

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBALDEHUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del
bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla".
Ayacucho - 2010.**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

PRESENTADO POR:

Bach. NARCISO LÓPEZ, EDITH

AYACUCHO - PERÚ

2011

*A Dios por darme la vida y ser quien
guía mi camino, en cada momento
de mi existencia.*

*A mis padres Ambrosio y Marina por
su invaluable esfuerzo, cariño y
dedicación durante mi formación
profesional.*

*A mis hermanos: Milka, Jenny,
Herverth, por ser el motivo de
mi lucha para seguir superándome.*

*Con amor y gratitud a Javier por su
apoyo incondicional que siempre
encontré en él en todo momento.*

AGRADECIMIENTOS

Mi reconocimiento y gratitud a mi *Alma Mater* Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haber impartido, en mí, conocimientos y principios éticos.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, por acogerme y brindarme una carrera profesional.

Al Mg. Q.F. Johnny Aldo TINCO JAYO y Mg. Q.F. Enrique Javier AGUILAR FELICES, docentes de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, asesores del presente trabajo de investigación, por sus valiosos apoyos y orientación durante toda la ejecución del presente trabajo.

A los profesores de la EFP de Farmacia y Bioquímica quienes con sus amplios conocimientos me formaron y me guiaron en mi carrera profesional.

A todas las personas que apoyaron desinteresadamente en la ejecución y culminación del presente trabajo.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. Aspectos botánicos de la especie	6
2.3. Diabetes mellitus (DM)	13
2.4. Tratamiento de la Diabetes	17
2.5. Toxicidad Aguda	23
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Lugar de ejecución	23
3.2. Población	23
3.3. Muestra	23
3.4. Material biológico	24
3.5. Diseño metodológico	24
3.5.1. Preparación del extracto	24
3.6. Diseño experimental	25
3.7. Determinación de la Toxicidad Aguda DL50	26
3.8. Análisis de datos	26
IV. RESULTADOS	28
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	43
VII. RECOMENDACIONES	44
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	50

TÍTULO: Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn “cebolla”. Ayacucho – 2010.

AUTOR: Bach. Edith NARCISO LÓPEZ.

ASESORES: Mg. Q.F. Johnny Aldo TINCO JAYO.

: Mg. Q.F. Enrique Javier AGUILAR FELICES.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se desarrolló con el propósito de determinar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn “cebolla”, el mismo que se desarrolló en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, utilizando muestras colectadas en el distrito de Tambo, provincia La Mar, región Ayacucho, a una altura de 3219 m.s.n.m.

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto se determinaron utilizando la metodología de Miranda y Cuellar (1996) y el efecto hipoglicemiante en ratas Wistar machos por el método de prueba tolerancia a la glucosa (CYTED, 1995) y (García y col., 2005) mediante el diseño experimental Completamente randomizado, los cuales fueron distribuidos en 6 grupos experimentales de 5 cada uno: Grupo I se administró agua destilada, Grupo II glucosa al 50%, Grupo III clorpropamida mas Glucosa al 50% y los Grupos IV, V y VI 50 mg/kg, 150 mg/kg y 250 mg/kg del extracto respectivamente más glucosa al 50%. Los niveles de glucosa se determinaron utilizando un glucómetro ACCU-CHECK. La toxicidad aguda se determinó por el método de dosis límite según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico N° 407 a una dosis de 2000 mg/kg en 2 grupos experimentales de 10 animales cada uno.

El extracto etanólico contiene flavonoides, taninos, catequinas, sustancias reductoras, saponinas, cardenólidos, aminoácidos, azúcares reductores, triterpenos y esteroides. La dosis de 250 mg/kg mostró mejor efecto hipoglicemiante respecto al control clorpropamida, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$). A una dosis de 2000 mg/kg en ambos grupos no se observaron muertes por lo cual resulta una toxicidad no clasificada.

Palabras clave: Efecto hipoglicemiante, diabetes, *Allium cepa* Linn, clorpropamida, toxicidad aguda.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, considerada actualmente como un problema de salud pública (Untiveros y col., 2004). La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha identificado como una enfermedad que amenaza la vida de muchas personas a nivel mundial, del 2 al 4 % de la población padece de esta afección y cada año 32 millones de muertes son atribuidas a esta enfermedad; es considerada como una condición común y su frecuencia esta elevándose de forma relevante en todo el mundo, en el año 2004 por lo menos 171 millones de personas tienen diabetes y se prevé que para el año 2030 esta cantidad aumentara a más del doble.

En el Perú la prevalencia de diabetes es de 1 a 8% de la población general, encontrándose a Piura y Lima como los más afectados. Se menciona que en la actualidad la diabetes mellitus afecta a más de un millón de peruanos y menos de la mitad han sido diagnosticados (Untiveros y col., 2004). Conforme a lo reportado por el Ministerio de Salud, la diabetes mellitus ha cobrado la vida, en el 2000, de 1 836 peruanos, siendo esta enfermedad la décimo tercera causa de mortalidad en el país.

Esta enfermedad está relacionada con los trastornos en la secreción hormonal del páncreas endocrino, caracterizada por la presencia de hiperglicemia como resultado de defectos en la acción de la insulina, de su secreción o ambos; la

hiperglicemia crónica esta relacionada con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, en especial de los riñones, ojos, corazón, nervios y vasos sanguíneos, con la consecuente formación de úlceras, amputaciones y articulaciones de Charcot (Uriarte y col., 2003).

En la persona normal la glucemia está controlada en valores muy estrechos, entre 60 - 115 mg/dL en ayunas por la mañana (Nessin, 1996), esta concentración se eleva a 140 - 200 mg/dL durante 1 hora aproximadamente después de la ingesta de las comidas, pero los sistemas de retroalimentación controlan la glucemia devolviéndolo rápidamente a valores normales generalmente en un plazo de 2 horas (Guyton y Hall, 2001). En los pacientes diabéticos, los valores de glucosa se encuentran elevados, pudiendo llegar a la concentración de 300 - 1200 mg/dL de glucosa en sangre, originándose muchas alteraciones y estragos en el organismo (Litter, 1988).

Los elevados costos que trae un mal manejo de la diabetes, tanto económicos como en la calidad de vida de los pacientes justifican la búsqueda de alternativas naturales que contribuyan a mejorar su control.

En nuestro país, la medicina tradicional es practicada por personas de todo nivel cultural y económico. El uso de plantas medicinales es amplio y variado, por lo que goza de gran aceptación precisamente por ser de uso tradicional y popular, sumando la accesibilidad económica y geográfica (Organización Mundial de la Salud, 1994).

En la actualidad las plantas medicinales como proveedores de metabolitos secundarios, ha despertado un gran interés mundial por los diversos efectos terapéuticos que se les atribuye; algunos de ellos están siendo científicamente investigados (Bueno, 2001).

La información en el mundo acerca de plantas medicinales para el control de la diabetes mellitus, demuestra que existen más de 400 especies útiles para

controlar el nivel de glicemia. Un gran número de especies de plantas han sido usadas experimentalmente para tratar los síntomas de diabetes (Negri, 2005).

Allium cepa Linn es una especie medicinal utilizada por sus propiedades antimicrobianas, diuréticas, expectorantes, hipolipemiantes, antioxidantes, antitumorales, antiespasmódicas e hipoglucemiantes. Esta última propiedad se debe a sus diferentes componentes como el disulfuro propilo de alilo, quercetina y glucoquinina que se encuentran en el bulbo de la cebolla, en donde se han reportado que reduce las concentraciones séricas de glucosa.

Por las consideraciones mencionadas, se realizó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Determinar el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla".

Objetivos específicos:

- Determinar el screening fitoquímico del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla".
- Determinar la concentración hipoglicemiante efectiva del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla", en relación a la clorpropamida tomado como patrón.
- Determinar la toxicidad aguda por el Método de Dosis Límite del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla".

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

Desde la antigüedad, la gente ha ido adquiriendo conocimientos sobre el uso adecuado de las propiedades de las plantas medicinales, el cual le ha permitido dejar un legado que se ha ido difundiendo de generación en generación (Tovar, 2001).

Actualmente, gracias al desarrollo de la química se dio un gran paso en la síntesis de múltiples sustancias, como productos naturales que ayudan a restablecer la salud y permite la preservación de la vida (Cotillo, 1990).

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud para el cual se han buscado diversas formas de tratamiento; la cebolla (*Allium cepa* Linn) es una de ellas, y ha sido utilizada desde la antigüedad en Asia, Europa y el Oriente Medio para el tratamiento de la diabetes (Hoogeveen y col., 2000).

Collip lo investigó por primera vez en 1923 y a partir de ahí se han realizado estudios en animales y personas diabéticos, donde han encontrado que reduce las concentraciones séricas de glucosa.

Augusti y col. (1974), aislaron el disulfuro propilo de alilo presente en el bulbo de la cebolla *Allium cepa* Linn y demostraron el efecto hipoglicemiante en conejos diabéticos e inclusive encontraron que tenía efecto similar a la tolbutamida.

López y col. (2005), tras un estudio sobre la Ingestión de cebolla como coadyuvante en el control glucémico del diabético tipo 2, demostraron que la ingestión de 100 g de cebolla cruda en ayuno, como adyuvante en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales, produjo disminución significativa de la glucemia.

Khaki y col. (2009), evaluaron los efectos beneficiosos de la Quercetina y *Allium cepa* en la regulación de la glucosa en sangre en un modelo diabético con estreptozotocina, para el cual utilizaron el jugo de cebolla y Quercetina. Después de un tratamiento de 28 días, realizaron el análisis de glucosa, insulina y capacidad antioxidante total llegando a la conclusión que tanto Quercetina como el jugo de *Allium cepa* “cebolla” modificaron los parámetros bioquímicos relacionados en la diabetes y recomendaron su estudio a fin de ser usados en la terapia diabética.

Young y col. (2011), tras un estudio realizado demostraron que el extracto del bulbo de cebolla en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina podría mejorar la respuesta de la glucosa y la resistencia a la insulina asociado con la diabetes tipo 2, suprimiendo el estrés oxidativo y la tensión inflamatoria en el hígado, regulando la glucosa y metabolismo en los tejidos periféricos. Además, se observaron que la mayor potencia fue la concentración de 1% siendo el responsable de dicho efecto la quercetina.

Ozougwu (2010), evaluaron el efecto antidiabético del extracto acuoso de *Allium cepa* (cebolla) en ratas diabéticas inducidos por aloxano. Llegando a la conclusión que reducían los niveles glucosa en sangre, colesterol y lípidos totales en suero. Por tanto consideraron que el extracto acuoso de *Allium cepa* tenía efecto hipoglicemiante e hipolipidante, además observaron que el mejor efecto de reducción se mostro a la dosis de 300 mg/kg.

Huayapa (1991), realizó un investigación sobre: "El Ajo y Cebolla en el tratamiento de la bronquitis en adultos del pueblo joven Villa San Cristóbal de Ayacucho, en el cual considero la importancia del uso de la medicina tradicional llegando a la conclusión de que las personas consumían estas plantas para combatir sus resfriados y las alergias bronquiales.

Orellana (2008), tras un estudio demostró la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Cúrcuma Longa* "palillo" en ratas wistar, para el cual utilizo extractos de 50, 100 y 200 mg/kg llegando a la conclusión de que el mejor efecto era el extracto de 50 mg/kg además atribuyo dicho efecto a los curcuminoides presentes en el palillo.

2.2. ASPECTOS BOTÁNICOS DE LA ESPECIE

2.2.1. HISTORIA

El empleo de la cebolla, tanto alimenticio como medicinal, es muy antiguo. Ya fue mencionada en escritos y obras pertenecientes a los sumerios, caldeos, egipcios, chinos y griegos. En algunos papiros, según narra el historiador griego Herodoto, aparecen la cebolla y el ajo como alimentos de primerísimo orden en la nutrición de los esclavos que construyeron las pirámides. En el año 70 d.C. Plinio describió en detalle su cultivo y las distintas variedades. Suele aparecer representada en frescos funerarios debido a un sentido ritualista. Con la llegada de los conquistadores a América se dio pie a su conocimiento y posterior cultivo en estas latitudes. Los sacerdotes egipcios convirtieron a la cebolla en planta sagrada, llegando a prohibir su consumo por la plebe. Alegaban al respecto que quienes la consumieran tendrían intensas crisis de llanto, despertando un hambre y sed intensas por su acto. Asimismo, estaba prohibida en determinadas fiestas alegando que las lágrimas que produce empañarían el carácter festivo de la fiesta. Por otra parte, fueron prohibidas en los días de ayuno por su carácter orexígeno (Alonso, 1998).

