



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS PRODUCTOS  
OBTENIDOS DE LAS HOJAS DE *ANNONA CHERIMOLA*  
MILLER SOBRE LA OBESIDAD EN UN MODELO DE RATA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A:**

**PATRICIA HERNÁNDEZ SALAZAR**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

### **JURADO ASIGNADO**

Presidente	Profesor: Gómez Martínez Atonatiu Edmundo
Vocal	Profesor: Rivero Cruz Isabel del Carmen
Secretario	Profesor: Calzada Bermejo Fernando
1er. Suplente	Profesor: Frago Serrano Mabel Clara
2do. Suplente	Profesor: Ovalle Magallanes Berenice

### **SITIO DE REALIZACIÓN**

Esta tesis se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología, 2º piso CORCE, UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **Director de tesis**

---

Dr. Fernando Calzada Bermejo

### **Asesor técnico**

---

M. en C. Miguel Andrés Valdés Guevara

### **Sustentante**

---

Patricia Hernández Salazar

El presente proyecto está registrado ante la UMAE Hospital de Especialidades del CMN  
SXXI IMSS y tiene los siguientes financiamientos: FIS/IMSS/PROT/G12/1110;  
FIS/IMSS/PROT/G15/1402 y FIS/IMSS/PROT/MD16/1558

# ÍNDICE

	PÁGINAS
ABREVIATURAS.....	IV
ÍNDICE DE CUADROS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VII
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	X
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIV
I. JUSTIFICACIÓN.....	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
III. HIPÓTESIS.....	2
IV. OBJETIVOS.....	2
IV.1 Objetivo general.....	2
IV.2 Objetivos particulares.....	3
V. ANTECEDENTES.....	3
V.1 Definición de obesidad.....	5
V.2 Clasificación de la obesidad.....	6
V.2.1 Clasificación de la obesidad de acuerdo al exceso de peso corporal.....	6
V.2.2 Clasificación de la obesidad de acuerdo a la distribución de la grasa corporal.....	7
V.2.3 Clasificación de la obesidad de acuerdo a la función de la celularidad del tejido adiposo.....	8
V.3 Obesidad en el mundo.....	8
V.4 Obesidad en México.....	10



V.5	Tejido adiposo y obesidad.....	11
V.6	Dislipidemias (DLPS) y obesidad.....	12
V.6.1	Clasificación de dislipidemias.....	14
V.7	Tratamientos de la obesidad.....	15
V.7.1	Tratamientos farmacológicos para la obesidad.....	17
V.7.1.1	Anorexígenos.....	17
V.7.1.2	Inhibidores de la lipasa.....	19
V.7.1.3	Tratamiento farmacológico de las DLPS.....	21
V.8	Medicina tradicional.....	27
V.9	Herbolaria mexicana.....	28
V.10	Generalidades de las Annonas.....	29
V.10.1	Uso de las Annonas.....	30
V.10.2	Clasificación taxonómica de <i>Annona cherimola</i> Miller.....	31
V.11.	Descripción de <i>Annona cherimola</i> .....	31
V.11.1	Distribución geográfica.....	32
V.11.2	Química y farmacología de <i>Annona cherimola</i> .....	33
V.11.3	Toxicidad de <i>Annona cherimola</i> .....	33
V.12	Flavonoides.....	33
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	36
VI.1	Material.....	36
VI.2	Animales y preparación de muestras.....	36
VI.3	Determinación de los niveles de glucosa y lípidos.....	37
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
VIII.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38



VIII.1	Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre peso corporal de ratas macho.....	39
VIII.1.1	Efecto del EAcE sobre el peso corporal de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa.....	41
VIII.1.2	Efecto del flavonoide rutina sobre el peso corporal de las ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa	44
VIII.2	Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.....	47
VIII.2.1	Efecto del EAcE sobre los niveles de glucosa.....	48
VIII.2.2	Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de glucosa en sangre.....	49
VIII.3	Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de C-HDL en sangre.....	52
VIII.3.1	Efecto del EAcE sobre los niveles de C-HDL en sangre.....	53
VIII.3.2	Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de C-HDL en sangre.....	55
VIII.4	Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de TG en sangre.....	58
VIII.4.1	Efecto del EAcE sobre los niveles de TG en sangre.....	59
VIII.4.2	Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre los niveles de TG en sangre.....	62



VIII.5	Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso de grasa visceral e hígado.....	65
VIII.5.1	Efecto del EAcE sobre el peso en gramos de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	67
VIII.5.2	Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre el peso de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con dietas experimentales.....	69
IX.	CONCLUSIONES.....	72
X.	REFERENCIAS.....	74
XI.	ANEEXO I. Figuras de órganos de ratas macho alimentadas con las cuatro dietas tratadas con EAcE, el flavonoide rutina y BZ.....	81
XI.I	ANEXO II. Tablas de resultados obtenidos de animales alimentados con dietas altas en grasa, tratados con EAcE, el flavonoide rutina y BZ.....	86

## ABREVIATURAS

CAP	Aceite de canola
OLI	Aceite de oliva
ApoA	Apolipoproteína A
BZ	Bezafibrato
Cm	Centímetro
cm <sup>2</sup>	Centímetro cuadrado
C-HDL	Colesterol de alta densidad
C-LDL	Colesterol de baja densidad
CT	Colesterol total





dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DB	Dieta de bioterio
DBCAP	Dieta de bioterio complementada con aceite de canola Dieta de bioterio complementada con aceite de canola tratado con
DBCAPRUTINA	rutina
DBOLI	Dieta de bioterio complementada con aceite de oliva
DBOLIRUTINA	Dieta de bioterio complementada con aceite de oliva tratado con rutina
DBMAN	Dieta de bioterio complementada con manteca de cerdo Dieta de bioterio complementada con manteca de cerdo tratado con
DBMANRUTINA	rutina Dieta de bioterio complementada con aceite de canola tratado con
DBCAPEAcE	extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> Dieta de bioterio complementada con aceite de oliva tratado con
DBOLIEAcE	extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> Dieta de bioterio complementada con manteca de cerdo tratado con
DBMANEAcE	extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> Dieta de bioterio tratamiento con extracto etanólico de las hojas de
DBEAcE	<i>Annona cherimola</i>
DBRUTINA	Dieta de bioterio tratamiento con rutina
DLPS	Dislipidemias
DL <sub>50</sub>	Dosis letal media
SEM	Error estándar de la media
EAcE	Extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> Gen codificante de un ATP-Binding cassette transporter [transportador
ABCA1	dependiente de la unión de ATP (adenosin trifosfato)].
°C	Grado centígrado
G	Gramo
HMG CoA	Hidroximetilglutaril coenzima A reductasa
H	Hora
IMC	Índice de masa corporal
Kg	Kilogramo



V-LDL	Lipoproteína de muy baja densidad
L	Litro
μM	Micrómetro
Mg	Miligramo
Mm	Milímetro
Mmol	Milimol
MAN	Manteca de cerdo
NOM	Norma oficial mexicana
DIO	Obesidad inducida por dieta
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPAR-α	Proliferador peroxisomal alfa
Sdr	Síndrome
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica
TG	Triglicéridos
Vi	Vía intragástrica

## ÍNDICE DE CUADROS

## PÁGINAS

Cuadro 1: Clasificación de la obesidad usando IMC y circunferencia de cintura de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.....	7
Cuadro 2: Rangos de referencia recomendados de lípidos.....	13
Cuadro 3: Clasificación de las DLPS según su fenotipo clínico.....	14
Cuadro 4: Estructura, efectos benéficos, modelo de obesidad y mecanismo de acción del flavonoide rutina.....	35



## ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINAS
Figura 1. Obesos en el mundo.....	9
Figura 2. Fertermina.....	18
Figura 3. Sibutramina.....	19
Figura 4. Orlistat.....	21
Figura 5. Atorvastatina.....	22
Figura 6. Lovastatina.....	22
Figura 7. Pravastatina.....	23
Figura 8. Simvastatina.....	23
Figura 9. Colestiramina.....	24
Figura 10. Colestipol.....	24
Figura 11. Clofibrato.....	25
Figura 12. Gemfibrozilo.....	25
Figura 13. Etofibrato.....	25
Figura 14. Bezafibrato.....	26
Figura 15. Ezetimiba.....	27
Figura 16. Hojas de <i>Annona cherimola</i> Miller.....	32
Figura 17. Núcleo base de los flavonoides.....	34
Figura 1 A. Disección de rata alimentada con DB.....	81
Figura 2 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DB.....	81
Figura 3 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMAN.....	81
Figura 4 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLI.....	82
Figura 5 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAP.....	82

Figura 6 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBEAceE	
150 mg/kg.....	82
Figura 7 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con MANEAceE	
150 mg/kg.....	82
Figura 8 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con OLIEAceE	
150 mg/kg.....	82
Figura 9 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con CAPEAceE	
150 mg/kg.....	82
Figura 10 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBRUTINA	
30 mg/kg.....	83
Figura 11 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANRUTINA	
30 mg/kg.....	83
Figura 12 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIRUTINA	
30 mg/kg.....	83
Figura 13 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPRUTINA	
30 mg/kg.....	83
Figura 14 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBRUTINA	
50 mg/kg.....	83
Figura 15 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANRUTINA	
50 mg/kg.....	83
Figura 16 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIRUTINA	
50 mg/kg.....	84
Figura 17 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPRUTINA	
50 mg/kg.....	84

Figura 17 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPRUTINA	
50 mg/kg.....	84
Figura 18 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBBZ	
150 mg/kg.....	84
Figura 19 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANBZ	
150 mg/kg.....	84
Figura 20 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIBZ	
150 mg/kg.....	84
Figura 21 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPBZ	
150 mg/kg.....	84
Figura 22 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBBZ	
30 mg/kg.....	85
Figura 23 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANBZ	
30 mg/kg.....	85
Figura 24 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIBZ	
30 mg/kg.....	85
Figura 25 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPBZ	
30 mg/kg.....	85

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

## PÁGINAS

Gráfica 1. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa, en un tiempo de cuatro semanas.....	40
Gráfica 2. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DB y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.....	42
Gráfica 3. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBMAN y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.....	42
Gráfica 4. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBOLI y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.....	43
Gráfica 5. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBCAP y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.	43
Gráfica 6. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DB y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.....	45
Gráfica 7. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBMAN y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.....	45
Gráfica 8. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBOLI y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.....	46



Gráfica 9. Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBCAP y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.....	46
Gráfica 10. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.....	47
Gráfica 11. Efecto del EAce y/o BZ sobre la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.....	48
Gráfica 12. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DB.....	50
Gráfica 13. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DBMAN.....	50
Gráfica 14. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DBOLI.....	51
Gráfica 15. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DBCAP.....	51
Gráfica 16. Efecto de la dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasa, en los niveles de C-HDL en sangre durante cuatro semanas.....	52
Gráfica 17. Efecto del EAce y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DB.....	53
Gráfica 18. Efecto del EAce y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DBMANEAce.....	54
Gráfica 19. Efecto del EAce y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DBOLIEAce.....	54

Gráfica 20. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DBCAPEAcE.....	55
Gráfica 21. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DB.....	56
Gráfica 22. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DBMAN	57
Gráfica 23. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DBOLI.....	57
Gráfica 24. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DBCAP.....	58
Gráfica 25. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasas, en los niveles de TG en sangre durante cuatro semanas.....	59
Gráfica 26. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DB.....	60
Gráfica 27. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DBMAN.....	60
Gráfica 28. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DBOLI.....	61
Gráfica 29. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DBCAP.....	61
Gráfica 30. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DB.....	63
Gráfica 31. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DBMAN.....	63



Gráfica 32. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DBOLI.....	64
Gráfica 33. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DBCAP.....	64
Gráfica 34. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso de grasa visceral.....	65
Gráfica 35. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso de hígado en ratas macho.....	66
Gráfica 36. Efecto del EAcE sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	68
Gráfica 37. Efecto del EAcE sobre el peso de hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	68
Gráfica 38. Efecto del rutina y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	70
Gráfica 39. Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 50 y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	70
Gráfica 40. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso del hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	71
Gráfica 41. Efecto del flavonoide rutina a dosis de 50 mg/kg y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso del hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	71

## ÍNDICE DE TABLAS

### PÁGINA

Tabla 1 A. Peso de animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa, en un tiempo de cuatro semanas.....	86
Tabla 2 A. Peso de animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.....	86
Tabla 3 A. Peso de animales alimentados con dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasa, tratados con el flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg y/o BZ a 30 mg/kg durante cuatro semanas.....	87
Tabla 4 A. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.....	88
Tabla 5 A. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de glucosa en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.....	88
Tabla 6 A. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre animales alimentados con dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasa en los niveles de glucosa en sangre.....	89
Tabla 7 A. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de C-HDL en sangre.....	90
Tabla 8 A. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.....	90
Tabla 9 A. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de C-HDL en sangre.....	91
Tabla 10 A. Efecto de la dieta de bioterio y dietas altas en grasa en los niveles de TG en sangre.....	92
Tabla 11 A. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.....	92

Tabla 12 A. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.....	93
Tabla 13 A. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso en gramos de grasa visceral e hígado.....	94
Tabla 14 A. Efecto del EAcE y/o BZ sobre el peso en gramos de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	94
Tabla 15 A. Efecto del flavonoide rutina sobre el peso (g) de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.....	95

## I. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica y multicausal, que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial y nacional. Estableciendo así un grave problema de salud pública, debido a que genera un incremento en la morbilidad asociada, así como en costos en la atención primaria a la salud. Los fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad, suelen ser caros y en ocasiones generan efectos adversos, lo que repercute en la disminución de la calidad de vida del paciente; por lo antes mencionado es necesario encontrar nuevas alternativas para esta enfermedad, en este sentido, la investigación sobre plantas medicinales representa una excelente alternativa (Hussain, 2011; Calzada *et al.*, 2017a).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El género *Annona*, biosintetiza una gran cantidad de metabolitos secundarios que incluyen: alcaloides, polifenoles, terpenos, péptidos cíclicos, acetogeninas, amidas, esteroides, kauranos, lignanos, entre otros. Además, se le atribuyen propiedades medicinales y se utiliza para el tratamiento de la inflamación, fiebre, tos, resfriado, diabetes y cáncer. En la literatura se ha reportado que los extractos de las semillas de *Annona cherimola* poseen propiedades genotóxicas, citotóxicas, antiprotozoarias, antisecretoras y antibacterianas, los extractos de las hojas tienen actividad anti-hipercolesterolémica, antidepresiva y ansiolítica. También se ha



reportado que el extracto metanólico de las hojas de *Annona muricata* tiene efectos sobre los niveles de lípidos. En esta tesis, se pretende demostrar si el extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* tiene algún efecto sobre algunos parámetros bioquímicos y fisiológicos asociados a la obesidad (González, 2013; Agustín-Hernández, 2012; Ramírez *et al.*, 2011; Calzada *et al.*, 2017b).

### III. HIPÓTESIS

Con base en los antecedentes químicos y farmacológicos de las especies pertenecientes al género *Annona*, es factible establecer que *Annona cherimola* contiene productos activos de utilidad para el tratamiento de la obesidad.

### IV. OBJETIVOS

#### IV.1 Objetivo general

Determinar el efecto anti-obesidad del extracto y de rutina, flavonoide mayoritario obtenido a partir de las hojas de *Annona cherimola* en un modelo de rata alimentada con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa.

## IV.2 Objetivos particulares

- » Determinar el tipo de dieta experimental (dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa) que induce mejor la obesidad.
- » Determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* y el flavonoide rutina en el peso corporal de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa.
- » Determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* y el flavonoide rutina sobre los niveles de glucosa de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa.
- » Determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* y el flavonoide rutina sobre algunos parámetros del perfil lipídico: Colesterol de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos (TG) de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa.
- » Determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* y del flavonoide rutina sobre el peso de hígado y grasa visceral de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa.

## V. ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica y multicausal, que se asocia con un aumento de peso corporal, grasa visceral, intolerancia a la glucosa, dislipidemias, diabetes mellitus (DM), trastornos musculo esqueléticos, en particular osteoartritis, y algunos tipos de cáncer, como de endometrio, mama y colon, entre otras



enfermedades. En el mundo 1,6 mil millones de seres humanos tienen un peso superior al ideal y de ellos 700 millones son obesos. En México, se ha incrementado su incidencia de forma importante en las últimas décadas, ubicándola como la principal causa de patologías crónico degenerativas, además de ser la principal de morbilidad y mortalidad. Por esta razón, el manejo de esta enfermedad debe orientarse a la detección temprana, la prevención, el tratamiento integral, así como el control del creciente número de pacientes que la presentan (De Freitas-de Almeida, 2017; Muniz, 2016; Flores, 2016; NOM, 2010).

El tratamiento farmacológico indicado para esta enfermedad puede causar algunos efectos secundarios y adversos, por este motivo es necesario encontrar nuevos fármacos, que mejoren la calidad de vida de los pacientes; siendo una de las alternativas en el tratamiento de la obesidad el uso tradicional de plantas medicinales (Calzada *et al.*, 2017a; De Freitas-de Almeida, 2017).

Actualmente existe el registro de 76 especies de plantas pertenecientes a 52 familias botánicas, utilizadas para tratar la obesidad. A través de pruebas biológicas *in vivo* y/o *in vitro*, se ha descrito un efecto anti-obesidad, principalmente por la acción de los metabolitos secundarios presentes en plantas, sobre la absorción tardía de grasa, la supresión de actividades enzimáticas, mediación de los niveles de lípidos y aumento de los efectos lipolíticos (De Freitas-de Almeida, 2017).

Las plantas del género *Annona* tienen una gran variedad de metabolitos secundarios, responsables de las propiedades medicinales que ayudan al tratamiento de diversas enfermedades; en particular la investigación de *A. muricata* indicó que el extracto metanólico de las hojas de esta planta tiene un efecto benéfico en los niveles de lípidos [TG, C-HDL, colesterol de baja densidad (C-LDL) y

colesterol total (CT)]. En este trabajo, se determinó el potencial anti-obesidad de rutina, flavonoide mayoritario aislado de las hojas de *Annona cherimola* usando la medición del perfil de lípidos, ganancia de peso corporal, efecto sobre los niveles de glucosa en sangre, así como el efecto sobre el peso de hígado y grasa visceral (González, 2013; Adeyemi *et al.*, 2009).

## V.1 Definición de obesidad

Etimológicamente, el término obesidad deriva del latín “*ob*” que significa todo y “*edere*” comer; se caracteriza por la acumulación de grasa en el tejido adiposo y en otros tejidos del organismo; que afecta a todos los grupos de edad, así como a las distintas etnias y todas las clases sociales (Muniz, 2016; Dávila-Torres *et al.*, 2015; Gonzales, 2014).

El aumento excesivo de peso corporal es un proceso gradual que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia, a partir de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético; en su origen se involucran factores genéticos y ambientales que determinan un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal más allá del valor esperado según el género, talla y edad (Boden, 2011; Dávila-Torres *et al.*, 2015).

La resistencia a la insulina es una de las alteraciones más comunes en la obesidad, y está estrechamente relacionada con enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, hígado graso, la aterosclerosis, la hipertensión, entre otras. Las alteraciones en



el metabolismo de la insulina implican el transporte de glucosa, síntesis de glucógeno y cambios en la lipólisis (Boden, 2011).

## V.2 Clasificación de la obesidad

La clasificación de la obesidad permite identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de morbilidad. Asimismo, sirve para identificar a los sujetos en quienes una intervención oportuna podrá prevenir la aparición de obesidad, comorbilidades o complicaciones, para evaluar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### V.2.1 Clasificación de la obesidad de acuerdo al exceso de peso corporal

El grado de peso excesivo por la acumulación de grasa en una persona se puede medir a partir de los siguientes métodos:

» Índice de masa corporal (IMC)

Es un indicador simple de la relación del peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos, niños y adolescentes (Cuadro 1).

- $IMC \geq 25$  determina sobrepeso.
- $IMC \geq 30$  determina obesidad.

Cuadro 1: Clasificación de la obesidad usando IMC y circunferencia de cintura de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017).

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad Circunferencia de cintura	
			Hombres ≤ 102 cm	Mujeres ≤ 88 cm
Bajo peso	<18.5		-	-
Normal	18.5-24.9		-	-
Sobrepeso	25.0-29.9		Aumentado	Alto
Obesidad	30.0-34.9	I	Alto	Muy alto
	35.0-39.9	II	Muy alto	Muy alto
Obesidad extrema	>40.0	III	Extremadamente alto	Extremadamente alto

» Cálculo de peso según estatura y sexo

Se utiliza el IMC donde es considerado el peso promedio normal en centímetros sobre el metro; es decir, si la persona mide 1.70 m, su peso promedio normal es de 70 kg (González-González, 2013; Dávila-Torres *et al.*, 2015; González, 2014; OMS, 2017).

V.2.2 Clasificación de la obesidad de acuerdo a la distribución de la grasa corporal

» Androide, central o abdominal:

Cuando el exceso de grasa se distribuye preferentemente en la cara, la cabeza, el tórax y el abdomen. Está ligado a complicaciones metabólicas y cardiovasculares.



- » Ginoide o periférica:

En este caso la grasa se acumula a nivel de las caderas, muslos y glúteos. Este tipo está más relacionado con problemas de retorno venoso en las extremidades inferiores y con artrosis de rodilla.

- » De distribución homogénea o global:

Es aquella en la que el exceso de grasa es generalizado y no predomina en ninguna parte del cuerpo.

V.2.3 Clasificación de la obesidad de acuerdo a la función de la celularidad del tejido adiposo

- » Hiperplásica: Caracterizada por el aumento del número de adipocitos.
- » Hipertrófica: Llamada así por el aumento del tamaño de los adipocitos (Muniz, 2016; González, 2006).

V.3 Obesidad en el mundo

La obesidad es uno de los problemas de mayor importancia en el mundo y se ha considerado como el quinto factor de riesgo en las causas de muerte; se ha asociado a 2,8 millones de las muertes anuales en adultos.



El problema comenzó a observarse en los países más desarrollados y posteriormente se extendió a una gran cantidad de países en el mundo, por lo que la OMS lo calificó como una “epidemia mundial” y en 2001 se acuñó el término “Globesity” para definir la gravedad de tal pandemia (Shamah, 2012; WHO, 2003; González, 2014).

Debido al cambio rápido de las circunstancias económicas y demográficas en las economías globales, casi la totalidad de la carga mundial de morbilidad es atribuible a trastornos compuestos por factores dietéticos significativos, como la hipertensión, colesterol alto, IMC, entre otras (Figura 1) (Chescheir, 2011).

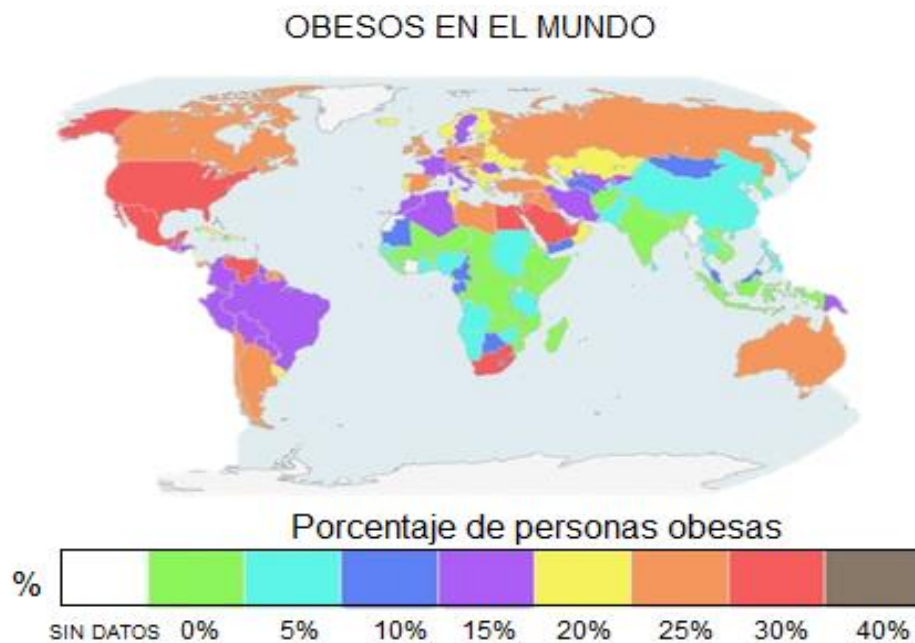


Figura 1. Obesos en el mundo (De Freitas-de Almeida, 2017).

#### V.4 Obesidad en México

En nuestro país, las tendencias de sobrepeso y obesidad, muestra un incremento constante de la prevalencia a través del tiempo. De 1980 a la fecha, la prevalencia de la obesidad y de sobrepeso se ha triplicado, alcanzando niveles alarmantes. México es uno de los países, con los más altos índices de prevalencia de sobrepeso y obesidad, donde el aumento de estas condiciones se ha manifestado de manera alarmante. La obesidad ha adquirido importancia en todos los grupos de edad, en ambos sexos, en todos los estratos socioeconómicos y regiones del país (Villa *et al.*, 2014; Dávila-Torres *et al.*, 2015).

La última encuesta de salud y nutrición ENSANUT, encontró que la prevalencia de obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) fue de 38.6 % en mujeres y 27.7 % en hombres adultos. Asimismo, en la categoría de obesidad mórbida ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) es 2.4 veces más alta en mujeres que en hombres (ENSANUT MC, 2016).

