

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, INGENIERÍA Y MEDICINA

PROGRAMAS MULTIDISCIPLINARIOS DE POSGRADO EN CIENCIAS
AMBIENTALES

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS AMBIENTALES

**EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Calea urticifolia* (Mill.) DC.
SOBRE LA REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ADIPOCINAS ASOCIADAS A LA
RESISTENCIA A LA INSULINA.**

PRESENTA:

Q.F.B. MARIA DEL CARMEN ORTIZ SEGURA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA ERIKA GARCIA CHAVEZ

ASESORES:

DRA. BERTHA IRENE JUAREZ FLORES

DRA.CELIA ARADILLAS GARCIA

28 DE SEPTIEMBRE 2011



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, INGENIERÍA Y MEDICINA

PROGRAMAS MULTIDISCIPLINARIOS DE POSGRADO EN CIENCIAS
AMBIENTALES

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS AMBIENTALES

**EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Calea urticifolia* (Mill.) DC.
SOBRE LA REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ADIPOCINAS ASOCIADAS A LA
RESISTENCIA A LA INSULINA.**

PRESENTA:

Q.F.B. MARIA DEL CARMEN ORTIZ SEGURA

COMITÉ TUTELAR:

DIRECTOR: DRA ERIKA GARCIA CHAVEZ

ASESOR: DRA CELIA ARADILLAS GARCIA

ASESOR: DRA. BERTHA IRENE JUAREZ FLORES

SINODALES:

PRESIDENTE: DRA. ERIKA GARCIA CHAVEZ

SECRETARIO: DRA. CELIA ARADILLAS GARCIA

VOCAL: DR. GREGORIO ALVAREZ FUENTES

CRÉDITOS INSTITUCIONALES

PROYECTO REALIZADO EN:

En la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el Instituto de Investigación de Zonas Desérticas bajo la tutoría de la Dra. Erika García Chávez y en el laboratorio de Hormonas de la Facultad de Medicina, bajo la dirección de la Dra. Celia Aradillas García.

CON FINANCIAMIENTO DE:

**PROGRAMA DE MEJORAMIENTO DE PROFESORADO
(PROMEP- BAJO EL FOLIO UASLP-PTC-151).
FONDO DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN
(FAI-C10-FAI-05-58.87)**

**AGRADEZCO A CONACyT EL OTORGAMIENTO DE LA BECA-TESIS
BECARIO No. 237544**

**LA MAESTRIA EN CIENCIAS AMBIENTALES RECIBE APOYO A TRAVES DEL
PROGRAMA NACIONAL DE POSGRADOS DE CALIDAD (PNP)**

Una noche un hombre tuvo un sueño. Soñó que recorría la playa con el Señor. A través del cielo pasaban las escenas de su vida, para cada escena, él notó que se marcaban dos pares de huellas en la arena; un par le pertenecían a él, y el otro al Señor. A medida que las escenas que su vida desfilaba ante él, volteaba la mirada hacia las huellas en la arena, y noto que muchas veces, a lo largo de su vida solo veía un par de huellas, también notó que esto ocurría en los momentos más amargos y tristes de su vida. Ésto realmente lo desconcertó y dijo: “Señor, tú dijiste una vez, cuando decidí seguirte, que recorrerías a mi lado el camino de la vida, pero he notado que durante las épocas más amargas de mi vida, hay solamente un par de huellas. ¿Por qué me has dejado solo cuando más te necesitaba?” el señor contestó...

“hijo mío, te amo y nunca te deje solo durante las épocas de amargura y sufrimiento que viviste, tú has visto solo un par de huellas porque yo te llevaba en mis brazos.

Prefiero equivocarme creyendo en un Dios que no existe, que equivocarme no creyendo en un Dios que existe. Porque si después no hay nada, evidentemente nunca lo sabré, cuando me hunda en la nada eterna; pero si hay algo, si hay Alguien, tendré que dar cuenta de mi actitud de rechazo. Blaise Pascal

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres y a mis hermanos.

A mi familia que siempre me acompañan y me alientan

A mis sobrinos Alex, Fátima, Camila y Valeria, los quiero mucho!

AGRADECIMIENTOS

Doy a gracias a Dios por permitirme realizar un sueño mas y poder compartirlo con mi familia.

Gracias a mi madre, el amor de mis amores, por su apoyo y por su apoyo incondicional; a mi padre por las reflexiones y los buenos momentos.

A mis hermanos Edith, Griselda, Juan, César y Víctor, los quiero por sobre todo y gracias por ser parte de mi vida, ustedes me complementan.

A mis sobrinos, ustedes le dan alegría a mi vida, son la parte feliz del día.

A toda mi familia paterna y materna, porque he tratado de tomar lo bueno de cada una y creo que no voy tan mal.

A Mario Enríquez, la única persona fuera de mi familia que puede hacerme pasar del llanto a la alegría en un segundo, gracias!

A mi prima Josefina, quien me ha alentado y recordado lo bueno de mí que a veces olvido.

A la Dra. Erika, gracias por la paciencia, a la Dra. Bertha por preguntar día a día, como vas? Al Dr. Gregorio por fungir como paño de lágrimas y a la Dra. Celia, quien me despertó el interés en la ciencia.

Al Dr. Aguirre, Josefina y a todo el personal del IIZD.

A mis viejos amigos Alma, Brenda, Emma, Lupita, Manuel, Marianita, Paul, Pepe, Salvador, y a los nuevos Ayne, Ángeles, César, Lili, Rocío y a mis compañeros.

Gracias al personal del laboratorio de Hormonas en Medicina por estar el pendiente, especialmente al Dr. Víctor González y a Lupita Duque.

Gracias a Ángeles Zermeno por ayudarme con las curvas y a Alejandra Covarrubias por la punción intracardiaca.

Gracias a todos aquellos que han formado parte de mi vida y que han dejado una huella.

RESUMEN

En el estado pro inflamatorio asociado con la obesidad, el incremento del tejido adiposo desempeña un papel determinante. Diversos datos clínicos epidemiológicos han mostrado que en individuos no diabéticos obesos existe una correlación positiva entre la presencia de resistencia a la insulina y concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios (TNF- α , IL-6 e IL-1 β), aunado a una modificación de la producción de adipocinas del TA (leptina y adiponectina). Estas alteraciones desencadenan una serie de alteraciones bioquímicas, que conducen al desarrollo de factores de riesgo que pueden dar origen a la enfermedad cardiovascular, cáncer y Diabetes mellitus de tipo 2, las cuales se encuentran entre las principales causas de muerte en nuestro país. Actualmente, el incremento de estos problemas de salud y el alto costo de medicamentos de patente, han llevado a la población a la búsqueda de alternativas terapéuticas, entre las cuales se incluye la medicina tradicional. *Calea urticifolia* (Mill) DC. mostró en un estudio reciente a través de un modelo de inflamación crónica de bajo grado inducido por una dieta rica en grasas en ratas, la capacidad inhibitoria de la secreción citocinas pro inflamatorias lo que sugiere que el extracto pueda actuar sobre la sensibilización o sobre la secreción de insulina. Debido a esto, surge el interés por evaluar el efecto del extracto etanólico sobre la resistencia a la insulina, mediante la valoración de la concentración de insulina y de adipocinas (Leptina y Adiponectina) y citocinas pro inflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-1 B).

Se utilizó ratas macho de la cepa Wistar con un peso de 110 ± 10 g. Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en 4 grupos (n=5), que correspondían a los siguientes tratamientos: a) dieta estándar + agua (DEA); b) dieta estándar + extracto (DEE); c) dieta rica en grasa + agua (DRGA); d) dieta rica en grasa + extracto (DRGE). Los tratamientos fueron administrados durante 2 meses. Previo al inicio del tratamiento con el extracto, los animales recibieron la dieta

correspondiente durante 4 meses, para inducir el proceso inflamatorio de bajo grado. Se tomaron muestras sanguíneas de la vena caudal por la técnica de goteo cada mes, hasta el final del experimento con la finalidad de cuantificar los parámetros bioquímicos de glucosa, colesterol y triglicéridos. Al final del experimento, se extrajo una última muestra de sangre por vía intracardiaca y con el suero obtenido se cuantificó la concentración sérica de insulina, adipocinas y citocinas pro inflamatorias por la técnica de ELISA.

Los grupos que recibieron la DRGE mostraron un incremento en las concentraciones de glucosa y triglicéridos, y mostraron tener influencia sobre la secreción de las adipocinas evaluadas, así como las citocinas pro inflamatorias (TNF- α e IL-6), estas moléculas han sido asociadas fuertemente con la resistencia a la insulina y se sabe que participan de manera importante en el proceso inflamatorio derivado del tejido adiposo.

El extracto etanólico de *Calea urticifolia*, mostró un efecto hipoglucemiante e hipolipemiante, así como anti inflamatorio en el proceso inflamatorio derivado del tejido adiposo, a través de la inhibición de la secreción de TNF- α , adicionalmente el extracto incrementó los niveles de insulina circulante, lo cual puede interpretarse como que el extracto funciona como secretagogo, es decir, que presenta la capacidad de inducir la secreción de la hormona en la célula β pancreática.

ÍNDICE GENERAL

	Página
RESUMEN.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1 Sobrepeso y obesidad.....	2
2.2 Tejido adiposo.....	3
2.3 Adipocinas.....	5
2.3.1 Factor de Necrosis Tumoral- α	5
2.3.2 Leptina.....	6
2.3.3 Adiponectina.....	8
2.4 Citocinas.....	9
2.4.1 Interleucina 6.....	11
2.4.2 Interleucina 1- β	12
2.4.3 Citocinas proinflamatorias y TA.....	13
2.5 La obesidad como un proceso inflamatorio.....	14
2.6 Insulina.....	16
2.6.1 Resistencia a la insulina.....	16
2.7 Plantas medicinales.....	17
2.8 <i>Calea urticifolia</i>	19
2.8.1 Usos tradicionales.....	21
2.8.2 Efectos farmacológicos de <i>Calea urticifolia</i>	21

3. JUSTIFICACIÓN.....	22
4. HIPÓTESIS.....	23
5. OBJETIVO GENERAL.....	23
6. METODOLOGIA.....	23
6.1 Recolección y preparación del material vegetal.....	23
6.2 Unidades experimentales.....	24
6.3 Tratamientos.....	24
6.4 Cuantificación de los parámetros bioquímicos.....	25
6.5 Adipocinas.....	25
6.6 Citocinas pro inflamatorias.....	26
6.7 Insulina.....	26
6.8 Control de calidad.....	26
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	27
9. CONCLUSIONES.....	46
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
11. ANEXOS.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Efecto de la dieta sobre el peso corporal.....	28
Figura 2. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre el peso corporal.....	29
Figura 3. Concentración de glucosa bajo la influencia de la dieta.....	30
Figura 4. Concentración de glucosa sérica durante la administración del extracto de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC.....	31
Figura 5. Concentración de colesterol sérico bajo la influencia de la dieta.....	34
Figura 6. Concentración de colesterol después de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC	35
Figura 7. Concentración de triglicéridos bajo la influencia de la dieta.	36
Figura 8. Concentración de triglicéridos después de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC.....	37
Figura 9. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre las concentraciones de TNF- α	38
Figura 10. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre las concentraciones de Adiponectina.....	39
Figura 11. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre las concentraciones de Leptina.....	41
Figura 12. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre las concentraciones de IL-6.....	42
Figura 13. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre las concentraciones de IL-1 β	43
Figura 14. Efecto de la administración del extracto etanólico de <i>Calea urticifolia</i> (Mill) DC sobre las concentraciones de insulina.....	45

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Insertos de las técnicas usadas para la cuantificación de los analitos de interés.....	58
Anexo 2. Curvas de calibración para control de calidad.....	65

1. INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son resultado entre el desequilibrio de ingesta calórica y el gasto energético provocando la acumulación excesiva de grasa corporal. Este incremento en la masa grasa afecta de manera directa la homeostasis metabólica, ya que actualmente se sabe que el tejido adiposo (TA) es un órgano altamente activo y es secretor de un gran número de moléculas que participan como pro inflamatorias y que pueden contribuir a la generación de resistencia a la insulina.

El consumo de dietas ricas en grasa, provoca la generación de un estado inflamatorio crónico de bajo grado que influye de manera importante sobre el desarrollo de otras patologías como cáncer (Bruzzo et al., 2007; Fuentes Panana et al., 2009) y Diabetes tipo II (Sánchez-Recalde & Kashi, 2001), sólo por mencionar las más importantes. Estas enfermedades disminuyen la calidad de vida de quien las padece, y los factores que favorecen el incremento de la incidencia de estas enfermedades, son la falta de buenas prácticas alimenticias, el estilo de vida no saludable, así como el difícil acceso a los medicamentos de patente debido a su alto costo.

El ser humano en un afán por recuperar su salud, ha enfocado su atención en revalorizar el uso de las plantas medicinales empleadas ancestralmente para diversas patologías.

Nuestro país cuenta con un amplio número de especies utilizadas con fines medicinales distribuidas a lo largo del país y con una amplia diversidad de usos.

En San Luis Potosí *Calea urticifolia* DC. (Mill), es una planta utilizada tradicionalmente por indígenas Xi'oi o pames de la Sierra Madre Oriental del estado, principalmente en la comunidad de Potrero del Carnero en el municipio

de Rayón, con usos anti inflamatorios, hipoglucemiantes, orexigénicos y anti fúngicos (Guzmán et al., 2010).

El efecto anti inflamatorio atribuido de manera tradicional a esta especie fue considerado en esta investigación, por el interés de caracterizar su efecto farmacológico sobre un modelo de inflamación de bajo derivado del tejido adiposo. Por esta razón y para proporcionar un mejor entendimiento de ésta investigación se incluye una breve descripción de la asociación del sobrepeso, obesidad y las citocinas derivadas del tejido adiposo relacionadas con la inducción de la resistencia a la insulina.

2. ANTECEDENTES

2.1 Sobrepeso y obesidad

La obesidad y el sobrepeso pueden definirse como una acumulación excesiva de grasa corporal que puede tener repercusiones en las funciones de diversos órganos y moléculas que pueden alterar nuestra salud.

Para el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el mundo existían aproximadamente 1600 millones de adultos con sobrepeso y 400 millones con obesidad. Se estima que para el año 2015 estas cifras se incrementen a 2300 millones y más de 700 millones respectivamente (OMS, 2011). La población infantil también presenta un acelerado incremento en el desarrollo de éstas condiciones, incluso, para el año 2003 la Unidad Internacional de Obesidad (International Obesity Task Force-IOTF) estimó que a nivel mundial existen aproximadamente 22 millones de niños menores de 5 años con este problema. En cuanto a América Latina, México ocupó el quinto lugar en población infantil obesa (Amigo, 2003). Actualmente, en nuestro país el 71.9% de la

población femenina mayor de 20 años presenta sobrepeso u obesidad, y en la población masculina el 66.7% (Federación Mexicana de Diabetes, 2010).

Este problema de salud pública en la población mexicana va en aumento, presentando un comportamiento similar e incluso superior, al que se observa en países desarrollados (Miller *et al.*, 2004).

Antiguamente, el sobrepeso y la obesidad eran considerados como un estatus de salud y de riqueza (Moreno, 2000), pero este concepto ha venido modificándose debido a los múltiples estudios que han demostrado que el exceso de tejido graso puede desencadenar otro tipo de enfermedades que ponen en riesgo la vida como la Diabetes mellitus tipo II, la enfermedad cardiovascular, el cáncer, el hígado graso no alcohólico, entre otras. De acuerdo con lo anterior, el tejido graso o adiposo en exceso forma parte fundamental de los problemas de salud que hoy en día nos atañen, es por ello que a continuación lo describiremos morfológica y funcionalmente.

2.2 Tejido adiposo

El concepto de tejido adiposo, fue introducido por Wells en 1940 (Cinti, 2001), es un tejido conectivo altamente especializado que representa entre el 15-29% del peso corporal total en el hombre y en mujeres entre el 20 y 25% (Valenzuela, 2004; Guisado-Requena & Guisado-Barrilao, 2009), constituye la mayor reserva energética corporal superando por mucho al glucógeno al poseer una estructura más compacta, mayor densidad energética y naturaleza hidrofóbica (López-Jaramillo *et al.*, 2005). Es por ello que el TA era considerado únicamente como un reservorio de energía, concepto que ha venido modificándose. Actualmente se ha identificado al TA como el principal sitio de producción de esteroides sexuales y Leptina, hormona reguladora del peso corporal en el sistema nervioso central.

Estos hallazgos han caracterizado al TA como es un órgano endócrino (Pérez, 2007).

El TA se encuentra ampliamente vascularizado y su potencial de crecimiento es ilimitado, presenta una alta heterogeneidad de acuerdo a su localización corporal, ya que puede ser subcutáneo, el cual se encuentra debajo de la piel y comprende alrededor del 80% de la grasa corporal total, o visceral éste rodea las vísceras y representa el 10% del total de grasa. (Valenzuela, 2004; Manzur, 2010). El tejido adiposo visceral está compuesto por adipocitos de un menor tamaño y cuenta con un gran número de receptores β -3 adrenérgicos que favorecen el incremento de la actividad metabólica.

En los mamíferos, existen dos tipos de TA, el tejido adiposo marrón (TAM), que regula principalmente la termogénesis corporal, y el tejido adiposo blanco (TAB), que representa el principal almacén de energía del organismo en forma de triglicéridos, cuyo proceso de almacenamiento e hidrólisis está altamente regulado hormonalmente por la insulina y las catecolaminas; metabólicamente por la glucosa y los ácidos grasos no esterificados; y nutricionalmente a través de la ingesta energética de lípidos y carbohidratos (Moreno & Martínez, 2002) .

El TAB es el principal depósito de energía en los mamíferos y pájaros (Trayhurn & Wood, 2004) y se encuentra ampliamente distribuido en el organismo, principalmente a escala dérmica, perirrenal, subcutánea, medianística, perigonadal y retroperitoneal (Cinti, 2001). Celularmente está constituido por fibroblastos, preadipocitos, adipocitos maduros y macrófagos (Sánchez-Muñoz, *et al.*, 2005). La función principal del TAB, además del almacenamiento de grasa, es la secreción de aproximadamente 50 moléculas bioactivas conocidas como adipocinas, llamadas así por su similitud con las citocinas del sistema inmunitario (Gómez *et al.*, 2009). Entre las adipocinas derivadas del TAB se encuentra el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), leptina, adiponectina y resistina,

consideradas hormonas; Interleucina- 6 (IL-6), Interleucina 1 β (IL-1 β) del grupo de las citocinas; la proteína estimuladora de acilación (ASP), Adipsina y factor de crecimiento humano (HGF) que son factores de crecimiento; además, enzimas como el Citocromo P-450 aromatasa, lipoproteín lipasa entre otras. Resulta primordial señalar que el término adipocina está asociado con moléculas biológicamente activas que se pueden encontrar en TAB, pero éstas pueden ser sintetizadas por células diferentes a los adipocitos y llevar a cabo funciones distintas a las que tienen en el TA (Gómez *et al.*, 2009).