2.2.2. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	LILIOPSIDA
SUBCLASE	:	LILIIADE
ORDEN	:	LILIALES
FAMILIA	:	LILIACEAE
GÉNERO	:	Allium
ESPECIE	:	Allium cepa Linn
N.V.	:	“cebolla”

FUENTE: *Herbarium Huamangensis* de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

2.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LA FAMILIA LILIACEAE

Comprende 3 500 especies. Plantas herbáceas anuales con rizoma, tubérculos y como ovales; flores actinomorfas, solitarias o dispuestas en inflorescencias racimosas o cimosas, hermafroditas, diploclamídeas (homoclamídeas), perigonio corolino, trimero, con los tépalos en verticilos, libres o soldados; androceo con 6 estambres en dos verticilos; gineceo con ovario supero, 3 - carpelar, 3 - locular, multiovular, con 1 - 3 estilos; fruto cápsula o baya. Entre sus especies se mencionan: *Schoenocaulon officinale* “cebadilla”, *Veratrum álbum* “verdegambre o heleboró blanco”, *Aloe vera*, *A. spicata*, *A. succctrina*, *A. ferox* “sabilas”, *Colchicum autumnale* “cólquico”, *Allium cepa* “cebolla”, *Allium sativum* “ajo”, *Allium porrum* “poro”, *Asparagus officinalis* “esparrago”, *Lilium candidum* “azucena”, *Tulipa gesneriana* “tulipan”, *Hyacinthus orientales* “Jacinto”, entre otras (Aldave, 1988).

2.2.4. *Allium cepa* Linn

Es una planta vivaz, bulbosa, herbácea, que crece hasta una altura de 1 metro del suelo (Caudet, 2001), bianual que en su primer año forma el bulbo y en el

segundo año produce la inflorescencia dando como resultado la producción de semilla (Palomino, 2007); el bulbo es muy grande, ovoide, redondeado o deprimido (Font Quer, 1976), está formado por numerosas capas gruesas y carnosas al interior, que realizan las funciones de reserva de sustancias nutritivas necesarias para la alimentación de los brotes y están recubiertas de membranas secas, delgadas y transparentes, que son base de las hojas. La sección longitudinal muestra un eje caulinar llamado corma, siendo cónico y provisto en la base de raíces fasciculadas; el Sistema radicular es fasciculado, corto y poco ramificado, siendo las raíces blancas, espesas y simples, el tallo es corto formado por catafila y que sostiene la inflorescencia es derecho, de 80 a 150 cm de altura, hueco, con inflamamiento ventrudo en su mitad inferior. Las Hojas son envainadoras, alargadas, fistulosas y puntiagudas en su parte libre; Flores hermafroditas, pequeñas, verdosas, blancas o violáceas, que se agrupan en umbelas simples; el Fruto es una cápsula con tres caras, de ángulos redondeados, que contienen las semillas, las cuales son de color negro, angulosas, aplastadas y de superficie rugosa (Palomino, 2007).

2.2.5. HÁBITAT Y AGRICULTURA

Es originaria de las zonas templadas de Asia Occidental y Palestina; pero se cultivaba en el Oriente muchos siglos antes de nuestra era (Cabrera y Mantilla, 1996).

Se cultiva en tierra negra, arenosa, húmeda, bien drenada, en clima templado y subtemplado a 300 - 2000 m.s.n.m. Se propaga por semilla, transparente o siembra directa. Se siembra a 20 cm entre hilera y de 5 - 10 cm entre planta (Cáceres, 1995). Durante el primer año de vegetar, la cebolla forma el bulbo; y en el segundo, entallece, florece y fructifica. Florece en verano (Font Quer, 1976).

2.2.6. NOMBRES VERNACULARES

Allium cepa Linn pertenece a la familia de la Liliáceas se le conoce generalmente como cebolla; en otros idiomas es conocido también como cebollín (República Dominicana), escaluña y onion (Inglés), oignon (Francés), cipolla (Italiano), cebola (Portugués) (Alonso, 1998).

2.2.7. USO EN LA MEDICINA TRADICIONAL

La aplicación de una maceración de cebolla en agua, o del jugo fresco, es empleada popularmente a efectos de obtener propiedades antibióticas, diuréticas, expectorantes, hipoglucemiantes, prostáticas y antiespasmódicas. En Haití y la República Dominicana se emplea la maceración del bulbo, por vía oral, en el tratamiento de neumopatías. En la India es empleado como afrodisíaco.

Es muy recomendado en procesos de infección intestinal, estreñimiento e inapetencia. Su paso por los riñones antes de ser eliminado, estimula la diuresis, por lo que se emplea como diurético y antiedematoso.

Tanto el jugo como las rodajas del bulbo aplicado localmente, se emplean para el tratamiento del acné, para la cicatrización de heridas, picaduras de insectos, forúnculos, sabañones y para fomentar el crecimiento capilar.

En ciertas comunidades se prepara un jarabe con el jugo de la cebolla, para ser ingerido en casos de anginas y faringitis. En Ecuador y Perú combaten los resfriados y las alergias bronquiales haciendo ingerir la decocción de una rodaja con leche y miel, haciendo beber la infusión antes de acostarse.

Su consumo en ensaladas durante la noche lo recomienda para poder conciliar el sueño. El zumo por vía oral ha experimentado ser un excelente digestivo, antiflatulento, expectorante y antiparasitario (Alonso, 1998).

2.2.8. COMPOSICIÓN QUÍMICA

El bulbo contiene un 87% de agua (Alonso, 1998), aceite esencial 0,015% rico en compuestos azufrados (Bautista y col., 1995), entre los que destaca el disulfuro de alilpropilo (proveniente de la alicina y su antecesor, aliína) y metilaliltrisulfato (Alonso, 1998); enzimas (peroxidasas, fosfatasa y pectinesterasas); fructosanos (10 - 40%); flavonoides (quercetina, kampferol); aminoácidos (leucina, metionina, fenilalanina, glutamilsioleucina, glutamilmetilcisteína, glutamilvalina); saponinas (aliofurósido A, aliospirósido A); azúcar reductores; inulina; glucósidos cardiotónicos; taninos; fitoesteroles (estigmasterol, b-sitosterol); ácidos (caféico, clorogénico, glicólico y ácido tri-hidroxi-octadecenoico) (Bautista y col., 1995) y (Cáceres, 1995); aldehído tiopropiónico; Difenilamina (Cáceres, 1995); pectina (Bautista y col., 1995); glucoquinina; acroleína; adenosina (alcaloide); arbutina (un bencenoide) (Alonso, 1998); Vitaminas A, B, C, D y E (Cabrera y Mantilla, 1996); sales minerales: (mg/100g) sodio 16, potasio 178, hierro 0,50, calcio 34, fósforo 45, cloro 2, silicio 8, magnesio 4.

2.2.9. ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE *Allium cepa* Linn

Respecto a las propiedades de la alicina, se puede inferir que de los estudios realizados hasta la fecha se han constatado acciones antimicrobianas, hipolipemiantes, antitrombóticas, antioxidantes, antitumorales e hipoglucemiantes. Estudios antibacterianos demuestran que el extracto acuoso y etanólico es inactivo contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, el jugo de tiene actividad bacteriostática y algunos componentes aislados son bactericidas (Cáceres, 1995).

Estudios farmacológicos en conejos y ratones aloxanizados, demuestran que extractos crudos y purificados del bulbo poseen efecto hipoglucemiante, aumente

la presión sistólica y el flujo coronario, estimula el músculo uterino e intestinal y promueve el flujo biliar (Cáceres, 1995).

La administración oral de preparados de alicina disminuye los niveles de glucosa en voluntarios y normalizan la curva de tolerancia en diabéticos (Cáceres, 1995).

Existen evidencias clínicas como las de Kraft y Hernández (México) que demuestran sus bondades para afecciones respiratorias (difteria, gripe, pulmonía, tuberculosis, cáncer) (Cáceres, 1995).

El metil-alil-trisulfato ha demostrado propiedades antiagregantes plaquetarias, fibrinolíticas e hipocolesterolemiantes en varios modelos experimentales. Es importante señalar que el consumo de 2 cebollas diarias incrementa los niveles de HDL (colesterol "bueno").

El aceite esencial ha demostrado poseer actividad inhibitoria carcinogénica en modelos tumorales dérmicos realizados *in vivo* sobre ratas hembras y actividad antimutagénica a pesar de contener quercetina.

Los derivados azufrados de la cebolla han exhibido un efecto citoprotector en piel e hígado frente a la inducción de sustancias oncogénicas comprobadas como la dietilnitrosamina, dimetilbenzantreno y acetato tetradecanoiforbol.

Respecto al alcaloide adenosina, se trataría en realidad de un autacoide que ejerce una acción regulatoria entre la disponibilidad y utilización del oxígeno en diferentes sectores del organismo. Si bien existen algunas evidencias respecto a la actividad benéfica de los autacoides en el asma bronquial, el mecanismo de acción no está del todo dilucidado.

La cebolla, a través de su componente flavonoide quercetina, tiene propiedades diuréticas, antioxidantes, protectoras capilares y queratolíticas, antialérgicas y antiasmáticas (Alonso, 1998).

En un estudio se determinó la eficiencia antioxidante de diferentes compuestos, mediante el sistema: Efecto protector de estos antioxidantes sobre la peroxidación del ácido linoléico.

El extracto alcohólico de *Allium cepa* es diurético en ratas pero no es antihipertensor en ratas hipertensas (Cáceres, 1995).

Por su parte, el ácido tri-hidroxi-octadecenoico contenido en la cebolla, ha demostrado poseer actividad similar a la de la prostaglandina E, por lo que se atribuyen las mismas acciones que ésta: vasodilatador arteriolar y venoso en pequeños vasos, vasodilatador esfinteriano, antiácido, efecto estimulante paratorioideo (estimula la osteólisis y la movilización del calcio), inhibe la lipólisis, moviliza hidratos de carbono e inhibe la movilización de los linfocitos en las reacciones de hipersensibilidad retardada (Alonso, 1998).

La abundante cantidad de agua y fructosanos, en combinación con los flavonoides, le proporcionan a la cebolla un efecto diurético suave. El tenor en minerales lo hace recomendable para el sistema músculo-esquelético (calcio), trabajo intelectual (fósforo) y como regenerador de piel y sistema nervioso (azufre). Asimismo, es una buena fuente de selenio, un oligoelemento que ha demostrado poseer propiedades antioxidantes y anticarcinogénicas (Alonso, 1998).

Por su contenido en glucoquinina es recomendable para activar la función pancreática, siendo útil también para el tratamiento de la diabetes. El consumo normal de 50 g diarios de cebolla reduce los requerimientos de insulina en humanos, por ejemplo de 40 unidades a 20 unidades (Alonso, 1998).

Finalmente, su alto contenido en Vitamina C (alrededor de 23 mg cada 100 g) la hace útil como preventivo de enfermedades estacionales, así como fuente antioxidante junto al selenio que contiene (Alonso, 1998).

2.3. DIABETES MELLITUS (DM)

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico, se desarrolla cuando el páncreas no produce suficiente insulina o por disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona, produciéndose alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y condicionado por factores genéticos y/o ambientales, como consecuencia se elevan las concentraciones plasmáticas de glucosa (Hernández y col., 2002).

El páncreas, es una glándula mixta con liberación exocrina (jugo pancreático) y secreciones internas (glucosa e insulina) que penetran en la sangre (Guyton, 1989), localizada cerca del estómago. La porción endocrina de la glándula esta compuesta de pequeños grupos de células, denominados islotes de Langerhans y en el páncreas humano existe más de 1 millón de islotes, los cuales contienen varios cientos de células (Stephen y col., 2003). Los islotes de Langerhans comprenden cuatro tipos de células: células B (beta), A (alfa), D (delta) y PP (polipéptido pancreático). Pueden diferenciarse por la morfología estructural de sus gránulos y por su contenido hormonal. Las células B (beta) producen insulina, las células A (alfa) segregan glucagón responsable de la hiperglicemia por su actividad glucogenolítica en el hígado. Las células D (delta) contienen somatostatina, que inhibe la liberación de insulina y de glucagón (Cotran y col., 1998).