Por tipo de localidad, la prevalencia de peso corporal fue de 11.6% más alta en localidades rurales que urbanas, y la prevalencia de obesidad fue de 16.8% más alta en las localidades urbanas que en las rurales. En la categorización por regiones, la prevalencia de obesidad fue mayor en la región Norte con (~22.2 %), Ciudad de México (~11.4 %) y región Sur (~8.2 %), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (ENSANUT MC, 2016).

## V.5 Tejido adiposo y obesidad

La obesidad en el humano, se caracteriza por una gran variabilidad en la distribución corporal del exceso de grasa y estos depósitos pueden establecer riesgos y determinar comorbilidades. Se piensa que gran parte de la asociación que existe entre obesidad, enfermedad metabólica y enfermedad cardiovascular depende del buen o mal funcionamiento del tejido adiposo (Gutiérrez *et al.*, 2002; De Ferranti-Mozaffarian, 2008).

La expansión del volumen del tejido adiposo es secundaria a un balance energético positivo, mantenido en el tiempo. El balance energético es la resultante de la diferencia entre la energía que ingresa al sistema y la energía utilizada por el organismo; el ingreso de energía está dado por la ingesta de alimentos, el gasto energético está determinado principalmente para mantener las funciones básicas del organismo, comprendidas en lo que se denomina el metabolismo basal. Los TG sintetizados como consecuencia del exceso de energía, se depositan en el citoplasma del adipocito, una célula especializada para almacenar lípidos (Reyes, 2012).

En el aumento de la cantidad de tejido adiposo, están implicados dos procesos; hipertrofia e hiperplasia, este último se realiza a partir de células adiposas indiferenciadas conocidas como preadipocitos mesenquimáticos en un ciclo que se repite de manera constante a través de la vida (Gutiérrez *et al.*, 2002; Manzur, 2010).

El tejido adiposo visceral está constituido por adipocitos de un tamaño más reducido, con menor capacidad de almacenamiento, es más vascularizado, y tiene mayor inervación simpática y gran número de receptores  $\beta_3$  adrenérgicos, lo que facilita una mayor actividad metabólica. Los adipocitos viscerales hipertróficos e hiperplásicos tienen menor densidad de receptores para insulina y mayor densidad de receptores  $\beta_3$  lo que condiciona el aumento de las tasas de lipólisis. El tejido adiposo de los pacientes obesos se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y por cambios en sus funciones metabólicas (Mansur, 2010).

La grasa visceral está contenida en la parte interna de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones. Los depósitos de grasa visceral representan cerca del 20% del total de grasa corporal en el hombre y aproximadamente el 6% en la mujer (Gutiérrez *et al.*, 2002).

#### V.6 Dislipidemias (DLPS) y obesidad

La obesidad y las DLPS se asocian, debido a que es frecuente que se presente algún fenotipo de dislipidemia cuando el índice de masa corporal se encuentra entre 25.2 y 26.6 kg/m<sup>2</sup>, además existen tres componentes principales de la dislipidemia que ocurre en la obesidad: aumento de las lipoproteínas ricas en TG tanto en los estados pre y postprandial, disminución del C-HDL y aumento de las partículas densas y pequeñas de C-LDL (Troyo-Barriga, 2004).

Las DLPS o hiperlipidemias son trastornos de los lípidos en sangre caracterizados por un aumento de los niveles de colesterol o hipercolesterolemia e incrementos de

las concentraciones de TG o hipertrigliceridemia, en el Cuadro 2 se indican los valores recomendados de lípidos (Soca, 2009).

Cuadro 2: Rangos de referencia recomendados de lípidos (NOM, 2012).

Colesterol	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 200 mg/dL (5.18 mmol/L) -Niveles óptimos de colesterol total (CT) en sangre.</li> <li>▪ 200-239 mg/dL (5.18-6.20 mmol/L) -Niveles límite de CT en sangre.</li> <li>▪ &gt; 240 mg/dL (6.21 mmol/L) -Niveles altos de CT en sangre.</li> </ul>
C-HDL	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤40 mg/dL (1.04 mmol/L) –Niveles bajos.</li> <li>▪ ≥60 mg/dL (1.55 mmol/L) –Niveles altos.</li> </ul>
Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;150 mg/dL (1.7 mmol/L) -Niveles óptimos TG en sangre.</li> <li>▪ 150-199 mg/dL (1.70-2.25 mmol/L) -Niveles límite de TG en sangre.</li> <li>▪ 200-499 mg/dL (2.26/5.64 mmol/L) –Niveles altos de TG en sangre.</li> <li>▪ &gt;500 mg/dL (5.65 mmol/L) –Niveles muy altos de TG en sangre.</li> </ul>
C-LDL (Calculado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;100 mg/dL (2.59 mmol/L) -Niveles óptimos.</li> <li>▪ 100-119 mg/dL (2.59- 3.35 mmol/L) - Niveles cercanos al óptimo.</li> <li>▪ 130-159 mg/dL (3.36-4.12 mmol/L) -Niveles límite.</li> <li>▪ 160-189 mg/dL (4.13-4.90 mmol/L) -Niveles altos.</li> <li>▪ &gt;190 mg/dL (4.91 mmol/L) -Niveles muy altos.</li> </ul>

Los valores de colesterol variarán con el tiempo dependiendo del tipo de alimentación, el nivel de actividad física ejercido, el estado de salud, las dosis de medicación tomadas o estrés. Es posible calcular el C-LDL a través de una fórmula matemática, que se cumple con exactitud siempre y cuando los valores de TG estén por debajo de 400 mg/dL. La fórmula de cálculo utilizada es la de Friedewald C-LDL= CT - (C-HDL- Triglicéridos/5).



### V.6.1 Clasificación de dislipidemias

Las DLPS son consecuencia de factores genéticos asociados a patologías concomitantes y al estilo de vida los cuales influyen en la expresión clínica del trastorno genético (Cuadro 3). Con fines de diagnóstico y manejo práctico, en la actualidad las DLPS se clasifican clínicamente en 4 tipos: Hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, deficiencia de C-HDL e hiperlipidemia mixta (Maíz, 2008).

Cuadro 3: Clasificación de las DLPS según su fenotipo clínico (NOM 2012).

	Genéticas	Patologías asociadas	Ambientales
Hipercolesterolemia aislada	-Hipercolesterolemia familiar -Hipercolesterolemia familiar combinada -Poligénica	-Hipotiroidismo -Colestasis -Síndrome (Sdr) Nefrótico	-Dieta alta en grasas y colesterol -Andrógenos, progestágenos y anabólicos
Hipertrigliceridemia aislada	-Hiperlipidemia familiar combinada -Déficit lipasa lipoproteica - Hipertrigliceridemias primarias	-Diabetes -Obesidad -Insuficiencia renal -Sdr. Nefrótico -Sdr. Metabólico	-Dieta alta en glúcidos refinados -Dieta alta en alcohol -Estrógenos, $\beta$ bloqueadores, diuréticos
Deficiencia de C-HDL	-Déficit apolipoproteina A (apoA) -Defecto ABCA 1	- Diabetes -Obesidad	-Dieta alta en ácidos trans -Sedentarismo, tabaquismo - $\beta$ bloqueadores, diuréticos
Hiperlipidemia mixta	Comparte factores genéticos, de patologías asociadas y ambientales con aquellos que producen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.		

Las DLPS aumentan el riesgo de aterosclerosis porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas, en los párpados (xantelasma) y en la piel con la formación de xantomias. El aumento excesivo de TG incrementa las probabilidades de pancreatitis aguda, caracterizada por un intenso dolor abdominal con vómitos que constituye una urgencia médica (Soca, 2009; Troyo-Barriga, 2004).

## V.7 Tratamientos de la obesidad

En la actualidad, la obesidad es considerada en México como un problema de salud pública, debido a su magnitud y trascendencia; por esta razón, los criterios para su manejo deben orientarse a la detección temprana, la prevención, el tratamiento integral y el control del creciente número de pacientes que presentan esta enfermedad. En México el tratamiento del sobrepeso y la obesidad debe ser integral y multidisciplinario (NOM, 2010).

### » Tratamiento quirúrgico

Indicado en los individuos adultos con IMC mayor o igual a 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor o igual a 35 kg/m<sup>2</sup> asociados a comorbilidad, cuyo origen en ambos casos no sea de tipo endócrino. Deberá existir el antecedente de tratamiento médico integral reciente, la selección del tipo de técnica quirúrgica para el tratamiento de la obesidad, deberá estar basada y justificada en la evaluación de un equipo de salud multidisciplinario (NOM, 2010).

» Tratamiento endoscópico

Indicado en pacientes con IMC mayor o igual a 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor o igual a 35 kg/m<sup>2</sup> asociados a comorbilidad y en pacientes de alto riesgo que requieran una reducción de peso previa al tratamiento quirúrgico, así como en aquellos que se encuentren en un programa de manejo multidisciplinario y no acepten un tratamiento quirúrgico (NOM, 2010).

» Tratamiento nutricional

Evaluación del estado nutricional mediante indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos, bioquímicos y de estilo de vida; la dieta deberá ser individualizada, atendiendo a las circunstancias específicas de cada paciente (NOM, 2010).

» Tratamiento psicológico

La valoración y el apoyo psicológico para la modificación de hábitos y conductas alimentarias (NOM, 2010).

» Tratamiento farmacológico

Cuando exista evidencia de falta de respuesta al tratamiento dieto-terapéutico, a la prescripción de actividad física y ejercicio en un periodo de al menos tres meses en pacientes con IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más, con o sin comorbilidades o en pacientes con IMC superior a 27 kg/m<sup>2</sup> con una o más comorbilidades, se podrán prescribir medicamentos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Cada medicamento utilizado deberá estar justificado bajo criterio médico, de manera individualizada.

El médico tratante deberá informar y explicar al paciente, las características del medicamento que le fue prescrito, nombre comercial y genérico, dosificación,

duración del tratamiento, interacción con otros medicamentos, así como las posibles reacciones adversas y efectos secundarios (NOM, 2010).

## V.7.1 Tratamientos farmacológicos para la obesidad

### V.7.1.1 Anorexígenos

Los fármacos supresores del apetito, o anorexígenos, tiene efecto en la saciación (procesos implicados en la terminación de una comida), saciedad (ausencia de hambre después de comer) y del hambre (sensación biológica que inicia la ingestión). Al aumentar la saciación, la saciedad, y disminuir el hambre, estos agentes ayudan a los pacientes a reducir el consumo calórico al tiempo que les brinda un mayor sentido de control sin privación (Waldman, 2010).

#### » Fertermina

La fertermina (Figura 2), se aprobó para tratamiento de la obesidad sólo para uso a corto plazo de 8 a 12 semanas junto a una dieta baja en calorías y ejercicio. Sin embargo, la estrategia terapéutica actual indica la administración prolongada de este fármaco, que estimula a las neuronas para que liberen catecolaminas, como dopamina, la epinefrina y la norepinefrina. La actividad de supresión del apetito de estos compuestos se debe a su acción sobre el SNC.

Por lo general, el tratamiento se inicia con una dosis de 15 mg al día administrada media hora antes o 1 a 2 horas después de una comida, con titulación de la dosis hasta un máximo de 37.5 mg al día. Los efectos adversos más frecuentes de los anorexígenos derivados de anfetamina son: inquietud, insomnio, xerostomía, estreñimiento, aumento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La fertermina se excreta sobre todo por vía renal y debe administrarse con cuidado en pacientes con disfunción renal (Waldman, 2010).

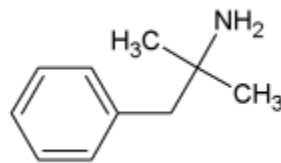


Figura 2. Fertermina

» Sibutramina

La sibutramina (Figura 3) es un compuesto que ejerce una inhibición doble de la recaptación de noradrenalina y serotonina, lo que afecta sobre todo la saciación. El fármaco se somete a metabolismo rápido en el hígado para producir dos metabolitos desmetilados de la amina primaria y secundaria que tienen mayor actividad farmacológica que el compuesto original. La vida media de eliminación de estos metabolitos es de 14 a 16 horas, lo que permite su administración una vez al día. Se aprobó la sibutramina para pérdida y mantenimiento de peso, junto con una dieta reducida en calorías, en dosis de 5, 10 y 15 mg. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son cefaleas, xerostomía, insomnio y estreñimiento, por lo

general son leves y bien tolerados. Los principales problemas son el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca relacionados con la dosis; una dosis de 10 a 15 mg al día causa un aumento promedio en la presión arterial sistólica y diastólica de 2 a 4 mm de Hg e incremento de 4 a 6 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca. Por esta razón, todos los pacientes deben vigilarse de cerca y evaluarse de nuevo en el consultorio un mes después de iniciado el tratamiento (Waldman, 2010).

Las contraindicaciones para el uso de sibutramina incluyen: hipertensión descontrolada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria sintomática, arritmias y antecedentes de accidente cerebrovascular (Waldman, 2010; Thomson, 2015).

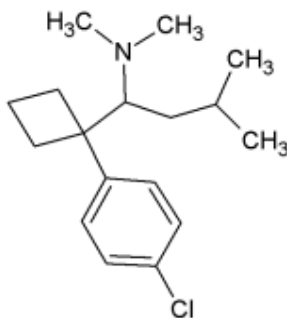


Figura 3. Sibutramina

#### V.7.1. 2 Inhibidores de la lipasa

##### » Orlistat

Fue aprobado como el primer inhibidor de la lipasa para el tratamiento de la obesidad, incluidos la pérdida y el mantenimiento de peso. Es un derivado

hidrogenado sintético de un inhibidor natural de la lipasa, lipostatina, producida por el moho *Streptomyces toxytricini* (Waldman, 2010).

El orlistat (Figura 4) es un potente inhibidor reversible de las lipasas pancreáticas, gástrica y carboxiléster, así como de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, que son necesarias para la hidrólisis de la grasa en el tubo digestivo hasta ácidos grasos y monoacilgliceroles. La actividad del fármaco ocurre en la luz del estómago y el intestino delgado, donde forma un enlace covalente con el sitio del residuo activo de serina de estas lipasas lo que vuelve a las enzimas incapaces de hidrolizar la grasa de la dieta. La absorción de orlistat en el tubo digestivo es mínima (<1%) y la mayor parte se elimina en heces. Siguiendo el tratamiento adecuado el cual consiste en tomar una cápsula de 120 mg tres veces al día con las comidas o hasta una hora después de la comida, el fármaco bloquea la digestión y absorción de casi un 30% de la grasa (Waldman, 2010).

Las reacciones secundarias que presentan son en su mayoría limitadas al tracto gastrointestinal, causadas por la inhibición en la absorción de grasas e incluyen heces líquidas, grasosas, aumento en la defecación, incontinencia fecal, náusea y vómito. Rara vez se ha observado infección del tracto respiratorio superior e inferior, influenza, cefalea por irregularidades menstruales, ansiedad, fatiga e infección de vías urinarias (Thomson, 2015).

Está contraindicado en pacientes con colestasis y síndrome de malabsorción, así como en embarazadas o en mujeres lactantes (Waldman, 2010).

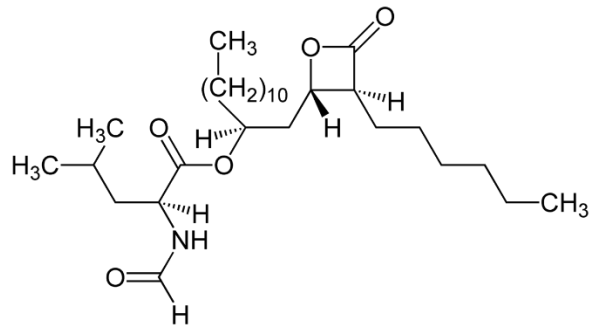


Figura 4. Orlistat

### V.7.1.3 Tratamiento farmacológico de las DLPS

La dieta y el ejercicio aeróbico han surgido como una medida terapéutica no farmacológica fundamental para el manejo de las dislipidemias. Se ha observado que luego de realizar un plan de ejercicio constante disminuyen los niveles de TG y colesterol además de aumentar los niveles de C-HDL.

Si no funcionan la dieta y el ejercicio se recurre al tratamiento farmacológico el cual incluye las estatinas, resinas de intercambio catiónico y fibratos, entre otros (De la Maza, 2017).

#### » Estatinas

Atorvastatina (Figura 5), lovastatina (Figura 6), pravastatina (Figura 7) y simvastatina (Figura 8) son utilizados comúnmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, reducen eficazmente los niveles de C-LDL pero en ocasiones



las tres últimas, aumentan los niveles de TG, por otro lado la atorvastatina reduce ligeramente los niveles de TG.

Su mecanismo de acción es inhibir la actividad de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA) que interviene en la síntesis de colesterol en las células, al reducirse la síntesis de colesterol, las células utilizan el colesterol transportado por las C-LDL, lo que disminuye la concentración de estas partículas en sangre y al ser estas las lipoproteínas más abundantes en este compuesto, se produce una disminución de la colesterolemia.

Se utilizan dosis de 20 a 60 mg/día, la cual se recomienda en la noche; los efectos adversos y secundarios son poco frecuentes, pueden ser mialgias, aumento de enzimas hepáticas (TGP) e inflamación del músculo o miositis, así como leucopenias. Su costo es muy elevado, lo cual limita su uso (De la Maza, 2017; Guyton-Hall, 2012).

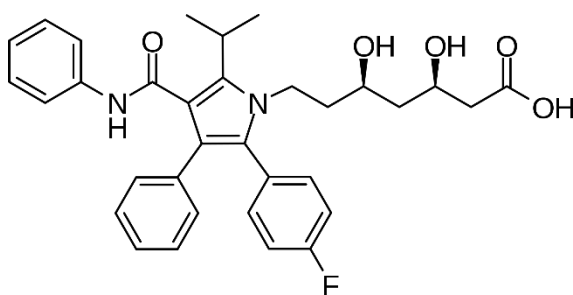


Figura 5. Atorvastatina

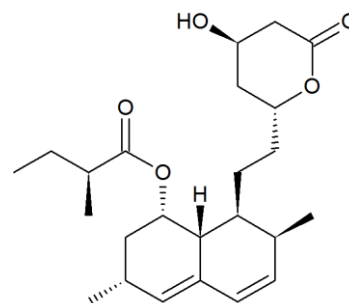


Figura 6. Lovastatina

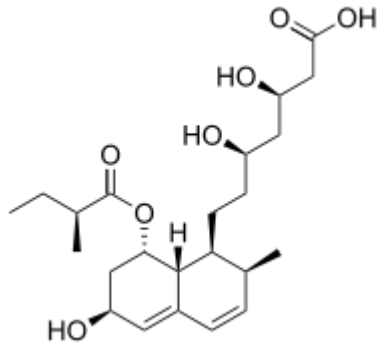


Figura 7. Pravastatina

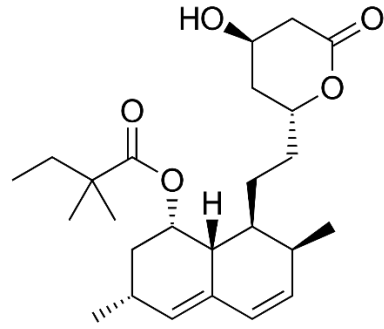


Figura 8. Simvastatina

» Resinas de intercambio catiónico

Colestiramina (Figura 9) y colestipol (Figura 10), son resinas que secuestran sales biliares y colesterol en el lumen intestinal, impidiendo la reabsorción de ácidos biliares y favoreciendo la captación hepática del colesterol de C-LDL para la síntesis de ácidos biliares; disminuye los niveles de colesterol en sangre. La dosis promedio es de 8 g tres veces al día, lo que reduce el colesterol entre 20 y 25%. Son los fármacos de elección en niños y mujeres que desean tener embarazos.

Tienen un uso limitado por sus efectos adversos: meteorismo, náuseas, cólicos, diarrea y estreñimiento. No deben utilizarse cuando hay hipertrigliceridemia porque aumenta los niveles de TG en sangre. Su costo es bastante elevado (De la Maza, 2017).

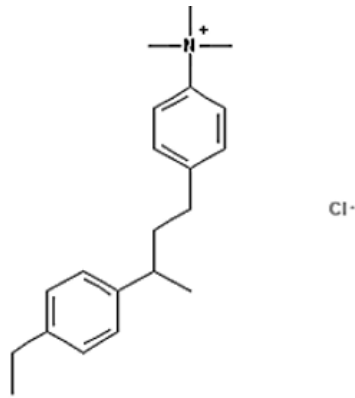


Figura 9. Colestiramina

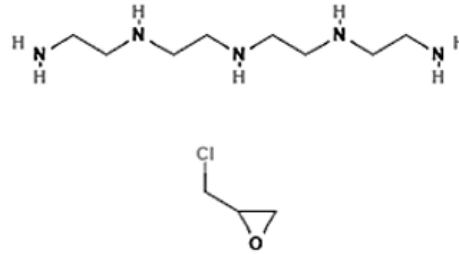


Figura 10. Colestipol

» Fibratos

Bezafibrato, clofibrato (Figura 11), etofibrato (Figura 12) y gemfibrozilo (Figura 13), reducen los niveles de TG en V-LDL en un 30%, disminuye levemente el C-LDL, aumenta el C-HDL hasta 20%. Los efectos adversos y secundarios son miositis, inducción de litiasis biliar, alteraciones de la función hepática, náusea, vómito, diarrea, meteorismo, aumento de peso, cefalea e insomnio.

Sus efectos sobre los lípidos sanguíneos se producen por la activación del receptor alfa activado por el proliferador del peroxisoma alfa (PPAR- $\alpha$ ). Esto promueve la oxidación de los ácidos grasos y estimula la actividad de lipoproteína lipasa, lo cual reduce los TG y aumenta la síntesis de apoproteínas de las HDL, lo que incrementa C-HDL. Cabe destacar que en este estudio se utilizó al bezafibrato como control positivo, por lo cual, a continuación, se describe con más detalle los aspectos farmacológicos más relevantes (De la Maza, 2017).

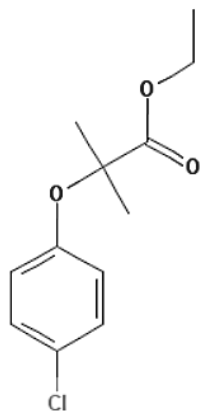


Figura 11. Clofibrato

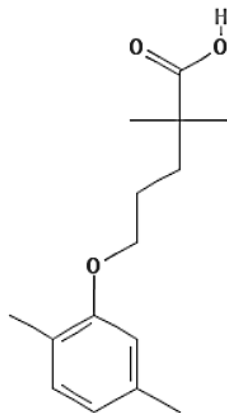


Figura 12. Gemfibrozilo

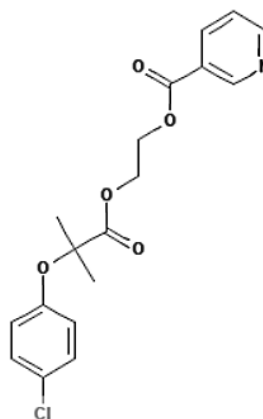


Figura 13. Etofibrato

» Bezafibrato (BZ)

Bezafibrato (Figura 14), está indicado en las hiperlipidemias primarias y secundarias cuando no hay cambios con dietas y ejercicio; tiene efectos benéficos sobre el perfil lipídico: disminuye los TG, reduce los niveles elevados de C-LDL, incrementa los niveles de C-HDL. Adicionalmente, incrementa la actividad de las lipasas de TG, reduce la biosíntesis de colesterol y, por lo tanto, estimula el catabolismo lipoproteico mediado por el receptor C-LDL.

La administración de BZ ha demostrado reducir significativamente los niveles elevados de fibrinógeno plasmático, conduciendo a una reducción en la viscosidad del plasma y de la sangre, habiéndose observado igualmente inhibición de la agregación plaquetaria.

Está contraindicado cuando hay hipersensibilidad al fármaco, en pacientes embarazadas, en niños, en enfermedades hepáticas a excepción de hígado graso,

el cual está relacionado con hipertrigliceridemia, enfermedades de la vesícula biliar con o sin colelitiasis, trastornos severos de la función renal con niveles de creatinina sérica mayores de 6 mg/100 mL o una depuración de creatinina menor de 15 mL/min.

El BZ se absorbe rápida y casi totalmente en el tracto gastrointestinal. La eliminación es rápida con la excreción casi exclusivamente renal. La vida media de eliminación es de 1-2 horas.

Presenta reacciones secundarias y adversas como pérdida del apetito, sensación de plenitud en el estómago, y náuseas, en casos aislados, incremento en las transaminasas, colestasis reacciones cutáneas, debilidad muscular, mialgia y calambres musculares. En general, la mayoría de las reacciones secundarias desaparecen después de suspender el BZ (Thomson, 2015).

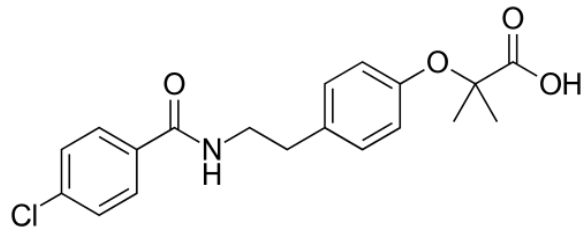


Figura 14. Bezafibrato

» Ezetimiba

La ezetimiba (Figura 15) inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Actúa sobre el transportador de esterol (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitosteroides; reduce las C-LDL 15-20% y ligeramente los TG, además de aumentar el C-HDL. Se emplean en monoterapia o con estatinas en pacientes con C-LDL altas que no

responden a dosis máximas de estatinas. La dosis recomendada es de 10 mg al día. Los efectos adversos son: diarrea, dolor abdominal, artralgia, fatiga, dolor de espalda y tos (Soca, 2009; De la Maza, 2017).