Algunas de estas moléculas se consideran las responsables de modificar la homeostasis metabólica ya sea sensibilizando o desensibilizando la acción de la insulina (Sanchez-Muñoz *et al.*, 2005, Almanza *et al.*, 2008). Por otra parte, también el TA presenta una serie de receptores que le permiten responder a diversas señales desde el sistema nervioso central y desde otros sistemas hormonales (Manzur *et al.*, 2010). Con base a lo anterior, podemos concluir que el tejido adiposo es un órgano con funciones muy variadas e importantes en la homeostasis metabólica, cabe aclarar que el estado patológico se presenta cuando hay un exceso de éste, lo que ocasiona hipertrofia, que no es más que un incremento en el tamaño de los adipocitos y la hiperplasia, que es el aumento de estas células (Manzur, 2010).

2.3 Adipocinas

2.3.1 Factor de Necrosis Tumoral α

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una proteína transmembranal de 17 kDa que se expresa más significativamente en el tejido subcutáneo que en el tejido visceral, sus receptores de tipo I y II son expresados únicamente en el tejido adiposo (Pérez, 2007) esta citocina pro inflamatoria es sintetizada por un gran número de células pero principalmente por macrófagos y linfocitos, se sabe

que a diferencia de los roedores, en humanos se produce en pequeñas cantidades (1-20 pg/mL) (Wallace & Stacey, 1998). Diversos estudios han revelado que las altas concentraciones de TNF α correlaciona de manera positiva con el grado de adiposidad y que genera resistencia a la insulina por interferencia con el receptor de insulina, tema que será tratado posteriormente (Antuna-Puente, *et al.*, 2008).

A nivel molecular, el TNF- α favorece la lipólisis, activa la vía de las MAPK cinasas (Sanchez-Muñoz *et al.*, 2005), además, Branen y colaboradores (2004), demostraron en experimentos *in vitro* e *in vivo* en murinos, que la disminución del TNF- α trae consigo beneficios sobre el desarrollo de arterosclerosis. Un estudio realizado recientemente, reveló que aparentemente los niveles circulantes de TNF- α se elevan de acuerdo con el número de componentes del síndrome metabólico presentes, entre los cuales podemos mencionar dislipidemia, glucosa en ayuno ente 100 y 125 mg/ dL, obesidad central y resistencia a la insulina (Zulet *et al.*, 2007).

2.3.2 Leptina

La leptina, producto del gen *lep* toma su nombre del griego *Leptos* (delgado), es una hormona compuesta por 167 aminoácidos (Pérez, 2007), con un peso molecular de 17 kDa que pertenece a la familia de las citocinas clase 1 o de receptores de factores de crecimiento hematopoyéticos (Gómez *et al.*, 2009). Esta es secretada por un gran número de células como las neuronas, células de la placenta, los monocitos, los macrófagos, los linfocitos TH1, el estómago, el epitelio mamario y los adipocitos; el tejido adiposo subcutáneo contribuye en un 80% en la síntesis de leptina (Palou *et al.*, 2004; Antuna-Puente *et al.*, 2008; Vega-Robledo, 2010). La concentración de esta molécula correlaciona de manera positiva con la cantidad de tejido adiposo (Muñoz *et al.*, 2004).

La principal función de la leptina se lleva a cabo a nivel hipotalámico (Muñoz *et al.*, 2004) actuando sobre neuronas anorexígenicas y glucosensitivas (Zulet *et al.*, 2007), de esta manera induce la sensación de saciedad con lo cual se inhibe la señal neuronal de saciedad alimentaria, además, incrementa el gasto energético, estimula la oxidación de ácidos grasos y modula el funcionamiento de las células β pancreáticas. Debido a estos atributos la leptina es considerada como una hormona anti-obesidad, recientemente se han demostrado sus efectos pleiotrópicos sobre la función reproductora, la hematopoyesis, la angiogénesis, la homeostasis de los órganos linfoides y funciones de los linfocitos T (Muñoz *et al.*, 2004), con lo cual podemos afirmar que la leptina es un nexo entre el sistema neuroendocrino e inmune.

La expresión y la secreción de esta hormona es estimulada por insulina, glucocorticoides, TNF- α y estrógenos, mientras que la actividad β -3 adrenérgica, es estimulada por andrógenos, ácidos grasos libres, hormona de crecimiento y agonistas PPAR- γ (López-Jaramillo *et al.*, 2005). La leptina es capaz de controlar la producción de TNF- α y la activación de macrófagos, promueve la agregación de plaquetas, lo cual conduce a la formación de capa aterosclerótica, la síntesis de especies reactivas de oxígeno pero además, mejora la resistencia a la insulina (Antuna-Puente *et al.*, 2008). La deficiencia de leptina viene acompañada de obesidad, hiperfagia, hipogonadismo, hiperinsulinemia y disminución de la inmunidad celular (Vega-Robledo, 2010). Metabólicamente la leptina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis reduciendo los niveles de lípidos intracelulares en el músculo esquelético, el hígado y las células β pancreáticas, mejorando significativamente la sensibilidad a la insulina (Pérez, 2007).

En individuos obesos se ha descrito que presentan concentraciones altas de leptina, lo cual sugiere la existencia de otra alteración, que se conoce como resistencia a la leptina, incluso, en sujetos con índices de masa corporal grandes

la administración de leptina no presenta efecto alguno sobre la resistencia a la insulina (Antuna-Puente *et al.*, 2008)

El receptor de leptina presenta varias isoformas se expresa principalmente en TAB y TAM, pero también en tejidos periféricos como páncreas, tracto gastrointestinal (Palou *et al.*, 2004). La leptina y sus receptores presentan similitud estructural y funcional con la citocina IL-6 (Zulet *et al.*, 2007).

2.3.3 Adiponectina

La adiponectina es conocida también como apM1 y GPB28 en humanos, y como Acpr 30 y Adipo Q en el ratón. Esta molécula tiene un peso aproximado de 30 KDa y se identificó por primera vez a mediados de los noventa (Vidal & Gomis, 2008). Los niveles plasmáticos de esta hormona oscilan entre 5 y 30 mg/dL en sujetos delgados y representa el 0.01% de la proteínas totales, en el torrente sanguíneo se le puede encontrar de tres formas principales que son trímero, hexámero y una de alto peso molecular. La producción de adiponectina por parte del TAB es mayor en el tejido adiposo subcutáneo que en el visceral (Antuna-Puente *et al.*, 2008) y actúa a través de 2 dos receptores, el AdipoR1 mayoritariamente en músculo esquelético y el Adipo R2 en hígado (Gómez *et al.*, 2009), aunque hay estudios que comprueban que los cardiomiocitos también pueden sintetizarla (Iglesias *et al.*, 2006).

La adiponectina presenta efectos sobre la producción hepática de glucosa, ya que disminuye la expresión de dos enzimas importantes para la gluconeogénesis que son la fosfoenol piruvato carboxicina y la glucosa 6 fosfatasa, en apariencia, la forma de alto peso molecular es la que genera una mayor sensibilidad a la insulina. A pesar de encontrarse en una concentración relativamente grande respecto a otros péptidos hormonales, no cruza la barrera hemato-encefálica (Vega, 2010).

Por otra parte, a esta adipocina se le atribuye un efecto cardioprotector durante un proceso temprano de aterogénesis, debido a que interfiere con el proceso de adhesión celular y la transformación de los macrófagos en células espumosas (Antuna-Puente *et al.*, 2008). Además de los efectos cardioprotectores que ofrece durante la obesidad, se ha observado que en enfermedades que implican procesos inflamatorios como artritis reumatoide puede tener un papel anti inflamatorio ya que induce la producción de factores anti inflamatorios (Gómez *et al.*, 2009).

De acuerdo con lo anterior, las adipocinas se consideran responsables de la homeostasis de diversos procesos biológicos como la regulación de la presión arterial, de la acción de la insulina y del metabolismo de la glucosa. Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la adipocinas tienen influencia sobre la producción de mediadores inflamatorios (citocinas), los cuales, desempeñan un rol importante en la fisiopatología de la obesidad así como sus implicaciones sobre la salud humana (González-Juanetey *et al.*, 2009).

2.4 Citocinas

Representan un gran número de familias de moléculas o proteínas individuales presentan funciones como mediadores solubles con actividad biológica, además de ser producidas por casi todas las células de nuestro organismo, su mecanismo de acción es a través de receptores que se encuentran en la superficie celular. Estas moléculas participan de manera activa en la regulación de la función celular en estado normal o patológico (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

Dentro del grupo de las citocinas podemos encontrar a las interleucinas, quimiocinas, interferones, factores estimuladores de colonias, factores de crecimiento y factores de necrosis tumoral. En cuanto a las características de

estas moléculas podemos decir que son de origen peptídico de bajo peso molecular (≤ 30 kDa) que se producen de *novo* en los primeros segundos de la activación celular, actúan de manera local y solo estimulan a células con receptores específicos (Zulet *et al.*, 2007).

Algunos autores consideran a las citocinas como inmuno-hormonas que ejercen su función en forma autócrina es decir, sobre la célula que las sintetizó, o parácrina, estimulando células adyacentes, produciendo efectos muy variables entre los que podemos mencionar la modulación del sistema inmune, el crecimiento y la diferenciación celular hematopoyética, angiogénesis y regeneración tisular. Sin embargo, cuando se incrementa su concentración de manera importante pueden actuar sobre grupos celulares diferentes a los cuales actúan de manera normal (González-Juanetey *et al.*, 2009).

Las citocinas presentan una serie de cualidades que son la pleiotropía, es decir que actúan sobre varios tipos celulares de diferente manera, redundancia, lo que significa que muchas de ellas actúan sobre las mismas células, sinergismo/ antagonismo, lo cual indica que pueden potenciar o bloquear respectivamente la acción de otras citocinas.

Las citocinas desempeñan un papel importante no solo en la inmunidad, sino que se ha demostrado que un incremento de éstas se encuentra asociado al desarrollo de enfermedades que en nuestro país son causa de altas tasas de mortalidad tal es el caso del cáncer, se ha descrito que la exposición a factores de riesgo como el consumo excesivo de alcohol puede producir inflamación en hígado o páncreas, dando como resultado cáncer hepático o pancreático respectivamente (Lin & Karin, 2007), incluso se ha estimado que aproximadamente el 15% de todos los tipos cáncer, pueden ser originados por un proceso inflamatorio (Lewis *et al.*, 2006).

2.4.1 Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) es secretada por un gran número de células entre las que se encuentran las células inmunes, fibroblastos, células endoteliales, músculo esquelético y tejido adiposo. En el TA se produce aproximadamente del 10 al 30% de IL-6 circulante y es secretada en su mayoría por el tejido adiposo visceral (Sanchez-Muñoz *et al.*, 2005; Zulet *et al.*, 2007).

La IL-6 puede hallarse de forma glucosilada con un peso que varía entre los 22 y 27 kDa, su receptor presenta una forma transmembranal y otra soluble (Pérez, 2007; Tilg & Moschen, 2008), pertenece a la familia de los receptores de la clase 1, la cual usa la vía Janus Kinases como señalización intracelular (Antuna-Puente *et al.*, 2008). Los altos niveles de esta citocina en sangre correlacionan de manera directa con obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, debido a la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Pérez, 2007), el cual está implicado en las respuestas de estrés, generando un incremento en las concentraciones de las hormonas CRH (hormona liberadora de corticotropina), ACTH (hormona adenocorticotropica) y cortisol.

La IL-6 es considerada desde hace tiempo como un marcador patogénico de resistencia a la insulina y de enfermedad cardiovascular, su concentración disminuye de manera paralela a la pérdida de peso y con ello se mejora la resistencia a la insulina (Tilg & Moschen, 2008). Se tiene evidencia de que la IL-6 induce la secreción de Proteína C Reactiva (PCR) y que disminuye la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) teniendo como consecuencia un incremento en la captación de lípidos por parte de los macrófagos (Scherer & Berg, 2005; Antuna-Puente *et al.*, 2008).

La IL-6 es una citocina que desempeña un papel destacado en los promotores de crecimiento y es una molécula antiapoptótica, incluso, la mayoría de sus genes

están involucrados en el ciclo de progresión y supresión de la apoptosis, en base a esto, esta molécula tiene un papel activo en la generación de tumores (Wan-Wan & Karin, 2007).

2.4.2 IL-1 β

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina con múltiples funciones entre las cuales podemos mencionar el incremento de la permeabilidad vascular durante el periodo de fiebre, favorece el incremento de citocinas en enfermedades de carácter autoinmune, favorece la liberación de prostaglandinas, hormonas pituitarias y colagenasas (Lewis *et al.*, 2006), además de presentar efectos negativos sobre los tejidos vascular, endocrino, conectivo, en los sistemas inmune, hematopoyético y nervioso. La IL-1 ha sido estudiada mediante bloqueo durante el tratamiento farmacológico de enfermedades como artritis reumatoide, aterosclerosis, diabetes mellitus tipo I, enfermedades autoinmunes (leucemia y Alzheimer) y en tumores (Lewis *et al.*, 2006).

La interleucina 1- β (IL-1 β) forma parte de una familia dentro de la cual también se encuentran la interleucina 1- α (IL-1 α) y el receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) (Lewis *et al.*, 2006), anteriormente solo se consideraban estas tres, pero recientemente se han integrado otros ocho elementos, que en total suman 11 (Dinarello, 2011). La IL-1 β y la IL-1 α derivan de diferentes genes, por lo tanto, los mecanismos mediante los cuales son sintetizadas y secretadas son diferentes, sin embargo presentan similitudes en su función y se unen al mismo receptor (Lewis *et al.*, 2006). Otra diferencia importante entre la IL-1 β y la IL-1 α es que la primera es 15 veces más potente que la segunda y 500 más que el TNF- α (Valderrama *et al.*, 2005).

La IL-1 β no solo está implicada en la inflamación, se tiene evidencia que durante el proceso de reabsorción de hueso se liberan grandes cantidades de ésta y que

interactúa directamente con las células óseas o con células vecinas como monocitos, linfocitos y fibroblastos (Uematsu *et al.*, 1995).

2.4.3 Citocinas pro inflamatorias y TA

Aunque la inflamación inducida por el sistema inmunitario es un mecanismo de defensa ante lesiones y patógenos, la inflamación inducida por parte del TAB puede originarse por dos mecanismos: a) Se genera un incremento de los mediadores extracelulares como citocinas y lípidos que son liberados a causa del estrés existente en el retículo endoplasmático, esto debido a que la obesidad es capaz de generar un incremento en la demanda de este organelo y sobrecargar de manera importante su capacidad funcional, lo que da como resultado, un cambio en la estructura del tejido adiposo, mediante lo cual se altera el flujo de nutrientes así como el energético (Miranda-Garduño & Reza-Albarrán, 2007) y b) El exceso en la producción de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, debido al aumento en el aporte de glucosa y ácidos grasos activan factores de transcripción los cuales regulan la expresión de citocinas pro inflamatorias y anti-inflamatorias (Manzur *et al.*, 2010).

La obesidad puede considerarse como un inductor de inflamación y además, produce alteraciones sobre la inmunidad humoral (secreción de anticuerpos) y la celular (recuento de leucocitos, proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos) (Muñoz *et al.*, 2004). Incluso, se ha planteado que la obesidad podría ser considerada como un desorden inflamatorio (Zulet *et al.*, 2007) o incluso como un estado pro-inflamatorio, esto último debido a que los marcadores inflamatorios se han encontrado elevados de manera significativa en individuos que presentan obesidad (Gómez *et al.*, 2009) y se sabe que la infección y la obesidad activan vías intracelulares como la JNK e IKK-NF- κ B (Miranda-Garduño & Reza-Albarrán, 2007), las cuales son vías inflamatorias.

2.5 La obesidad como un proceso inflamatorio.

El proceso inflamatorio es fundamentalmente una respuesta inmunológica que presenta un carácter protector, cuyo principal objetivo es defender al organismo de algún tipo de daño o lesión, sin embargo, cuando éste adquiere un carácter crónico puede llegar a ser perjudicial (Zulet *et al.*, 2007). En cuanto a la obesidad, actualmente es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, alcanzando características de pandemia, incluso, se ha planteado la posibilidad de que en los próximos años toda la población presente un grado de sobrepeso u obesidad (Wärnberg *et al.*, 2004).

La obesidad es considerada como un padecimiento crónico de alta complejidad que presenta un origen multifactorial, en esta enfermedad se manifiestan alteraciones en la respuesta inmune generando un proceso inflamatorio crónico de bajo grado (Blancas-Flores *et al.*, 2010), debido a que favorece el incremento de los niveles circulantes de adipocinas pro-inflamatorias, proteínas de fase aguda y haptoglobina (Manzur *et al.*, 2010) y en el cual se puede manifestar hiperplasia e hipertrofia adipocitaria (Gonzalez-Juanetey *et al.*, 2009).

Durante los últimos años se ha estudiado la asociación entre la obesidad y el proceso inflamatorio, en este proceso se encuentran involucradas diferentes células que pueden ser secretadas por el tejido adiposo como la IL-6 (Courdec *et al.*, 2004). De manera normal, la respuesta inflamatoria genera una demanda del soporte metabólico, así como de la distribución energética eficiente, en especial desde los sitios que son reservorio de lípidos, ya que estos desempeñan un papel importante contra el ataque a las infecciones durante la respuesta de fase aguda, además, inhibe las vías anabólicas como la de la insulina y activa las vías catabólicas como la del glucagón (Miranda-Garduño & Reza-Albarrán, 2008).

El tejido adiposo, contiene en promedio entre un 5 y 10% de macrófagos y en estudios realizados con dietas que inducen la ganancia de peso se ha observado que estos se incrementan hasta el 60% (Scherer & Berg, 2005). La importancia del incremento de macrófagos en le TA radica en que se sabe que estos contribuyen de manera importante al proceso inflamatorio de bajo grado mediante la síntesis de citocinas pro inflamatorias.

Recientemente se ha establecido que existe una clara diferencia entre las enfermedades conocidas como autoinmunes y los “síndromes auto-inflamatorios” (Simon & Van der Meer, 2007; Masters *et al.*, 2009), los cuales se caracterizan por periodos cortos de fiebre, inflamación local y debilidad generalizada. En cuanto al tratamiento, la mayor diferencia entre estas patologías es que las primeras se pueden controlar con una terapia farmacológica mediante el bloqueo de las células autoinmunes involucradas, sin embargo, en las segundas, este no es, lamentablemente la mejor manera de controlarlas o eliminarlas (Dinarello, 2011).