La insulina es una proteína constituida por dos cadenas de aminoácidos ligados por puentes disulfídicos, tiene acción hipoglicemia, desciende los niveles de glucosa sanguínea (Bevilacqua y col., 2000). La concentración de insulina en sangre es de 0.4 mg/mL. Después de las comidas ricas en carbohidratos, esta cifra puede aumentar 3 - 4 veces. Diariamente, el páncreas segrega a la sangre 1 a 2 mg de insulina, su secreción se estimula cuando se produce un incremento de la glucosa sanguínea y su concentración vuelve a lo normal 1 a 2 horas

después de los alimentos. Su vida media en sangre es de 3 a 4 minutos (Villavicencio, 1995). La insulina se desplaza por la sangre y se encarga de ayudar a entrar a la glucosa dentro de las células de sitios como el músculo, hígado y tejido graso (Nessin, 1996).

La glucosa es un azúcar cuya fuente principal son los carbohidratos y es una forma importante de energía, que se comporta como inductor fisiológico primario de la liberación de insulina (Stephen y col., 2003). Los límites de glucosa en sangre en ayunas permitidos, están entre 60 y 115 mg/dL. Cuando se ingieren algunos tipos de alimentos (carbohidratos) las enzimas digestivas se encargan de romperlos en pequeños componentes llamados "azúcares simples" que al pasar al torrente sanguíneo, se transforma en glucosa que se utiliza como una fuente importante de energía y crecimiento para las células del cuerpo. La glucosa entra a las células ayudada por la insulina. En la mayoría de las personas la cantidad de insulina es proporcional a la glucosa y de esta manera se permite un buen funcionamiento de las células y un control de la glicemia (glucosa en sangre) dentro de los límites normales (Nessin, 1996).

2.3.1. CLASIFICACIÓN

DIABETES PRIMARIA (IDIOPÁTICA)

La diabetes mellitus primaria representa un grupo heterogéneo de trastornos cuyo rasgo común es la hiperglicemia (Cotran y col., 1998).

Diabetes mellitus insulina dependiente (DMID)

Denominada diabetes de tipo I y conocida en el pasado como diabetes infanto-juvenil, ya que aparece en la infancia y la adolescencia (Malgor y Valsecia, 1999).

Esta variante representa el 10 - 20% de los casos de diabetes idiopática. Esta forma de diabetes se debe a una carencia profunda de insulina, por reducción de

la masa de células beta y su tratamiento es con inyecciones de insulina (Villavicencio, 1995; Cotran y col., 1998).

Frecuentemente los pacientes presentan hiperglicemia extrema, cetosis y sintomatología alarmante (Polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de pelos, fatiga, etc). (Malgor y Valsecia, 1999).

La diabetes mellitus tipo I se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra los islotes celulares o contra la insulina; este proceso conduce a la destrucción de las células del páncreas (Uriarte y col., 2003).

Diabetes mellitus no insulina dependiente (DMNID)

Llamada también diabetes de tipo II y conocida anteriormente como diabetes de inicio en la edad adulta. Constituye el 80 - 90 % de los casos (Cotran y col., 1998).

El tipo II de diabetes se desarrolla en el adulto, generalmente después de los 40 años. Es benigno y de desarrollo gradual (Villavicencio, 1995). El riesgo de adquirir este tipo de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física (Uriarte y col., 2003). Parece causado por factores genéticos que afectan tanto la producción de la insulina como los receptores de la hormona. En este tipo de diabetes puede ocurrir sobreproducción de otras hormonas como el glucagón y la hormona de crecimiento que se oponen a la acción de la insulina. Hay también una deficiencia en la secreción de somatostatina en respuesta a la glucosa (Villavicencio, 1995).

Las personas con diabetes tipo II secretan cantidades menores de insulina en respuesta a la glucosa (Stephen y col., 2003).

DIABETES SECUNDARIA

Se debe distinguir de la diabetes primaria, comprende formas de hiperglicemia asociadas a causas identificables en las cuales la destrucción de los islotes pancreáticos se debe a procesos inflamatorios del páncreas (Pancreatitis

crónica), cirugía (Pospañcreatectomía), tumores hormonales (Feocromocitoma, tumores hipofisarios), sobrecarga de hierro (Hemocromatosis), algunas endocrinopatías adquiridas o genéticas. (Cotran y col., 1998), y también puede ser inducida por fármacos mediante diversos mecanismos, tales como la alteración en la secreción de insulina, destrucción de las células, formación de anticuerpos, etc. (Uriarte y col., 2003).

DIABETES GESTACIONAL

Se conoce también como una clase de diabetes mellitus distinta. En general desaparece o se vuelve subclínica después del embarazo. La diabetes gestacional no presenta síntomas, y las más expuestas son las mujeres con padres diabéticos, obesas, mayores de 30 años o con antecedentes de la enfermedad en embarazos anteriores (Islas, 1999).

Consiste en la intolerancia a la glucosa que se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo; es ocasionada por la acción de las hormonas contrareguladoras (lactógena placentaria) que produce la placenta, y por la resistencia a la insulina que ocurre en condiciones normales durante el embarazo. (Rodríguez y Mejía, 2006).

2.3.2 DIAGNÓSTICO

Recientemente en el año 1997 fueron establecidos los nuevos criterios diagnósticos para la diabetes mellitus, por la American Diabetes Association (ADA) y la OMS.

Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dL en cualquier momento del día, junto con síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable).

Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (en ausencia de ingestión calórica en 8 horas previas).

Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (75 g).

2.3.3. COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas se refieren a incrementos o caídas bruscas y profundas en los niveles de glicemias, denominadas hiperglicemia e hipoglicemia, respectivamente. En ambas condiciones se presentan síntomas severos y amenazantes para la vida (Nessin, 1996). Las complicaciones agudas más severas de la diabetes mellitus son la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetónico (Uriarte y col., 2003).

La hiperglicemia crónica está relacionada con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, el daño se produce sobre los vasos sanguíneos (arterias) de pequeño y mediano calibre. En las pequeñas arterias conlleva a daños en órganos como ojos (retina), riñones y nervios; y en arterias de mayor calibre, afecta corazón (coronarias), cerebro y la circulación de las piernas y los pies. (Nessin, 1996), con la consecuente formación de úlceras, amputaciones y articulaciones de Charcot, y neuropatía autónoma que produce síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarios y disfunción sexual. También se presenta con frecuencia hipertensión arterial, anormalidades del metabolismo de las lipoproteínas y enfermedades periodontales (Uriarte y col., 2003). Prácticamente no hay órgano que a la larga no afecte una diabetes mal controlada (Nessin, 1996).

2.4. TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Según Malgor y Valsecia (1999), el tratamiento de la diabetes es complejo, e incluye medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. Uriarte y col., (2003), sugiere un plan nutricional y la promoción de la actividad física, planteando los siguientes objetivos generales:

- Corregir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

- Corregir el metabolismo general, proteico, lipídico e hidroelectrolítico.
- Mantener un correcto estado de nutrición del paciente.
- Evitar las complicaciones de la diabetes.
- Facilitar una vida plena.

Malgor y Valsecia (1999), consideran las siguientes medidas no farmacológicas:

- **El tratamiento dietético:** El objetivo primordial, es mantener el peso corporal del paciente, muy próximo a su peso teórico ideal, con una baja cantidad de alimentos que contengan excesiva cantidad de grasa y azúcar, pues tales ingredientes contribuyen a que la sangre no fluya normalmente en nuestro organismo.
- **Ejercicio físico:** El esfuerzo físico controlado, incrementa la utilización de glucosa por el músculo. En enfermos insulino - dependientes, los ejercicios físicos, mejoran la absorción de la insulina de los depósitos hísticos subcutáneos. La actividad física de 30 minutos diarios, es importante en todos los diabéticos, pero los mismos deben programarse especialmente en forma individualizada para cada enfermo.
- **Educación sanitaria:** El médico tratante, tiene la misión fundamental de informar y enseñar al paciente los aspectos fundamentales de la diabetes, y como detectar rápidamente signos y síntomas alarmantes referentes a reacciones de hipoglicemia o hiperglicemia.

Y las medidas farmacológicas mencionadas por Malgor y Valsecia (1999), se relacionan básicamente con las insulinas y los hipoglicemiantes orales.

2.4.1. INSULINA

Químicamente la insulina es una proteína que se destruye por la pepsina y la quimiotripsina, por lo que es inactiva por vía bucal y debe administrarse por vía parenteral (Litter, 1988).

En la actualidad las insulinas que se tienden a emplear son las denominadas humanas, que son químicamente iguales a la del hombre y se obtienen bien de bacterias y levaduras mediante técnicas de ingeniería genética o bien a partir de la insulina de cerdo, que mediante un proceso químico adecuado se transforma en insulina exacta a la del hombre.

La insulina es el medicamento de elección en el tratamiento de la diabetes. En la práctica se usan varios tipos de insulina, entre ellos una que forma complejos de zinc y protamina, que retardan la absorción haciendo que su acción perdure por largo tiempo (Bevilacqua y col., 2000).

2.4.2 ANTIDIABÉTICOS ORALES

Los hipoglucemiantes son necesarios en quienes padecen DM tipo II en los que fracasa el tratamiento dietético (Castillo, 2002; Uriarte y col., 2003).

En los pacientes con diabetes de tipo 2 hay que iniciar un tratamiento dietético acompañado de ejercicio físico adaptado a la edad y, si después de 3 - 6 meses la respuesta no es adecuada, se recomienda iniciar el tratamiento con un hipoglicemiante por vía oral. (Peñaloza, 1982; López, 2006).

SULFONILUREAS

Son compuestos sintéticos derivados de las sulfonilureas, con sustituciones en los grupos urea y benceno Malgor y Valsecia (1999) y Litter (2001), afirman que son sulfonamidas modificadas. Estos medicamentos siguen siendo los fármacos más populares, fáciles de usar, aparentemente seguros y menos costosos y disponibles en el mercado. (Uriarte y Trejo, 2003). Las principales sulfonilureas según (Litter, 2001) son: Carbutamida, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, glibenclamida, glipizida, gliquidona, glibornurida, glicazida. Uriarte y col. (2003), las clasifica en sulfonilureas de primera generación (Tolazamida, Clorpropamida, Tolbutamida) y de segunda generación

(Glibenclamida, Glipicida). Finalmente Malgor y Valsecia (1999), las clasifica como: de duración corta, mediana y prolongada.

Mecanismo de acción de la sulfonilureas

Estos agentes estimulan la secreción de insulina, aunque también se han encontrado algunos efectos extrapancreáticos. Parecen ser una elección racional para iniciar una intervención farmacológica, ya que muchos padecen DM tipo II son relativamente deficientes de insulina (Uriarte y col., 2003).

Las sulfonilureas fueron introducidas para el tratamiento de DMII en 1950. Las sulfonilureas incrementan la secreción de insulina y bajan la glicemia. Este efecto se debe a una interacción específica y de alta afinidad de la droga con un receptor de la membrana de las células beta. Como consecuencia de esta interacción, se cierran los canales de K^+ (en la DMII, debido al déficit de ATP, los canales de K^+ que son estimulados por este nucleótido permanecen abiertos) provocando la despolarización de la célula beta y un cambio en el potencial de membrana que abre los canales de Ca^{2+} que permite la migración de este catión al interior de la célula. El incremento del calcio en el citoplasma provoca la secreción de la insulina por exocitosis. Las sulfonilureas estimulan la secreción de la insulina ya formada, pero no incrementan su síntesis (Villavicencio, 1995).

BIGUADINAS

Son derivados biguanídicos de los que el único actualmente aceptado es la metformina.

Mecanismo de acción

No provoca liberación de insulina. Entre las acciones que produce destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la glucólisis anaerobia, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. A

nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transportes.

Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la traslocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control con DMNID provoca aumento de la expresión del gen del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1). No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglicemia basal y pospandrial.

Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; al largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) (Flores, 2000).

INHIBIDORES DE LAS α - GLUCOSIDASAS

Dentro de los inhibidores de las α - glucosidasas se encuentran la acarbosa, utilizada en la práctica clínica en varios países. La acarbosa es un pseudotetrasacárido de origen microbiano sobre la base de un aminoazúcar, que se comporta como un inhibidor competitivo de las α - glucosidasas, presentes en la membrana de bordes en cepillo del intestino delgado. Al inhibir las enzimas que degradan los carbohidratos complejos en moléculas simples absorbibles (monosacáridos), este grupo de medicamentos actuaría disminuyendo los niveles de glucemia pospandrial.