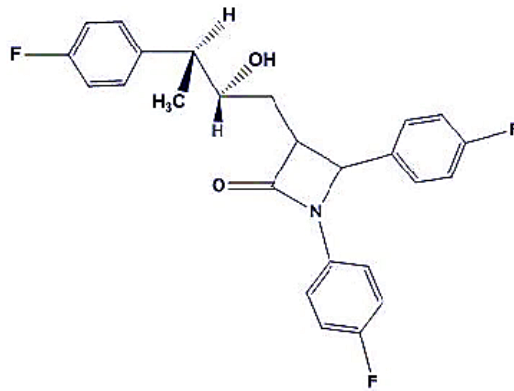


Figura 15. Ezetimiba

## V.8 Medicina tradicional

La medicina tradicional es el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el cuidado de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales (OMS, 2017).

Las plantas por cientos de años han sido la base de los sistemas de medicina tradicional para preservar la salud e incrementar la calidad de vida del hombre y se estima que aproximadamente el 80% de la población mundial utiliza las plantas para diferentes fines, que incluyen el alimenticio y la medicina tradicional como terapia principal para sus padecimientos; la mayoría de estas terapias involucran el uso de

extractos de plantas o sus compuestos activos. La medicina tradicional indígena ha representado la principal opción de prevención y curación de enfermedades para los habitantes de las comunidades indígenas; esto debido principalmente a la exclusión y a la pobreza extrema en la que viven, así como por la carencia de servicios de salud que los gobiernos no han podido garantizar (Prieto-González *et al.*, 2014; Cortés, 2011).

## V.9 Herbolaria mexicana

La herbolaria hace referencia al conocimiento y uso terapéutico adquirido a lo largo del tiempo para el reconocimiento de plantas cuyos componentes activos son utilizados en el tratamiento de enfermedades, así como la receta o las dosis que deben utilizarse. Asimismo, se refiere al estudio científico de las plantas reconocidas en la medicina tradicional, como se contempla en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos; puede agruparse de la siguiente forma:

- Herbolaria silvestre. Es el conocimiento heredado por los curanderos o médicos indígenas, de padres a hijos, a través de la comunicación oral, la práctica y la experiencia.
- Herbolaria de los huertos familiares. Puesto que algunas plantas medicinales no crecen en forma silvestre, a este grupo pertenece el conocimiento de las amas de casa que las utilizan para las enfermedades más comunes. En los huertos familiares se pueden encontrar plantas europeas como ruda, hierbabuena, menta, perejil, ajeno, manzanilla, hinojo, etc.

- Herbolaria comercial. Incluye cerca de 50 plantas medicinales que se cultivan para comercializarse en los mercados de toda la República Mexicana, pero también se cultivan unas 300 plantas silvestres (Ocegueda, 2005; Plascencia, 2005).

En México alrededor de 4 000 especies de plantas con flores, aproximadamente 15% de la flora total, tienen propiedades medicinales, es decir que más o menos una de cada siete especies posee alguna propiedad curativa. Sin embargo, se estima que la validación química, farmacológica y biomédica de los principios activos que contienen, se ha llevado a cabo sólo en 5% de estas especies (Ocegueda, 2005).

#### V.10 Generalidades de las Annonas

La familia Annonaceae comprende cerca de 2 500 especies agrupadas entre 130 y 140 géneros constituidos por árboles y arbustos, distribuidos en las regiones tropicales de América, Asia, y Madagascar. Las especies más importantes del género *Annona* spp. son: *Annona cherimola* Miller, *Annona muricata* L., *Annona squamosa* L., *Annona reticulata* L., y el híbrido interespecífico *Annona atemoya* (*A. cherimola* x *A. squamosa*) (González, 2013).



Las especies de *Annona* generalmente son utilizadas para fines comestibles como fruta fresca altamente nutritiva, es una fuente rica en carbohidratos, tiene alto valor energético y contenido de minerales; en cuanto a sus propiedades medicinales es utilizada para tratar problemas renales, gastrointestinales, respiratorios, fiebre, paludismo, dolor de cabeza, gripe, sinusitis, hemorragia nasal, golpes, fuego bucal, resaca, vómito y en menor frecuencia se encuentra el uso artesanal, leña, construcción, forraje, sombra de cafetales y ornato. Estudios científicos recientes de algunas especies de Annonáceas reportan sus usos como antibacterianos, antifúngicos y antihelmínticos (CONAFOR, 2012; González, 2013; Agustín-Hernández, 2012).

Estudios fitoquímicos de la familia Annonaceae han demostrado la presencia de una gran cantidad de metabolitos secundarios como son: alcaloides, polifenoles, terpenos, péptidos cíclicos, acetogeninas, amidas, esteroides y lignanos (González, 2013; Agustín-Hernández, 2012; Ramírez *et al.*, 2011).

Muchas de las especies de *Annona* son aromáticas debido a la presencia de aceites esenciales constituidos por mono- y sesquiterpenos. El aceite esencial de los frutos frescos tiene abundancia de compuestos terpénicos como  $\beta$ -pineno y  $\alpha$ -terpinoleno; las flores son ricas en biciclogermacreno,  $\alpha$ -terpinoleno y germacreno D, de sus hojas se ha extraído un aceite esencial abundante en biciclogermacreno, trans-cariofileno,  $\alpha$ -amorfeno y  $\alpha$ -copaeno, también los alcaloides corituberina y nor-nanteína; y los flavonoides quercetina, isoquercitrina y rutina (Fournier *et al.*, 1999; Ramírez *et al.*, 2011; Solares, 2015).

V.10.2 Clasificación taxonómica de *Annona cherimola* Miller

Reino: Plantae

Filo: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Sub Clase: Magnoliidae

Orden: Magnoliales

Familia: *Annonaceae*

Género: *Annona*

Especie: *Annona cherimola*

V.11. Descripción de *Annona cherimola*

En México se lo conoce popularmente como "chirimoya, atish (Michoacán), tzon te chkia (Oaxaca), lamatzapotl (Puebla) y yati (Veracruz)". El nombre chirimoya deriva del quechua "chirimuya" que significa semillas frías; el árbol es pequeño, erguido y caducifolio y rara vez llega a una altura de más de 7.5 m; el tallo con frecuencia a nivel del suelo se divide en varias ramas, tiene hojas simples de forma ovalada, lanceoladas o elípticas de 10 a 25 cm de largo, glabras en la superficie ventral y pubescentes dorsalmente, las hojas se caen al final del invierno. Las flores, son muy aromáticas, hermafroditas, presentan seis pétalos amarillentos jaspeados de púrpura, son poco llamativas, solitarias o en ramilletes de dos o tres, sobre un corto

e inclinado pedúnculo inserto en las axilas de las hojas. El fruto normalmente tiene forma de corazón, cónico, ovalado forma irregular debido a la polinización. La medida del fruto es de 7.5 a 12.5 cm de longitud y pesa de 200 a 700 g. La superficie del fruto es lisa en algunas variedades y en otras está cubierto por pequeñas protuberancias cónicas. El fruto es delicado y la cáscara delgada verde amarilloso cuando está maduro. La pulpa es blanca, sub ácida y fragante tiene un delicado sabor, al igual que el de la piña y el plátano. El fruto tiene numerosas semillas negras (21 a 41 semillas por fruto), y llegan a medir aproximadamente de 1.5 a 2.0 cm de longitud y 1.0 cm de ancho (González, 2013; Agustín-Hernández, 2012).



Figura 16. Hojas de *Annona cherimola* Miller.

#### V.11.1 Distribución geográfica

Especie originaria de los Andes de Perú y Ecuador, cultivada en todas las regiones subtropicales del mundo. En México crece en los estados de Morelos, Guanajuato, Jalisco, Michoacán, Chiapas, Puebla, Hidalgo, San Luis Potosí, Veracruz, Campeche y Estado de México (CONAFOR, 2012).

### V.11.2 Química y farmacología de *Annona cherimola*.

Estudios químicos de *A. cherimola* han conducido al aislamiento de alcaloides, flavonoides, esteroides, terpenos, péptidos cíclicos y acetogeninas. Además, investigaciones farmacológicas han demostrado que los extractos de las semillas de *A. cherimola* tienen propiedades genotóxicas, citotóxicas, antiprotozoarias, antisecretoras y antibacterianas. Las hojas poseen actividades anti-hipercolesterolemiantes, anti-depresivas, anti-diabéticas y anti-ansiolíticas (Calzada *et al.*, 2017 b).

### V.11.3 Toxicidad de *Annona cherimola*

Las semillas son venenosas, si se ingieren producen una acción emeto-catártica con síntomas de dilatación de las pupilas, intensa fotofobia, náuseas, vómitos, sequedad en la boca, ardor de garganta y relajación muscular (CONAFOR, 2012).

Los estudios de toxicidad aguda revelaron que el extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (EAcE), no es tóxico a las dosis ensayadas (30, 300 o 3000 mg/kg), con valor de dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) > 3000 mg/kg (Calzada *et al.*, 2017a).

### V.12 Flavonoides

Químicamente, los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico).

Los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 2 al 8, y los del anillo B desde el 2' al 6' (Figura 17) (Russo-Sánchez, 2006; Kawser *et al.*, 2016).

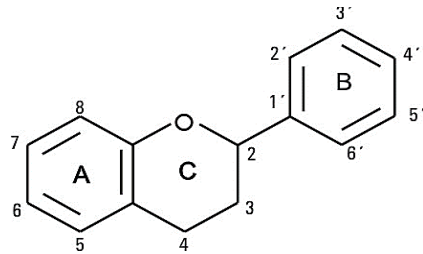


Figura 17. Núcleo base de los flavonoides

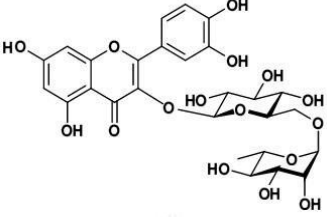
Los flavonoides sufren metabolismo de primer paso y sus metabolitos, excretados por la bilis, aunque se reabsorben ya no presentan funcionalidad. La transformación de los flavonoides ocurre en el hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I en las que se exponen grupos polares y en el colon mediante reacciones de biotransformación de fase II, en las que los microorganismos degradan a los flavonoides no absorbidos (Jiménez *et al.*, 2009; Russo-Sánchez, 2006).

Una parte importante de los flavonoides ingeridos y metabolizados se excreta por la orina en forma de conjugados solubles en agua. La conjugación con el ácido glucurónico, sulfatos o glicina, parece tener lugar tanto para los flavonoides como para sus metabolitos procedentes del colon. La excreción sucede después de que se forman estos conjugados (Russo-Sánchez, 2006).

Los no solubles en agua se excretan junto con la bilis al duodeno. Si un flavonoide sólo es glucuronidado se excretará por vía renal (como la catequina), pero si es metilado y sulfatado será excretado por la vía hepática (como la quercetina) (Jiménez *et al.*, 2009).

Estudios anteriores han indicado que el flavonoide rutina es el principal componente purificado de las hojas de *Annona cherimola* Miller, por ello es utilizado en este experimento y en el cuadro 4 se resumen sus principales propiedades (Solares, 2015; Calzada *et al.*, 2017 b).

Cuadro 4: Estructura, efectos benéficos, modelo de obesidad y mecanismo de acción de rutina (Rahman, 2011).

	<b>Modelo, dosis y duración del tratamiento</b>	<b>Efectos benéficos</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
<p style="text-align: center;">Rutina</p> 	Obesidad inducida por la dieta (DIO) ratón (25-50 mg/Kg peso, 4 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Peso corporal</li> <li>↓ Ganancia de peso corporal</li> <li>↓ Lípidos en sangre</li> <li>↓ Hígado graso</li> </ul>	↓ Expresión de factores de transcripción adipogénica (PPAR $\gamma$ y C/EBP $\alpha$ )
	DIO rata (50-100 mg/Kg peso, 8 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Peso corporal</li> <li>↓ Ganancia de peso corporal</li> <li>↓ Grasa visceral</li> <li>↓ Lípidos en sangre</li> <li>↓ Hígado graso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Eficiencia alimentaria</li> <li>↓ Actividad GPDH</li> </ul>
	Hipercolesterolemia en rata (100 mg/Kg peso, 4 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Lípidos en sangre</li> <li>↓ Hígado graso</li> </ul>	
	Células 3T3 L1 (50-1, 650 $\mu$ M)	↓ Acumulación de grasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Expresión de factores de transcripción adipogénica (PPAR<math>\gamma</math> y C/EBP<math>\alpha</math>)</li> <li>↓ Actividad GPDH</li> </ul>

Los flavonoides muestran muchos efectos benéficos con ventajas sobre los tratamientos alopáticos. Varios estudios han demostrado los beneficios potenciales para la salud de estos productos contra la obesidad y la DM (Rahman, 2011).

## VI MATERIALES Y MÉTODOS

### VI.1 Material

Los productos obtenidos de las hojas de *Annona cherimola* (el extracto y el flavonoide rutina) y el fármaco control bezafibrato fueron proporcionados por el Dr. Fernando Calzada, de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### VI.2 Animales y preparación de muestras

Se usaron ratas machos de la cepa Sprague-Dawley de 4 meses de edad ( $475 \pm 25$  g). Los animales fueron criados en el bioterio del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS. Las investigaciones con animales de experimentación se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana, se mantuvieron en una sala de temperatura controlada ( $22 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) en un ciclo natural de 12 h de luz y oscuridad. Los roedores fueron alimentados con dieta de bioterio y agua *ad libitum*, hasta el inicio de los experimentos. Estos estudios fueron realizados con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Especializado del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS (NOM, 1999).

Se emplearon grupos con una  $n=6$ , a los cuales se les alimentó con dieta de bioterio (DB) y se administró vía intragástrica (Vi) con ayuda de una cánula de metal, 300

mg/kg de las grasas: manteca de cerdo (MAN) o aceite de oliva (OLI) o canola (CAP). Esto se realizó dos veces al día, durante las cuatro semanas en que se efectuaron las investigaciones. Cabe mencionar que los animales alimentados con DB fueron utilizados como grupo control respecto a las dietas altas en grasa (DBMAN, DBOLI y DBCAP) y estas a su vez se utilizaron como control respecto a los distintos tratamientos.

El extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (EAcE) y el flavonoide rutina, fueron disueltos en tween 20 al 2% en agua, el bezafibrato (BZ) fue disuelto en agua. Posteriormente se administró 1 mL del producto preparado vía intragástrica con ayuda de una cánula de metal.

El EAcE se administró a una dosis de 150 mg/kg; el flavonoide rutina se administró a las dosis de 30 y 50 mg/kg, finalmente el BZ se administró a las dosis de 30 y 150 mg/kg. Esto se realizó una vez al día, durante las cuatro semanas en que se efectuaron las investigaciones.

Durante el tratamiento, cada semana se determinó a cada uno de los grupos, la ganancia de peso corporal, los niveles de glucosa, así algunos parámetros del perfil lipídico (C-HDL y TG). Al final de cada experimento los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y se determinó el peso (g) de grasa visceral e hígado.

### VI.3 Determinación de los niveles de glucosa y lípidos

Al término de cada semana de tratamiento, se obtuvieron muestras de sangre de la vena caudal. Se determinó la glucemia por el método de la glucosa oxidasa,



utilizando un glucómetro (Evolution, Infopia®™); los niveles de lípidos se determinaron por el “Método Trinder”, utilizando tiras reactivas (PTS PANELS Lipid Panel Test Strips ®™); los resultados obtenidos se expresan en miligramos por decilitro en sangre (mg/dL).

## VII ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue expresado como el promedio  $\pm$  el error estándar de la media (SEM). La diferencia de los estudios fue determinada con la prueba de Bonferroni, con un nivel de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ) y por medio del análisis de varianza de ANOVA del programa estadístico de Graphpad prism versión 5.01.

## VIII RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo se discutirá en cuatro secciones.

- En la primera se describirá la inducción de la obesidad en las ratas usando cuatro dietas para establecer cual es la mejor.
- En la segunda, se discutirá el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* sobre el peso corporal, los niveles de glucosa y los parámetros lipídicos (C-HDL y TG) en las ratas alimentadas con las cuatro dietas.

- En la tercera, se detallará el efecto del flavonoide rutina sobre el peso corporal, los niveles de glucosa y los parámetros lipídicos (C-HDL y TG) en las ratas alimentadas con las cuatro dietas.
- Finalmente se discutirá el efecto del extracto y el flavonoide rutina en el peso (g) de la grasa visceral e hígado de las ratas.

#### VIII.1 Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso corporal de ratas macho

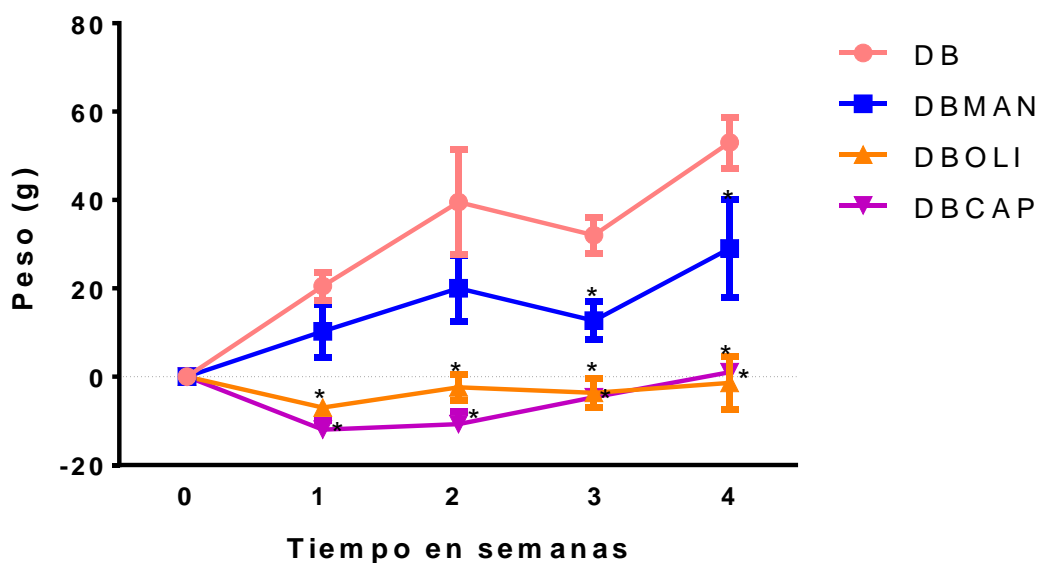
Las tablas correspondientes, se presentan en la sección de Anexos.

En la Tabla 1 y Gráfica 1, se muestran los resultados del efecto de la dieta de bioterio (DB) y dietas altas en grasa: manteca (DBMAN), aceite de oliva (DBOLI) y canola (DBCAP) sobre el peso corporal de ratas macho.

De las cuatro dietas, se observó que el grupo de ratas alimentadas con DB obtuvo la mayor ganancia de peso corporal con valores significativos, a partir de la primera semana con incremento gradual; seguida del grupo alimentado con DBMAN el cual tuvo el mismo comportamiento; en el caso de los grupos de ratas alimentadas con DBOLI y DBCAP no mostraron cambios significativos con respecto a sus valores iniciales y en comparación con el grupo DB estos presentaron diferencia significativa. Con los resultados obtenidos se concluyó que las dietas DB y DBMAN causan obesidad y las DB OLI y DBCAP a la dosis administrada no afectan el peso. Debido a que la obesidad se caracteriza por la acumulación de grasa en los tejidos y aumento excesivo de peso corporal, los resultados obtenidos con las dietas DB y

DBMAN son consistentes con lo descrito en la literatura en dietas hipercalóricas, como la manteca animal (grasa saturada) (González *et al.*, 2010).

Los aceites vegetales son una importante fuente de energía y específicamente los de oliva y canola poseen grasas monoinsaturadas y son ricos en ácido oleico, que regula el metabolismo de los lípidos y el equilibrio del peso corporal lo que podría explicar los resultados obtenidos en los grupos DBOLI y DBCAP (De Lira-García *et al.*, 2012).



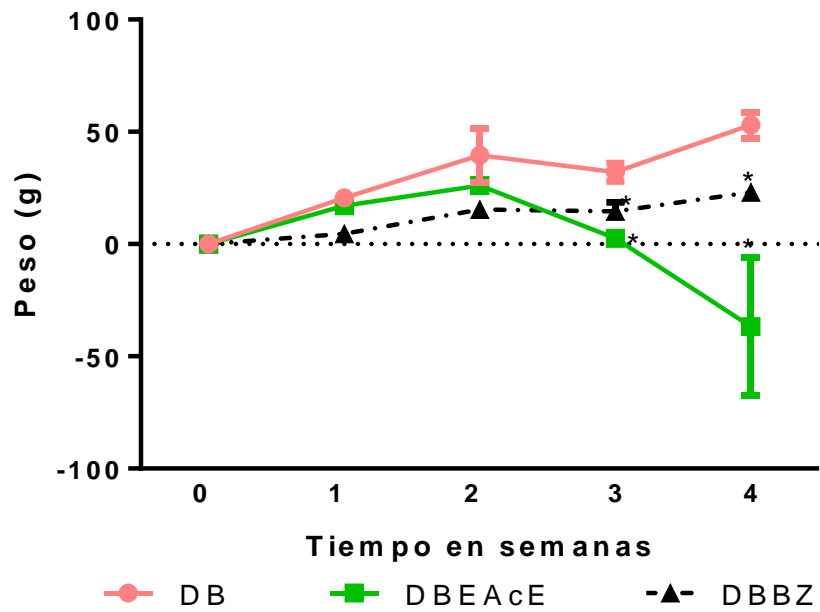
**Gráfica 1.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa, en un tiempo de 4 semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía, \* $p < 0.05$  vs DB; + peso inicial  $475 \pm 25$  g.

Una vez demostrado que las dietas DB y DBMAN inducían obesidad, se prosiguió con la siguiente etapa, que fue observar el efecto del EAcE sobre el peso corporal en los animales alimentados con las cuatro dietas experimentales, así como en los niveles de glucosa en sangre y los parámetros de C-HDL y TG del perfil lipídico.

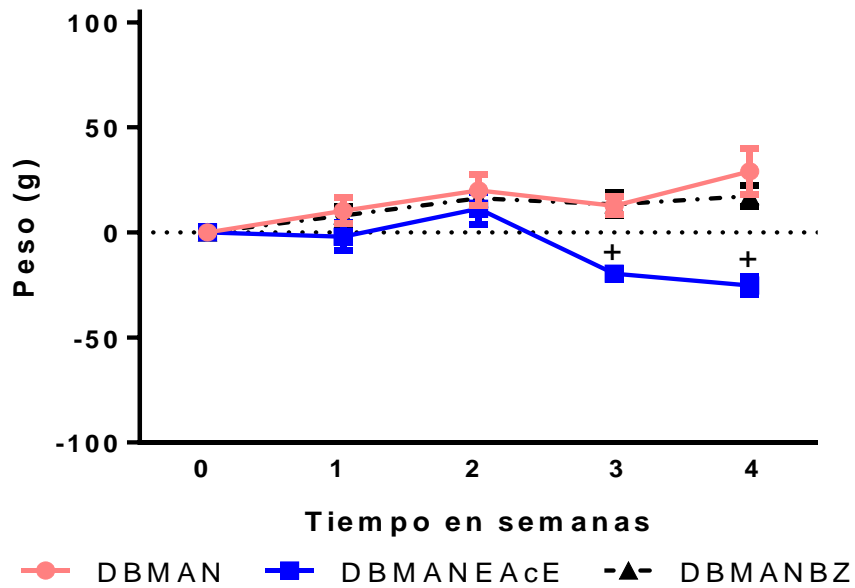
#### VIII.1.1 Efecto del EAcE sobre el peso corporal de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa

Los animales alimentados con las cuatro dietas experimentales (dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa) fueron tratados con el EAcE durante cuatro semanas. Como se muestra en la Tabla 2, y en las Gráficas 2-5, los animales alimentados con DB, DBMAN y DBCAP mostraron una disminución del peso corporal, con la dosis de 150 mg/kg de EAcE, en los tres casos el efecto se observa a partir de la tercera semana y hasta el fin del experimento. En los casos de la dieta DBOLI el efecto en la disminución del peso corporal se observó sólo a la cuarta semana. Cabe hacer mención que, con las cuatro dietas, la disminución del peso corporal causada por el EAcE fue mayor al 100% y en general el efecto en la disminución de ganancia de peso fue superior al observado con el bezafibrato usado como fármaco control a una dosis de 150 mg/kg.



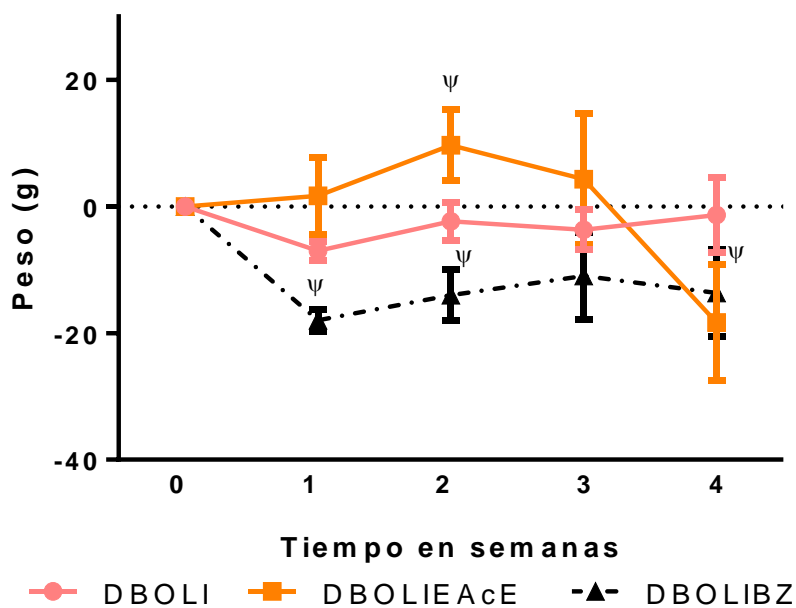
**Gráfica 2.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DB y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía, \*p <0.05 vs DB.