Ya con anterioridad se mencionó cuales son los mecanismos mediante los cuales se induce la inflamación crónica, y que pueden dar por resultado un aumento en la síntesis de lípidos y generar interferencia en la vía de señalización normal de la insulina dando lugar a una gamma de enfermedades de origen metabólico como la diabetes mellitus tipo II (DM II), la cual es considerada crónico-degenerativa y se caracteriza por presentar niveles de glucosa en ayuno mayores a los 126 mg/dL o mayor a 200 mg/dL después de una pruebas posprandial de glucosa de acuerdo con los criterios establecidos por la American Diabetes Association (ADA) (Lieberman, 2003). Con esta base, podemos afirmar que el incremento de las células que participan en el proceso inflamatorio, causa desequilibrios capaces de desencadenar patologías que pueden mermar de manera considerable la salud humana y disminuir la calidad y la esperanza de vida de quien las padece.

2.6 Insulina

La insulina es una hormona anabólica de origen polipeptídico con un peso de 5.8 kD, la cual está formada por dos cadenas, llamadas A y B que se encuentran unidas entre sí por enlaces disulfuro en las posiciones A7-B7 y A20-B19 y presenta un enlace intracatenario en A en las posiciones 6-11, la cadena A se compone de 21 aminoácidos y la cadena B de 30.

La insulina es sintetizada en los islotes de Langerhans en las células B pancreáticas; entre sus funciones metabólicas se encuentra la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Funcionalmente esta hormona disminuye las concentraciones de glucosa en sangre al favorecer el ingreso de glucosa hacia el músculo y tejido adiposo, inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis y favorece la síntesis de glucógeno y de ácidos grasos en el hígado y en el tejido adiposo, incrementando la circulación de las lipoproteínas ya que estimula la actividad de la lipoprotein lipasa en tejido adiposo e inhibiendo la lipólisis en este tejido y músculo (Pajuelo *et al*, 2006).

2.6.1 Resistencia a la insulina

Existe una condición metabólica llamada resistencia a la insulina (RI) que se caracteriza por que a nivel celular la insulina no puede ejercer de manera eficiente su función, que es la de introducir la glucosa a las células para su metabolismo, y por si misma aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar diabetes (ADA, 2007) se ha descrito que la alteración más común para desarrollar RI se presenta a nivel post receptor.

Algunas de las alteraciones mediadas por la RI son: defectos en las vías de transmisión de señales generadas por la unión de la insulina al receptor;

antagonismo de la acción de la insulina por adipocinas derivadas del tejido adiposo (TNF α , leptina, adiponectina); antagonismo por ácidos grasos no esterificados que interfieren con los procesos de captación, transporte y utilización de la glucosa en músculo esquelético y tejido adiposo; y el estrés oxidativo asociado a la función endotelial la cual inhibe la señalización del receptor de insulina (Martínez *et al.*, 2003).

Al presentarse RI, el páncreas comienza a sintetizar una mayor cantidad de insulina, como un efecto compensatorio para lograr el efecto metabólico deseado, de este modo se presenta otra alteración denominada hiperinsulinemia que desencadena otra serie de alteraciones a nivel metabólico y desencadena en enfermedades como la diabetes mellitus tipo II, la enfermedad cardiovascular, el cáncer, el hígado graso no alcohólico, entre otras. Estas patologías figuran en nuestro país entre las primeras causas de muerte y las instituciones de salud pública invierten grandes cantidades de dinero para su tratamiento.

Aunado a los altos costos, el difícil acceso a los servicios de salud de buena calidad, así como la búsqueda de “nuevas” alternativas terapéuticas, han llevado a fijar la atención sobre las plantas medicinales, las cuales han sido usadas por miles de años por las comunidades indígenas de toda América Latina.

2.7 Plantas medicinales

Las plantas medicinales pueden ser definidas como componentes vegetales que sintetizan metabolitos secundarios o principios activos, los cuales ejercen una acción farmacológica (Muñoz, 2000).

En el mundo antiguo se tenía conocimiento del uso de las plantas como remedios o cura para un gran número de enfermedades, por ejemplo, Hipócrates, médico griego denominado actualmente el padre de la medicina moderna, consideraba

un gran número de factores para mantener la salud y recomendaba higiene, dieta y hierbas. Así, Pedanio Dioscórides fue el autor del primer herbario europeo que hablaba a cerca de las plantas medicinales y sus usos llamado “De materia médica” (Könemann, 2000).

Durante la edad media, la aportación más importante fue hecha por Avicena, médico árabe cuya obra es conocida como *Qanun*, Hildegard von Bingen de origen alemán, escribió herbarios. Existió también una familia dedicada a la cura de enfermedades mediante plantas, su escrito es conocido como *Los médicos de Myddvai*. Paracelso, nacido en lo que hoy es Suiza, estaba convencido de que plantas y metales poseían diversos principios activos e impuso el uso de un tratamiento específico para algunas enfermedades (Könemann, 2000).

El Renacimiento es conocido como la época dorada de los herbarios. Durante el siglo XVI el mundo comenzó a expandirse y los países y las plantas recién descubiertos despertaron gran interés lo que llevo a la publicación de un gran número de herbarios, entre los que destacan el realizado por Bicholas Culpeper, conocido como *El herbario de Culpeper* el cual habla de cómo encontrar y preparar la plantas para su uso medicinal y además, contiene un listado de plantas que pueden ser usadas en determinadas dolencias o enfermedades. Samuel Thompson y el Doctor Coffin, aprendió el uso de las plantas medicinales de los nativos americanos durante su niñez, desarrolló un sistema de medicina botánica y escribió varios herbarios, en cuanto a Coffin, un seguidor de Thompson agobiado por las disputas con los médicos que recetaban fármacos químicos partió rumbo a Europa, estableciéndose en Inglaterra, donde fundó varias escuelas e introdujo varias especies nativas en América a la farmacopea europea y en al año de 1864 participó en la fundación de la National Association of Medical Herbalist que actualmente es el National Institute of Medical Herbalis (NIMH) (Könemann, 2000).

México es uno de los cinco países con mayor diversidad vegetal a nivel mundial, con más de 30,000 especies encontrándose por debajo de Brasil, Colombia, Perú y Venezuela (Estrada, 1995), incluso, se ha registrado una amplia gama de plantas útiles (5000-7000 especies), entre las cuales se encuentran las plantas que presentan uso medicinal (Muñoz, 2000) nuestro país ocupa el segundo lugar con 3352 especies con uso medicinal (Caballero, 1984; Casas *et al.*, 1994; Estrada, 1995).

Actualmente, la herbolaria mexicana está basada en más del 99% de plantas autóctonas, algunas de las cuales se han extinguido en algunas zonas geográficas por la alta demanda comercial, pero solo el 10% de las plantas medicinales que se han registrado son comercializadas en los mercados de las ciudades del país.

La medicina alópata hace uso de ingredientes de origen natural en el 70% de los medicamentos de patente y la fuente de estas sustancias se abastece en menos del 1% de la flora medicinal mundial (Estrada, 1995).

2.8 *Calea urticifolia*

Se le conoce con distintos nombres comunes, entre ellos jaral de castilla, chilchaca, jarilla, tacote (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009), hierba del negro, negro, negrito (comunidades de Vicente Guerrero y Potrero del Carnero), y como juanislama en El Salvador (Matsuura *et al.*, 2005).

Pertenece a la familia Asteraceae. Es un arbusto o planta perenne que llega a medir hasta 3.5 m de alto, posee tallos cortamente pilosos o hirsutos, hojas opuestas, peciolo hasta de 8 mm de largo, lamina ovada o deltoide a veces lanceolada de 3(5)mm a 11 (14) mm de largo de 1(2) a 5(7) mm de ancho, aguda en el ápice, redondeada a truncada y algunas veces abruptamente cuneada en la base, margen cerrado o en ocasiones crenado o sub entero, de textura membranacea a cartacea, verde oscura, por lo general rasposa y rugosa en el

haz, retículo-nervada y cortamente pilosa o vilosa en el envés, cabezuelas a menudo muy numerosas, sus hojas son lanceoladas de 3 a 8 mm de largo, amarillentas, elípticas o lanceolado-ovadas, flores de liguladas de 3 a 8, fértiles, sus laminas oblanceoladas a obovadas, amarillas, a veces de color crema (Rzedowski & Calderón, 2008).

Es una planta ampliamente distribuida, podemos encontrarla desde Panamá hasta el norte de México en los estados de Sonora, Sinaloa, Tamaulipas, Durango, Zacatecas, Aguascalientes, San Luis Potosí, Guanajuato, Querétaro, Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Estado de México, Morelos, Puebla, Veracruz, Guerrero, Oaxaca, Chiapas y Centroamérica. Esta planta es favorecida por el disturbio y no presenta problemas de supervivencia, florece de octubre a febrero (Rzedowski & Calderón, 2008). Es una planta de clima cálido y semicálido, asociada a ecosistemas de selva baja caducifolia, bosques tropicales subcaducifolio, subperenifolio, perenifolio y bosques de encino y pino. Normalmente se encuentra en terrenos abiertos y a orillas de caminos (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

En cuanto a su composición química, esta planta presenta componentes terpénicos. En las partes aéreas se han identificado sesquiterpenos, cuatro derivados de atripliolide, calin A, cinco derivados de caleuriticoide y germacreno C y D, monoterpenos (2-isopropil-4-metil-fenol y timol), los cuales se identificaron de igual manera en la raíz, además, de tres derivados bencénicos (Medicina Tradicional Mexicana, 2011).

Existe un gran número de experimentos en los cuales se ha descrito el efecto de los metabolitos secundarios de la planta sobre diferentes patologías, tal es el caso de las lactonas sesquiterpénicas que se comprobó participan en la inhibición de la melanogénesis en células de ratón (Ohguchi *et al.*, 2009), incluso se ha comprobado que estos compuestos inducen apoptosis celular (Nakagawa *et al.*,

2005), también se ha comprobado la actividad de los germacranólidos en la inhibición de la diferenciación pre adipocitaria (Matsuura *et al.*, 2005).

2.8.1 Usos tradicionales

Entre los usos medicinales que se han reportado para *Calea urticifolia* se encuentra su uso para tratar problemas de la piel (granos, irritación), para sanar llagas, vómito, tos (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009), como anti fúngico (Gamboa-Angulo *et al.*, 2008), para el tratamiento de úlceras gástricas, y como bactericida (Matsuura *et al.*, 2005), así como también se ha reportado su efecto citotóxico en células de cáncer de colon y anemia (Nakagawa *et al.*, 2005; Ohguchi *et al.*, 2009) y su efecto antioxidante (Umemura *et al.*, 2008).

En San Luis Potosí se ha reportado que se usa en las comunidades Vicente Guerrero y en Potrero del Carnero para tratar la DM, problemas gastrointestinales en general, como dolor de estómago, diarrea, vómito, gastritis e inflamación por contusiones (Guzmán, 2010).

2.8.2 Efectos farmacológicos de *Calea urticifolia*

Con respecto a su valoración experimental, presenta efectos antifúngico, nematocida y bactericida (Matsuura *et al.*, 2006; Gamboa-Angulo *et al.*, 2008), citotóxico (Nakagawa *et al.*, 2005; Ohguchi *et al.*, 2009), antioxidante (Umemura *et al.*, 2008) y para el tratamiento de úlceras gástricas (Matsuura *et al.*, 2006). Estudios realizados por Guzmán y colaboradores (2010), demostraron el efecto antiinflamatorio de *Calea urticifolia* a través de la inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1B e IL-6) en un modelo de inflamación aguda inducido por carragenina, así como en un modelo de inflamación crónica mediada por una dieta rica en grasa.

3. JUSTIFICACION

Las alteraciones causadas por la inflamación crónica mediada por el tejido adiposo, desempeñan un papel importante en el desarrollo de múltiples enfermedades crónico degenerativas, dentro de las que se incluye la Diabetes mellitus, patología que actualmente figura entre las principales causas de muerte en nuestro país (Cerqueira, 2010).

Este hecho no solo presenta un impacto relevante sobre la salud humana, sino que también, daña de manera considerable la economía de los países en donde presentan prevalencias elevadas, por otra parte, el costo de su tratamiento con hipoglucemiantes orales en nuestro país durante el periodo 1999-2003, se incrementó de 58.38 a 140.78 millones de dólares (Altagracia *et al.*, 2007).

Esta situación nos ha orillado a buscar nuevas alternativas terapéuticas y revalorizar el uso de la medicina tradicional, mediante el incremento del uso de plantas con capacidad medicinal. La OMS, organismo que ha estimado que más del 80% de la población mundial utiliza, rutinariamente, la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades de atención primaria de salud (OMS, 2002) y que gran parte de los tratamientos tradicionales implica el uso de extractos de plantas o sus principios activos (Bermúdez *et al.*, 2005). Esto nos indica el recurso invaluable que representan las plantas medicinales, así como el desarrollo y profundización del conocimiento de sus propiedades terapéuticas de impacto sobre para los sistemas de salud de los países en desarrollo como el nuestro.

4. HIPÓTESIS

Calea urticifolia (Mill) DC., regula el proceso inflamatorio del tejido adiposo inducido por una dieta rica en grasas, a través de la inhibición de la secreción de citocinas pro inflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-6) y adipocinas (Adiponectina y Leptina).

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la influencia del extracto etanólico de *Calea urticifolia* Mill. DC. en las concentraciones de citocinas pro inflamatorias y adipocinas de ratas alimentadas con una dieta rica en grasa.

6. METODOLOGÍA

6.1 Recolección y preparación del material vegetal

Calea urticifolia se recolectó en la comunidad de Potrero del Carnero en el municipio de Rayón, en San Luis Potosí en el mes de febrero, cuando la planta se encuentra en etapa de floración, la parte de la planta que se usó para la elaboración del extracto fueron las hojas. Una vez obtenido el material vegetal, se procedió a realizar el proceso de secado en papel adsorbente por un periodo de 15 días bajo el abrigo de la luz a ambiente, posteriormente el material fue pulverizado en un molino eléctrico (Osterizer pulsematic) y se procedió a pesar 100g de planta, para finalmente realizarla extracción de sus componentes por maceración en alcohol absoluto (Falcon), en una proporción peso/volumen de 1:4 durante 10 días. El resultado de la extracción fue filtrado en cápsulas de porcelana a peso constante y el residuo fue obtenido por evaporación a temperatura ambiente. A través de este proceso se obtuvo un rendimiento de 1.95 g de extracto etanólico/100 g de planta seca.

6.2 Unidades experimentales

Se utilizaron 20 ratas macho de la cepa Wistar adultas, de 110 ± 10 g de peso corporal, las cuales fueron proporcionadas por el Bioterio de la Facultad de Medicina de la UASLP. Los animales fueron manejados de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, según las especificaciones técnicas de producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Los animales se mantuvieron bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h a una temperatura de 22 ± 1 °C y una humedad de $50 \pm 5\%$.

En la primera fase del experimento se dividieron en dos grupos de 10 ratas los cuales fueron separados individualmente y distribuidos de forma aleatoria para ser sometidas a las siguientes dietas durante 6 meses:

Dieta estándar. Se utilizó una dieta con un aporte calórico de 415 kcal/100g de alimento (Formulab Chow 5008).

Dieta rica en grasa. Se utilizó una dieta con un aporte calórico de 547 kcal/100g de alimento, de acuerdo con especificaciones establecidas (De Souza *et al.*, 2005; Fam *et al.*, 2006; Pan *et al.*, 2006; Buettner *et al.*, 2007; Matysková *et al.*, 2007).

Las variables que se midieron durante los seis meses que duró el experimento fueron ganancia de peso y consumo de agua.

6.3 Tratamientos

Al 4 mes, los dos grupos de unidades experimentales alimentadas con sus respectivas dietas fueron nuevamente divididos de manera aleatoria en 2 grupos de 5 animales, los cuales fueron distribuidos de manera individual, para ser sometidos a los siguientes tratamientos durante 2 meses: Dieta estándar + agua 2

ml/kg (DEA); Dieta estándar + extracto etanólico de *Calea urticifolia* 0.088 mg/kg (DEE); Dieta rica en grasa + agua 2 ml/kg (DRGA); Dieta rica en grasa+ extracto etanólico de *Calea urticifolia* 0.088 mg/kg (DRGE)

Todos los tratamientos fueron administrados por vía intragástrica diariamente. Para evaluar los cambios bioquímicos provocados por la dieta, se obtuvieron muestras sanguíneas de los animales por punción de la vena caudal cada mes desde el inicio y hasta el término del experimento, en condiciones de 12 h de ayuno. El periodo de tiempo fue elegido de tal manera que permitiera a los animales reponerse de manera satisfactoria. Al término del periodo experimental se obtuvo por punción intracardiaca una muestra sanguínea para evaluar las citocinas pro inflamatorias, así como las adipocinas. En ambos casos las muestras sanguíneas fueron centrifugadas en una centrifuga marca Thermo IEC modelo Centra CL3R a 3000 rpm durante 15 minutos con la finalidad de obtener el suero sanguíneo, y a continuación se preservaron en un congelador a -20°C, hasta su posterior análisis.

6.4 Cuantificación de los parámetros bioquímicos

El análisis de los parámetros bioquímicos se realizó mediante métodos enzimático-colorimétricos usando un equipo semi-automatizado en un analizador RA-50 de Bayer con kits de la marca Spinreact. Para la cuantificación de glucosa, colesterol y triglicéridos se llevo a cabo una técnica que implica reacciones colorimétricas, el proceso detallado se muestra en el anexo 1.

6.5 Adipocinas

La cuantificación de la concentración de adiponectina y leptina en suero sanguíneo se llevó a cabo mediante el empleo de un kit comercial para ELISA (Invitrogen) de acuerdo con las especificaciones del mismo (Anexo 1). Se realizó

la lectura de la placa con la ayuda del lector de microplacas para ELISA Multiskan Ascent 450 nm de longitud de onda.

6.6 Citocinas pro inflamatorias

Para cuantificar las concentraciones de TNF- α , IL - 1 β e IL - 6 se utilizó el método de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), de acuerdo con las especificaciones de cada kit comercial (Peptotech Inc.). Las muestras fueron descongeladas a 4°C para su posterior análisis, el cual se describe en el anexo 1. Se determinó la lectura de la placa a través del lector de microplacas para ELISA (Multiskan Ascent), en una longitud de onda de 405nm.

6.7 Insulina

La cuantificación de insulina se llevó a cabo de acuerdo con las especificaciones del kit comercial DPC, la técnica usada fue quimioluminiscencia (QLA) que consiste en un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida. La QLA se define como la emisión de radiación electromagnética (normalmente en la región del visible o del infrarrojo cercano) producida por una reacción química (anexo 1).

