



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**



*Departamento de Farmacia*

*Laboratorio de Toxicología de Productos Naturales*

**“Estudio de la actividad hipolipemiante del extracto deshidratado de *Cocos nucifera L.* en modelo murino”**

**Proyecto de investigación curricular para obtener el título de Químico Farmacéutico Industrial.**

**PRESENTA:**

*Castañeda Martínez América Valeria*

**ASESORA:**

*Dra. Leticia Garduño Siciliano.*

**COASESORA:**

*M. en C María Edith Ortega Nava.*

*IPN-ENCB, México D.F, Septiembre 2016*

## INDICE GENERAL

<b>1. ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
2.1 Generalidades	5
2.2 Transporte de lípidos en sangre	6
2.3 Metabolismo de proteínas	7
2.4 Dislipidemias	8
2.5 Epidemiología en México.	9
2.6 Clasificación de las hiperlipidemias	10
2.7 Tratamiento de las dislipidemias	11
2.7.1 Estilo de vida	11
2.7.2 Tratamiento farmacológico.	12
2.8 Antioxidantes	13
2.8.1 Antioxidantes endógenos	13
2.8.2 Antioxidantes exógenos.	14
2.8.3 Mecanismo de acción de los antioxidantes	14
2.8.4 Efectos de los antioxidantes sobre la salud	15
2.9 Mecanismo de formación de MADO.	16
2.10 Alimentos antioxidantes	16
2.11 Alimentos funcionales nutraceuticos	16
2.12 Cocos nucifera L	16
2.12.1 Partes del Cocos nucifera L	17
2.12.2 Usos de las diferentes partes del Cocus nucifera L.	17
<b>3. ANTECEDENTES</b>	<b>18</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>19</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
5.1 Objetivo general	20
5.2 Objetivos específicos	20
<b>6. HIPOTESIS</b>	<b>20</b>
<b>7. METODOLOGÍA</b>	<b>20</b>
7.1 Preparación del extracto	20
7.2 Preparación de la dieta hiperlipidémica	20
7.3 Estudio de toxicidad de 28 días	21
7.4 Esquema general del estudio de toxicidd de 28 días	22
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>23</b>
8.1 Evolución del peso corporal con respecto al tiempo, con la administración del extracto de Cocos nucifera L.	23
8.2 Evaluación del porcentaje de tejido adiposo relativo del extracto de Cocus nucifera L.	24
8.3 Evaluación del porcentaje de hígado relativo del extracto de Cocos nucifera L.	25
8.4 Evaluación el efecto hipocolesterolémico del extracto de Cocos nucifera L.	26



8.5 Evaluación del efecto sobre los triglicéridos con la administración del extracto de <i>Cocos nucifera</i> L.-----	27
8.6 Evaluación de la actividad de la TGP con la administración del extracto de <i>Cocos nucifera</i> L.-----	28
8.7 Evaluación de la actividad de la TGO con la administración del extracto de <i>Cocos nucifera</i> L.-----	29
<b>9. DISCUSIÓN</b> -----	<b>30</b>
<b>10. CONCLUSION</b> -----	<b>34</b>
<b>11. REFERENCIAS</b> -----	<b>35</b>



## 1. ABREVIATURAS

SM: síndrome metabólico.

DM-2: diabetes mellitus tipo 2.

TG: triglicéridos.

AG: ácidos grasos.

CE: colesterol esterificado.

LLP: lipasa de lipoproteína.

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

LCAT: enzima lectina colesterol acil- transferasa.

IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia.

ABCA 1: transportador casete ligado al ATP A1

TGO: aspartato aminotransferasa

TGP: alanina aminotransferasa

ALP: fosfatasa alcalina.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

CETP: proteína de transferencia de esteres de colesterol.

CV: cardiovascular.

PPAR-a: proliferador de peroxisomas.

4-HBA: ácido 4 hidroxibenzoico.

HMG-CoA: Enzima reductasa, interviene en la síntesis de colesterol.

MADO: moléculas derivadas del oxígeno.

CAT: catalasa.



## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Generalidades

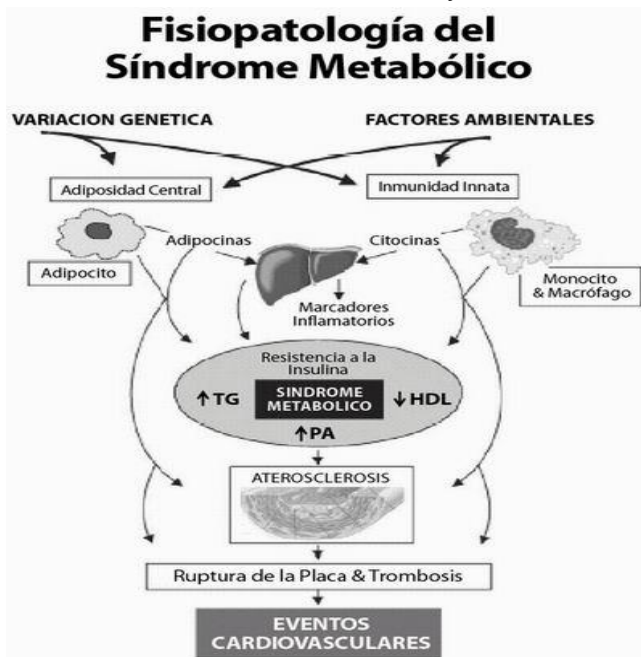
Durante las últimas décadas, se ha incrementado la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, hasta llegar a constituirse en la primera causa de mortalidad en los Estados Unidos Mexicanos (NOM-037, 2012).

Entre las principales causas para el desarrollo de estas enfermedades se encuentra la aterosclerosis todo esto influenciado por el síndrome metabólico también denominado síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico X, es una enfermedad genética, es decir, que se transmite en los genes de una familia, de una generación a la siguiente. Sin embargo, no se entiende completamente por qué se produce el síndrome metabólico, pero si se sabe que las personas que lo padecen tienen un mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio o una enfermedad arterial coronaria (Esper,2011).

El síndrome metabólico son entidades clínicas complejas y heterogéneas con un fuerte componente genético, cuya expresión está influida por factores ambientales, sociales, culturales y económicos, entre otros. El incremento paralelo de la frecuencia de la obesidad y del síndrome metabólico es un fenómeno mundial y México no es la excepción. Aunado a esto, estas patologías son factores de riesgo importantes para el desarrollo de diabetes tipo 2, la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por arteriosclerosis, que son las principales

causas de muerte en nuestro país, en la figura 1 se esquematiza la fisiopatología del síndrome metabólico, la relación existente para el desarrollo de diabetes tipo 2, la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por arteriosclerosis (Gimeno, 2011).

El control de estas alteraciones metabólicas incide directamente en la mortalidad de muchos padecimientos; sin embargo, en la actualidad no existen estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento eficaces para la mayoría de los casos. Por estas razones, el síndrome metabólico se ha convertido en un serio problema de salud pública en México por lo que se hace una reflexión de instituciones para el estudio, la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico de la Comisión Coordinadora de



**Fig.1** Fisiopatología del síndrome metabólico, SM Influida por factores genéticos, ambientales, sociales, culturales y económicos, entre otros. Relación existente para el desarrollo de diabetes tipo 2, la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por arteriosclerosis. (Gimeno, 2011).

los Institutos Nacionales de Salud, Hospitales Federales de Referencia y Hospitales de Alta Especialidad. En los últimos años ha crecido el interés de investigadores y clínicos de distintas disciplinas en el estudio de la obesidad y del síndrome metabólico. Como es frecuente en las enfermedades complejas, la visión de los expertos tiene una perspectiva limitada y en el peor de los casos, excluyente de otras que son complementarias. Si no se trata de un problema de salud pública, esta situación podría resultar deseable en aras de la pureza de los procesos de generación de conocimiento. Sin embargo, dada la relevancia de estos padecimientos en la salud de la comunidad se requiere encontrar estrategias científicas que acorten los tiempos en la generación de conocimientos y que permitan diseñar modelos de prevención y tratamiento. La meta se alcanzará cuando estos modelos sean operables a través de programas asistenciales y se logre disminuir la frecuencia de estas entidades (García E et al, 2008).

Los resultados de la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición (ENSANUT, 2006) muestran que el sobrepeso y la obesidad son problemas que afectan a un 70% de la población entre los 30 y 65 años, la prevalencia de Diabetes por diagnóstico médico previo y de hallazgo de la encuesta en las personas adultas a nivel nacional fue de 14.42%, la prevalencia de hipertensión arterial fue de 30.8%. La prevalencia general de hipercolesterolemia fue de 26.5%, con 28.8% en las mujeres y 22.7% en los hombres (NOM-037, 2012).

## **2.2 Transporte de lípidos en sangre.**

Los lípidos son insolubles en el plasma sanguíneo, por lo que circulan en la sangre unidos a proteínas en forma de lipoproteínas. La albúmina, una proteína plasmática, transporta los ácidos grasos (AG). La superficie de las lipoproteínas contiene las proteínas denominadas apoproteínas y lípidos antipáticos (con dos porciones, una polar y otra apolar) con su parte polar hacia la parte exterior de la partícula. En el núcleo de la lipoproteína se encuentran los lípidos apolares, como el colesterol esterificado (CE) y los (TG) triglicéridos. La densidad de las lipoproteínas se debe a la proporción relativa de lípidos y proteínas. Las lipoproteínas más ricas en lípidos son los quilomicrones y las abundantes en proteínas son las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La composición de las lipoproteínas varía por el intercambio de lípidos y lipoproteínas que sufren. Los lípidos de la dieta, principalmente los TG y en menor proporción el colesterol y otros, son digeridos en el tracto gastrointestinal por acción de enzimas como las lipasas, con la ayuda de las sales biliares y absorbidos por la mucosa del intestino delgado. En el duodeno, primera porción del intestino delgado, se originan los quilomicrones que pasan a la circulación linfática y son las lipoproteínas responsables de transportar en la sangre los TG de origen exógeno o dietético. Otra lipoproteína, la lipoproteína de muy baja densidad o VLDL, transporta los TG sintetizados en el hígado, es decir, de origen endógeno. El aumento en sangre de estas dos lipoproteínas, los quilomicrones y las VLDL, elevan las concentraciones circulantes de TG después de las comidas grasas (hipertrigliceridemia postprandial) o en ayunas. Las HDL al principio no contienen colesterol; se sintetizan en el hígado e intestino delgado y presentan un metabolismo complejo. El flujo de colesterol libre desde las células es mediado por el transportador casete ligado al ATP A1 (ABCA 1) que se



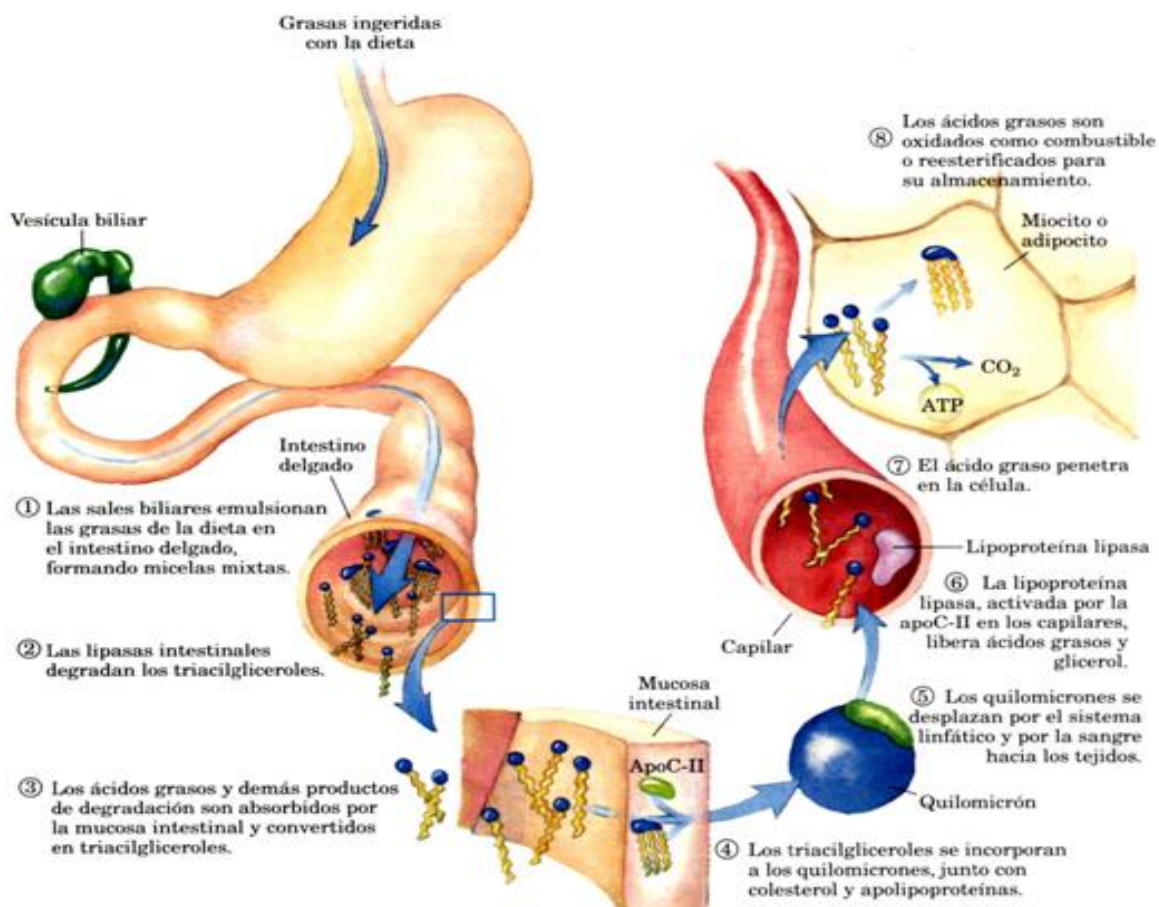
combina con la apoproteína A-I para producir las HDL nacientes. El colesterol de las HDL se esterifica con los AG por la enzima lecitina colesterol acil-transferasa (LCAT) y se convierte en un compuesto apolar que se sitúa hacia el núcleo de la lipoproteína, y produce las HDL maduras (Brunton, 2011).