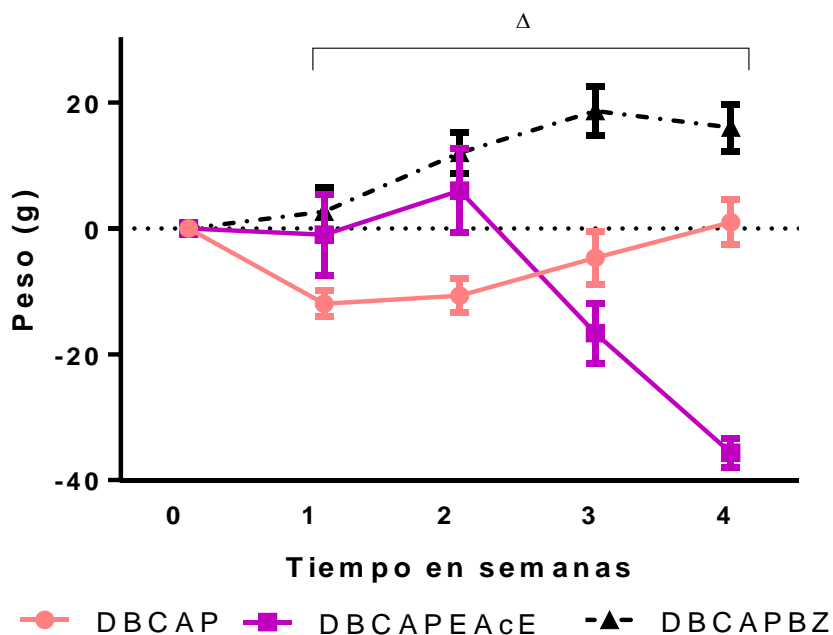
**Gráfica 3.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBMAN y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; +p <0.05 vs DBMAN.



**Gráfica 4.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBOLI y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía;  $\psi$  p <0.05 vs DBOLI.



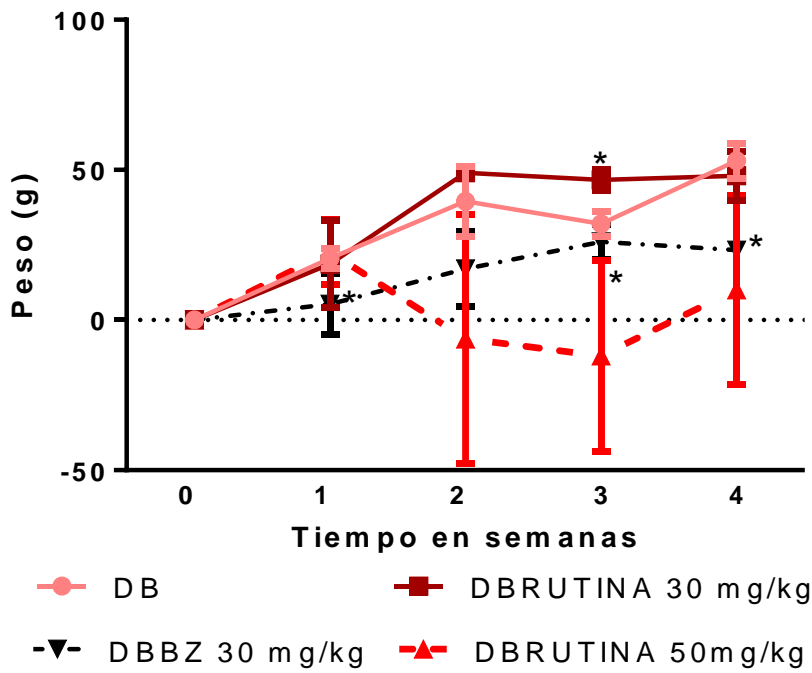
**Gráfica 5.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBCAP y tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía;  $\Delta$  p <0.05 vs DBCAP.

### VIII.1.2 Efecto del flavonoide rutina sobre el peso corporal de ratas alimentadas con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa

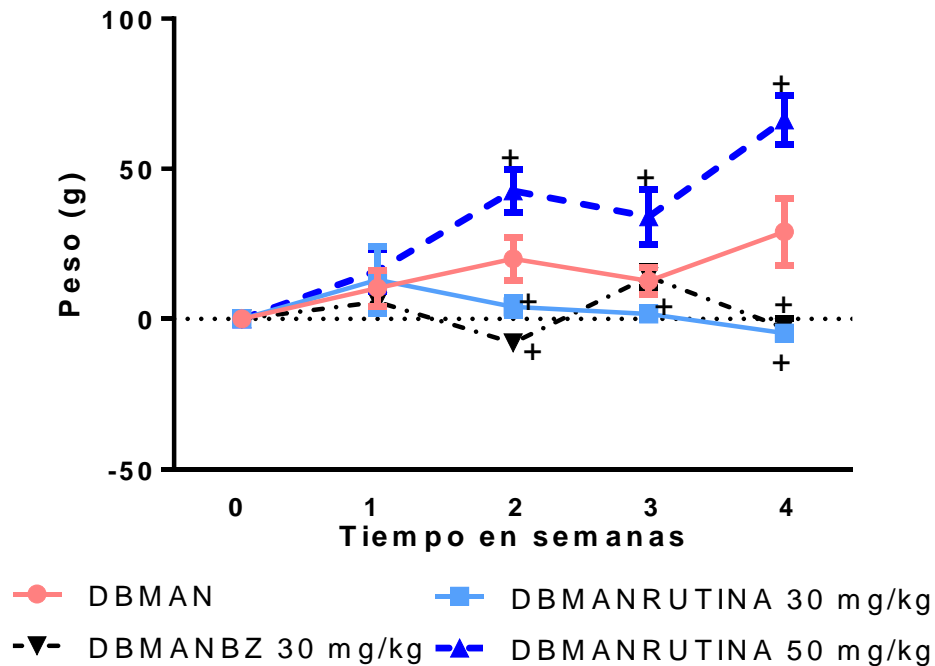
Los animales alimentados con las cuatro dietas experimentales fueron tratados con el flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg.

En la Tabla 3 y en las Gráficas 6-9, se observa que los animales tratados a la dosis de 30 mg/kg, en los casos de las dietas DB, DBOLI y DBCAP se comportan como aquellos tratados con bezafibrato (BZ) a la misma dosis favoreciendo el incremento en la ganancia de peso corporal. En contraste, los animales alimentados con DBMAN mostraron una disminución de la ganancia de peso corporal. Cuando los animales fueron tratados con una dosis de 50 mg/kg de rutina, aquellos alimentados con DB mostraron disminución de la ganancia de peso. En contraste los alimentados con DBMAN, DBOLI y DBCAP mostraron una estimulación sobre la ganancia de peso corporal comparados con sus correspondientes controles a la cuarta semana del experimento. A pesar de que se ha descrito en la literatura que el flavonoide rutina a dosis del 0.1% con respecto al peso del animal alimentado con dietas altas en grasa induce pérdida de peso corporal (Seo et al., 2015). Los resultados obtenidos en esta investigación demuestran que el efecto del flavonoide rutina en la inhibición de la ganancia de peso depende de la grasa y además no es efecto dosis dependiente. En este sentido la presencia de rutina y a las dosis evaluadas no explica el efecto sobre la disminución en la ganancia de peso observada con el EAcE con las cuatro dietas; lo cual sugiere que en el EAcE hay uno o más compuestos responsables de causar el efecto sobre la disminución el peso corporal.



**Gráfica 6.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DB y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.

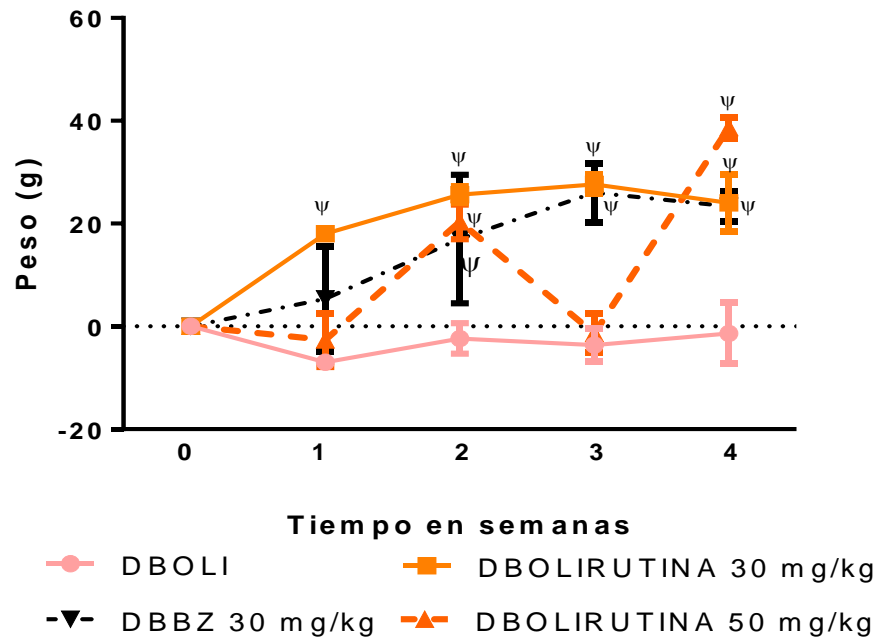
Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.



**Gráfica 7.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBMAN y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.

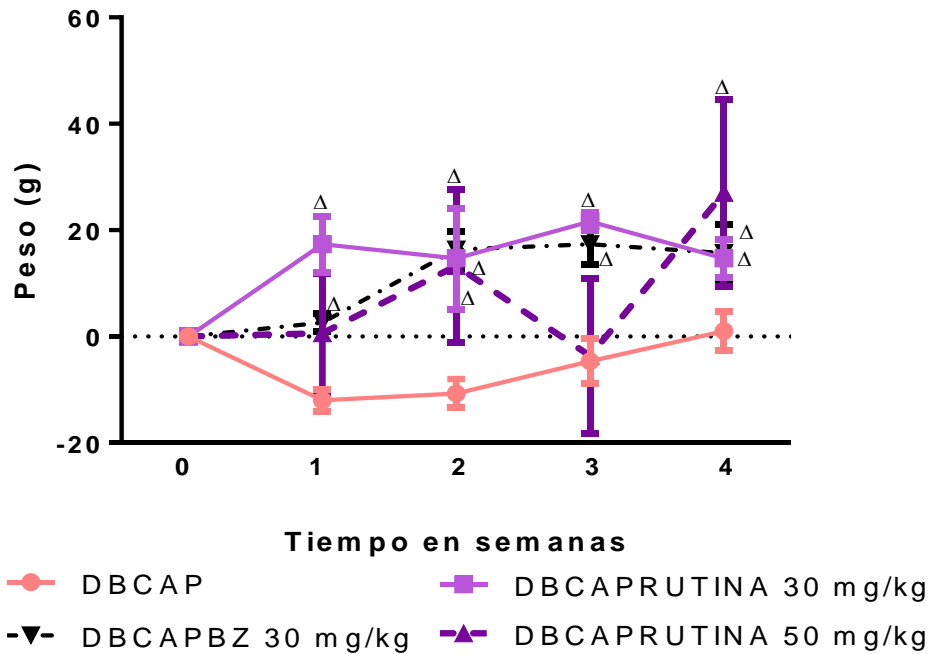
Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; + $p < 0.05$  vs DBMAN.





**Gráfica 8.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBOLI y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\psi p < 0.05$  vs DBOLI.



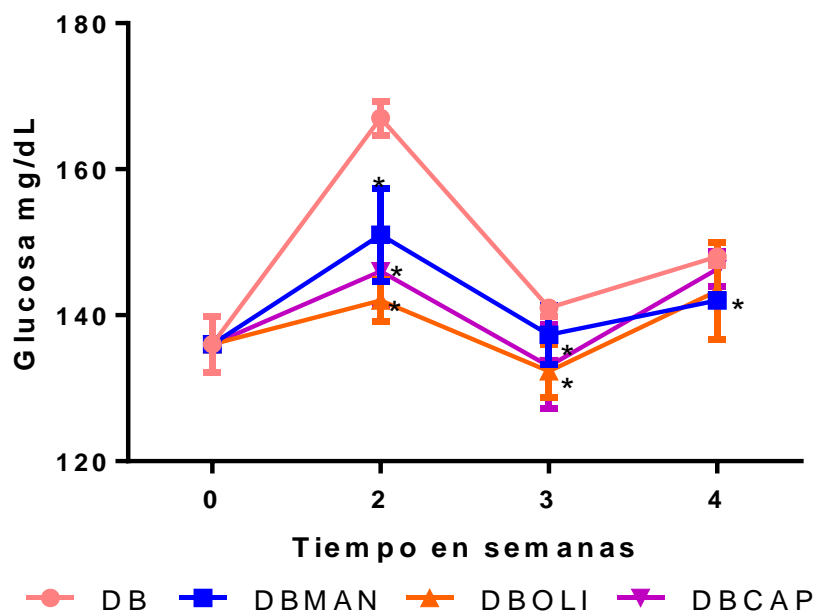
**Gráfica 9.** Ganancia de peso corporal de animales alimentados con DBCAP y tratados con el flavonoide rutina y/o BZ durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\Delta p < 0.05$  vs DBCAP.

## VIII.2 Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre

En la Tabla 4 y en la Gráfica 10 se muestran los valores de glucosa en sangre, obtenidos de los animales alimentados con las cuatro dietas.

En los cuatro casos, se observó un pico de glucosa a la segunda semana; siendo más importante la del grupo DB, seguido de DBMAN, DBCAP y DBOLI. Cabe mencionar que, en la tercera semana, las cuatro dietas disminuyeron los niveles de glucosa, hasta alcanzar valores comparables a los del inicio del experimento. Aparentemente el incremento de glucosa es a causa de una adaptación al experimento. Este resultado es consistente con lo descrito para otras dietas altas en grasa donde se reporta que generalmente la glucemia no cambia con el tiempo (Tucker, 1997; Gil, 2017).

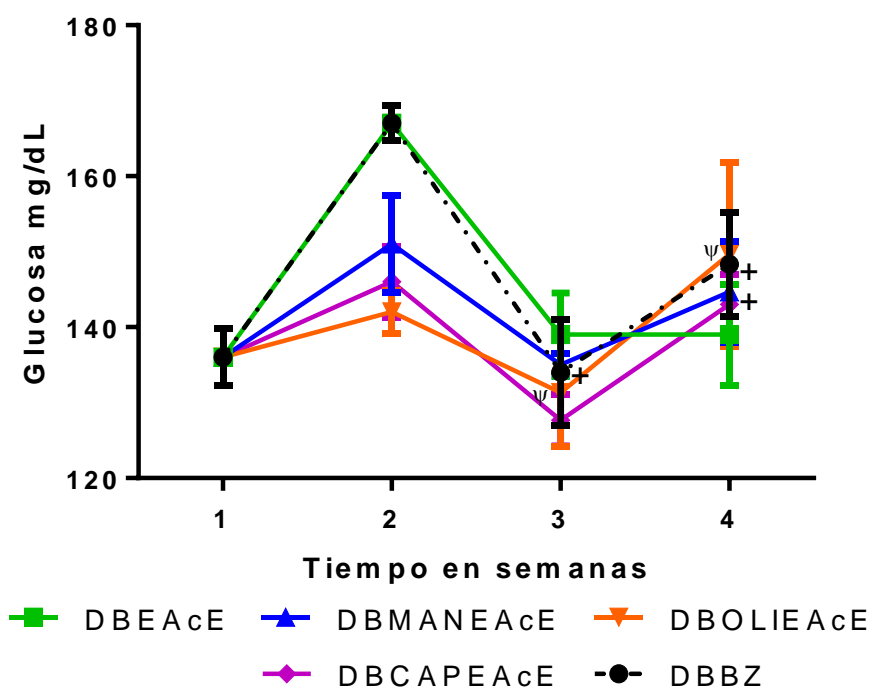


**Gráfica 10.** Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.

### VIII.2.1 Efecto del EAce sobre los niveles de glucosa

En la Tabla 5 y en la Gráfica 11, se muestra que al administrar EAce a una dosis de 150 mg/kg, no hay alteración de los niveles de glucosa en ninguno de los grupos de animales alimentados con las dietas complementadas con grasas comportándose como el fármaco control bezafibrato administrado a una dosis de 150 mg/kg.



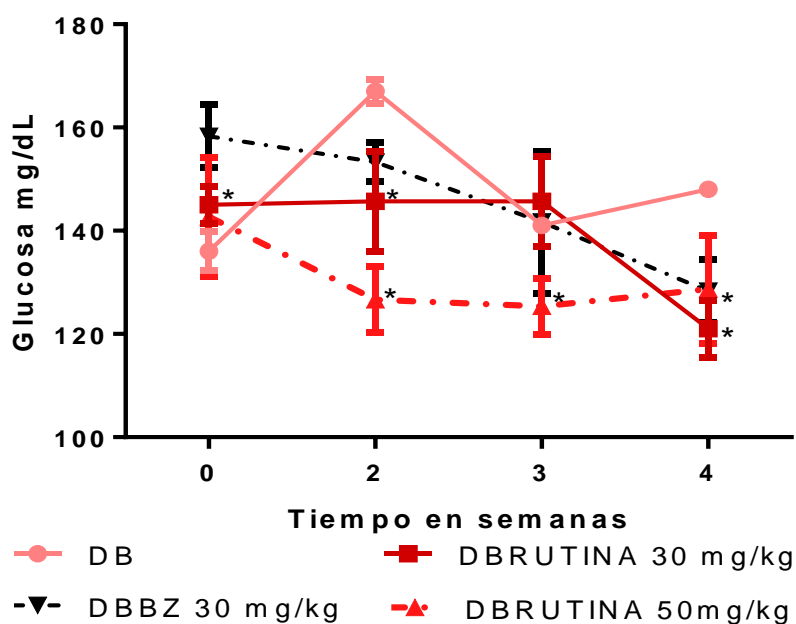
**Gráfica 11.** Efecto del EAce y/o BZ sobre la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; + $p < 0.05$  vs DBMAN,  $\psi$   $p < 0.05$  vs DBOLI,  $\Delta$   $p < 0.05$  vs DBCAP.

### VIII.2.2 Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de glucosa en sangre

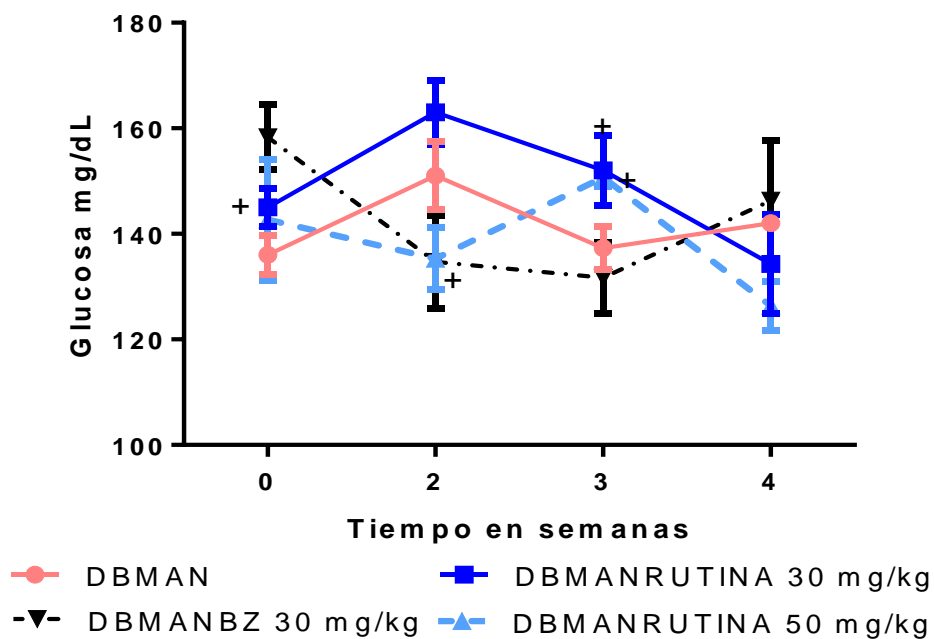
En la Tabla 6 y en las Gráficas 12-15, se muestra el efecto del flavonoide rutina sobre los niveles de glucosa en sangre de animales alimentados con la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa. Se observa que los animales alimentados con DB y DBMAN y tratados con el flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg, muestran una disminución del pico de glucosa desde la segunda semana permaneciendo hasta la cuarta semana de tratamiento, el efecto es similar al observado con los animales tratados con bezafibrato. En contraste, en los animales alimentados con DBOLI no se afectan sus niveles de glucosa comparados contra el grupo control. En el caso de los alimentados con DBCAP y una dosis de 50 mg/kg del flavonoide rutina hay una disminución de los niveles de glucosa a partir de la tercera semana; la dosis de 30 mg/kg de rutina no afecta los niveles de glucosa. Los flavonoides regulan la captación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina, en el caso de rutina estudios *in vivo* e *in vitro* se ha establecido que este compuesto tiene la propiedad de modular el metabolismo de glucosa como un inhibidor  $\alpha$ -glucosidasa (Kawser et al., 2016).

Considerando que el EAcE a la dosis de 150 mg/kg no afecta los niveles de glucosa en sangre en los animales alimentados con las cuatro dietas, los resultados obtenidos, sugieren que en el EAcE existen compuestos que antagonizan el efecto inhibidor  $\alpha$ -glucosidasa del flavonoide rutina.



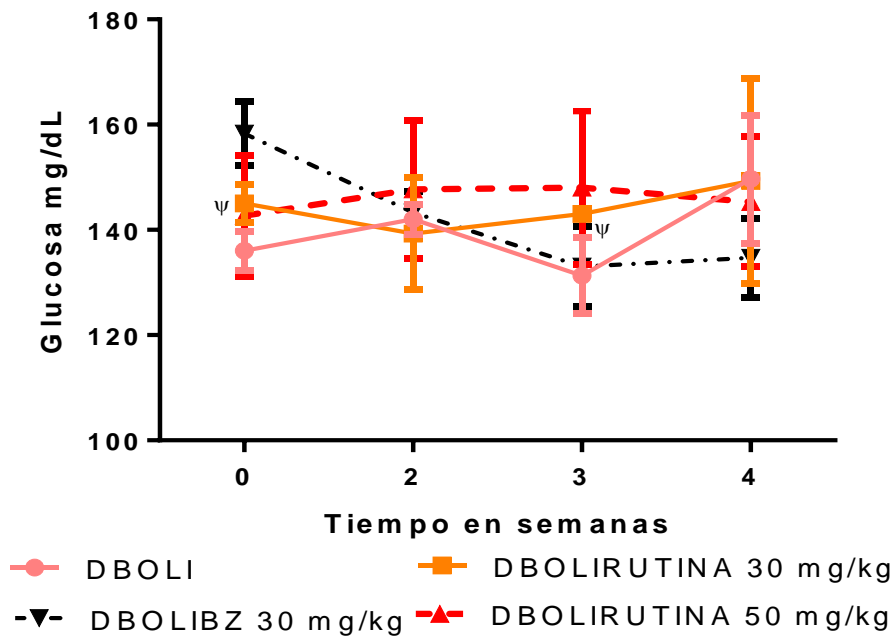
**Gráfica 12.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DB.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.



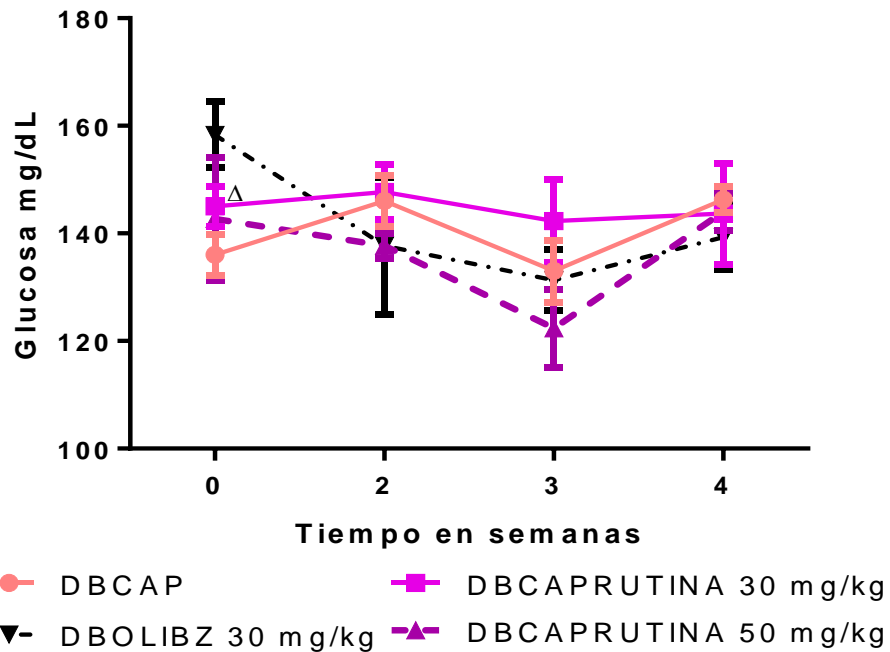
**Gráfica 13.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DBMAN.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; + $p < 0.05$  vs DBMAN.