6.8 Control de calidad

Para evaluar el control de calidad de glucosa, colesterol y triglicéridos se emplearon controles de concentración normal y patológica llamados Spintrol H. La evaluación de los controles se repitió cada 10 muestras. El valor del control normal de glucosa es de 111 mg/dL; de 181 mg/dL para colesterol y de 130 mg/dL para triglicéridos (Anexo 2).

La insulina se determinó por quimioluminiscencia con un CV intraensayo de 6.58, para el control de calidad se usaron controles alto y bajo denominados LINC 1-2 de la casa comercial DPC. El laboratorio de Hormonas de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, siguió los procedimientos de estandarización de acuerdo a las recomendaciones de la OMS y cuenta con control de calidad externo.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables ganancia de peso, glucosa, colesterol y triglicéridos, fueron analizadas para un diseño completamente al azar, con un arreglo factorial 2X2, con mediciones repetidas en el tiempo, donde el factor A es la dieta y el factor B es el extracto, mediante el PROC MIXED y la aplicación REPEATEC del programa SAS (SAS, 1999). Para las variables TNF- α , leptina, adiponectina, IL-6, IL-1 β e insulina, se realizó un análisis con un diseño completamente al azar, con un arreglo factorial 2X2, donde el factor A es la dieta, y el factor B es el extracto.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 1 se muestran la ganancia de peso de las unidades experimentales durante el desarrollo del experimento.

La ganancia de peso corporal de los animales tratados con dos regímenes de dieta no presenta diferencias significativas hasta el tercer mes, sin embargo a partir del cuarto mes, las ratas tratadas con la DRG muestran un incremento significativo en la ganancia de peso hasta el final del experimento. Tal comportamiento del grupo con DRG es consistente con el observado por Sumiyoshi (2005), en donde a un grupo de ratas alimentado con dieta rica en grasa (45% grasa), mostró una ganancia de peso significativa en comparación con dietas a base de sacarosa (Rosado, 2006).

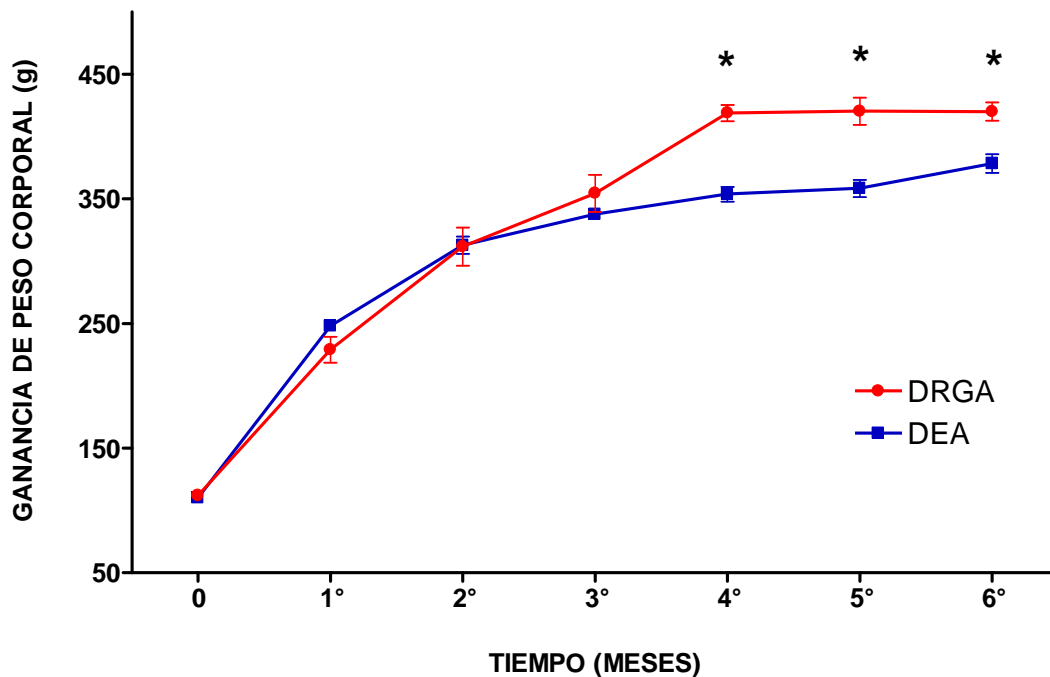


Figura 1. Efecto de la dieta sobre el peso corporal.

Por otra parte, existen estudios en donde se ha observado que las dietas ricas en grasa promueven una mayor ingesta (Rosado *et al.*, 2006; Poveda *et al.*, 2008). La ingesta en exceso de los lípidos, producen alteraciones en el balance energético, debido a que el aporte energético supera el gasto energético, los lípidos de la dieta además de inducir una ganancia de peso considerable pueden dar origen a otras enfermedades como puede ser el cáncer de colon, mamario y de próstata (Granados *et al.*, 2006).

La figura 2, muestra la influencia de los tratamientos administrados en el 4° mes de iniciado el experimento con las diferentes dietas. Los resultados no muestran cambios significativos en la ganancia de peso atribuida al extracto etanólico de *Calea urticifolia*.

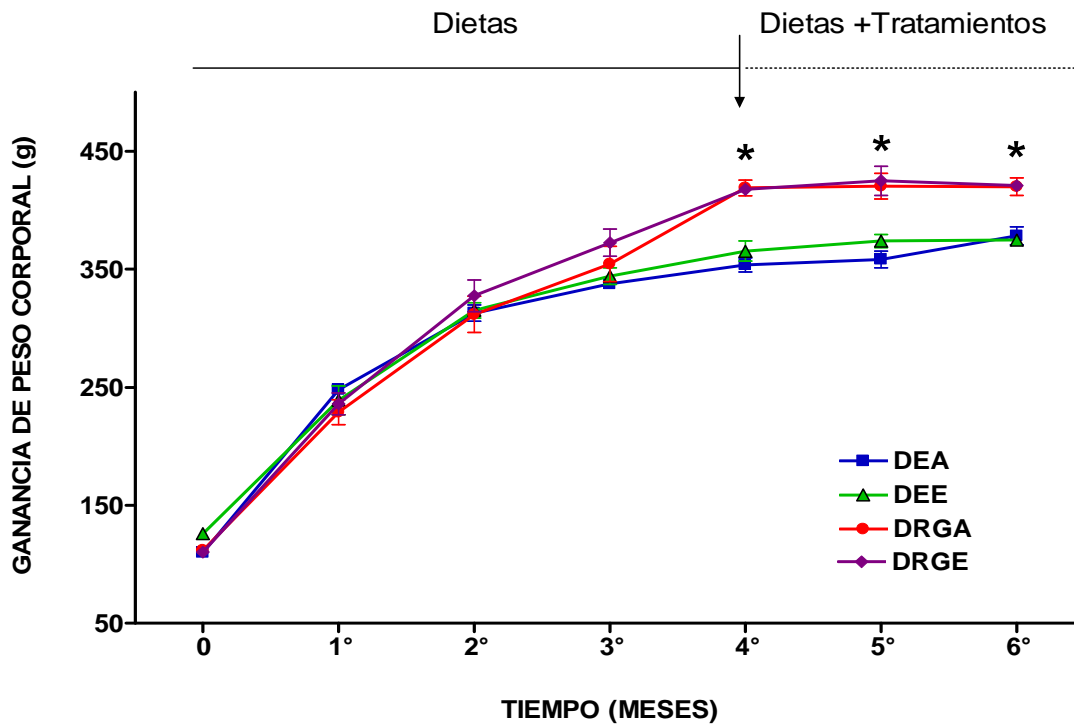


Figura 2. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre el peso corporal.

Como se mencionó anteriormente, la dieta influye de manera significativa sobre el crecimiento del tejido adiposo y desarrollo de posterior sobrepeso u obesidad, se sabe además, que ejerce cierto efecto sobre las concentraciones séricas de glucosa, colesterol y triglicéridos, razón por la cual, se decidió evaluar estos parámetros y los resultados se muestran a continuación.

La figura 3 muestra el efecto de las dietas sobre la concentración sérica de glucosa. Al inicio del experimento, que corresponde al estado basal y el primer mes de evaluación de la glucosa sérica en los animales, no se presentaron cambios significativos, sin embargo, a partir del segundo mes comienza a incrementarse, siendo significativo entre los dos grupos a partir del tercer mes hasta el término del experimento. El incremento máximo de glucosa sérica se

observa en el cuarto mes registrándose concentraciones de 113.2 g/dL para el grupo DEA y de 148.8 mg/dL para el grupo DRGA.

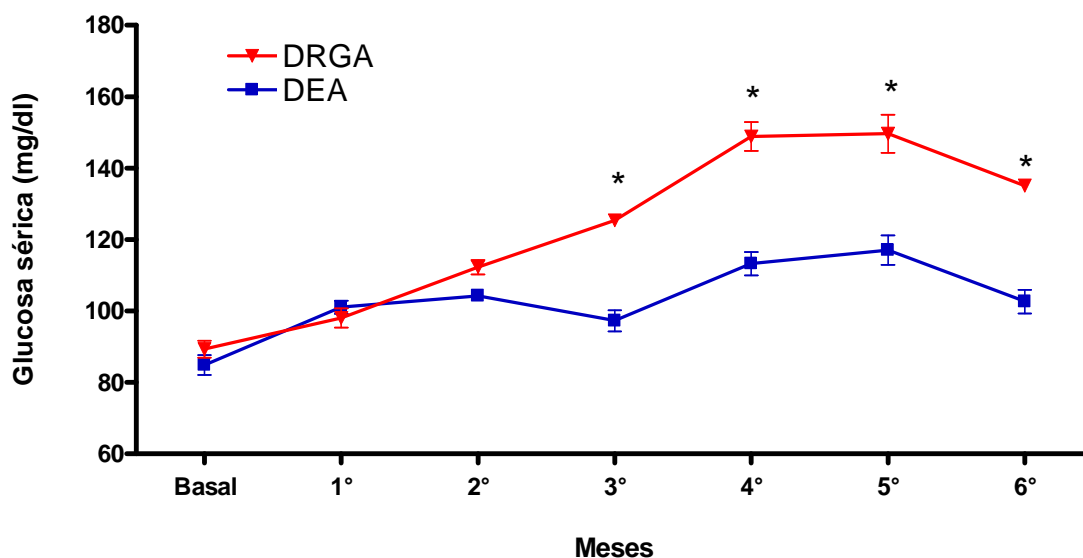


Figura 3. Concentración de glucosa bajo influencia de la dieta.

El efecto hiperglucemiante de la DRGA, fue consistente al observado en otros estudios donde se muestra que las dietas ricas en grasa pueden inducir hiperglucemia. Souki y colaboradores (2007), demostraron, por medio de un estudio en donde las ratas fueron alimentadas por un periodo de 5 semanas con una dieta enriquecida con mayonesa, mostró un incremento significativo en los niveles de glucosa.

En relación con el efecto de los tratamientos del extracto de *Calea urticifolia* sobre la concentración de glucosa sérica se puede observar en la figura 4 la tendencia encontrada en el estudio.

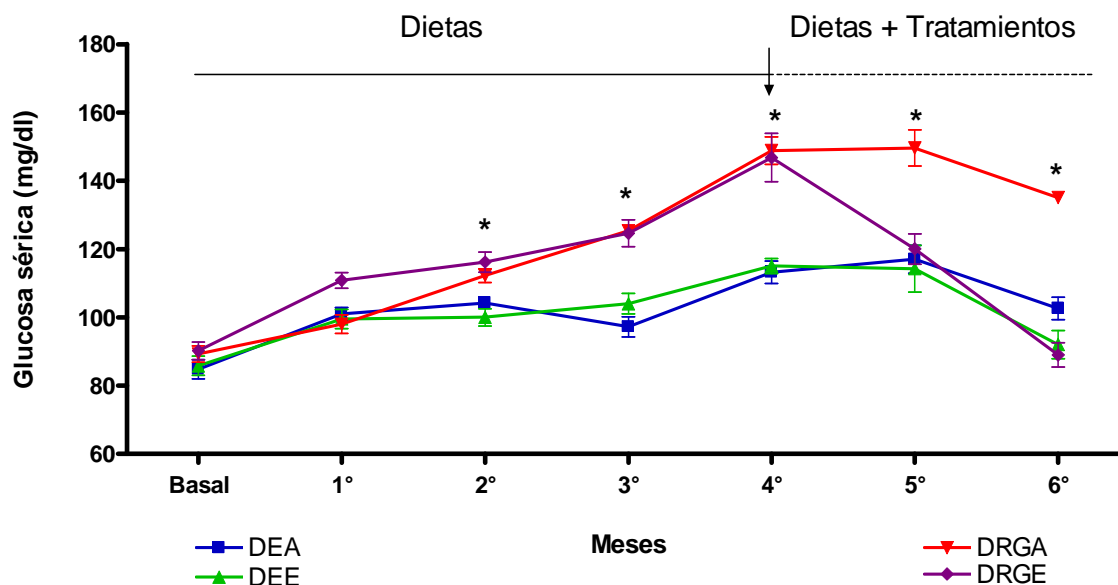


Figura 4. Concentración de glucosa sérica durante la administración del extracto de *Calea urticifolia* (Mill) DC.

Esta figura, muestra de manera extensa el comportamiento de la glucosa a través del tiempo del experimento. Se puede observar, que los grupos de ratas alimentados con la dieta estándar no muestran cambios significativos aún cuando recibieron el extracto vegetal, sin embargo los grupos de la dieta rica en grasa a partir del segundo mes presentan concentraciones séricas de glucosa superiores a los otros grupos.

Como se puede observar, para el tercer mes se presentó diferencia significativa, esto es sin lugar a dudas, debido al tipo de dieta consumida. Al inicio de la administración de extracto o agua no se encontró diferencia significativa entre los grupos alimentados con dieta rica en grasa, sin embargo entre los que fueron alimentados con dieta estándar si se observó diferencia estadísticamente significativa, 97.2 mg/dL para DEA y de 104 mg/dL para el grupo DEE.

Para el quinto mes el grupo DRGE igualó la concentración de glucosa con los grupos que recibieron dieta estándar, incluso, no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos, siendo el único diferente el grupo DRGA el efecto hipoglucemiante sobre el grupo DRGE puede ser atribuido a la administración de extracto ya que DRGA mantuvo la concentración alta. En el sexto mes el grupo DRGA continuó con concentraciones de glucosa altas (135 mg/dL), y los grupos DEE y DRGE disminuyeron sus concentraciones hasta 92 mg/dL y 89 mg/dL respectivamente, con lo cual podemos imputar al extracto de la planta el efecto hipoglucemiante referido en la comunidad de estudio.

Uno de los posibles mecanismos por los cuales se observa una disminución de la glucemia sérica podría ser por un aumento en la sensibilidad de los receptores de glucosa o bien por un efecto que favorece la secreción de insulina por el páncreas. Recientemente, se ha descrito un nuevo mecanismo que mejora de manera clara el metabolismo de la glucosa mediante la inducción de la glucólisis, este efecto es atribuido a la barberina, el cual es un alcaloide que se encuentra en la raíz y en la corteza de algunas plantas entre las que podemos mencionar a la *Coptis chinensis*, la cual es una planta originaria de China, en donde es usada para el tratamiento de diabetes (Yin *et al.*, 2008). Resultaría por demás interesante evaluar si la planta de estudio contiene este alcaloide, para poder proponer un mecanismo de acción. Con todo, este mecanismo de acción no es el único que podría tener la planta, podría, comportarse de manera muy similar a los principales hipoglucemiantes orales existentes en el mercado, es decir, podría comportarse como las sulfonilureas o metglinidas que favorecen la síntesis pancreática de insulina, otro grupo son los inhibidores de alfa-glucosidasas que retrasan la absorción y digestión de azúcares en el tubo digestivo, las biguanidas que logran mejorar la utilización de azúcar así como disminuyen su liberación hepática, en cuanto a las tiazolinedionas, éstas incrementan la sensibilidad a la insulina (Altagracia-Martínez *et al.*, 2006), cuyo mecanismo de acción es a través de favorecer el aumento de la lipoprotein lipasa, la acetil Co-A y la proteína

transportadora de ácidos grasos mediante la activación de PPAR γ , disminuyendo triglicéridos, aumentando HDL y colabora en el almacén de ácidos grasos en el adipocito. Estos fármacos mejoran la resistencia a la insulina, generan un incremento en captación de glucosa y disminuyen gluconeogénesis

Existe evidencia de que algunas plantas logran disminuir las concentraciones séricas de glucosa, por ejemplo, un estudio realizado en el estado de Morelos con la planta conocida regionalmente como Azúchil (*Astianthus viminalis*) reporta una disminución de las concentraciones de glucosa en ratas a las cuales se les indujo Diabetes mellitus mediante una inyección de estreptozotocina, sin embargo, en ratas normoglucémicas no se presentó el mismo efecto hipoglucemiante (Meckes *et al.*, 2001), contrario a lo que sucedió en nuestro experimento, en el cual no se indujo diabetes, solo se alteró el metabolismo de carbohidratos con la dieta rica en grasa, pero aun así, se presentó diferencia entre los grupos que recibieron el extracto, ya que incluso las ratas con DEE disminuyeron sus niveles de glucosa y mostro diferencia significativa respecto al grupo DEA.

Se tiene conocimiento, además, de que la familia Asteraceae, a la cual pertenece *Calea urticifolia*, es ampliamente usada como hipoglucemiante (Marroqui *et al.*, 2005; Coll *et al.*, 2007) en nuestro país y en Perú (Mejia & Rengifo, 1995).

La figura 5, representa el efecto de las dietas en la concentración de colesterol sérico. Al inicio del experimento (concentración basal), no se encontró diferencia significativa entre grupos, así continuó la tendencia hasta el tercer mes en donde el grupo DRGA presenta un incremento significativo con respecto al grupo DEA. En el cuarto mes el grupo DRGA presentó un decremento significativo en las concentraciones de colesterol con respecto al grupo DEA, el cual permaneció en

el quinto mes. Al final del experimento no se observaron cambios significativos entre las dietas.

