



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la
semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng.**

“shapaja” en ratones albinos

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Fernanda Diuvina ALVARADO BARZOLA

Elvia Karina QUISPE LLANOS

ASESOR

Mg. Francisco Javier María RAMÍREZ CRUZ

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Alvarado F, Quispe E. Efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. “shapaja” en ratones albinos [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Fernanda Diuvina Alvarado Barzola
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	75331347
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8953-1251
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	Elvia Karina Quispe Llanos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	74910354
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0007-8754-237X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Francisco Javier Maria Ramirez Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07409206
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-4126-4673
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Luis Miguel Visitación Félix Veliz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07371298
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Ernesto Raúl Torres Veliz
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	21849530
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Félix Hugo Milla Flores
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08070390
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.1.1. Plantas medicinales con potencial farmacéutico y producto terapéutico: (estudios fitoquímicos, estudios toxicológicos, estudios farmacológicos, procesos de su industrialización).
Grupo de investigación	Investigación farmacológica y desarrollo de fitofármacos - PRECLIN
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Farmacología País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Calle: Jr. Puno N°1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. “shapaja” en ratones albinos”

Que presentan las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**FERNANDA DIUVINA ALVARADO BARZOLA Y
ELVIA KARINA QUISPE LLANOS**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

Dieciocho (18) Aprobado con mención Honrosa

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

JURADO EXAMINADOR Y CALIFICADOR (R.D. N.º 000850-2022-D-FFB/UNMSM)

- Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz
- Dr. Ernesto Raúl Torres Veliz
- Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
- Dr. Félix Hugo Milla Flores

Lima, 15 de marzo de 2023.



Firmado digitalmente por FELIX
VELIZ Luis Miguel Visitacion FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 15.03.2023 18:38:00 -05:00

Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz
Presidente

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”



INFORME DE EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE ORIGINALIDAD

1	Facultad	FARMACIA Y BIOQUÍMICA
2	Escuela	FARMACIA Y BIOQUÍMICA
3	Autoridad que emite el informe de originalidad	Director de la Escuela Profesional
4	Apellidos y nombres de la autoridad académica	Luis Miguel V. Felix Veliz
5	Operador del programa informático de similitudes	Luis Miguel V. Felix Veliz
6	Documento evaluado	Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico: Efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. "shapaja" en ratones albinos.
7	Autor(es) del documento	Br. ALVARADO BARZOLA, Fernanda Diuvina Br. QUISPE LLANOS, Elvia Karina
8	Fecha de recepción del documento	08/03/2023
9	Fecha de aplicación del programa informático de similitudes	08/03/2023
10	Software utilizado	Turnitin
11	Configuración del programa detector de similitudes	Excluye: - Textos entrecomillados - Bibliografía - Cadenas menores de 40 palabras
12	Porcentaje de similitud según programa detector de similitudes	8 % (El % de similitud debe ser \leq 10%)
13	Fuentes originales de las similitudes encontradas	<ul style="list-style-type: none">• Fuentes de internet varias 9 %• Publicaciones 4 %• Trabajo de estudiantes entregados a otras universidades 3 %
14	Observaciones	Realizar la edición final de la tesis. Procede la sustentación.
15	Calificación de originalidad	Documento cumple con los criterios de originalidad.
16	Fecha del informe	08/03/2023

Nota: se adjunta archivo de reporte del sistema Turnitin en el que se resaltan las similitudes detectadas.



UNMSM

Firmado digitalmente por FELIX
VELIZ Luis Miguel Visitacion FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 08.03.2023 18:52:15 -05:00

Dr. Luis Miguel V. Felix Veliz

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada:

A mis padres Arnaldo Alvarado y Ana Barzola por su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, por ser un ejemplo de superación mediante el trabajo constante y valentía.

A mis hermanos Alan, Silvana, Barú, Irving y Sebastián quienes me dieron su apoyo en los momentos más críticos con sus consejos y buenos deseos para culminar mi etapa universitaria mediante esta tesis.

Bach. Fernanda Diuvina Alvarado Barzola

A mis padres José Quispe y Lia Llanos, por brindarme su cariño y apoyo incondicional, por siempre estar presentes para mí, por confiar en mí y acompañarme en el camino que decidí recorrer, gracias a todo lo que me han enseñado e inculcado, soy la persona que soy.

A mi hermano Frank, por siempre apoyarme, por motivarme siempre a alcanzar mis logros, por siempre estar presente en cada paso que tomo aconsejándome en el camino.

Bach. Elvia Karina Quispe Llanos

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a nuestro querido asesor de tesis, Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz, quién siempre estuvo ahí apoyándonos y aconsejándonos, no solo en este proceso, sino en toda nuestra etapa universitaria, gracias por el cariño, tiempo, conocimientos, dedicación, paciencia y confianza brindada, por ser un guía, por sus consejos y apoyo incondicional en la realización de la presente tesis.

A nuestro amigo y co-asistente de cátedra Angelo, por su apoyo en el presente trabajo.

Al personal del INS, en especial al Sr. Miguel Romero, por su apoyo en la obtención de la muestra biológica.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por permitirme formarme profesional y personalmente.

A nuestros amigos de la universidad, familia, todas las personas que siempre estuvieron con nosotras, quienes nos aconsejaron y brindaron su apoyo incondicional, confianza y cariño.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
ABREVIATURAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Planteamiento del problema	1
I.1.1. Formulación del problema	2
I.2. Objetivos	3
I.2.1. Objetivo general	3
I.2.2. Objetivos específicos	3
I.3. Importancia y alcance de la investigación	3
I.4. Limitaciones de la investigación	4
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
II.1. Marco teórico	4
II.1.1 <i>Attalea phalerata</i>	4
II.1.1.1. Clasificación taxonómica	4
II.1.1.2. Distribución geográfica	5
II.1.1.3. Descripción botánica	5
II.1.1.4. Composición química	6
II.1.1.4.1 Ácidos grasos	6
II.1.1.5. Usos tradicionales	7
II.1.2. Lipoproteínas	8
II.1.2.1. Clasificación de lipoproteínas	8
II.1.3. Dislipidemias	9

II.1.3.2. Tratamiento	11
II.1.4. Tritón	12
II.1.5. Diabetes mellitus	13
II.1.5.1 Insulina	13
II.1.5.2 Clasificación de la diabetes mellitus	16
II.1.5.3 Diagnóstico de diabetes mellitus	18
II.1.5.4 Tratamiento	19
II.1.6 Toxicidad oral aguda	21
II.2. Antecedentes del estudio	22
II.3. Glosario de términos	256
III. HIPÓTESIS Y VARIABLES	26
III.1. Hipótesis	26
III.2. Variables	26
III.3. Operacionalización de variables	27
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	28
IV.1. Área de estudio	28
IV.2. Diseño de investigación	28
IV.3. Población y muestra	28
IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información ..	28
IV.4.1. Materiales	28
IV.4.1.1. Material biológico	28
IV.4.1.2. Material botánico	28
IV.4.1.3. Materiales de laboratorio	28
IV.4.2. Equipos	29
IV.4.3. Reactivos y Fármacos	29
IV. 4.4. Metodología	29
IV.4.4.1. Recolección y clasificación	29

IV. 4.4.2. Preparación de la muestra	29
IV. 4.4.3. Extracción del aceite por el método de Soxhlet	30
IV. 4.4.4. Análisis del perfil de ácidos grasos	30
IV. 4.4.5. Preparación del material biológico	30
IV. 4.4.6. Acondicionamiento	30
IV. 4.4.7. Determinación del efecto hipolipemiante	31
IV. 4.4.8. Determinación del efecto hipoglicemiante	32
IV. 4.4.9. Determinación de la toxicidad aguda del aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	33
IV.5. Análisis estadístico	34
V. RESULTADOS	35
V.1. Presentación y análisis de los resultados	35
V.1.1. Extracción del aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i>	35
V.1.2. Cromatografía de gases	35
V.1.3. Efecto hipolipemiante del aceite de semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	36
V.1.4. Efecto hipoglicemiante del aceite de semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	37
V.1.5. Toxicidad oral Aguda- Método de arriba y abajo	39
VI. DISCUSIÓN	41
VII. CONCLUSIONES	45
VIII. RECOMENDACIONES	46
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
X. ANEXOS	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vías principales de transporte del colesterol entre el hígado, intestino y demás tejidos periféricos.	9
Figura 2. Mecanismo de acción de las estatinas.	122
Figura 3. Factores que regulan la secreción de insulina.	144
Figura 4. Secreción de insulina por las células β pancreáticas.	15
Figura 5. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.	17
Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus.	18
Figura 7. Algoritmo del tratamiento para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.	20
Figura 8. Efectos sobre el HDL en ratones con inducción aguda de hiperlipidemia.	36
Figura 9. Efectos sobre los triglicéridos en ratones con inducción aguda de hiperlipidemia.	37
Figura 10. Efecto del aceite de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. sobre la glucemia en ratones con inducción temporal de diabetes mellitus.	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación taxonómica de <i>Attalea phalerata</i>	4
Tabla 2. Aspecto Botánico de <i>Attalea phalerata</i>	5
Tabla 3. Composición de ácidos grasos	6
Tabla 4. Valores normales y elevados del Perfil Lipídico	10
Tabla 5. Clasificación de Fredrickson	10
Tabla 6. Tratamiento Farmacológico de dislipidemias	11
Tabla 7. Tratamiento de la DM2. Sulfonilureas	21
Tabla 8. Operacionalización de variables del efecto hipolipemiente e hipoglicemiante del aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> en ratones albinos	27
Tabla 9. Tratamiento de hiperlipidemia con aceite de semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. y Lipitor 20mg	32
Tabla 10. Tratamiento de hiperglicemia con aceite de semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. y Glidiabet 5 mg	33
Tabla 11. Rendimiento del aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i>	35
Tabla 12. Datos cromatográficos de la corrida por inyección líquida del aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	35
Tabla 13. Valores de TRIG y HDL mediante el 1, 7 y 14 días de tratamiento	36
Tabla 14. Efecto del aceite de <i>Attalea phalerata</i> sobre la glucemia en ratones con inducción temporal de diabetes mellitus	37
Tabla 15. Test de Irwin durante la prueba de Toxicidad Oral Aguda	39
Tabla 16. Peso de ratones durante la prueba de Toxicidad Oral Aguda	40

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Certificado de clasificación taxonómica	53
Anexo 2. Fruto de <i>Attalea phalerata</i> , obtención de la semilla y extracción del aceite.	54
Anexo 3. Efecto hipolipemiante del aceite de <i>Attalea phalerata</i>	55
Anexo 4. Tabla del efecto hipolipemiante del aceite de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. “shapaja” en ratones albinos	55
Anexo 5. Efecto hipoglicemiante del aceite de <i>Attalea phalerata</i>	56
Anexo 6. Tabla del efecto hipoglicemiante del aceite de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. “shapaja” en ratones albinos	56
Anexo 7. Toxicidad oral aguda	57
Anexo 8. Test de Irwin a los 30 min.	57
Anexo 9. Datos cromatográficos de la corrida por inyección líquida.	59
Anexo 10. Cromatograma de la corrida con inyección líquida del aceite del fruto de <i>Attalea phalerata</i>	60

ABREVIATURAS

AG	ácido graso
ANAP	aceite de la nuez de <i>Attalea phalerata</i>
CHOL	colesterol
DM	diabetes mellitus
ENT	Enfermedades no transmisibles
G6P	glucosa 6 fosfato
GHS	Sistema Global Armonizado
GIP	péptido inhibidor gástrico
GIT	tracto gastrointestinal
GK	glucoquinasa
GLP-1	péptido similar al glucagón-1
HDL	lipoproteínas de alta densidad
HMG CoA	3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A
IDL	lipoproteínas de densidad intermedia
LADA	diabetes autoinmune latente en adultos
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LPL	lipoproteína lipasa
mg/d	miligramos por día
mg/kg	miligramos por kilogramo
mL/kg	mililitros por kilogramo
MODY	Diabetes de la edad madura que se presenta en el joven
MUFA	ácido graso monoinsaturado
OECD	Organización Económica de Cooperación y Desarrollo
OMS	Organización Mundial de la Salud
QM	quilomicrón
SM	síndrome metabólico
SU	sulfonilurea
SUR	receptor de sulfonilurea
TRIG	triglicéridos
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad

RESUMEN

La diabetes y dislipidemias son problemas de salud pública que han ido en aumento en los últimos años. En este estudio, se determinó el efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng., además se realizó un análisis cualitativo del aceite y la prueba de toxicidad oral aguda. Para determinar el efecto hipolipemiante se empleó el método de inducción aguda de hiperlipidemia con el agente tensioactivo tritónX-100; para el efecto hipoglicemiante, la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los ácidos grasos presentes fueron el ácido láurico, palmítico, esteárico y oleico. La dosis de 1000uL/kg de aceite de shapaja presentó mayor efecto hipolipemiante respecto a la atorvastatina; asimismo, las dosis de 1000uL/kg y 500uL/kg, demostraron efecto hipoglicemiante pero menor a la glibenclamida. En conclusión, el aceite de *Attalea phalerata* posee efecto hipolipemiante e hipoglicemiante con una toxicidad oral aguda superior a 2000mg/kg.

Palabras clave: *Attalea phalerata*, tritón x-100, hipolipemiante, hipoglicemiante.

ABSTRACT

Diabetes and dyslipidemia are public health problems that have been increasing in recent years. In this study, the lipid-lowering and hypoglycemic effect of *Attalea phalerata* Mart seed oil. ex Spreng., In addition, a qualitative analysis of the oil and the acute oral toxicity test were carried out. To determine the lipid-lowering effect, the method of acute induction of hyperlipidemia with the surfactant triton-X100 was used; for the hypoglycemic effect, the oral glucose tolerance test. The fatty acids present were lauric, palmitic, stearic and oleic acids. The 1000uL/kg dose of shapaja oil had a greater lipid-lowering effect than atorvastatin; likewise, the dose of 1000uL/kg and 500uL/kg demonstrated a hypoglycemic effect, but less than that of glibenclamide. In conclusion, *Attalea phalerata* oil has a lipid-lowering and hypoglycemic effect with acute oral toxicity greater than 2000mg/kg.

Key words: *Attalea phalerata*, tritón x-100, lipid-lowering, hypoglycemic.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Planteamiento del problema

La diabetes mellitus y las dislipidemias, son tan solo algunos de los padecimientos más frecuentes del siglo XXI y que más afectan a millones de individuos en todo el mundo.¹

Se han vuelto cada vez más prevalentes, particularmente en los países en desarrollo, como en el Perú, lo que ha producido un impacto significativo en la morbilidad, la mortalidad, la productividad de las personas y los costos sanitarios, se convierten en un problema de salud en el mundo y en nuestro país por los graves daños que provoca en los pacientes afectados.^{2,3}

Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como los Indicadores Básicos de Salud de las Américas determinan un aumento progresivo de las diabetes mellitus y las dislipidemias en la población local, internacional y mundial y para el año 2025, se estima que la mitad de la población sufrirá alguna de estas enfermedades además de las complicaciones que derivan de ellas.⁴

Las dislipidemias son trastornos de los lípidos en sangre caracterizados por un aumento en sangre de los niveles de colesterol (hipercolesterolemia), triglicéridos (hipertrigliceridemia).³ La OMS reportó prevalencia 39% de hipercolesterolemia a nivel mundial en personas mayores de 25 años.⁵

La población en el Perú mayor de 20 años presenta una prevalencia de hipercolesterolemia de 19,6%, en tanto los niveles elevados de TRIG y LDL afectan al 15% y el 13% respectivamente.⁵ Sin tratamiento, la dislipidemia es el punto de partida relacionado a la diabetes mellitus (DM), la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y enfermedades cardiovasculares.⁵

Actualmente se considera que la DM es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo con una incidencia en aumento. En 2021, se estima que 537 millones de personas tienen diabetes, y se prevé que esta cifra alcance los 643 millones para 2030 y los 783 millones para 2045,

considerándose como una de las grandes epidemias del siglo XXI. En cuanto a Perú, la OMS ha notificado una mortalidad atribuida de 2% en la población general.^{6,7}

La diabetes es la octava causa de muerte, la sexta causa de ceguera, la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal y amputaciones no traumáticas de miembros inferiores.²

La polifarmacia es el uso múltiple de fármacos en enfermedades crónicas como la diabetes y dislipidemias, la cual se asocia a una mayor complejidad del manejo terapéutico y el riesgo de sufrir interacciones y reacciones adversas, lo que genera un aumento en la mortalidad, morbilidad, e impone un gasto monetario al paciente y a los sistemas de salud.⁸

Por ello se busca nuevas alternativas terapéuticas a partir de la medicina tradicional. La Amazonía peruana presenta diversas palmeras las cuales se podrían usar para la producción de productos medicinales, encontrándose entre ella las especies del género *Attalea*.^{9,10,11}

Attalea phalerata es una especie de alto potencial económico, dada la diversidad de usos populares que se le asocia. A pesar de no ser utilizada en todo su potencial, esta palma representa un recurso sustancial para las comunidades nativas distribuidas en su área natural.¹⁰

Por lo tanto, la presente investigación buscará determinar el efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla *Attalea phalerata*.