**Gráfica 14.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DBOLI.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\Psi p < 0.05$  vs DBOLI.

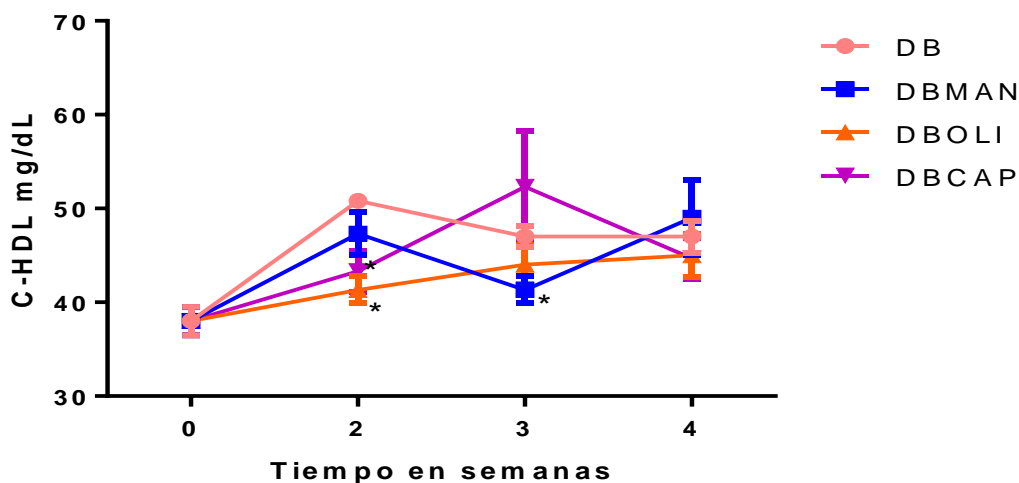


**Gráfica 15.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de glucosa en sangre, de animales alimentados con DBCAP.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\Delta p < 0.05$  vs DBCAP.

### VIII.3 Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de C-HDL en sangre

En la Tabla 7 y la Gráfica 16, se muestran los resultados del efecto de las cuatro dietas en los niveles de C-HDL. En este experimento se observa que a partir de la segunda semana hay una tendencia sobre la disminución de los niveles de C-HDL a excepción de DBCAP en la tercera semana. Los niveles bajos de esta lipoproteína en sangre, se asocian con un aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, en el caso de las dislipidemias se aumenta el riesgo de aterosclerosis debido al depósito de lípidos en las paredes arteriales; es importante aumentar los niveles de C-HDL en sangre ya que su función es transportar el colesterol desde los tejidos periféricos, incluyendo la pared arterial, hasta el hígado para su posterior excreción en forma de sales biliares. Esta remoción de colesterol permite que el C-HDL sea considerado un factor protector de cualquier enfermedad cardiovascular (Águila *et al.*, 2002; McLennan *et al.*, 1995; Kaprinay *et al.*, 2016).

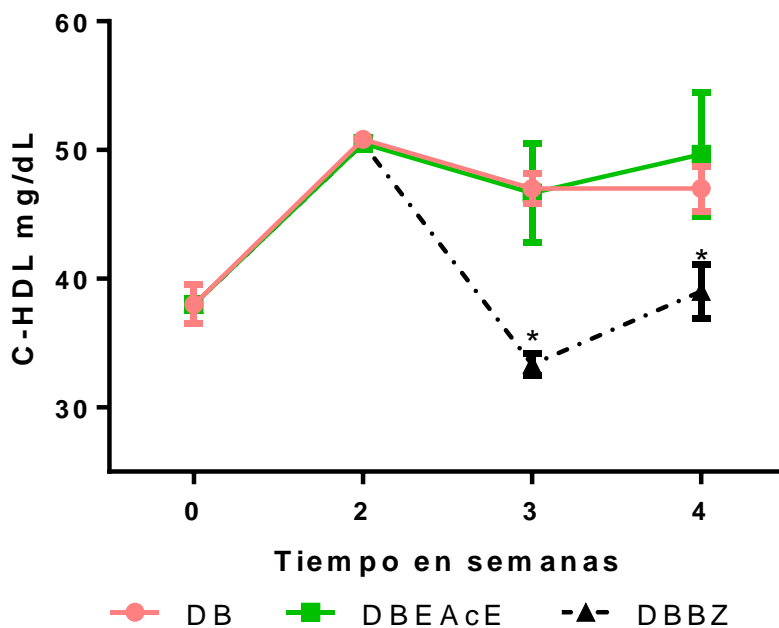


**Gráfica 16.** Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de C-HDL en sangre, durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.

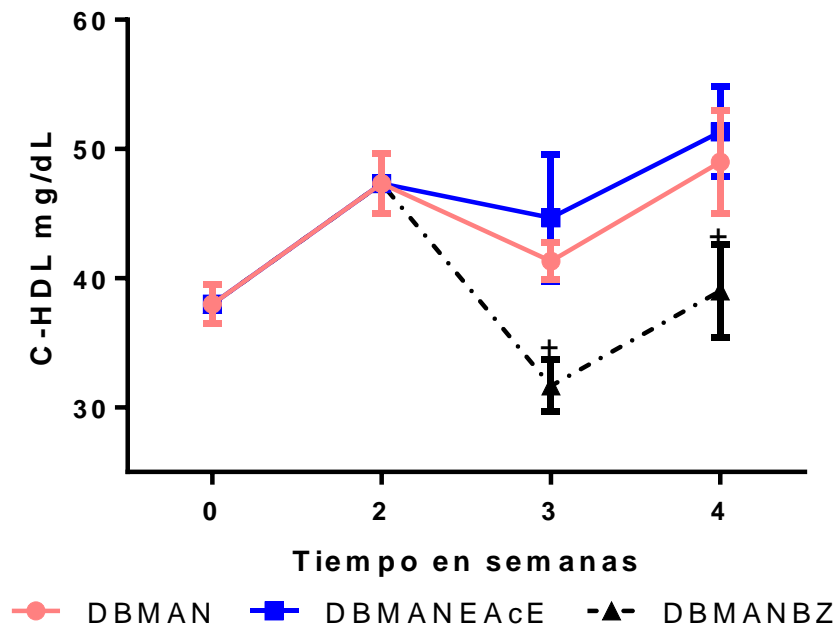
### VIII.3.1 Efecto del EAcE sobre los niveles de C-HDL en sangre

En la Tabla 8 y en las Gráficas 17-20 se muestran los resultados del efecto del EAcE sobre las cuatro dietas, en los niveles de C-HDL. Observándose que el EAcE a la dosis de 150 mg/kg no tiene efecto sobre los niveles de C-HDL en los animales alimentados con las cuatro dietas, comparados contra sus respectivos controles. Cabe destacar que BZ a la dosis de 150 mg/kg provocó una disminución de los valores de C-HDL a la tercera y cuarta semana hasta valores menores a 40 mg/dL. Este resultado es adverso para la salud; debido a que es recomendable valores de C-HDL > 40 mg/dL e idealmente superior a 60 mg/dL para evitar daños cardiovasculares (NOM, 2012).



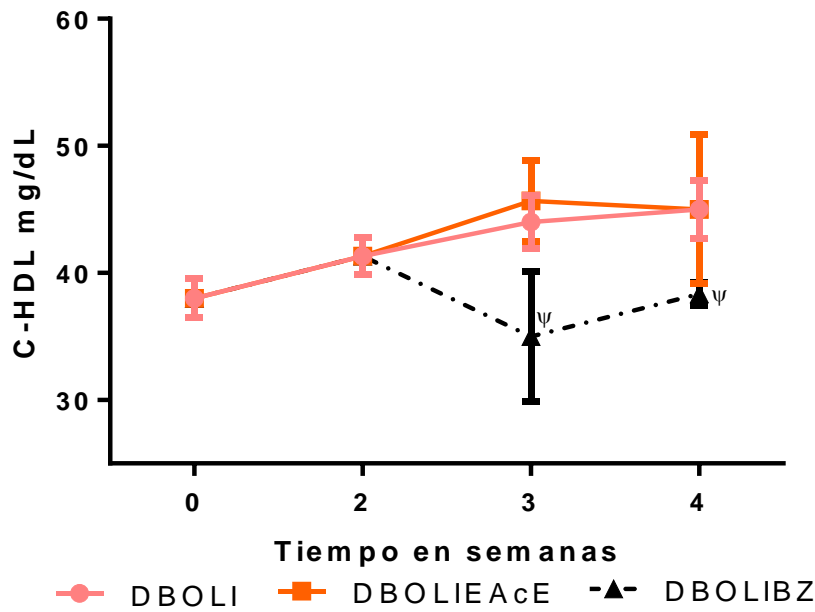
**Gráfica 17.** Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DB. Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.





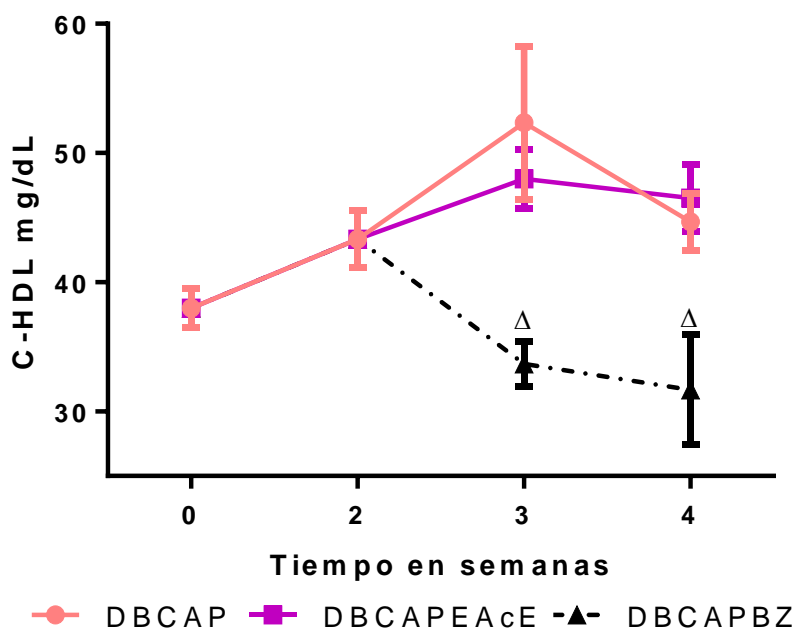
**Gráfica 18.** Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DBMAN.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $+p < 0.05$  vs DBMAN.



**Gráfica 19.** Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DBOLI.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\psi p < 0.05$  vs DBOLI.



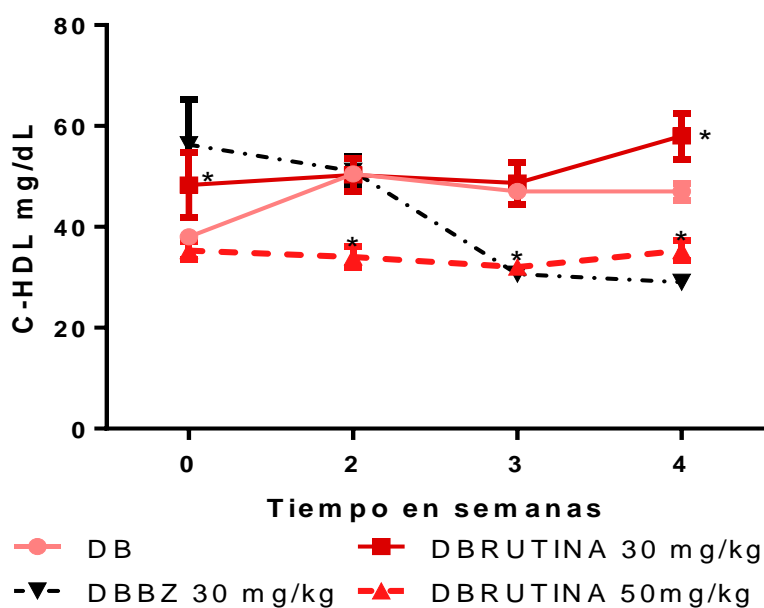
**Gráfica 20.** Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con DBCAPE.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; <sup>a</sup>p <0.05 vs DBCAP.

### VIII.3.2 Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de C-HDL en sangre

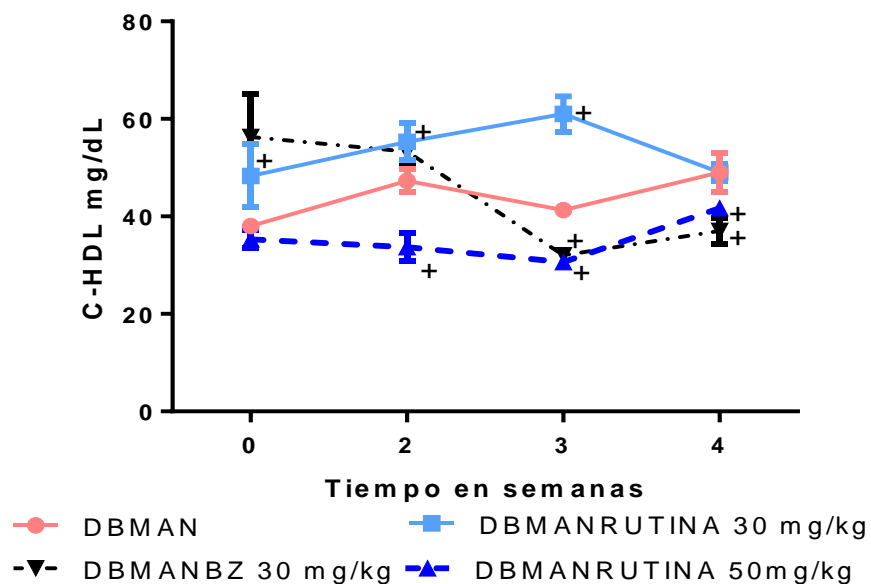
Los animales alimentados con las dietas de DB y DBOLI y tratados con el flavonoide rutina a la dosis de 30 mg/kg mejoraron sus niveles de C-HDL a la cuarta semana de tratamiento (Tabla 9, Gráficas 21-24). Con las dietas de DBMAN y DBCAP el C-HDL no se ve afectado. En contraste, los animales alimentados con las cuatro dietas y tratados con 50 mg/kg del flavonoide rutina mostraron una disminución de los valores de C-HDL (Seo *et al.*, 2015; Da Silva *et al.*, 2001). Este efecto fue similar al observado para el BZ induciendo niveles menores de 40 mg/dL de C-HDL. Evidenciando que el efecto benéfico del flavonoide rutina no es dosis dependiente y si depende de la dieta.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos con el EAcE a la dosis de 150 mg/kg y las cuatro dietas, se sugiere que en las hojas de *A. cherimola* existen compuestos que antagonizan con el efecto benéfico (NOM, 2012) de rutina de incrementar los niveles de C-HDL en las dietas DBOLI y DB.



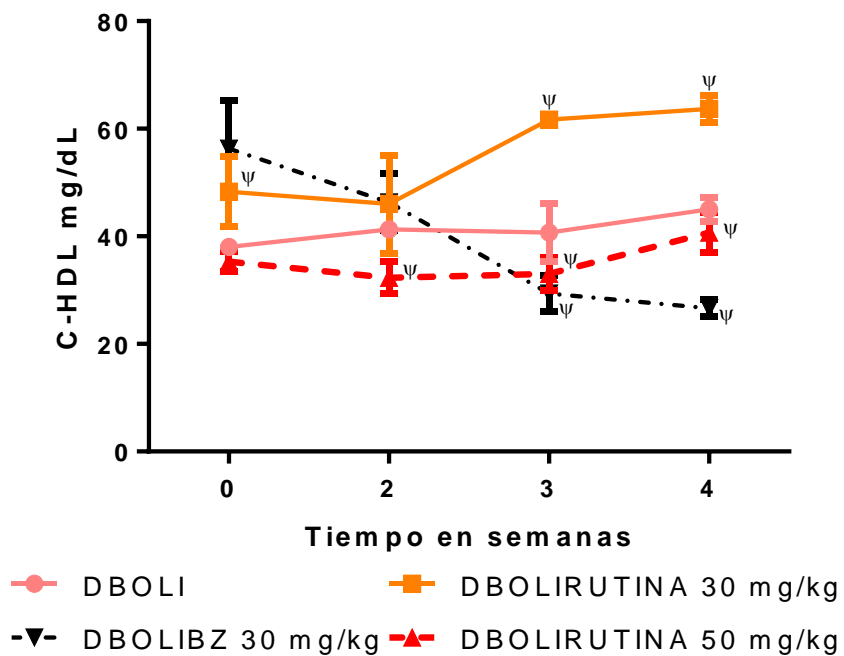
**Gráfica 21.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DB.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $+p < 0.05$  vs DB.



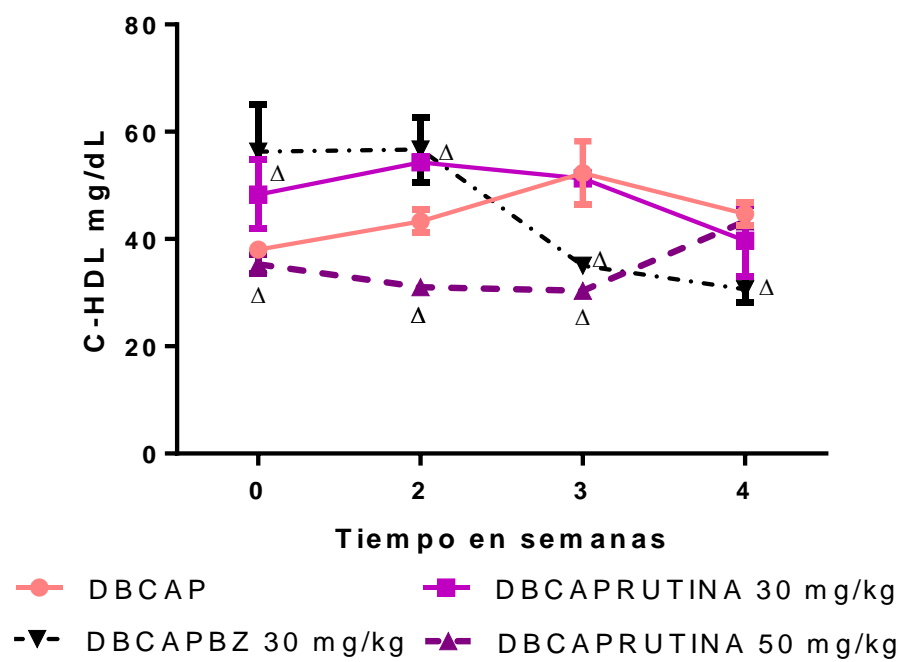
**Gráfica 22.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DBMAN.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $+p < 0.05$  vs DBMAN.



**Gráfica 23.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DBOLI.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\psi p < 0.05$  vs DBOLI.

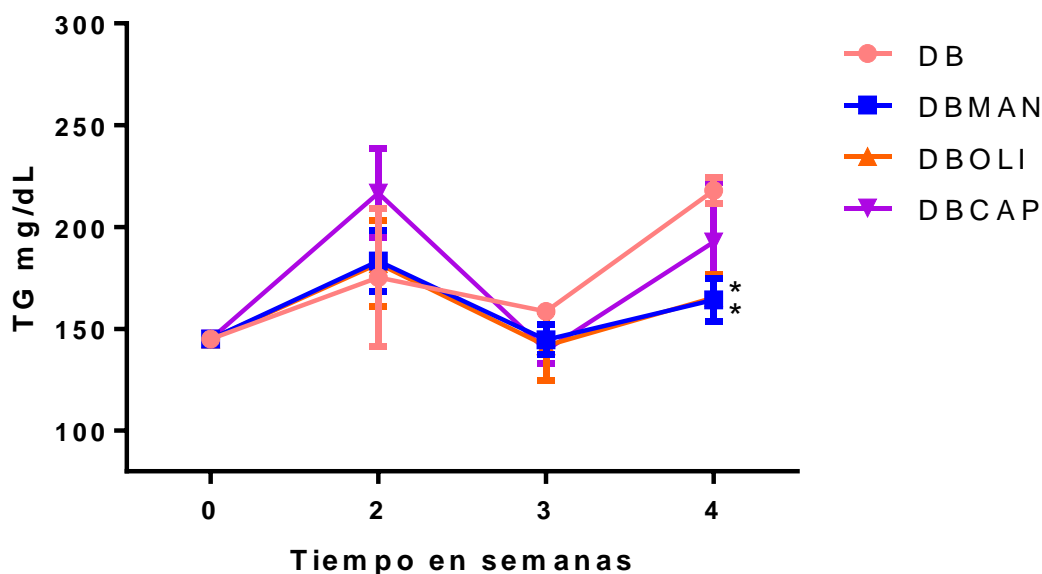


**Gráfica 24.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de C-HDL en sangre, de animales alimentados con DBCAP.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $^{\Delta}p < 0.05$  vs DBCAP.

#### VIII.4 Efecto de la dieta de bioterio y/o dietas altas en grasa sobre los niveles de TG en sangre

En la Tabla 10 y en la Gráfica 25 se muestran los resultados del efecto de la dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasas sobre los niveles de TG. Los resultados muestran que los TG no se ven alterados significativamente con las cuatro dietas, siendo ligeramente menor en los animales alimentados con DBMAN y DBOLI a la cuarta semana. Los TG son la forma ideal para el almacenamiento de energía en nuestro organismo, pero los niveles elevados de estos, se asocian con dislipidemias y con un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares (González *et al.*, 2010; Kaprinay *et al.*, 2016; Poveda *et al.*, 2005; Baba *et al.*, 1999).



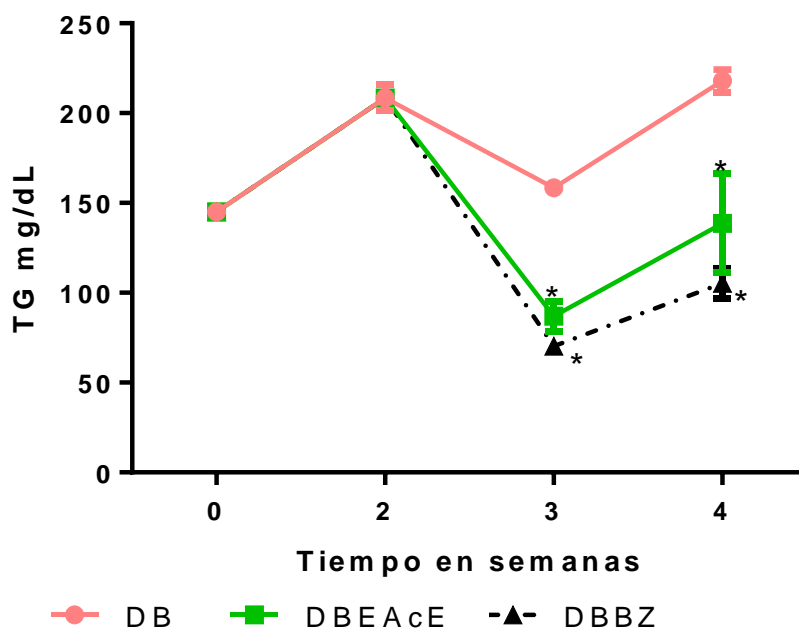
**Gráfica 25.** Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasas, en los niveles de TG en sangre durante cuatro semanas.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB.

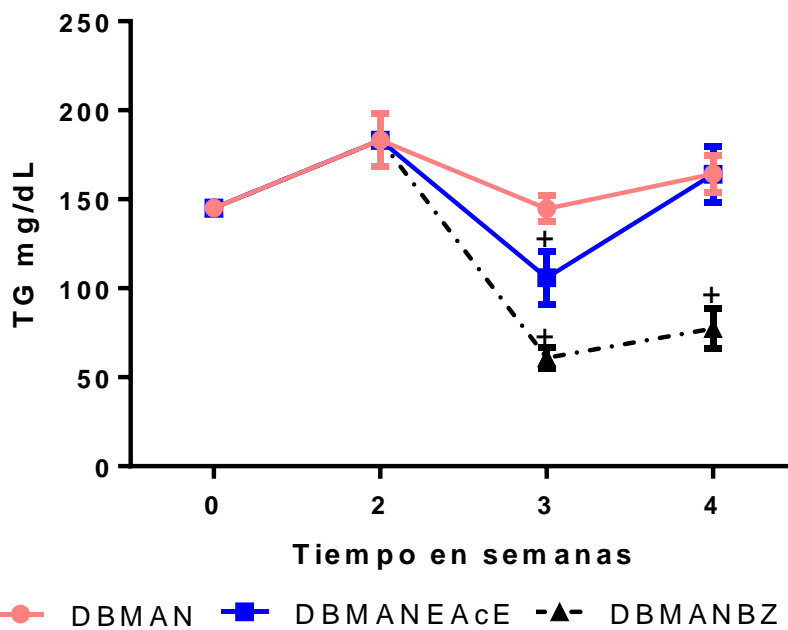
#### VIII.4.1 Efecto del EAcE sobre los niveles de TG en sangre

En la Tabla 11 y en las Gráficas 26-29, se muestran los resultados del efecto del EAcE sobre las cuatro dietas en los niveles de TG.

