



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
Cuna de héroes, crisol de pensadores

“UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO”

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGIA

TESIS:

**“ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE *Rubus fruticosus* Y SU
EFECTO HIPOLIPEMIANTE, SELECTIVO EN UN MODELO DE RATÓN
INDUCIDO CON DIABETES MELLITUS DE TIPO-1.”**

PRESENTADA POR:

P.Q.F.B. MARLENY AVILA ZARATE

PARA OBTENER EL TITULO DE:

LICENCIADA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



ASESOR DE TESIS:

D.C. RAFAEL ORTIZ ALVARADO



Morelia, Mich. Mayo de 2017

El presente proyecto se realizó en los laboratorios de investigación de nuestra facultad de Quimicofarmacobiología, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Cuerpo académico de fisiopatologías 211 UMSNH. Calle Tzitzuntzan nº 173 col. Matamoros c.p. 58240. Morelia, Michoacán.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a todos aquellos que me apoyaron moral y económicamente.

A mis padres Eva Zárate González y Antonio Avila Farías, que me dieron vida, educación, apoyo y consejos, ya que ellos son mi más grande motivación y la mejor demostración de amor en mi vida, mi más grande bendición.

A mis hermanos por creer en mí y alegrar cada momento por difícil que se vea.

A mi abuelo que no alcanzó a ver a su primera nieta química.

A mis maestros quienes nunca desistieron al enseñarme, de quienes me llevo tantos conocimientos a ellos que continuaron depositando su esperanza en mí.

AGRADECIMIENTOS

A mi padres Eva Zarate Gonzalez y Antonio Avila Farias que siempre me apoya y me motivan a seguir luchando por cumplir mis sueños y objetivos.

Mis hermanos Aylin Trinidad Avila Zarate, Anthony Aldhair Avila Zarate, Abril Deyanira Avila Zarate, por siempre creer en mi y motivarme a ser el mejor ejemplo de hermana mayor.

A mis amigos los cuales estuvieron conmigo a lo largo de todo el camino, Rocío del Carmen Álvarez Cervantes, Diana Leticia Ordaz Duran, Eduardo Alejandro Lázaro Velázquez, José Trinidad Pérez Herrera.

A mi asesor D.C. Rafael Ortiz Alvarado por su gran apoyo y motivación, por todos los conocimientos que me ha regalado, su paciencia y su entrega hacia sus alumnos estoy muy agradecida y orgullosa de todo lo que se logró con este proyecto.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	48
4. HIPÓTESIS.....	49
5. OBJETIVO GENERAL.....	50
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	51
7. RESULTADOS.....	56
8. DISCUSIÓN.....	62
9. CONCLUSIONES.....	64
10. GLOSARIO.....	65
11. REFERENCIAS.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Taxonomía de <i>Rubus fruticosus</i> la cual es originaria de Europa, Asia y Norte de África.....	15
Tabla 2. Refiere el incremento en la producción de <i>Rubus fruticosus</i> a nivel nacional en los últimos años.....	18

Tabla 3. Refiere el incremento en la producción de <i>Rubus fruticosus</i> a nivel nacional en los últimos años.	19
Tabla 4. Moléculas nutrimentales contenidos en los frutos de <i>Rubus fruticosus</i> expresadas en gramos y miligramos.	21
Tabla 5. Dieta estandarizada AIN- 93G para múrrinos.	24
Tabla 6. Dieta estandarizada AIN-93G para múrrinos a la cual se le sustituyo el aceite de <i>Rubus fruticosus</i> por el aceite de soya.	25
Tabla 7. Concentración de ácidos grasos saturados presentes en <i>Rubus fruticosus</i> , mediante análisis cromatograficos.	39
Tabla 8. . Concentración de ácidos grasos monoinsaturados presentes en <i>Rubus fruticosus</i> , mediante análisis cromatograficos.	40
Tabla 9. Concentración de ácidos grasos poliinsaturados presentes en <i>Rubus fruticosus</i> , mediante análisis cromatograficos.	41
Tabla 10. Materiales utilizados en la metodología y procedimientos del proyecto de investigación.	51
Tabla 11. Perfil lípidico en suero de ratones control y tratados con la dieta modificada con ácidos grasos poliinsaturados de semilla de <i>R. fruticosus</i>	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Taxonomía de <i>Rubus fruticosus</i> la cual es originaria de Europa, Asia y Norte de África.	16
Figura 2. Expresa la forma en el que el colesterol en altas concentraciones dal lugar a las patologías cardiovasculares.	35
Figura 3. Estructura del ácido graso saturado, ácido esteárico.	38