Entre los posibles efectos adversos, se señalan la flatulencia, la distensión abdominal, el meteorismo, los cólicos abdominales y las diarreas, causados por la acción de las bacterias del colon sobre los carbohidratos no digeridos.

MEGLITINIDAS

Actúan estimulando la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática, aunque con un perfil de unión a la célula beta diferente al de las sulfonilureas. Es un fármaco indicado en el paciente con diabetes tipo 2 no obeso. Tiene una acción más rápida y más corta que las sulfonilureas, por lo que puede tener un especial interés cuando se quieran corregir las glucemias posprandial (Díaz, 1998).

2.5. TOXICIDAD AGUDA

La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales. La observación de los animales se lleva a cabo después de la administración de la sustancia y dura hasta 14 días, después de los cuales los animales son sacrificados y autopsiados. En general, el test se realiza con 5 grupos de 10 animales de cada sexo, aunque existen algunos métodos abreviados que intentan reducir el número de animales a sacrificar.

La determinación de la DL50 se suele llevar a cabo en rata y ratón por al menos dos vías de administración entre las cinco posibles (I.V., I.M., IP., S.C. y oral). En el perro y otros animales de tamaño parecido, el punto final del estudio no suele ser la muerte del animal, sino la determinación de la dosis que produce unos severos efectos adversos (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, 1995).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia del Área Académica de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de octubre del 2010 – marzo del 2011.

3.2. POBLACIÓN

Bulbos de *Allium cepa* Linn “cebolla”, que crecen en el área agrícola del distrito de Tambo, provincia La Mar, región Ayacucho, situado a 3219 m.s.n.m.

3.3. MUESTRA

3 kg de los bulbos de *Allium cepa* Linn “cebolla” recolectadas en horas de la mañana, durante el mes de enero del 2011, las muestras fueron tomadas al azar y llevadas al laboratorio en bolsas de papel.

Una muestra sirvió para su identificación de acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist A. en 1988, en el *Herbarium* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por la Blga. Laura Aucasime Medina (Certificado del *Herbarium Huamangensis*) y las muestras restantes para la preparación del extracto etanólico previamente seleccionándose los bulbos que presenten buenas condiciones.

3.4. MATERIAL BIOLÓGICO

3.4.1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se trabajó con 30 ratas Wistar machos de 8 meses de edad, de un peso de 300 a 350 g, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Salud, acondicionados en el bioterio del Laboratorio de Farmacología del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga proporcionándoles alimento balanceado y agua *ad libitum*. Las ratas se adquirieron con una semana de anticipación para su adecuación a las condiciones de laboratorio.

3.5. DISEÑO METODOLÓGICO

3.5.1. PREPARACIÓN DEL EXTRACTO

2 kg de los bulbos fueron cortados en trozos para luego ser triturados con el uso de una licuadora con 1500 mL de alcohol de 70°, se procedió a macerar la muestra durante una semana, para luego ser filtrado. El filtrado se concentró con el rotavapor con sistema de vacío, y luego fue llevado a la estufa a 45°C durante 7 días para finalmente obtener un extracto semisólido de color marrón rojizo.

3.5.2. IDENTIFICACIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS

Las reacciones de identificación se realizaron siguiendo la metodología propuesta por Miranda y Cuellar (1996).

3.5.3. ACTIVIDAD HIPOGLICEMIANTE

Para la evaluación del efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" en ratas normoglicémicas, se provocó hiperglicemia a los 5 grupos de experimentación con una solución de glucosa al 50 % intraperitonealmente a razón de 2 g/kg de peso en dosis idénticas, después de haberlas mantenido previamente en ayunas 12 horas antes el ensayo (CYTED, 1995; García y col., 2005).

3.6. DISEÑO EXPERIMENTAL

Diseño completamente randomizado (DCR)

Se prepararon seis grupos experimentales, distribuidos al azar:

Grupo 1: Blanco; agua destilada, para medir la glucosa basal, con 5 animales.

Grupo 2: Solución de glucosa al 50 % a razón de 2 g/kg de peso, para observar la hiperglicemia, con 5 animales.

Grupo 3: Clorpropamida 5 mg/kg de peso 30 min antes de la inducción de la hiperglicemia con solución de glucosa al 50 % a razón de 2 g/kg de peso, con 5 animales.

Grupo 4: Extracto etanólico 50 mg/kg, 30 min antes de la inducción de la hiperglicemia con solución de glucosa al 50 % a razón de 2 /kg de peso, con 5 animales.

Grupo 5: Extracto etanólico 150 mg/kg, 30 min antes de la inducción de la hiperglicemia con solución de glucosa al 50 % a razón de 2 /kg de peso, con 5 animales.

Grupo 6: Extracto etanólico 250 mg/kg, 30 min antes de la inducción de la hiperglicemia con solución de glucosa al 50 % a razón de 2 /kg de peso, con 5 animales.

Las muestras de sangre se obtuvieron de la vena caudal en el extremo distal de la cola del animal, mediante punción con un estilete, hasta obtener una gota de sangre suficiente para cubrir por completo la zona de prueba de la tira reactiva, a intervalos de 0, 1, 2 y 3 horas en todos los casos. La glucosa se determinó por el método de la glucosa oxidasa peroxidasa con tiras reactivas de un glucómetro de la marca ACCU-CHEK. Los valores de glicemia se obtuvieron en mg/dL. Se calcula el área bajo la curva de tolerancia y el valor medio de la glucosa que puede ser sometido a pruebas estadísticas (CYTED, 1995).

3.7. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DL50

Método: Dosis límite según Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico N° 407 (OECD).

La toxicidad aguda se determinó por el Método de Dosis Límite, se evaluó la toxicidad del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" a una dosis de 2000 mg/kg, donde el número de muertes no debe ser mayor a la mitad de los animales empleados, resultando así una toxicidad no clasificada.

Se emplearon 20 ratas wistar: 10 hembras y 10 machos, de 8 meses de edad, de un peso de 300 a 350 g, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Salud, acondicionados en el bioterio del Laboratorio de Farmacología del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga proporcionándoles alimento balanceado y agua *ad libitum*. Las ratas se adquirieron con una semana de anticipación para su adecuación a las condiciones de laboratorio.

- Los animales estuvieron en ayunas 12 horas antes de la administración
- Se pesó a las ratas para determinar la dosificación.
- Se administró en una sola dosis 2000 mg/kg de peso, utilizando una cánula de intubación gástrica.
- Terminada la dosificación se procedió a alimentar a las ratas después de 3 – 4 horas de la administración.
- El Periodo de observación fue de 14 días, en las cuales se determinaron las reacciones toxicas, inicio y termino del periodo de recobrado, el tiempo en que los signos aparecen y desaparecen, y el número de muertes que no sea mayor a la mitad de los animales empleados (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, 1995).

3.8. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos fueron expresados en forma de medias \pm desviación estándar, representados en cuadros y gráficos. Asimismo, para determinar su significancia estadística fueron sometidos al Análisis de Varianza ANOVA, la Prueba Complementaria de Tukey y el Área Bajo la Curva (ABC) con un nivel de confianza del 95%, utilizando el paquete estadístico SIMFIT, Simulation fitting, statistic and plotting. Referente Manual - versión 5.6.25.

IV. RESULTADOS

Cuadro N° 01: Metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn “cebolla“. Ayacucho - 2010.

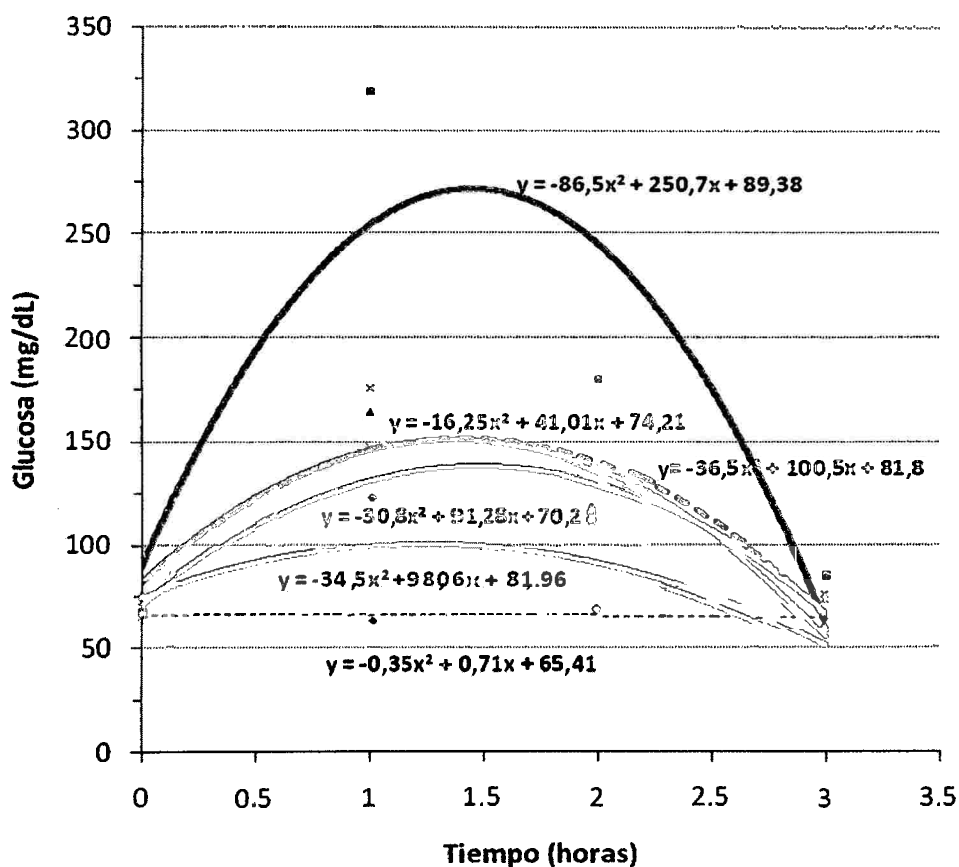
Metabolitos secundarios	Ensayo	Resultados	Observación
Fenoles y/o taninos	Cloruro férrico	+	Coloración Marrón oscuro
Azúcares reductores	Benedict	+++	Coloración rojo naranja
Flavonoides	Shinoda	+++	Coloración rojo rosado
Esteroides y/o triterpenos	Lieberman	+++	Coloración rojo rosado
Saponinas	Espuma	++	Formación de espuma
Cardenólidos	Kedde	++	Formación de un anillo violeta
Aminoácidos (aminas)	Ninhidrina	+	Ligeramente de color violeta
Catequinas	Na ₂ CO ₃ + Luz UV	+++	Coloración verde fluorescente en el papel filtro a luz UV
Sustancias reductoras	KMnO ₄	+++	Coloración marrón

Leyenda:

Poco : (+)

Bastante : (++)

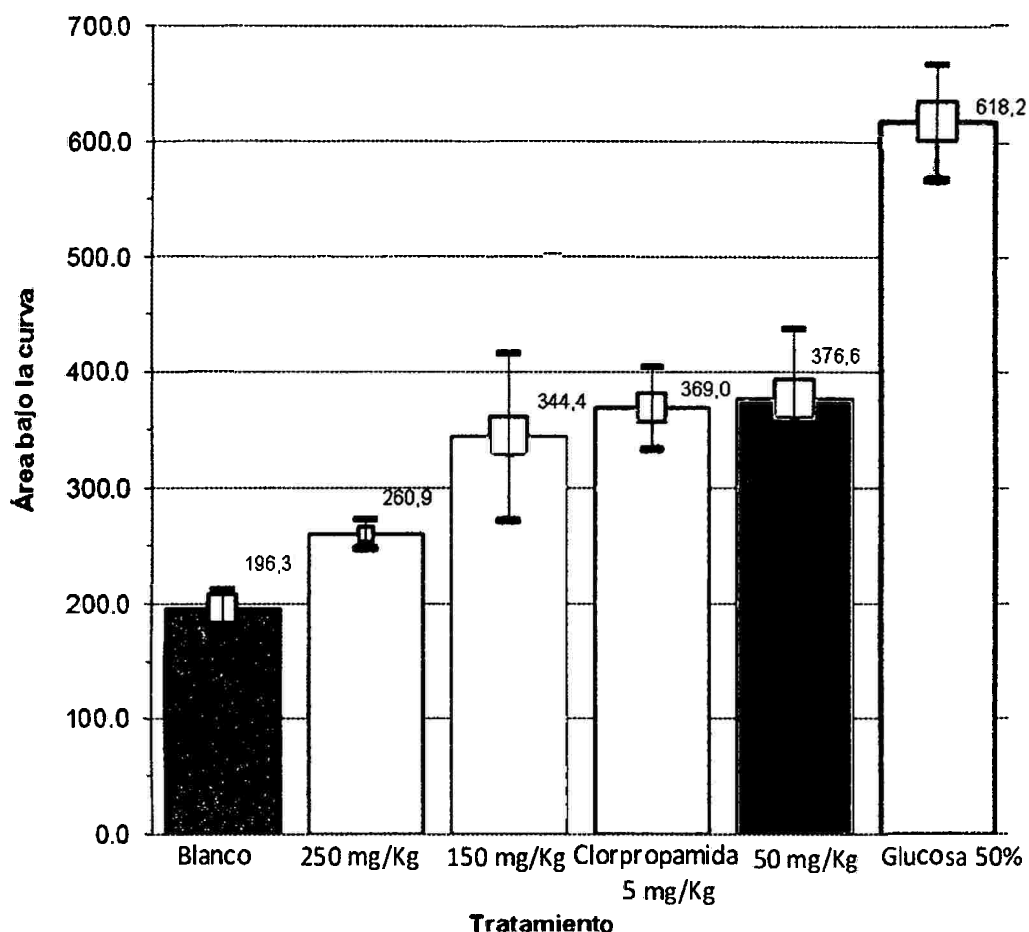
Abundante : (+++)