1.1.1. Formulación del problema

¿El aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. tendrá efecto hipolipemiante en ratones inducidos a hiperlipidemia con Tritón X-100?

¿El aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. tendrá efecto hipoglicemiante en ratones inducidos a hiperglicemia aguda con glucosa oral?

I.2. Objetivos

I.2.1. Objetivo general

1. Determinar el efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. en ratones albinos.

I.2.2. Objetivos específicos

1. Extraer el aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. mediante el método de Soxhlet (AOAC).
2. Determinar los ácidos grasos del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. mediante Cromatografía de gases.
3. Determinar el efecto hipolipemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. en ratones albinos.
4. Determinar el efecto hipoglicemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. en ratones albinos.
5. Determinar la toxicidad oral aguda del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. mediante el método de arriba y abajo.

I.3. Importancia y alcance de la investigación

Al investigar sobre el aceite de esta semilla *Attalea phalerata* se busca tener una alternativa natural para tratamiento de hiperlipidemia e hiperglucemia, ya que son las enfermedades que están predominando actualmente y lo seguirán en el futuro, como la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico; problemas de salud que perjudican a las personas, causando un aumento de morbilidad y mortalidad.

Con esta investigación esperamos contribuir al sustento de sus propiedades funcionales del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* para futuros estudios en otras áreas, teniendo en cuenta que posee un porcentaje mayor de ácidos grasos, por ejemplo: el ácido oleico, esteárico y palmítico que nos permitiría tener resultados favorables para los efectos hipolipemiante e hipoglicemiante buscados en este proyecto.

I.4. Limitaciones de la investigación

El presente trabajo de investigación está limitado a la falta de estudios previos referentes a este tema de investigación debido a que *Attalea phalerata* no es utilizada en todo su potencial; sin embargo, esto nos impulsó a realizar esta investigación e incitar futuras investigaciones.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. Marco teórico

II.1.1 *Attalea phalerata*

II.1.1.1. Clasificación taxonómica¹⁴

De acuerdo con el certificado de taxonomía (Anexo 1) y siguiendo la nomenclatura de Cronquist, la clasificación es la siguiente:

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Attalea phalerata*

Dominio	Eukariota
Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Liliopsida
Subclase	Arecidae
Orden	Arecales
Familia	Arecaceae
Genero	<i>Attalea</i>
Especie	<i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.

Fuente: Certificación de identificación botánica. (Anexo 1)

II.1.1.2. Distribución geográfica

La especie conocida como shapaja pertenece a la familia Arecaceae, se distribuye en la zona Neotropical en la parte oriental de América del Sur, se le encuentra en Colombia, Perú, Bolivia, Brasil y Paraguay. En Sudamérica existen alrededor de 56 especies que habitan en zonas costeras, bosques estacionalmente secos y bosques muy húmedos. En el Perú la diversidad del género *Attalea* se encuentra en la vertiente amazónica, preferentemente en Iquitos y Pucallpa.¹¹

II.1.1.3. Descripción botánica-

De estas especies de *Attalea* existen plantas pequeñas y también de gran tamaño, donde es característico el tallo solitario.¹¹⁻¹³

Tabla 2. Aspecto Botánico de *Attalea phalerata*

	SHAPAJA
Palmera	Está conformada de un tallo solitario que puede medir hasta 8 m de alto, 25 a 40 cm de diámetro.
Hojas	Son de 11 a 30 aproximadamente, 2 m de largo, conformadas por 245 foliolos insertadas irregularmente en diferentes planos dándole una apariencia desordenada a las hojas.
Flores	Presenta los dos tipos, masculinas y femeninas, ambas se disponen en racimos (inflorescencias) y estas salen del medio de la corona de las hojas (interfoliares).
Frutos	Son ovoides, tienen 8,5 a 11 cm de largo. Presentan una cáscara dura; pulpa interna aceitosa, suave y dulceína.
Semillas	Estas semillas se encuentran dentro de un hueso leñoso (endocarpio) y fibroso; 1 a 4 por fruto, se presentan de forma alargada y son parecidas a las almendras.

Fuente: Pintaud J. ¹⁴

II.1.1.4. Composición química

II.1.1.4.1 Ácidos grasos

Un ácido graso (AG) se define como una biomolécula formada por una cadena hidrocarbonada lineal y un grupo carboxilo en un extremo.¹⁵

El fruto de *Attalea phalerata* “shapaja” contiene ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados.¹⁶

Tabla 3. Composición de ácidos grasos

ÁCIDOS GRASOS	Aceite de <i>Attalea phalerata</i> (g.100-1)
Ácido graso Saturado	
Ácido caproico (C 6:0)	0,27
Ácido caprílico (C 8:0)	3,84
Ácido cáprico (C 10:0)	4,13
Ácido láurico (C 12:0)	28,87
Ácido mirístico (C 14:0)	12,00
Ácido pentadecanóico (C 15:0)	0,03
Ácido palmítico (C16:0)	10,70
Ácido margárico (C 17:0)	0,04
Ácido esteárico (C18:0)	4,24
Ácido eicosanoico (C 20:0)	0,10
Ácido docosanoico (C 22:0)	0,02
Ácido lignocérico (C 24: 0)	0,07
Total de ácido graso saturado	64,31
Acido Monoinsaturado	
Ácido palmitoleico (C16:1 n-7)	0,06
Ácido cis-10- heptadecenoico (C17:1)	0,03
Ácido oleico (C18:1 n-9)	30,70
Ácido eicosenóico (C 20: 1 n-9)	0,11
Total de ácido monoinsaturado	30,90
Ácido graso poliinsaturado	
Ácido linoleico (C 18:2 n-6)	4,75
alfa-Linolénico (C 18:3 n-3)	0,04
Total de ácido graso poliinsaturado	4,79

Fuente: Baldivia D. ¹⁶

II.1.1.5. Usos tradicionales ^{12,13, 17}

Las especies del género *Attalea* representan una importante fuente de recursos con diversos fines, beneficiando a las comunidades rurales, entre los usos de *Attalea phalerata* tenemos:

- ❖ Medicinal y cosmético: El aceite obtenido de las semillas y los frutos es utilizado con fines medicinales; un endospermo rico en ácidos grasos esenciales, se utiliza como tónico capilar previniendo la caída del pelo y la aparición de la caspa, también se utiliza en productos dermatológicos para bebés; por vía oral, se utiliza para aliviar la congestión pulmonar y el dolor de las articulaciones, así como antipirético; el agua de la fruta, que es estéril, se utiliza como colirio en la medicina popular; la raíz es utilizada en forma de infusión o jugo como amebicida y en el tratamiento de la tuberculosis y las infecciones uterinas; la decocción de las hojas se usa para tratar la diarrea.
- ❖ Construcción: los troncos son usados como columnas (horcones) de las casas, como forraje para cubrir el techo se utilizan las hojas de la palmera; el estipe es utilizado como sustituto de la madera.
- ❖ Utensilios y herramientas: las fibras de las hojas son usadas en la fabricación de sombreros, abanicos, canastos; las costillas clavadas se utilizan para elaborar escobas; como carnada para la pesca se utiliza los suris que se desarrollan en los troncos caídos de las palmeras.
- ❖ Alimenticio: los frutos son consumidos crudos, de la semilla se extrae el palmito y del tronco de la palmera se desarrollan las larvas de suris que pueden ser consumidas cocidas.
- ❖ Otros: El endocarpio se utiliza como carbón para la preparación de caucho. El aceite de la almendra tiene características que lo proyectan como un recurso con gran potencial para ser materia prima en la producción de biodiesel.

II.1.2. Lipoproteínas

Son complejos macromoleculares solubles que transportan a los lípidos, estos últimos por sus características hidrofóbicas necesitan de estos, entre ellos tenemos a los triglicéridos (TRIG), fosfolípidos, colesterol (CHOL) y una fracción pequeña de ácidos grasos de cadena larga no esterificada.^{18,19}

II.1.2.1. Clasificación de lipoproteínas ^{18,20,21}

- **Quilomicrones:** Son proteínas con un diámetro de 80 a 100 nm, considerada una de las proteínas más grandes. Su función es transportar los lípidos de la dieta al hígado, el cual distribuye previamente los ácidos grasos libres a los tejidos que lo requieran, entre ellos el tejido adiposo, cardíaco y músculo esquelético.
- **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL):** Son proteínas con diámetro de 30 a 80 nm. Su función es transportar a los triglicéridos de síntesis endógena, los cuales se secretan a la circulación y redistribuye los ácidos grasos a diferentes tejidos que lo requieran.
- **Lipoproteínas de baja densidad (LDL): tienen** un diámetro de 20 a 25 nm y son productos de la degradación final de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Su función es distribuir el colesterol a los tejidos que lo necesitan, para reponer los componentes de su membrana celular o para sintetizar hormonas esteroideas y cuando el colesterol está en exceso lo regresan al hígado.
- **Lipoproteínas de alta densidad (HDL):** Tienen un diámetro de 8 a 13 nm. Su función es extraer y transportar el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado, donde puede catabolizarse a ácidos biliares o reciclarse.

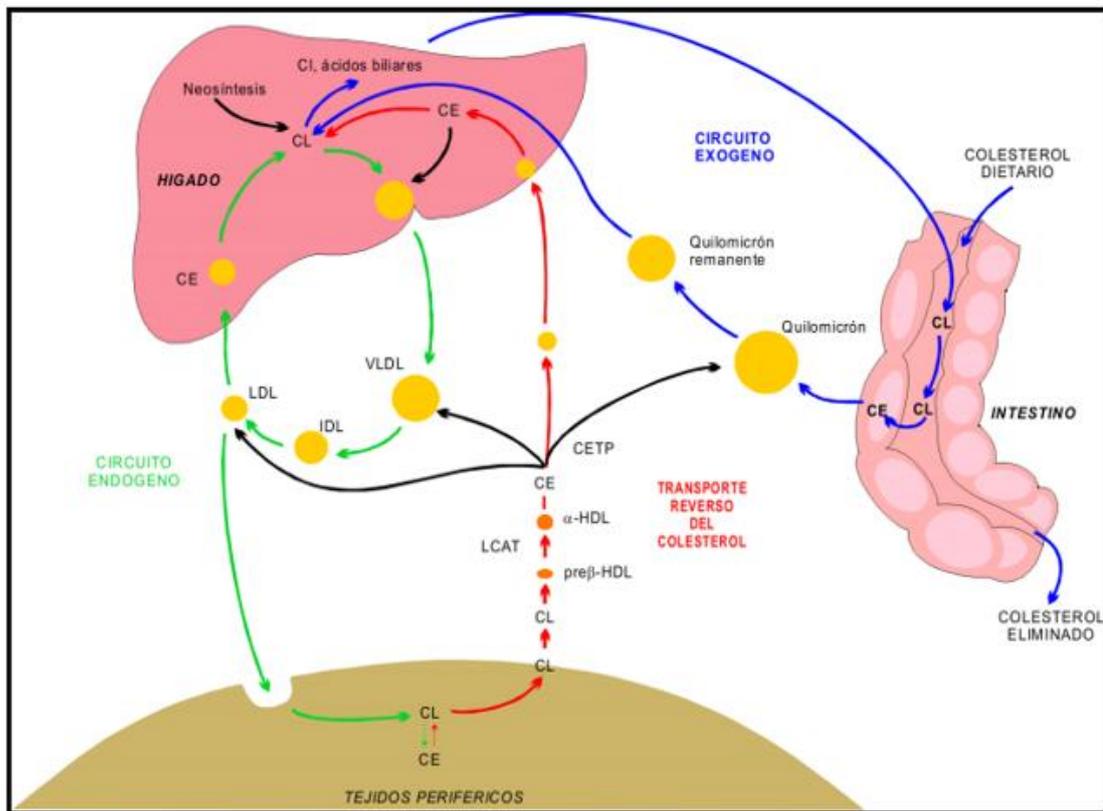


Figura 1. Vía principal para el transporte de colesterol entre el hígado, el intestino y otros tejidos periféricos.

CL, Colesterol libre; CE, Colesterol esterificado; VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta densidad; preβ-HDL, Subfracción de las HDL con movilidad electroforética preβ; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; CETP, proteína transportadora de colesterol esterificado.

Fuente: Brunton L.¹⁹

II.1.3. Dislipidemias

Las dislipidemias son enfermedades caracterizadas por presentar niveles sanguíneos elevados de colesterol total, de colesterol de baja densidad, colesterol de muy baja densidad y niveles de colesterol de alta densidad menores a 40 mg/dL.²⁰

Tabla 4. Valores normales y elevados del Perfil Lipídico

Lipoproteína de baja densidad (LDL)	<100	Optimo
	100-129	Cerca al optimo
	130-159	Límite alto
	160-189	Alto
	≥ 190	Muy alto
Colesterol Total	<200	Deseable
	200-239	Límite alto
	≥240	Alto
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	<40	Bajo
	≥60	Alto
Triglicérido (TRIG)	<150	Normal
	150-199	Límite alto
	200-499	Alto
	≥500	Muy alto

Fuente: Moya J. ⁴

II.1.3.1. Clasificación ²³

- Dislipidemias Primaria: De origen en el que predominan las causas genéticas.
- Dislipidemias Secundarias: De origen en el que predominan los factores ambientales u otros trastornos o enfermedades.

Las dislipidemias de tipo fenotipo lipídico o de la etiología se basan mediante la clasificación de Fredrickson.

Tabla 5. Clasificación de Fredrickson²³

Fenotipo	Aumento de las lipoproteínas	Aumento de los lípidos	Característica de la patología
I	Quilomicrones	TRIG	Hipertrigliceridemia
Ila	LDL	Colesterol	Hipercolesterolemia
Ilb	LDL Y VDL	TRIG y colesterol	Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia
III	VLDL y residuos de quilomicrones	TRIG y colesterol	Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia
IV	VLDL	TRIG	Hipertrigliceridemia
V	Quilomicrones y VLDL	TRIG y colesterol	Hipertrigliceridemia

LDL: lipoproteína de baja densidad, TRIG= triglicéridos; VLDL= lipoproteína de muy baja densidad.

Fuente: Miguel P. ²⁴

II.1.3.2. Tratamiento ²⁵

El enfoque terapéutico de las dislipidemias se lleva a cabo de dos maneras, tratamiento no farmacológico y farmacológico.

Tratamiento no farmacológico se enfoca en el cambio del estilo de vida del paciente, dejando el sedentarismo, realizar ejercicios de por lo menos 30 minutos al día mínimo tres veces a la semana, no fumar, no beber bebidas alcohólicas.