Figura 4. Ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado, con el doble enlace en posición 9 a contar desde el extremo metilo de la molécula es por tanto de la serie omega 9.....	39
Figura 5. Estructura química del ácido linoléico el cual está presente en <i>Rubus fruticosus</i>	41
Figura 6. Dentro de la serie omega-6, el ácido graso de cadena larga (20 carbonos) más importante es el ácido araquidónico (AA). El AA se halla en las grasas de animales alimentados con semillas y en la yema del huevo.....	42
Figura 7. Metabolismo de los ácidos grasos indispensables indicando los principales destinos metabólicos de estos ácidos grasos.	44
Figura 8. Concentración de Colesterol total en mg/dL, en suero de ratones de inducidos a Diabetes mellitus de tipo 1, con estreptozocina, dieta control y dieta modificada con ácidos grasos poliinsaturados, provenientes de la extracción y aislamiento de <i>R. fruticosus</i> . N=5 individuos tratados para cada.	57
Figura 9. Concentración de triglicéridos en mg/dL, en suero de ratones de inducidos a Diabetes mellitus de tipo 1, con estreptozocina, dieta control y dieta modificada con ácidos grasos poliinsaturados, provenientes de la extracción y aislamiento de <i>R. fruticosus</i> . N=5 individuos tratados para cada grupo.	58
Figura 10. Gráfica de dispersión para el colesterol en donde se observa la diferencia entre los grupos.	59
Figura 11. Gráfica de dispersión para el colesterol en donde se observa la diferencia entre los grupos.	60

ABREVIATURAS

%: por ciento/ porcentaje.

$\Delta 5D$: Delta 5 Desaturasa..

Δ6D: Delta 6 Desaturasa..

μg/Dl: Miligramos/ decilitro.

μg/g: Miligramo por gramo.

AA: Ácido Araquidónico.

Acetil CoA: Acetil Coenzima A.

AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados.

AGPIs- CL: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

AGPIs: Ácidos grasos poliinsaturados.

AL: Ácido Linoleico.

ALN: Ácido Linolenico.

CE/g: Catequina por gramo de fruta.

CE: Catequina.

GAE/g: Ácido gálico sobre gramos de fruto.

IAS: Sintasa de Ácidos grasos.

IL-8: Interleucina 8.

LPL: Lipoprotein Lipasa.

NF-KB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

PPARSγ: Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas.

TG: Trigliceridos.

TGT: Trigliceridos Totales.

TNF- alfa: Factor de Necrosis tumoral.

SIGLAS:

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

IDH: Índice de desarrollo humano.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORAC: La capacidad de absorción de radicales de oxígeno.

PNUD: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.