◆ Blanco ■ Glucosa 50% ◊ Clorpropamida 5 mg/Kg ✕ 50 mg/Kg ⌘ 150 mg/Kg ○ 250 mg/Kg

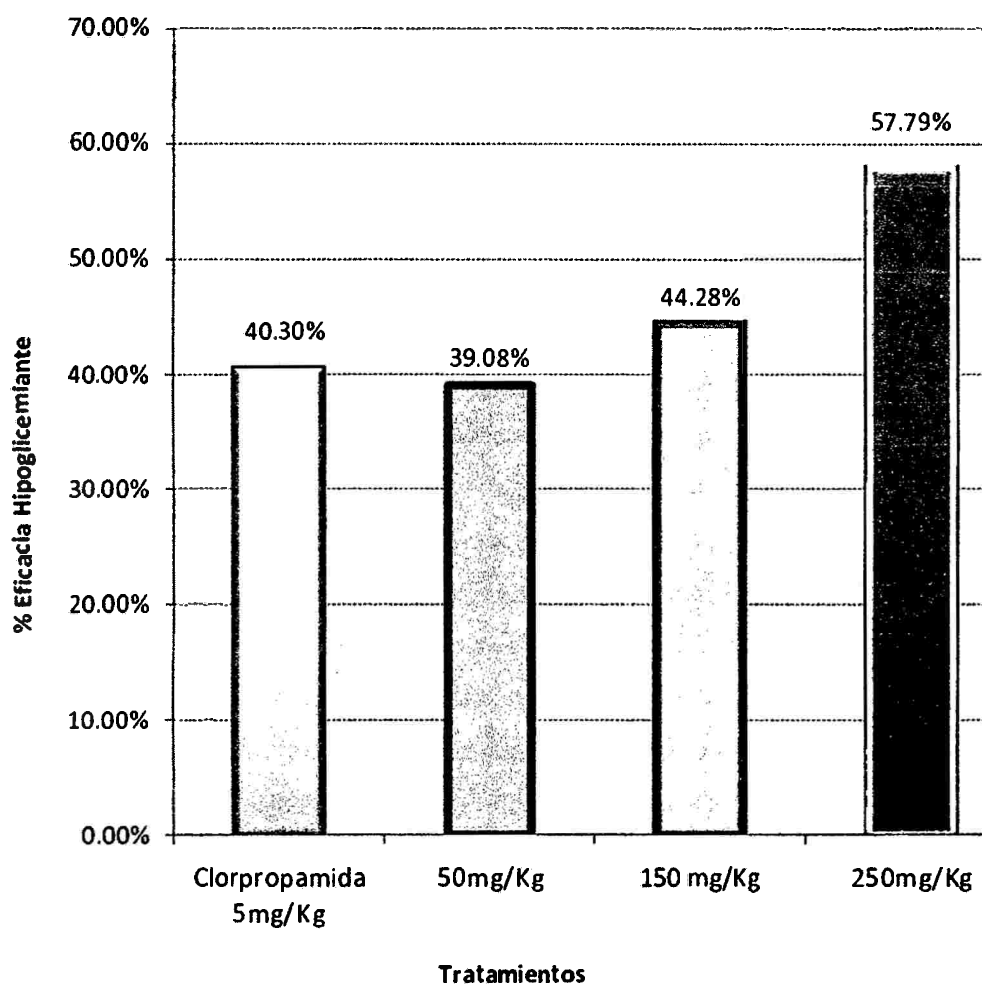
- Grupo N° 01: Blanco - Agua Destilada
- Grupo N° 02: Glucosa al 50% - 2 g/kg
- Grupo N° 03: Clorpropamida 5 mg/kg
- Grupo N° 04: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 50 mg/kg
- Grupo N° 05: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 150 mg/kg
- Grupo N° 06: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 250 mg/kg

Gráfico N° 01: Niveles de glucosa sanguínea en función del tiempo por efecto del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn “cebolla”. Ayacucho – 2010.



- Grupo N° 01: Blanco - Agua Destilada
- Grupo N° 02: Glucosa al 50% - 2 g/kg
- Grupo N° 03: Clorpropamida 5 mg/kg
- Grupo N° 04: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 50 mg/kg
- Grupo N° 05: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 150 mg/kg
- Grupo N° 06: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 250 mg/kg

Gráfico N° 02: Resultados de las áreas bajo la curva por efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn “cebolla”. Ayacucho -2010.



Grupo N° 03: Clorpropamida 5 mg/kg

Grupo N° 04: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 50 mg/kg

Grupo N° 05: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 150 mg/kg

Grupo N° 06: Extracto Etanólico de *Allium cepa* Linn 250 mg/kg

Gráfico N° 03: Porcentaje de eficacia hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn “cebolla”. Ayacucho - 2010.

Cuadro N° 02: Porcentaje de mortalidad a una dosis de 2000 mg/kg utilizando el extracto etanólico de *Allium cepa* Linn “cebolla”. Ayacucho - 2010.

Animales	N°	% Muertes	Observaciones
RATAS HEMBRAS	10	0	Los animales se comportaron de manera normal, no se observaron reacciones toxicas, signos ni muertes. Por lo tanto pertenece a la clase de toxicidad: SIN CLASIFICAR 2000 mg/kg \leq DL50
RATAS MACHOS	10	0	Los animales se comportaron de manera normal, no se observaron reacciones toxicas, signos ni muertes. Por lo tanto pertenece a la clase de toxicidad: SIN CLASIFICAR 2000 mg/kg \leq DL50

reportadas en otras plantas utilizadas empíricamente por su efecto hipoglicemiante. Negri (2005), señala que los flavonoides poseen diversas actividades biológicas, tales como cardioprotetiva e hipoglicemiante. Algunos flavonoides aumentan la liberación de insulina de los islotes de Langerhans de forma dependiente de su concentración.

Los esteroides derivados del estigmasterol aislados de varias plantas ha mostrado una marcada actividad hipoglicemiante en modelos experimentales realizados en ratas (Kariyone, 1961 - 1968).

La glucoquinina es una fitohormona considerada «insulina vegetal», recomendable para activar la función pancreática, siendo útil también para el tratamiento de la diabetes (Alonso, 1997; Caudet, 2001).

Asimismo, se determinó la solubilidad del extracto, hallándose que es soluble en agua, metanol, etanol y en CMC 1%. (Anexo N° 01). Esta prueba de solubilidad se realizó con la finalidad de hallar la forma más adecuada para administrar el extracto etanólico.

En el Grafico N° 01 podemos observar que el primer grupo de animales (ratas) en el tiempo 0 presenta un promedio de concentración de glucosa en sangre de 66,4 mg/dL, a la primera hora 62,8 mg/dL, a la segunda hora 68,4 mg/dL y finalmente a la tercera hora presenta un promedio de 63,4 mg/dL, este primer grupo sirvió para demostrar que los animales adquiridos en el Instituto Nacional de Salud son normoglicémicos aptos para el trabajo de investigación que se ejecuto. Los valores promedio en condiciones basales en las ratas, se asemejan a los de los humanos, con valores entre 60 – 115 mg/dL. Por tanto los valores hallados corresponden a ese rango, es decir se trabajó con ratas cuyos valores de glucosa fueron normales y no se alteraron en el transcurso del tiempo. También se observa en el Gráfico N° 01 el segundo grupo, que en el tiempo 0 la concentración promedio de glucosa en sangre es de 67,8 mg/dL y al cabo de 1

hora se incrementa a 318,4 mg/dL, luego de la administración por vía intraperitoneal de la glucosa a razón de 2 g/kg, demostrando que el modelo de inducir hiperglicemia por la administración de una solución concentrada de glucosa respondió adecuadamente para los fines del ensayo; así mismo, se observa que a las 2 horas alcanza la concentración a 180,2 mg/dL y finalmente a la tercera hora 84,8 mg/dL encontrándose dentro de los valores normales, este grupo sirvió para elaborar la curva de tolerancia a la glucosa. Según (Meckes, 2001), en su investigación titulado Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astianthus viminales* y su actividad hipoglicemiante y antihiperglucemiante, México; reportó que aquellos animales que alcancen la concentración de glucosa en sangre igual o superior a 120 mg/dL, estos animales pueden ser considerados dentro del grupo experimental. Desde el punto de vista clasificatorio, estos animales podrían considerarse como diabéticos tipo 2. El tercer grupo recibió el hipoglicemiante oral Clorpropamida a razón de 5 mg/kg de peso y pasado 30 minutos la glucosa intraperitonealmente una dosis de glucosa a razón de 2 g/kg de peso. El grupo que recibió Clorpropamida presentó valores de glicemia, en el tiempo 0 el promedio de la concentración de glucosa fue de 75,8 mg/dL, una hora después 163,8 mg/dL, en el cual se observa que la clorpropamida no permitió que la glicemia se eleve a los niveles de hiperglicemia, a la segunda hora se observa una disminución moderada de la glicemia de 118,8 mg/dL y finalmente a la tercera hora disminuye la glicemia a 60,8 mg/dL, valor que se encuentra dentro de las condiciones basales. Esta disminución de glicemia por la Clorpropamida según (Villavicencio, 1995), se debe a su mecanismo de acción. Donde las sulfonilureas incrementan la secreción de insulina y bajan la glucemia. La clorpropamida es un hipoglucemiante oral del tipo de las sulfonilureas. El exacto mecanismo de acción no está completamente aclarado, pero no se trata de una insulina oral. Su

modo de acción se cree que se debe a la estimulación de la síntesis y liberación de insulina endógena, un efecto que depende de la función de las células del páncreas. Los efectos extrapancreáticos pueden jugar una parte en el mecanismo de acción de las sulfonilureas orales.

Actualmente existen evidencias de que el mejoramiento de la función de la célula beta-pancreática, con la consiguiente mejoría de la tolerancia a la glucosa, puede producirse con la administración prolongada de clorpropamida. En individuos con diabetes mellitus asintomática, principalmente manifestada por una tolerancia anormal a la glucosa, el uso continuo de clorpropamida puede dar por resultado una "normalización" de su tolerancia a la glucosa.

La potencia de clorpropamida es aproximadamente 6 veces la de la tolbutamida. Algunos resultados experimentales sugieren que este aumento de la efectividad puede ser resultado de una menor excreción y de la ausencia de una significativa desactivación.