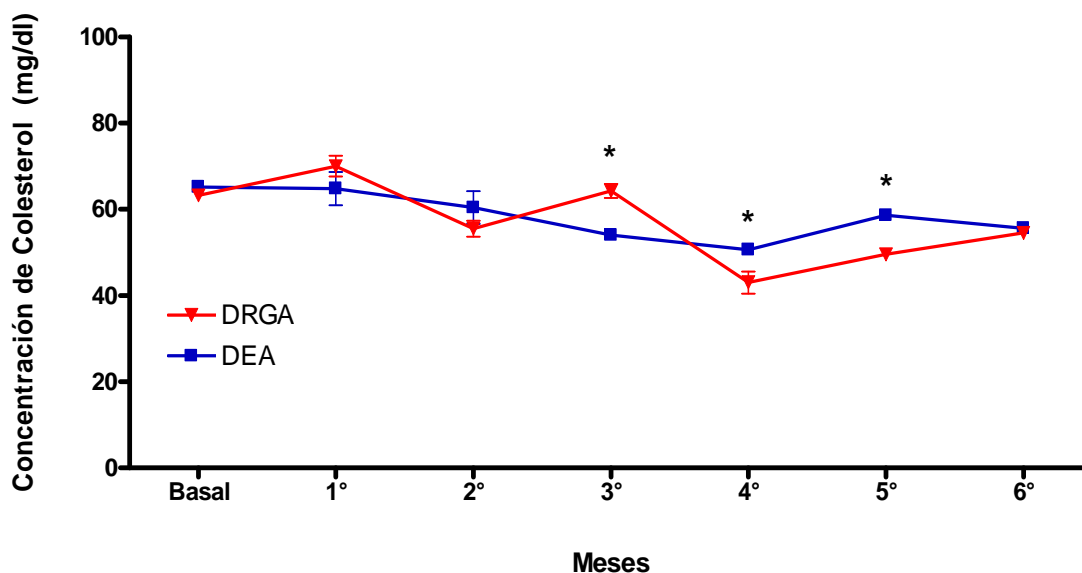


Figura 5. Concentración de colesterol sérico bajo influencia de la dieta.

El comportamiento decreciente en la concentración de colesterol en la dieta DRGA coincide con lo publicado por Terranova y colaboradores (1986), este autor propone que la disminución de este parámetro se debe a la capacidad autorregulatoria del organismo. Por otra parte, diversos estudios reportan que las dietas ricas en grasa no influyen sobre el colesterol, tal es el caso de un estudio llevado a cabo durante 52 semanas con este tipo de dieta (Sumiyoshi *et al.*, 2005). Sin embargo no se descarta que el manejo regulatorio del colesterol pueda desequilibrarse a largo plazo, ocasionando un incremento de colesterol circulante, el cual contribuye principalmente a la formación y desarrollo de la capa ateroesclerótica, responsable de las cardiopatías.

Por otra parte, el efecto del extracto vegetal sobre éste parámetro bioquímico se presenta en la figura 6.

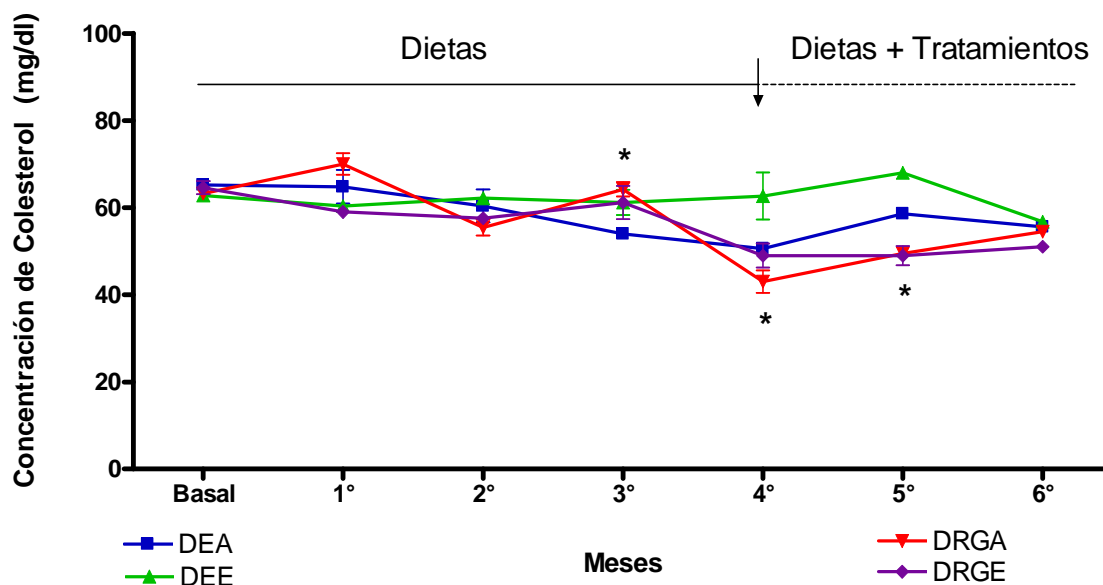


Figura 6. Concentración de colesterol después de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC.

Los resultados muestran que el grupo tratado con DRGE no modifica la concentración de colesterol sérico en comparación con la DRGA. Sin embargo en el grupo de DEE, mostró un incremento significativo en la concentración de colesterol sérico en comparación con el grupo de DEA, tales diferencias en los grupos de animales con dieta estándar, no representan cambios considerados como patológicos debido a que se encuentran dentro del parámetro normal en la rata Wistar control.

Los triglicéridos representan un parámetro importante dentro de la evaluación del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, ya que se ha encontrado que éstos, influyen de manera importante a esta patología, es por ello que decidimos cuantificar este parámetro y a continuación se muestran los resultados obtenidos.

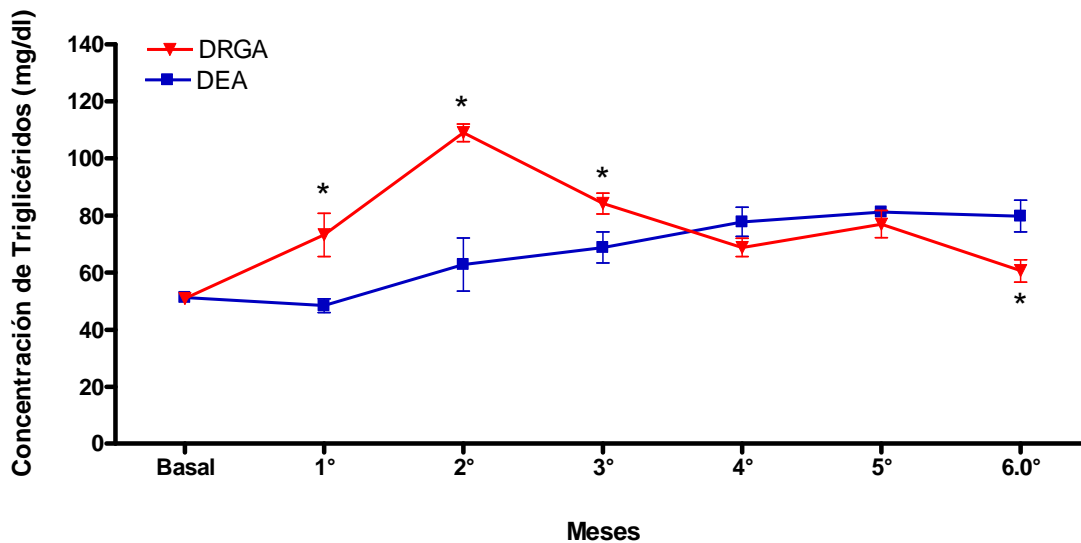


Figura 7. Concentración de triglicéridos bajo influencia de la dieta.

Como se puede observar, al inicio del experimento no se encontraron diferencias en la concentración basal de triglicéridos entre las diferentes dietas.

Sin embargo a partir del primer y segundo mes, se observa un incremento significativo en este parámetro en el grupo de DRGA en comparación con la dieta estándar. Tal efecto en el tercer mes sufre un decaimiento tal, que en el cuarto y quinto mes se encontró dentro de la concentración de triglicéridos del grupo con la dieta estándar, continuando este decremento en el sexto mes incluso menor al observado con la dieta estándar.

La figura 8, representa el efecto de los tratamientos sobre la concentración de triglicéridos. Durante el cuarto mes que es el tiempo en donde comienza la administración del extracto vegetal se observó que el grupo DRGE presenta una disminución considerable en la concentración de triglicéridos, tal disminución permanece significativa hasta el término del experimento. En el caso del grupo de DEE, no mostró cambios significativos en comparación al grupo DEA en toda la

evaluación, esto representa que el extracto vegetal solo tiene inferencia en un estado de hiperlipidemia.

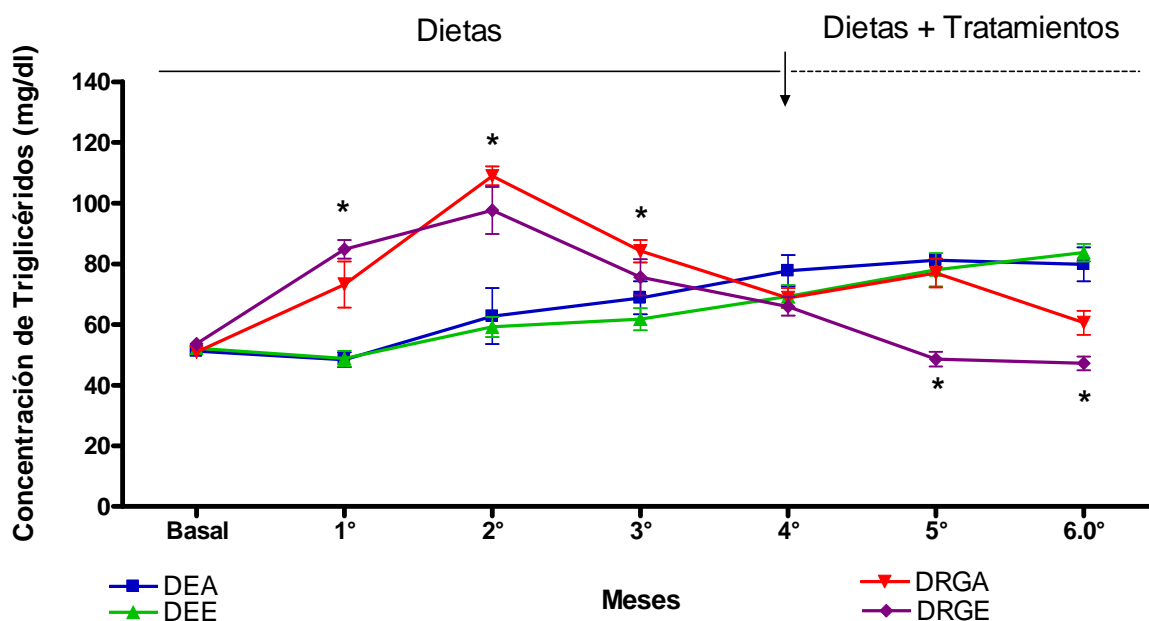


Figura 8. Concentración de triglicéridos después de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC.

El TNF- α es considerado el primer vínculo entre obesidad e inflamación crónica, razón por la cual se decidió evaluar la concentración de TNF- α y establecer si la dieta y el extracto presentan una influencia sobre este parámetro. Los resultados se muestran en la figura 9.

El TNF- α presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con dieta normal y los grupos alimentados con dieta rica en grasa. Respecto a los grupos que recibieron la dieta rica en grasa, podemos observar que el extracto vegetal de *Calea urticifolia* es capaz de inhibir la secreción TNF- α .

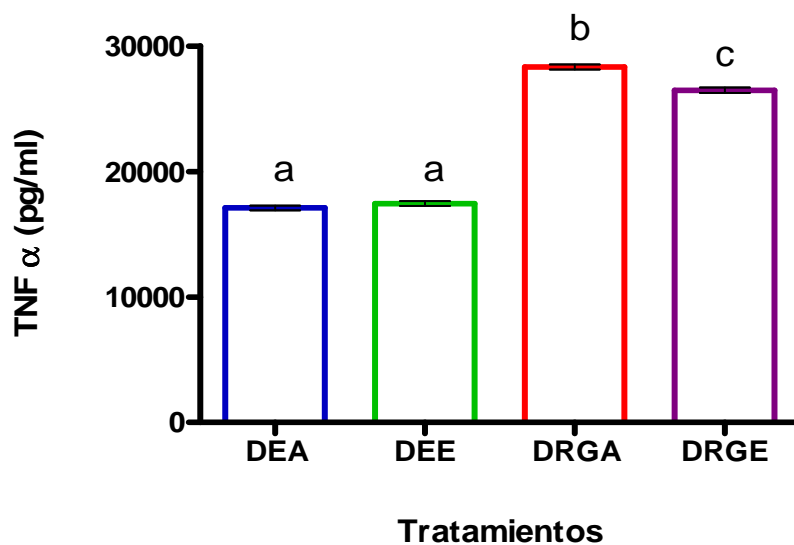


Figura 9. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre las concentraciones de TNF- α . DEA vs DRGA; DEA vs DRGE; DEE vs DRGA; DEE vs DRGE; DRGA vs DRGE $p^* < 0.001$

El incremento en la concentración de TNF- α podría estar asociado con la ganancia de peso, ya que se tiene evidencia de que un incremento en la adiposidad favorece la síntesis de TNF- α (Sanchez-Muñoz *et al.*, 2005; Tilg & Moschen, 2008; Gómez *et al.*, 2009).

La figura 10, representa los resultados obtenidos sobre la concentración de adiponectina bajo las diferentes dietas y tratamientos.

Con respecto al efecto de las dietas, la DRGA presenta un incremento significativo en la concentración de adiponectina en comparación con el grupo de dieta estándar. Se considera que este incremento se debe a la respuesta del organismo al incremento de TNF- α y la presencia de triglicéridos circulantes.

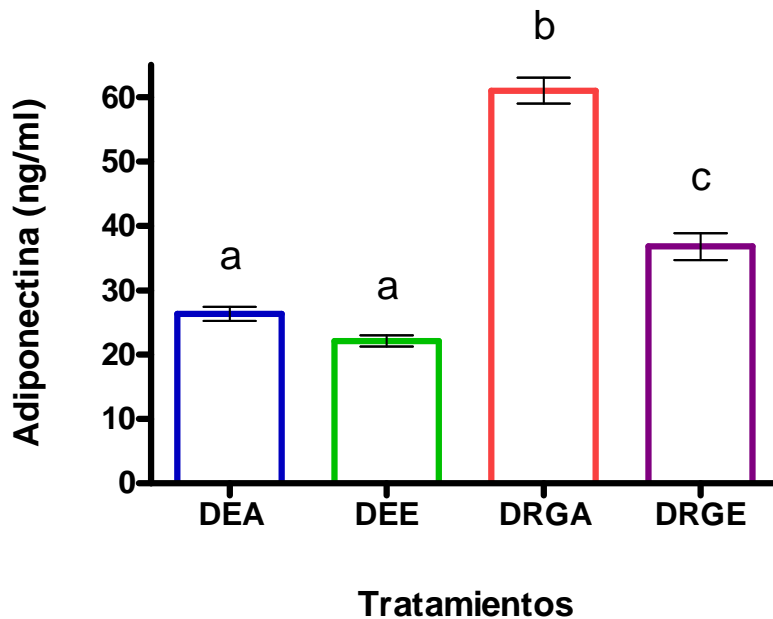


Figura 10. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre las concentraciones de Adiponectina. DEA vs DRGA $p^* < 0.001$; DEA vs DRGE $p^* < 0.01$; DEE vs DRGA $p^* < 0.001$; DEE vs DRGE $p^* < 0.001$; DRGA vs DRGE $p^* < 0.001$

Por otra parte nuestros resultados se asemejan a lo observado por Naderali y colaboradores (2003), ellos emplearon dos tipos de dietas, a las cuales llamaron dieta control (CH; 60%, Prot. 30% y Lip. 10%) y dieta de prueba (CH; 65%, Prot. 19% y Lip. 16%), a los dos días cuantificaron los niveles de adiponectina y encontraron que éstos estaban disminuidos en la dieta de prueba. El experimento continuó y al cuarto mes de tratamiento se encontró que los niveles de adiponectina se habían incrementado, presentado una diferencia significativa respecto a la dieta control. Incluso, la masa corporal, la leptina y los triglicéridos se vieron aumentados también.

Otro estudio realizado recientemente, sostiene que las dietas ricas en grasa aumentan las concentraciones de adiponectina, sin embargo, los autores sostienen que el perfil de lípidos no se ve alterado (Varady *et al.*, 2009), lo cual

coincide con lo obtenido para adiponectina y respecto a los lípidos éstos resultados se contraponen a nuestros resultados.

En contraste, Ribot y colaboradores (2008), demostraron que en ratas tratadas con una dieta de cafetería, la cual consistió de tocino, azúcares, galletas, queso, chocolate y una cantidad considerable de grasa saturadas, provoca un aumento en el tejido adiposo visceral y una disminución de los niveles de adiponectina. Otro experimento en el cual se trabajó con ratas macho durante 8 semanas se administraron 5 dietas, la dieta control tenía solamente el 4% de grasa y a las otras cuatro se le adicionó un 17% de diferentes tipos de grasa (aceite de pescado, aceite de coco, aceite de soja y manteca de cerdo), los resultados mostraron que solamente la dieta a la cual añadieron aceite de pescado no disminuyó los niveles de adiponectina. Con este estudio ellos pretenden comprobar que la calidad de las grasas incluidas en la dieta son más importantes que la cantidad (Bueno *et al.*, 2007).

De acuerdo con lo anterior, la influencia de la dieta sobre los niveles séricos de adiponectina son muy variados, lo cual significa que existen otros factores que pueden influir como la respuesta del organismo al tiempo de exposición, el tipo de dieta y grasa empleada en la preparación del alimento y sobre todo el grado de daño generado, es decir el grado de inducción del proceso inflamatorio del TA y sus mecanismos de respuesta para contrarrestarlo.

La leptina es sintetizada por el tejido adiposo y desempeña una tarea importante en la pérdida y ganancia de peso, actúa a nivel hipotalámico sobre la ingesta y el gasto energético. Se ha descrito que la dieta presenta un efecto relevante sobre la acción y secreción de esta hormona. Los resultados se muestran en la figura 11.

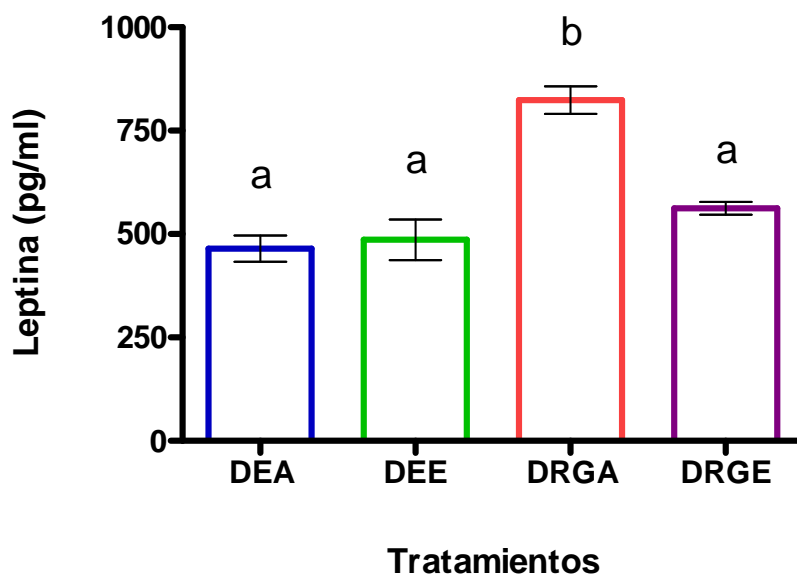


Figura 11. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre las concentraciones de Leptina. DEA vs DRGA $p^* < 0.001$; DEE vs DRGA $p^* < 0.001$; DRGA vs DRGE $p^* < 0.001$.