### **2.3 Metabolismo de proteínas.**

Los triglicéridos (TG) de los quilomicrones y de las VLDL son degradados en los tejidos por una enzima que se encuentra adosada a la superficie interna de los vasos sanguíneos o endotelio: la lipasa de lipoproteína (LLP), una enzima dependiente de la insulina que convierte estas partículas en remanentes o partículas residuales. La apoproteína C-II de las VLDL y los quilomicrones activan a la LLP. El glicerol y los AG liberados por la acción de la LLP son captados por tejidos como el tejido adiposo y muscular que los almacenan o utilizan para obtener energía. Los remanentes de los quilomicrones son adquiridos por el hígado y reciclados en otras lipoproteínas y los remanentes de VLDL o partículas de densidad intermedia (IDL) y pueden seguir dos destinos: se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL) por acción de la lipasa hepática (LH) o son captados por el hígado. Las LDL ricas en colesterol, se encargan de transportar el colesterol hacia los diferentes tejidos, que lo emplean en la síntesis de hormonas esteroideas, vitamina D y sales biliares. El aumento de las LDL en sangre provoca un aumento del colesterol y eleva considerablemente el riesgo de aterosclerosis. A diferencia de las LDL, las HDL intervienen en el transporte inverso del colesterol desde los tejidos y las paredes arteriales hasta el hígado, donde se excreta por la bilis al intestino, que constituye una vía de eliminación del exceso del colesterol en el organismo. Esto explica parte del efecto beneficioso de estas lipoproteínas; por eso el colesterol, unido a las HDL, se le llama colesterol bueno y el unido a las LDL colesterol malo (Altamirano y Troncoso, 2012).

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) facilita la remoción del CE desde las HDL y, por tanto, reduce los niveles de HDL. Esto contribuye al transporte de lípidos a sus lugares de destino cuando el metabolismo lipídico es normal. Cuando hay un retraso del aclaramiento de las VLDL, la permanencia prolongada de estas partículas en el plasma favorece el intercambio, lo que tiene varias consecuencias adversas: las LDL se enriquecen en TG, lo que las convierte en un buen sustrato para la LH, que hidroliza los TG, y forma LDL densas y pequeñas; estas LDL penetran fácilmente en la pared arterial y son muy susceptibles a la oxidación; las HDL pierden colesterol y adquieren TG, que son hidrolizados por la LH, y las VLDL enriquecidas en colesterol por este aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial. Estas alteraciones justifican la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia (es decir, su influencia sobre la aterosclerosis), por lo que debe tratarse como el hipercolesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular, en la figura 2 se esquematiza el transporte y el metabolismo de lípidos en sangre (Altamirano y Troncoso, 2012).





**Fig.2** Absorción, transporte y metabolismo de lípidos en sangre (Altamirano y Troncoso, 2012).

Las VLDL se forman en el hígado y participan en la exportación del exceso de TG derivados de los AG plasmáticos y de los residuos de quilomicrones. La síntesis de estas partículas se incrementa cuando aumentan los AG en el hígado, como resultado de una dieta rica en grasas, o en situaciones como la obesidad o la DM-2 en que se liberan grandes cantidades de AG a la circulación. La LLP también degrada los TG de las VLDL hasta glicerol y AG (Brunton, 2011).

## 2.4 Dislipidemias.

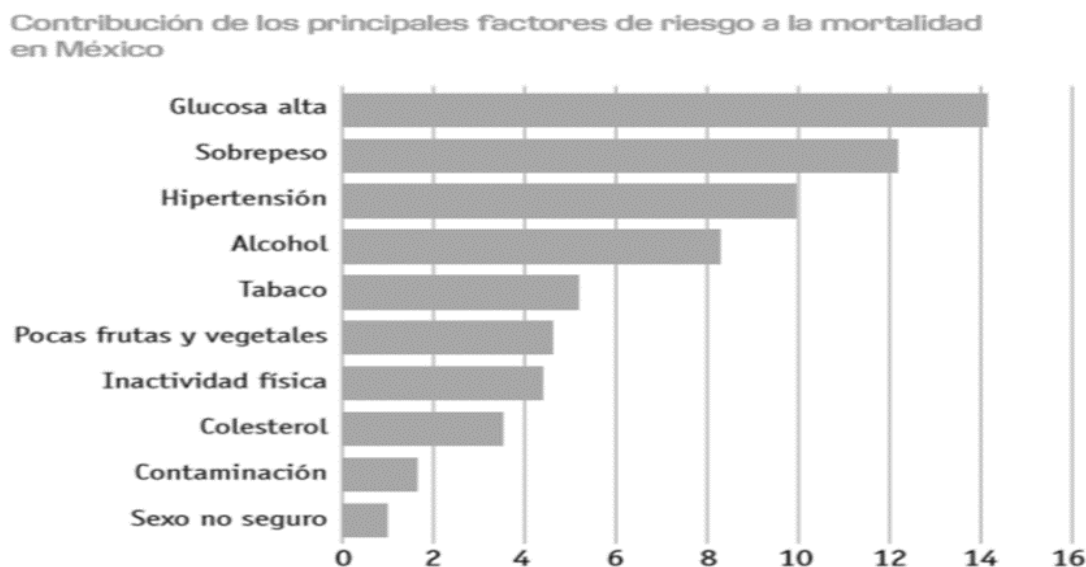
Las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos en los lípidos en sangre caracterizados por un aumento de los niveles de colesterol o hipercolesterolemia (el sufijo *emia* significa sangre) e incrementos de las concentraciones de triglicéridos (TG) o hipertrigliceridemia. Son entidades frecuentes en la práctica médica, que acompañan a diversas alteraciones como la diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2), la gota, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico (SM) y el empleo de algunos fármacos. Las dislipidemias aumentan el riesgo de aterosclerosis porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas, y en los párpados



(xantelasma) y en la piel con la formación de xantomas. El aumento excesivo de los triglicéridos (TG) por encima de 11,3 mmol/L incrementa las probabilidades de pancreatitis aguda, caracterizada por un intenso dolor abdominal con vómitos que constituye una urgencia médica (Brunton, 2011).

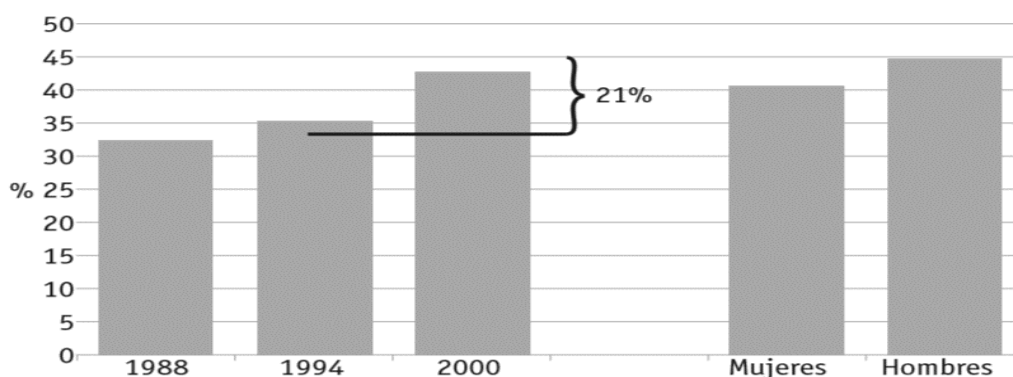
### 2.5 Epidemiología en México.

Las dislipidemias en México ocupan el octavo lugar de los principales factores de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en la Región de las Américas y en México, en la figura 3 se esquematiza los resultados obtenidos de una encuesta nacional realizada en 2008 donde se presentan los principales factores de riesgo de mortalidad en México y donde se observa que las dislipidemias ocupan el octavo lugar de mortalidad en México, esto debido principalmente a valores altos de colesterol (Hipercolesterolemia), así como también en la figura 4 se presentan las tendencias en la prevalencia de hipercolesterolemia en México desde el año de 1994 hasta el 2000 tanto para hombres como para mujeres. La prevalencia es variable. En sujetos sanos se reportan cifras de 57,3 % para la hipertrigliceridemia y de 48,7 % para la hipercolesterolemia (Peña et al, 2013).



**Fig.3 Principales factores de riesgo de mortalidad en México.** Encuesta nacional realizada en 2008, en donde se mencionan los principales factores de riesgo de mortalidad y las dislipidemias (colesterol) ocupan el octavo lugar (Peña et al, 2013).

## Tendencias en la prevalencia de hipercolesterolemia en México



**Fig.4 Tendencias en la prevalencia de hipercolesterolemia en México.** Se observa una tendencia aumentada desde los años 1988 hasta 2000, en donde se observa una diferencia del 21% entre los años de 1994-2000. Se presenta una incidencia mayor en hombres que en mujeres con una diferencia del 5% (Peña et al, 2013).

### 2.6 Clasificación de las hiperlipidémias.

La clásica clasificación de Fredrickson divide a las hiperlipidemias en seis grupos según los patrones de aumento de lípidos y de lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV y V (tabla 1). Una clasificación más práctica distribuye las dislipidemias en dos grupos, primarias o secundarias. Las dislipidemias primarias responden a mutaciones genéticas (cambios en la secuencia de bases nitrogenadas del ADN) y se sospechan cuando se producen signos de dislipidemia en niños, en enfermedades ateroscleróticas prematuras (en menores de 60 años) y con niveles de colesterol en sangre por encima de 6,2 mmol/L.

TIPO	LIPOPROTEINA AUMENTADA	LÍPIDOS AUMENTADOS
I	Quilomicrones	Triglicéridos
IIa	LDL	Colesterol
IIb	LDL y VLDL	Colesterol y Triglicéridos
III	VLDL y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

**Tabla 1.** Clasificación de Fredrickson de las hiperlipidemias (Esper, 2011).

Las dislipidemias secundarias constituyen la mayoría de los casos de dislipidemia en adultos. La causa más frecuente es el estilo de vida sedentario con ingesta elevada de grasas saturadas (como la manteca de origen animal, la carne de cerdo y otras) y colesterol; otras causas son la DM-2, el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, la cirrosis hepática primaria y algunos fármacos como las tiazidas, los  $\alpha$  bloqueantes, retinoides, antirretrovirales, estrógenos, progestágenos y glucocorticoides. Como se expresó antes, la hipercolesterolemia es el aumento de colesterol en sangre asociado frecuentemente con un incremento de las LDL en la circulación. La hipercolesterolemia esencial familiar es un trastorno genético frecuente de carácter dominante, relacionado con

una deficiencia de receptores de LDL o de apo C-II que provoca un incremento de los niveles en circulación de las LDL, lipoproteínas ricas en colesterol, lo que produce hipercolesterolemia. El incremento de estas partículas en sangre favorece el depósito de placas de ateromas en el interior de las arterias y explica gran parte del riesgo cardiovascular (CV) que presentan estos pacientes. El aumento de los TG en sangre, unido a bajos valores de colesterol de HDL, es la dislipidemia de presentación más frecuente en la práctica médica. La hipertrigliceridemia se produce por un aumento de la formación hepática de las VLDL, sobre todo por exceso de grasa visceral o un déficit de eliminación de estas partículas por una actividad reducida de LLP. El aumento de TG se asocia también con la síntesis de partículas de LDL pequeñas densas, que son muy aterogénicas. Actualmente, se recomiendan como valores deseables de TG niveles por debajo de 1,70 mmol/L (Esper,2011).