Asimismo, se observó en el Gráfico Nº 01 que el cuarto, quinto y sexto grupo de animales (ratas) a las cuales se administraron concentraciones de 50 mg/kg, 150 mg/kg y 250 mg/kg del extracto etanólico de *Allium cepa* Linn "cebolla", se obtuvieron valores de glucosa en sangre en el tiempo 0 de 72,2 mg/dL, 64,6 mg/dL, 66,4 mg/dL respectivamente, después de la inducción de la glicemia con glucosa al 50% a razón de 2 g/kg, los valores de glucosa en sangre fueron de 174,8 mg/dL, 147,8 mg/dL, 122,4 mg/dL para 50, 150 y 250 mg/kg de peso después de una hora de iniciado el ensayo. A partir de la hora cero hasta la primera hora se produce un efecto hiperglicemiante en todos los grupos por acción de la glucosa al 50%, llegando actuar en su totalidad en el segundo grupo que no recibió ningún agente hipoglicemiante. Durante este periodo de hiperglicemia observamos que la dosis de 50 mg/kg, 150 mg/kg, y 250 mg/kg evitaron que la glucosa exógena administrada se eleve hasta niveles de

hiperglicemia como en el segundo grupo (318,4 mg/dL). El efecto hipoglicemiante también fue observado a partir de la primera hora en adelante donde los niveles de glucosa descendieron en los grupos tratados con el extracto etanólico de *Allium cepa* Linn "cebolla", registrándose a la segunda hora niveles de glucosa de 110,8 mg/dL, 112,6 mg/dL, 118,8 mg/dL, y finalmente a la tercera hora 75,4 mg/dL, 72,6 mg/dL, 60,8 mg/dL; para 50, 150 y 250 mg/kg respectivamente. En todos los tiempos hubo una relación directa de dosis – respuesta, dentro del rango establecido, es decir la dosis de 50 mg/kg tuvo el menor efecto hipoglicemiante, el de 150 mg/kg moderado efecto, y mayor efecto hipoglicemiante el de 250 mg/kg.

Uno de los parámetros farmacocinéticos es el área bajo la curva (ABC), que gráfica la concentración de un fármaco. En el Grafico Nº 02 se representa los resultados del área bajo la curva de los diferentes grupos experimentales, en donde el primer grupo obtuvo un área de 196,3, el segundo grupo al cual se le administro glucosa al 50 % se obtiene un área bajo la curva de 618,2, el cual indica que tiene la mayor concentración de glucosa en sangre en el presente estudio realizado, de la misma manera en el tercer grupo (Clorpropamida 5 mg/kg) se observó un área bajo la curva de 369,0 menor al segundo grupo, deduciendo que en el tercer grupo existe menor cantidad de glucosa en sangre y en el cuarto, quinto, sexto grupo experimental donde se utilizaron las tres concentraciones del extracto etanólico de *Allium cepa* Linn "cebolla" 50, 150 y 250 mg/kg respectivamente, se obtiene el área bajo la curva de 376,6, 344,4 y 260,9 respectivamente, estos resultados nos permitieron calcular el porcentaje de eficacia hipoglicemiante mostrados en el grafico Nº 03 en donde, la dosis de 50 mg/kg tuvo una eficacia de 39,08%, 150 mg/kg un 44,28%, 250 mg/kg 57,79% y la clorpropamida una eficacia del 40,30%. Observamos así que la

dosis de 250 mg/kg tuvo mayor eficacia hipoglicemiante e inclusive mejor que la Clorpropamida.

Las tres concentraciones del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla", evaluados mostraron efecto hipoglicémico en ratas con diabetes experimental, observándose una disminución significativa ($p < 0,05$) en todos los tiempos evaluados, y encontrándose que el mejor efecto hipoglicemiante fue a una concentración de 250 mg/dL; lo que corrobora el efecto sobre la glicemia que ya se había reportado en estudios previos (Khaki y col., 2009; Ozougwu, 2010; Young y col., 2011; El-Demerdash y col., 2004; López y col., 2005), donde reportaron que *Allium cepa* Linn "cebolla" reduce los niveles de la glucosa en sangre.

Según Negri (2005), 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 gliconeogénesis; 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 estimula un aumento de la microcirculación sanguínea en el organismo.

Young y col. (2011) y Khaki y col. (2009), evaluaron el efecto hipoglicemiante del extracto del bulbo de cebolla en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina demostrando que mejoraba la respuesta de la glucosa y la resistencia a la insulina asociado con la diabetes tipo 2. Asimismo consideraron, que la preocupación principal en la diabetes es el aumentado del estrés oxidativo. Atribuyeron que el responsable del efecto es la quercetina un flavonoide muy conocido y un antioxidante fuerte derivados de la cebolla *Allium*

cepa, el cual reduce el estrés oxidativo regenerando los islotes pancreáticos y probablemente aumentando liberación de insulina.

Ozougwu (2010), evaluó el efecto antidiabético del extracto acuoso de *Allium cepa* Linn "cebolla" en ratas diabéticas inducidos por aloxano, utilizando dosis de 200, 250 y 300 mg/kg de peso, y obtuvo un porcentaje de eficacia hipoglicemiante de 62,9%, 69,7% y 75,4%, el cual coincide con nuestra investigación que a mayor dosis hay mejor efecto ya que en nuestro estudio se obtuvo un porcentaje de eficacia de 57,79% a la dosis de 250 mg/kg. Asimismo atribúan dicho efecto al disulfuro propilo de alilo presente en los extractos de la cebolla, actuando probamente de manera similar como la glibenclamida estimulando la secreción de insulina.

López y col. (2005), mediante un estudio farmacológico clínico demostraron que la ingestión de 100 g de cebolla coadyuva en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con hipoglicemiantes orales. Para el cual consideraron dos grupos de trabajo con ingestión de cebolla y sin ingestión de cebolla en ambos casos, el tratamiento farmacológico utilizado fue de tolbutamida, glibenclamida, glibenclamida mas metformina y otros, ambos grupos fueron evaluados durante tres meses; el valor promedio de glucemia en el grupo de pacientes que consumieron cebolla fue de 161,8 mg/dL al inicio del estudio, de 155,6, 162,3 y 151,7 mg/dL en el primero, segundo y tercer mes de seguimiento, mientras que en el grupo que no consumió fue de 164,9 mg/dL de glucosa inicial y de 192,5, 173,4 y 182,7 mg/dL durante los tres meses sucesivos, respectivamente. Hubo disminución significativa de la glucosa sérica en el primer y tercer mes de seguimiento en los pacientes que consumieron cebolla sin embargo en el segundo mes no fue así pero no hubo incremento de las concentraciones de glucosa a diferencia de los individuos que no la ingirieron.

Así mismo consideraron al disulfuro propilo de alilo como el responsable de dicho efecto.

Con mención a nuestro trabajo consideramos que para lograr un mejor efecto hipoglicemiante se debe utilizar el extracto de la planta ya que de esta manera extraemos los metabolitos activos responsables del efecto hipoglicemiante y no de forma directa el bulbo de la cebolla.

Solgorré (2005), evaluó el efecto del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium pubescens* "culén" en la hiperglicemia experimental con aloxano en ratas albinas, para ello utilizó una dosis de 500 mg/kg de peso obteniendo un porcentaje de efectividad de 42,64%, al compararlo con nuestro resultado de 57,79% observamos un porcentaje de eficacia superior, además el estudio fue realizado en 33 días el cual difiere de nuestro trabajo de investigación ya que fue realizado en menos tiempo.

Betalleluz (2007), demostró la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de *Onothera rosea* "yawar soqo", el cual obtuvo un porcentaje de eficacia de 28,15% a la dosis de 300 mg/kg de peso atribuyó dicho efecto a los flavonoides presentes en la planta, sin embargo el resultado mostrado es menor que el obtenido en nuestro estudio; esto se debe a que la cebolla no solamente contiene como metabolitos activos a los flavonoides como la quercetina, sino que además al disulfuro propilo de alilo y la glucoquinina los cuales también reducen los niveles de glucosa y hacen que se obtenga una mejor eficacia hipoglicemiante de 57,79%, por lo tanto es mejor para el tratamiento de la diabetes.

Es importante evaluar el posible daño que pueda causar una sustancia al ingresar a un sistema vivo, es por ello que se evaluó la toxicidad aguda del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" mediante el método de dosis límite utilizándose una dosis de 2000 mg/kg de peso observándose en el

Cuadro N° 02 que en ambos grupos los animales (ratas) se comportaron de manera normal, no hubieron reacciones tóxicas ni muertes. Llegando a la conclusión de que el extracto etanólico de *Allium cepa* Linn "cebolla" no presenta toxicidad alguna a la dosis de 2000 mg/kg perteneciendo de esta manera a la clase de toxicidad: sin clasificar $2000 \geq DL50$, el cual es avalada por estudios en donde consideraron que la cebolla ha sido utilizado en dosis que van desde 25 mg hasta 250 g sin encontrar ningún efecto adverso por su consumo (Sanchez y col., 2000).

Thakare y col. (2009), realizo el estudio de toxicidad de la cebolla a una dosis de 2000 mg/kg de peso, donde coincide con nuestro resultado que a esta dosis no se observa toxicidad alguna.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" tiene efecto hipoglicemiante.
2. El extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" presenta metabolitos secundarios como flavonoides, taninos, catequinas, sustancias reductoras, azúcares reductores, saponinas, cardenólidos, aminoácidos, triterpenos y esteroides.
3. El extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" a la dosis de 250 mg/kg de peso presentó el mejor efecto hipoglicemiante.
4. El extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" a la dosis de 2000 mg/kg no presenta toxicidad aguda.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios para un mejor proceso de obtención del extracto y así lograr un producto con una mayor proporción de compuestos farmacológicamente activos sobre el efecto hipoglicemiante.
2. Evaluar la posibilidad de realizar estudios clínicos del efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Allium cepa* Linn "cebolla", debido a que estudios pre-clínicos recientes confirman su propiedad hipoglicemiante y toxicidad aguda.
3. Desarrollar formulaciones galénicas a base de *Allium cepa* Linn "cebolla", debido a que estudios recientes confirman su propiedad hipoglicemiante.
4. Seguir investigando plantas con actividad hipoglicemiante como una alternativa en el tratamiento de la Diabetes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Aldave, A.** 1988. Botánica Farmacéutica, 1ra edición, Editorial Libertad EINL. Trujillo – Perú.
2. **Alonso, J.** 1998. Tratado de Fitomedicina - Bases Clínicas y Farmacológicas, Ediciones Isis SRL. Argentina.
3. **Alonso, A.** 2007. Escrutinio de actividades tipo insulina en plantas usadas como antidiabéticos. Instituto Potosino de investigación y tecnológica. San Luis Potosí, SLP.
4. **Arroyo, J.** 2004. Manual de modelos experimentales de farmacología, Editorial Publicaciones Andinas, Lima- Perú.
5. **Augusti, K., Semple, M., Roy, V.** 1974. Effect of allyl propyl disulphide isolated from onion (*Allium cepa* Linn) on glucose tolerance of diabetic rabbits, Department of Biochemistry, University of Kerala, Trivandrum, India.
6. **Bautista, P., Stübing, G., Vanaclocha, B.** 1995. Fitoterapia Aplicada, 1ra edición, Editorial M.J.C.O.F. Valencia – España.
7. **Betalleluz, A.** 2007. Actividad Hipoglucemiante del extracto hidroalcoholico de *Oenothera rosea* "yawar soqo", tesis para optar título Químico Farmacéutico, Ayacucho – Perú.
8. **Bevilacqua, F., Bensoussan, E., Cansen, J., Spinola, F., Carvalhaes, L.** 2000. Fisiopatología clínica, 2da edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires – Argentina.
9. **Bueno, J.** 2001. Estudio Etnofarmacológico de plantas usadas empíricamente por posibles efectos inmunoestimulantes, Rev Med. Risaralda - Colombia.
10. **Cabrera, R., Mantilla, J.** 1996. Plantas Medicinales, Cultivo y Formas Preparación, 1ra edición, Editorial Centro de Estudios Regionales Andinos "Bartolomé de las Casas", Cusco – Perú.
11. **Cáceres, A.** 1995. Plantas de uso medicinal en Guatemala, 1ra edición, Editorial Universitaria, Guatemala.
12. **Castillo, M.** 2002. Tamizaje fitoquímico, actividad hipoglucemiante y toxicidad aguda de *Calceolaria engleriana* subs. *lutea* Molau "Ayazapato", Tesis para optar título de Químico Farmacéutico. Ayacucho - Perú.
13. **Caudet, F.** 2001. Ajo, cebolla y limón sus propiedades terapéuticas, Editorial Astri S.A. Barcelona – España.