SAGARPA: Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

SNIIIM: Sistema Nacional de Información e Integración de Merced

1. RESUMEN

Los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos los cuales en su estructura química tienen más de dos dobles enlaces, estas moléculas son esenciales es decir, no son sintetizadas por el organismo debido a que no tenemos las enzimas necesarias para ello, por lo que es necesario consumirlas de manera exógena, por medio de la dieta, el consumo de AGPIs puede ser benéfico en el control de ciertas enfermedades como la Diabetes mellitus la cual hoy en día se ha convertido en la epidemia del siglo XXI, los estilos de vida poco saludables la hacen altamente prevalente así como la obesidad en la que los AGPIs activan a PPAR α estimulando la oxidación de lípidos y disminuyendo la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática, debido a su efecto hipolipémico y a su efecto antiinflamatorio, los AGPIs podrían tener efectos benéficos en la prevención de enfermedades cardiovasculares. En este proyecto se pretende observar un efecto hipolipemiante de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las semillas de *Rubus fruticosus*, implementado en dietas para modelo de ratón con Diabetes mellitus, se realiza un monitoreo de parámetros bioquímicos enfocado al perfil lipídico, para Colesterol y Triglicéridos. En donde los resultados nos dicen que existe un efecto hipocolesterolemiante específico, habiendo una diferencia significativa en las concentraciones del grupo control respecto al grupo tratado con la dieta modificada del 4 % de ácidos grasos de *Rubus fruticosus*, la concentración de Triglicéridos no se vio disminuida, en el grupo que se alimento con la dieta modificada al 4 % de *Rubus fruticosus*.

Palabras clave:

Hipolipemiante, hipocolesterolemiante, ácidos grasos poliinsaturados, Diabetes mellitus, *Rubus fruticosus*.

ABSTRACT:

Polyunsaturated fatty acids are fatty acids which in their chemical structure have more than two double bonds, these molecules are essential ie they are not synthesized by the body because we do not have the necessary enzymes for it, so it is necessary to consume them Exogenously, through diet, the consumption of PUFAs can be beneficial in the control of certain diseases such as Diabetes mellitus which today has become the epidemic of the XXI century, unhealthy lifestyles make it Highly prevalent as well as obesity in which PUFAs activate PPAR α by stimulating lipid oxidation and decreasing insulin resistance and hepatic steatosis, due to its hypolipemic effect and its anti-inflammatory effect, PUFAs could have beneficial effects on prevention Of cardiovascular diseases. In this project we intend to observe a hypolipidemic effect of the polyunsaturated fatty acids present in the seeds of *Rubus fruticosus*, implemented in diets for mouse model with Diabetes mellitus, a monitoring of biochemical parameters focused on the lipid profile, for Cholesterol and Triglycerides. Where the results tell us that there is a specific hypocholesterolemic effect, there being a significant difference in the concentrations of the control group compared to the group treated with the modified diet of 4% of fatty acids of *Rubus fruticosus*, the concentration of Triglycerides was not diminished, In the group that was fed with the modified diet to 4% of *Rubus fruticosus*.

2. INTRODUCCIÓN

El actual modelo económico impacta diferentes órdenes humanos, entre ellos el cultural y el patrón de conducta alimentaria, en donde México, no está exento de esta dinámica mundial, una manera de monitorear el desarrollo de nuestro estado es por medio del Índice de Desarrollo Humano (IDH) de acuerdo a los datos obtenidos del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) el cual es un indicador donde se resumen los logros promedio en tres dimensiones: salud, educación e ingreso, el estado de Michoacán se encuentra en el lugar 29° de los 32 estados de la Republica; con un valor de 0.700 de IDH en salud para el año 2012, en educación ocupamos la posición 30° así como el índice de desarrollo el lugar 26°, se considera que cada una de estas dimensiones representa una capacidad fundamental necesaria para que las personas puedan disfrutar de una vida que consideren valiosa, ya que con ellos no existe facilidad del acceso a una vida saludable mucho menos una alimentación sana, estos factores llevarían a tener una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónico degenerativas (SAGARPA, 2016).

Las enfermedades crónico-degenerativas son las principales causas de mortalidad en México, ubicándose en primer lugar la Diabetes mellitus, en segundo las enfermedades isquémicas del corazón, en tercero las cerebro-vasculares, y en cuarto las crónicas del hígado. “Todos estos padecimientos, están muy relacionadas con la obesidad y con el síndrome metabólico” (Gómez-Dantés et al., 2016).

La Diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo compromete el funcionamiento de diferentes sistemas y afecta diferentes órganos, particularmente la integridad neuro-vascular (Maillard, Carmichael, Reed, Mungas, & DeCarli, 2015).