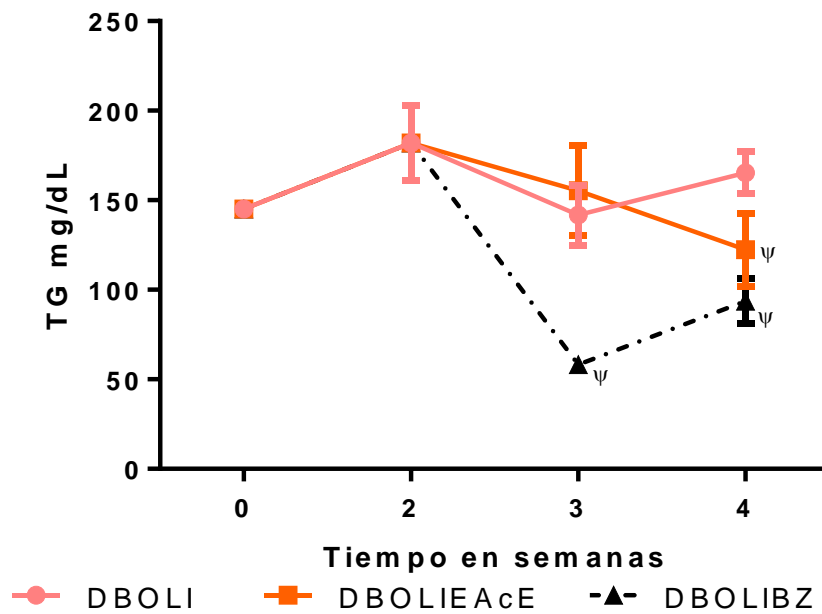
Los animales alimentados con DB, DBOLI y DBCAP y tratados con 150 mg/kg de EAcE, mostraron una disminución en sus niveles de TG, comparando contra sus respectivos controles; el efecto se observó a partir de la tercera semana y en general hasta la cuarta semana del experimento. En los casos de las dietas DB y DBOLI el efecto fue comparable al del fármaco control BZ.



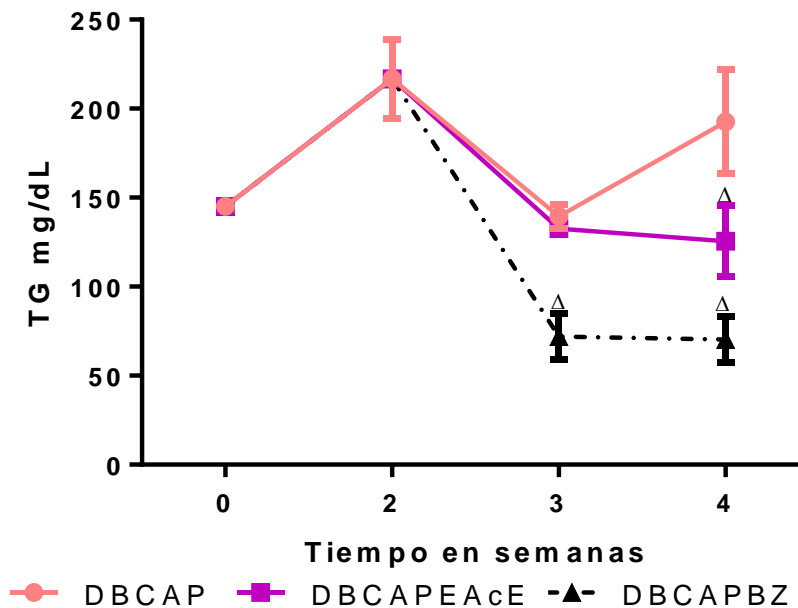
**Gráfica 26.** Efecto del EAce y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DB. Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.



**Gráfica 27.** Efecto del EAce y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DBMAN. Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DBMAN.



**Gráfica 28.** Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DBOLI. Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; <sup>ψ</sup>  $p < 0.05$  vs DBOLI.



**Gráfica 29.** Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con DBCAP. Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; <sup>Δ</sup>  $p < 0.05$  vs DBCAP.



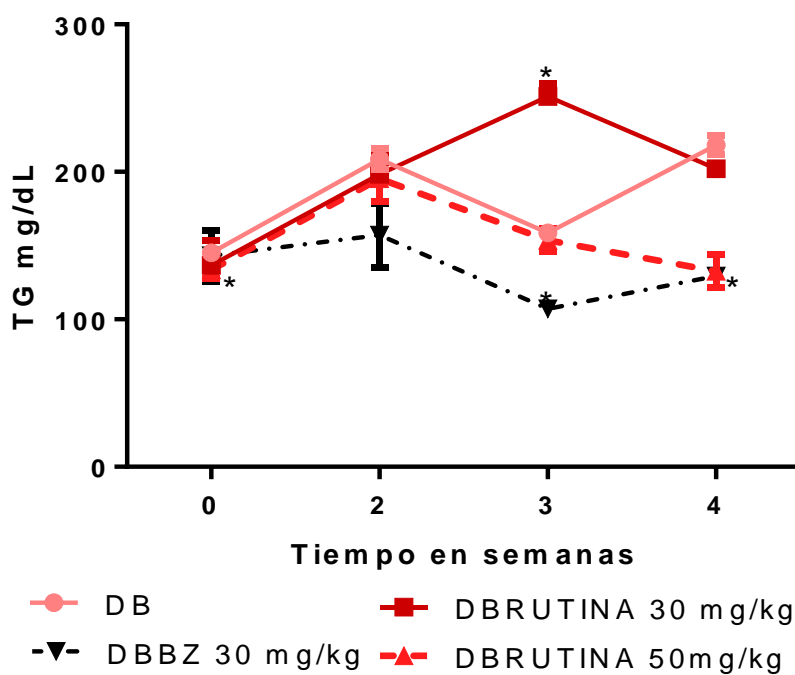
#### VIII.4.2 Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre los niveles de TG en sangre

En la Tabla 12 y en las Gráficas 30-33 se muestra el efecto del flavonoide rutina sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DB.

Los resultados muestran que el flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg no alteran los niveles de TG en los animales alimentados con las dietas experimentales DBMAN, DBOLI y DBCAP.

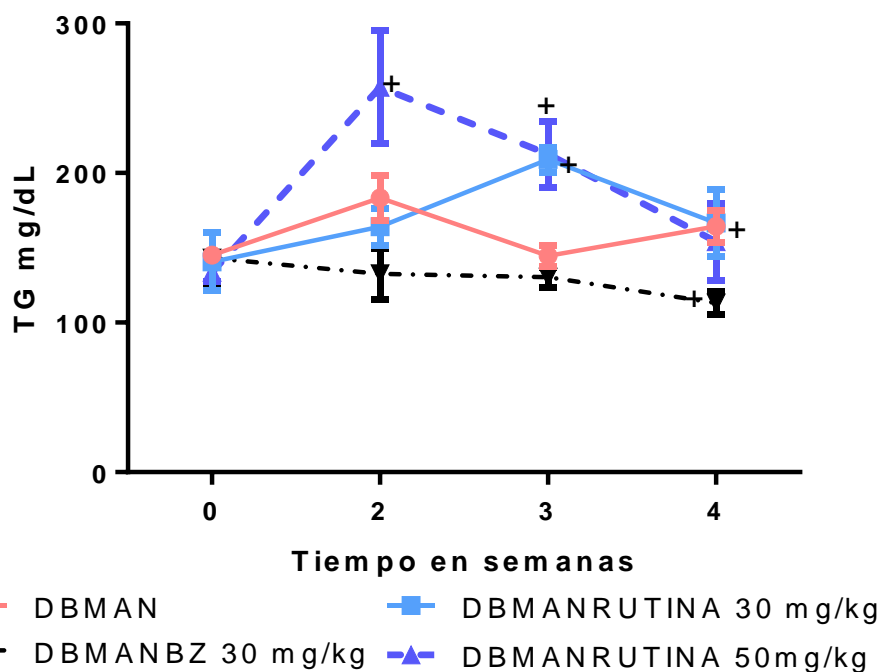
En el caso de DB se observa un efecto sobre la disminución de los TG significativo a la dosis de 50 mg/kg de rutina y hasta la cuarta semana de tratamiento. El efecto del flavonoide rutina es comparable al de BZ.

Los resultados obtenidos de manera preliminar sugieren que el compuesto no es el responsable del efecto observado al evaluar el EAceE (Seo *et al.*, 2015; Hsu, 2007).



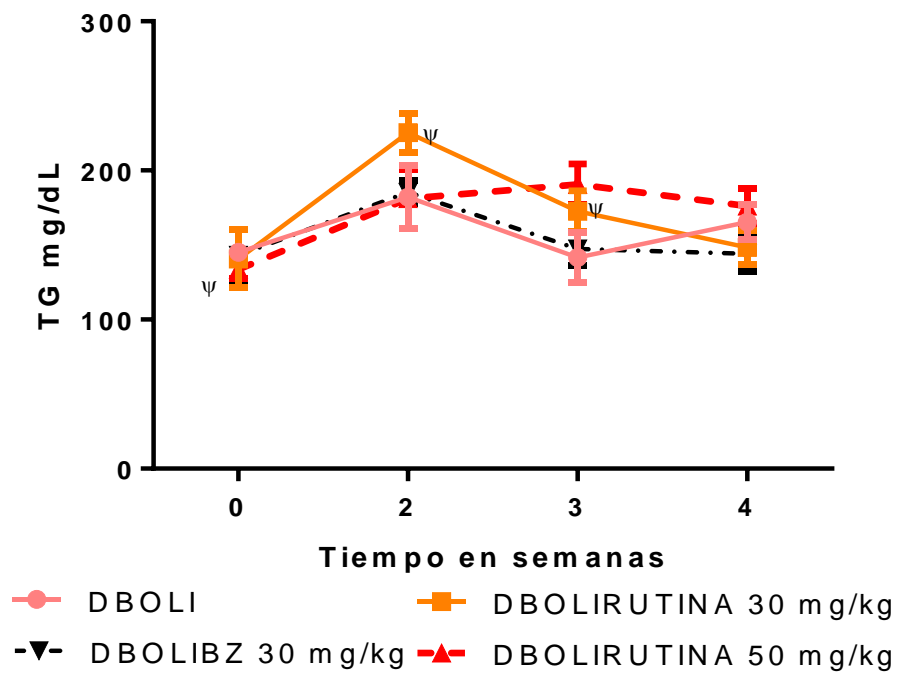
**Gráfica 30.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DB.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB.



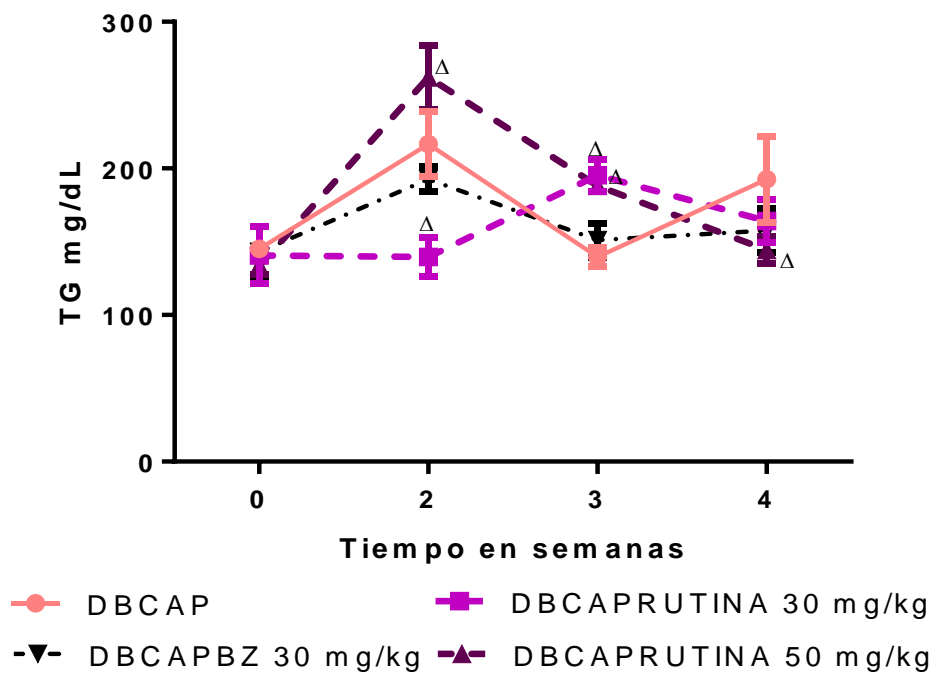
**Gráfica 31.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DBMAN.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; + $p < 0.05$  vs DBMAN.



**Gráfica 32.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DBOLI.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\psi$   $p < 0.05$  vs DBOLI.



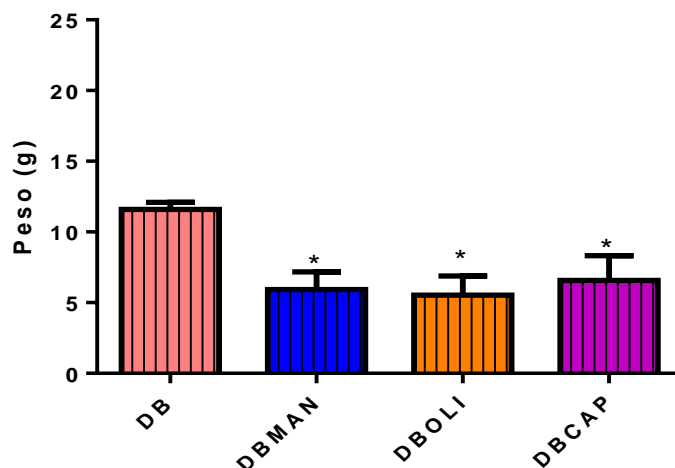
**Gráfica 33.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre los niveles de TG en sangre, de animales alimentados con DBCAP.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía;  $\Delta$   $p < 0.05$  vs DBCAP.

### VIII.5 Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso de grasa visceral e hígado

En la Tabla 13 y en la Gráfica 34 se muestra el efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasas, sobre el peso de grasa visceral.

Los resultados obtenidos permitieron establecer que los animales alimentados con las tres dietas complementadas con grasas DBMAN, DBOLI y DBCAP, presentaron una disminución significativa en el peso de la grasa visceral, en comparación con la DB. En este contexto es importante mencionar que el exceso de grasa visceral incrementa el riesgo de padecer DM, así como enfermedades cardiovasculares, además de tener un papel importante en la patogénesis de hígado graso no alcohólico (Gutiérrez *et al.*, 2002).

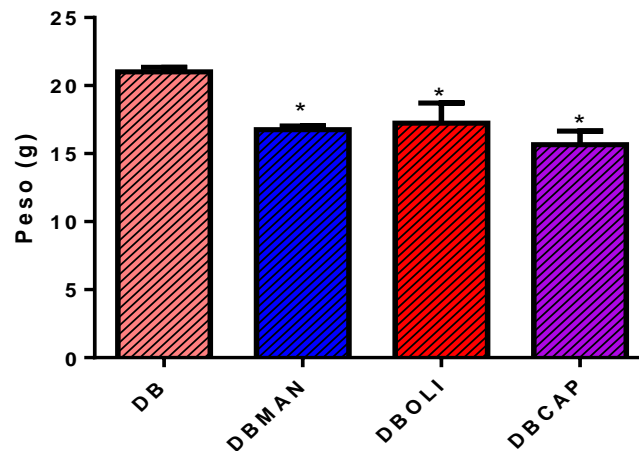


**Gráfica 34.** Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso de grasa visceral.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB.

En la Tabla 13 y en la Gráfica 35 se muestra el efecto de la dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasas, sobre el peso del hígado.

En este experimento se observó que los animales alimentados con las dietas complementadas con grasas DBMAN, DBOLI y DBCAP presentaron una disminución significativa en el peso en (g) de hígado en comparación con el grupo DB, lo cual concuerda con la relación existente entre el peso del hígado y la grasa visceral. En la literatura se indica que ratas alimentadas con manteca de cerdo presentan un aumento significativo en el peso del hígado el cual está relacionado con la existencia de una gran cantidad de tejido adiposo, lo que promueve el desarrollo del hígado graso del mismo modo que en la especie humana (Kaprinay *et al.*, 2016; Ayala *et al.*, 2008).



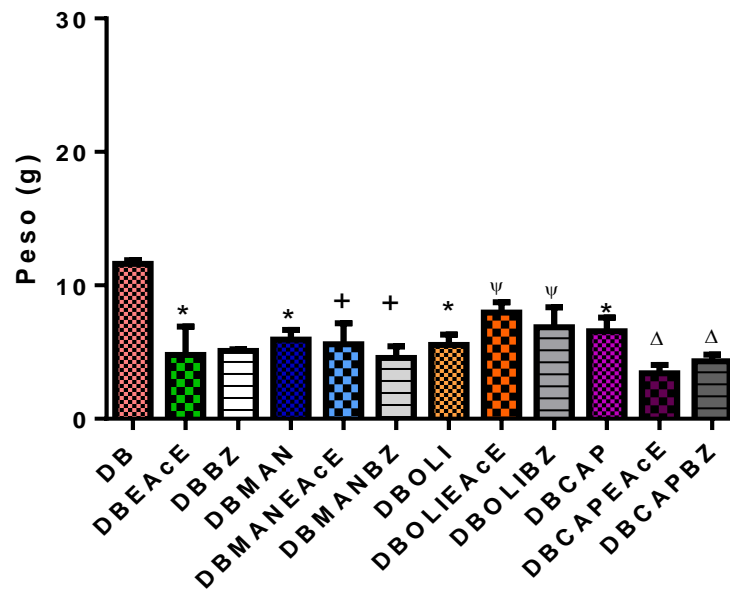
**Gráfica 35.** Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso de hígado en ratas macho.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB.

### VIII.5.1 Efecto del EAcE sobre el peso en gramos de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales

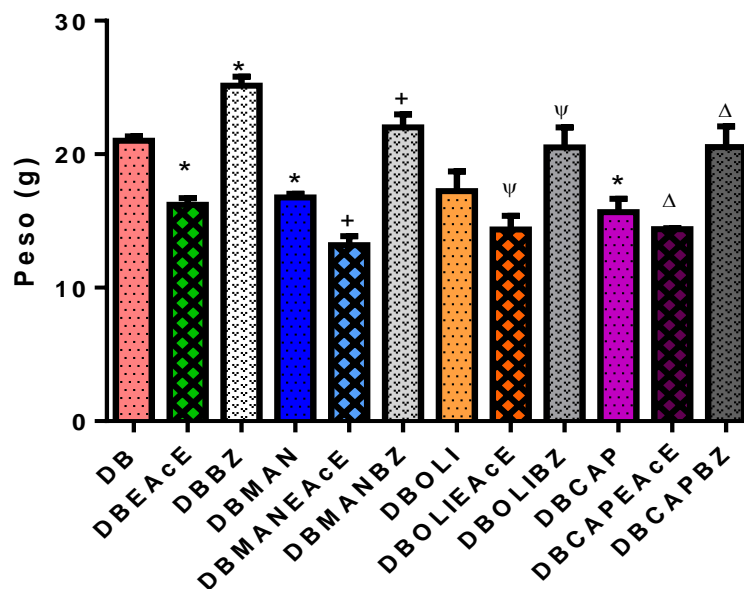
En la Tabla 14 y en las Gráficas 36 y 37, se muestran los resultados del efecto del EAcE sobre el peso de grasa visceral en las ratas alimentadas con las dietas experimentales. En este experimento, se observó que las ratas alimentadas con DB, DBCAP y tratadas con el EAcE mostraron una diferencia significativa en la disminución del peso de grasa visceral. En contraste DBMAN y DBOLI no se ven afectadas. El efecto observado después de la administración de EAcE sobre el peso de grasa visceral es mejor en los grupos DB y DBCAP que el observado en los animales tratados con el fármaco control BZ.

En relación al peso del hígado los animales alimentados con DB, DBMAN y DBOLI presentan una disminución en el peso del hígado, siendo mejor que BZ. Cabe hacer mención que BZ indujo un aumento significativo en el peso del hígado de todos los animales tratados.



**Gráfica 36.** Efecto del EAcE sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, ψ p <0.05 vs DBOLI, Δp <0.05 vs DBCAP.



**Gráfica 37.** Efecto del EAcE sobre el peso de hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, ψ p <0.05 vs DBOLI, Δp <0.05 vs DBCAP.

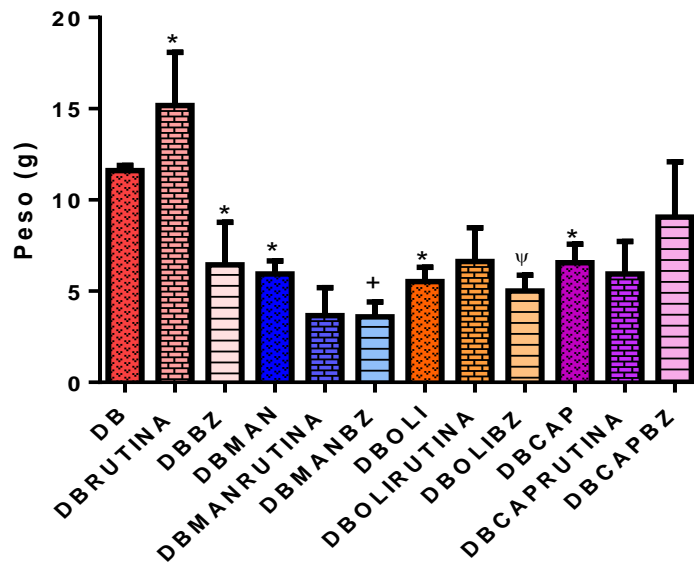
### VIII.5.2 Efecto del flavonoide rutina a las dosis de 30 y 50 mg/kg sobre el peso de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con dietas experimentales

En la Tabla 15 y en las Gráficas 38-41 se muestra el efecto del flavonoide rutina sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con dietas experimentales.

Observándose que a las dosis de 30 y 50 mg/kg del flavonoide rutina la grasa visceral no se ve afectada. A excepción de la dieta DB que a dosis de 30 mg/kg muestra un aumento significativo y con la dosis de 50 mg/kg se observa una disminución significativa de la grasa visceral. Un efecto similar se observó para el peso del hígado.

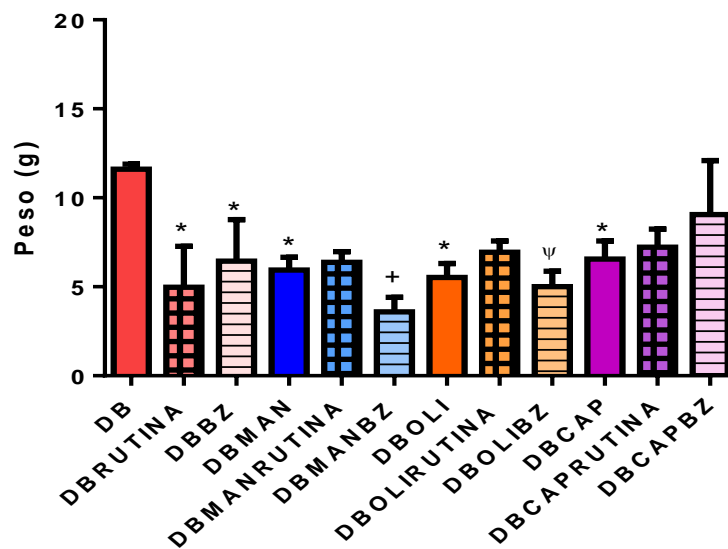
Considerando los resultados obtenidos para el EAcE sobre la grasa visceral y el peso del hígado; podemos establecer de manera preliminar que el extracto orgánico de *A. cherimola* presenta además del flavonoide rutina, otros compuestos responsables de la actividad biológica demostrada (Gao, 2013; Choi, 2006; Panchal, 2011).





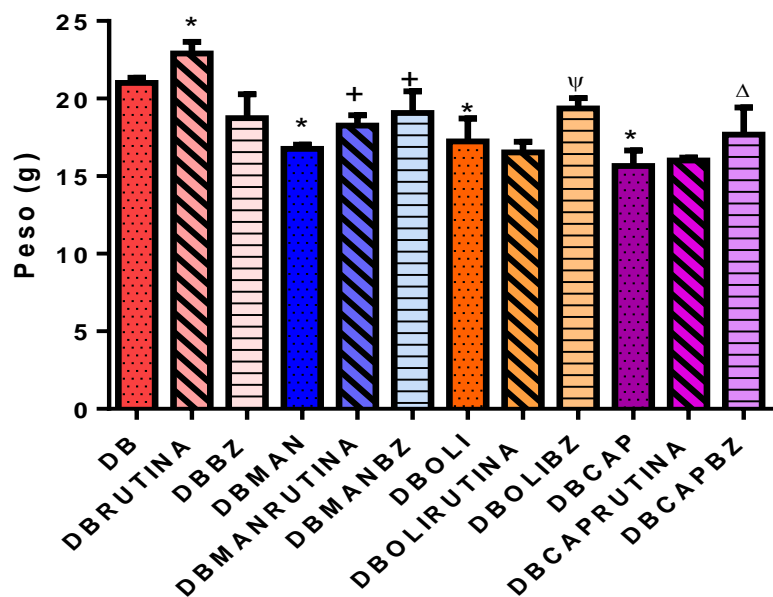
**Gráfica 38.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB, +  $p < 0.05$  vs DBMAN,  $\psi p < 0.05$  vs DBOLI,  $\Delta p < 0.05$  vs DBCAP.



