

MISCELÁNEA
CIENTÍFICA
EN MÉXICO



CENTRO DE INVESTIGACIONES
EN ÓPTICA, A.C.

EDITORAS

CRISTINA E. SOLANO SOSA
MARÍA EUGENIA SÁNCHEZ MORALES
GLORIA VERÓNICA VÁZQUEZ GARCÍA
AMALIA MARTÍNEZ GARCÍA
EVA LILIANA RAMOS GUERRERO

ISBN OBRA COMPLETA
MISCELÁNEA CIENTÍFICA EN MÉXICO



ISBN TOMO I
BIOLOGÍA Y QUÍMICA



ISBN TOMO II
BIOTECNOLOGÍA Y CIENCIAS AGROPECUARIAS



ISBN TOMO III
CIENCIAS SOCIALES



ISBN TOMO IV
FÍSICO MATEMÁTICAS Y CIENCIAS DE LA TIERRA



ISBN TOMO V
HUMANIDADES, CIENCIAS DE LA CONDUCTA
Y DIVULGACIÓN CIENTÍFICA



ISBN TOMO VI
INGENIERÍA



ISBN TOMO VII
MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



ISBN Obra Completa
Miscelánea Científica en México



ISBN Tomo 1
Biología y Química



ISBN Tomo II
Biotecnología y Ciencias Agropecuarias



ISBN Tomo III
Ciencias Sociales



ISBN Tomo IV
Físico Matemáticas y Ciencias de la Tierra



ISBN Tomo V
Humanidades, Ciencias de la Conducta y Divulgación Científica



ISBN Tomo VI
Ingeniería



Tomo VII
Medicina y Ciencias de la Salud



MISCELÁNEA
CIENTÍFICA
EN MÉXICO



TOMO VII

MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



**CENTRO DE INVESTIGACIONES
EN ÓPTICA, A.C.**

EDITORAS

CRISTINA E. SOLANO SOSA
MARÍA EUGENIA SÁNCHEZ MORALES
GLORIA VERÓNICA VÁZQUEZ GARCÍA
AMALIA MARTÍNEZ GARCÍA
EVA LILIANA RAMOS GUERRERO

ISBN OBRA COMPLETA
MISCELÁNEA CIENTÍFICA EN MÉXICO



ISBN TOMO VII
MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



EFFECTO HIPOLIPEMIANTE DE CÚRCUMINA EN MODELO MURINO CON OBESIDAD INDUCIDA

Rosalinda Gutiérrez Hernández¹, Daniela Ortega Celis², Blanca Patricia Lazalde Ramos², Claudia Araceli Reyes Estrada³ y Ana Lourdes Zamora Perez⁴

¹Unidad Académica de Enfermería de la UAZ, ²Unidad Académica de Ciencias Químicas de la UAZ, ³Unidad Académica de Medicina Humana y Cs de la UAZ, ⁴Instituto de Investigación en Odontología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, U de G, Guadalajara, Jalisco, rosalinda@uaz.edu.mx

RESUMEN

La Cúrcumina es el principal compuesto poli fenólico de la planta Cúrcuma Longa, la cual ha mostrado múltiples efectos medicinales. Se determinó el efecto hipolipemiente de cúrcumina mediante la determinación del perfil lipídico en un modelo de obesidad inducida. Se evaluaron 40 ratas hembra de la cepa Wistar distribuidas en los siguientes grupos: grupo control, recibió dieta normal (DN) nutricubo (12% grasa); grupo control positivo, recibió dieta alta en grasa (DAG=60% grasa); grupo 1 y 2, recibió DN más curcumina (50 y 100 mg/kg); grupo 3 y 4, recibió DAG más curcumina (50 y 100mg/kg); grupo 5 y 6 recibió atrovastatina (3g/kg) más DN o DAG. El perfil lipídico sérico se determinó antes de iniciar y a las 12 semanas de tratamiento mediante el equipo automatizado COBAS INTEGRA® 400 Plus. Los grupos que recibieron la DN más cúrcumina a las dosis evaluadas presentaron un decremento significativo de los parámetros de colesterol total, VLDL y triglicéridos. En el grupo que recibió DN más cúrcumina (100mg/kg) decrecieron los niveles de HDL y el grupo de DN más cúrcumina (50mg/kg) los de LDL. Los grupos que recibieron DAG incrementaron los niveles de glucosa respecto al valor basal de forma no significativa, solo el grupo DAG más cúrcumina 100mg/kg incrementó la glucosa basal a >110mg/dl. Cúrcumina reduce los niveles de lípidos séricos a las dosis evaluadas en la DN, y la dosis de 50mg/kg cúrcumina no genera resistencia a la insulina.