En 2014, el 8,5% de los adultos (18 años o mayores) había sido diagnosticado con algún tipo de Diabetes Mellitus. En 2012 se registraron 1.5 millones de muertes, como consecuencia directa de la Diabetes y los niveles altos de glucemia fueron la causa de otros 2.2 millones de muertes (Alegre-Díaz et al., 2016).

A nivel mundial el número de personas con Diabetes ha aumentado de 108 millones a 422 millones para el año 2014 (Balakumar, Maung-U, & Jagadeesh, 2016) . La prevalencia mundial de la Diabetes en adultos ha aumentado del 4.7 % en 1980 al 8.5 % en 2014, la prevalencia de la diabetes ha aumentado con mayor rapidez en los países de ingresos medianos y bajos, debido a que por la falta de oportunidad no tienen acceso a una dieta saludable mucho menos una cultura alimenticia saludable la cual les ayude a prevenir este padecimiento (Evans, 2016).

México ocupa actualmente el octavo lugar mundial en la prevalencia de Diabetes. Las proyecciones de los especialistas internacionales refieren que para el año 2025, el país ocupará el sexto o séptimo lugar, con 11.9 millones de mexicanos con Diabetes (Ridler, 2017). En cuanto a mortalidad por Diabetes, México ocupa el sexto lugar mundial y el tercer lugar en el continente americano (Ridler, 2017).

La doctora Gloria Ruíz Guzmán informó que en México cerca de 60% de los jóvenes entre 18 y 49 años presenta sobrepeso u obesidad y se ha visto que la edad de inicio es cada vez más temprana, por lo que consideró importante evaluar poblaciones, con el fin de tomar medidas preventivas, así como entender los factores “que inclinan la balanza hacia un futuro enfermo” (Ruíz-Guzman G., 2014).

El rápido incremento en la prevalencia de Diabetes mellitus (DM) en el mundo ha demostrado la importancia que el estilo de vida tiene para el desarrollo de la enfermedad. Las intervenciones tempranas para prevenir y diagnosticar, el desarrollo de la DM muestran un aumento en la esperanza y calidad de vida de los pacientes. Dichas intervenciones también son benéficas en términos

económicos tanto para la sociedad como para los prestadores de los servicios de salud (Arredondo & Zúñiga, 2004).

Dado el incremento en la prevalencia de la DM en México, la identificación, de la población en riesgo y la implementación de estrategias de diagnóstico y prevención costo-efectivas son apremiantes (Hernández-Ávila, Gutiérrez, & Reynoso-Noverón, 2013).

2.1 TIPOS DE DIABETES MELLITUS.

Diabetes mellitus tipo 1.

La Diabetes mellitus tipo 1 está causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensas del organismo ataca las células productoras de insulina del páncreas. Como resultado, el organismo deja de producir la insulina que necesita. La razón por la que esto sucede no se acaba de entender. La enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad, pero suele aparecer en niños o jóvenes adultos. Las personas con esta forma de diabetes necesitan inyecciones de insulina a diario con el fin de controlar sus niveles de glucosa en sangre. Sin insulina, una persona con diabetes tipo 1 morirá (Hygum, Starup-Linde, Harsløf, Vestergaard, & Langdahl, 2017).

La diabetes tipo 1 suele desarrollarse repentinamente y podrían presentarse síntomas como:

- Sed anormal y sequedad de boca
- Micción frecuente
- Cansancio extremo/falta de energía
- Apetito constante
- Pérdida de peso repentina
- Lentitud en la curación de heridas
- Infecciones recurrentes
- Visión borrosa (Hygum, Starup-Linde, Harsløf, Vestergaard, & Langdahl, 2017).

Las personas con diabetes tipo 1 pueden llevar una vida normal y saludable mediante una combinación de terapia diaria de insulina, estrecha monitorización, dieta sana y ejercicio físico habitual. El número de personas que desarrollan Diabetes tipo 1 aumenta cada año. Las razones para que esto suceda siguen sin estar claras, pero podría deberse a los cambios de los factores de riesgo medioambiental, a circunstancias durante el desarrollo en el útero, a la alimentación durante las primeras etapas de la vida o a infecciones virales. La Diabetes mellitus de tipo 1 (también llamada insulín dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la Diabetes mellitus de tipo 1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual (Hygum, Starup-Linde, Harsløf, Vestergaard, & Langdahl, 2017).