## **2.7 Tratamiento de las dislipidemias.**

Las dislipidemias se tratan con modificaciones en los estilos de vida y medicamentos. Las personas con dislipidemias, en especial con DM-2 y SM, presentan un marcado riesgo de morbilidad y mortalidad CV. Las guías actuales de tratamiento se dirigen a la disminución de las LDL con el tratamiento de estatinas, además de la modificación en los estilos de vida y dietéticos (Peralta, 2008).

### **2.7.1 Estilo de vida**

Las dislipidemias se tratan en primera instancia con cambios en los estilos de vida. Aunque existen distintos puntos de vista, hay consenso en que deben consumirse preferentemente frutas y vegetales frescos, que son ricos en nutrientes como vitaminas y minerales, y abundantes en fibra dietética que comprende la parte de los carbohidratos que no se absorben y, por tanto, aportan pocas calorías. La dieta equilibrada sana comprende alrededor de un 50-60 % de carbohidratos, sobre todo complejos, menos del 30 % de grasas y un 15 % de proteínas. Las grasas ingeridas deben ser insaturadas en forma de aceites vegetales. Los aceites vegetales que no se deben consumir son los de coco y de palma porque son muy ricos en ácidos grasos saturados que aumentan los niveles de colesterol en sangre. Los pacientes con exceso de peso corporal se animan a bajar de peso con dietas hipocalóricas y los sujetos hipertensos necesitan reducir el consumo de sodio (sal de mesa). También debe limitarse la cantidad de vísceras consumidas, sobre todo el seso (cerebro) y el hígado, que son ricos en colesterol. La leche y sus derivados se deben consumir sobre todo desnatados. Otro cambio importante en estos pacientes es el incremento de la actividad física que aumenta el gasto de energía y, por tanto, reduce el peso corporal; por otro lado, incrementa los niveles de HDL en sangre, lo que disminuye las probabilidades de padecer de enfermedades cardíacas. Se debe promover el abandono del hábito de fumar que incrementa el riesgo de cánceres y favorece la aterosclerosis. Los pacientes con dislipidemias que fuman presentan mayores probabilidades de muerte por enfermedades cardiovasculares (Peralta, 2008).



### 2.7.2 Tratamiento farmacológico.

En pacientes con dislipidemia, las modificaciones del estilo de vida son indispensables, sin embargo, en los casos que resultan insuficientes para alcanzar los niveles deseados de lípidos de acuerdo al nivel de riesgo cardiovascular, el tratamiento farmacológico es necesario. Se debe informar a quienes inicien el tratamiento farmacológico de la dislipidemia, que la utilidad del mismo y de disminuir el riesgo cardiovascular es aumentar su expectativa y calidad de vida. También se debe informar, de riesgos posibles, reacciones adversas y costo (NOM, 037). El tratamiento farmacológico comprende el uso de estatinas, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ecetimiba, ácido nicotínico, entre otros representados en la tabla 2. Las estatinas representan un conjunto de medicamentos muy efectivos en el tratamiento de las dislipidemias, que inhiben la enzima HMG CoA reductasa que interviene en la síntesis de colesterol en las células. Al reducirse la formación de colesterol, las células utilizan el colesterol que transportan las LDL, lo que disminuye la concentración de estas partículas en sangre, y como estas lipoproteínas son las más abundantes en este compuesto produce una disminución de la colesterolemia (Esper, 2011).

GRUPO	FARMACO	DO SIS DIARIA
Estatina	Fluvastatina	20-80 mg
Estatina	Lovastatina	20-80-mg
Estatina	Simvastatina	5-80 mg
Estatina	Atorvastatina	10-80 mg
Estatina	Pravastatina	10-80 mg
Estatina	Rosuvastatina	5-40 mg
Niacina	Acido nicotínico	500-1000 mg
Secuestradores	Colestiramina	4 g
Secuestradores	Colesterol	5- 30 g
Secuestradores	Colesevelam	1.4-4.5 g
Fibratos	Gemfibrozilo	600 mg
Fibratos	Clofibrato	1g
Fibratos	Ciprofibrato	100-200 mg
Fibratos	Fenofibrato	67-201 mg
---	Ecetimiba	10 mg
Suplemento nutricional	Ácidos grasos omega 3	1-6 g
---	PPG	20 mg

**Tabla. 2** Medicamentos más frecuentes usados en el tratamiento de las dislipidemias (Esper, 2011).

Las estatinas comprenden el tratamiento de elección para reducir las LDL y la mortalidad CV y producen pequeños aumentos de las HDL con disminución modesta de los TG. Los efectos adversos son poco frecuentes y se producen principalmente en ancianos y en personas con varias enfermedades, comprenden aumento de enzimas hepáticas (TGP) e inflamación del músculo o miositis. Los fibratos disminuyen los TG en alrededor del 50 % y aumentan las HDL hasta 20 %. Producen efectos adversos como trastornos digestivos y dolor abdominal. Sus efectos sobre los lípidos sanguíneos se producen por la activación del receptor alfa activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR- $\alpha$ ). Esto promueve la oxidación de los AG y estimula la actividad LLP, lo cual reduce los TG y aumenta la síntesis de apoproteínas de las HDL, lo que incrementa las cifras de colesterol de HDL (Salud, 2009). Los secuestradores de ácidos biliares disminuyen la reabsorción intestinal de ácidos biliares, por lo que incrementan la

captación hepática del colesterol de las LDL para la síntesis de ácidos biliares y reducen los niveles de colesterol en sangre; además disminuyen la mortalidad CV. En general se asocian con las estatinas y el ácido nicotínico en pacientes refractarios (que no responden al tratamiento). Son los fármacos de elección en niños y mujeres que desean tener embarazos. Tienen un uso limitado por sus efectos adversos: meteorismo (gases), náuseas, cólicos y estreñimiento. No deben utilizarse cuando hay hipertrigliceridemia porque aumentan los TG en sangre. La ecetimiba disminuye la absorción intestinal de colesterol, reduce las LDL 15-20 % y ligeramente los TG, además de aumentar las HDL. Se emplean en monoterapia o con estatinas en pacientes con LDL altas que no responden a dosis máximas de estatinas. No están bien establecidos sus efectos adversos (Peralta, 2008).

El ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para aumentar las HDL en las dosis recomendadas hasta en 29 % y reduce sustancialmente las LDL y los TG, aunque no se conoce bien su mecanismo de acción. Produce rubor (enrojecimiento), prurito o picazón y náuseas; efectos que se previenen con bajas dosis de ácido acetilsalicílico. Otros efectos adversos menos frecuentes son aumento de las enzimas hepáticas, aumento del ácido úrico y gota. Su uso en individuos diabéticos es seguro. Otros medicamentos son los ácidos grasos omega 3 y el PPG. En dosis altas, los ácidos grasos de origen marino son tan eficaces como los fibratos en la reducción de TG y carecen de efectos secundarios. Los AG omega 3 también son ligandos de PPAR- $\alpha$  pero reducen la síntesis de AG por mecanismos independientes, lo cual justifica que su efecto en la reducción de los TG sea complementario de los fibratos. Se ha demostrado la eficacia de estos ácidos grasos en la disminución de TG y en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (Peralta, 2008).

## **2.8 Antioxidantes**

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de un sustrato oxidable, actuando como donador de electrones (agente reductor) Todos los seres vivos que utilizan el oxígeno para obtener energía, liberan radicales libres, lo cual es incompatible con la vida a menos que existan mecanismos celulares de defensa que los neutralice. A éstas defensas se las denomina Antioxidantes. Los niveles bajos de los mismos, o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las células (Duran, 2000).

### **2.8.1 Antioxidantes endógenos**

La síntesis continua de moléculas derivadas del oxígeno (MADO) en el metabolismo celular sería incompatible con la viabilidad celular sino existieran unos sistemas antioxidantes celulares capaces de mantener bajas concentraciones intracelulares de MADO. Dentro de los mecanismos antioxidantes intracelulares podemos clasificarlos en enzimáticos y no enzimáticos. Ambos tipos de mecanismos antioxidantes son de similar importancia para el mantenimiento de bajas concentraciones de MADO. Superóxido dismutasa (SOD). En 1969, McCord y Fridovich identificaron la primera enzima antioxidante, la Cu-Zn superóxido



dismutasa. Desde entonces se han descrito tres isoformas de la misma: la Cu,Zn-SOD o SOD citosólica, la Mn-SOD ó SOD mitocondrial y la Cu,Zn-SOD extracelular o ec-SOD (Duran, 2000).

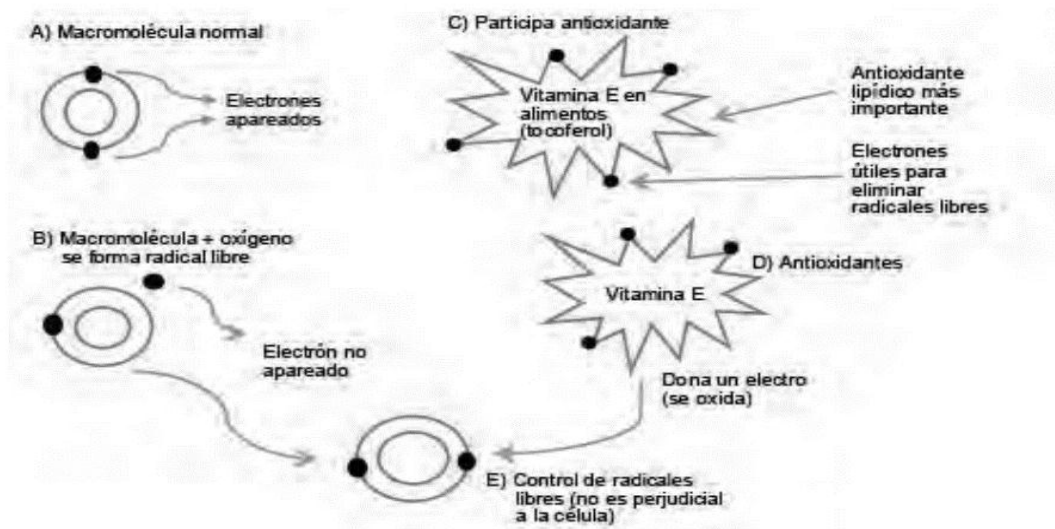
Catalasa (CAT). Es un homotetrámero formado por 4 subunidades, conteniendo en su sitio activo un grupo ferroprotoporfirina. Se localiza fundamentalmente en los peroxisomas y en el citosol. La función de la catalasa es doble: en primer lugar, catalizar la degradación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a agua y oxígeno molecular en una reacción que consta de dos pasos produciendo dos compuestos intermedios con capacidad oxidante, llamados compuesto I y II. En segundo lugar, indirectamente, también detoxifica a la célula de los radicales O<sup>2·-</sup> ya que favorece el paso del O<sup>2·-</sup> a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por la SOD, por la disminución en los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intracelular por parte de la CAT. La CAT juega un importante papel en condiciones de niveles bajos de glutatión, o de baja actividad enzimática de la glutatión peroxidasa. Por otro lado, la CAT es la principal enzima implicada en la respuesta adaptativa de la célula a las condiciones de estrés oxidativo, debido fundamentalmente a la capacidad que tiene de actuar en condiciones de altas concentraciones de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a diferencia de la glutatión peroxidasa (Duran, 2000).

### **2.8.2 Antioxidantes exógenos.**

no enzimáticos, las vitaminas: vitamina E y C, los betacarotenos, los flavonoides y los licopenos, fitoestrógenos polifenoles, glutatión, ácido úrico, ubiquinol (Co-enzima Q), melatonina. Además de las vitaminas, los oligoelementos como el cobre, el zinc, el manganeso, el selenio y el hierro son necesarios incorporarlos al organismo a través de la dieta, porque conforman la parte activa del núcleo de las enzimas antioxidantes (Duran, 2000).

### **2.8.3 Mecanismo de acción de los antioxidantes**

Los antioxidantes pueden prevenir o retardar la oxidación de un sustrato biológico, y en algunos casos revertir el daño oxidativo de la molécula afectada Fig.5. Según el mecanismo de acción, se clasifican en: *antioxidantes preventivos*: al comienzo de una cadena de oxidación (reductores de peróxidos orgánicos e inorgánicos) ejemplo: enzimas, glutatión peroxidasa, catalasa y peroxidasa. *Antioxidantes secundarios*: bloqueando en alguna etapa la cadena de oxidación, una vez iniciada, captando radicales libres. Ejemplo: vitamina E y C, enzima superóxido dismutasa (Garrido, 2007).