Si con el tratamiento no farmacológico no se consigue los objetivos terapéuticos se procede con la administración de fármacos según la tabla siguiente para aumentar la calidad de vida del paciente, mediante la reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y que este no llegue a tener complicaciones a nivel renal y cardiovascular.

Tabla 6. Tratamiento Farmacológico de dislipidemias

Grupo	Nombre genérico	Presentación	Dosis recomendada
Estatinas	Atorvastatina	Tabletas 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg	10 a 80 mg/día
	Fluvastatina	Tabletas 20 mg, 40 mg y 80 mg	40 a 80 mg/día
	Lovastatina	Tabletas 10, 20 y 40 mg	20 a 80 mg/día
	Pitavastatina	Tabletas 2 y 4 mg	2 mg a 4 mg/día
	Pravastatina	Tabletas 10, 20, 40 y 80 mg	20 a 80 mg/día
	Rosuvastatina	Tabletas 10 y 20 mg	5 a 80 mg/día
	Simvastatina	Tabletas 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg	20 a 80 mg/día
Inhibidores de la absorción de colesterol	Ezetimiba	Tabletas 10 mg	10 mg/día
	Ezetimiba/simvastatina	Tabletas de 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg	10/10 a 10/40 mg
Ácido nicotínico Niacina	Presentación de liberación sostenida	Tabletas 500 mg	500 mg a 4.5 g/día
	Liberación prolongada más laropiprant	Tabletas 1000 mg/20 mg	2 g/día
Secuestradores de ácidos biliares	Colesevelam	Tabletas 625 mg	3.75 g/día
	Colestiramina	Sobres de 4 y 9 g y latas de 378 g	4 a 16/2.4 g/día
	Colestipol	Gránulos 5 g, frascos de 300 y 500 g, tabletas 1 g	5 a 20/30 g/día
Derivados del ácido fibrico fibratos	Bezafibrato	Tabletas 200 mg	200 mg cada 12 h
	Ciprofibrato	Cápsulas 100 mg	100 mg/día
	Gemfibrozilo	Tabletas 600 mg	600 mg bid
	Fenofibrato	Cápsulas 43 mg, 130 mg, tabletas 48 mg y 145 mg	130 a 145 mg/día
Ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado)	Etil ésteres de ácido omega-3	Cápsula 1 g	4 g/día

Fuente: López M. ²⁵

ESTATINAS¹⁹

Las estatinas son los fármacos más eficaces y mejor tolerados para el tratamiento de la dislipidemia. Los fármacos de este grupo farmacológico son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, es decir, inhiben la fase temprana y limitante de la biosíntesis del colesterol (bloquea la producción de mevalonato, precursor del colesterol, tal como se observa en la Fig. 2) lo que da como resultado una disminución de concentración de LDL.

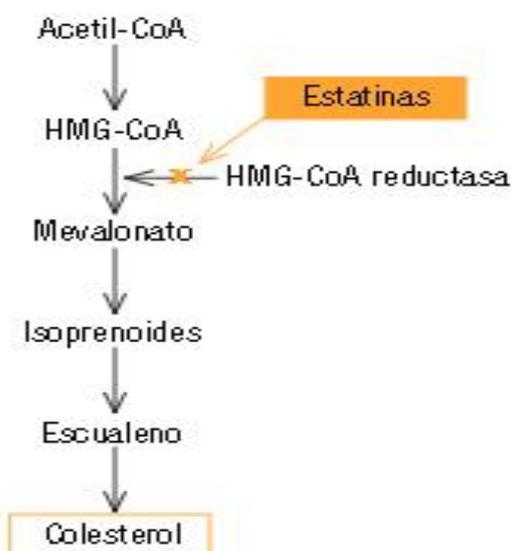


Figura 2. Mecanismo de acción de las estatinas.

Fuente: Brunton L. ¹⁹

II.1.4. Tritón

El tritón X-100 está clasificado como un detergente no iónico, se prepara a partir de octilfenol polimerizado con óxido de etileno, el nombre de tritón x-100 se da por la cantidad de óxido de etileno, este presenta una porción hidrófobo (p-t-octilfenilico) y una porción hidrofílica constituida por un número (N) de unidades de oxietileno; en su estructura tiene una cadena alquílica unida a un anillo aromático, dentro de la cadena encontraremos la serie N que contiene un radical nonilo no ramificado; también encontraremos la serie X que es una cadena ramificada simétrica de 1,1,3,3-tetrametilbutil (i-octilo).^{26,27,28}

El tritón X-100 es un tensioactivo no iónico que acelera la síntesis del colesterol hepático y aumenta la absorción de lípidos intestinales por el proceso de emulsificación. Suprime la acción de la lipoproteína lipasa y bloquea la captación de las lipoproteínas de la circulación por los tejidos extrahepáticos, lo que resulta en aumento de las concentraciones de lípidos en sangre.^{29,30,31}

II.1.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un conjunto de trastornos metabólicos caracterizado por la hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. Sin embargo, también se reconocen otros mecanismos patogénicos, a menudo entrelazados, que caracterizan a la DM: resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y disfunción inmunitaria.^{32,33}

II.1.5.1 Insulina

La insulina es la principal hormona que controla el metabolismo intermedio, es una hormona de almacenamiento y anabólica del cuerpo, su efecto general es conservar el combustible al facilitar la absorción y el almacenamiento de glucosa y grasas después de una comida. Es secretada por las células beta de los islotes de Langerhans y está estrictamente regulada para proporcionar una concentración estable de glucosa en sangre durante el ayuno y la alimentación. Esta regulación se da a través de la interacción coordinada de hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas, neurotransmisores del sistema nervioso autónomo y varios nutrientes¹⁹ (Fig. 3).

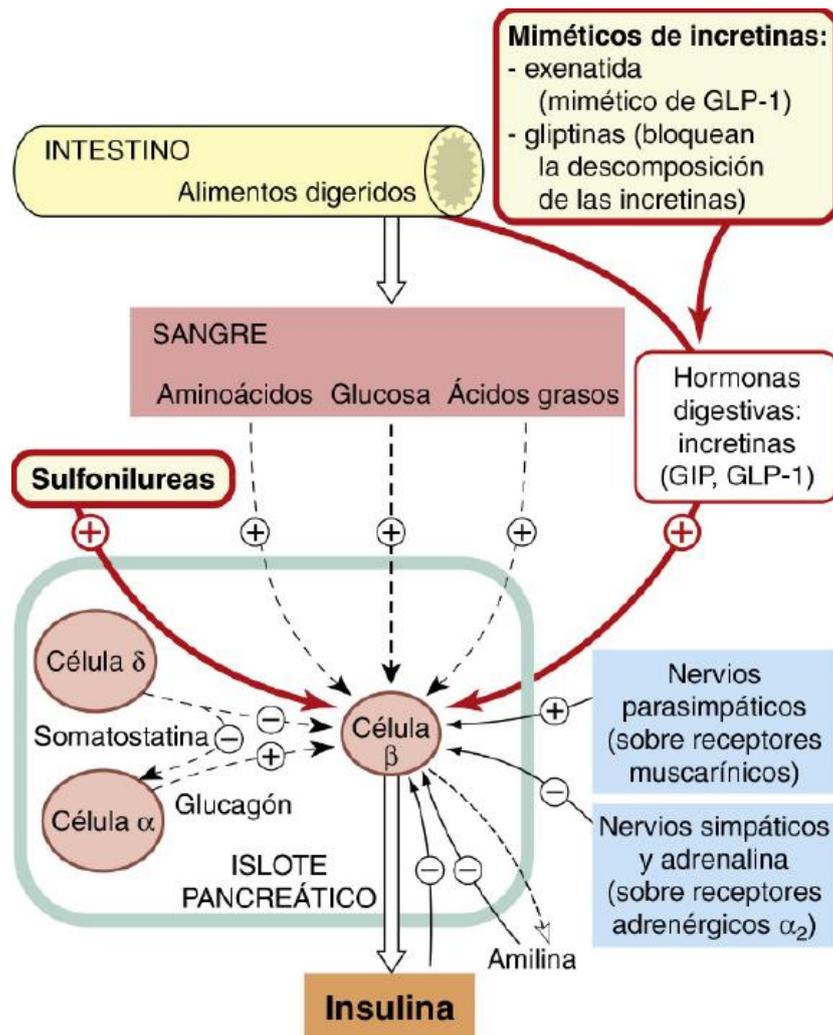


Figura 3. Factores que regulan la secreción de insulina.

Los fármacos estimulantes de la secreción de insulina se muestran en recuadros con borde rojo. (GIP, péptido inhibitor gástrico; GIT, tracto gastrointestinal; GLP-1, péptido similar al glucagón-1) **Fuente:** Ritter J. ³⁴

Los eventos moleculares que controlan la secreción de insulina estimulada por la glucosa inician con el transporte de glucosa hacia las células β a través del transportador de glucosa llamado GLUT-2 y es fosforilada rápidamente por la glucocinasa (GK, que es la enzima glucolítica que limita la velocidad en las células β) a glucosa-6-fosfato (G6P). La G6P inicia la vía de reacciones glucolíticas, provocando cambios en la NADPH y en los índices de ADP/ATP. La ATP elevada inhibe el canal del K^+ sensibles a ATP (canal K_{ATP}) dando lugar a la despolarización de la membrana celular. Este canal K_{ATP} heteromérico está compuesto por un canal del K^+ de rectificación interior (Kir6.2) y

una proteína estrechamente relacionada llamada receptor de sulfonilurea (SUR). Mutaciones en los canales K_{ATP} son las causantes de ciertos tipos específicos de diabetes neonatal e hipoglicemia hiperinsulinémica. La despolarización de la membrana después del cierre de K_{ATP} conduce a la apertura de un canal del Ca^{2+} dependiente del voltaje y a un incremento del Ca^{2+} intracelular, lo que da como resultado la exocitosis de insulina de las vesículas de almacenamiento

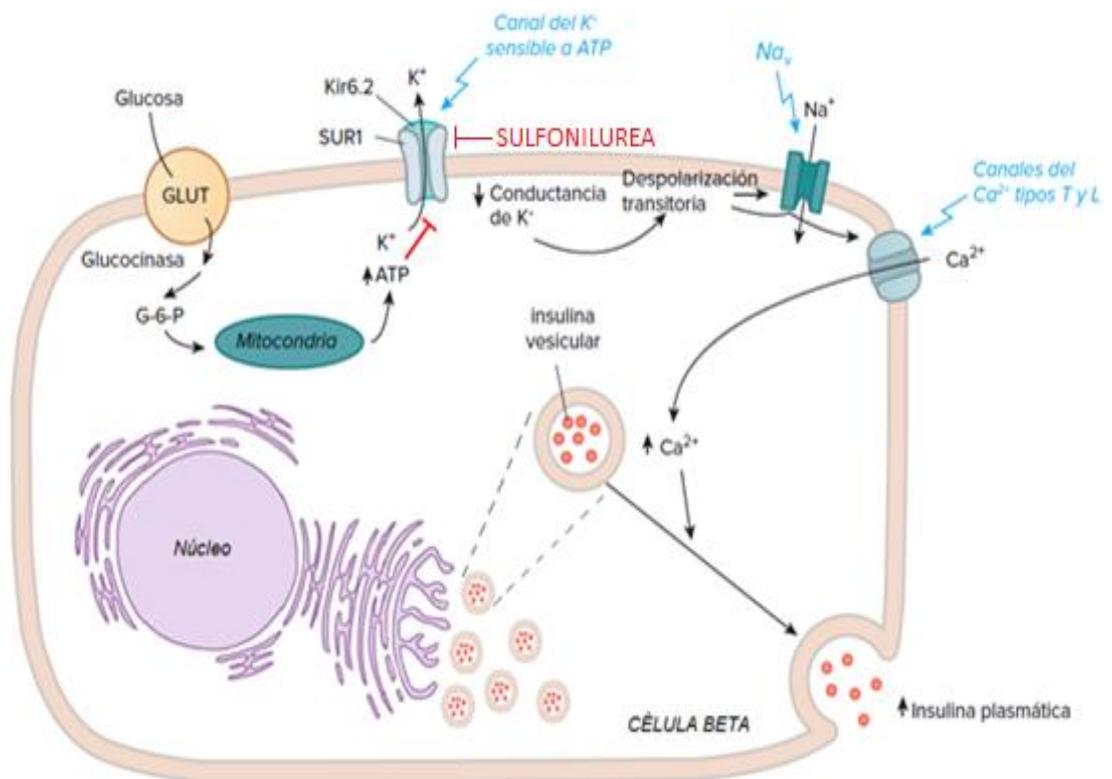


Figura 4. Secreción de insulina por las células β pancreáticas.

Las células β están hiperpolarizadas cuando se encuentran en estado de reposo (glucosa sanguínea en ayuno). La glucosa plasmática elevada ingresa a la célula vía GLUT (principalmente GLUT1 en los humanos). El metabolismo de glucosa incrementado resultante eleva la ATP celular, la cual reduce la conductancia de K^+ a través del canal K_{ATP} . Esta reducción de la conductancia de K^+ provoca la despolarización de la membrana local y la activación de los canales del Ca^{2+} y Na^+ ; el aumento del canal $[Ca^{2+}]$ estimula la exocitosis de la insulina almacenada.

Fuente: Modificado de Brunton L.¹⁹

II.1.5.2 Clasificación de la diabetes mellitus

La DM se puede clasificar en las siguientes categorías:

1. Diabetes tipo 1

- Destrucción de células β , en la mayoría de los casos debido a factores inmunológicos, que conduce a una deficiencia absoluta de insulina

- LADA (diabetes autoinmune latente en adultos)

2. **Diabetes tipo 2** (debido a la pérdida gradual de la secreción adecuada de insulina por parte de las células beta, que a menudo ocurre en la resistencia a la insulina)

3. Causas para otros tipos de diabetes

- Enfermedades del páncreas exocrino, p. ej. pancreatitis, cáncer de páncreas, fibrosis quística.

- Endocrinopatías, p. ej., Síndrome de Cushing, feocromocitoma, acromegalia.

- Inducida por fármacos o químicamente que pueden detener la acción o secreción de insulina, p. ej. glucocorticoides, neurolépticos, interferón alfa, pentamidina.

- Defectos genéticos de la función de la célula beta, p. ej. Tipos MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven).

- Defectos genéticos de la acción de la insulina.

- Otros síndromes genéticos que pueden estar asociados a Diabetes.

- Infecciones.^{34,35}

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2) O NO INSULINODEPENDIENTE

La diabetes tipo 2 se define como un síndrome heterogéneo caracterizado por la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina y una deficiencia relativa en la secreción de insulina. Tener sobrepeso u obesidad es un correlato común de la DM2, que ocurre en casi el

80% de las personas afectadas. En la mayoría de las personas con DM2, no se identifica el evento que desencadena la diabetes; en cambio, se cree que la afección se desarrolla gradualmente a lo largo de los años, con la progresión de etapas prediabéticas identificables. La DM2 ocurre cuando la acción de la insulina es insuficiente para mantener los niveles de glucosa en plasma dentro de los parámetros normales.^{19,36}

La acción de la insulina implica el efecto combinado de la concentración de insulina plasmática (determinada por la función de las células β pancreáticas) y la sensibilidad a la insulina de los tejidos diana clave (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). En pacientes con DM2, ocurrieron algunos cambios en estos sitios reguladores (Fig. 5).