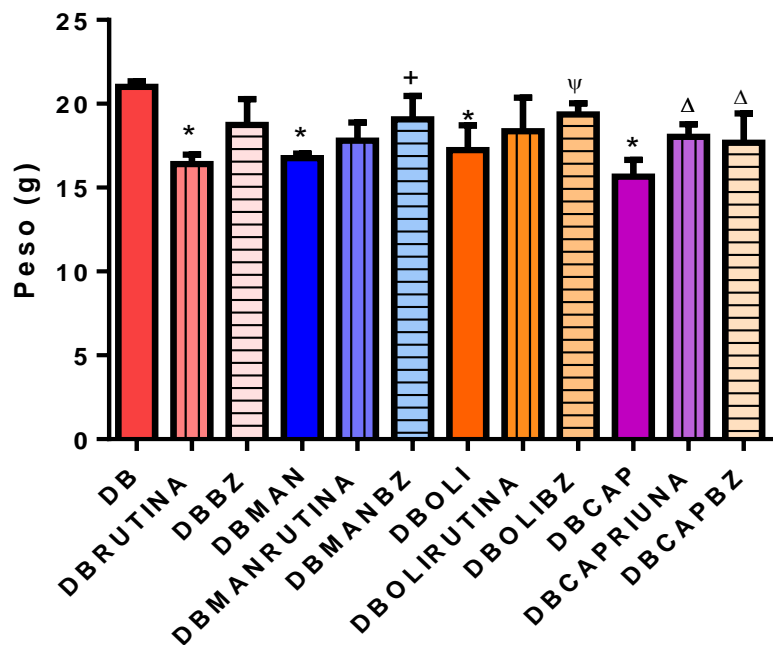
**Gráfica 39.** Efecto del flavonoide rutina a dosis de 50 mg/kg y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso de grasa visceral en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M,  $n=6$ , análisis por ANOVA de 1 vía; \* $p < 0.05$  vs DB, +  $p < 0.05$  vs DBMAN,  $\psi p < 0.05$  vs DBOLI,  $\Delta p < 0.05$  vs DBCAP.



**Gráfica 40.** Efecto del flavonoide rutina y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso del hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN,  $\psi$  p <0.05 vs DBOLI,  $\Delta$  p <0.05 vs DBCAP.



**Gráfica 41.** Efecto del flavonoide rutina a dosis de 50 mg/kg y/o BZ a una dosis de 30 mg/kg sobre el peso del hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN,  $\psi$  p <0.05 vs DBOLI,  $\Delta$  p <0.05 vs DBCAP.

## IX CONCLUSIONES

- ✓ Las dietas DB y DBMAN inducen obesidad.
- ✓ La presencia del flavonoide rutina a las dosis probadas no explica el efecto sobre la disminución en la ganancia de peso corporal observada con el EAcE con las cuatro dietas; lo cual sugiere que en el EAcE hay uno o más compuestos responsables de causar este efecto.
- ✓ Considerando que el EAcE a la dosis de 150 mg/kg no afecta los niveles de glucosa ni C-HDL en sangre, en los animales alimentados con las cuatro dietas y que el flavonoide causa una disminución del pico de glucosa con las dietas DB y DBMAN con ambas dosis, además de incrementar los niveles de C-HDL con las dietas DB y DBOLI, en conjunto estos resultados sugieren que el EAcE contiene otros compuestos que antagonizan el efecto benéfico del flavonoide rutina.
- ✓ Los resultados obtenidos con el flavonoide rutina a las dosis probadas sugieren que el compuesto no es el responsable del efecto de disminución de TG que se observó con el EAcE.
- ✓ Considerando que el EAcE disminuye el peso de grasa visceral e hígado; se sugiere que a las dosis probadas el flavonoide rutina no es el responsable del efecto sobre la disminución en el peso observado. Además, que existan otros compuestos responsables del efecto benéfico mencionado.

- ❖ El extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* demostró tener efecto anti-obesidad.
- ❖ El flavonoide rutina podría usarse como alternativa al bezafibrato para el tratamiento de dislipidemias y para tratamiento contra la obesidad.

## X. REFERENCIAS

Águila, M. B., Loureiro, C. C., Pinheiro, A. D. R., Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2002). Lipid metabolism in rats fed diets containing different types of lipids. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 78(1), 32-38.

Adeyemi, D. O., Komolafe, O. A., Adewole, S. O., Obuotor, E. M. (2009). Anti-hyperlipidemic activities of *Annona muricata* (Lin). *The Internet Journal of Alternative Medicine*, 7(1), 62-69.

Agustín, J. A., Hernández, L. A. (2012). Biología, diversidad, conservación y uso sostenible de los recursos genéticos de Annonaceae de México. Universidad Autónoma de Chapingo. Texcoco, México.

Alfonso, J. E; Ariza, I. D (2008).\_Elevando el colesterol HDL: ¿Cuál es la mejor estrategia? *Rev. Assoc. Med. Bras.* (Vol.54), .369-376.

Ayala, I., Camara, P., Fernández-Pardo, J. (2008). Modelos animales experimentales de enfermedad de hígado graso y síndrome metabólico. In *Anales de Veterinaria de Murcia* (Vol. 24).

Baba, N. H., Antoniades, K., Habbal, Z. (1999). Effects of dietary canola, olive, and linolenic acid enriched olive oils on plasma lipids, lipid peroxidation and lipoprotein lipase activity in rats. *Nutrition Research*, 19(4), 601-612.

Boden, M. D. (2011). 45 Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 18(2), 139-143.

Bray, G. A. (2004). Medical consequences of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (6), 2583-2589.

Calzada, F., Solares, J. I., Ordoñez, R. M., Velázquez, C., Barbosa, E., García, N., Correa, J. (2017a). Antihyperglycemic activity of the leaves from *Annona cherimola* miller and rutin on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Research*, 9(1), 1-6.

Calzada, F., Correa-Basurto, J., Barbosa, E., Mendez-Luna, D., Yopez-Mulia, L. (2017b). Antiprotozoal Constituents from *Annona cherimola* Miller, a Plant Used in

Mexican Traditional Medicine for the Treatment of Diarrhea and Dysentery. *Pharmacognosy Magazine*; 13(49): 148–152.

Chescheir, N. (2011). Obesidad en el mundo y su efecto en la salud de la mujer. *Obstet Gynecol*, 117(1), 1213-22.

Choi, I., Park, Y., Choi, H., Lee, E. H. (2006). Anti-adipogenic activity of rutin in 3T3-L1 cells and mice fed with high-fat diet. *Biofactors*, 26(4), 273-281.

Cortés, M. A. (2011). La medicina tradicional indígena: efectividad aprueba. Recuperado el 30 de 05 de 2017, de [http://www.udg.mx/sites/default/files/080311\\_revista\\_tukari.pdf](http://www.udg.mx/sites/default/files/080311_revista_tukari.pdf).

Da Silva, R. R., De Oliveira, T. T., Nagem, T. J., Pinto, A. S., Albino, L. F., De Almeida, M. R., Pinto, J. G. (2001). Hypocholesterolemic effect of naringin and rutin flavonoids. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 51(3), 258-264.

Dávila-Torres, J., González-Izquierdo, J. D. J., Barrera-Cruz, A. (2015). Panorama de la obesidad en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social*, 53(2), 241-249.

De Ferranti, S., Mozaffarian, D. (2008). The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*, 54(6), 945-955.

De Freitas Junior, L. M., De Almeida Jr, E. B. (2017). Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies. *American Journal of Translational Research*, 9(5), 2050.

De Lira-García, C., Bacardí-Gascón, M., Jiménez-Cruz, A. (2012). Efecto del consumo de nueces, semillas y aceites sobre marcadores bioquímicos y el peso corporal: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 964-970.

De la Maza M. (2017). Patogenesis y manejo de las dislipidemias. Recuperado 18 de 05 de 2017 de <http://www.biblioteca.org.ar/libros/88602.pdf>

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC) Recuperado el 15 de 04 de 2017 de <http://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>

CONAFOR. Recuperado el 23 de 06 de 2017, de Comisión Nacional Forestal: <http://www.conafor.gob.mx:8080/documentos/docs/13/885Annona%20cherimola.pdf>

Fournier, G., Leboeuf, M., Cavé, A. (1999). Annonaceae essential oils: a review. *Journal of Essential Oil Research*, 11(2), 131-142

Gao, M., Ma, Y., Liu, D. (2013). Rutin suppresses palmitic acids-triggered inflammation in macrophages and blocks high fat diet-induced obesity and fatty liver in mice. *Pharmaceutical research*, 30(11), 2940-2950.

González G, A. M., González N, C. (2013). Índice de masa corporal mayor a 30 en pacientes embarazadas, como factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus gestacional en el Hospital General de Cuautitlán "Gral. José Vicente Villada"

González L.F. (2006). Clasificación del sobre peso y la obesidad. Medicina interna CHU. Recuperado el 14 de 04 de 2017, de <http://www.meiga.info/escalas/obesidad.pdf>

González Madariaga, Y., Sánchez Álvarez, C., Castillo Alfonso, O., Tamayo Irsula, M., Verdecía Machado, B. (2010). Modelo experimental de hiperlipidemia con el empleo de caseína y grasas saturadas. *Medicentro (Villa Clara)*, 14(4).

González V, M. E. (2013). Chirimoya (*Annona cherimola* Miller), frutal tropical y subtropical de valores promisorios. *Cultivos Tropicales*, 34(3), 52-63.

González, W. V. (2014). Obesidad la pandemia nacional. Recuperado el 7 de 03 de 2017, de <http://www.binasss.sa.cr/obesidadfinal.pdf>

Gutiérrez, G. S, Orozco, G. E. M., Rodríguez, O. J. D. J.M., Camacho, R. B. (2002). La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 10(3), 121-127.

Guyton, A. C., Hall, J. E. (2012). Tratado de fisiología médica. Elsevier, Brasil. Duodécima edición, 851-854.

Heinrich M. (2012). Pharmacognosy and phytotherapy. Edimburgo, Escocia. Elsevier

Hita, M. E., Bastidas, B. E., Ruiz, B. A., Godínez, S. A., Panduro, A. (2002). Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 10(1), 140-146.

Hussain, S. S., Bloom, S. R. (2011). The pharmacological treatment and management of obesity. *Postgraduate Medicine*, 123(1), 34-44.

Hsu, C. L., Yen, G. C. (2007). Effects of flavonoids and phenolic acids on the inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(21), 8404-8410.

Jiménez, C. I. E., Martínez, E. Y. C., Fonseca, J. G. (2009). Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Revista Facultad de Medicina UNAM*, 52(2), 73-75.

Kaprinay, B., Lipták, B., Slovák, L., Švík, K., Knezl, V., Sotníková, R., Gáspárová, Z. (2016). Hypertriglyceridemic rats fed high fat diet as a model of metabolic syndrome. *Physiological research*, 65(Supplementum 4), S515-S518.

Kawser H, M., Abdal, A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Kumar S, S., Cho, S. G. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 569

McLennan, P. L., Dallimore, J. A. (1995). Dietary and canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats. *The Journal of nutrition*, 125(4), 1003.

Maíz, A. (2008). Dislipidemias. *Revista Chilena Cardiología*, 32-6.

Manzur, F., Alvear, C., Alayón, A. N. (2010). Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 17(5), 207-213.

Muniz, F. J. S. (2016). La obesidad un grave problema de Salud Pública. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 82).

NOM-008-SSA3-2010. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.

NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, 22.



NOM-037-SSA2-2012 para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.

Ocegueda, S., Moreno, E., Koleff, P. (2005). Plantas utilizadas en la medicina tradicional y su identificación científica. CONABIO. *Biodiversitas*, 62, 12-15.

Organización Mundial de la Salud (OMS), Temas de salud: Medicina tradicional definiciones. Recuperado el 30 de 05 de 2017, de Organización mundial de la salud: [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/)

Panchal, S. K., Poudyal, H., Arumugam, T. V., Brown, L. (2011). Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *The Journal of nutrition*, 141(6), 1062-1069.

Plascencia, A. S. (2005). Que hay detrás de la medicina alternativa. Recuperado el 30 de 05 de 17 [https://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos\\_05/medicina\\_alterna\\_abr05.pdf](https://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos_05/medicina_alterna_abr05.pdf)

Poveda, E., Ayala, P., Rodríguez, M., Ordóñez, E., Baracaldo, C., Delgado, W., Guerra, M. (2005). Efecto del suplemento de aceites vegetales sobre el perfil lipídico en ratas Wistar. *Biomédica*, 25(1).

Prieto-González, S., Garrido-Garrido, G., González-Lavaut, J. A., Molina-Torres, J. (2004). Actualidad de la medicina tradicional herbolaria. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 35(1), 19-36.

PUB-CHEM. Open Chemistry Database. Recuperado el 29 de 07 de 2017 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-sitosterol#section=Top>

Quispe-Mauricio, A., Callacondo R, D., Rojas-Camayo, J., Zavala C, D., Posso R, M. C., Vaisberg W, A. J. (2009). Efecto citotóxico de las semillas de *Annona cherimola* en cultivos de cáncer de cérvix, mama y leucemia mieloide crónica. *Acta Médica Peruana*, 26(3), 156-161.

Ramírez, N., Mora, D., Ávila, L., Rojas, B., Usubillaga, A., Sesgnini, S., Carmona, J. (2011). Composición química y actividad larvicida del aceite esencial de *Annona*

- cherimola* Mill. de Los Andes venezolanos contra el mosquito *Aedes aegypti* (L.). Facultad de Farmacia, 53(2), 2-6.
- Rahman, A., Choudhary, M. I. (2011). Anti-obesity drug Discovery and development. Bentham books, volumen 2, 183.
- Reyes. J.M (2012). Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. Revista Médica Clínica Las Condes, 23(2), 136-144.
- Russo, R. O., Speranza Sánchez, M. (2006). Los flavonoides en la terapia cardiovascular. Revista Costarricense de Cardiología, 8(1), 13-18.
- Sassi, F.D. (2012). Obesity updat. Organization for economic cooperation and development , 1-7. Recuperadp el 25 de 04 de 17, de USA:Organization for the Economic Cooperation and Development; 2012 : <http://www.oecd/health/49716427.pdf>
- Seo, S., Lee, M. S., Chang, E., Shin, Y., Oh, S., Kim, I. H., Kim, Y. (2015). Rutin increases muscle mitochondrial biogenesis with AMPK activation in high-fat diet-induced obese rats. *Nutrients*, 7(9), 8152-8169.
- Shamah, T., Amaya, M. A., Cuevas, L. (2012). Desnutrición y obesidad: Doble carga en México. Revista Digital Universitaria, UNAM, 16(5).
- Smith, T. G. (2011). Obesity and the Economics of Prevention: Fit Not Fat. 1-8.
- Solares J. I. (2015) Actividad antidiabética y efecto sobre algunos marcadores de estrés oxidativo a partir del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* Mill. en ratas con diabetes mellitus. Tesis de maestría, México, 2015.
- Soca, P. E. (2009). Dislipidemias. *Acimed*, 20(6), 265-273.
- Taiz, L., Zeiger, E. (2009). Fisiología vegetal. En *In Fisiologia vegetal*. Artmed. 10, 536-538
- Thomson, P. L. M. (2015). Diccionario de especialidades farmacéuticas. Recuperado el 29 de 07 de 2017 de Facultad de medicina: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo\\_gbc.php?bib\\_vv=17](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=17)

Troyo-Barriga, P. (2004). Obesidad y dislipidemias. *Gac Méd Méx*, 140.

Villa, A. R., Escobedo, M. H., Méndez-Sánchez, N. (2004). Estimación y proyección de la prevalencia de obesidad en México a través de la mortalidad por enfermedades asociadas. *Gaceta Médica de México*, 140(2), S21-26.

Tucker, M. J. (1997). *Diseases of the Wistar Rat*. Gunpower Square, London: Taylor & Francis, 1-22.

Waldman, S. A., Terzic, A. (2010). Farmacología y terapéutica: principios para la práctica. *Manual Moderno*, 51-554.

World Health Organization (WHO), (2003). Controlling the global obesity epidemic. 2002. World Health Organization. Recuperado 22 de 08 de 2017 de: <http://www.who.int/nut/obs.htm>.

XI ANEXO I. Figuras de órganos de ratas macho alimentadas con las cuatro dietas y tratadas con EAcE, el flavonoide rutina y BZ

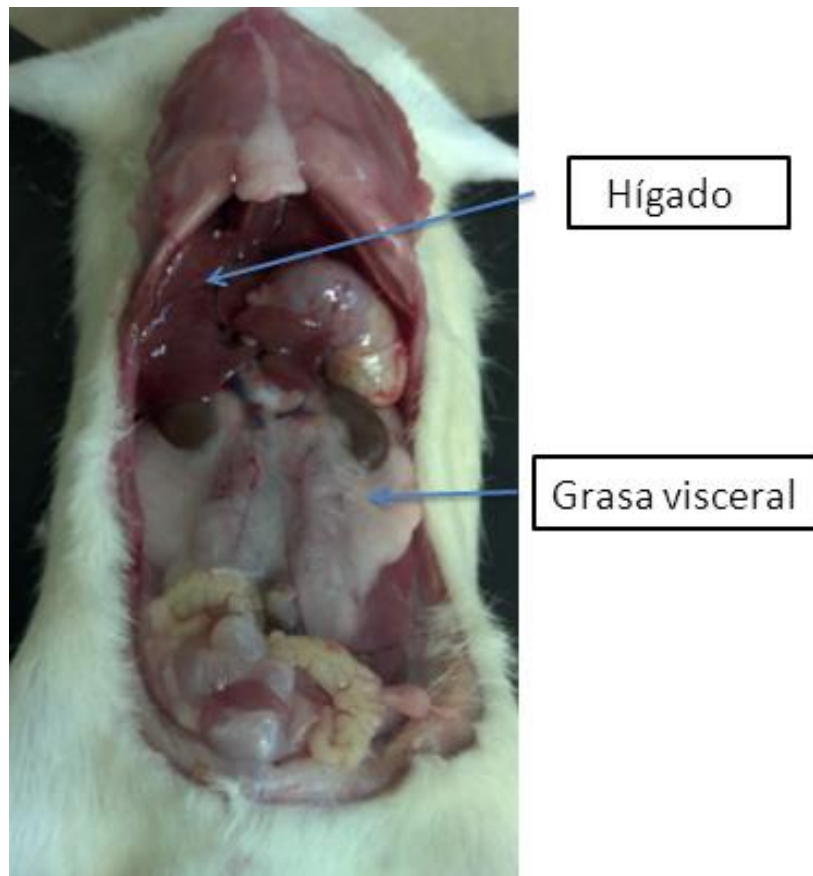


Figura 1 A. Disección de rata alimentada con DB.



Figura 2 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DB.

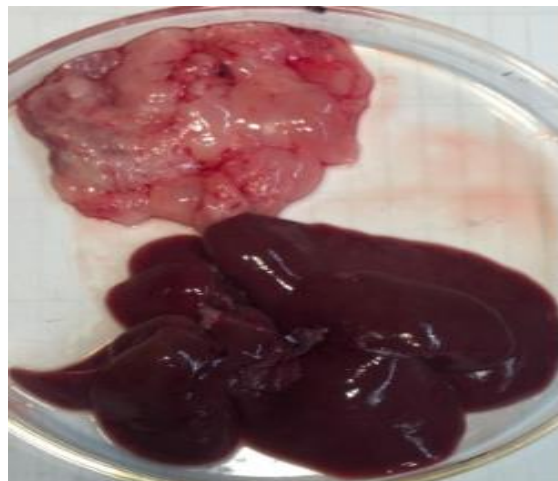


Figura 3 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMAN.



Figura 4 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLI.



Figura 5 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAP.

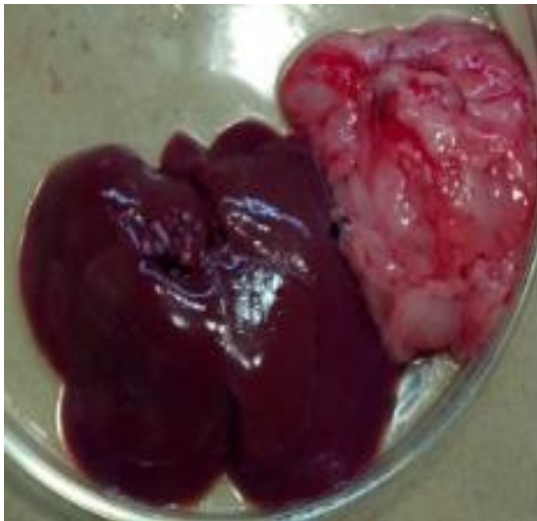


Figura 6 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBEAce 150 mg/kg.



Figura 7 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con MANEAce 150 mg/kg.

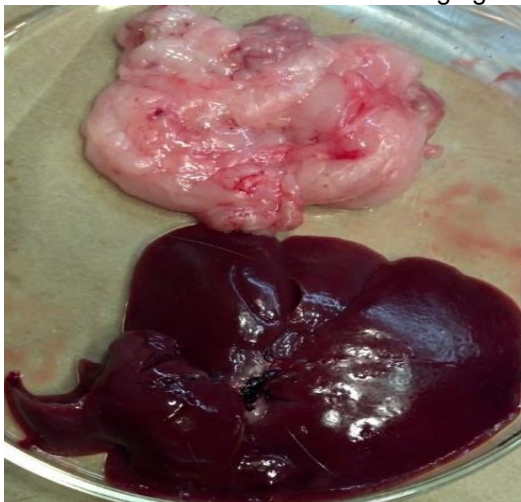


Figura 8 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con OLIEAce 150 mg/kg.



Figura 9 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con CAPEAce 150 mg/kg.



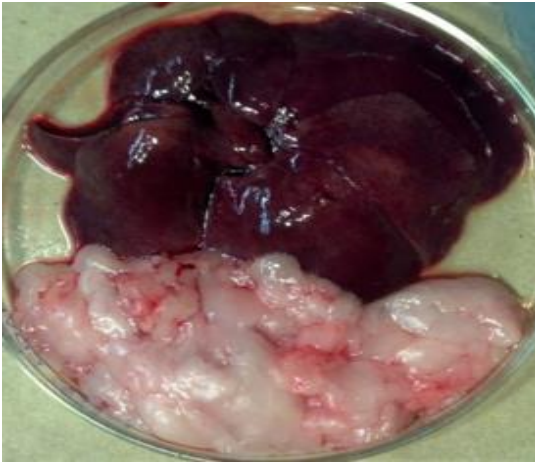


Figura 10 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBRUTINA 30 mg/kg.

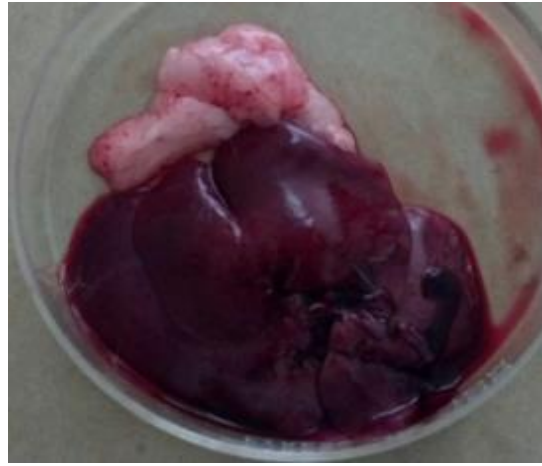


Figura 11 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANRUTINA 30 mg/kg.



Figura 12 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIRUTINA 30 mg/kg.



Figura 13 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPRUTINA 30 mg/kg.

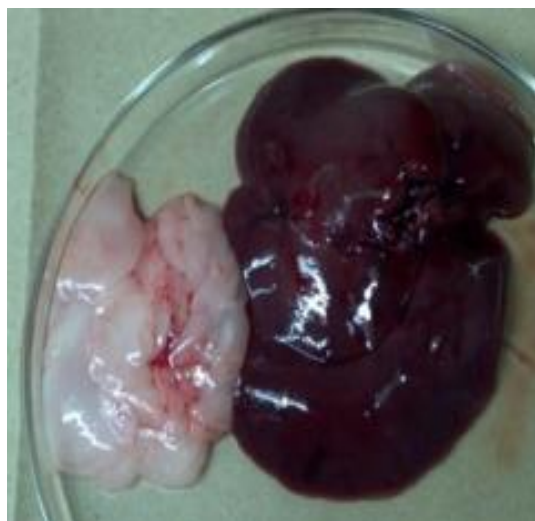


Figura 14 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBRUTINA 50 mg/kg.



Figura 15 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANRUTINA 50 mg/kg.



Figura 16 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIRUTINA 50 mg/kg.



Figura 17 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPRUTINA 50 mg/kg.



Figura 18 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBBZ 150 mg/kg.

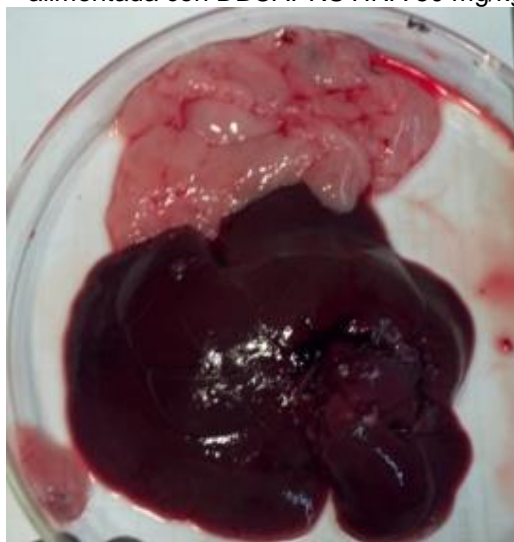


Figura 19 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANBZ 150 mg/kg.



Figura 20 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIBZ 150 mg/kg.