**Fig.5** Esquema general del mecanismo de acción de los radicales libres. Interacción entre los radicales libres y los antioxidantes (Coronado M et al,2015).

## 2.8.4 Efectos de los antioxidantes sobre la salud

### Prevención de la Enfermedad por los antioxidantes

Hay varios sistemas antioxidantes dentro del cuerpo que ayudan a hacer frente a la tensión oxidativa que los resultados de procesos metabólicos regulares. Los Antioxidantes en dieta pueden también anular los efectos célula-perjudiciales de radicales libres. Estos suplementos antioxidantes actúan además de los sistemas endógenos y su falta puede causar varias enfermo-consecuencias de la tensión oxidativa. Hay evidencia de que algunos tipos de verduras y de frutas protegen contra varios cánceres y otras enfermedades. Los estudios Grandes han mostrado que esa gente que tomó los antioxidantes regulares en frutas y verduras parecían tener poca incidencia de estas enfermedades. Además, los que tomaron menos cantidades de antioxidantes, o tenían exposición excesiva a los favorable-oxidantes como el tabaquismo Etc., tenían un riesgo más alto de estos desordenes. Por ejemplo, la oxidación de la lipoproteína de la baja densidad (LDL) en la sangre contribuye a la enfermedad cardíaca. Ésos que tomaban suplementos de la Vitamina E tenían un más poco arriesgado de la enfermedad cardíaca que se convertía. Las cantidades exactas de suplemento antioxidante y de su papel preventivo exacto, sin embargo, no podían ser resueltas. Esto significó que algunas personas consiguieron cánceres y la otra tensión oxidativa relacionara desordenes a pesar de las frutas y verduras adecuadas y el consumo antioxidante. En la prevención de la enfermedad cardíaca, por ejemplo, siete juicios clínicos grandes conducto para probar los efectos del suplemento antioxidante con la Vitamina E, en las dosis que colocaban a partir del 50 por al día. (Garcia E et al, 2008).

## **2.9 Mecanismo de formación de MADO.**

Los MADO (moléculas derivadas del oxígeno) tienen gran capacidad de reacción por su alta inestabilidad química. Los más importantes son el anión superóxido ( $O_2^-$ ) el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) y el peroxinitrito. Se generan durante la reducción completa del oxígeno molecular a agua, en el cual se incorporan cuatro electrones al oxígeno en diversas etapas, generándose los radicales libres como moléculas intermedias. También en este proceso, y como consecuencia de la interacción del  $O_2$  con el óxido nítrico (NO) se genera el peroxinitrito. Tanto las MADO como las ERO (especies reactivas del oxígeno) al generar los llamados radicales libres son responsables de romper las membranas celulares deteriorando los fosfolípidos lo que resulta en daños a estructuras celulares provocando disfunción metabólica incrementando: Inflamación, Colesterol, Triglicéridos, Envejecimiento, etc. (Garrido, 2007).

Las especies reactivas del oxígeno, son altamente reactivas, y pueden dar lugar a reacciones secundarias útiles o nocivas con muchas sustancias presentes en el organismo o extraorgánicas. Son éstos productos finales los que producirán los mayores efectos de citotoxicidad. Los radicales. Libres ejercerán sus efectos en función de su concentración, localización y del estado de su sistema neutralizador (acciones sobre los glúcidos, lípidos y las proteínas) La vida media de los radicales libres es de fracciones de segundo, por lo que dificulta su cuantificación, por ello, se evalúa las moléculas modificadas por los radicales Libres y por las especies reactivas (Coronado M et al, 2015).

## **2.10 Alimentos antioxidantes**

Los efectos de los nutrientes antioxidantes tienen la función en la eliminación de carcinogénicos, inhibición de pre-carcinogénicos y la reparación del daño al DNA. Los alimentos procesados contienen menor concentración de antioxidantes que los frescos y crudos, ya que en el proceso de preparación exponen al alimento ante el oxígeno (secretaría de salud, 2009).

## **2.11 Alimentos funcionales nutraceuticos.**

Aquellos alimentos que son elaborados no solo por sus características nutricionales sino también para cumplir una función específica como puede ser el mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades. Para ello se les agregan componentes biológicamente activos, como minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra alimenticia o antioxidantes, etc. El *Cocos nucifera L.* es considerado un alimento funcional (Parrotta, 1993).

## **2.12 Cocos nucifera L.**

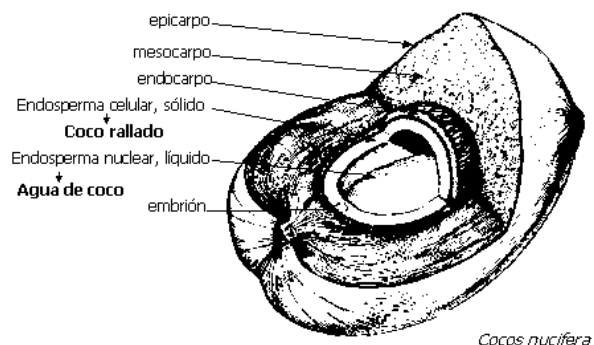
*Cocos nucifera L.*, conocida comúnmente como coco y palma de coco, es tal vez uno de los árboles de los trópicos mejor reconocidos y uno de los más importantes económicamente. El coco crece a lo largo de las costas arenosas a través de los Trópicos y en la mayoría de las regiones subtropicales. El coco, una palma alta y erecta, usualmente de 10 a 20 m de altura, posee un tronco delgado, ya sea curvo o recto, a menudo ensanchado e inclinado en la base,



con una corteza parda o gris ligeramente rajada. El coco se planta extensamente por su fruto y como una planta ornamental (Parrotta, 1993).

### 2.12.1 Partes del *Cocos nucifera* L.

El fruto del *Cocos nucifera* L. está compuesto por diversas partes; cada una con usos, características y propiedades diferentes, en la figura 6 se esquematizan las diferentes partes del *Cocos nucifera* L., en donde, se observa el embrión, endosperma nuclear o agua de coco, endosperma celular o pulpa de coco, endocarpo, mesocarpo y epicarpo (Hongwei, 2014).



**Fig.6** Partes del *Cocos nucifera* L. (Hongwei, 2014).

### 2.12.2 Usos de las diferentes partes del *Cocos nucifera* L.

Los principales productos obtenidos del coco se derivan de su fruta. El agua de la fruta del coco obtenida de las frutas inmaduras se consume como una bebida nutritiva y refrescante (Parrotta, 1993).

El endospermo seco, se extrae el aceite de coco y se usa en aceite para cocinar, margarina, manteca de cacao, jabones, lociones, perfumes y otros productos cosméticos, y velas y como aceite para lámparas. La costra residual obtenida de la copra después de la extracción del aceite se usa como un componente en alimentos para el ganado. La copra se usa extensamente en la manufactura local y mundial de confites. La cosecha mundial anual de copra se estimó en 4.9 millones de toneladas en 1982; en ese mismo año el comercio en aceite de coco fue de 1.27 millones de toneladas con un valor de \$657 millones. La cáscara del coco, o endocarpo, se puede usar para hacer varios utensilios tales como tazones, tazas, cucharas y cucharones, pipas para fumar, ceniceros, floreros, cajas y juguetes. Cuando se usa como combustible, la ceniza resultante es alta en potasa (de 30 al 52 por ciento). La cáscara también rinde un carbón de alta calidad usado en filtros químicos. La "harina" resultante al moler muy fina la cáscara se usa industrialmente en la manufactura de plásticos para proporcionar lustre a los artículos hechos en moldes y para mejorar la resistencia a la humedad. Las frondas del coco se usan para el techado, para mamparas, la construcción de paredes temporales y esteras. Las venas centrales de las hojuelas se usan como escobas. Las raíces se usan en algunas regiones como un componente de preparaciones medicinales para el tratamiento de la disentería, como enjuagues bucales y como palitos para mascar. Se puede extraer un líquido dulce y rico en sucrosa (vino de palmera) de la inflorescencia. El vino de palmera a veces se fermenta para producir alcohol o vinagre. La yema terminal se come como un vegetal cocido en muchas regiones (Parrotta, 1993).

La estopa del coco (las fibras del mesocarpo) se usa para hacer esteras, colchones, cuerdas, alfombras, brochas, escobas y bolsas. El procesamiento de la estopa produce el polvo de estopa, el cual se usa en muchas regiones como material de empaque y en la manufactura de tableros de partículas y material aislante. Se ha reportado que el polvo de estopa es una alternativa a las resinas sintéticas para el intercambio de iones para la remoción de iones de metales pesados en el tratamiento de aguas. Se ha observado que la incorporación de polvo de estopa a la mezcla de tierra usada en viveros induce un desarrollo radical más acelerado en comparación al uso de otras formas de materia orgánica y ese efecto se puede atribuir a la liberación de compuestos fenólicos del polvo de estopa (Parrotta, 1993).

### **2.12.3 Aprovechamiento del mesocarpo.**

Existe una problemática respecto a los residuos del mesocarpo ya que cada año son desechadas millones de toneladas de las cuales únicamente el 11% de estos desechos es ocupado por la industria de estopas o cuerdas y el 89% restantes quedan como residuos agroindustriales los cuales representan un factor importante en la contaminación ambiental. Es por ello que se propone el uso del mesocarpo del coco para la elaboración de un alimento funcional.

## **3. ANTECEDENTES**

Estudios anteriores han determinado la presencia de compuestos fenólicos en el mesocarpo y epicarpio del coco, así como también se conoce que los compuestos fenólicos como la epicatequina ayudan a disminuir los lípidos en sangre (Hongwei, 2014).

El mesocarpo de *Cocos nucifera L.*, es uno de los principales residuos agroindustriales generados por el desarrollo de diferentes países cada año, entre ellos México, los cuales ascienden a millones de toneladas cada año. Una porción de este material de desecho se procesa (de coco) y es utilizado por la industria de la fabricación de cuerdas, pero la mayoría sigue siendo no utilizado. Una parte importante de este material de desecho es que contiene una alta cantidad de carbohidratos y compuestos fenólicos (Suzuki et al., 1998). Al explorar la posible utilización de material de cáscara de coco como una fuente alternativa barata para aislar compuestos fenólicos ácidos, se determinó que el compuesto fenólico principal acumulado en el material de la cáscara (seco mesocarpo) fue la epicatequina y el ácido 4-hidroxibenzoico (4-HBA), junto con menor cantidad de ácido ferúlico (4-hidroxi-3-metoxi ácido trans-cinámico). Estos ácidos fenólicos probablemente están presentes de forma conjugada, unidos a la pared celular, por ejemplo, vinculado a la lignina en las paredes celulares de cáscaras de coco maduros (Dey et al, 2003). El agua de coco contiene azúcar, enzimas y vitaminas, incluyendo ácido ascórbico (0.70 a 3.70 mg/100 ml), ácido nicotínico (0.64 a 0.70 mg/100 ml), ácido pantoténico (0.52 a 0.55 mg/100 ml), biotina (0.02 a 0.025 mg/100 ml), riboflavina (0.01 mg/100 ml) y ácido fólico (0.003 mg/100 ml) (Parrotta 1993) Desde la antigüedad, las enfermedades han deteriorado la calidad de vida de los seres humanos, ya



que avanzan progresivamente, e incluso puede llegar a terminan con la vida de la persona sin que exista alguna cura para detenerlas. Al hablar de estas enfermedades, nos referimos a aquellas que van degradando física o mentalmente a quienes las padecen, pues provocan un desequilibrio en los mecanismos de regeneración celular. Algunas de las enfermedades degenerativas más comunes son la diabetes, la obesidad, el cáncer, la aterosclerosis, artritis, Alzhéimer y algunas enfermedades cardiovasculares, las cuales han aumentado mundialmente. Muchas de las diferentes causas de su aparición en el organismo se deben principalmente a la alimentación alta en grasas y azúcares, los malos hábitos como el tabaquismo y el alcoholismo; la contaminación o en algunos de los casos porque simplemente son hereditarias como en el caso del Alzheimer, donde la herencia es un factor importante para su aparición (Hongwei, 2014).