La cuantificación de leptina solo se realizó al final del experimento, lo cual permitió observar si la ingesta de una dieta rica en grasa modifica los niveles séricos de la hormona, así como establecer si el extracto de la planta presenta alguna influencia sobre este parámetro. Los resultados demostraron que la DRGA induce el incremento significativo de la concentración de Leptina. Tal efecto fue consistente al observado en otros estudios similares, en donde se menciona que las dietas ricas en grasa incrementan de manera significativa la concentración sérica de leptina y se observa una fuerte correlación entre el porcentaje lipídico consumido y la leptina circulante (Rosado *et al.*, 2006; Poveda *et al.*, 2008).

Por otra parte, el extracto de *Calea urticifolia* es capaz de modular el contenido o liberación de leptina, este hecho pudiera tener influencia en sus efectos

biológicos o a presentar efectos en su reconocimiento ante su receptor o su síntesis.

La IL-6 es una citocina con un importante papel en el desarrollo de un proceso inflamatorio, se sabe que correlaciona de manera directa con la adiposidad corporal, es por ello que se cuantificaron las concentraciones de esta citocina para observar si el extracto de la planta presenta alguna influencia sobre este parámetro. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la figura 12.

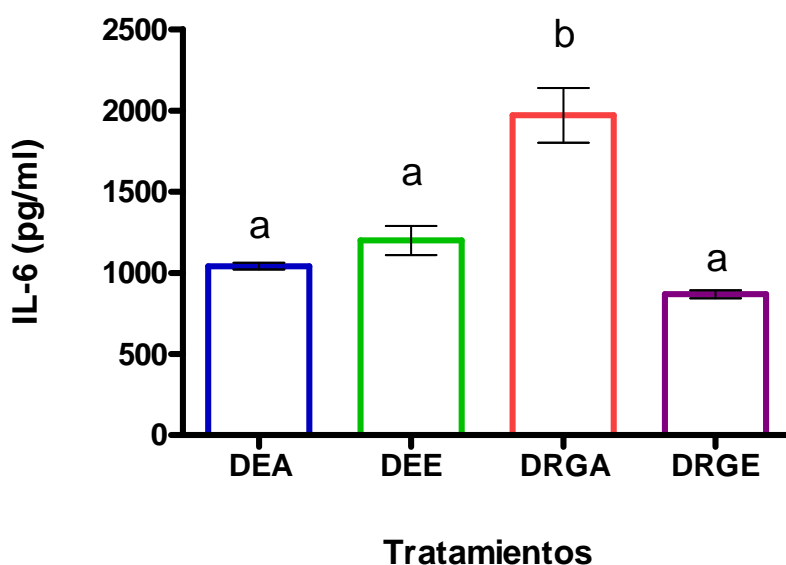


Figura 12. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre las concentraciones de IL-6. DEA vs DRGA $p^* < 0.001$; DEE vs DRGA $p^* < 0.001$; DRGA vs DRGE $p^* < 0.001$

De acuerdo con los resultados obtenidos de la influencia de la dieta con la concentración de IL-6, el grupo DRGA mostró un incremento significativo en comparación con el grupo tratado con la dieta estándar, este efecto apoya lo publicado por otros autores que afirman que la IL-6 correlaciona de manera directa con la masa de tejido adiposo, además el incremento de esta citocina

favorece un estado de resistencia a la insulina, aunque los mecanismos mediante los cuales se presenta este estado no están del todo claros (Antuna-Puente *et al.*, 2008). Por otra parte, el extracto vegetal en el grupo de DRGE inhibió significativamente la secreción de esta citocina lo que demuestra su posible relación con el efecto hipoglucemiante del extracto en donde posiblemente esté relacionado su mecanismo con la sensibilización del receptor a la insulina.

Otra citocina evaluada fue la IL-1 β , que como ya sabemos, participa de manera activa en diversos procesos, incluido el inflamatorio. A continuación se muestran los resultados obtenidos en la figura 13.

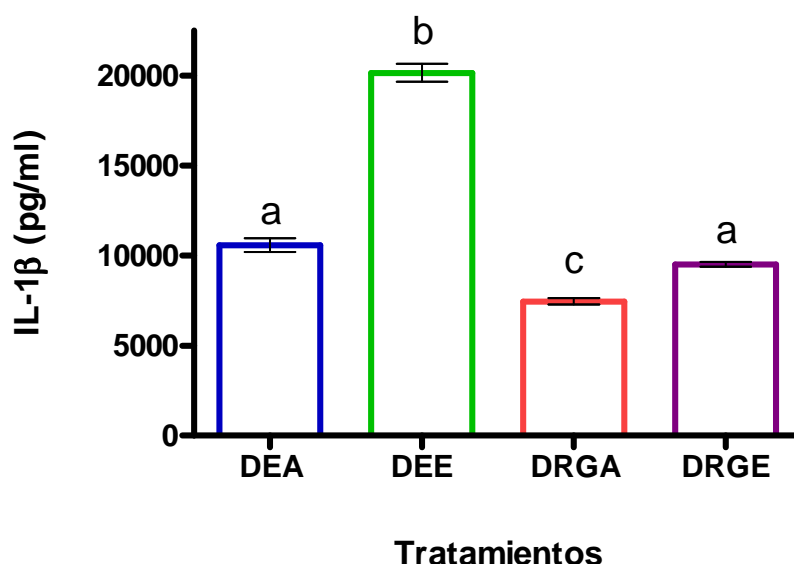


Figura 13. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre las concentraciones de IL-1 β . DEA vs DEE $p^* < 0.001$; DEA vs DRGA $p^* < 0.001$; DEE vs DRGA $p^* < 0.001$; DEE vs DRGE $p^* < 0.001$; DRGA vs DRGE $p^* < 0.01$

Como puede observarse, y a diferencia de lo que se esperaba, los niveles de IL-1 β fueron mayores para las dietas estándar. De acuerdo con el análisis estadístico realizado, los grupos DEA y DRGE no presentaron diferencia entre ellos, pero los grupos DEE y DRGA son diferentes entre sí y además son diferentes de los otros

dos grupos. Los resultados obtenidos se contraponen a lo publicado por Palomer y colaboradores (2004), en este estudio se llegó a la conclusión de que las dietas ricas en grasa inducen la secreción de IL-1 β . Lo que se puede proponer es que algún factor externo influyó sobre la secreción de IL-1 β en el grupo DEE. Tomando en cuenta que los grupos DEE y DRGE son los que presentan concentraciones mayores de esta citocina respecto a los otros grupos, se puede inferir que el extracto posee un efecto secretor sobre la IL-1 β . Para poder tomar como cierta esta proposición, es necesario que se sigan realizando estudios bajo las mismas condiciones alimenticias.

En lo referente a la insulina podemos decir que es la hormona anabólica por excelencia y que regula de manera directa la producción de glucógeno hepático e inhibe la lipósis manteniendo con ello la homeostasis energética, pero cuando la concentración sérica de esta hormona se ve alterada, se manifiestan una serie de cambios en los niveles de otros parámetros tales como glucosa, colesterol y triglicéridos. La figura 14, muestra la influencia de la concentración de insulina con respecto a las dietas valoradas y los tratamientos. Como podemos observar en el gráfico, los niveles de insulina no presentaron significancia estadística en los grupos DEA y DEE, sin embargo el grupo tratado con la DRGA, mostró una disminución significativa en comparación con la dieta estándar. Estos resultados concuerdan con un conjunto de publicaciones en las cuales se menciona que las dietas ricas en grasa pueden alterar la función pancreática mediante una disminución de la secreción de insulina, ya que presuntamente no generan hiperinsulinemia (Poveda *et al.*, 2008). Por otra parte, actualmente se sabe que las dietas ricas en grasas inducen resistencia a la insulina por disminución de la especificidad para los residuos de tirosina.

En el caso del efecto del extracto de *Calea urticifolia* el grupo de la dieta rica en grasa mostró un incremento significativo en la concentración de insulina en comparación con el grupo DRGA.

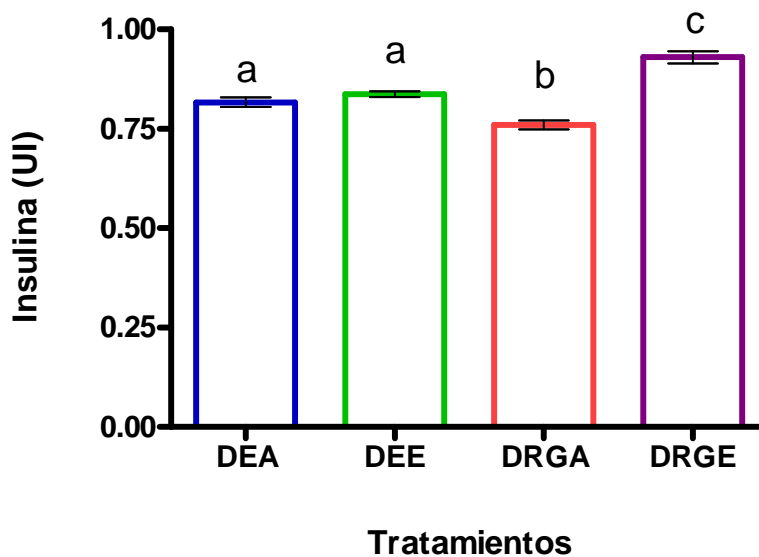


Figura 14. Efecto de la administración del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill) DC sobre las concentraciones de insulina. DEA vs DRGA $p^* < 0.01$; DEA vs DRGE $p^* < 0.001$; DEE vs DRGA $p^* < 0.01$; DEE vs DRGE $p^* < 0.001$; DRGA vs DRGE $p^* < 0.001$

Basándonos en los resultados obtenidos respecto a la disminución de la hiperglucemia y de la concentración de insulina, podemos sugerir que la planta posee un efecto sobre el páncreas al favorecer la liberación de insulina.

Un trabajo realizado con ratas F344/BN reportó que la resistencia a la insulina podía verse inhibida mediante la eliminación de grasa visceral por cirugía (Gabriely *et al.*, 2002).

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la respuesta biológica a la actividad de la hormona, presenta una elevada prevalencia en la población y se presenta en situaciones de inestabilidad metabólica como Diabetes mellitus, obesidad entre otras.

10. CONCLUSIONES

- La dieta rica en grasa utilizada en este experimento, logró inducir el incremento de peso corporal, la concentración de glucosa sérica y triglicéridos, y mostraron tener influencia sobre la secreción de las adipocinas evaluadas, así como fueron adiponectina y leptina, además de las citocinas pro inflamatorias como TNF α y la interleucina IL-6, éstas moléculas han sido asociadas fuertemente a la resistencia a la insulina y se sabe que participan de manera importante en el proceso inflamatorio derivado del TA.
- El extracto etanólico de *Calea urticifolia*, mostró tener un efecto hipoglucemiante e hipolipemiante, así como antiinflamatorio en un proceso derivado del TA, a través de la inhibición de la secreción de TNF- α y finalmente presentó la capacidad de incrementar los niveles de insulina circulante.
- De acuerdo con lo anterior, el extracto de *Calea urticifolia* presenta cierta influencia sobre el proceso inflamatorio derivado del TA a través de la inhibición de la secreción de TNF - α , leptina e IL-6.
- Es necesario continuar con los experimentos para poder establecer si los resultados obtenidos para adiponectina se ven influenciados por la dieta, ya que la concentración mayor fue para el grupo DRGA.

11.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almanza-Pérez JC., Blancas-Flores G., García-Macedo R., Alarcón-Aguilar FJ., Cruz M. 2008. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Méd*, 144 (6): 535-542.

Altagracia-Martínez M., Kravzov-Jinich J., Moreno-Santamaría MR., Rubio-Poo C., Skromne-Kadlucik D., Rivas-Cornejo MS., Vazquez-Moreno E. 2007. Diabetes mellitus tipo 2: ventas de los hipoglucemiantes orales y costos de los tratamientos farmacológicos en México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 38: 23-33.

Amigo H. 2003. Obesidad en el niño en América Latina: situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cad. Saúde Pública*, 19 (1): S163-S170.

Antuna-Puente B., Fève B., Fellahi S., Bastard JP. 2008. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism*, 34: 2-11.

Bermúdez, A.; Oliveira-Miranda, MA.; Velázquez, D. 2005. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia* 30: 453-459.

Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (Consultado: 13 febrero 2011). Disponible en:
<http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/termino.php?l=1&t=tos>

Blancas-Flores G., Almanza-Pérez JC., López-Roa RI., Alarcón-Aguilar FJ., García-Macedo R., Cruz M. 2010. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 67: 88-97.

Branen L., Hovgaard L., Nitulescu M., Bengtsson E., Nilsson J., Jovinge S. 2004. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24: 2137-2142.

Bruzzo J., Chiarella P., Fernández G., Bustuoabad OD., Ruggiero RA. 2007. Cáncer experimental e inflamación sistémica en un modelo murino. *Medicina (B. Aires)*, 67 (5): 469-474.

Bueno A., Oyama L., De Oliveira C., Pisani L., Ribeiro E., Silveira V. 2007. Effects of different fatty acids and dietary lipids on adiponectin gene expression in 3T3-L cells and C57BL/6J mice adipose tissue. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*; 455 (4): 701-709.

Buettner, R.; J. Schölmerich, L. C. Bollheimer. 2007. High-fat Diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obes.* 15(4): 798-808

Caballero J. 1984. Recursos comestibles potenciales. En: Reyna, T. (Edr.). *Seminarios sobre Alimentación en México*. Instituto de Geografía, UNAM. México.

Casas A., Viveros J.L., Caballero J. 1994. *Etnobotánica Mixteca: Sociedad, Cultura y Recursos naturales en la montaña de Guerrero, México*. Instituto Nacional Indigenista-Consejo Nacional para la Cultura y las Artes. México.

Cerqueira MT. 2010. Disminución de la brecha entre el conocimiento y la acción sobre diabetes en la frontera México-Estados Unidos. *Revista Panamericana d salud Pública*, 28 (3): 141-142.

Cinti S. 2001. The adipose organ: morphological perspective of adipose tissue. Institute of Normal Human Morphology-Anatomy, Faculty of Medicine, University of Ancona, Italy. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60: 319-328.

Coll AMV., Mercado MI., Grau A., Catalán CA. 2007. Lactonas sesquiterpénicas de *Smallanthus siegesbeckius* (Heliantheae, Asteraceae). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 6 (5): 187-188

Couderc R., R. Mary, F. Veinberg. 2004. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquím Clín Latinoam*; 38 (4): 513-517.

De Souza, C. T.; E. P. Araújo; P. O. Prada; M. J. A. Saad; A. C. Boschero; L. A. Velloso. 2005. Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression reverses diet-induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. *Diabet*. 48: 1860-1871

Dinarelo CA., 2011. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117 (14): 3720-3732.

Estrada LE. 1995. *Lecturas para el diplomado internacional Plantas Medicinales de México* 2ª ed. UACH. 579 p.

Fam., B. C.; M. J. Morris; M. J. Hansen; M. Kebede; S. Andrikopoulos; J. Proietto; A. W. Thorburn. 2007. Modulation of central leptin sensitivity and energy balance in a rat model of diet-induced obesity. *Diabet Obes Met* 9: 840-852

Federación Mexicana de Diabetes. (Consultado: 4 de abril del 2010).

Disponible en: http://www.fmdiabetes.org/v2/paginas/d_numeros.php

Fuentes-Panana E., Camorlinga-Ponce M., Maldonado-Bernal C. 2009. Infección, inflamación y cáncer gástrico. *Salud pública Méx (online)*, 51 (5): 427-433.

Gabriely I., Ma XH., Atzmon G., Rajala MW., Berg AH., Scherer P., Rossetti L., Barzilai N., 2002. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging. *Diabetes* 51: 2951-2958.

Gamboa-Angulo MM., Cristóbal-Alejo J., Medina-Baizabal IL., Chí-Romero F., Méndez-González R., Simá-Polanco P., May-Pat F. 2008. Antifungal properties of selected plants from the Yucatan peninsula, México. *World J. Microbiol. Biotech.*, 24:1955-1959.

García BL., Rojo DD., García GL., Hernandez A. 2002. Plantas con propiedades antiinflamatorias. *Rev Cubana Invest Biomed*, 21(3): 214-216.

Gómez R., Conde J., Gomez RJ., Lago F., Gualillo O. 2009. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune. *Reumatología Clínica*, 5(S1): 6-12.

González-Juanatey JR., Lago PF., Eiras S., Teijeira-Fernández E. 2009. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular *Rev. Esp Cardiol*, 62 (2):9-16.

Granados S., Quiles JL., Gil A., Ramírez-Tortosa MC. 2006. Lípidos en la dieta y cáncer. *Nutr. Hosp.*, 21 (2): 44-54.

Guisado-Requena IM, Guisado-Barrilao R. 2009. El tejido adiposo como órgano de secreción interna. *Scientia*, 14(1): 87-93.

Guzmán G., P. 2010. Exploración, aprovechamiento y validación experimental de plantas con efecto anti-inflamatorio de la Sierra Madre Oriental de San Luis Potosí. Tesis de Maestría. Programa Multidisciplinario de Posgrado en Ciencias Ambientales, UASLP. San Luis Potosí, S.L.P. México. 79 p.

Iglesias M., Eiras S., Piñeiro R., López-Otero D., Gallego R., Fernández A., Lago F. y González-Juanatey J. 2006. Influencia del sexo en la expresión de adiponectina y leptina en el tejido adiposo epicárdico y subcutáneo. Estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca *Rev Esp Cardiol.*; 59(12):1252-60.

Könemann Verlagsgesellschaft. 2000. Plantas medicinales. Guía ilustrada de la salud. Ed. Sing Cheong Printing Co., Ltd. Hong Kong, China. 144 p.

Lewis AM., Varghese S., Xu H., Alexander HR. 2006. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *Journal of Translational Medicine* 4:48.

Lieberman SL. 2003. Dietary, evolutionary and modernizing influences on the prevalence of type 2 diabetes. *Annu. Rev. Nutr.* 23: 345-377.

Lin WW., Karin M. 2007. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.* 117: 1175-1183.

López-Jaramillo P., Pradilla LP., Bracho Y. 2005. Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico. *Acta Med Colomb*, 30 (3): 137-140.