La etiología de la DM2 tiene un componente genético muy fuerte. Estudios genómicos recientes han identificado más de 80 ubicaciones, la genética está claramente asociada con la DM2, con contribuciones relativamente pequeñas de cada una.^{19,36}

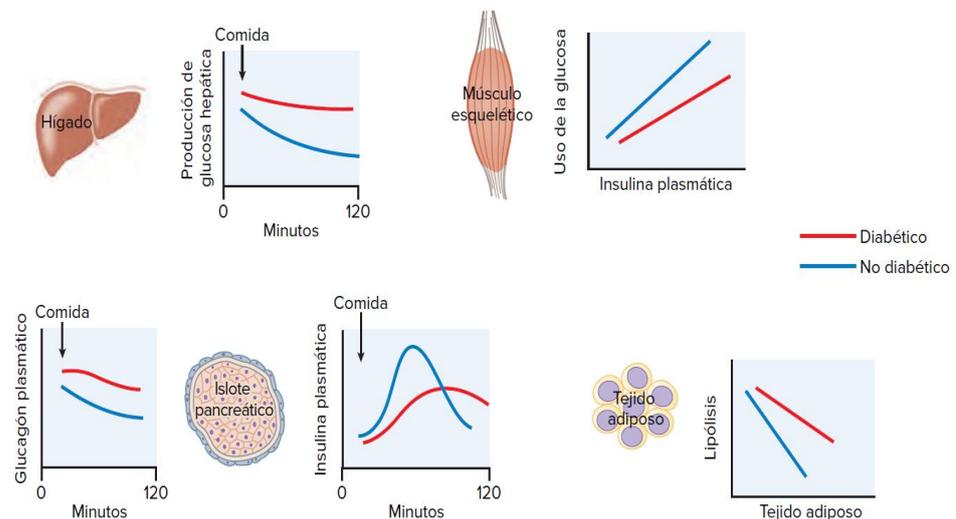


Figura 5. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.

Comparación de la secreción postprandial de insulina y glucagón y la producción hepática de insulina entre individuos no diabéticos (líneas azules) y de individuos con diabetes (líneas rojas). **Fuente:** Brunton L.¹⁹

Las personas con DM2 pueden controlarse inicialmente con cambios en su estilo de vida (dieta saludable, ejercicio regular, entre otros) y medicamentos hipoglucemiantes orales.

Algunos pacientes tienen insuficiencia progresiva de las células beta y, en ocasiones, pueden requerir tratamiento con insulina.³⁶

II.1.5.3 Diagnóstico de diabetes mellitus

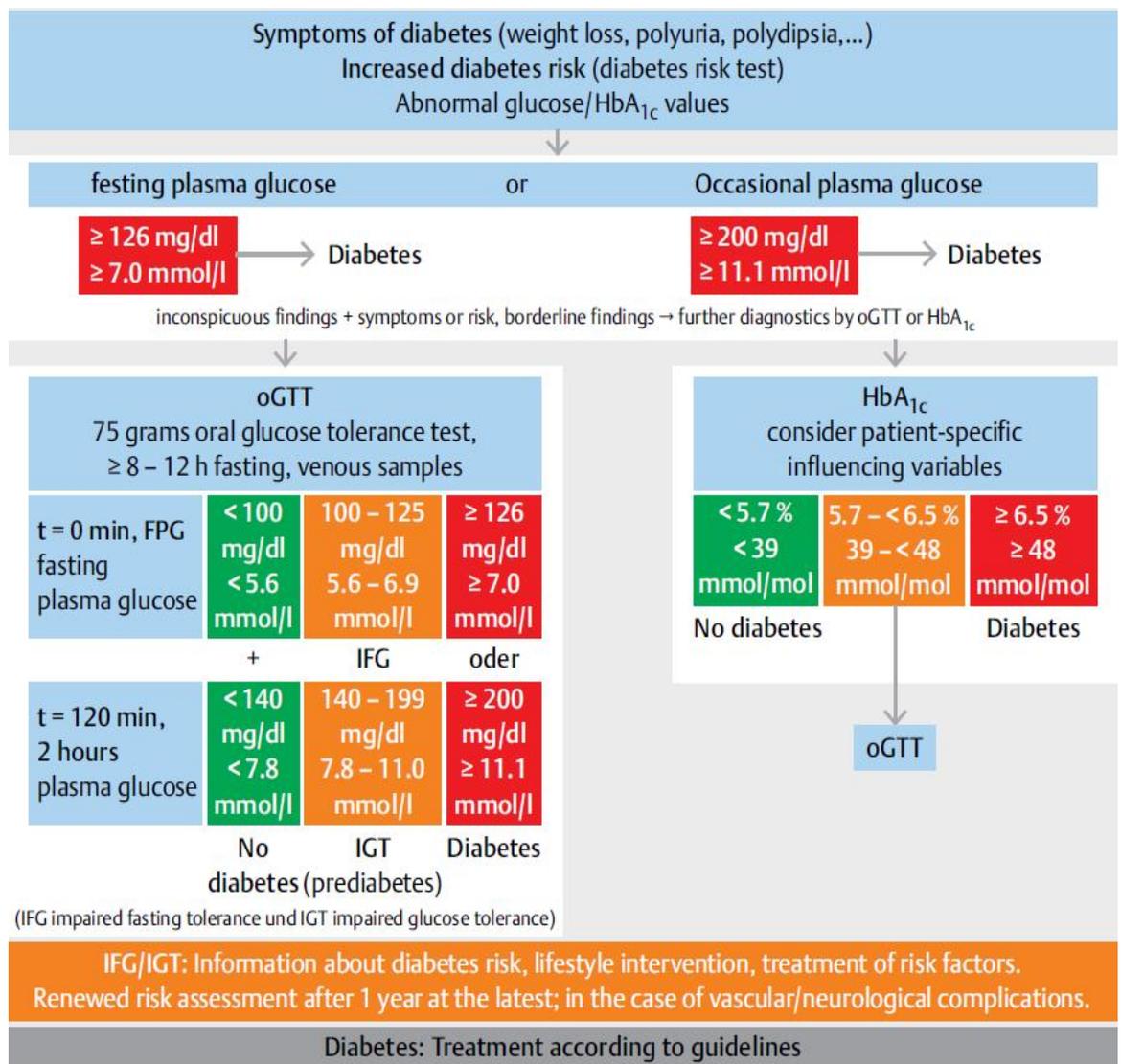


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus.

Fuente: Petersmann A, et al.³³

II.1.5.4 Tratamiento ^{37,38}

El tratamiento de la DM2 incluye:

- 1) Educación al paciente y a su familia, siendo la piedra angular del tratamiento.
- 2) Tratamiento no farmacológico: modificación de los hábitos de vida (nutrición adecuada, actividad física regular y hábitos saludables)
- 3) Tratamiento farmacológico:
 - fármacos que estimulan principalmente la liberación de insulina con el receptor de la sulfonilurea (p. ej. sulfonilureas, análogos de la meglitinida, derivado de d-fenilalanina);
 - fármacos que disminuyen los niveles de glucosa (p. ej. biguanidas, tiazolidinedionas);
 - fármacos que afectan la absorción de glucosa (p. ej. inhibidores de la glucosidasa α , acarbosa);
 - fármacos que imitan el efecto de la incretina o prolongan su acción (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4);
 - Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2) y otros.

En la DM1 es imprescindible la insulina; en cambio, La DM2 se trata inicialmente con hipoglucemiantes orales que aumentan la sensibilidad a la insulina o tienen efectos de incretina. En etapas posteriores son relevantes los fármacos que estimulan la secreción de insulina. El fracaso de los medicamentos orales, la intolerancia a los medicamentos o las contraindicaciones son indicaciones para iniciar la terapia con insulina.^{37,38}

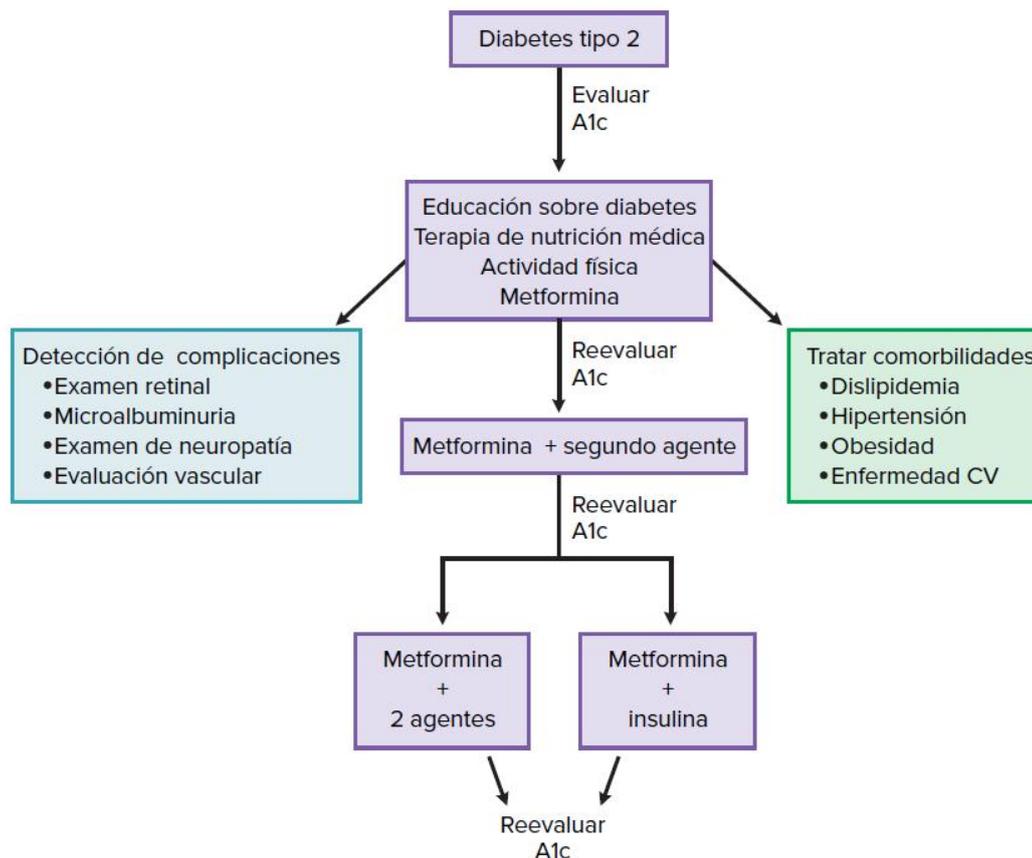


Figura 7. Algoritmo del tratamiento para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

Fuente: Brunton L.¹⁹

SULFONILUREAS (SU)

Son las primeras drogas hipoglicemiantes orales desarrolladas y utilizadas en el tratamiento de la DM2. La acción principal de las sulfonilureas es aumentar la liberación de insulina endógena a nivel pancreático. Estos fármacos se unen al receptor de sulfonilurea de 140 kDa de alta afinidad (SUR-1), que está asociado con el canal rectificador de entrada de potasio sensible a ATP de las células beta pancreático (Figura 4). La unión de sulfonilureas inhibe el flujo de iones de K^+ a través del canal y provoca la despolarización. La despolarización abre canales de Ca^{+2} dependientes de voltaje y da como resultado la entrada de Ca^{+2} y la liberación de la insulina preformada.³⁴

Tabla 7. Tratamiento de la DM2. Sulfonilureas

Principio Activo	Dosis inicial (mg/d)	Dosis máxima (mg/d)	Tomas diarias
<i>Glimepirida 2; 4 mg</i>	1	4	1 toma
<i>Glipizida 5 mg</i>	2,5	20	1 a 2 tomas
<i>Gliburida o glibenclamina 5 mg</i>	2,5	15	1 a 2 tomas
<i>Glicazida 30; 60 mg</i>	30	120	1 toma

Fuente: Ganado E. ³⁹

II.1.6 Toxicidad oral aguda

La toxicidad oral aguda se refiere a los efectos adversos que ocurren después de la administración oral de una dosis única de una sustancia o de dosis múltiples administradas dentro de las 24 horas.

Según la OECD, el Test 425: procedimiento de dosificación ascendente y descendente, Método de arriba y abajo, permite la determinación de la toxicidad oral aguda y sus resultados permiten clasificar la toxicidad de una sustancia de acuerdo con el Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de sustancias químicas. Esta guía de prueba está diseñada para su uso con roedores (preferiblemente ratas hembra). Hay una prueba de límite y una prueba principal, la prueba de límite se puede utilizar de manera eficiente para identificar sustancias químicas que probablemente tengan una baja toxicidad. La prueba principal debe emplearse cuando no existe información del producto a ensayar, existe información escasa o se prevé que será tóxico. La sustancia de ensayo se administra generalmente en una sola dosis por sonda a animales en ayunas antes de la dosificación. Los animales individuales se dosifican en secuencia, normalmente a intervalos de 48 h. Los animales se observan con especial atención durante las primeras 4 horas y diariamente a partir de entonces, durante un total de 14 días en general. ⁴⁰

II.2. Antecedentes del estudio

Freitas de Lima, et al. (2021) compararon diversos estudios encontrando que los ácidos grasos beneficiosos se encuentran en un mayor contenido en las semillas que en la pulpa de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. Además, atribuyen a los ácidos grasos insaturados, los efectos hipocolesterolémicos e hipoglicemiantes.⁴¹

Coimbra M., et al. (2020), caracterizaron el aceite de pulpa de bacuri *Attalea phalerata* Mart. Ex Spreng y descubrió que el aceite de bacuri se compone principalmente de AG saturados (20,69 %) e insaturados (78,53 %), de los cuales los monoinsaturados representaron el 57,66 % y los poliinsaturados el 20,87 %. El ácido oleico, el ácido linoleico y el ácido palmítico fueron los tipos principales. Asimismo, nos menciona que los AG monoinsaturados combinados con compuestos bioactivos pueden reducir los niveles de CHOL y LDL; y pueden proteger contra el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados protege contra la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, controla el metabolismo y mejora el perfil lipídico.⁴²

Melo E., et al. (2019), encontraron que los componentes principales del aceite de babasú (*Attalea speciosa*) son los ácidos grasos saturados (~ 86,42%), siendo los más prevalentes de estos los ácidos láuricos (~ 47,40%), mirístico (15,64%) y oleico (~11,28%), encontrándose dentro del rango recomendado por el Codex Alimentarius, lo que sugiere que el consumo de estos aceites podría ser beneficioso para la salud humana.⁴³

Baldivia D., et al. (2018) identificaron y cuantificaron los ácidos grasos del aceite de nuez de *Attalea phalerata* (ANAP) e investigaron sus efectos metabólicos en ratas con hiperlipidemia inducida por una dieta rica en fructosa. Los ácidos oleicos y láurico fueron los principales compuestos encontrados en el ANAP. Los tratamientos fueron administrados diariamente por sonda durante 63 días. Las ratas hiperlipidemias tratadas con ANAP (1,2mL/kg) mostraron una reducción del colesterol sérico total similar a las tratadas con simvastatina (30 mg/kg), una reducción del aumento de peso corporal y del

depósito mesentérico de tejido adiposo blanco en comparación con las ratas de control hiperlipidemias. Además, hubo un aumento en la humedad y el contenido de lípidos de las heces de las ratas tratadas con ANAP en comparación con los controles. Estos resultados sugieren que ANAP tiene un uso potencial en alimentos saludables y suplementos nutricionales para controlar la hipercolesterolemia y la obesidad.¹⁶

Lescano C., et al. (2018) determinaron las características físicas y químicas de los aceites y frutos de *Syagrus romanzoffiana*, *Attalea phalerata*, *Mauritia flexuosa* y por primera vez de *Attalea dubia* (Mart.) Burret. El análisis nutricional mostró altos niveles de lípidos, proteínas, azúcares y fibras, así como minerales de Ca, Mg, K, Cu, Mn, Fe y Zn. La composición de ácidos grasos mostró el predominio de ácidos grasos de cadena corta e insaturados de carbono. Todos los frutos presentaron alto contenido en polifenoles y carotenoides (excepto *S. romanzoffiana*). Además, todas las frutas demuestran actividad antioxidante mediante la captura directa de radicales libres utilizando ABTS y DPPH.⁴⁴

