve a los niveles de hiperglicemia, resultando una glicemia de 143 mg/dl, la misma que desciende hasta 89 mg/dl al minuto 120, nivel muy cercano a las condiciones basales. Para el estándar metformina, el comportamiento de la glicemia transcurre con niveles altos, pero menores a los del control, a los 15 minutos se alcanza una glucemia de 206 mg/dl, la misma que desciende gradualmente hasta alcanzar una glucemia de 124 mg/dl a los 120 minutos.

Así mismo, en la Figura 1, los grupos correspondientes a los tratamientos con aceite esencial de *Zingiber officinalis* a las concentraciones de 150; 300 y 450 mg/kg, se observa una disminución significativa en todos los tiempos evaluados. En este sentido, podemos aseverar que las tres dosis experimentales poseen efecto sobre la glicemia en el modelo experimental empleado.

Siendo el área bajo la curva (ABC) un parámetro farmacocinético que representa la concentración de un fármaco, en este caso la glucosa en sangre, en la Figura 2, se observa el área bajo la curva de los niveles de glucosa sanguínea de cada grupo experimental. La cinética del grupo control, describe una curva cuya área es de 27562, la que representa mayor concentración de glucosa en sangre; de la misma manera, para el tercero y cuarto grupo se observan áreas de 20024 y 13764

(metformina y glibenclamida, respectivamente) menores al del control, deduciendo que en aquellos, existe menor cantidad de glucosa sanguínea; en los grupos experimentales quinto, sexto, y séptimo correspondientes a las tres dosis (150, 300 y 450 mg/kg) de aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis*, se obtuvo áreas bajo la curva de 18 962; 15 886 y 15 452, respectivamente. De estos resultados podemos deducir que con el aceite esencial a dosis de 450 mg/kg, se logró mayor reducción de la concentración de glucosa sanguínea en comparación con las dosis de 150 y 300 mg/kg y metformina, pero menor que la glibenclamida. En consecuencia, podemos afirmar que el aceite esencial de rizomas de *Zingiber officinalis* tiene un mejor efecto hipoglicemiante a dosis de 450 mg/kg. Respecto al porcentaje de efecto hipoglicemiante, la Figura 3, nos muestra que las diferentes dosis del aceite esencial administradas resultaron ser inferiores a la glibenclamida (50,1 %), siendo la dosis de 450 mg/kg la que más se aproxima (43,9 %). De igual manera, en la Figura 4, se aprecia que las diferentes dosis de aceite esencial poseen mayor efecto hipoglicemiante que la metformina (27,3 %), siendo similar la dosis de 150 mg/kg (31,2 %).

Se reportaron trabajos anteriores que evaluaron el efecto hipoglicemiante de *Zingiber officinalis* empleando los extractos de sus rizomas, en *Rattus norvegicus* "ratas albinas" diabéticas por aloxano, encontrándose un efecto hipoglicémico significativo,¹⁸ de forma similar, se demostró que el extracto acuoso de "jengibre" posee potencial hipoglicémico en animales diabéticos inducida por estreptozotocina,¹⁹ así como el extracto etanólico, en un modelo similar al anterior y con resultados similares.²⁰

La revisión de la literatura nos muestra que el extracto de rizomas secos de *Zingiber officinalis* "jengibre" contiene 5 % de monoterpenos, 65 % de sesquiterpenos, y 30 % de compuestos oxigenados, incluyendo los gingeroles y shogaoles, este último se encuentra en la oleorresina. Los volátiles son monoterpenos debido a su bajo peso molecular.⁴⁻¹⁷⁻¹⁶ Dado que existe semejanzas en la composición química del extracto y del aceite esencial, se podría atribuir el efecto hipoglicemiante a los hidrocarburos sesquiterpénicos (-)- α -zingibereno, (+)-ar-curcumeno y β -sesquifelandreno, principales componentes del aceite esencial de *Zingiber*