Manzur F., Alvear C., Alayón AN. 2010. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*, 17: 207-213.

Marcano M., Solano L., Pontiles M. 2006. Hyperlipidemia and hyperglycemia prevalence in obese children: increase risk of cardiovascular disease? *Nutrición Hospitalaria*, 21(4): 474-783.

Martínez C. MJ., Martínez L. MT., Serrano R. M. 2003. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular Risk Factors*, 12 (2): 89-95.

Masters SL., Simon A., Aksentijevich I., Kastner DL. 2009. *Horror Autoinflammaticus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Annu Rev Immunology*, 27:621-628.

Matysková, R.; L. Maletínská; J. Maixnerová; Z. Pirník; A. Kiss; B. Zelezná. 2007. Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BI/6 and NMRI mice. *Physiol Res*. Pre-press article.

Matsuura N., Masashi Y., Suzuki H., Hasegawa N., Kurosaka C., Ubukata M., Tanaka T., Iinuma M. 2005. Inhibition of Preadipocyte Differentiation by gemacranolides from *Calea Urticifolia*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 69 (12): 2470-2474.

Meckes M., Garduño-Ramirez ML., Marquina S., Álvarez L. 2001. Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astianthus viminalis* y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante. *Revista de la Sociedad Química de México*, 45(4): 195-199.

Medicina Tradicional Mexicana. (Consultado: 1 de febrero 2011). Disponible en: http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Jaral_de_castilla&id=7856

Mejía K., Rengifo E. *Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana* Lima. 1995. Agencia Española de Cooperación Internacional. Primera edición: 1995 Segunda edición corregida y aumentada: setiembre 2000. 286 p.

Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J. 2004. Childhood obesity. *Endocrinology & Metabolism*, 89 (9): 4211-4218.

Miranda-Garduño LM., Reza-Albarrán A. 2008. Obesidad, Inflamación y Diabetes. *Gac Méd Méx*, 144 (1): 39-46.

Moreno EB., Monereo MS. Álvarez HJ. 2000. *Obesidad la Epidemia del Siglo XXI*, (2ª edición). Madrid: Ediciones Díaz de Santos. 493p.

Moreno MJ y Martínez JA. 2002. El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales Sis San Navarra*, 25 (1): 29-39.

Muñoz F. 2000. *Plantas medicinales y aromáticas. Estudio, cultivo y procesado*. Ediciones Mundi-Prensa. Barcelona, España. 365 p.

Muñoz M., Mazure RA., Culebras JM. 2004. Obesidad y sistema inmune. *Nutr Hosp*, 19: 319-324.

Naderali EK., Estadella D., Rocha M., Pickvance LC., Fatani S., Denis RGP et al. 2003. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue. *Clin Sci*; 105 (4): 403-408.

Nakagawa Y., Iinuma M., Matsuura N., Yi K., Naoi M. 2005. A Potent Apoptosis-Inducing Activity of a Sesquiterpene Lactone Arucanolide, in HL60 Cells: a Crucial Role of Apoptosis Factor. *Pharmacol Sci*, 97: 242-252.

Ohguchi K., Ito M., Yokoyama K., Iinuma M. Itoh T., Nozawa Y., Akao Y. 2009. Effects of sesquiterpene Lactones on Melanogenesis in Mouse B16 Melanoma Cells. *Biol. Pharm. Bull*, 32 (2):308-310.

OMS. Organización Mundial de la Salud. 2002. Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. 65 p. (Consultado: 12 mayo 2011). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2299/4.1html>

OMS. 2010. Media centre. (Consultado: 22 Sep 2011). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

OMS. 2011. Obesidad y sobrepeso, nota descriptiva No. 311. Centro de Prensa. Organización Mundial de la Salud. (Consultado: 6 enero de 2011). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.

Pajuelo J., Pando R., Leyva M. Hernández K. 2006. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med Lima*, 67 (1): 23-29.

Palomer X., Pérez A., Blanco-Vaca F. 2005. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc.)*, 124 (10): 388-395.

Palou A., Bonet ML., Picó C., Rodríguez AM. 2004. Nutrigenómica y Obesidad. *Rev Med Univ Navarra*, 48(2): 36-48.

Pan, M.; Y.-L. Song; J.-M. Xu; H.-Z. Gan. 2006. Melatonin ameliorates non alcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J Pineal Res*. 41: 79-84

Pérez C., Fernandez-Galaz C., Fernandez-Agullo T., Arribas C., Andrés A., Ros M., Carrascosa MJ. 2004. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes. *Diabetes*, 53: 347-353.

Pérez Mayorga M. 2007. El adipocito como órgano endócrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. Centro de Investigaciones Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. *Rev Med*, 15 (2): 225-242.

Poveda E., Trujillo P., Ruiz F., López E. 2008. Glucemia y concentraciones de insulina en sangre de ratas sometidas a dieta alta en grasa y a tratamiento con péptidos miméticos de leptina. *Biomédica*, 28: 50-63.

Ribot J., Rodríguez AM., Rodríguez E., Palou A. 2008. Adiponectin and Resistin Response in the Onset of obesity in Male and Female Rats. *Obesity*; 16(4): 723-730.

Rodríguez RM., Boffill CM., Lorenzo MG., Sánchez FP., Lopez GL., Verdecía MB., Díaz CL. 2005. Evaluación preclínica del efecto antiinflamatorio del jugo de *Morinda Citrifolia* L. *Rev Cubana Plant Med.*, 10: 3-4.

Rosado EL., Monteiro JB., Chaia V., do Lago MF. 2006. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta sobre la secreción y acción de la hormona. *Nutrición Hospitalaria*, 21: 686-693.

Rzedowski J., Calderón RG. 2008. Familia Compositae Tribu Heliantheae I (Géneros *Acmella-Jejea*). Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes. Fascículo 157. Instituto de Ecología A.C. Centro Regional del Bajío Pátzcuaro, Michoacán, México en colaboración con CONACyT y CONABIO. 344 p.

Sánchez-Muñoz F., García-Macedo R., Alarcón-Aguilar F., Cruz M. 2005. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Méd Méx*, 141 (6): 505-512.

Sanchez-Recalde A., Kashi JC. 2001. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol*, 54: 751-763.

Scherer PE., Berg AH. 2005. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 96: 939-949.

Simon A., Van der Meer JW. 2007. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292 (1): R86-98.

Souki A., Vargas ME., Gabarron JM., Escalona D., Aguirre M., Matta M., Almanza J., Barroso E., Medina M., Cano C. 2007. Adición de mayonesa a la dieta de ratas Sprague-Dawley incrementa la glicemia y los triacilglicéridos con disminución de HDL-colesterol. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26 (1).

Sumiyoshi M., Sakanaka M., Kimura Y. 2006. Chronic Intake of High-Fat and High-Sucrose Diets Differentially affects Glucose Intolerance in Mice. *J. Nutr.* 136: 582-587.

Terranova SW., Rodríguez DC., Angarita VB., Corredor PC. 1986. Efecto de la dieta sobre lípidos de la sangre y el hígado en ratas. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)*, 3 (1): 19-29.

Tilg H., Moschen R. 2008. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical Science*, 114: 275-288.

Trayhurn P., Wood SI. 2004. Adipokines: inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92: 347-355.

Uematsu S., Mogi M., Deguchi T. 1996. Interleukin (IL)-1 β , IL-6 Tumor Necrosis Factor, and Epidermal Growth Factor and β_2 - Microglobulin Levels Are Elevated in Gingival Crevicular Fluid during Human Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*, 75 (1): 562-567

Umemura, K.; T. Itoh; N. Hamada; Y. Fujita; Y. Akao; Y. Nozawa; N. Matsuura; M. Iinuma; M. Ito. 2008. Preconditioning by sesquiterpene lactone enhances H₂O₂ - induced Nrf2/ARE activation. *Biochem Biophys Res Comm.* 368:948-954.

Valderrama G., Vijande F., Escribano JM., Garrido-Pertierra A., Bascones A. 2005. La IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica. Una revisión de la literatura (II). *Avances en periodoncia.* 17 (3): 157-163.

Valenzuela MA. 2004. Tejido Adiposo: algo más que grasa corporal. *Rev Esp Obes* “ (6): 327-350.

Varady KA, Hudak CS, Hellerstein MK. 2009. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism*, 58 (6): 803-11.

Vega RGB. 2010. El adipocitos y la respuesta inmune. *Rev Fac Med UNAM*, (53):1:43-45.

Vega-Robledo GB. 2010. El adipocito y la respuesta inmune. *Rev Fac Med UNAM*, 53 (1): 43-45.

Vidal J. Gomis R. 2008. Interrelaciones entre obesidad y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*, 8: 3C-11C.

Wallace HJ. Stacey MC. 1998. Levels of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Soluble TNF Receptors in Chronic Venous Leg Ulcers-Correlations to Healing Status. *J. Invest Dermatol*, 110 (3): 292-296.

Wan-Wan L., Karin M. 2007. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 5: 1175-1183.

Wärnberg J., Moreno LA., Mesana MI., Marcos A., Avena Study Group. 2004. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. *The Avena Study. International Journal of Obesity*, 28: S59-S63.

Yin J., Gao Z., Liu Z., Ye J. 2008. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294 (1):E148-E156.

Zulet M.^a A. , Puchau B., Navarro C., Martí A. y Martínez J.A. 2007. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 22(5):511-27.

10. ANEXOS

Anexo 1. Insertos de las técnicas usadas para la cuantificación de los analitos de interés.

Glucosa GOD-POD. Líquido

Determinación cuantitativa de glucosa IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL METODO

La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H₂O₂) producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol, 4-aminofenazona (4-AF), en presencia de la peroxidasa (POD):



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada^{1,2}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La glucosa es la mayor fuente de energía para las células del organismo; la insulina facilita la entrada de glucosa en las células. La diabetes mellitus es una enfermedad que se manifiesta por una hiperglucemia, causada por un déficit de insulina^{1,5,6}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Fenol	0,3 mmol/L
	Glucosa oxidasa (GOD)	15000 U/L
	Peroxidasa (POD)	1000 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	2,6 mmol/L
GLUCOSE CAL	Patrón primario acuoso de Glucosa 100 mg/dL	

PREPARACION

El reactivo y el calibrador están listos para su uso.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

GLUCOSE CAL

Una vez abierto, es estable 1 mes si se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias (A) del Blanco a 505 nm \geq 0,32.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 505 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma, libre de hemólisis¹.

El suero debe separarse lo antes posible del coágulo.

Estabilidad de la muestra: La glucosa en suero o plasma es estable 3 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 505 nm (490-550)
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura: 37°C / 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón (Nobis TM) (µL)	--	10	--
Muestra (µL)	--	--	10

- Mezclar e incubar 10 minutos a 37°C ó 30 min a temperatura ambiente (15-25°C).

- Leer la absorbancia (A) del patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estable como mínimo 30 minutos.

CALCULOS

$$\frac{(A)_{\text{Muestra}}}{(A)_{\text{Patrón}}} \times 100 (\text{Conc. Patrón}) = \text{mg/dL de glucosa en la muestra}$$

Factor de conversión: mg/dL x 0,0555 = mmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINCONTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar los instrumentos, los reactivos y la calibración. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

Suero o plasma:
60 - 110 mg/dL \approx 3,33 - 6,10 mmol/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL METODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 1 mg/dL hasta el límite de linealidad 500 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
Media (mg/dL)	94,9	238	98,6	246
SD	1,99	4,11	3,04	5,00
CV (%)	2,10	1,73	3,09	2,03

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,0035 (A).

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de regresión (r): 0,9929.

Ecuación de la recta de regresión: $y = 0,9901x + 1,0515$.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

No se han observado interferencias con hemoglobina hasta 19 g/L y bilirrubina hasta 100 mg/L¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la glucosa^{1,4}.

NOTAS

- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFIA

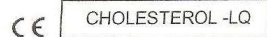
- Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto, Princeton 1984; 1032-1036.
- Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

PRESENTACION

Ref: 41010		2 x 50 mL
Ref: 41011	Cont	2 x 250 mL
Ref: 41012		2 x 100 mL
Ref: 41013		1 x 1000 mL



IMPORTADORES EXCLUSIVOS : LAB CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.
Colina de las Termas #35 Fracc. Boulevares Naucalpan Edo. de México C.P. 53140
TEL.: 01 (55) 5360-8772 LADA SIN COSTO 01 800 500 SPIN (7746)
www.spinreact.com.mx info@spinreact.com.mx



CHOLESTEROL -LQ

Colesterol

CHOD-POD. Líquido

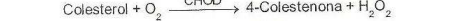
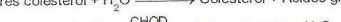
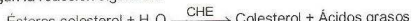
Determinación cuantitativa de colesterol

IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

El colesterol presente en la muestra origina un compuesto coloreado según la reacción siguiente:



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de colesterol presente en la muestra ensayada^{1,2}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

El colesterol es una sustancia grasa presente en todas las células del organismo. El hígado produce naturalmente todo el colesterol que necesita para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. La determinación del colesterol es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico y clasificación de las lipemias. El aumento del nivel de colesterol es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular^{5,6}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R	PIPES pH 6.9	90 mmol/L
	Fenol	26 mmol/L
	Colesterol esterasa (CHE)	1000 U/L
	Colesterol oxidasa (CHOD)	300 U/L
	Peroxidasa (POD)	650 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	0,4 mmol/L
CHOLESTEROL CAL	Patrón primario acuoso de Colesterol	

PREPARACIÓN

Todos los reactivos están listos para su uso.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias (A) del Blanco a 505 nm $\geq 0,26$.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 505 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma^{1,2}. Estabilidad de la muestra 7 días a 2-8°C y 3 meses si se mantiene la muestra congelada (-20°C).

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 505 nm (500-550).
Cubeta: 1 cm paso de luz.
Temperatura: 37°C / 15-25°C.
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón ^(Nota 1-2) (µL)	--	10	--
Muestra (µL)	--	--	10

- Mezclar e incubar 5 min a 37°C ó 10 min a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A) del patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estable como mínimo 60 minutos.

CÁLCULOS

$$\frac{(A)\text{Muestra}}{(A)\text{Patrón}} \times \text{Conc. Patrón} = \text{mg/dL de colesterol en la muestra}$$

Factor de conversión: mg/dL x 0,0258 = mmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar los instrumentos, los reactivos y la calibración.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA

Evaluación del riesgo^{5,6}:

Menos de 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Moderado
240 o más	Alto

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 0,113 mg/dL hasta el límite de linealidad 750 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con C1Na 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

Media (mg/dL)	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
	99.789	185.309	96.346	184.962
SD (mg/dL)	1.213	1.405	4.196	12.773
CV (%)	1.216	0.758	4.355	6.906

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,0015 (A).

Exactitud: Los reactivos SPINREACT no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales.

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r): 0,9968.

Ecuación de la recta de regresión: y = 0,9797x + 2,2803.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

No se han observado interferencias de hemoglobina hasta 5 g/L y bilirrubina hasta 10 mg/dL^{1,2}. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación del Colesterol^{3,4}.

NOTAS

- CHOLESTEROL CAL: Debido a la naturaleza del producto, es aconsejable tratarlo con sumo cuidado ya que se puede contaminar con facilidad.
- LCF (Lipid Clearing Factor) está integrado en el reactivo.
- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Nafto H.K. Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1194-11206 and 437.
- Meiattini F. et al. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. Clin Chem 1978; 24 (12): 2161-2165.
- Young D.S. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young D.S. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 41020	Cont.	2 x 50 mL
Ref: 41022		2 x 100 mL
Ref: 41021		2 x 250 mL
Ref: 41019		1 x 1000 mL



IMPORTADORES EXCLUSIVOS: LAB CENTER DE MEXICO S.A. DE CV.
Colina de las Termas #35 Fracc. Boulevardes Naucalpan Edo. de México C.P. 53140
TEL: 011 55 5625 2771 FAX: 562 5111 CORREO: 01 800 500 SPIN (7746)

Trigliceridos

GPO-POD. Líquido

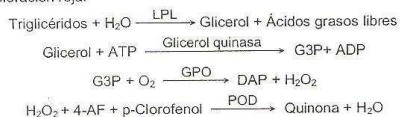
Determinación cuantitativa de triglicéridos IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL METODO

Los triglicéridos incubados con lipoproteín lipasa (LPL) liberan glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por glicerol fosfato deshidrogenasa (GPO) y ATP en presencia de glicerol quinasa (GK) para producir glicerol-3-fosfato (G3P) y adenosina-5-difosfato (ADP). El G3P es entonces convertido a dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido de hidrogeno (H₂O₂) por GPO.

Al final, el peróxido de hidrogeno (H₂O₂) reacciona con 4-aminofenazona (4-AF) y p-clorofenol, reacción catalizada por la peroxidasa (POD) dando una coloración roja:



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de triglicéridos presentes en la muestra ensayada^{1,2,3}.

SIGNIFICADO CLINICO

Los triglicéridos son grasas que suministran energía a la célula. Al igual que el colesterol, son transportados a las células del organismo por las lipoproteínas en la sangre. Una dieta alta en grasas saturadas o carbohidratos puede elevar los niveles de triglicéridos. Su aumento es relativamente inespecífico. Diversas dolencias, como ciertas disfunciones hepáticas (cirrosis, hepatitis, obstrucción biliar) o diabetes mellitus, pueden estar asociadas con su elevación^{4,5,7}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R	GOOD pH 7,5	50 mmol/L
	p-Clorofenol	2 mmol/L
	Lipoprotein lipasa (LPL)	150000 U/L
	Glicerol quinasa (GK)	500 U/L
	Glicerol-3-oxidasa (GPO)	3500 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	0,1 mmol/L
	ATP	0,1 mmol/L
Peroxidasa	440 U/L	
TRIGLYCERIDES CAL		Calibrador primario de Triglicéridos 200 mg/dL

PREPARACION

El reactivo y el calibrador están listos para su uso.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

TRIGLYCERIDES CAL

Una vez abierto, es estable 1 mes si se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

Deterioro de los reactivos

La presencia de turbidez indica contaminación del reactivo. Absorbancias (A) Variaciones en las lecturas de Blancos de reactivos y/o Calibradores, indican contaminación o deterioro. del Blanco a 505 nm \approx 0,40.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 505 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero y plasma¹.
Estabilidad de la muestra: 5 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 505 (490-550) nm
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura 37°C / 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón (Nota 1,2) (µL)	--	10	--
Muestra (µL)	--	--	10

- Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C o 10 min. a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A) del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estable como mínimo 30 minutos.