Freitas de Lima, et al. (2017) encontraron que el aceite extraído de la pulpa de *Attalea phalerata* Mart ex Spreng. (AAP) está compuesto principalmente por AG saturados (20,69%) e insaturados (78,53%), en los que el 57,66% son monoinsaturados y el 20,87% son poliinsaturados. Predominan los ácidos oleico, linoleico y palmítico. El AAP es químicamente rico en ácidos grasos, carotenoides y propició una reducción considerable de los niveles de colesterol y triglicéridos de las ratas tratadas. Además, estudiaron la toxicidad aguda y subaguda de AAP, encontrando que la DL50 es superior a 2000 mg / kg y que el aceite de AAP puede considerarse seguro a las dosis probadas en ratas.⁴⁵

Negrelle R. (2015) presenta una revisión de aspecto etnobotánico de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. (*Arecaceae*) donde indicó que la semilla (almendra) es una fuente de aceite (28,5% de ácido láurico), cuyo contenido (69,5%) es el más alto entre las palmeras conocidas. Esta palmera se distribuye en la zona neotropical de América del Sur, que se encuentra en Colombia, Perú, Bolivia, Brasil y Paraguay. Es una especie de alto potencial económico, dada la

diversidad de usos populares que se le asocia. A pesar de no ser utilizada en todo su potencial, esta palma representa un recurso sustancial para las comunidades tradicionales distribuidas en su área natural.¹²

Smith N. (2014) menciona que la nuez de *Attalea phalerata* “shapaja” tiene un sabor especialmente cremoso debido al alto contenido de aceite, el más alto registrado para cualquier palma. Además, el aceite de los granos de *Attalea phalerata* presenta el ácido oleico que puede reducir los niveles de colesterol malo (LDL) en sangre.¹⁷

Dávila E., et al. (2011), realizaron por cromatografía de gases la caracterización de ácidos grasos, donde *A. moorei*, *A. sp* y *A. salazarii* presentaron una mayor cantidad de ácido láurico, siendo estos 44,40%, 47,97% y 51,84%, respectivamente.⁴⁶

Sotero V., et al. (2010) caracterizaron la fracción insaponificable de Tres aceites de palma del género *Attalea*: *Attalea moorei* (AM), *Attalea salazariii* (AS) y una *Attalea sp.* aún no identificada. (ASP), recolectadas en la Amazonía peruana durante 2009-2010. La concentración de caroteno fue de 924,32 para AS y de 795,22 y 2025,99 ug/g para AM y ASP respectivamente, y de α -tocoferol fueron de 7,5; 7,7 y 15,4 mg/kg. La cantidad total de esteroides fue de 379,0; para AM y de 409,0 y 917,0 mg/kg para AS, ASP respectivamente, la concentración de β -sitosterol fue de 54,2% en AM y de 57,8% y 50,6% en AS y ASP respectivamente.⁴⁷

II.3. Glosario de términos ^{18,19}

- ✓ **Aceite:** líquido graso que se obtiene de frutos o semillas y de tejidos de algunos animales.
- ✓ **Ácido graso esencial:** ácido graso necesario en la alimentación del ser humano y que no pueden ser sintetizados por el organismo, y por tanto se debe obtener de los alimentos.
- ✓ **Ácidos grasos saturados:** contienen enlaces simples entre los átomos de carbono que forman su cadena.
- ✓ **Ácidos grasos insaturados:** contiene uno o varios enlaces dobles en sus cadenas de carbono de ácido graso.
- ✓ **Ácido graso monoinsaturado:** presenta solo un doble enlace en la molécula como el Ácido oleico (C18:1).
- ✓ **Ácido graso poliinsaturado:** presenta dos o más dobles enlaces que pueden reaccionar con el oxígeno del aire aumentando la posibilidad de enranciamiento de la grasa como el ácido linoleico (C18:2n-6), ácido linolénico (C18:3n-3), ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA), etc.
- ✓ **Colesterol:** sustancia serosa importante para la buena salud y necesaria para fabricar las paredes de las células, los tejidos, las hormonas esteroideas, la vitamina D y ácidos biliares.
- ✓ **Triglicéridos:** son un tipo de grasa que se encuentra en la sangre, cuya función es almacenar energía y dar energía a los músculos.
- ✓ **Hiperlipidemia:** patología en la cual se presenta un exceso en los lípidos (principalmente el colesterol y los triglicéridos).
- ✓ **Hipolipemiante:** propio de la sustancia que hace disminuir los niveles de lípidos en la sangre.

- ✓ Tritón X-100: nombre patentado de detergentes, de amplia aplicación en el campo de la tecnología químico-farmacéutica.
- ✓ Diabetes: enfermedad crónica metabólica caracterizada por niveles altos de glucosa en sangre.
- ✓ Glucosa: principal azúcar monosacárido que contiene la sangre y principal fuente de energía de las células corporales.
- ✓ Insulina: hormona liberada por el páncreas como respuesta a la presencia de glucosa en la sangre.
- ✓ Toxicidad: grado en que algo es tóxico o dañino.
- ✓ Glucagón: hormona, secretada por el páncreas, que aumenta los niveles de glucosa en la sangre.
- ✓ Resistencia a la insulina: Ocurre cuando las células del músculo, la grasa y el hígado no responden adecuadamente a la insulina y no pueden absorber fácilmente la glucosa de la sangre. Esto hace que el páncreas produzca más insulina para ayudar a que la glucosa ingrese a las células.

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

El aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. “shapaja” posee efecto hipolipemiante e hipoglicemiante en ratones albinos.

III.2. Variables

VARIABLE INDEPENDIENTE: aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. “shapaja”

VARIABLE DEPENDIENTE 1: efecto hipolipemiante.

VARIABLE DEPENDIENTE 2: efecto hipoglicemiante

III.3. Operacionalización de variables

Tabla 8. Operacionalización de variables del efecto hipolipemiante e hipoglicemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* en ratones albinos

VARIABLES	NATURALEZA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES
VARIABLE INDEPENDIENTE: Aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	Cuantitativa	Aceite extraído del fruto de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	Rendimiento Análisis del perfil de Ácidos grasos Toxicidad oral aguda	Dosis de 500uL/kg y 1000uL/kg Dosis de 2000mg/kg
VARIABLE DEPENDIENTE: Efecto hipolipemiante	Cuantitativa	Reducción de triglicéridos, colesterol total y lipoproteína de baja densidad en sangre	Método: Inducción aguda de hiperlipidemia con agente tensioactivo (Tritón X-100)	Promedio de triglicéridos y lipoproteína de alta densidad en sangre en los diferentes grupos experimentales
VARIABLE DEPENDIENTE: Efecto hipoglicemiante	Cuantitativa	Acción de reducir los niveles de glucosa en sangre	Método: Prueba de tolerancia oral a la glucosa	Promedio de glucosa en sangre en los diferentes grupos experimentales

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Área de estudio

Área: Recursos Naturales

IV.2. Diseño de investigación

El estudio realizado fue de tipo cuantitativo, experimental, prospectivo y longitudinal.

IV.3. Población y muestra

Población: Ratones albinos hembras de la especie *Mus musculus* de la cepa Balb/c/CNPB con un peso aproximado de 25-40 gramos adquiridas del Instituto Nacional de Salud (INS).

Muestra: 65 ratones albinos hembras de la especie *Mus musculus* de la cepa Balb/c/CNPB.

IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

IV.4.1. Materiales

IV.4.1.1. Material biológico

65 ratones albinos Balb/c/CNPB provenientes del Instituto Nacional de Salud.

IV.4.1.2. Material botánico

100 gr de la semilla de *Attalea phalerata* "shapaja"

IV.4.1.3. Materiales de laboratorio

- Placas petri grande
- espátula
- formón ½"
- martillo
- papel filtro
- matraz Erlenmeyer
- papel kraft

- frascos de vidrio color ámbar de 20 mL
- algodón
- jeringas de 1 mL y 3 mL
- sondas orogástricas

IV.4.2. Equipos

- Equipo Soxhlet
- Estufa de aire circulante (3S científico, serial PCD-D8000)
- Equipo de medición de glicemia (Accu-Chek Active)
- Equipo para medir triglicéridos, colesterol, LDL, VDL y HDL (*MISSION*)

IV.4.3. Reactivos y Fármacos

- Suero fisiológico
- Tritón
- Éter de petróleo
- Glucosa anhidra al 50%
- Glibenclamida tableta de 5mg (Glidiabet)
- Atorvastatina tableta de 20 mg (Lipitor)
- Agua destilada

IV. 4.4. Metodología

IV.4.4.1. Recolección y clasificación

Los frutos de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. fueron recolectados en la Hacienda Campoverde en Pucallpa. Fueron trasladados mediante el servicio de encomienda y llevados inmediatamente al Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

La clasificación taxonómica de la especie vegetal fue realizada por el taxónomo José Ricardo Campos de la Cruz (C.P.B. N° 3796).

IV. 4.4.2. Preparación de la muestra

Los frutos fueron lavados con agua potable y secados a temperatura ambiente. Para la obtención de la semilla se procedió a romper la

cáscara externa (exocarpio), el mesocarpio y finalmente el endocarpio con ayuda de un formón ½" y un martillo.

IV. 4.4.3. Extracción del aceite por el método de Soxhlet

Este método de Soxhlet (AOAC, 2007)⁴⁸ es una extracción continua con un solvente generalmente apolar. Se extrajo el aceite de 100 gr de semilla con éter de petróleo a reflujo alrededor de 6 horas. Luego de la extracción, se retiró la muestra extraída y se evaporó el disolvente en estufa a temperatura de 40 °C, finalmente fue conservada a temperatura ambiente en un frasco ámbar.

IV. 4.4.4. Análisis de ácidos grasos en cromatografía de gases

Se utilizó el cromatografo de gases para la identificación de ácidos grasos en el Laboratorio de Investigación y Certificaciones de la Universidad Nacional de Ingeniería.

IV. 4.4.5. Preparación del material biológico

Se utilizaron 65 ratones, fueron obtenidos del Instituto Nacional de Salud y alojados en el bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Los procedimientos de este estudio se realizaron de acuerdo con la Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio: Ratón⁴⁹. El cuidado y uso de animales de experimentación cumplió estrictamente con los Principios Rectores Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales.

IV. 4.4.6. Acondicionamiento

Los animales fueron separados en 4 grupos a trabajar por cada metodología y aclimatados a condiciones estándar en un ciclo constante de luz / oscuridad de 12 horas, temperatura ambiente de 23 ± 2° C y humedad ambiental relativa del 60 ± 10% durante 1 semana. Tuvieron una alimentación balanceada (pellets) para roedores, obtenidos de la Universidad Agraria La Molina y agua *ad libitum*.

IV. 4.4.7. Determinación del efecto hipolipemiante

MÉTODO: Inducción aguda de hiperlipidemia con agente tensioactivo (Tritón X-100)⁵⁰

Se establecieron 4 grupos experimentales de 5 animales cada uno: control negativo (suero fisiológico), control positivo (Atorvastatina 20 mg/kg (R-Lipitor)) y dos dosis de 1000uL/kg y 500uL/kg de aceite de “shapaja”.

La hiperlipidemia se indujo en los ratones adultos hembras, de 25 a 40 g de peso mediante una única inyección intraperitoneal de una solución recién preparada de tritón X-100 (100mg/kg) en suero fisiológico después de mantener a los animales en ayuno de 18 horas. Luego de 72 horas, cada grupo recibió diariamente su tratamiento por 7 días.

Se realizó una determinación basal de TRIG, CHOL y HDL antes de la administración de tritón; luego de 72 horas se midieron los valores de los parámetros bioquímicos a evaluar para asegurar que estén elevados y después de los 7 días de administración de los tratamientos (suero fisiológico, Lipitor 20mg, 1000uL/kg y 500uL/kg de aceite de semilla de “shapaja”).

Estas determinaciones de tomas de muestra se realizaron mediante el equipo Mission - Panel de Lípidos 3-1, el cual consiste en la toma de sangre de la cola del ratón con la ayuda de una pipeta de toma del equipo.

Tabla 9. Tratamiento de hiperlipidemia con aceite de semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. y Lipitor 20mg

GRUPO	NÚMERO DE ANIMALES	INDUCCIÓN A HIPERLIPIDEMIA	TRATAMIENTO
CONTROL NEGATIVO	5	tritón X-100 VIP (100mg/kg)	Suero fisiológico (V.O.)
CONTROL POSITIVO	5	tritón X-100 VIP (100mg/kg)	Lipitor 20 mg/kg (V.O.)
GRUPO 1	5	tritón X-100 VIP (100mg/kg)	1000 uL/kg de aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. (V.O.)
GRUPO 2	5	tritón X-100 VIP (100mg/kg)	500 uL/kg de aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. (V.O.)
TOTAL	20		

IV. 4.4.8. Determinación del efecto hipoglicemiante

MÉTODO: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Se determinó el efecto hipoglicemiante en ratones, según Jorge A.⁵¹, con solución de glucosa al 50% como inductor de hiperglicemia aguda, por vía orogástrica a una dosis única de 3 g/kg. Se establecieron 4 grupos experimentales de 6 animales cada uno: control negativo (suero fisiológico), control positivo (Glibenclamida 5 mg/kg (R-Glidiabet)) y dos grupos experimentales a dosis de 1000uL/kg y 500uL/kg de aceite de la semilla “Shapaja”.

Se mantuvieron a los animales en ayuno de 12 horas sin privarlos de agua. Se les administró a los ratones una solución de glucosa al 50%,

previa medición de los niveles de glicemia basal a partir de una gota obtenida de la cola, posteriormente se administraron los tratamientos. A los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 min se midió la glucemia utilizando tiras reactivas en un glucómetro Accu-Chek® Active.

Tabla 10. Tratamiento de hiperglicemia con aceite de semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. y Glidiabet 5 mg

GRUPO	NÚMERO DE ANIMALES	INDUCCIÓN DE HIPERGLICEMIA	TRATAMIENTO
CONTROL NEGATIVO	6	3g/kg de solución glucosada 50% V.O.	Suero fisiológico (V.O)
CONTROL POSITIVO	6	3g/kg de solución glucosada 50% V.O.	Glidiabet 5 mg/kg (V.O)
GRUPO 1	6	3g/kg de solución glucosada 50% V.O.	1000 uL/kg de aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. (V.O.)
GRUPO 2	6	3g/kg de solución glucosada 50% V.O.	500 uL/kg de aceite de la semilla de <i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng. (V.O.)
TOTAL	24		

IV. 4.4.9. Determinación de la toxicidad aguda del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng.⁴⁰

MÉTODO: Toxicidad oral aguda - Método de arriba y abajo

Se realizó de acuerdo con el Principio de la prueba límite a 2000 mg/kg según la directriz N° 425 de la OECD (2022) ⁴⁰, se utilizó 5 ratones albinos hembras. Se mantuvieron a los animales en jaulas individuales y con una aclimatación previa de 7 días. Con ayuno previo por 4 horas, se administró una dosis única de 2000 mg/kg de aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. por vía orogástrica a un ratón.

Secuencialmente, a intervalos de 48 h, se administró la misma dosis a cuatro ratones adicionales. Los animales se observaron individualmente durante los primeros 30 minutos después de la administración (con especial atención durante las primeras 4 horas), hasta completar las 24 horas y diariamente a partir de entonces, durante un total de 14 días. Se registraron los signos de toxicidad en el Protocolo del Test de Irwin y adicionalmente, los pesos individuales de los animales en los días 1,7 y 14.

IV.5. Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media \pm la desviación estándar. El procesamiento de los resultados se llevó a cabo mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía y el test de Turkey ($p < 0,05$). El análisis estadístico de los datos obtenidos se evaluó con el software estadístico SPSS Windows versión 25.