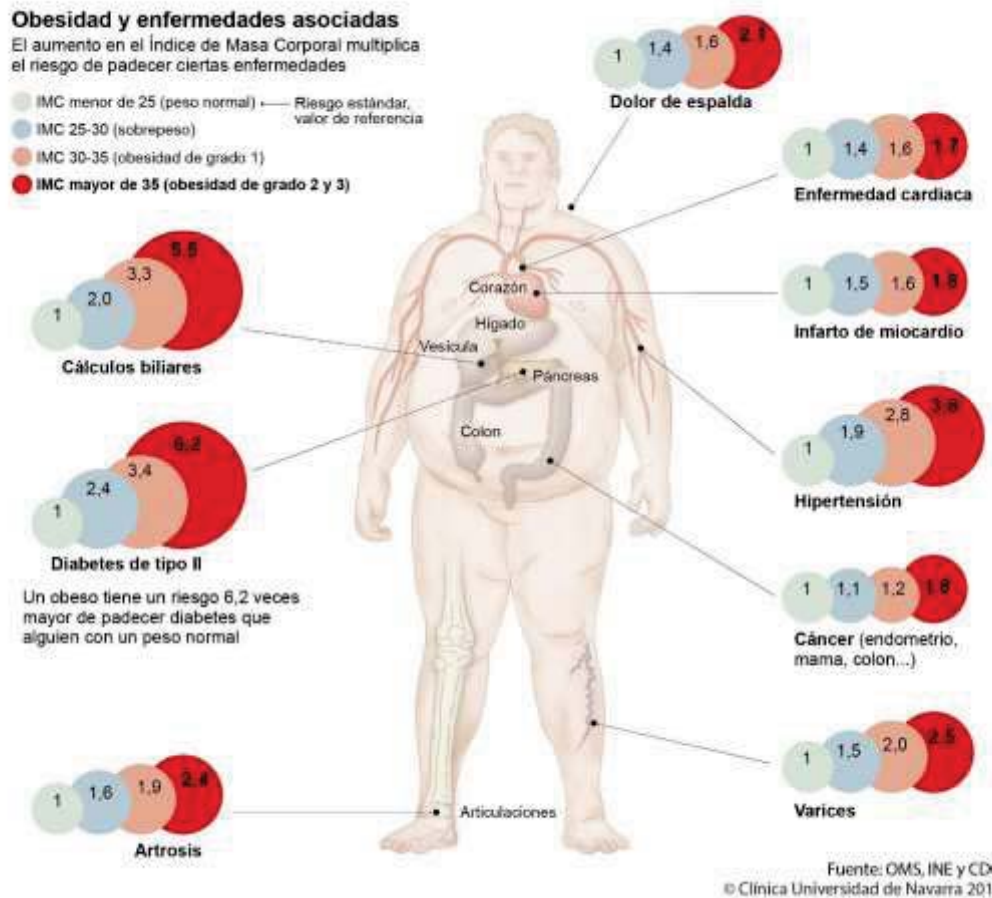
INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, la cual se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. De acuerdo a la publicación de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos "(OCDE)" en el año 2017, en México la prevalencia de obesidad era del 34.2%, ocupando el 2º lugar a nivel mundial (Obesity Update et al., 2017).