officinalis cultivado en la amazonía peruana.⁸ Coadyuvamos nuestra sugerencia con un estudio realizado para explicar la producción enzimática diferencial de terpenos en tejidos de "jengibre" (*Zingiber officinalis*) y "cúrcuma" (*Curcuma longa*), para ello, se realizó la caracterización estructural por medio del análisis en GC/MS y la RMN, en el cual, cuatro sesquiterpenoides principales destacaron como los más abundantes; estos resultados fueron corroborados cuando se comparó los perfiles de terpenoides de "jengibre" y "cúrcuma", encontrándose que las dos especies producen (-)- α -zingibereno y (-)- β -sesquifelandreno en mayor abundancia, pero sólo la "cúrcuma" sintetiza dos oxigenados adicionales. Asimismo, el "jengibre" y la "cúrcuma" producen más (-)- α -zingibereno que (-)- β -sesquifelandreno y coincidentemente la (+)- α -turmerona también es más abundante que el (+)- β -turmerona, Esto sugirió que los dos compuestos oxigenados, de hecho se podrían derivar de (-)- α -zingibereno y (-)- β -sesquifelandreno.²¹ Por otro lado, se investigó el efecto de tres extractos fraccionados de *Curcuma longa* "cúrcuma" en los niveles de glucosa sanguínea en *Mus musculus* "ratones albinos" diabéticos tipo 2. Estos resultados indican que tanto los curcuminoides y sesquiterpenoides en *Curcuma longa* poseen efectos hipoglucémicos a través de la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ) como uno de los mecanismos y sugieren que la extracción con etanol, muestran un efecto sinérgico para suprimir el aumento de los niveles de glucosa sanguínea.²² Efectivamente, existen varios terpenoides bioactivos que pueden modular la actividad de los PPAR- γ . Debido a que los PPAR- γ son sensores de lípidos que controlan la homeostasis energética. La alimentación diaria con estos terpenoides podría ser útil para el manejo de los trastornos metabólicos inducidos por la obesidad, como la diabetes tipo 2, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares.²³

De otra parte, el zumo de *Zingiber officinale*, en ayunas, produjo un aumento significativo en los niveles de insulina y una disminución en los niveles de glucosa, en animales diabéticos inducidas por estreptozotocina. Además, al realizarles la prueba de tolerancia oral a la glucosa, se encontró que disminuye significativamente el área bajo la curva de glucosa y aumenta notoriamente el área bajo la curva de insulina.²⁴

- Mundial de la Salud / Organización Mundial del Comercio, Ginebra; 2002. Disponible en : http://www.wto.org/spanish/res_s/booksp_s/who_wto_s.pdf
2. Cortázar A, Daza P, Etxeberia A, Ezkurra P, Idarreta I, Jaio N, col. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Plan Nacional para el SNS del MSC: OSTEBA N° 2006/08. [serie en internet]; España, 2008. Disponible en: http://www.guia.salud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf
 3. Organización Mundial de la Salud. Situación reglamentaria de los medicamentos, una reseña mundial. Programa de Medicina Tradicional. Traducido por Organización Panamericana de la Salud. Programa Regional de Medicamentos Esenciales, OMS/TRM/98.1; [serie en internet]. 2001. [acceso 2012 Oct 10]; Ginebra. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip58s/whozip58s.pdf>
 4. Enríquez A, Prieto E, De Los Ríos E, Ruiz S. Estudio farmacognóstico y fitoquímico del rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe "Jengibre" de la ciudad de Chanchamayo - Región Junín. Perú. Rev. Med. Vallejiana. [serie en internet]. 2008 Ab [acceso 2012 Ag 06]; 5(1):50-64. Disponible en: <http://revistas.concytec.gob.pe/pdf/rmv/v5n1/a07v5n1.pdf>
 5. Flores D, Cervantes J, Munares O. Modelos animales de enfermedad: ensayos farmacológicos in vivo. Universidad Ricardo Palma. Perú; 2005.
 6. Palomino C. Efecto del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. "guanábana" sobre la hiperglucemia inducida con aloxano en ratas. [Tesis Maestría]. Lima: Unidad de Post Grado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. 2007. Disponible en : http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2007/palomino_fc/pdf/palomino_fc-TH.2.pdf
 7. Villar del Fresno, A. Farmacognosia General. Editorial Síntesis S.A. Madrid-España; 1999.
 8. Visquez O, Alva A, Marreros J. Extracción y caracterización del aceite esencial de jengibre (*Zingiber officinale*). Revista Amazónica de Investigación Alimentaria. [revista en internet]. 2001 [acceso 2013 Mar 05]; 1(1):38-42. Disponible en: <http://www.unapiquitos.edu.pe/links/facultades/alimentarias/v1/6.pdf>
 9. Leyva M, Ferrada P, Martínez J, Stashenko E. Rendimiento y composición química del aceite esencial de *Zingiber officinale* en función del diámetro de partícula. Scientia et Technica. [revista en internet]. 2007 [acceso 2013 Jul 09]; 3(13): 187-188 Disponible en: <http://www.unapiquitos.edu.pe/links/facultades/alimentarias/v1/6.pdf>
 10. Miranda M, Cuéllar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad La Habana, Cuba; 2000.
 11. Atago Co., LTD. Digital Abbe Refractometer DR-AI. Instrucción manual cat. No. 1310. Japan.
 12. Atago Co., LTD. Polarimeter POLAX-2L. Instrucción Manual Cat. No. 5223. Japan.
 13. Lahlou M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. Phytother. Res. [serie en internet]. 2004 Nov [acceso 2012 Ago 05]; 18(6):435-448. Disponible en: <http://johnsilvius.cedarville.org/2130/pet02.pdf>
 14. Sousa P, Linard C, Azevedo-Batista D, Oliveira A, Coelho-de-Souza A, Leal-Cardoso JH. Antinociceptive effects of the essential oil of *Mentha villosa* leaf and its major constituent piperitenone oxide in mice. Braz J Med Biol Res. [serie en internet]. 2009 Jul [acceso 2013 May 05]; 42(7):655-659. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjmb/v42n7/6978.pdf>
 15. Arroyo J, Cisneros C. Modelos experimentales de investigación farmacológica. Asdimor Publicaciones SAC. Perú. 2012.
 16. Mesomo C. Obtenção de extrato de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) usando CO₂ supercrítico e propano comprimido: cinética de extração e atividade biológica. [Tesis doctoral]. Paraná: Programa de Pós Graduação, Universidade Federal do Paraná; 2013. Disponible en: <http://www.posalim.ufpr.br/Pesquisa/pdf/Tese%20Michele%20Mesomo.pdf>
 17. Parthasarathy VA, Chempakam B, Zachariah J. editors. Chemistry of Spices. London: Biddles Ltd, King's Lynn; 2008. Disponible en: http://catbull.com/alamut/Bibliothek/Chemistry_of_Spices.pdf
 18. Saraswat M, Suryanarayana P, Yadagiri P, Patil M. Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic. Molecular Vision. [serie en internet]. 2010 Ag [acceso 2012 Ag 10]; 16:1525-