V. RESULTADOS

V.1. Presentación y análisis de los resultados

V.1.1. Extracción del aceite de la semilla de *Attalea phalerata*

Tabla 11. Rendimiento del aceite de la semilla de *Attalea phalerata*.

	Masa 1 Semilla + aceite (g)	Masa 2 Semilla desengrasada (g)
Cartucho 1	35	25,36
Cartucho 2	35	25,89
Cartucho 3	30	23,77
	100 gramos	75,02 gramos

El rendimiento se calculó tomando la diferencia entre la masa inicial y la masa de la semilla desengrasada, obteniendo un rendimiento de 24,98 %.

En 100 gramos de muestra se obtuvieron 25,5 mL de aceite, los cuales se dividieron en dos viales color ámbar.

- 20 mL aceite del fruto *Attalea phalerata* para la parte experimental: esto se dividieron en 8 viales con 2,5 mL aceite.
 - 7 viales para la parte experimental hipolipemiente
 - 1 vial para la parte experimental hipoglicemiente
- 5,5 mL aceite del fruto *Attalea phalerata* para la cromatografía de gases.

V.1.2. Cromatografía de gases

Tabla 12. Datos cromatográficos de la corrida por inyección líquida del aceite de semilla de “shapaja”

Ácido graso Saturado
Ácido láurico (C12:0)
Ácido palmítico (C16:0)
Ácido esteárico (C18:0)
Ácido graso Monoinsaturados
Ácido oleico (C18:1)

Fuente: Informe Técnico. Análisis cualitativo de aceite esencial. LABICER. Universidad Nacional de ingeniería (Anexo 10)

V.1.3. Efecto hipolipemiante del aceite de semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng.

Tabla 13. Valores de TRIG y HDL mediante el 1, 7 y 14 días de tratamiento

GRUPO	N	Toma de muestra basal (mg/dL)		Toma de muestra después de administrar tritón (mg/dL)		Toma de muestra después del tratamiento (mg/dL)	
		HDL	TRIG	HDL	TRIG	HDL	TRIG
Control negativo	5	31,6 ± 4,8	78,0±17,5	15,4±3,1	470,8±228,8	17,0±7,3	488,0±225,2
Control Positivo Atorvastatina 10 mg/kg	5	36,4 ±13,8	51,0±12,6	26,0±11,3	66,6±11,9	24,8±6,1	63,6±38,6
Aceite de <i>Attalea phalerata</i> 1000 uL/kg	5	40,2 ± 18,5	97,6±67,1	40,2±16,9	106,8±6,1	35,8±20,8	76,8±28,4
Aceite de <i>Attalea phalerata</i> 500 uL/kg	5	41,6 ±15,3	104,0±36,3	32,0±10,9	86,2±9,1	21,2±6,7	102±50,2
		p=0,68	p=0,189	p=0,026	p=0,00	p=0,117	p=0,0000

Posee Diferencia significativa con respecto al control negativo.

Fuente: Datos tomados de la investigación.

Se observa que el aceite de *Attalea phalerata* (1000uL/kg) atenúa significativamente el aumento de triglicéridos con respecto al control negativo, relacionados posiblemente a las acciones de los ácidos grasos identificados.

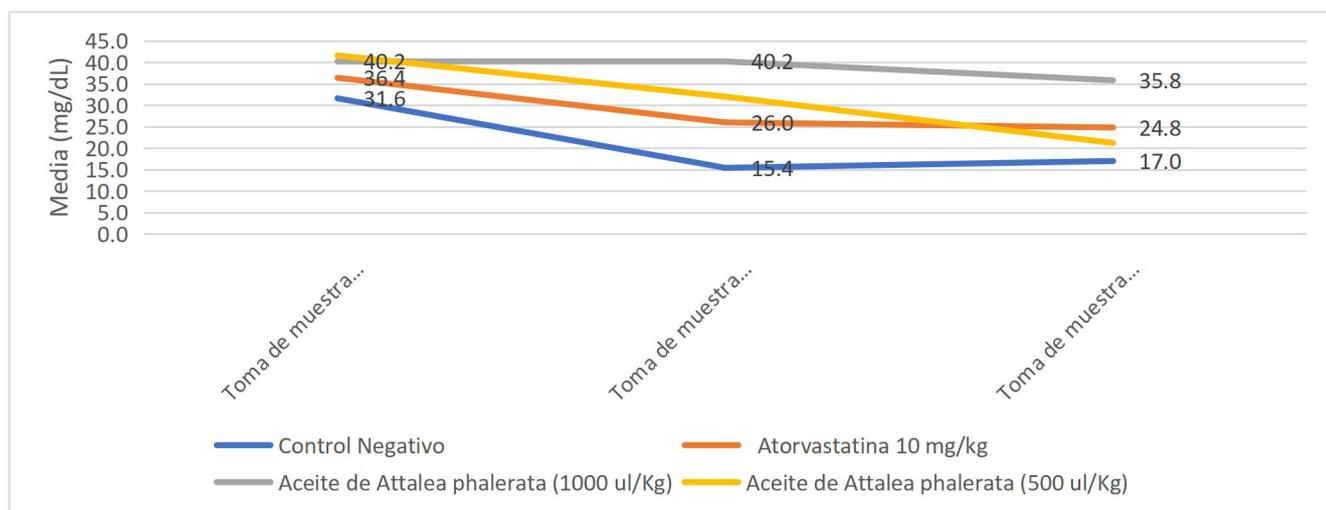


Figura 8. Efectos sobre el HDL en ratones con inducción aguda de hiperlipidemia.

Se observa que los valores de HDL disminuyeron en todos los grupos que se indujo a hiperlipidemias con el tensioactivo Tritón X-100.

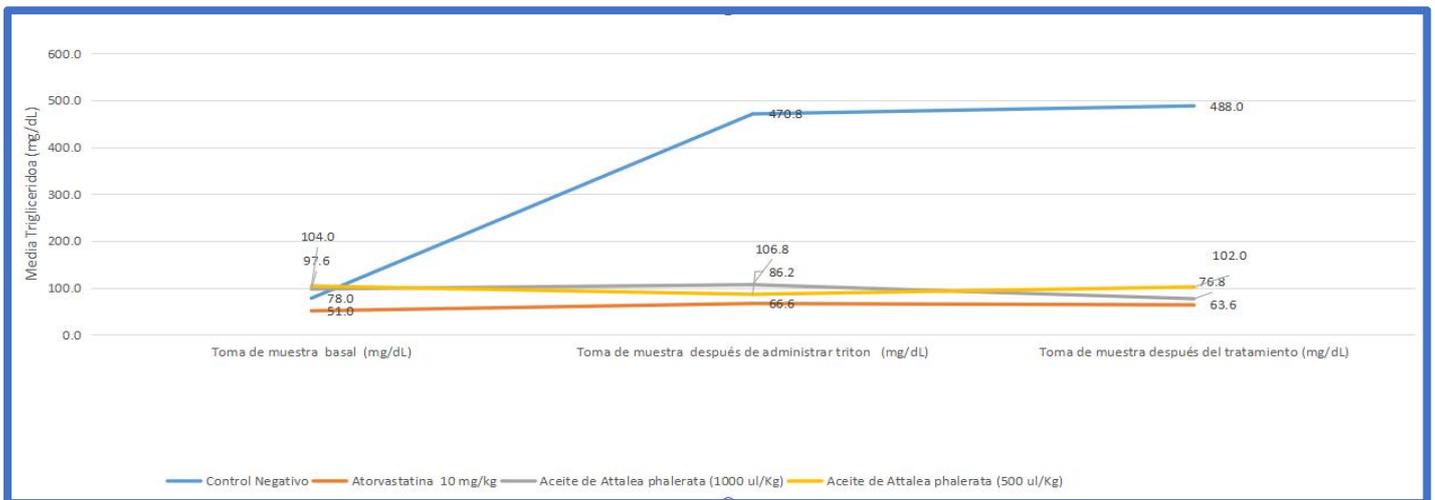


Figura 9. Efectos sobre los triglicéridos en ratones con inducción aguda de hiperlipidemia.

Se observa la inducción a hiperlipidemias en el grupo control negativo con un valor de TRIG de 488.00 mg/dL, y una disminución significativa de TRIG en el grupo del aceite *Attalea phalerata* (1000 uL/kg) con un valor de 76.8 mg/dL con respecto al control negativo.

V.1.4. Efecto hipoglicemiante del aceite de semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng.

Tabla 14. Efecto del aceite de *Attalea phalerata* sobre la glucemia en ratones con inducción temporal de diabetes mellitus

GRUPO EXPERIMENTAL	N	GLUCEMIA (mg/dL) Media ± D.E.						
		Basal	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Control Negativo	6	90,8±23,9	347,5±92,4	346,0±90,0	229,3±61,2	147,0±3,1,2	119,2±1,5,6	104,7±1,4,8
Control Positivo Glibenclamida 10 mg/kg	6	96,8±11,2	228,5±92,4	173,0±98,8	114,7±54,7	70,7±19,3	63,3±12,9	67,0±13,8
Aceite de <i>Attalea phalerata</i> 1000 uL/kg	6	97,7±12,4	366,3±94,0	303,2±51,4	172,3±30,0	139,8±2,2,8	120,0±1,5,2	117,0±1,2,2
Aceite de <i>Attalea phalerata</i> 500 uL/kg	6	104,0±2,1,3	344,8±16,2,5	275,8±158,9	195,7±13,8,5	140,3±4,8,7	115,0±1,5,6	109,3±1,4,4
		p=0,664	p=0,204	p=0,064	p=0,134	p=0,000	p=0,000	p=0,000

Fuente: Datos tomados de la investigación.

Se observa con respecto al grupo de aceite 500uL/kg menores valores a los de los animales de control negativo a los 30 (344,8±162,5mg/dL), 60

($275,8 \pm 158,9$ mg/dL), 90 ($195,7 \pm 138,5$ mg/dL), 120 ($140,3 \pm 48,7$ mg/dL) y 150 minutos ($115,0 \pm 15,6$ mg/dL). También en los animales tratados con 1000uL/kg de aceite de *Attalea phalerata*, se evidenciaron valores menores que la de los animales de control negativo a los 60 ($303,2 \pm 51,4$ mg/dL), 90 ($172,3 \pm 30,0$ mg/dL) y 120 minutos ($139,8 \pm 22,8$ mg/dL).

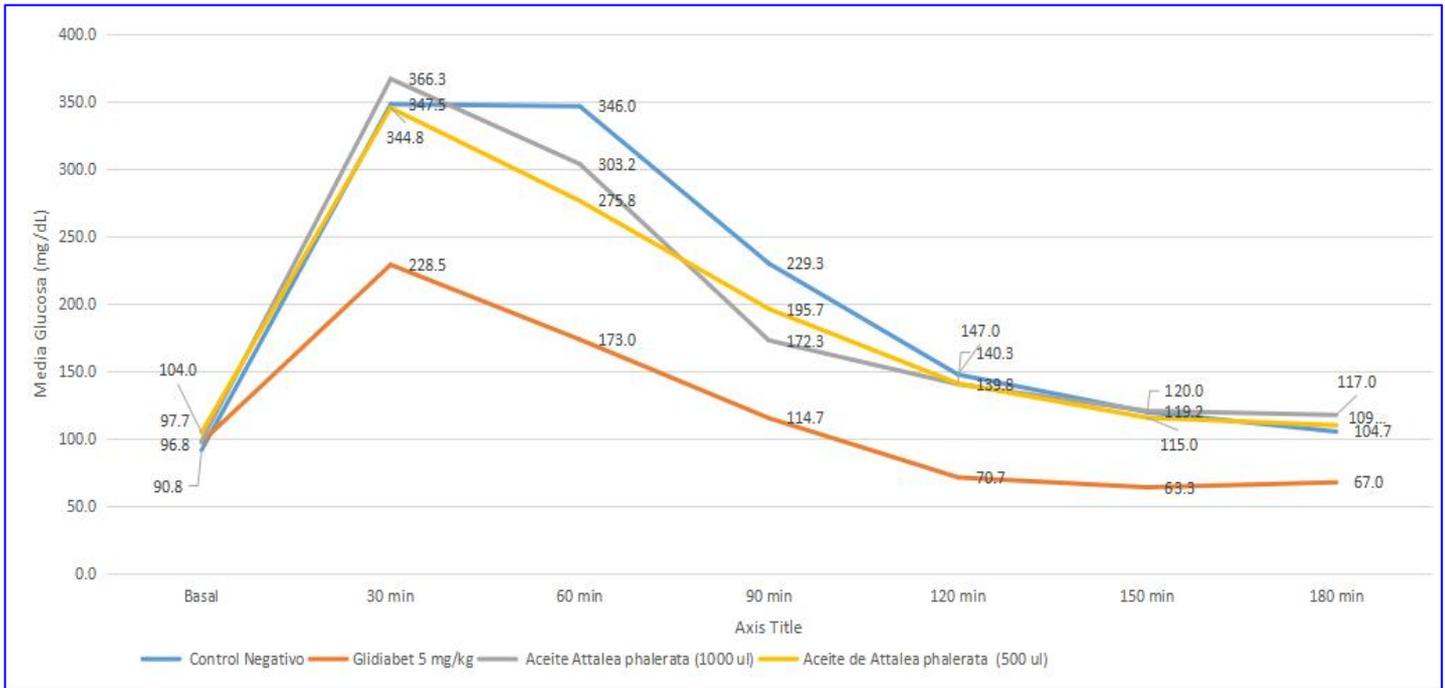


Figura 10. Efecto del aceite de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. sobre la glucemia en ratones con inducción temporal de diabetes mellitus.

Se observa que en el minuto 90 los valores de glucemia del aceite en las concentraciones de 1000uL/kg y 500uL/kg son menores con respecto al grupo control negativo, pero mayores a los del grupo control positivo (glibenclamida).

V.1.5. Toxicidad oral Aguda- Método de arriba y abajo

Tabla 15. Test de Irwin durante la prueba de Toxicidad Oral Aguda

		30min	1h	2h	3h	4h	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	11d	12d	13d	14d
R1	Actividad espontánea	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Pasividad	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Grooming	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Actividad motora	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Muerte	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
R2	Actividad espontánea	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Pasividad	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Grooming	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Actividad motora	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Muerte	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
R3	Actividad espontánea	3	3	VN	VN	VN	VN	VN												
	Pasividad	1	1	VN	VN	VN	VN	VN												
	Grooming	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Actividad motora	2	2	VN	VN	VN	VN	VN												
	Muerte	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
R4	Actividad espontánea	3	3	3	VN	VN	VN	VN	VN											
	Pasividad	1	1	1	VN	VN	VN	VN	VN											
	Grooming	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Actividad motora	3	2	VN	VN	VN	VN	VN												
	Muerte	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
R5	Actividad espontánea	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Pasividad	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Grooming	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Actividad motora	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN
	Muerte	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN	VN

Escala numérica del 0 a 4. VN: Valores normales. R1: Ratón 1, R2: Ratón 2, R3: Ratón 3, R4: Ratón 4, R5: Ratón 5. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 16. Peso de ratones durante la prueba de Toxicidad Oral Aguda

Ratón	PESO (g)		
	Día 1	Día 7	Día 14
1	32	30	28
2	32	28	26
3	30	27	25
4	29	26	23
5	28	26	23

VI. DISCUSIÓN

El aceite de la semilla *Attalea phalerata* se extrajo mediante el método de Soxhlet con el solvente éter de petróleo⁴⁸, el método nos permitió determinar el porcentaje de grasa reportando un valor de 24,98% en 100 gr. de muestra. Baldivia D., et al.¹⁶ obtuvo 29,91% de rendimiento en 300g de muestra utilizando el método de prensado mecánico, como se observa, con el método de Soxhlet se obtiene en extracción; sin embargo, Lescano et al.⁴⁴ en su trabajo obtuvo de la semilla de shapaja, un porcentaje de grasa de 36,01%, siendo este porcentaje mayor al nuestro y esto se debería a que utilizó como solvente de extracción el N-hexano.