La obesidad es un problema multifactorial causado principalmente por un desequilibrio positivo en la ingesta calórica en comparación con el gasto energético, su relevancia como problema de salud se debe a su asociación directa con diferentes tipos de enfermedades crónicas degenerativas como son hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, enfermedad de vesícula biliar y cáncer.

Los incrementos de la incidencia de la obesidad así como asociación con otras enfermedades crónicas degenerativas (imagen 1) repercuten en el gasto público destinado a la salud además del incremento en muertes a temprana edad. Por lo tanto, la obesidad además de ser un problema de salud, también se ha convertido en un problema político, cultural y social.

Imagen 1. Obesidad y enfermedades asociadas



Fuente: Tomada de: <https://www.pinterest.es/pin/508203139179019716/>. Recuperada el día 5 de junio de 2020. 23:00 pm.

Actualmente los tratamientos para la obesidad se reservan para situaciones especiales y siempre bajo tratamiento médico. Los fármacos adrenérgicos del tipo anfetamina o derivados eran útiles debido a su capacidad anorexígena sobre el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, fueron retirados del mercado por las reacciones adversas que ocasionan.

La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, se mantiene como fármaco eficaz en el tratamiento de la obesidad ya que reduce el apetito, sin embargo, pueden producir molestias digestivas (anorexia, sequedad de boca, náuseas, dispepsia, gastralgia), cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, ligero aumento de presión arterial, rara vez fibrilación auricular y se ha descrito un caso de infarto de miocardio), aunque son más frecuentes el insomnio y la cefalea, en menor grado el vértigo, el nerviosismo y la depresión.

Actualmente los fármacos hipolipoproteinémicos son los que se utilizan para el control de la obesidad, sin embargo, presentan diversos efectos adversos. El uso de Estatinas se ha asociado a la aparición de mialgias, calambres musculares, miopatía y, excepcionalmente, rabdomiólisis. Los moduladores de la absorción de colesterol, puede producir dolor abdominal y diarrea, cefalea y astenia. El uso de niacina produce vasodilatación cutánea con sensación de oleada de calor. El uso

de fibratos produce molestias gastrointestinales, además que se ha comprobado su capacidad litogénica, lo que hace duplica la incidencia de la enfermedad biliar (Flórez et al., 2011).

Dado que todos los fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad presentan efectos adversos, actualmente, se buscan nuevas alternativas farmacológicas para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones, las cuales presenten menos efectos adversos, por lo que el uso de plantas medicinales puede ser una alternativa en estos pacientes (García et al., 2009).

La fitoterapia actúa como una medicina alopática, es decir, utiliza principios activos capaces de contrarrestar y regular las alteraciones asociadas a patologías, en el caso de la obesidad, existen diversas plantas que tiene una actividad biológica benéfica para algunos factores implicados en su fisiopatología principalmente curcumina (Rodríguez, González, & Peña, 2011).

Curcumina es el principal poli fenol encontrado en *curcuma longa* L., al ser una molécula pluripotente puede actuar directa e indirectamente o modular la actividad de las moléculas diana para regular determinadas funciones (González et al., 2015).

Se ha demostrado su efecto sobre varias dianas moleculares que están involucradas en la patología de la obesidad (Sahebkar et al., 2013). Entre los efectos más importantes que se le atribuye a la curcumina se encuentra el hipolipemiante, antioxidante, antiinflamatorio, hipoglucemiante por mencionar algunos (Ravindran et al., 2007).

TEORÍA

La obesidad es considerada por la organización mundial de la salud (OMS) como una epidemia global, considerándose un importante problema de salud pública. En el año 2017, México ocupó el 2º lugar en obesidad en adultos de acuerdo a la organización para la cooperación y desarrollo económicos “(OCDE)”, (Obesity Update et al., 2017).

La epidemia de obesidad ha avanzado en forma tan alarmante durante las últimas décadas (figura 1), lo que ha generado un motivo de preocupación para las autoridades de salud debido a las nefastas consecuencias físicas, económicas y sociales (García et al., 2009).