La prevención para estas enfermedades puede lograrse con el consumo moderado de antioxidantes de origen vegetal. Existen reportes en donde destacan alimentos a los que se les atribuye propiedades benéficas en la prevención de estas patologías, como el caso de algunas frutas granada, uva, arándano, algunas verduras, y el consumo moderado de vino debido a su gran contenido de antioxidantes. Una dieta rica y balanceada, basada principalmente en alimentos de origen vegetal, sustituyendo los alimentos altos en azucares, grasas y los alimentos de origen animal, pueden prevenir o corregir algunas de estas enfermedades degenerativas. Diversos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre el consumo de alimentos ricos en compuestos fenólicos y una baja incidencia de enfermedad cardiaca coronaria, aterosclerosis y ciertas formas de infarto y cáncer. Recientemente, se ha reportado que estos alimentos tienen actividad antioxidante y pueden mejorar los perfiles lipídicos en modelos experimentales (Hongwei, 2014).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles y los desórdenes metabólicos como las dislipidemias, ocupan el octavo lugar de los principales factores de riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares tanto en México como en Latinoamérica es necesario proponer mecanismos de acción terapéutica y preventiva para disminuir dichos índices de incidencia, aunque se encuentra en el mercado diversos tratamientos farmacológicos efectivos para combatir las dislipidemias estos causan efectos secundarios no deseados que en su mayoría agravan el estado del paciente, es por ello que se propone el estudio e investigación de una alternativa natural que es el uso del extracto deshidratado de *Cocos nucifera L.*, el cual contiene compuestos fenólicos con actividad hipolipemiente, además que se ayudaría con la ecología del medio ambiente puesto que una parte de los desechos agroindustriales generados anualmente serán reutilizados.



## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general.

Evaluar la actividad hipolipemiente del extracto deshidratado de manera convencional de *Cocos nucifera* L. en ratones ICR con hiperlipidemia inducida por dieta.

### 5.2 Objetivos específicos.

Determinar el efecto de la administración del extracto deshidratado de *Cocos nucifera* L. de manera convencional sobre la evolución de peso en ratones hiperlipidémicos.

Determinar el efecto de la administración del extracto deshidratado de *Cocos nucifera* L. de manera convencional sobre el porcentaje de tejido adiposo y peso de hígado relativo en ratones hiperlipidémicos.

Determinar el efecto de la administración del extracto deshidratado de *Cocos nucifera* L. de manera convencional sobre colesterol total, triglicéridos, TGO y TGP en ratones hiperlipidémicos.

## 6. HIPOTESIS

Si se conoce que el mesocarpio de *Cocos nucifera* L, presenta un alto contenido de compuestos fenólicos y estos no son modificados por el proceso de extracción, entonces, al administrar el extracto a ratones ICR con hiperlipidemia inducida por dieta se obtendrá una actividad hipolipemiente.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 Preparación del extracto.

El extracto de *Cocos nucifera* L. fue obtenido por el departamento de Bioquímica mediante una extracción convencional, y posteriormente fue recibido por el laboratorio de toxicología de productos naturales; en donde se prepararon 2 soluciones con concentraciones diferentes: para la primera solución se pesaron 0.1 mL de extracto+ 9.9 mL de agua destilada y para la segunda solución se pesaron 1 mL de extracto+ 9 mL de agua destilada, estas dos soluciones se utilizaron para administrar a los ratones de los grupos de prueba a 2 dosis distintas 1mg/Kg y 1000 mg/Kg.

### 7.2 Preparación de la dieta hiperlipidémica

Para la preparación de 1Kg; se mezclaron en un recipiente 5g de colato de sodio + 10g de colesterol y se mezclaron perfectamente hasta completa homogenización, posteriormente se adicionaron 100g de caseína y se mezcló nuevamente hasta la completa homogeneidad, se

adiciono poco a poco 50 g de mantequilla sin dejar de mezclar y desbaratando los grumos formados para posteriormente adicionar 535g de alimento molido y 100g de azúcar glass, se continuo con el mezclado hasta homogeneidad.

*NOTA: Durante la preparación se tuvo un mezclado constante por aproximadamente 30 min, se realizaron pruebas de sabor hasta captar un sabor amargo en donde el sabor dulce de azúcar desapareció por completo.*

### **7.3 Estudio de toxicidad de 28 días**

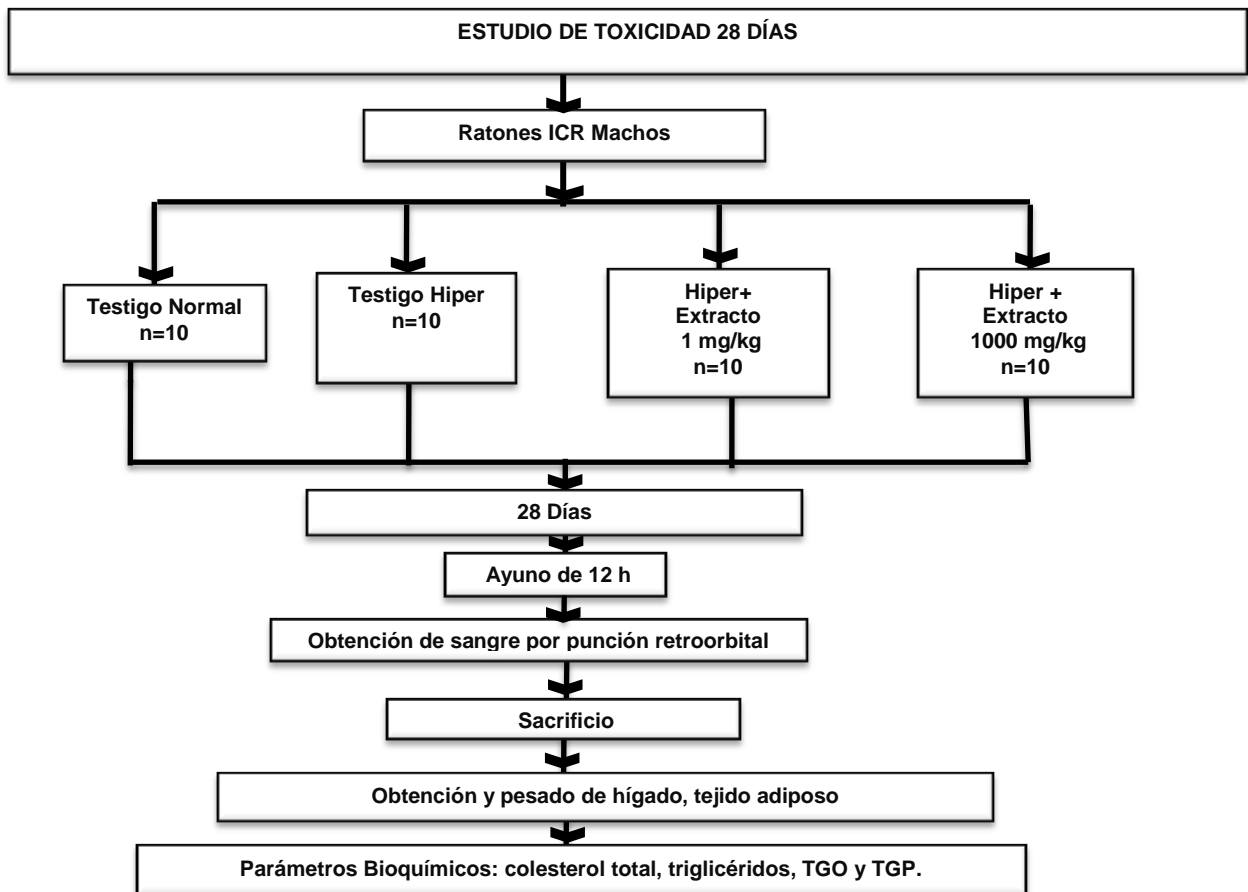
Para el estudio de toxicidad de 28 días, primeramente se marcaron y pesaron 40 ratones ICR macho en base a lo establecido en Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999-Especificaciones técnicas para la producción, cuidados y uso de los animales de laboratorio, posteriormente se distribuyeron por el método de la culebra japonesa en 4 grupos de 10 ratones cada uno; al primer grupo testigo normal se le administro vía intragastrica agua y se alimentó con dieta normal durante 28 días en condiciones higiénicas y en un ciclo de luz/oscuridad, al segundo grupo testigo hiperlipidémico se administró vía intragastrica agua y se alimentó con dieta hiperlipidémica durante 28 días en condiciones higiénicas y en un ciclo de luz/oscuridad, al tercer extracto a dosis de 1mg/Kg se administró vía intragastrica una dosis de 1 mg/Kg del extracto deshidratado de manera convencional de *Cocos nucifera L.* y se alimentó con una dieta hiperlipidémica durante 28 días en condiciones higiénicas y en un ciclo de luz/oscuridad, el cuarto grupo extracto a dosis de 1000 mg/kg se administró vía intragastrica el extracto deshidratado de manera convencional de *Cocos nucifera L.* y se alimentó con una dieta hiperlipidémica durante 28 días en condiciones higiénicas y en un ciclo de luz/oscuridad.

*NOTA: Se llevó acabo el pesaje de los animales cada semana durante todo el estudio el estudio.*

Concluidos los 28 días de administración se llevó acabo la última pesada de los animales del estudio, posteriormente mediante punción retro orbital se obtuvo una muestra de sangre de aproximadamente 5 mL y se midió inmediatamente los valores de glucosa en sangre con un glucómetro instantáneo posteriormente se llevó acabo el sacrificio de los ratones con previo ayuno de 12 horas conforme a lo establecido en la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, de los 40 ratones del estudio se obtuvo el hígado y el tejido adiposo y se obtuvo el porciento relativo del peso de hígado y tejido adiposo.

Las 40 muestras de sangre obtenidas se a 13,000 rpm durante 15 minutos y del suero obtenido de las muestras anteriores se determinaron con el equipo SELECTRA las concentraciones de Colesterol total, Triglicéridos, TGO y TGP.

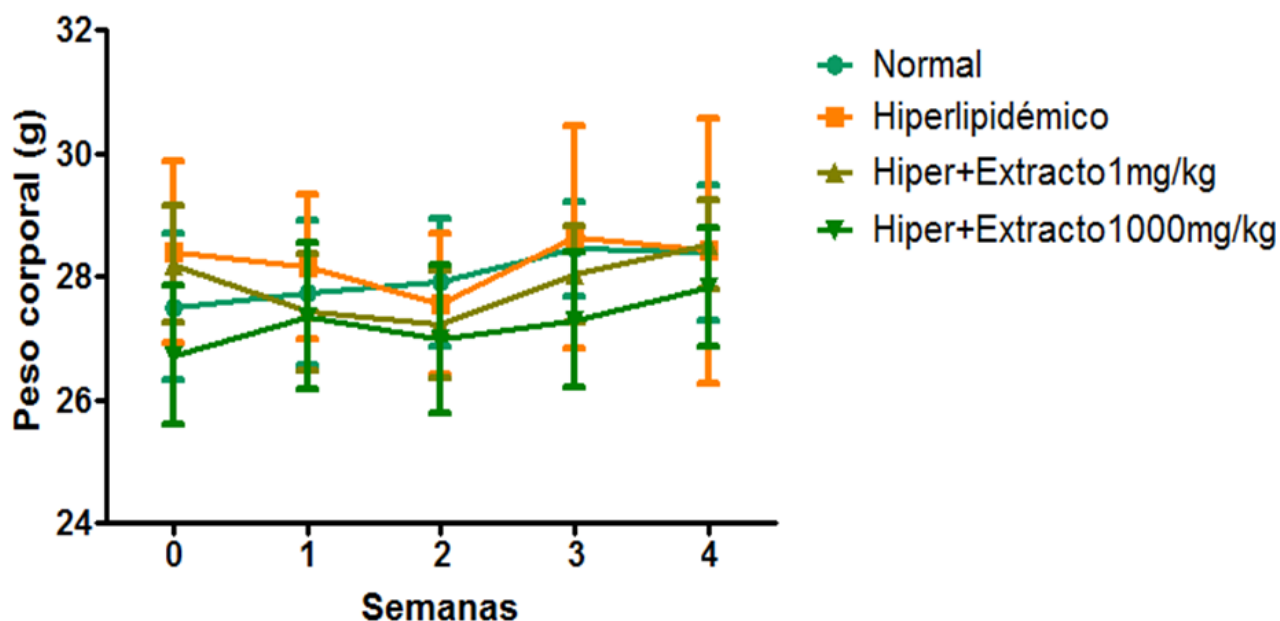
#### 7.4 Esquema general del estudio de toxicidad de 28 días