Respecto al análisis cualitativo de los ácidos grasos por cromatografía de gases, en la tabla 13 se observa la presencia de ácido láurico, palmítico, esteárico y oleico.^{16,42} Es importante tener en cuenta que el ácido láurico produce aumento tanto del gasto energía como de la oxidación de las grasas corporales así como la reducción del peso corporal, igualmente, el ácido oleico, que es el principal ácido graso insaturado (MUFA),⁵² es absorbido rápidamente por el organismo y al igual que el ácido láurico suministra energía y reduce el peso corporal, y al ácido palmítico se le atribuyen actividades tanto aterogénicas como trombogénicas.¹⁶

Con relación a la determinación del efecto hipolipemiante del aceite extraído de la semilla *Attalea phalerata*, se utilizó el método de inducción a hiperlipidemia aguda mediante la administración Intraperitoneal de tritón X-100, el cual actúa suprimiendo la acción de la lipasa lo que bloquea su captación de lipoproteínas circulantes por el tejido extrahepático.^{29,30,31}

La concentración de triglicéridos en suero o plasma de los animales de experimentación pueden determinarse para evaluar trastornos metabólicos, es por ello, se utilizó el dispositivo de exámenes *Mission*, el cual determina el perfil lipídico (colesterol, triglicéridos y HDL) en sangre que se obtuvo de la cola de ratón. En la tabla 13 se observa que la concentración plasmática de

triglicéridos en el grupo control negativo fue de $78,0 \pm 17,5$ mg/dL en su estado basal y luego de la administración de Tritón X-100 este valor aumentó a $470,8$ mg/dL, manteniéndose este valor después del tratamiento con suero fisiológico, donde se comprueba la inducción a hiperlipidemia aguda con el agente tensioactivo tritón X-100. ⁵⁰

Con respecto al grupo que se administró Atorvastatina, presentó valores de triglicéridos basales de $51,0 \pm 12,6$ mg/dL y después de la inducción a hiperlipidemias con tritón X-100, estos valores suben hasta $66,6 \pm 11,9$ mg/dL; luego del tratamiento de 7 días con 10 mg/kg de atorvastatina los valores de triglicéridos bajan a $63,6 \pm 38,6$ mg/dL y esto se puede explicar debido a que la atorvastatina es un inhibidor selectivo de HMG-CoA reductasa, disminuyen el ensamblaje y la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad y colesterol, lo que reduce los triglicéridos. ⁵³

En nuestro trabajo, los resultados en los ratones tratados con la dosis de 1000 uL/kg de aceite de *Attalea phalerata* indican un efecto hipolipemiante relacionados con la disminución de los valores de triglicéridos plasmáticos de $106,8 \pm 6,1$ mg/dL a $76,8 \pm 28,4$ mg/dL según tabla 13. Estos resultados concuerdan a lo mencionado por DiNicolantonio et al⁵⁴, en relación a la ingesta de alimentos ricos en MUFA y la reducción de triglicéridos; sin embargo, contrasta a los realizados por Baldivia et al¹⁶, quienes no observaron una disminución de triglicéridos en el grupo tratados con aceite de *Attalea phalerata*.

En los animales del grupo control negativo, mostraron una concentración basal de HDL de $31,6 \pm 4,8$; luego de la administración de tritón x-100, el valor fue de $15,4 \pm 3,1$, mostrando una reducción que estaría relacionado a la activación del tejido adiposo pardo.¹⁶ Debemos tener en cuenta que la atorvastatina es una estatina que produce un aumento de las HDL por un mecanismo poco conocido,⁵³ sin embargo, en nuestro trabajo no se presentó un aumento de HDL. En los grupos de 1000 uL/kg ($40,2 \pm 16,9$ a $35,8 \pm 20,8$) y 500 uL/kg

(32,0±10,9 – 21,2±6,7) de aceite de *Attalea phalerata* no subieron como se esperaba sino disminuyeron como también lo reportó Baldivia D., et al.¹⁶

La prueba de tolerancia a la glucosa se utiliza en la clínica y la investigación para identificar a las personas con intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 manifiesta. Es la prueba fisiológica más utilizada para la evaluación de primer paso de la homeostasis de la glucosa en roedores debido a su simplicidad.⁵⁵

En la tabla 14, se observa en el grupo del control negativo, después de la administración saturada de glucosa, un valor promedio de niveles de glucemia de 347,5 ± 92,4mg/dL donde se confirma que la glicemia es superior a los valores normales (90-110 mg/dL).

Al compararlo con los niveles de glucemia de los animales tratados con 500uL/kg de aceite de *Attalea phalerata*, se evidenciaron menores valores a los de los animales de control negativo a los 30 (344,8±162,5mg/dL), 60 (275,8±158,9mg/dL), 90 (195,7±138,5mg/dL), 120 (140,3±48,7mg/dL) y 150 minutos (115,0±15,6mg/dL). También en los animales tratados con 1000uL/kg de aceite de *Attalea phalerata*, se evidenciaron valores menores que la de los animales de control negativo a los 60 (303,2±51,4mg/dL), 90 (172,3±30,0mg/dL) y 120 minutos (139,8±22,8mg/dL). Sin embargo, los niveles de glucemia producidos por la administración del aceite de *Attalea phalerata* al compararlo con el control positivo, presenta valores mayores.

En el grupo del control positivo se utilizó Glidiabet (Glibenclamida), cuyo mecanismo de acción es bloquear los canales de potasio dependientes de ATP que se encuentran en las membranas de las células β-pancreáticas, provocando despolarización, entrada de calcio y liberación de insulina (principal regulador del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, inhibe la lipólisis de la grasa almacenada en el tejido adiposo y la gluconeogénesis en el hígado)⁵⁶ es por ello que después de 2 horas, la glicemia disminuye desde su valor máximo de 228,5 ± 92,4mg/dL a 67,0 ± 13,8mg/dL.

La dieta rica en frutos secos se relaciona con un menor riesgo de presentar diabetes tipo 2 y un mejor control glucémico en los pacientes diabéticos. Los ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico mejora la eficacia de las células beta del páncreas. Y tiene un efecto favorable o neutro sobre el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos. ⁵⁷

La prueba de toxicidad aguda presentada en la tabla 15, evidenció que la dosis de 2000 mg/kg⁴⁰ de aceite de *Attalea phalerata* no mostró cambios en el comportamiento de los animales evaluados mediante el Test de Irwin (Anexo 8), ni provocó la muerte de los ratones. Esto también se observó en el estudio de Freitas ⁴⁵, donde además mencionan que no hay cambios a nivel hematológicos e histológicos; la única diferencia que se observa es que los animales de nuestro estudio si bajaron de peso en un rango de 2 - 6 gramos después de 14 días (tabla 16), posiblemente por la ingesta de ácidos grasos que ayudaron al transporte de lípidos e inhibición de la síntesis de Novo.

Por lo anteriormente expuesto, en este estudio se asume que la toxicidad oral aguda del aceite de *Attalea phalerata* está por encima de 2000mg/kg.

VII. CONCLUSIONES

1. Se obtuvo 25,5 mL de aceite de la semilla *Attalea phalerata* con un rendimiento de 24,98%.
2. Los ácidos grasos obtenidos mediante un análisis cualitativo de Cromatografía de Gases fueron el ácido láurico, palmítico, esteárico y oleico.
3. El aceite de *Attalea phalerata* presenta efecto hipolipemiente en ratones a la dosis de 1000uL/kg.
4. El aceite de *Attalea phalerata* a las diferentes dosis estudiadas (500uL/kg y 1000uL/kg) presentó efecto hipoglicemiante a los 60, 90 y 120 minutos con respecto al control negativo.
5. La toxicidad oral aguda del aceite de *Attalea phalerata* está por encima de 2000 mg/ Kg clasificándose en la categoría 5 ($\leq 2000-5000\text{mg/kg}$) del Sistema Global Armonizado (GHS).

VIII. RECOMENDACIONES

- Realizar otros modelos experimentales donde la diabetes mellitus sea inducida con estreptozotocina -nicotinamida o una dieta alta en grasas.
- Realizar un estudio en especies superiores como cerdos, perros, gatos y primates no humanos referente al efecto hipolipemiente e hipoglicemiante del aceite de *Attalea phalerata*.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sosa I, Chel L, Acevedo J, Negrete E, Betancur D. Evaluación del efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de las semillas de chía (*Salvia hispanica* L.) en ratas macho Wistar inducidas con aloxano. *Nutr. Hosp.* 2021; 38 (6): 1257-1262.
2. Villena J. Diabetes Mellitus in Peru. *Annals of Global Health.* 2015; 81 (6): 765-75. DOI: 10.1016/j.aogh.2015.12.018
3. Ruiz J, Letamendi J, Calderón R. Prevalencia de dislipidemias en pacientes obesos. *MEDISAN.* 2020; 24 (2): 211 - 222.
4. Moya J, Pio L. Trastornos lipídicos en pacientes hispanoamericanos en el primer nivel de atención sanitaria de Lima, Perú. *Rev Cubana Salud Pública.* 2020; 46 (1): e1161.
5. Paredes J, Bernabé A. Asociación entre la participación en programas de asistencia alimentaria y patrones del perfil lipídico en Perú. *Rev. chil. nutr.* 2018; 45 (2): 135-143. DOI: 10.4067/s0717-75182018000300135
6. Atamari N, Ccorahua MS, Taype A, Mejia CR. Mortalidad atribuida a diabetes mellitus registrada en el Ministerio de Salud de Perú, 2005-2014. *Rev Panam Salud Publica.* 2018; 42: e50.
7. Barboza E. Prevalencia de factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles en Perú. *Revista Cuidarte.* 2020; 11(2): e1066.
8. Rodrigues M, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016; 24: e2800. DOI: 10.1590/1518-8345.1316.2800
9. Huamán J, Reyes D, Vargas A, Vargas I, Vidal A, Tamayo C, et al. Hypolipidemic effect of aqueous extract of *Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris (Japallanshacoc) in Sprague Dawley rats. *Rev. investig. Altoandin.* 2019; 21 (3): 165-172.
10. Castro D, Rodríguez Á, Chota W, Del Castillo D, Sotero V, Mejia K, et al. Variabilidad genética de la shapaja *Attalea moorei* en seis poblaciones naturales de la amazonía peruana. *Folia Amazónica.* 2010; 19 (1-2): 41-48.

11. Negrelle R. *Attalea phalerata* Mart. ex spreng.: aspectos botânicos, ecológicos, etnobotânicos e agronômicos. *Ciência Florestal*. 2015; 25 (4), 1061-1066. DOI: 10.5902/1980509820669
12. OSINFOR. Fichas de identificación de especies forestales maderables y no maderables de la amazonia peruana. Serie Técnica N°4. Lima; 2014
13. Paniagua N, Bussmann R, Vega C, Téllez C, Macía M, Comunidades de Aviación y Lamas Wayku. Nuestro conocimiento y uso de las palmeras: una herencia para nuestros hijos. Comunidades Llaquash; San Martín, Perú. *Ethnobot. Res. Appl.* 2014; 13:1-105. p. 41.
14. Pintaud J. Una visión general de la taxonomía de *Attalea* (Arecaceae). *Rev. peru. biol.* 2014; 15(3). p. 53.
15. Cabezas C, Hernández B, Vargas M. Aceite y grasa: efectos en la salud y regulación mundial. *Rev. Fac. Med.* 2016; 64 (4): 761-8
16. Baldivia D, Sanjinez-Argandonã E, Antunes K, Moraes I, dos Santos E, de Picoli Souza K. The Chemical Composition and Metabolic Effects of *Attalea phalerata* Nut Oil in Hyperlipidemic Rats Induced by a High-Fructose Diet. *Molecules*. 2018; 23 (4): 960. DOI: 10.3390/molecules23040960
17. Smith N. *Palms and People in the Amazon*. Suiza: Springer International; 2014. p.107–119.
18. Lehninger A. *Principios de bioquímica*. 2a.ed. Barcelona: Omega, 1995. p. 1084 - 1093
19. Powers A, D'Alessio D. Capítulo 47. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus y la hipoglucemia. En: Brunton L. Hillal-Dandan R, Knollman B. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 13a Edición. México: McGraw-Hill; 2019.
20. Real J, Ascaso J. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clin Investig Arterioscler.* 2021; 33 (Supl. 1): 3-9.
21. Brites F, Gómez L, Meroño T. Metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas. [Internet] Buenos Aires: FEPREVA [Citado 15 enero de 2022]. Disponible en: http://www.fepreva.org/curso/4to_curso/bibliografia/volumen3/vol3_6.pdf
22. Martinez M. Veses S. Garzon S. Hernandez A. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. *Medicine*. 2012; 11 (19): 1125-9

- 23.OMS (Organización Mundial de Salud). Classification of Hyperlipidemias and Hyperliproteinemias. *Circulation*. 1972; 45 (2): 501-8.
- 24.Miguel P. Dislipidemias. *ACIMED*. 2009; 20(6): 265-273.
- 25.Lopez M, Morales P, Duran L, Velasco M. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención. *Rev Mex Cardiol*. 2013; 24 (Supl. 1): 23-37
- 26.Sigma Aldrich. [Internet] USA: Merck. [Citado 02 octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/specification-sheets/313/327/X100-BULK.pdf>
- 27.Gundamaraju R, Hwi K, Singla R, Vemuri R, Mulapalli S. Antihyperlipidemic potential of *Albizia amara* (Roxb) Boiv. bark against Triton X-100 induced hyperlipidemic condition in rats. *Pharmacognosy Res*. 2014; 6 (4): 267-73. DOI: 10.4103/0974-8490.138237
- 28.Parwin A, Najmi AK, Ismail MV, Kaundal M, Akhtar M. Protective effects of alendronate in Triton X-100 induced hyperlipidemia in rats. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30 (6): 557-64.
- 29.Patil UK, Saraf S, Dixit VK. Hypolipidemic activity of seeds of *Cassia tora* Linn. *J Ethnopharmacol*. 2004; 90 (2-3): 249-52. DOI: 10.1016/j.jep.2003.10.007
- 30.Kumar V, Khan M, Khanna A, Singh R, Singh S, Chander R, et al. Lipid Lowering Activity of *Anthocephalus indicus* Root in Hyperlipidemic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010; 7 (3): 317-22. DOI: 10.1093/ecam/nen001
- 31.Koley D, Bard A. Triton X-100 concentration effects on membrane permeability of a single HeLa cell by scanning electrochemical microscopy (SECM). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (39): 16783-7. DOI: 10.1073/pnas.1011614107
- 32.Verhulst M, Loos B, Gerdes V, Teeuw W. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 56. DOI: 10.3389/fendo.2019.00056
- 33.Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller U, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes

- Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127 (Suppl. 01): S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078
34. Ritter J. The control of blood glucosa and drug treatment of diabetes mellitus. En: Ritter J, Flower R, Henderson G, Kong Y, MacEwan D, Rang H. Rang and Dale's pharmacology. 9th ed. Edinburgh: Elsevier; 2020. p 381-386.
 35. ADA (American Diabetes Association). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 (Suppl. 1): S15 – S33. DOI: 10.2337/dc21-S002
 36. Nolte M, Masharani U. Capítulo 41. Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos. En: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 14a edición. México: McGraw Hill; 2019.
 37. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018; 7 (1): R38-R46. DOI: 10.1530/EC-17-0347
 38. Armas R. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. En: Armas R. *Medicina Interna basada en la Evidencia 2019/20*. Compendio. 3ra ed. Cracovia: Medycyna Praktyczna; 2019.
 39. Ganado E., Garay I., Vega L. Curso básico sobre diabetes. Tema 4. Antidiabéticos orales. *Farmacia Profesional*. 2016; 30 (4): 23-30.
 40. OECD. Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4*. París: OECD Publishing; 2022.
 41. Freitas F, Lescano C, Pires I. Fruits of the Brazilian Cerrado: Composition and Functional Benefits. Suiza: Springer Nature; 2021. p. 124-36
 42. Coimbra M, Luzia D, Jorge N. Physicochemical characterization of the pulp oil of bacuri *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. (Arecaceae). *Cienc. Tecnol. Agropecuaria*. 2020; 21(3), e1791.
 43. Melo E, Michels F, Arakaki D, Lima N, Gonçalves D, Cavalheiro L, et al. First Study on the Oxidative Stability and Elemental Analysis of Babassu (*Attalea speciosa*) Edible Oil Produced in Brazil Using a Domestic Extraction Machine. *Molecules*. 2019; 24 (23): 4235. DOI: 10.3390/molecules24234235