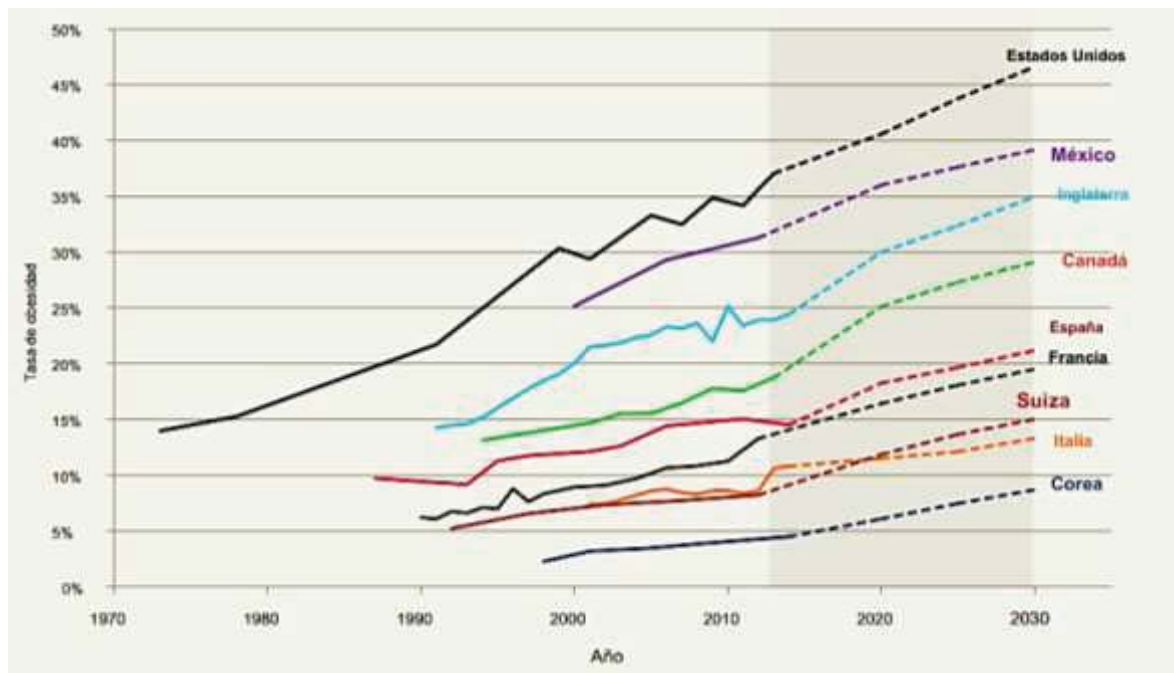


Figura 1. Proyección de tasas de obesidad tomada de (OECD, 2017).

PARTE EXPERIMENTAL

Este trabajo es de tipo prospectivo, longitudinal y experimental. El cual se desarrolló en etapas. Se utilizaron 40 ratas hembra de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*, de 120-160g de peso), con edad aproximada de 8 semanas, con ciclos de luz y oscuridad de 12h y mantenidas en condiciones estándar de bioterio de acuerdo a la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" del consejo mexicano para el cuidado de animales y la Norma Oficial Mexicana, NOM-062-ZOO-1999, aprobados por nuestro comité de ética y cuidado animal (UAZ). La alimentación para los grupos de dieta normal fue con nutricubo los cuales tienen un 12% grasa y para los grupos con dieta alta en grasa el porcentaje de grasa fue del 60%. El alimento y agua fueron *Ad libitum*.

Los animales (40 ratas) fueron divididos en 8 grupos de estudio compuestos de 5 ratas cada uno. Previo al inicio de los tratamientos se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa, tomando muestras de sangre de la cola del roedor, también se obtuvo una muestra de 2µl de sangre para el análisis del perfil lipídico. Al concluir con los tratamientos, se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa de la misma manera, para la toma de muestra sanguínea se anestesiara con éter al sujeto de estudio para mantenerlo vivo sin sufrir dolor alguno hasta su sacrificio, se puncionará la cavidad ventricular derecha obteniendo una muestra sanguínea (8 a 10ml) de la cual se separara el suero.