Diabetes mellitus de tipo 2.

La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes. Suele aparecer en adultos, pero cada vez más hay más casos de niños y adolescentes. En la diabetes tipo 2, el organismo puede producir insulina pero, o bien no es suficiente, o el organismo no responde a sus efectos, provocando una acumulación de glucosa en la sangre. Las personas con diabetes tipo 2 podrían pasar mucho tiempo sin saber de su enfermedad debido a que los síntomas podrían tardar años en aparecer o en reconocerse, tiempo durante el cual el organismo se va deteriorando debido al exceso de glucosa en sangre. A muchas personas se les diagnostica tan sólo cuando las complicaciones diabéticas se hacen manifiestas (Stechemesser et al., 2017).

Aunque las razones para desarrollar diabetes tipo 2 aún no se conocen, hay varios factores de riesgo importantes los cuales son:

- Obesidad
- Mala alimentación
- Falta de actividad física
- Edad avanzada
- Antecedentes familiares de diabetes

- Origen étnico
- Nutrición inadecuada durante el embarazo, que afecta al niño en desarrollo (Stechemesser et al., 2017).

En contraste con las personas con diabetes tipo 1, la mayoría de quienes tienen diabetes tipo 2 no suelen necesitar dosis diarias de insulina para sobrevivir. Sin embargo, para controlar la afección se podría recetar insulina unida a una medicación oral, una dieta sana y el aumento de la actividad física. El número de personas con diabetes tipo 2 está en rápido aumento en todo el mundo. Este aumento va asociado al desarrollo económico, al envejecimiento de la población, al incremento de la urbanización, a los cambios de dieta, a la disminución de la actividad física y al cambio de otros patrones de estilo de vida (Stechemesser et al., 2017).

2.2 COMPLICACIONES VASCULARES POR EL ESTADO HIPERGLICEMICO.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y su frecuencia está aumentando entre las poblaciones en desarrollo. Dichas enfermedades son debidas a la lesión de las arterias por un proceso denominado arterioesclerosis o aterotrombosis. Tradicionalmente se pensó que la dieta saludable, de la que es un ejemplo la dieta mediterránea, reducía el riesgo de dichas enfermedades por su acción sobre los factores de riesgo y en especial las fracciones de colesterol, la hipertensión y la diabetes mellitus. Sin embargo una activa investigación demostró, en los últimos años, que la acción biológica de los nutrientes de la dieta van mucho más allá, puesto que modulan los propios mecanismos que producen la lesión vascular, como son el estrés oxidativo, la coagulación, la capacidad de vasodilatación de las arterias y sobre todo la inflamación. En los últimos años, además de los trabajos encargados de demostrar el efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre estos mecanismos de regulación cardiovascular, se ha podido demostrar el efecto beneficioso que el consumo de un modelo de dieta mediterráneo aporta a la reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares. Este efecto clínico es conocido entre otros

gracias al estudio PREDIMED (Prevención primaria de la Enfermedad Cardiovascular con la Dieta Mediterránea) lo que hace que dicha dieta sea actualmente el paradigma mundial de dieta sana (George Alleyne 1997).

Los seres humanos no consumen nutrientes o alimentos aislados sino que su dieta se compone de múltiples alimentos que a su vez están compuestos de miles de nutrientes y biocomponentes no nutricionales, muchos de ellos desconocidos. Dada esta complejidad y puesto que el resultado final de la dieta depende de la interacción entre unos y otros de sus componentes, lo importante es que el conjunto de alimentos sea adecuado, lo que sabemos que sucede con la dieta mediterránea. En ella predominan los alimentos de origen vegetal, como frutas, verduras, legumbres, cereales, aceite de oliva, vino en cantidades moderadas y frutos secos. Por el contrario el aporte de productos animales es más moderado e incluye carnes blancas, pescado, lácteos pobres en grasa y consumo excepcional de productos de pastelería y carnes rojas. Actualmente podemos afirmar que el modelo de dieta mediterráneo es el paradigma de dieta sana y la adherencia a este patrón dietético se ha relacionado con una reducción en la mortalidad global y en la incidencia de eventos cardiovasculares tales como la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebro vascular (Hamed, 2017).