## 8. RESULTADOS

### 8.1 Evolución del peso corporal con respecto al tiempo, con la administración del extracto de *Cocos nucifera L.*

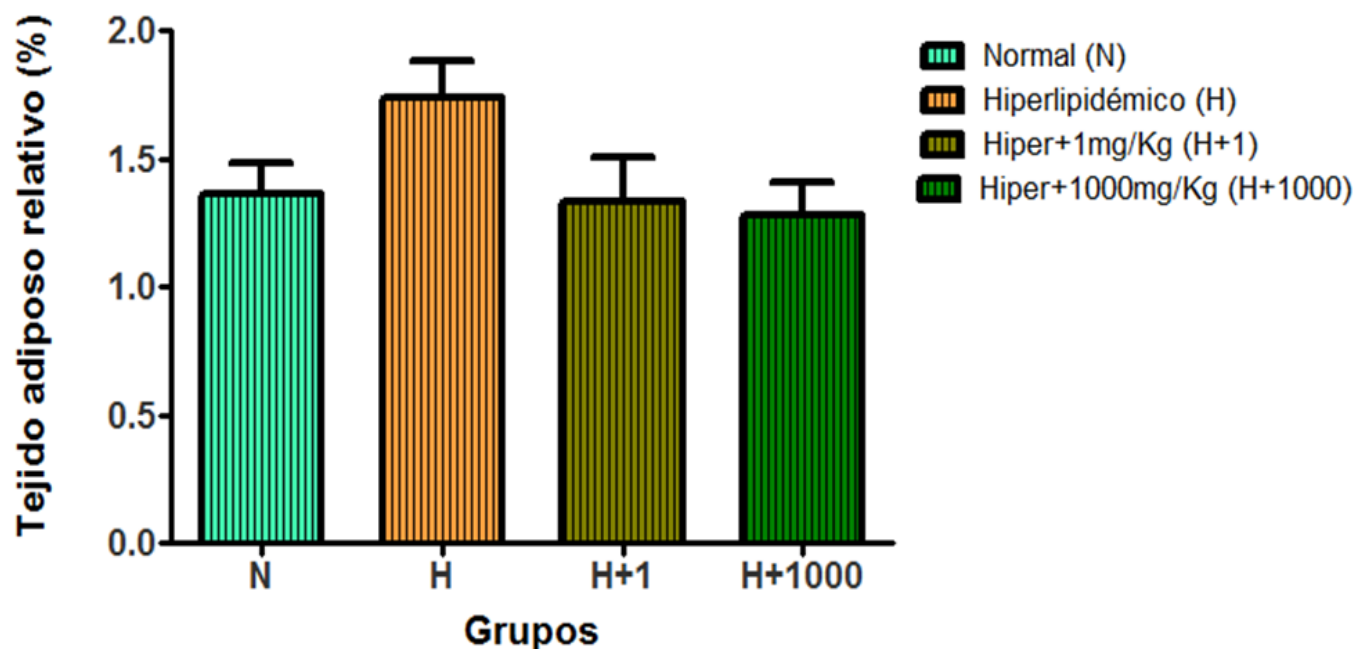
En la grafica 1 se representa la influencia del extracto sobre la evolucion de peso de los ratones tratados en los diferentes grupos transcurridas las 4 semana del estudio, en donde se puede observar que no se presenta una diferencia significativa entre el grupo hiperlipidémico (Hiper) comparado con el grupo normolipidémico (Normal), sin embargo, se puede presenciar una ligera tendencia a la disminución del peso con la administración de los dos extractos ( dosis de 1 mg/kg y 1000 mg/kg) comparándolos contra el grupo hiperlipidémico.



**Grafica 1.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre el peso corporal de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P \leq 0.05$ .

## 8.2 Evaluación del porcentaje de tejido adiposo relativo del extracto de *Cocos nucifera L.*

En la grafica 2 se presenta la influencia del extracto sobre el por ciento relativo de tejido adiposo en diferentes grupos tratados, en donde si bien no se encontró una diferencia significativa con la administración de el extracto de coco a las dos dosis (1 y 1000 mg/kg) cabe mencionar que no se produjo un aumento del porcentaje del tejido adiposo comparado contra el grupo hiperlipidémico.

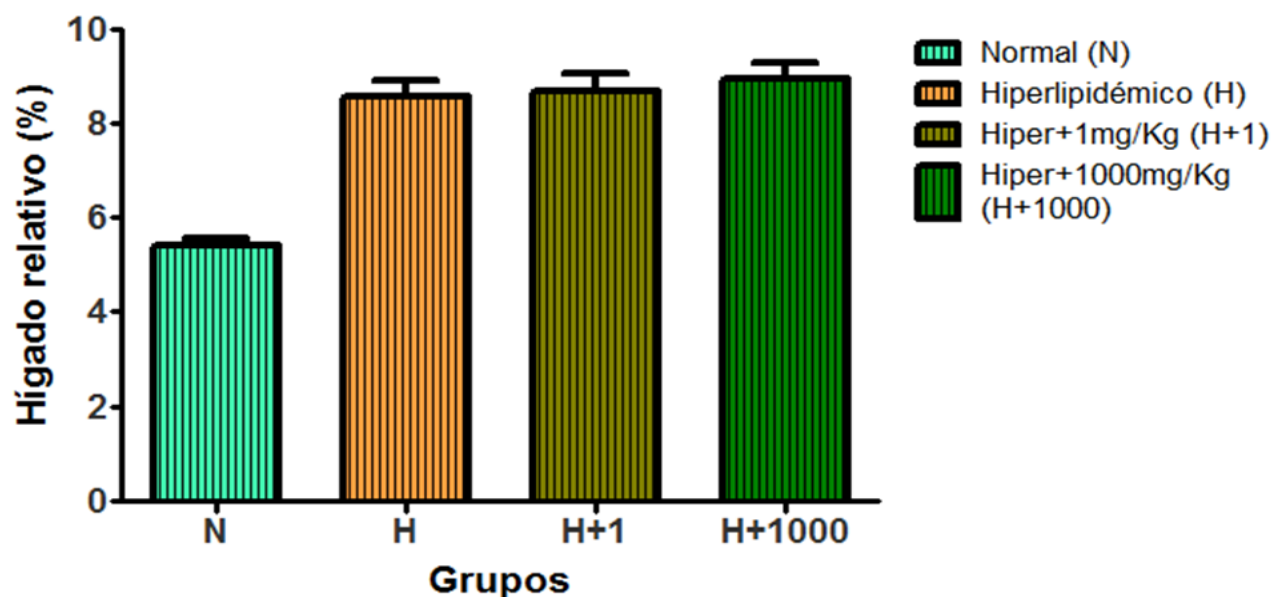


**Grafica 2.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre el porcentaje de tejido adiposo relativo de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P \leq 0.05$ .



### 8.3 Evaluación del porcentaje de hígado relativo del extracto de *Cocos nucifera L.*

En la grafica 3 se representa la influencia del extracto sobre el porcentaje relativo de hígado de los ratones tratados en los diferentes grupos tratados, en donde se observa una disminución del grupo normal con respecto al grupo hiperlipidémico; aunque en éste caso no se presentó diferencia significativa. Ahora bien, si bien no se presentó diferencia significativa con la administración de los dos extractos de coco (dosis 1 y 1000 mg/kg) contra el grupo hiperlipidémico, se puede presenciar que no existe un incremento en el porcentaje del tejido hepático.

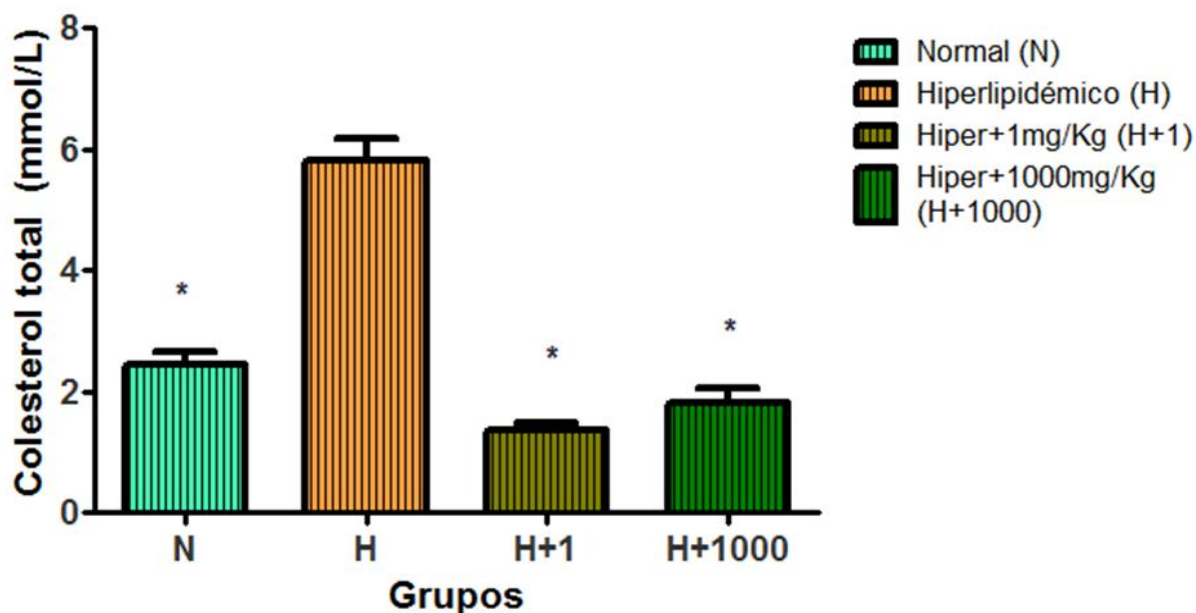


**Grafica 3.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre el porcentaje de peso de hígado relativo de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P \leq 0.05$ .

#### 8.4 Evaluación el efecto hipocolesterolémico del extracto de *Cocos nucifera L.*

En la grafica 4 se presenta la influencia del extracto sobre el colesterol total evaluado en ratones machos pertenecientes a la cepa ICR en un periodo de 28 días. Como se puede observar, se presenta una aumento de la concentración del colesterol total en el grupo hiperlipidémico comparando contra el grupo normolipidémico, lo que nos confirma la efectividad de la dieta alta en colesterol utilizada en este modelo experimental.

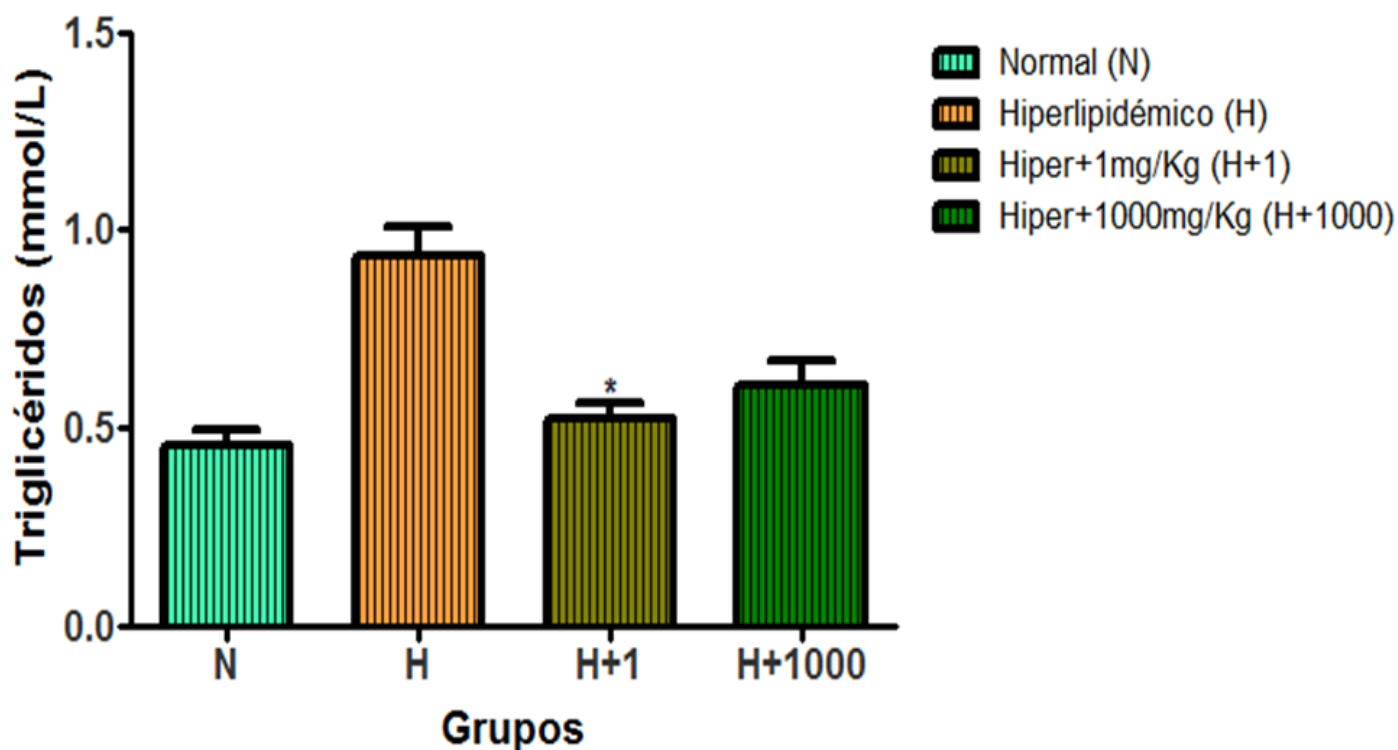
Por otra parte, los grupos administrados con el extracto de coco a las dosis 1 y 1000 mg/kg, mostraron una importante disminución significativa de la concentración del colesterol total durante el periodo de tratamiento y cabe mencionar que el efecto fue más notorio con una dosis de 1 mg/Kg.