RESULTADOS

Para la generación del modelo murino con obesidad inducida por dieta alta en grasa, primeramente se generó la dieta de los roedores alta en grasa cuidando las proporciones nutricionales de acuerdo al porcentaje energético de la formulación de ResearchDiets® D12492, además se consultó la base de datos de la Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal (FEDNA) para establecer los componentes de la dieta.

La preparación de la dieta alta en grasa se basó en la composición bromatológica requerida para un alimento de roedores de laboratorio en relación a la proporción de proteínas (12-24%), fibra (3-6%) y cenizas (6-8%), para lo cual se utilizó harina de pescado, melaza, bentonita, mantequilla, maíz, trigo, arroz, alfalfa y aceite de coco.

En la tabla 1, observamos los ingredientes y el porcentaje utilizado de cada uno de ellos, así como a que proporción de humedad, proteínas, grasa, fibra, ceniza y carbohidratos corresponde el porcentaje del ingrediente.

Tabla 1. Proporción bromatológica de la dieta generada

Ingredientes	Ingredientes (%)	Humedad (%)	Proteína (%)	Grasa (%)	Fibra (%)	Cenizas (%)	Carbohidrato (%)
Harina de pescado	25.00%	2	14.75	2.25	0.25	5.37	0
Arroz	15.33%	1.96	1.14	0.18	0.15	0.18	0.27
Avena	34.00%	3.23	3.36	1.66	4.35	0.95	0
Maiz	10.00%	1.36	0.73	0.33	0.21	0.11	0.17
Bentonita	5.00%	0	0	0	0	0	0
Aceite de coco	0.35%	0	0	29.05	0	0	19.51
Trigo	10.00%	1.09	1.12	0.14	0.24	0.16	0.15
Manteca	0.32%	0	0	25.6	0	0	19.71
TOTAL	100.00%	9.64	21.11	59.21	5.20	6.78	39.82
NOM-062-ZOO-1999.		10-12	12-24	4-12	3-6	6-8	35-40

Ya con la dieta alta en grasa formulada y elaborada, se generó el modelo de obesidad y se evaluó en base a los indicadores antropométricos, IL e IMC.

Para determinar el IL e IMC se tomaron las medidas de la longitud boca ano, así como el peso corporal, antes de iniciar con la dieta así como a las 4, 8 y 12 semanas de llevar la dieta.

Los resultados obtenidos de los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL y VLDL antes de iniciar los tratamientos (valor basal) y a las 12 semanas de tratamiento se muestran en la tabla 2.

El grupo de DN se presentó un decremento estadísticamente significativo en todos los parámetros del perfil de lípidos a las 12 semanas vs valor basa, en contraste el grupo de DAG incremento estos

parámetros, siendo estadísticamente significativo este incremento en los parámetros de colesterol, HDL y LDL (tabla 2).

Tabla 2. Efecto de la ingesta de cúrcuma y Atorvastatina sobre los niveles séricos del perfil de lípidos a la 0 y 12 semanas.