El beneficio más conocido de la dieta sobre el riesgo cardiovascular se atribuye a el efecto que tiene sobre el metabolismo lípidico, en especial sobre los niveles de colesterol total y colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) que se correlacionan directamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular, por otro lado el colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) cuyos niveles plasmáticos se asocian en forma inversa con la aparición de evento cardiovascular. También se ha determinado que las grasas saturadas son las que más condicionan los niveles de colesterol LDL. Otro tipo de ácidos grasos son los insaturados, los cuales pueden ser monoinsaturados y poliinsaturados, los poliinsaturados reducen tanto el colesterol LDL y mantienen o elevan el colesterol HDL. Esta es la combinación ideal, que se refleja en el denominado cociente aterogénico (colesterol total/colesterol HDL), como índice que predice el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Por ello es tan importante

conocer los efectos de la acción sobre el colesterol, interesa no solo la cantidad sino también la calidad de la grasa. Estos efectos, bien establecidos, han permitido recomendar el consumo de ácidos grasos de tipo poliinsaturados por su beneficio sobre las fracciones de colesterol (Coronel, 2017).

2.3 DIETA EN LA DIABETES MELLITUS.

La piedra angular en el tratamiento integral de los estados hiperglicémicos en la Diabetes mellitus de tipo 1, y 2 se fundamenta en el estricto apego a una dieta baja en carbohidratos simples, alimentos que no tengan un impacto significativo en la glicemia del paciente y que logren mantener los niveles glicémicos postprandiales (Kessler et al., 2017).

Adicionalmente se busca que se complemente una dieta diversificada en proteínas que no tengan un origen de mamíferos (carnes rojas) (Labonte, Chevalier, Marliss, Morais, & Gougeon, 2015), y que eliminen de manera completa o se disminuyan a su mínima expresión el consumo de ácidos grasos de tipo saturados en favor de los ácidos grasos de tipo monoinsaturados y poliinsaturados, así como el consumo de alimentos que contengan un importante aporte de antioxidantes (Al-Waili, Al-Waili, Al-Waili, & Salom, 2017).

MODELOS PRECLÍNICOS DE INDUCCIÓN DE DIABETES.

La medicina científica nace con la observación y la experimentación en animales. Desde las experiencias de William Harvey, en donde hizo comparación con el latido cardíaco de distintas especies. Los modelos animales de enfermedades humanas han sido utilizados desde mucho tiempo atrás en distintas áreas de la investigación. Se requiere tanto para proyectos de investigación como en pruebas diagnósticas y terapéuticas en el control de productos farmacológicos. Los experimentos con animales tienen su fundamento en el hecho de considerar a otras especies animales como modelos en miniatura de los problemas humanos. Se realizan experimentos con animales básicamente en tres campos: la docencia, la industria y la investigación. Los resultados de la investigación con modelos animales proporcionan información necesaria para diseñar pruebas humanas que

también deben completarse para la aprobación legal de nuevos dispositivos, fármacos y procedimientos con carácter terapéutico y de diagnóstico. Es necesario conocer cómo un nuevo fármaco o procedimiento afectará a un sistema biológico completo antes de usarlo en humanos. Un ejemplo es que muchos de los experimentos que se realizan pueden responderse más rápidamente en animales, ya que se usan modelos con un ciclo reproductivo corto (Rodríguez Yunta, 2007).