**Grafica 4.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre el colesterol total de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P < 0.05$ . \*Representa la diferencia significativa al compararlos contra el grupo Hiperlipidémico.

### 8.5 Evaluación del efecto sobre los triglicéridos con la administración del extracto de *Cocos nucifera L.*

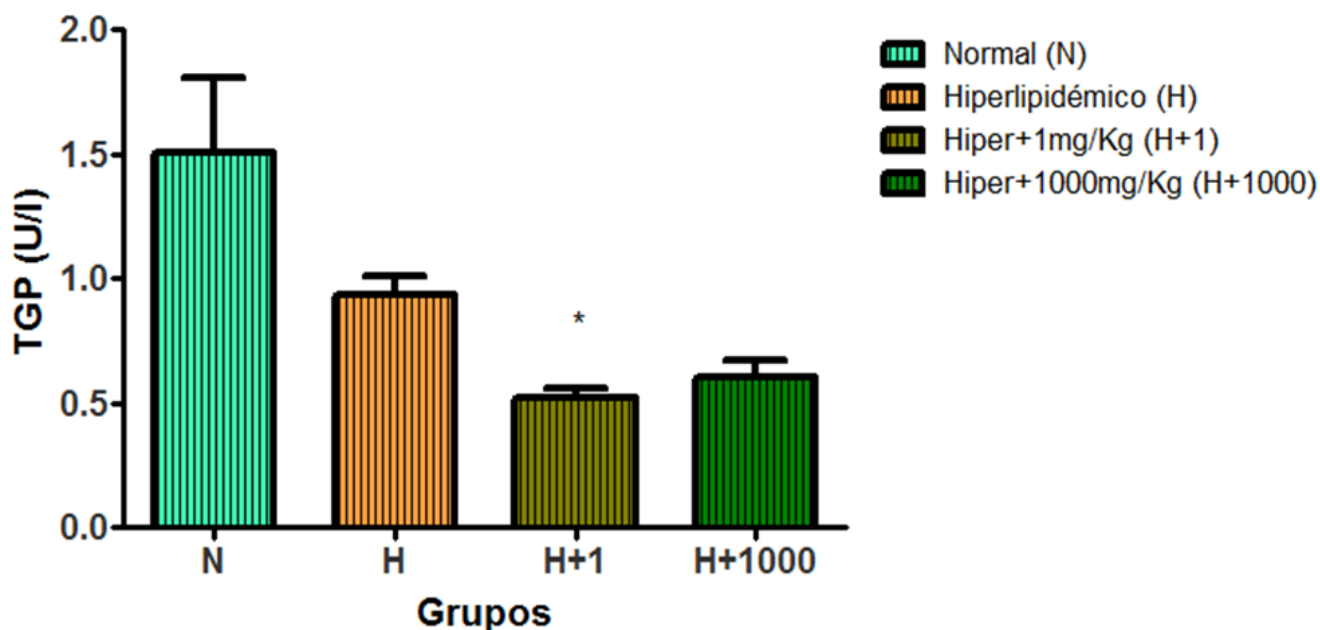
En la grafica 5 se representa la influencia del extracto sobre los triglicéridos en ratones ICR por un periodo de 28 días. En donde es importante mencionar que se encontró una disminución significativa de la concentración de los triglicéridos con la administración del extracto de coco a la dosis de 1 mg/kg, comparado contra el grupo testigo hiperlipidémico, Cabe mencionar, que no presentó diferencia significativa el grupo tratado con el extracto a la dosis de 1000 mg/Kg comparado contra el grupo hiperlipidémico, sin embargo existe una tendencia importante de disminución de los trigliceridos con respecto al testigo hiperlipidémico.



**Grafica 5.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre triglicéridos de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P \leq 0.05$ . \*Representa la diferencia significativa al compararlos contra el grupo Hiperlipidémico.

### 8.6 Evaluación de la actividad de la TGP con la administración del extracto de *Cocos nucifera L.*

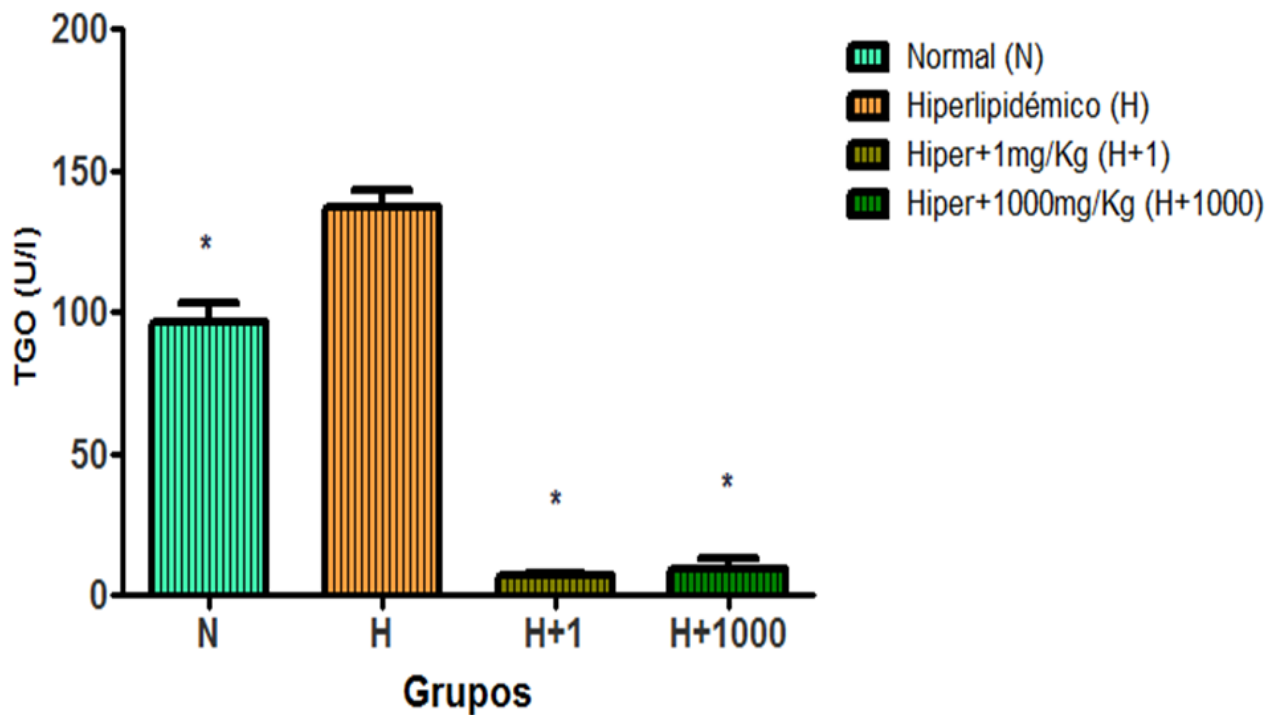
En la grafica 6 se representa el efecto de la administración del extracto de coco sobre la actividad de TGP en ratones ICR. Cabe mencionar, que se encontró diferencia significativa entre el grupo tratado con el extracto a la dosis de 1 mg/Kg y el grupo testigo hiperlipidémico, De esta manera, es notablee que aunque no presentaron diferencia significativa el grupo normal tiende a aumentar en comparacion con el grupo hiperlipidémico. Ahora bien, en el tratado con el extracto a la dosis de 1000 mg/Kg se encontraron disminuida la actividad de la enzima TGP en comparacion con el testigo hiperlipidémico.



**Grafica 6.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre TGP (U/l) de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P \leq 0.05$ . \*Representa la diferencia significativa al compararlos contra el grupo Hiperlipidémico.

### 8.7 Evaluación de la actividad de la TGO con la administración del extracto de *Cocos nucifera L.*

En la grafica 7 se representa la influencia de la actividad de TGO con la administracion del extracto de coco en donde se encontró diferencia significativa entre el grupo normal contra el grupo hiperlipidémico, asi como una importante disminucion significativa de la actividad de la TGO en los grupos tratados con el extracto a la dosis de 1 y 1000 mg/Kg comparados contra el grupo testigo hiperlipidemico,



**Grafica 7.** Influencia del extracto de *Cocos nucifera L.* deshidratado de manera convencional sobre TGO (U/l) de ratones hiperlipidémicos. Se realizó un análisis estadístico ONE-WAY-ANOVA POST HOC TUCKEY  $P \leq 0.05$ . \*Representa la diferencia significativa al compararlos contra el grupo Hiperlipidémico.

## 9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la influencia de la administración del extracto deshidratado de *Cocos nucifera L.* (extraído del mesocarpo) sobre ratones ICR con hiperlipidemia inducida por dieta. En base a diversos estudios reportados con respecto a la evolución de peso de los animales en estudio se menciona que para realizar estudios de toxicidad subaguda o aguda, se debe tomar en cuenta los cambios de peso corporal que presentan los animales a lo largo del estudio, y se indica que si el peso corporal de los animales disminuye exageradamente durante el transcurso del estudio este será un indicativo de la posible toxicidad alta que presenta la sustancia que se evalúa o de otra forma podría indicar la posibilidad de que los ratones se sometieron a condiciones de estrés, maltrato o insalubridad durante el estudio (Spielmann et al,1994), cabe mencionar, que por el contrario en este estudio, no se presentaron diferencias significativas de este parámetro por lo que se puede inferir que el extracto de *Cocos nucifera L.* presenta una baja toxicidad.

Con respecto al porcentaje relativo de tejido adiposo obtenido en los diferentes grupos del estudio nos arroja una medida de la ingesta calórica que fue suministrada en la dieta, ya que, al tener una ingesta calórica alta, por consecuente se tendrá un alto porcentaje de tejido adiposo. Cabe mencionar, que la función que tradicionalmente se le atribuye a este tejido es la de almacenar energía en forma de triglicéridos, el tejido adiposo representa en sujetos normales y sanos entre el 10 y 30% del peso corporal total, sin embargo, en sujetos con obesidad mórbida puede ocupar más del 80% del peso total. Así, el tejido adiposo está compuesto por muchas células y según Langin en el 2009, los adipocitos constituyen del 80-90% del volumen total del tejido, pero solo el 60-70% del número de célula, y el tejido adiposo está altamente vascularizado (Frayn et al, 2006). Por lo menos una capilar toma contacto con cada adipocito. Cabe mencionar que en el presente estudio, aunque no existe ninguna diferencia significativa con la administración del extracto de coco a las dos dosis (1 y 1000 mg/kg), no se produjo un aumento del porcentaje del tejido adiposo comparado contra el grupo hiperlipidémico, además que se observa una ligera disminución del tejido adiposo de los grupos tratados con el extracto con respecto al grupo hiperlipidémico el cual presenta una mayor cantidad de este tejido, por lo que se puede inferir un posible efecto del extracto de Coco, que aunque no significativo es notorio.



Hablando acerca del porcentaje de peso de hígado relativo, es importante mencionar que en el presente estudio no existió diferencia significativa entre los grupos, teóricamente debería de haber existido una diferencia significativa especialmente en el grupo testigo hiperlipidémico comparado con el grupo normolipidémico (normal), ya que al haber ingerido una dieta rica en grasas se espera que los animales en el estudio desarrollen hígado graso. Así, un paciente tiene un hígado graso, cuando la grasa incrementa el peso del hígado en un 5%. Una posible explicación del hígado graso es que haya una transferencia de grasa de otras partes del cuerpo, una dificultad para eliminar grasas del mismo hígado, o bien una alteración con los sistemas antioxidantes del organismo, también se ha encontrado que la resistencia a la insulina es otro factor precipitante. Se ha demostrado incluso, que el consumo de alimento alto en grasas produce por sí sólo un hígado graso (Snyder, 1975). Cabe señalar que, en el presente estudio en los diferentes grupos tratados, si bien no se presentó diferencia significativa con la administración de los dos extractos de coco (dosis 1 y 1000 mg/kg) contra el grupo hiperlipidémico, se puede presenciar que no existe un incremento en el porcentaje del tejido hepático lo que podría indicar que el extracto si bien no disminuye la presencia de hígado graso es buena señal que tampoco lo aumente. Es importante mencionar que al momento de la extracción del hígado en los tres grupos de estudio (testigo hiperlipidémico, dosis 1 y 1000 mg/kg) en donde se consumió la dieta hiperlipidémica la presencia de hígado graso fue muy apreciable y notoria comparándola con el testigo normal.