Grupos	Tiempo (semanas)											
	0		12		0		12		0		12	
	Colesterol (mg/dL)		Triglicéridos (mg/dL)		HDL (mg/dL)		LDL (mg/dL)		VLDL (mg/dL)			
	□ ± SD		□ ± SD		□ ± SD		□ ± SD		□ ± SD			
DN	46.4 ± 2.07	28.49 ± 2.83	87.8 ± 38.38	39.6 ± 9.50	43.9 ± 4.43	21.1 ± 3.31	14.9 ± 5.34	1.12 ± 0.96	17.56 ± 7.67	7.9 ± 1.91		
valor de p	0.043		0.043		0.043		0.043		0.043			
DAG	54.5 ± 8.41	97.42 ± 25.05	90.0 ± 16.71	100.0 ± 28.63	24.1 ± 4.62	42.5 ± 6.66	12.48 ± 4.39	28.30 ± 11.98	17.8 ± 3.37	20.0 ± 5.72		
valor de p	0.043		0.223		0.043		0.043		0.225			
DN+ C (50 mg/Kg)	72.3 ± 4.62	44.7 ± 4.06	74.6 ± 8.26	35.2 ± 11.7	32.2 ± 5.39	33.5 ± 2.96	25.1 ± 7.57	4.1 ± 1.67	14.9 ± 1.59	7.0 ± 2.36		
valor de p	0.043		0.042		0.893		0.043		0.043			
DN+ C (100 mg/Kg)	65.6 ± 14.92	38.0 ± 6.58	71.2 ± 15.54	27.2 ± 5.49	43.3 ± 4.19	25.5 ± 5.50	10.1 ± 11.07	7.1 ± 2.24	14.2 ± 3.17	5.4 ± 1.11		
valor de p	0.043		0.043		0.043		0.715		0.043			
DAG+ C (50 mg/Kg)	65.4 ± 12.29	45.8 ± 5.70	104.8 ± 26.07	37.2 ± 10.90	44.2 ± 11.5	26.1 ± 3.15	13.3 ± 2.38	3.7 ± 1.49	7.8 ± 2.19	20.5 ± 5.97		
valor de p	0.068		0.068		0.068		0.068		0.068			
DAG+ C (100 mg/Kg)	69.0 ± 11.31	49.0 ± 4.02	95.2 ± 16.14	47.7 ± 13.57	42.7 ± 5.16	31.9 ± 3.29	7.9 ± 9.15	7.6 ± 2.38	19.0 ± 3.25	9.5 ± 2.69		
valor de p	0.068		0.068		0.068		0.715		0.068			
DN + A (3g/Kg)	68.2 ± 13.57	52.5 ± 7.23	63.6 ± 8.61	42.0 ± 10.31	41.8 ± 13.13	37.9 ± 8.10	13.6 ± 6.55	6.1 ± 4.27	12.7 ± 1.70	8.3 ± 2.02		
valor de p	0.138		0.043		0.5		0.08		0.043			
DAG + A (3g/Kg)	42.3 ± 2.07	44.7 ± 4.07	116.0 ± 27.37	129.8 ± 26.4	21.0 ± 5.98	24.1 ± 2.64	5.6 ± 4.45	5.84 ± 3.07	23.2 ± 5.52	25.72 ± 5.11		
valor de p	0.225		0.043		0.686		0.893		0.043			

Los resultados están expresados como promedio \pm desviación estándar. Las comparaciones se hicieron entre cada grupo y su respectivo valor basal (0h), mediante del análisis de la prueba de rango de W Wilcoxon Signed Ranks Test, la cual compara dos muestras relacionadas. DAG: dieta alta en grasa; DN: dieta normal; C: curcumina; A: atorvastatina; Kg: kilogramos; mg: miligramos; \square : promedio; SD: desviación estándar. Se consideró estadísticamente significativo.

En la figura 2 se muestran los resultados del inter análisis de la diferencia entre los valores obtenidos del perfil de lípidos a las 12 semanas y su respectivo valor basal de los grupos que consumieron la DN y los diferentes tratamientos, encontrando que el grupo de DN + 50 mg/Kg de curcumina disminuyó estadísticamente la concentración de colesterol total en relación al grupo sólo recibió la DN. En contraste, el grupo de DN + 50 mg/Kg de curcumina y DN + 3g/Kg de atorvastatina incrementaron estadísticamente los niveles de HDL en relación al grupo que recibió sólo DN. En relación a los parámetros de triglicéridos, LDL y VLDL, no se encontró diferencia estadística entre los grupos estudiados (Tabla 2).