CALCULOS

$$\frac{(A) \text{Muestra}}{(A) \text{Patrón}} \times 200 (\text{Conc. Patrón}) = \text{mg/dL de triglicéridos en la muestra}$$

Factor de conversión: mg/dL x 0,0113 = mmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar los instrumentos, los reactivos y la calibración. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA

Hombres: 40 – 160 mg/dL
Mujeres: 35 – 165 mg/dL

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERISTICAS DEL METODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 5,85 mg/dL hasta el límite de linealidad 1000 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

Media (mg/dL)	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
	123	205	124	204
SD	3,08	1,63	4,89	4,28
CV (%)	2,49	0,79	3,92	2,09

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,0011 (A).

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

No se han observado interferencias con bilirubina < 170 µmol/L, hemoglobina < 10 g/L².

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de los triglicéridos^{4,5}.

NOTAS

- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.**

BIBLIOGRAFIA

- Buccolo G et al. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin Chem 1973; 19 (5): 476-482.
- Fossati P et al. Clin. Chem 1982; 28(10): 2077-2080.
- Kaplan A et al. Tryglicerides. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 437 and Lipids 1194-1208.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz NW et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

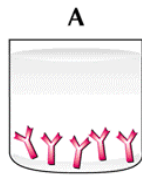
PRESENTACION

Ref: 41030	Cont.	1 x 50 mL
Ref: 41031		2 x 150 mL
Ref: 41032		1 x 100 mL
Ref: 41033		1 x 500 mL

IMPORTADORES EXCLUSIVOS: LAB CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.
Colina de las Termas #35 Fracc. Boulevard Naucalpan Edo. de México C.P. 53140
TEL: 01 (55) 5369-6772 LINDA SPIN CENTRO 01 800 500 SPIN (7746)
www.spinreact.com.mx info@spinreact.com.mx

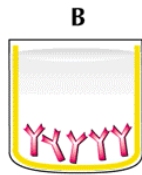


Citocinas



Coating with antigen-specific antibody

A. Prepare fresh solution of antigen-specific antibody (capture antibody) in PBS (1.0µg/ml), and promptly add 100µl aliquots to each well. Seal the plate and incubate at room temperature overnight or at 37° C for 2-4 hours. When incubation time is complete, wash away unbound antibody (i.e. aspirate and wash 4x).



Blockage of non-specific binding

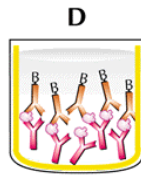
B. Add fresh solution of blocking agent (e.g. BSA) and incubate for at least 1 hour. When incubation is over, wash away the blocking agent.

Note: Inefficient blocking of non-specific binding may lead to high background noise. If this is observed, increase the incubation time or try other blocking agents.



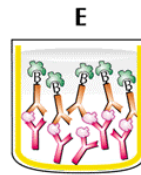
Specific binding of antigen

C. Add freshly prepared solutions of standards, samples or controls and incubate for > 2 hours. Wash the wells 4x.



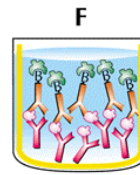
Sandwich formation

D. Add freshly prepared solution of biotinylated antigen-specific antibody (detection antibody), and incubate for 2 hours. Wash the wells 4x.



Addition of enzyme-linked avidin to the sandwich

E. Add a solution of avidin-peroxidase conjugate and incubate for 30 minutes. Wash the wells 4x.



Colorless substrate is converted into a soluble colored product

F. Add substrate (ABTS) solution and read the developing optical density at 5 minute intervals using an ELISA plate reader set at 405nm with a 650 nm wavelength correction.

Note: Blank optical density (O.D.) readings should not exceed 0.2 O.D. units.

Note: Unless otherwise specified, the ELISA protocol is conducted at ambient temperature.

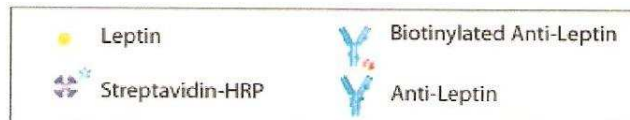
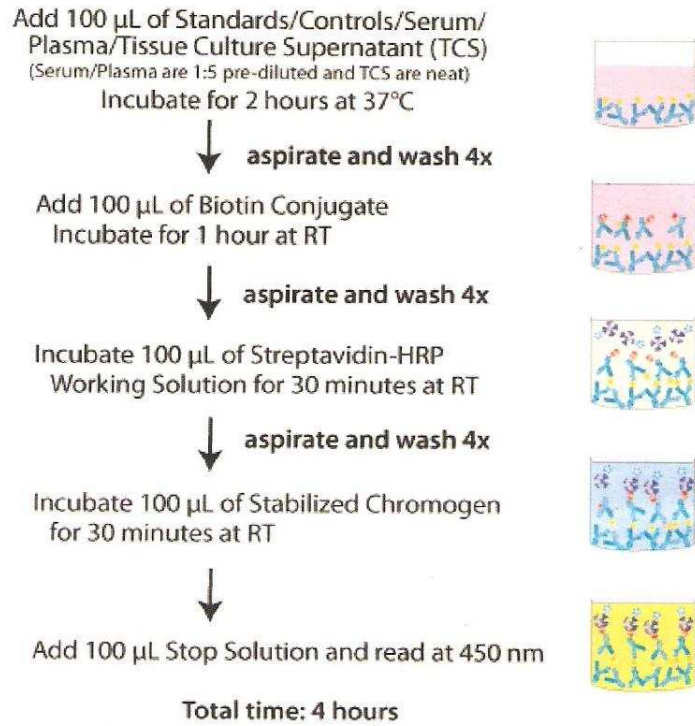
Adiponectina

3. Experiment Procedure

1. Remove the appropriate number of microwell strips from the sealed foil pouch.
2. Pipette 100 μL of standards #0 to #7, the reconstituted QC sample and diluted sample into the antibody-coated plate according to the plate configuration. Use a new pipette tip for each standard or sample.
3. Incubate at 37°C for 1 hour.
4. Remove the solution and wash each well 3 times with 250 μL of 1x Wash Solution.
5. Add 100 μL Secondary Antibody to each well.
6. Incubate at 37°C for 1 hour.
7. Remove the solution and wash each well 3 times with 250 μL of 1x Wash Solution.
8. Add 100 μL 1x Detector to each well.
9. Incubate at 37°C for 1 hour.
10. Remove the solution and wash each well 5 times with 250 μL of 1x Wash Solution.
11. Add 100 μL of the Substrate Solution to each well.
12. Incubate at room temperature for 20 minutes. **PROTECT FROM LIGHT.**
13. Using a multi-channel pipette, add 100 μL Stop Solution to each well.
14. Read at 450 nm.
15. Subtract the absorbance of the blank from the readings for each standard and sample.

Leptina

Rat Leptin Assay Summary



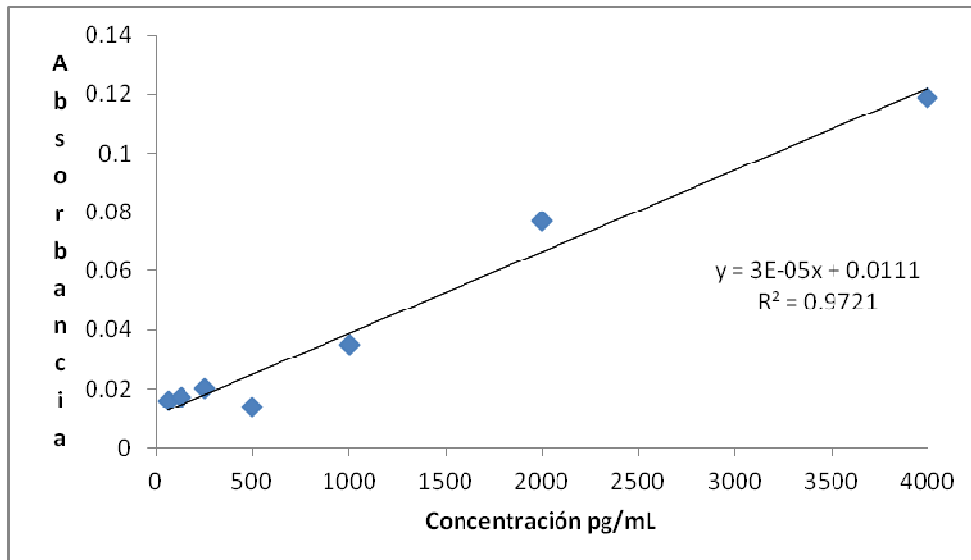
Insulina

La QLA se basa en la emisión de luz que se produce en algunas reacciones químicas. La energía química que se genera como resultado de la descomposición de un enlace débil produce intermediarios de estado excitado que vuelve a su estado basal emitiendo luz.

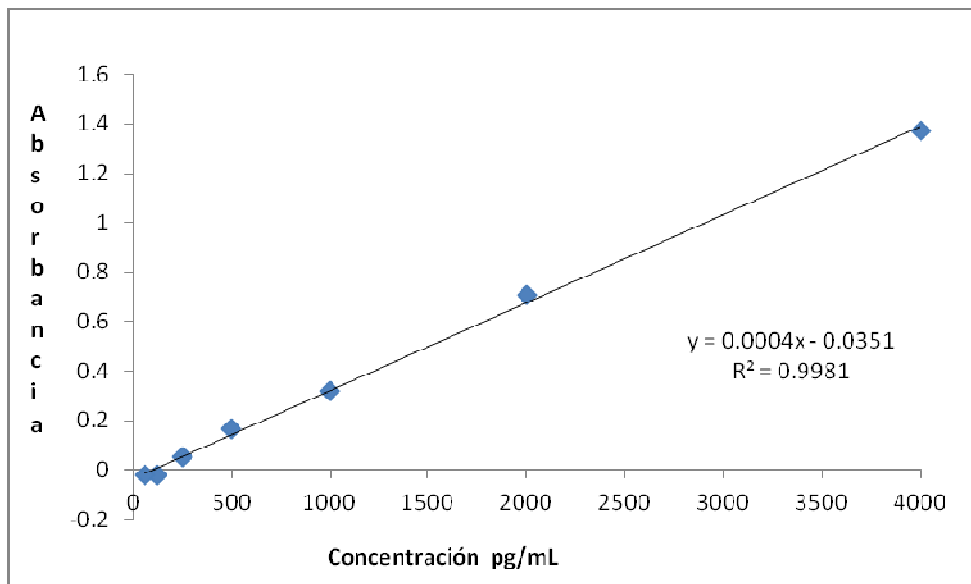
El equipo IMMULITE 1000 utiliza perlas de plástico recubiertas con anticuerpos anti insulina como fase sólida, reactivo marcado con fosfatasa alcalina y un sustrato de enzima quimioluminiscente que es el 3-(2'spiroadamantano)-4-metoxi-4-(3'fosforiloxi)-fenil-1,2-dioxetano. Después de la desfosforilación el producto se acumula como un intermediario inestable que se descompone en adamantan y metimetha-oxibenzoato que pasa de un estado inestable, excitado, a otro estable, relajado, emitiendo luz, que es lo que se cuantifica.

Anexo 2. Curvas de calibración para control de calidad.

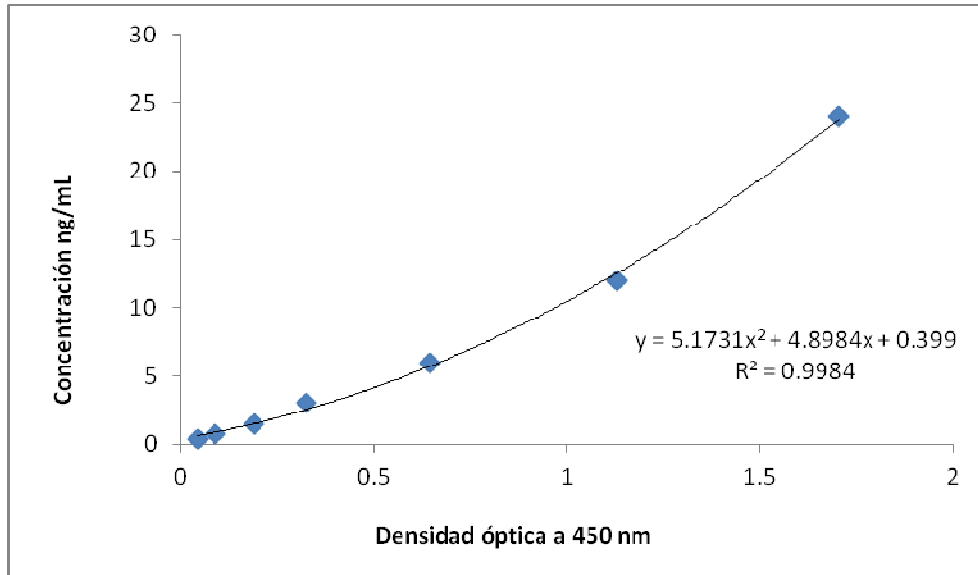
Curva de calibración de TNF- α



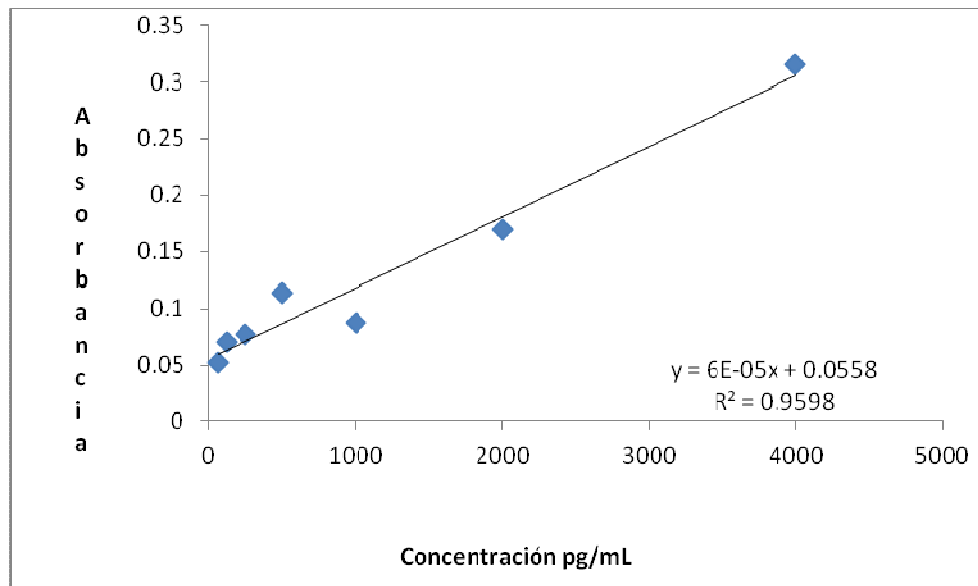
Curva de calibración de Leptina



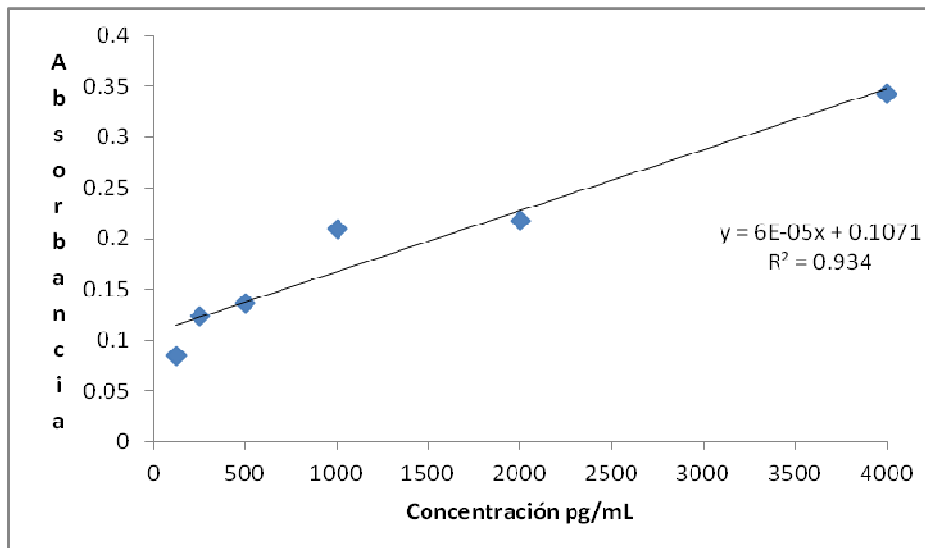
Curva de calibración de Adiponectina



Curva de calibración de IL-6



Curva de calibración de IL-1 B



Gráficos de Levey-Jenings de parámetros bioquímicos.

Los gráficos de Levey-Jennings, son comúnmente utilizados para control de calidad en los laboratorios y se elaboran obteniendo la media y la desviación estándar de los controles. Se grafica la media \pm 3 desviaciones estándar, y se obtiene el coeficiente de variación, el cual debe encontrarse dentro del rango proporcionado por la empresa proveedora de los reactivos para la determinación de los diferentes analitos, el control de calidad se considera aceptable cuando todos los valores obtenidos están dentro de las 2 primeras desviaciones estándar y si el coeficiente de variación obtenido es igual o menor al proporcionado por la empresa.

Gráfico de Levey-Jennings para el control normal (Spintrol) de glucosa.

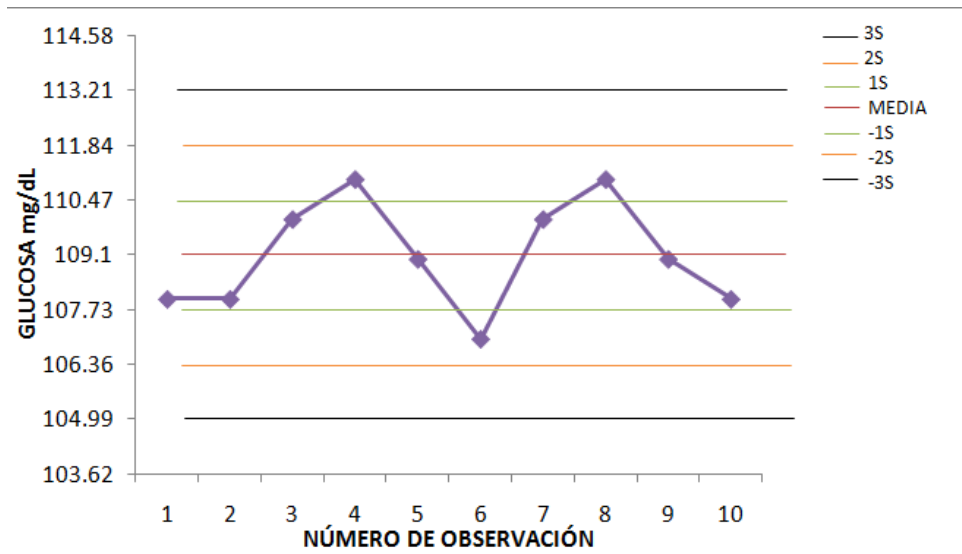


Gráfico de Levey-Jennings para el control patológico (Spintrol) de glucosa.