Se determinó la concentración de colesterol total y triglicéridos para los 4 diferentes grupos tratados en este estudio, el análisis de colesterol total en sangre da una medida aproximada de todo el colesterol presente en el suero, es de suma importancia mantener niveles adecuados de este para evitar enfermedades como el hipercolesterolemia entre otros. Cabe mencionar que que en el presente estudio se encontró una diferencia significativa, una disminución de colesterol total y triglicéridos entre tres de los grupos normal y tratados con el extracto a las dosis de 1 y 1000 mg/kg con respecto al grupo testigo hiperlipidémico, ya que en este último los niveles de colesterol séricos se encontraron aumentados en gran medida, al hablar de las lipoproteínas, que si bien no fueron medidas en este estudio, nos dan una idea más clara de lo ocurrido en la cuantificación total de colesterol, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se sabe que están involucradas en el transporte de colesterol del plasma



hacia el hígado, actúan como limpiadores de colesterol del tejido corporal, y su concentración en suero es conocido para correlacionar negativamente con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Miller M et al, 1975). En un estudio realizado en donde se utilizó el aceite de *Cocos nucifera L.* en un modelo de peces, se menciona que estos fueron alimentados con dietas de aceite de *Cocos nucifera L.* y que presentaron una alta concentración en suero de HDL. Por otra parte, el colesterol LDL juega un papel muy importante en el transporte de colesterol a partir del hígado a los tejidos corporales, es importante mencionar que los altos niveles de colesterol LDL pueden sobrecargar los vasos sanguíneos y tejidos para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Wen W et al., 2002). Este estudio nos da indicio que, aunque exista una variación en la especie y en el tratamiento con diferentes partes utilizadas del *Cocos nucifera L.* se presenta un efecto benéfico sobre la disminución de colesterol total, aumento de HDL y disminución de LDL. En este estudio se encontró una disminución del colesterol total, que relaciona la concentración de LDL y HDL, con la administración oral de extracto de *Cocos nucifera L.*, y cabe mencionar que por el contrario, en un estudio se menciona que una posible explicación para los niveles de LDL plasmáticas elevadas puede estar relacionado con el efecto de la acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT), una enzima hepática clave involucrada en la esterificación del colesterol libre a éster de colesterol con una preferencia por insaturado en vez que los ácidos grasos saturados como el sustrato para la esterificación (Wen W et al., 2002).

En un estudio realizado con 15 ratas wistar macho, durante 120 días y utilizando el residuo a partir de leche de coco (MR) y leche de coco virgen (VOR), se encontraron valores de Triglicéridos, disminuidos significativamente en un 22% en las ratas alimentadas VOR en 120 días, mientras que el grupo control se incrementó significativamente en un 31%. Sin embargo, el grupo alimentado 10% VOR y MR 20% mostró disminución insignificante de triglicéridos en suero. Además, que este estudio también revela que el VOR y MR puede llegar a reducir el nivel sérico de colesterol total en humanos (Yalegama et al, 2015). Se plantea que el aumento de triglicéridos y colesterol hace que de cierta forma se vean aumentadas las especies reactivas del oxígeno y los radicales libres lo que provocan la oxidación de la LDL, esta LDL-oxidada es posteriormente captada por receptores scavengers presentes en los macrófagos que se presentan en el subendotelio de las arterias afectadas, este proceso resulta de la captación masiva de LDL-oxidada, por lo que se produce un aumento de lípidos,



provocando la transformación de células denominadas espumosas, que son las principales componentes de un ateroma, y por consiguiente se produce un aumento de los lípidos en sangre como son los triglicéridos, los compuestos fenólicos por su acción antioxidante ayudan a contrarrestar la denominada teoría de la aterosclerosis, evitando la oxidación de la LDL puesto que disminuye las especies reactivas del oxígeno, y provocando así mismo una disminución de la concentración de lípidos en sangre (Hollman A et al, 2011). Cabe mencionar, que en un estudio se probó el efecto antioxidante del aceite de coco virgen (VCNO) en ratas, y se ha reportado que el VCNO tiene efecto hipolipidémico (Olufunke et al, 2012). Por otra parte, en un estudio realizado con agua de coco y ratas macho se concluye que el principal efecto de una dieta enriquecida en grasa es la acumulación de colesterol y triglicéridos en el suero y tejidos, principalmente en el hígado, al realizar la administración de suplementos con agua de coco, el colesterol total (colesterol VLDL + LDL), los triglicéridos y el índice aterogénico fueron más bajos, mientras que la concentración de colesterol HDL fueron más altos. Así, estudios previos también muestran un efecto hipolipemiente significativo en ratas alimentadas con agua de coco junto con la dieta enriquecida en colesterol (Sandhya y Rajamohan, 2008).

Hablando acerca del efecto antioxidante que presentan todas las partes estudiadas anteriormente y en este estudio del *Cocos nucifera L.*, es posiblemente debido al amino ácido libre L-arginina reduce significativamente la generación de radicales libres, así como también a este compuesto se le atribuye el efecto hipolipemiente, además que se cuenta con la vitamina C que significativamente reduce la lipoperoxidación cuando es administrada en ratas. También se reportó que existe un aumento de la síntesis de enzimas antioxidantes endógenas cuando se incluye una dieta rica en coco. Además, los altos contenidos de compuestos fenólicos son importantes para mantener niveles aceptables de lípidos tanto en tejidos como en sangre, pues ayudan a captar especies reactivas de oxígeno evitando la oxidación de la LDL, así como también se incluye la posible reducción de la absorción intestinal de colesterol (Eckarstein et al, 2002).

En el presente estudio también se determinó la concentración de las transaminasas (TGO Y TGP). Las transaminasas son marcadores de daño hepático y si existe un aumento sérico de estas significa que existe un daño a nivel de los hepatocitos del hígado, si se tienen

concentraciones séricas de TGO aumentadas significa que únicamente la membrana citoplasmática de los hepatocitos están siendo afectadas pues es una enzima intermembranal, sin embargo, en el presente estudio se encontraron concentraciones séricas de TGO en los grupos tratados con el extracto de coco significativamente menores que en el grupo testigo hiperlipidémico, cuando disminuye la actividad enzimática es algo benéfico, porque no hay una alta concentración de las enzimas transaminasas a nivel sérico y por lo tanto existe nulo o mucho menor daño de los hepatocitos, de igual manera si las concentraciones séricas de TGP están aumentadas, es un índice de que los hepatocitos están siendo afectados a nivel de citoplasma lo que implicaría una destrucción o daño total en estas células, sin embargo, en el presente estudio las concentraciones séricas de TGP son significativamente menores en los grupos tratados con el extracto de coco que en el grupo testigo hiperlipidémico, lo que implica un daño hepático menor en los grupo tratados con el extracto de coco y por consecuente se infiere que hubo un efecto benéfico con la administración del extracto de coco, pues a pesar de que estos grupos también consumieron una dieta rica en grasa no existió un daño tan grande en los hepatocitos como lo hubo en el grupo hiperlipidémico, en un estudio realizado por (Sandhya y Rajamoha, 2008), encontraron que ratas alimentadas con una dieta enriquecida en grasa, plantean que al aumento de colesterol aumenta también la concentración de TGO Y TGP en el suero mientras que la suplementación de agua de coco conduce a la disminución de la concentración de estas enzimas. Esta observación indica la degeneración de las células del hígado causada por la grasa en colesterol, la alimentación por el agua de coco disminuye los niveles de estas transaminasas. Aunque, este estudio se realizó con un extracto del mesocarpo de coco se puede inferir que el efecto es parecido al administrar agua de coco, aceite de coco inclusive leche de coco realizado en estudios anteriores que avalan el efecto benéfico que trae consigo una dieta con *Cocos nucifera L.*

## 10. CONCLUSION

La administración de un extracto deshidratado de residuos de la cascara de *Cocos nucifera L.* en ratones ICR con hiperlipidemia inducida por dieta presento un indicio de tener una baja toxicidad, además que se obtuvo un efecto hipocolesterolemiant e hipotrigliceridemiante y se presentó una mejora de la hepatotoxicidad producida por una dieta hiperlipidémica puesto que se disminuye las concentraciones séricas de las transaminasas TGO y TGP.



## 11. REFERENCIAS

Coronado M, Vega S, Gutiérrez T, Vázquez M, *Revista Nutricional*, vol. 42, Universidad Autónoma Metropolitana, México DF, 2015, 5-6.

Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, *Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias*.

Gimeno M, *Revista española de cardiología*, Barcelona España, vol. 15, 567-576, 2011. <http://www.revespcardiol.org/es/content/articulo/13083442/> (último acceso: 15 de junio de 2015).

Esper R, *síndrome metabólico*, México DF, *Estudios de posgrado UNAM*, 2011, 34-56.

*Encuesta Nacional de Salud y Nutrición- ENSANUT*, 2012 (último acceso: 01 de enero de 2016, <http://ensanut.insp.mx/>)

García E, Romero M, Kaufer M, *Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud*, *La obesidad y el síndrome metabólico*, Mexico DF, 2008.

Parrota J, *Cocos nucifera L.*, *Revista Chapingo Serie Ciencias Forestales y del Ambiente* vol.8, 39-48, 1993.

Brunton L, *Bases farmacológicas de la terapéutica*, Mc Graw Hill, San Diego California, Ed 10, 2011, 725-730.

Altamirano M, Troncoso H, *Metabolismo de lípidos*, Facultad de Fisiopatología, Mexico. DF UNAM, 2012, 38-45.

Duran M, *Actividad antioxidante de los compuestos fenólicos*, Sevilla España, 2000, 15-27.

Dey G, Ashish S, Shashwati G, *Detection of major phenolic acids from dried mesocarpic husk*, Elsevier, *Industrial Crops and Products*, 2003, 1-10.

Garrido A, *El peróxido de hidrógeno como mediador en el proceso de contracción-relajación*, Universidad de Alcalá, 2007, 1-5.

Hongwei S, *Dietary Epicatechin Promotes Survival of Obese*, *The Journal of Nutrition*, Vol 1, 2014, 879-881.

Peña J, Champagne B, Perez R, *Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA*, *Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica*, 2013, 128-136.

Peralta M, *Adherencia a tratamiento*, Coordinación de UMAES, Mexico DF, 2008, 2-4.

Secretaria de Salud, *Guía de Tratamiento, salud publica, Mexico DF, 2009* 13,16.

Hollman A, Cassidy A, Richelle M, *The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans, US National library of medicine national institutes of health, California University, 2011, 3-6.*

Olufunke O, Dosumu M, Oluwole B, Akinola E, *Alcohol-induced testicular oxidative stress and cholesterol homeostasis in rats – The therapeutic potential of virgin coconut oil, Middle East Fertility Society Journal, 2012, 3-5.*

Yalegama C, Sivakanesan R, Karunarathn D, *Effect of coconut kernel residues on serum lipid concentrations of rats, ELSELVIER Food Chemistry, International Conference of Sabaragamuwa University of Sri Lanka, 2015, 124-130.*

Sandhya V, Rajamohan T, *Comparative evaluation of the hypolipidemic effects of coconut water and lovastatin in rats fed fat–cholesterol enriched diet, ELSELVIER Food and Chemical Toxicology, 2008, 4-6.*

Eckarstein V, Noter J, Assmann G, *High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of the cholesterol efflux and reverse cholesterol transport, Thromb Vasc Biol, 2002, 12-14.*

Manisha I, Shyamapada M, *Coconut (Cocos nucifera L.: Areaceae), In health promotion and disease prevention, ELSELVIER, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2011, 3-9.*

Spielmann H, Balls M, Döring B, Holzhütter G, Kalweit S, Klecak G, L'Eplattenier H, Liebsch M, *EEC/COLIPA project on in vivo phototoxicity testing: First results obtained with a Balb/c 3T3 cell phototoxicity assay, Toxicology in Vitro 8, 1994, 793-796.*

Snyder W, *Report of the Task Force on Reference Man. Oxford, UK: Pergamon Press for the International Commission on Radiological Protection, 1975, 678-679.*

Langin D, Frühbeck G, Frayn K, Lafontan M. *Adipose tissue: development, anatomy and functions. Obesity: Science to Practice, edited by Williams G, Frühbeck G. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2009, 79–108.*

Frayn KN, Macdonald IA. *Adipose tissue circulation. In: Nervous Control of Blood Vessels, edited by Bennett T, Gardiner SM. Amsterdam: Harwood Academic, 2006, 505–509.*

Miller M, Maniyal V, Sundaram K, SaithaK, Kannan V, *A randomized study of coconut oil versus sunflower oil on cardiovascular risk factors, Elsevier, Indian heart journal, 2015, 4-9.*

Weng W, Prema L, Rajamohan T, *Therapeutic effects of tender coconut water on oxidative stress in fructose fed insulin resistense hypertensive rats, Elsevier, Asian pacific Journal of tropical medicine, 2012, 270-276.*