14. **Cyted**, 1995. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericano de ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Sub programa X. Química Fina Farmacéutica. Lima - Perú.
15. **Cornejo, A.** 1986. Las plantas y sus utilidades, Dirección universitaria de investigación, UNSCH. Ayacucho - Perú.
16. **Cotillo, P., Rojas, L.** 1990. Métodos Farmacológicos en la Investigación de productos vegetales, 1ra edición, CONCYTEC. Lima - Perú.
17. **Cotran, M., Kumar, C., Robbins, M.** 1998. Patología estructural y funcional, 5ta edición, Edit. Mc Graw-Hill- Interamericana, México.
18. **Díaz, J.** (1998). Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, Medicina Interna, Volumen 14, México.
19. **El-Demerdash, F., Yousef, M., El-Naga, A.** 2004. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. Food and Chemical Toxicology, Vol. 43 57-63, Alexandria University, Egipto.
20. **Flores, J.** 2000. Farmacología Médica, 12va edición, Editorial Mc Graw Hill, México.
21. **Font Quer, P.** 1976. Plantas medicinales, 7ma edición, Ed. Labor, Barcelona - España.
22. **García, G., Ramos, M., Torre, I., Guzmán, H., Reynoso, R.** 2005. Evaluación del efecto hipoglucemiante y antihiper glucémico de frijol (*Phaseolus vulgaris*) cocido en ratas diabéticas, Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos, Facultad de Química. Universidad Autónoma de Querétaro. 76010. Instituto Nacional de Investigación Forestal, Agropecuaria y Pecuaria (INIFAP), México.
23. **Guyton, C.** 1989. Tratado de fisiología Médica, 5ta edición, Edit. Mc Graw Hill Interamericana, España.
24. **Guyton, A., Hall, J.** 2001. Tratado de Fisiología Médica, Decima Edición, Edit. Mc Graw Hill Interamericana, España.
25. **Hernández, A., Jorge, R.** 2002. Agentes farmacológicos actuales en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependientes, Instituto Nacional de Endocrinología, Cuba.
26. **Huayapa, H.** 1991. El Ajo y la Cebolla en el tratamiento de la bronquitis en adultos del pueblo joven Villa San Cristóbal de Ayacucho – 1991, Tesis para optar el título de Enfermera, Ayacucho - Perú.

27. **Hoogeveen, E., Kostense, P., Jakobs, C.** 2000. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5- year follow-up of the Hoorn Study.
28. **Islas, A.** 1999. Diabetes Mellitus, 2da edición, Editorial Mc Graw Hill Interamericana, México.
29. **Jung, K., Hye, K., Neul, C., Jin, K., Hee, H., Heon, L., In, K.** 2010. Hypoglycemic effects of Welsh onion in an animal model of diabetes mellitus. *Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract)* 2010; 4(6):486-491, Korea
30. **Khaki, A., Fathiazad, F., Ahmadi – Ashtiani, H., Rezazadeh, S., Rastegar, H., Imani, A.** 2009. Compartments of Quercetin & *Allium cepa* (Onion) on Blood Glucose in Diabetic Rats, Department of Veterinary Pathology, Islamic Azad University, *Journal of Medicinal Plants* Vol. 9, Supplement No. 6, Iran.
31. **Kariyone, T.** 1961-1968. Anual Index of the reporto in Plant Chemistry. Koyoto University; Tokio - Japón.
32. **Litter, M.** 1988. Compendio de Farmacología, 4ta edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires- Argentina.
33. **Litter, M.** 2001. Compendió de Farmacología, Editorial El Ateneo Pedro García S.A. Buenos Aires.
34. **López, I., Lozano, J., Jiménez, N., Rubio, A.** 2005. Ingestión de cebolla como coadyuvante en el control glucémico del diabético tipo 2, *Medicina Interna de México*, Volumen 21.
35. **López, T.** 2006. Plantas medicinales con actividad hipoglucemiante, ámbito farmacéutico fitoterapia, Volumen 25, Cuba.
36. **Look, D.** 1994. Investigación Fitoquímica, Pontificia Universidad Católica del Perú, Fondo Editorial, Lima – Perú.
37. **Malgor, L., Valsecia, E.** 1999. Farmacología de la Diabetes. En: Malgor LA, Valsecia ME. Farmacología Médica, Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Argentina.
38. **Meckes, M.** 2001. Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astianthus viminalis* y su actividad hipoglucemiante y antihiper glucemiante, Centro de investigaciones químicas, Universidad autónoma del estado de Morelos, México.

39. **Mestanza, G.** 2000. Contribución al desarrollo de la Fitoterapia en el Centro de Medicina Complementaria Es Salud La Libertad- Trujillo, Bach. Fac. Farmacia Universidad Nacional de Trujillo – Perú.
40. **Nessim, E.** 1996. La Diabetes, Publicación Nro. 5. Fundación Valle del Lili. Dirección: Carta de la Salud - Fundación Valle de Lili, Santiago de Cali.
41. **Negri, G.** 2005. Diabetes melito: plantas e principios ativos naturais hipoglicemiantes, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 41. Nro. 2. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo – SP.
42. **OECD.** 1995. Guideline for the Testing of Chemical, Repeated Dose 28- day Oral Toxicity Study in Rodents, #407.
43. **Orellana, R.** 2008. Actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Curcuma longa* “palillo” em ratas wistar. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutica. UNSCH. Ayacucho – Perú.
44. **Organización Mundial de Salud.** 1994. Serie de Informes Técnicos 844. Ginebra – Suiza.
45. **Ozougwu, J.** 2010. Anti-diabetic effects of *Allium cepa* (onions) aqueous extracts on alloxan-induced diabetic *Rattus norvegicus*. Physiology and Biomedical Research Unit, Department of Zoology, University of Nigeria, Nsukka, Enugu State, Nigeria.
46. **Palomino, J.** 2007. Producción Nacional de Cebolla, Universidad San Martín de Porres. FACULTAD: Ciencias Administrativas y Recursos Humanos Lima – Perú.
47. **Peñaloza, J.** 1982. Manual del diabético, Edit. El Pacífico, Lima - Perú.
48. **Rodríguez, J., Mejía, B.** 2006. Diabetes Mellitus tipo 2, Boletín de Práctica Médica Efectiva, Instituto Nacional de Salud Pública, México.
49. **Sanchez, H., Hernández, M. y Delgado, J.** 2000. Allergenic cross-reactivity in the Liliaceae family. Allergy, Vol. 55(3):297-9, España.
50. **Solgorré, E.** 2005. Efecto del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Orthobium pubescens* en la hiperglicemia experimental en *rattus norvegicus* var. *albinus*, para optar al grado académico de Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos, Lima.
51. **Stephen, J., Mcphee, R., Lingappa, M., William, F., Ganong, P.** 2003. Fisiopatología médica: Una introducción a la medicina clínica, 4ta edición, Editorial El manual moderno, México.

52. **Thakare, V., Kothavade, P., Dhote V., Deshpande, A.** 2009. Actividad de Antifertilidad del extracto etanólico de *Allium cepa* Linn en ratas. Revista Internacional de Investigación PharmTech Vol.1, Nº 1, pp 73-78, India.
53. **Tovar, O.** 2001. Plantas medicinales del valle del Mantaro, Museo de Historia Natural, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. CONCYTEC. Lima - Perú.
54. **Untiveros, F., Nuñez, O., Tapia, L., Tapia, Z., Gino, G.** 2004. Diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital II Essalud – Cañete: Aspectos emográficos y clínicos, Lima.
55. **Uriarte, V., Trejo, S.** 2003. Farmacología clínica, 1ra edición, Editorial Trillas, México.
56. **Villavicencio, M.** 1995. Mecanismos moleculares y bioquímicos de la acción de la insulina, 1ra edición, Editorial Buenaventura, Perú.
57. **Yasukawua, K., Yamaguchi, A., Arita, J., Sakurai, S., Ikeda, A., Takido, M.** 1993. Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate induce ear oedema in mice. Phytiother RE, Japón.
58. **Young, J., Lim, Y., Sun, M., Yeon, K. y Kwon, O.** 2011. Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet streptozotocin induced diabetic rats. Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha WomansUniversity, Republic of Korea, Nutrition & Metabolism 2011 8:18.
59. Paquete Estadístico SIMFIT, Simulation fitting, statistic and plotting. Referente Manual - versión 5.6.25.

ANEXOS

ANEXO N° 01

Cuadro N° 03: Solubilidad realizada al extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.

Muestra	Resultado
Agua	(+++)
Metanol	(+++)
Etanol	(+++)
CMC1%	(++)

Leyenda:

Poco soluble : (+)

Medianamente soluble : (++)

Soluble : (+++)

ANEXO N° 02

Cuadro N° 04: Valores de los niveles de glucosa sanguínea por efecto del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.

Grupos	N°	Glucosa mg/dL			
		0 h	1 h	2 h	3 h
Blanco	5	66,4	62,8	68,4	63,4
Glucosa 50%	5	67,8	318,4	180,2	84,8
Clorpropamida 5 mg/kg	5	75,8	163,8	118,8	60,8
50 mg/kg	5	72,2	174,8	110,8	75,4
150 mg/kg	5	64,6	147,8	112,6	72,6
250 mg/kg	5	66,4	122,4	67,8	58,8

ANEXO N° 03

Cuadro N° 05: Valores del porcentaje de eficacia hipoglicemiante por efecto del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.

Tratamiento	Área bajo la curva	%Área bajo la curva	%Eficacia hipoglicemiante
Glucosa 50%	618,16	100	0
50 mg/kg	376,58	60,92	39,08
150 mg/kg	344,42	55,72	44,28
250 mg/kg	260,94	42,21	57,79
Clorpropamida 5 mg/kg	369,04	59,70	40,30

ANEXO N° 04

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cuadro N° 06: Análisis de varianza del área bajo la curva por efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho -2010.

AUC	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	519290,8	5	103858,2	73,2	9,8215E-14
Intra-grupos	34059,0	24	1419,1		
Total	553349,8	29			

P < 0,05

Cuadro N° 07: Resultados de las comparaciones múltiples de la prueba de Tukey del área bajo la curva por efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = ,05			
		1	2	3	4
Blanco	5	196,28			
250 mg/kg	5		260,94		
150 mg/kg	5			344,42	
Clorpropamida 5 mg/kg	5			369,04	
50 mg/kg	5			376,58	
Glucosa 50%	5				618,16
Sig.		1	1	0,21414373	1

Cuadro N° 08: Valores descriptivos de las áreas bajo por efecto del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.

AUC	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Blanco	5	196,3	13,2	5,9	179,8	212,7	184,9	219,0
Glucosa 50%	5	618,2	40,4	18,1	568,0	668,3	564,4	669,4
Clorpropamida 5mg/kg	5	369,0	28,2	12,6	334,0	404,1	331,5	407,3
50 mg/kg	5	376,6	49,2	22,0	315,5	437,6	309,0	447,4
150 mg/kg	5	344,4	58,3	26,1	272,0	416,9	298,9	430,9
250 mg/kg	5	260,9	9,7	4,3	248,9	273,0	250,5	276,0
Total	30	360,9	138,1	25,2	309,3	412,5	184,9	669,4

ANEXO N° 05

Clasificación Taxonómica de *Allium cepa* Linn "cebolla".



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, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. **Edith, NARCISO LÓPEZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y clasificada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST. A. (1988), y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	LILIOPSIDA
SUB CLASE	:	LILIIDAE
ORDEN	:	LILIALES
FAMILIA	:	LILIACEAE
GENERO	:	<i>Allium</i>
ESPECIE	:	<i>Allium cepa</i> L.
Nombre vulgar	:	"cebolla"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 21 de Enero del 2011

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

Blgo. *Luzmila Lucasmayo Medina*
JEFE

ANEXO N° 06

Cuadro N° 09: Productos naturales hipoglicemiantes

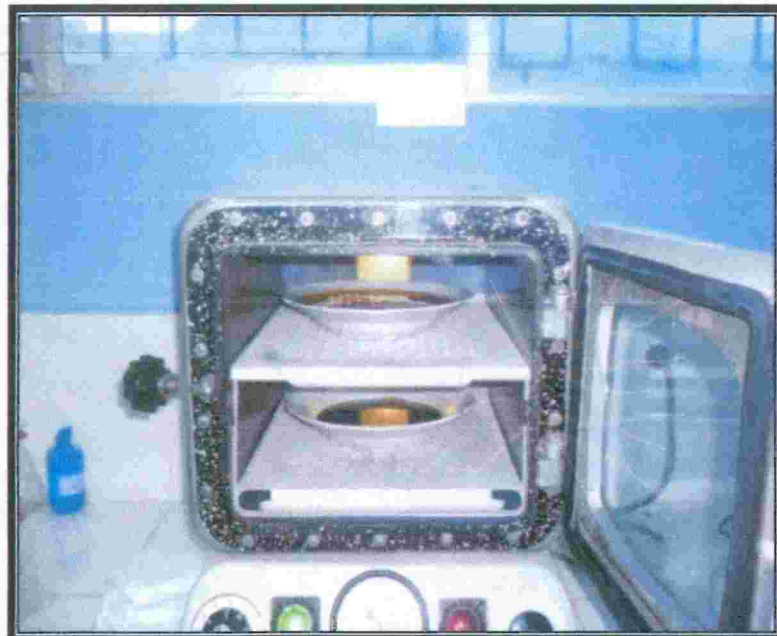
CLASE QUÍMICA	NÚMERO DE CONSTITUYENTES ACTIVOS
Alcaloides	38
Carbohidratos	66
Cumarinas	4
Glicósidos cianogénicos	1
Flavonoides	7
Glicopeptidos	20
Sales inorgánicas	3
Iridooides	4
Lípidos	6
Péptidos	15
Fénolicos	4
Fenolpropanoides	1
Esteroides	7
Estilbenos	1
Sustancias sulfúricas	2
Terpenoides	17
Vitaminas	2
Xantonas	1

Fuente: Marles, Farnsworth, 1995 (Citado por Negri, 2005).