1537. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925903/pdf/mv-v16-1525.pdf>
19. Al-Amin Z, Thomson M, Al-Qattan K, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinalis*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Nutrition*. [serie en internet]. 2006 Ab [acceso 2012 Ag 12]; 96(4):60-66. Disponible en: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN96_04%2FS0007114506002765a.pdf&code=041b3ad46e9ad5c5eecd461067b11c3
 20. Ojewole J. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinalis* (roscoe) rhizomes (zingiberaceae) in mice and rats. *Phytotherapy Research* [Serie en internet]. 2006; [acceso 2012 Ag 12]. 20(9):764-772. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1952/abstract>
 21. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M *et al*. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*. [serie en internet]. 2005 Feb; [acceso 2013 Jul 12]. 53(4):959-63. Japan. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713005>
 22. Koo HJ, Gang DR. Suifes of Terpene Synthases Explain Differential Terpenoid Production in Ginger and Turmeric Tissues. *PLOS ONE* [serie en internet]. 2012 Jul. [acceso 2013 Jul 13]: journal.pone.0051481. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0051481>
 23. Goto T, Takahashi N, Hirai S, Kawada T. Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism. *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research*. [revisita en internet]. 2010 Mar [acceso 2013 May 20]; Volume 2010, Article ID 483958, 9 pages. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ppar/2010/483958.pdf>
 24. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol*. [Serie en internet]. 2004; [acceso 2013 May 18]. 56(1):101-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980006>
 25. Erler J, Vostrowsky O, Strobel H, Knobloch K. Über ätherische Öle des Ingwer, *Zingiber officinalis* Roscoe. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*. [Serie en internet]. 1988; [acceso 2013 May 19]. 186(3):231-234. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01043318#>
 26. Negri G. Diabetes melito: plantas e principios ativos naturais hipoglicemiantes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, [serie en internet]. 2005 Jun [acceso 2012 Ago 05]; 41(2):121-142. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n2/28034.pdf>
 27. Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SH, Ebrahimi M, Shafiee A, Fouladia F, *et al*. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja khuzestanica* in rat in vivo: a toxicopharmacological study. *Internacional Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. [Serie en internet]. 2003; [acceso 2013 May 13]. 9(9):331-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960922>
 28. Kumar S, Narwal S, Kumar V, Prakash O. α -glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treating diabetes. *Phcog Rev*. [Serie en internet]. 2011; [acceso 2013 May 09]. 5:19-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210010/>
 29. Nampoofhiri S, Lekshmi PC, Venugopalan VV, Nirmala A. Antidiabetic and antioxidant potentials of spent turmeric oleoresin, a by-product from curcumin production industry. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. [Serie en internet]. 2012; [acceso 2013 Jul 12]. 2(1):169-172. Disponible en: <http://www.apjtc.com/zz/2012s1/34.pdf>
 30. Talpur N, Echard B, Ingram C, Bagchi D, Preuss H. Effects of a novel formulation of essential oils on glucose-insulin metabolism in diabetic and hypertensive rats: a pilot study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. [Serie en internet]. 2005; [acceso 2013 May 09]. 7(2):193-199. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715893>