44. Lescano C, de Oliveira I, Freitas F, Baldivia D, Justi P, Cardoso C, et al. Nutritional and chemical characterizations of fruits obtained from *Syagrus romanzoffiana*, *Attalea dubia*, *Attalea phalerata* and *Mauritia flexuosa*. *Food Measure*. 2018; 12, 1284–1294. DOI: 10.1007/s11694-018-9742-3
45. Freitas F, Traesel G, Menegati S, Santos A, Souza R, de Oliveira V, et al. Acute and subacute oral toxicity assessment of the oil extracted from *Attalea phalerata* Mart ex Spreng. pulp fruit in rats. *Food Res Int*. 2017; 91: 11-17. DOI: 10.1016/j.foodres.2016.11.019
46. Dávila E, Merino C, Mejía K, García D, Sauvain M, Sotero V. Caracterización química de tres palmeras del género *Attalea*. *Rev Soc Quím Perú*. 2011; 77 (3): 218-224.
47. Sotero V, Merino C, Dávila E, Mejía K, Vela J, García D. Caracterización de la fracción insaponificable y estabilidad del aceite de tres palmeras del género *Attalea*. *Folia Amazónica*. 2010; 19 (1-2): 33 – 40
48. AOAC (Association of Official Agricultural Chemists). *Official Methods of Analysis*. 17th Ed. Washington, 2000.
49. INS (Instituto Nacional de Salud). *Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio: Ratón*. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2008.
50. Sudha SS, Karthic R, Rengaramanujam J. Anti hyperlipidemic activity of *Spirulina platensis* in Triton x-100 induced hyperlipidemic rats. *Hygeia. J. D. Med*. 2011; 3 (2), 32-37.
51. Arroyo J., Cisneros C. *Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica*. Lima: ASDIMOR S.A.C.; 2012.
52. Granados M, Mauricio D. Oleic Acid in the Diet and What It Does: Implications for Diabetes and Its Complications. En: Ross R, Preedy V, editores. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2ª edición. 2019
53. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extra lipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(A):22-27
54. DiNicolantonio J, O’Keefe J. Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart*. 2018; 5: e000871. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000871.

55. Fonseca P, Tsakmaki A, Bewick G. The glucosa tolerance test in mice. En: King A, editor. *Animal Models of Diabetes: Methods and Protocols*. Nueva York: Humana Press; 2020. DOI: 10.1007/978-1-0716-0385-7
56. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2015; 14, 121. DOI: 10.1186/s12944-015-0123-1
57. González J. Frutos secos. Análisis de sus beneficios para la salud. *Ámbito farmacéutico Nutrición*. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2008; 27(5): 100-7

X. ANEXOS

Anexo 1. Certificado de clasificación taxonómica

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Tel: 0168852 RPM 963689079
Email: jocamde@gmail.com



CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACION BOTÁNICA

JOSÉ RICARDO CAMPOS DE LA CRUZ, BIÓLOGO COLEGIADO- N° 3796 – INSCRITO CON EL N° 36 EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACIÓN TAXONÓMICA DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA - RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0311-2013- MINAGRI-DGFFS-DGEFFS.

CERTIFICA:

Que, ALVARADO BARZOLA, FERNANDA DIUVINA Y QUISPE LLANOS, ELVIA KARINA, estudiantes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con fines de investigación, para desarrollar la tesis: Efecto hipolipemiante e hipoglucemiante del aceite de la semilla de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. "shapaja" en ratones albinos, han solicitado la identificación y certificación botánica de una palmera conocida con el nombre vulgar de "shapaja", la muestra fértil se identificó como *Attalea phalerata* Mart. Ex Spreng. Según la base de Tropicos que sigue la clasificación de los grupos de filogenia de las angiospermas (APG), sistema moderno de clasificación de las angiospermas publicado en 1998 por el Grupo para la Filogenia de las Angiospermas, revisado por APG II (2003), APG III (2009) y APG IV (2016), comparado con el Sistema Integrado de Clasificación de las Angiospermas de Arthur Cronquist. (1981), (1988) ocupa las siguientes categorías taxonómicas.

Categorías	Sistema APG-2016	Sistema de Cronquist (1981),(1988)
Dominio	Eukariota	Eukariota
Reino	Plantae	Plantae
División	Angiospermae	Magnoliophyta
Clase	Equisetopsida	Liliopsida
Subclase	Magnoliidae	Arecidae
Orden	Arecales	Arecales
Familia	Arecaceae	Arecaceae
Género	<i>Attalea</i>	<i>Attalea</i>
Especie	<i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.	<i>Attalea phalerata</i> Mart. ex Spreng.

Nombre vulgar: "shapaja"

Se expide la presente certificación para los fines de investigación científica.

Lima, 20 de febrero del 2021



JR. SANCHEZ SILVA N° 156- piso 3. Urb. Santa Luzmila. Lima 07
Email: joricampos@yahoo.es; jocamde@gmail.com

Anexo 2. Fruto de *Attalea phalerata*, obtención de la semilla y extracción del aceite.



Anexo 3. Efecto hipolipemiante del aceite de *Attalea phalerata*



Anexo 4. Tabla del efecto hipolipemiante del aceite de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng.

“shapaja” en ratones albinos

Grupo	Ratón	Peso (g)	Volumen de Tritón (mL)	TM 0 (mg/dL) 14/11/20					TM 1 (mg/dL)					TM 2 (mg/dL)				
				CHOL	HDL	TRIG	CHO L/HD L	LDL	CHOL	HDL	TRIG	CHO L/HD L	LDL	CHOL	HDL	TRIG	CHOL/H DL	LDL
Grupo 1 CONTROL NEGATIVO	1	26	2,6	<100	26	94	-	-	<100	<15	535	-	-	<100	<15	575	-	-
	2	32	3,2	<100	37	79	-	-	<100	<15	417	-	-	<100	<15	450	-	-
	3	38	3,8	<100	27	79	-	-	<100	<15	100	-	-	<100	<15	113	-	-
	4	34	3,4	<100	34	49	-	-	<100	21	>650	-	-	<100	30	>650	-	-
	5	27	2,7	<100	34	89	-	-	<100	<15	>650	-	-	<100	<15	>650	-	-
Grupo 2 CONTROL POSITIVO (Atorvastatina 10mg/kg)	1	36	3,6	<100	17	50	-	-	<100	<15	47	-	-	<100	26	99	-	-
	2	34	3,4	<100	50	<45	-	-	134	44	74	3.0	76	<100	34	88	-	-
	3	29	2,9	<100	30	<45	-	-	<100	20	76	-	-	<100	24	60	-	-
	4	33	3,3	<100	49	<45	-	-	<100	24	64	-	-	<100	17	71	-	-
	5	37	3,7	<100	36	73	-	-	<100	28	72	-	-	<100	23	<45	-	-
Grupo 3 Aceite de <i>Attalea</i> sp. (1000uL)	1	41	4,1	<100	37	162	-	-	<100	37	113	-	-	<100	19	64	-	-
	2	38	3,8	<100	24	100	-	-	<100	19	102	-	-	<100	16	93	-	-
	3	36	3,6	116	72	157	1.6	13	<100	34	114	-	-	<100	44	69	-	-
	4	29	2,9	<100	35	69	-	-	<100	46	103	4.3	131	<100	33	116	-	-
	5	28	2,8	<100	33	<45	-	-	<100	65	102	-	-	<100	67	42	-	-
Grupo 4 Aceite de <i>Attalea</i> sp. (500uL)	1	38	3,8	<100	33	46	-	-	<100	44	96	-	-	<100	23	66	-	-
	2	27	2,7	<100	29	136	-	-	<100	41	96	-	-	<100	32	189	-	-
	3	28	2,8	<100	33	92	-	-	<100	19	82	-	-	<100	15	87	-	-
	4	28	2,8	<100	66	121	-	-	<100	33	80	-	-	<100	17	71	-	-
	5	34	3,4	<100	47	125	-	-	<100	23	77	-	-	<100	19	97	-	-

Anexo 5. Efecto hipoglicemiante del aceite de *Attalea phalerata*



Anexo 6. Tabla del efecto hipoglicemiante del aceite de *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. “shapaja” en ratones albinos

Grupo	Ratón	Peso (g)	Volumen de Glucosa (mL)	Valores de Glucosa (mg/dL)						
				Basal	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
Grupo 1 CONTROL NEGATIVO	1	35	0,42	68	376	434	334	208	141	124
	2	33	0,40	108	475	438	212	139	131	111
	3	29	0,35	61	221	251	193	131	97	83
	4	22	0,26	120	292	252	158	121	110	98
	5	34	0,41	82	416	407	219	148	115	97
	6	26	0,31	106	305	294	260	135	121	115
Grupo 2 CONTROL POSITIVO (Glidiabet 5mg/kg)	1	32	0,38	76	160	188	86	38	45	48
	2	25	0,30	100	337	268	173	84	76	84
	3	34	0,41	100	86	76	75	66	58	61
	4	27	0,32	94	348	309	196	95	79	82
	5	33	0,40	103	139	82	76	68	56	61
	6	38	0,46	108	301	115	82	73	66	66
Grupo 3 Aceite de <i>Attalea</i> sp. (1000uL)	1	27	0,32	76	363	365	169	133	109	105
	2	28	0,34	108	272	267	174	147	133	126
	3	34	0,41	102	528	242	134	119	103	102
	4	34	0,41	104	383	366	208	156	122	119
	5	23	0,28	106	379	291	145	112	111	116
	6	34	0,41	90	273	288	204	172	142	134
Grupo 4 Aceite de <i>Attalea</i> sp. (500uL)	1	34	0,41	117	210	161	133	137	136	125
	2	29	0,35	85	393	243	150	121	103	99
	3	27	0,32	121	128	135	128	113	108	101
	4	30	0,36	127	590	561	477	238	131	125
	5	27	0,32	100	337	351	160	121	115	115
	6	38	0,46	74	411	204	126	112	97	91

Anexo 7. Toxicidad oral aguda



Anexo 8. Test de Irwin a los 30 min.

Test de Irwin (30 min)		V. N	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Ratón 4	Ratón 5
Estado de vigila	1. Actividad espontánea	4	4	4	3	3	4
	2. Foco visual	4	4	4	4	4	4
	3. Esterotipia	0	0	0	0	0	0
	4. Pasividad	0	0	0	1	1	0
Conducta	1. Grooming	4	4	4	4	4	4
	2. Vocalización	0	0	0	0	0	0
	3. Inquietud	0	0	0	0	0	0
	4. Irritabilidad	0	0	0	0	0	0
	5. Temor	0	0	0	0	0	0
Excitación del S.N.C	1. Actividad motora	4	4	4	2	3	4
	2. Reacción de alarma	0	0	0	0	0	0
	3. Cola de Straub	0	0	0	0	0	0
	4. Temblores	0	0	0	0	0	0
	5. Espasmos	0	0	0	0	0	0
	6. Convulsiones clónicas	0	0	0	0	0	0
	7. Convulsiones tónicas	0	0	0	0	0	0
	8. Fasciculaciones	0	0	0	0	0	0
	9. Frecuencia respiratoria	4	4	4	4	4	4
	10. Amplitud respiratoria	4	4	4	4	4	4

Depresión del S.N.C	1. Actividad motora	4	4	4	4	4	4
	2. Ataxia	0	0	0	0	0	0
	3. Analgesia	0	0	0	0	0	0
	4. Catatonía	0	0	0	0	0	0
	5. Frecuencia cardiaca	4	4	4	4	4	4
	6. Amplitud respiratoria	4	4	4	4	4	4
Signos autonómicos	1. Ansiedad	0	0	0	0	0	0
	2. Micción	4	4	4	4	4	4
	3. Sialorrea	0	0	0	0	0	0
	4. Frecuencia cardiaca	4	4	4	4	4	4
	5. Frecuencia respiratoria	4	4	4	4	4	4
Efectos oculares	1. Enoftalmos	0	0	0	0	0	0
	2. Exoftalmos	0	0	0	0	0	0
	3. Diámetro pupilar	0	0	0	0	0	0
	4. Reflejo pupilar	4	4	4	4	4	4
	5. Reflejo oculoparpebral	4	4	4	4	4	4
	6. Apertura palpebral	4	4	4	4	4	4
	7. Lacrimación	0	0	0	0	0	0
	8. Ptosis palpebral	0	0	0	0	0	0
	9. Cromodacriorrea	0	0	0	0	0	0
Tono muscular	1. Tono de miembros	4	4	4	4	4	4
	2. Fuerza de aprehensión	4	4	4	4	4	4
	3. Distensión corporal	0	0	0	0	0	0
	4. Tono corporal	4	4	4	4	4	4
	5. Tono abdominal	4	4	4	4	4	4
Reflejos	1. Reflejo de flexión	4	4	4	4	4	4
	2. Enderezamiento	4	4	4	4	4	4
	3. Respuesta al tacto	4	4	4	4	4	4
	4. Respuesta al dolor	4	4	4	4	4	4
Observaciones dérmicas	1. Palidez	0	0	0	0	0	0
	2. Hipertermia	0	0	0	0	0	0
	3. Cianosis	0	0	0	0	0	0
Muerte	1. Súbita	0	0	0	0	0	0
	2. Lenta	0	0	0	0	0	0

Anexo 9. Datos cromatográficos de la corrida por inyección líquida.

PICO	R. Tiempo	ÁREA	ÁREA %	ALTURA	ALTURA %	NOMBRE
1	3.858	41132	0.85	18651	1.79	TOLUENO
2	8.307	466103	9.69	113713	10.93	2-heptanona
3	36.020	282534	5.87	40281	3.87	2- Nonanona
4	51.230	742923	15.44	189000	18.16	2-Undecanona
5	63.544	460199	9.56	91423	8.79	Ácido dodecanoico
6	78.746	287551	5.98	65879	6.33	Ácido octadecanoico, éster 2-hidroxi-1,3-propanodílico
7	85.973	448846	9.33	88958	8.55	Ácido octadecanoico, éster 2-hidroxi-1,3-propanodílico
8	92.194	263548	5.48	53163	5.11	Ácido hexadecanoico, 1-(hidroximetil) -1,2-etanodilo
9	96.910	34004	0.71	10112	0.97	Hierro, tricarbonil- (1,5-dimetil-2,6-dimetilenciclooctano)
10	97.058	445248	9.25	107937	10.37	Ácido 9-octadecenoico, éster 1,2,3-propanotrilico, (E, E, E)
11	97.731	71592	1.49	7.46	2.33	Ácido octadecanoico, éster 2-hidroxi-1,3-propanodílico
12	104.185	359086	7.46	73244	7.04	Decanoato de 1-hidroxi-3-(octanoiloxi) propan-2-ilo
13	104.720	908538	18.88	163919	15.75	Decanoato de 1-hidroxi-3-(octanoiloxi) propan-2-ilo
		4811304	100.00	1040563	100.0	

Anexo 10. Cromatograma de la corrida con inyección líquida del aceite del fruto de *Attalea phalerata*