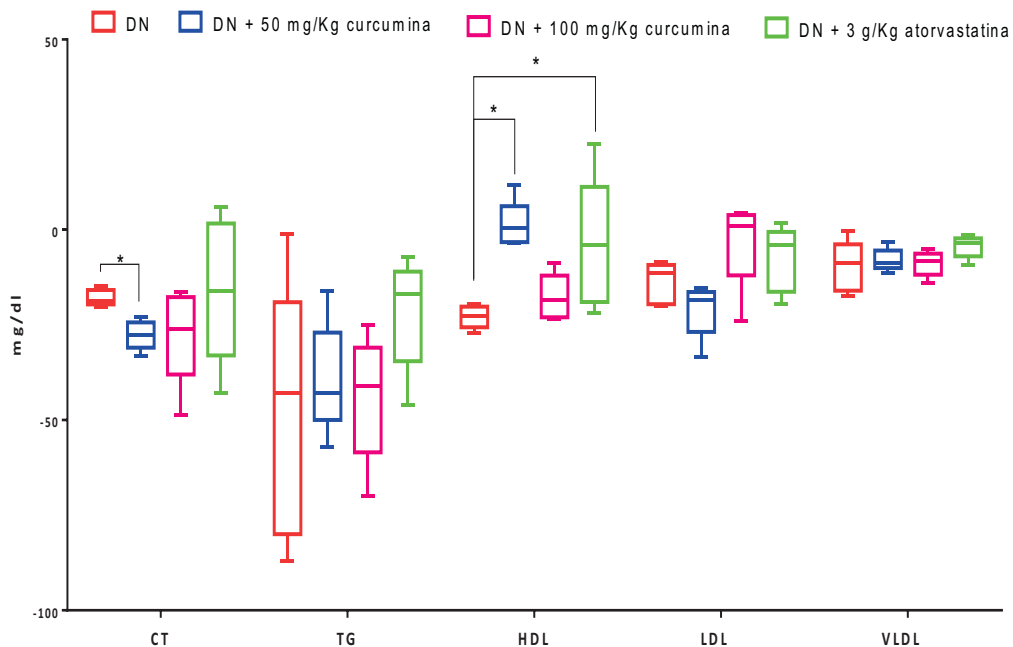


Figura 2. Comparación intergrupual del perfil de lípidos en los grupos de DN. Los gráficos muestra la diferencia entre los valores obtenidos del perfil de lípidos a las 12 semanas y su respectivo valor basal. Las comparaciones se realizaron mediante U-Mann Whitney. * $p < 0.05$.

CONCLUSIONES

Se formuló y elaboró una dieta en base seca para roedores al 59% de grasa, con ingredientes cotidianos.

Cúrcumina a las dosis de 50 y 100 mg/kg en el modelo de obesidad inducida por DAG, decremanta significativamente los niveles de CT, TG, HDL y LDL, a las 12 semanas de administración oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Sahebkar, "Why it is necessary to translate curcumin into clinical practice for the prevention and treatment of metabolic syndrome?". *Biofactors*, 39(2), 2013. pp. 197-208.
2. E. García-García, M. De la Llata Romero, M. Kaufer-Horwitz, M. T. Tusié-Luna, R. Calzada-León, V. Vázquez-Velásquez, & M. Rosas-Peralta, "La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. Segunda parte". *Salud mental*, 32(1), 2009. pp. 79-87.

3. J. González-Albadalejo, R. M. Sanz, D., Claramunt, J.L. Lavandera, I. Alkorta & J. Elguero, "Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *An Real Acad Farm*, 81(4), 2015. pp. 278-310.
4. J. R. E. Rodríguez, P.E. González, A. M. Fernández & J.G. Peña, "Fitoterapia y sus aplicaciones". *Revista española de podología*, 22(6), 2011. pp. 258-267.
5. J. R. Flores-Lázaro, E. Rodríguez-Martínez & S. Rivas-Arancibia, "Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad". *Rev Med Hosp Gen Méx*, 74(3), 2011. pp.157-165.
6. OCDE. Obesity Update. 2017. Disponible desde: http://oment.uanl.mx/descarga/obesity-update-2017_ocde.pdf.
7. P. Ravindran, K. Nirmal y K. Sivaraman, "Turmeric the genus *Curcuma*". Taylor y Francis Group, New York, 2007. pp. 47-453