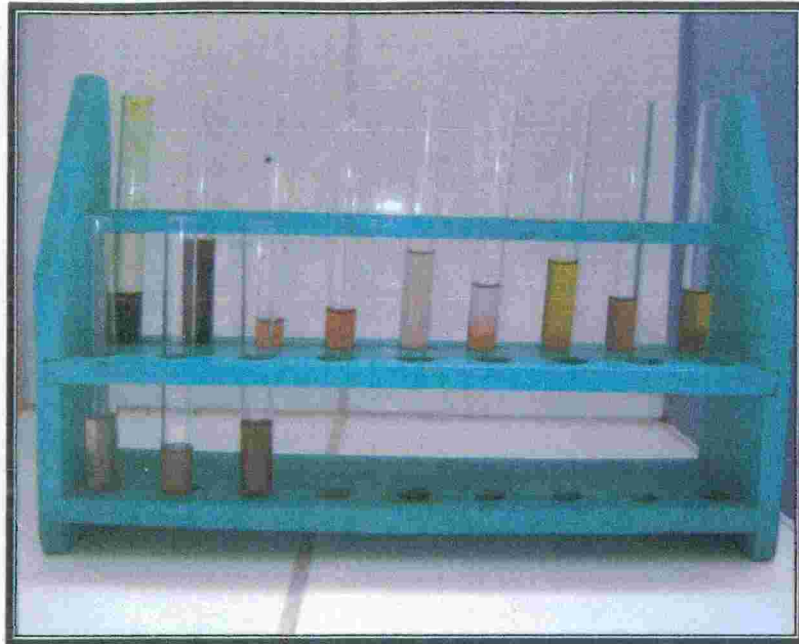
ANEXO N° 07



Fotografía N° 01: Bulbos y hojas de *Allium cepa* Linn "cebolla".



Fotografía N° 02: Extracto etanólico semisólido del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.



Fotografía N° 03: Metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla".



Fotografía N° 04: Preparación de la solución de clorpropamida.



Fotografía N° 05: Determinación del peso de las ratas.



Fotografía N° 06: Administración de la glucosa al 50%.



Fotografía N° 07: Administración de los extractos de *Allium cepa* Linn “cebolla”.



Fotografía N° 08: Toma de muestra de una gota de sangre.

MATRIZ DE CONSISTENCIA
Título: Efecto hipoglicémico del extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010.
Autor: Bach. Edith Narciso López

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>"Efecto hipoglicémico del extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla". Ayacucho 2010".</p>	<p>¿Tendrá efecto hipoglicémico el extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla"?</p>	<p>Objetivo General -Determinar el efecto hipoglicémico del extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla".</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar el screening fitoquímico de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla". • Determinar la concentración hipoglicémica efectiva del extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla", en relación a la clorpropamida tomado como patrón. • Determinar la toxicidad aguda por el Método de Dosis Límite del extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla". 	<p><i>Allium cepa</i> Linn : es una planta vivaz, bulbosa, herbácea, que crece hasta una altura de 1 metro del suelo (Caudet, 2001); el bulbo es muy grande, ovoide, redondeado o deprimido (Font Quer, 1976), el Sistema radicular es fasciculado, corto y poco ramificado, siendo las raíces blancas, espesas y simples, el tallo es corto formado por catafla y sostiene a la inflorescencia, las Hojas son envainadoras, alargadas, fistulosas y puntiagudas en su parte libre; Flores hermafroditas, pequeñas, verdosas, blancas o violáceas, que se agrupan en umbelas simples; el Fruto es una cápsula con tres caras, de ángulos redondeados, que contienen las semillas.(Palomino, 2007)</p> <p>Diabetes mellitus: es un síndrome metabólico, se desarrolla cuando el páncreas no produce suficiente insulina o por disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona, produciéndose alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y condicionado por factores genéticos y/o ambientales, como consecuencia se elevan las concentraciones plasmáticas de glucosa (Hernández y col., 2002).</p> <p>Antidiabéticos orales: son necesarios en quienes padecen DM tipo II en los que fracasa el tratamiento dietético (Castillo, 2002; Uriarte y col., 2003). Son divididos en sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasas y meglitinidas.</p>	<p>El extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla" tiene efecto hipoglicémico.</p>	<p>Variable Independiente: Extracto etanólico del bulbo de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla".</p> <p>Indicador de la variable independiente Concentraciones de 50, 150, 250 mg/kg.</p> <p>-Variable Dependiente: -Efecto Hipoglicémico.</p> <p>Indicador de la variable dependiente Niveles de glucosa (mg/dL)</p>	<p>Tipo de estudio: Básica - Experimental</p> <p>Población: Bulbos de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla", del distrito de Tambo, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho a unos 3219 m.s.n.m.</p> <p>Muestra: 3 kg de los bulbos de <i>Allium cepa</i> Linn "cebolla", que fueron recolectadas aleatoriamente.</p> <p>Unidad Experimental: 30 ratas Wistar machos de 8 meses, de un peso de 300 a 350 g adquiridos en el Instituto Nacional de Salud.</p> <p>Preparación del extracto: 2 kg de los bulbos fueron triturados con el uso de una licuadora con 1500 mL de alcohol de 70°, maceramos la muestra por una semana, para luego ser filtrado. El filtrado se concentró con el rotavapor, y se llevó a la estufa a 45°C durante 7 días hasta obtener un extracto semisólido de color marrón rojizo.</p> <p>Actividad Hipoglicémica: Inducir hiperglicemia a los 5 grupos de experimentación con glucosa al 50 % intraperitonealmente a razón de 2g/kg, previamente mantenido en ayunas 12 horas antes el ensayo.</p> <p>Diseño Experimental: Se prepararon seis grupos experimentales, distribuidos al azar: Grupo 1, Control para medir la glucosa basal, Grupo 2, Solución de glucosa al 50 % a razón de 2 g/kg de peso, para observar la hiperglicemia. Grupo 3, Clorpropamida 5 mg/kg de peso 30 min antes de la inducción de la hiperglicemia con solución de glucosa al 50 % (2g/kg), Grupo 4, 5 y 6 Extracto etanólico 50 mg/kg, 150 mg/kg, 250 mg/kg 30 min antes de inducir hiperglicemia glucosa al 50 % (2g/kg) respectivamente. La glucosa se administró intraperitonealmente y los extractos por vía oral utilizando sonda. La glicemia se midió utilizando un glucómetro ACCUCHEK en mg/dL utilizando tiras reactivas de la misma procedencia. Se tomo muestras de sangre a las 0, 1, 2, y 3 horas en todos los casos</p> <p>Análisis de Datos Los datos obtenidos son expresados en forma de \pm desviación estándar y para determinar su significancia estadística fueron sometidos al Análisis de Varianza, la Prueba Complementaria de Tukey y el Área Bajo la Curva con un nivel de confianza del 95%, utilizando el paquete estadístico SIMFIT.</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. N° 192 - 2011 - FCB - D

Bach. Edith Narciso López

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cinco de la tarde del día miércoles veintinueve del mes de junio del año dos mil once en el Auditorio del Paraninfo de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, bajo la presidencia del Máster Elmer Alcides Ávalos Pérez en su condición de Decano de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, con la asistencia de los miembros del jurado calificador: Mg. Emilio Germán Ramírez Roca, Mg. Johnny Aldo Tinco Jayo, Mg. Edwin Carlos Enciso Roca, siendo Asesor el Mg. Johnny Aldo Tinco Jayo y al mismo tiempo actuando como Secretario Docente encargado para recepcionar la Tesis: "Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico del bulbo *Allium cepa* Linn "cebolla". Ayacucho - 2010". Presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica Edith Narciso López, quien con la disertación de su trabajo de investigación pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica.

El Decano inicia el acto de sustentación solicitando al secretario Docente (e) la revisión de la documentación en mesa y la lectura de la Resolución Decanal (N° 192 - 2011 - FCB - D) además instruye a la sustentante en aspectos relacionados a la exposición de la tesis, remarcando el tiempo de sustentación en un tiempo no mayor a cuarenticinco minutos, recordando a la sustentante que evite limitarse solo a la lectura de las diapositivas, si no utilizando correctamente este medio audiovisual, inmediatamente la sustentante inicia su exposición haciendo uso de equipos multimedia para la proyección de sus diapositivas en el tiempo correspondiente.

Concluída la exposición el Decano inicia la segunda etapa del acto de sustentación en la cual los miembros del jurado calificador, realizan las

V. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es probablemente la enfermedad metabólica de crecimiento más rápido en el mundo entero, debido a la naturaleza heterogénea y multifactorial de la enfermedad esto va en aumento. Por lo tanto nace la necesidad de terapias más desafiantes y apropiadas.

Las plantas tradicionales con actividad hipoglicemiantes proveen un gran recurso a usar para desarrollar nuevos agentes hipoglicemiantes orales, como entes farmacológicos, o con simples complementos dietéticos a las terapias existentes. Estos vegetales poseen un considerable número de constituyentes algunos farmacológicamente activa y otros inactivos. En tal sentido el valor medicinal reside en el principio activo (generalmente 0,1 – 0,2 % y en otros casos menor que 0,001%). Aunque es difícil que se encuentren entre las plantas un sustituto de la insulina que sea activo por vía oral, es posible que se encuentren moléculas que estimulen la biosíntesis y la secreción de insulina endógena (Alonso, 2007).

Los metabolitos secundarios evaluados en el extracto etanólico del bulbo de *Allium cepa* Linn "cebolla" contiene flavonoides, taninos, catequinas, sustancias reductoras, saponinas, cardenólidos, aminoácidos, azúcares reductores y triterpenos y esteroides. (Cuadro Nº 01), los cuales coinciden con lo descrito por (Bautista y col., 1995), (Cáceres, 1995), (Alonso, 1998) y con investigaciones

observaciones y preguntas que crea conveniente para la posterior evaluación correspondiente y conveniente de la defensa de la Tesis.

Inicia su participación el Magister Edwin Carlos Enciso Roca en su condición de cuarto jurado calificador, luego participan los docentes Magister Emilio Germán Ramírez Roca y finalmente el Magister Johnny Aldo Tinco Jayo en su condición de Asesor del trabajo de investigación.

Seguidamente el decano solicita a la sustentante y al público en general, para que momentáneamente abandonen el Auditorio del Paraninfo para que el jurado calificador pueda deliberar y emitir su calificación correspondiente como sigue.

Según;

Jurado Calificador	Exposición	Rpta. a Preguntas	Promedio
Mg. Emilio Germán Ramírez Roca	16	16	16
Mg. Johnny Aldo Tinco Jayo	17	18	17
Mg. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17

De la evaluación correspondiente, la sustentante obtuvo la calificación promedio de DIECISIETE (17) de lo cual dan fé los miembros, estampando su firma al pie de la presente. Culmina el acto de sustentación siendo las ocho de la noche.

MS. Elmer Alcides Ávalos Pérez
Presidente

Mg. Emilio Germán Ramírez Roca
Miembro

Mg. Johnny Aldo Tinco Jayo
Asesor - Secretario (e)

Mg. Edwin Carlos Enciso Roca
Miembro - Cuarto Jurado