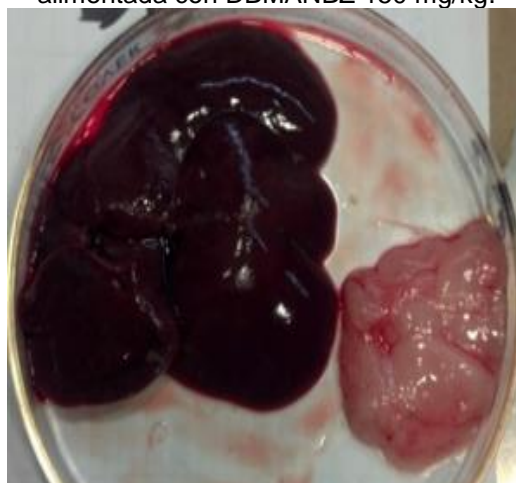


Figura 21 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPBZ 150 mg/kg.



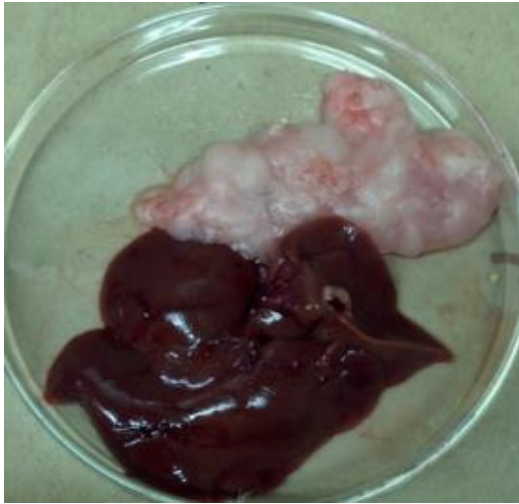


Figura 22 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBBZ 30 mg/kg.



Figura 23 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBMANBZ 30 mg/kg.



Figura 24 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBOLIBZ 30 mg/kg.

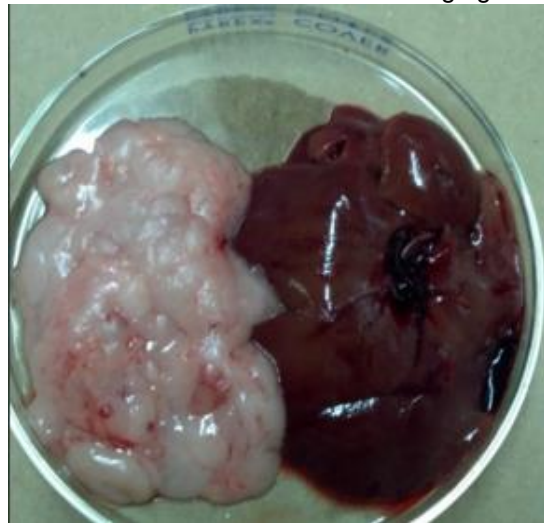


Figura 25 A. Grasa visceral e hígado de rata alimentada con DBCAPBZ 30 mg/kg.



XI.I ANEXO II. Tablas de resultados obtenidos de animales alimentados con dietas altas en grasa, tratados con EAcE, el flavonoide rutina y BZ

Tabla 1 A. Peso de animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa, en un tiempo de 4 semanas.

<b>Ganancia de peso corporal en gramos durante las cuatro semanas de estudio.</b>					
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	0	20.5±3.18	39.5±11.84	32±4.04	53±5.77
<b>DBMAN</b>	0	12±8.70	20±7.37	12.7±4.33*	29±11.06*
<b>DBOLI</b>	0	-7±1.53*	-2.3±2.96*	-3.7±3.18*	-1.3±5.93*
<b>DBCAP</b>	0	-12±2.08*	-10.7±2.70*	-4.7±4.26*	1±3.60*

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB; + peso inicial 475 ± 25 g

Tabla 2 A. Peso de animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa tratados con EAcE y/o BZ durante cuatro semanas.

<b>Ganancia de peso corporal en gramos durante las cuatro semanas de estudio.</b>					
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	0	20.5±3.18	39.5±11.84	32.0±4.04	53.0±5.77
<b>DBEAcE</b>	0	17±1.55	26.0±2.89	2.7±2.7*	-36.77±30.87*
<b>DBBZ</b>	0	4.7±1.76*	15.3±1.20*	14.7±3.84*	23.0±1.53*
<b>DBMAN</b>	0	12±8.70*	20±7.37*	12.7±4.33*	29±11.06*
<b>DBMANEAcE</b>	0	-2.0±6.56	-3.33±10.68	-19.7±3.71+	-25.33±4.37+
<b>DBMANBZ</b>	0	8.0±4.16	16.3±2.85	13.3±5.46	17.3±5.24
<b>DBOLI</b>	0	-7±1.53*	-2.3±2.96*	-3.7±3.18*	-1.3±5.93*
<b>DBOLIEAcE</b>	0	1.7±6.06	9.7±5.60 <sup>ψ</sup>	4.33±10.33	-18.33±9.17 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIBZ</b>	0	-18.0±1.73 <sup>ψ</sup>	-14.0±4.04 <sup>ψ</sup>	-11.0±6.93	-13.7±6.89
<b>DBCAP</b>	0	-12±2.08*	-10.7±2.70*	-4.7±4.26*	1±3.60*
<b>DBCAPPEAcE</b>	0	-1.0±6.43 <sup>Δ</sup>	6.0±6.66 <sup>Δ</sup>	-16.7±4.80 <sup>Δ</sup>	-35.7±2.33 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPBZ</b>	0	2.7±3.84 <sup>Δ</sup>	12±3.21 <sup>Δ</sup>	18.7±3.84 <sup>Δ</sup>	16.0±3.79 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 3 A. Peso de animales alimentados con dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasa, tratados con el flavonoide rutina a dosis de 30 y 50 mg/kg y/o BZ a 30 mg/kg durante cuatro semanas.

<b>Ganancia de peso corporal en gramos durante las cuatro semanas de estudio.</b>					
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	0	20.5±3.18	39.5±11.84	32.0±4.04	53.0±5.77
<b>DBRUTINA 30 mg/kg</b>	0	18.7±14.32	49±1.16	46.7±3.50*	48±8.08
<b>DBBZ 30 mg/kg</b>	0	5.3±10.20*	17±12.5	26±5.7	23.3±2.90*
<b>DBRUTINA 50 mg/kg</b>	0	22.7±10.87	-6.33±41.51	-12±31.79*	10±31.43
<b>DBMAN</b>	0	12±8.70*	20±7.37*	12.7±4.33*	29±11.06*
<b>DBMANRUTINA 30 mg/kg</b>	0	13±11.24	4±3 <sup>+</sup>	1.7±2.19 <sup>+</sup>	-4.7±0.33 <sup>+</sup>
<b>DBMANBZ 30 mg/kg</b>	0	5.7±0.88	-8±1.53 <sup>+</sup>	14±3.61	-3±3.06 <sup>+</sup>
<b>DBMANRUTINA 50 mg/kg</b>	0	16±7	42.7±7.13 <sup>+</sup>	34±9.07 <sup>+</sup>	66.33±8.19 <sup>+</sup>
<b>DBOLI</b>	0	-7±1.53*	-2.3±2.96*	-3.7±3.18*	-1.3±5.93*
<b>DBOLIRUTINA 30 mg/kg</b>	0	18±1.15 <sup>ψ</sup>	25.7±1.7 <sup>ψ</sup>	27.7±1.86 <sup>ψ</sup>	24±5.51 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIBZ 30 mg/kg</b>	0	5.7±2.60	17.7±3.93 <sup>ψ</sup>	20.3±6.70 <sup>ψ</sup>	26±6.24 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIRUTINA 50 mg/kg</b>	0	-2.7±5.24	20.33±3.38 <sup>ψ</sup>	-1.33±3.76	38.7±2.03 <sup>ψ</sup>
<b>DBCAP</b>	0	-12±2.08*	-10.7±2.70*	-4.7±4.26*	1±3.60*
<b>DBCAPRUTINA 30 mg/kg</b>	0	17.3±5.24 <sup>Δ</sup>	14.7±9.50 <sup>Δ</sup>	21.7±1.7 <sup>Δ</sup>	14.7±3.50 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPBZ 30 mg/kg</b>	0	2.7±1.7 <sup>Δ</sup>	16.3±3.48 <sup>Δ</sup>	17.3±3.84 <sup>Δ</sup>	15.6±5.36 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPRUTINA 50 mg/kg</b>	0	0.66±11.25	13.3±14.34 <sup>Δ</sup>	-3.7±14.52	27±17.62 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 4 A. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre los niveles de glucosa en sangre.

<b>Glucosa en mg/dL</b>				
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	136±3.79	167±2.31	141±1.15	148±1.15
<b>DBMAN</b>	136±3.79	151±6.43*	137.3±4.06	142±1.0*
<b>DBOLI</b>	136±3.79	142±2.89*	132.3±3.7*	143±6.64
<b>DBCAP</b>	136±3.79	146±4.73*	133±5.7*	146.3±2.40

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB.

Tabla 5 A. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de glucosa en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.

<b>Glucosa en mg/dL</b>				
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	136±3.79	167±2.31	141±1.15	148±1.15
<b>DBEAcE</b>	136±3.79	167±2.32	139±5.51	139±6.66*
<b>DBBZ</b>	136±3.79	167±2.31	134±7.09	148.3±6.89*
<b>DBMAN</b>	136±3.79	151±6.43*	137.3±4.06	142±1.0*
<b>DBMANEAcE</b>	136±3.79	151±6.43	135±1.53	144.7±6.7 <sup>+</sup>
<b>DBMANBZ</b>	136±3.79	151±6.43	146.7±3.38 <sup>+</sup>	151.3±2.96 <sup>+</sup>
<b>DBOLI</b>	136±3.79	142±2.89*	132.3±3.7*	143±6.64
<b>DBOLIEAcE</b>	136±3.79	142±2.89	131.3±7.17 <sup>ψ</sup>	149.7±12.20 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIBZ</b>	136±3.79	142±2.89	135.7±2.3	141.7±4.37
<b>DBCAP</b>	136±3.79	146±4.73*	133±5.7*	146.3±2.40
<b>DBCAPEAcE</b>	136±3.79	146±4.73	127.7±3.38	143±4.04
<b>DBCAPBZ</b>	136±3.79	146±4.73	135±8.02 <sup>Δ</sup>	138±5.57

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 6 A. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre animales alimentados con dieta de bioterio y dieta de bioterio complementada con grasa en los niveles de glucosa en sangre.

<b>Glucosa en mg/dL</b>				
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	136±3.79	167±2.31	141±1.15	148±1.15
<b>DBRUTINA 30 mg/kg</b>	145±3.61*	145.7±9.77*	145.7±8.74	121±5.51*
<b>DBBZ 30 mg/kg</b>	158.3±6.12	153.3±3.76	141.7±13.74	128.3±0.06
<b>DBRUTINA 50 mg/kg</b>	142.7±11.41	126.7±6.36*	125.3±5.36*	128.7±10.48*
<b>DBMAN</b>	136±3.79	151±6.43*	137.3±4.06	142±1.0*
<b>DBMANRUTINA 30 mg/kg</b>	145±3.61 <sup>+</sup>	163±6.03	152±6.56 <sup>+</sup>	134.4±0
<b>DBMANBZ 30 mg/kg</b>	158.3±6.12	134.7±8.76	131.7±6.74	146.3±11.47
<b>DBMANRUTINA 50 mg/kg</b>	142.7±11.41	135.3±5.93 <sup>+</sup>	150.7±1.74 <sup>+</sup>	126.3±4.7
<b>DBOLI</b>	136±3.79	142±2.89*	132.3±3.7*	143±6.64
<b>DBOLIRUTINA 30 mg/kg</b>	145±3.61 <sup>ψ</sup>	139.3±10.68	143±1 <sup>ψ</sup>	149.3±19.43
<b>DBOLIBZ 30 mg/kg</b>	158.3±6.12	143.3±3.93	133±7.57	134.7±7.54
<b>DBOLIRUTINA 50 mg/kg</b>	142.7±11.41	147.7±13.12	148±14.57	145.3±12.39
<b>DBCAP</b>	136±3.79	146±4.73*	133±5.7*	146.3±2.40
<b>DBCAPRUTINA 30 mg/kg</b>	145±3.61 <sup>Δ</sup>	147.7±5.17	142.3±7.69	143.7±9.39
<b>DBCAPBZ 30 mg/kg</b>	158.3±6.12	137.7±12.68	131.3±5.70	139.3±6.0
<b>DBCAPRUTINA 50 mg/kg</b>	142.7±11.41	161.3±2.73	126.3±5.24	135.3±3.53

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup> p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup> p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 7 A. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de C-HDL en sangre.

C-HDL en mg/dL				
Ratas macho	Semana 0	Semana 2	Semana 3	Semana 4
<b>DB</b>	38±1.53	50.5±0.23	47±1.16	47±1.73
<b>DBMAN</b>	38±1.53	47.3±2.3	41.3±1.45	49±4
<b>DBOLI</b>	38±1.53	41.3±1.45*	44±2.08	45±2.31
<b>DBCAP</b>	38±1.53	43.3±2.19*	52.3±5.90*	44.7±2.19

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB

Tabla 8 A. Efecto del EAcE y/o BZ en los niveles de C-HDL en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.

C-HDL en mg/dL				
Ratas macho	Semana 0	Semana 2	Semana 3	Semana 4
<b>DB</b>	38±1.53	50.5±0.23	47±1.16	47±1.73
<b>DBEAcE</b>	38±1.54	50.5±0.29	46.7±3.84	49.7±4.81
<b>DBBZ</b>	38±1.53	50.5±0.3	33.3±0.90*	39±2.08*
<b>DBMAN</b>	38±1.53	47.3±2.3	41.3±1.45	49±4
<b>DBMANEAcE</b>	38±1.55	47.3±2.3	44.7±4.91	51.3±3.48
<b>DBMANBZ</b>	38±1.53	47.3±2.3	31.7±2.03 <sup>+</sup>	39±3.61 <sup>+</sup>
<b>DBOLI</b>	38±1.53	41.3±1.45*	44±2.08	45±2.31
<b>DBOLIEAcE</b>	38±1.56	41.3±1.45	45.67±3.18	45±5.86
<b>DBOLIBZ</b>	38±1.53	41.3±1.45	35±5.13 <sup>ψ</sup>	38.3±0.90 <sup>ψ</sup>
<b>DBCAP</b>	38±1.53	43.3±2.19*	52.3±5.90	44.7±2.19
<b>DBCAPEAcE</b>	38±1.57	43.3±2.19	48±2.31	46.5±2.60
<b>DBCAPBZ</b>	38±1.53	43.3±2.19	33.7±1.76 <sup>Δ</sup>	31.7±4.26 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, +p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 9 A. Efecto del flavonoide rutina y/o BZ sobre animales alimentados con dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa en los niveles de C-HDL en sangre.

<b>C-HDL en mg/dL</b>				
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	38±1.53	50.5±0.3	47±1.15	47±1.73
<b>DBRUTINA 30 mg/kg</b>	48.3±6.44*	50.3±3.28	48.7±4.17	58±4.58*
<b>DBBZ 30 mg/kg</b>	56.3±8.84	51±2.89	30.7±1.20	29±0.58
<b>DBRUTINA 50 mg/kg</b>	35.3±1.86	34±2*	32±1.15*	35.3±2.03*
<b>DBMAN</b>	38±1.53	47.3±2.3	41.3±1.45	49±4
<b>DBMANRUTINA 30 mg/kg</b>	48.3±6.44 <sup>+</sup>	55.3±3.84 <sup>+</sup>	61±3.61 <sup>+</sup>	49±1.73
<b>DBMANBZ 30 mg/kg</b>	56.3±8.84	53.3±2.60	32±0 <sup>+</sup>	37±2.65 <sup>+</sup>
<b>DBMANRUTINA 50 mg/kg</b>	35.3±1.86	33.6±2.91 <sup>+</sup>	30.6±1.20 <sup>+</sup>	41.7±1.33 <sup>+</sup>
<b>DBOLI</b>	38±1.53	41.3±1.45*	44±2.08	45±2.31
<b>DBOLIRUTINA 30 mg/kg</b>	48.3±6.44 <sup>ψ</sup>	49.3±5.78	61.67±1.45 <sup>ψ</sup>	63.7±2.40 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIBZ 30 mg/kg</b>	56.3±8.84	46.3±5.3	29.3±3.38 <sup>ψ</sup>	26.7±1.7 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIRUTINA 50 mg/kg</b>	35.3±1.86	32.3±2.96 <sup>ψ</sup>	33±3.06 <sup>ψ</sup>	40.7±3.7 <sup>ψ</sup>
<b>DBCAP</b>	38±1.53	43.3±2.19*	52.3±5.90	44.7±2.19
<b>DBCAPRUTINA 30 mg/kg</b>	48.3±6.44 <sup>Δ</sup>	54.3±1.45 <sup>Δ</sup>	51.3±1.45	39.7±6.71
<b>DBCAPBZ 30 mg/kg</b>	56.3±8.84	56.7±6.0	35±1.20 <sup>Δ</sup>	30.7±2.40 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPRUTINA 50 mg/kg</b>	35.3±1.86 <sup>Δ</sup>	31±1.53 <sup>Δ</sup>	30.3±0.7 <sup>Δ</sup>	43.3±2.91

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, \*p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 10 A. Efecto de la dieta de bioterio y dietas altas en grasa en los niveles de TG en sangre.

TG en mg/dL				
Ratas macho	Semana 0	Semana 2	Semana 3	Semana 4
<b>DB</b>	145±0	208.5±7.22	158.5±0.29	218±6.35
<b>DBMAN</b>	145±0	183.3±14.84	144.7±7.31	164.3±10.50*
<b>DBOLI</b>	145±0	182±21.08	141.7±16.80	165.3±11.57*
<b>DBCAP</b>	145±0	216.7±21.94	139.5±6.64	192.7±29.3

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB.

Tabla 11 A. Efecto del EAceE y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.

TG en mg/dL				
Ratas macho	Semana 0	Semana 2	Semana 3	Semana 4
<b>DB</b>	145±0	208.5±7.22	158.5±0.29	218±6.35
<b>DBEAceE</b>	145±0	208.5±7.22	87±8.39*	138.7±27.45*
<b>DBBZ</b>	145±0	208.5±7.22	70.3±1.45*	105.3±8.26*
<b>DBMAN</b>	145±0	183.3±14.84	144.7±7.31	164.3±10.50*
<b>DBMANEAceE</b>	145±0	183.3±14.84	106±14.80 <sup>+</sup>	164±15.90
<b>DBMANBZ</b>	145±0	183.3±14.84	61±5.86 <sup>+</sup>	77.3±11.39 <sup>+</sup>
<b>DBOLI</b>	145±0	182±21.08	141.7±16.80	165.3±11.57*
<b>DBOLEAceE</b>	145±0	182±21.08	155.3±25.96	122.3±20.50 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIBZ</b>	145±0	182±21.08	58.3±1.45 <sup>ψ</sup>	93.7±12.81 <sup>ψ</sup>
<b>DBCAP</b>	145±0	216.7±21.94	139.5±6.64	192.7±29.3
<b>DBCAPEAceE</b>	145±0	216.7±21.94	132.7±4.91	125.5±19.92 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPBZ</b>	145±0	216.7±21.94	72±13 <sup>Δ</sup>	70.3±12.98 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, \*p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 12 A. Efecto de rutina y/o BZ en los niveles de TG en sangre de ratas alimentadas con dietas experimentales.

<b>TG en mg/dL</b>				
<b>Ratas macho</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>DB</b>	145±0	208.5±7.22	158.5±0.29	218±6.35
<b>DBRUTINA 30 mg/kg</b>	170±45.80	228±44.50	251±9.24*	202.5±4.3
<b>DBBZ 30 mg/kg</b>	143±17.32	157±21.94	107±0*	129.3±5.78
<b>DBRUTINA 50 mg/kg</b>	123±16.37*	224.3±43.72	153.7±7.69	132.7±11.20*
<b>DBMAN</b>	145±0	183.3±14.84*	144.7±7.31*	164.3±10.50*
<b>DBMANRUTINA 30 mg/kg</b>	170±45.80	164±12.29	209±8.39 <sup>+</sup>	166.7±22.39
<b>DBMANBZ 30 mg/kg</b>	143±17.32	132.7±17.03	130.3±6.84	113±7.55 <sup>+</sup>
<b>DBMANRUTINA 50 mg/kg</b>	123±16.37 <sup>+</sup>	257.3±37.82 <sup>+</sup>	212.7±22.02 <sup>+</sup>	154±25.51
<b>DBOLI</b>	145±0	182±21.08	141.7±16.80	165.3±11.57*
<b>DBOLIRUTINA 30 mg/kg</b>	170±45.80	225.3±12.98 <sup>ψ</sup>	172.7±13.7 <sup>ψ</sup>	148.3±11.62
<b>DBOLIBZ 30 mg/kg</b>	143±17.32	185.3±7.69	147.3±11.09	144±11.60
<b>DBOLIRUTINA 50 mg/kg</b>	123±16.37 <sup>ψ</sup>	181±19.86	168±34.82	176±11.79
<b>DBCAP</b>	145±0	216.7±21.94	139.5±6.64*	192.7±29.3
<b>DBCAPRUTINA 30 mg/kg</b>	170±45.80	139.7±13.32 <sup>Δ</sup>	195.3±10.87 <sup>Δ</sup>	148.3±26.59
<b>DBCAPBZ 30 mg/kg</b>	143±17.32	204±18.15	151±11.56	157.7±14.77
<b>DBCAPRUTINA 50 mg/kg</b>	123±16.37 <sup>Δ</sup>	286.7±41.06 <sup>Δ</sup>	188±2.65 <sup>Δ</sup>	144.3±9.17 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio ± S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, <sup>+</sup>p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.



Tabla 13 A. Efecto de la dieta de bioterio y/o tres dietas altas en grasa sobre el peso en gramos de grasa visceral e hígado en ratas macho.

Ratas macho	Grasa Visceral (g)	Hígado (g)
<b>DB</b>	11.6±0.4	21±0.5
<b>DBMAN</b>	5.9±0.7*	16.8±0.3*
<b>DBOLI</b>	5.5±0.8*	17.2±1.5*
<b>DBCAP</b>	6.6±1*	15.7±0.1*

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía \*p <0.05 vs DB.

Tabla 14 A. Efecto del EAce y/o BZ sobre el peso en gramos de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

Ratas macho	Grasa Visceral (g)	Hígado (g)
<b>DB</b>	11.6±0.4	21±0.5
<b>DBEAce</b>	4.8±2.1*	16.2±0.5*
<b>DBBZ</b>	9.23±4.13	25.13±0.7*
<b>DBMAN</b>	5.9±0.7*	16.8±0.3*
<b>DBMANEAce</b>	5.6±1.6 <sup>+</sup>	13.2±0.7 <sup>+</sup>
<b>DBMANBZ</b>	4.6±0.9 <sup>+</sup>	22±1 <sup>+</sup>
<b>DBOLI</b>	5.5±0.8*	17.2±1.5
<b>DBOLIEAce</b>	8±0.8 <sup>ψ</sup>	14.4±1.0 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIBZ</b>	6.87±1.5 <sup>ψ</sup>	20.5±1.5 <sup>ψ</sup>
<b>DBCAP</b>	6.6±1*	15.7±0.1*
<b>DBCAPEAce</b>	3.4±0.9 <sup>Δ</sup>	14.4±0.8 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPBZ</b>	4.3±0.5 <sup>Δ</sup>	20.5±1.54 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, \*p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.

Tabla 15 A. Efecto del flavonoide rutina sobre el peso (g) de grasa visceral e hígado en ratas alimentadas con las dietas experimentales.

<b>Ratas macho</b>	<b>Grasa visceral (g)</b>	<b>Hígado (g)</b>
<b>DB</b>	11.6±0.4	21±0.5
<b>DBRUTINA 30 mg/kg</b>	15.17±2.92*	23.9±1.61
<b>DBBZ 30 mg/kg</b>	8.4±2.34*	19.6±1.54
<b>DBRUTINA 50 mg/kg</b>	4.97±2.31*	16.4±0.57*
<b>DBMAN</b>	5.9±0.7*	16.8±0.3*
<b>DBMANRUTINA 30 mg/kg</b>	3.7±1.52	18.27±0.66 <sup>+</sup>
<b>DBMANBZ 30 mg/kg</b>	3.6±0.8 <sup>+</sup>	19.07±1.41 <sup>+</sup>
<b>DBMANRUTINA 50 mg/kg</b>	6.37±0.61	17.8±1.08
<b>DBOLI</b>	5.5±0.8*	17.2±1.5*
<b>DBOLIRUTINA 30 mg/kg</b>	6.63±1.85	16.53±0.70
<b>DBOLIBZ 30 mg/kg</b>	5±0.87 <sup>ψ</sup>	19.4±0.7 <sup>ψ</sup>
<b>DBOLIRUTINA 50 mg/kg</b>	6.93±0.65	18.37±1.99
<b>DBCAP</b>	6.6±1*	15.7±0.1*
<b>DBCAPRUTINA 30 mg/kg</b>	5.93±1.79	16±0.2
<b>DBCAPBZ 30 mg/kg</b>	9.07±3.03	17.7±1.76 <sup>Δ</sup>
<b>DBCAPRUTINA 50 mg/kg</b>	7.23±1	18.03±0.75 <sup>Δ</sup>

Los resultados son el promedio  $\pm$  S.E.M, n=6, análisis por ANOVA de 1 vía; \*p <0.05 vs DB, <sup>+</sup>p <0.05 vs DBMAN, <sup>ψ</sup>p <0.05 vs DBOLI, <sup>Δ</sup>p <0.05 vs DBCAP.