La mayor parte de la investigación en diabetes mellitus (DM) se ha realizado en animales, y su reemplazo es actualmente una quimera. En comparación con cuando comenzaron a ser utilizados por la ciencia moderna en el siglo XVII, un número muy alto de modelos animales de la diabetes está disponible ahora, y proporcionan nuevas penetraciones en casi cada aspecto de la diabetes. Los enfoques que combinan estudios humanos, in vitro y en animales son probablemente la mejor estrategia para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes de la diabetes, y la elección del mejor modelo para lograr ese objetivo es crucial. Tradicionalmente clasificadas en base a la patogénesis como modelos espontáneos o inducidos, cada uno tiene sus propias ventajas y desventajas. Se describen los modelos animales más comunes de la diabetes y, además de los ratones diabéticos no obesos, las ratas biobreeding diabetes-prone (BB-DP), los modelos inducidos por estreptozotocina o los ratones C57Bl / 6J diabéticos inducidos por la dieta alta en grasas (Brito-Casillas, Melián, & Wägner, 2016).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ESTREPTOZOTOCINA (Inducción de Diabetes mellitus).

Existen numerosos modelos biológicos en animales que reproducen varias de las manifestaciones clínicas de la diabetes humana mediante diversos métodos, entre los cuales se destaca la inducción química con estreptozotocina en roedores. Este fármaco provoca la destrucción selectiva de las células β de los islotes pancreáticos, única fuente de insulina en el organismo.

La sensibilidad al fármaco puede variar según la cepa, el sexo, la edad, el estado nutricional y, por supuesto, la especie animal. El momento, la dosis y la vía de administración resultan determinantes para el tipo de diabetes que se desee inducir. En la rata adulta la inoculación de diferentes dosis de este agente causa una deficiencia casi total de insulina y, por lo tanto, niveles elevados de hiperglucemia que simulan la diabetes de tipo 1 (Damasceno DC, 2014).

Sin embargo, varios autores refieren que una única dosis elevada de estreptozotocina (100 mg/kg), administrada durante los primeros días de vida del conejo, provoca un déficit de insulina moderado y valores medios de hiperglucemia semejantes a los de la diabetes de tipo 2 en el transcurso de las siguientes semanas (Srinivasank,2007).

2.4 IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASO EN LA DIETA HUMANA.

El conocimiento de la función de ciertos ácidos grasos en la salud y el bienestar nutricional y de cómo ejercen sus efectos ha tenido un importante desarrollo durante la última década. Las grasas son energéticamente densas (37 kilojulios o 9 kilocalorías por gramo), pero sus consecuencias sobre la salud van más allá de su papel exclusivo como fuentes de energía. Tanto las grasas como los ácidos grasos deben considerarse nutrientes clave que afectan con el tiempo al crecimiento, el desarrollo inicial y las enfermedades crónicas nutricionales. Por ejemplo, los ácidos grasos n-3 y n-6 son nutrientes esenciales y también, como parte su aporte dietético de grasa, afectan a la prevalencia y gravedad de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y la disminución funcional vinculada a la edad (Lalia & Lanza, 2016).

Los ácidos grasos son componentes naturales de las grasas y los aceites. Tomando como referencia su estructura química, se pueden clasificar en tres grupos: 'saturados', 'monoinsaturados' y 'poliinsaturados'. Los ácidos grasos saturados (grasas) están presentes principalmente en alimentos de origen animal, como la carne (grasa), la manteca, los embutidos, la mantequilla y el queso, pero también en el aceite de palma y en el de coco que se utilizan para

freír. La mayoría de los ácidos grasos insaturados provienen de las plantas y los pescados grasos (Kutzner et al., 2017). Entre los alimentos que contienen ácidos grasos insaturados se encuentran el aguacate, la zarzamora, los frutos secos, los aceites vegetales (de maíz, soya y algas), así como el salmón y el arenque. Los productos cárnicos contienen tanto grasas saturadas como insaturadas (Seah et al., 2017).

De especial interés son los llamados 'ácidos grasos poliinsaturados'. Dentro de la familia de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs por sus siglas en inglés), existen dos grupos diferentes: los 'ácidos grasos omega-3' y los 'ácidos grasos omega-6'. Ambos se consideran ácidos grasos esenciales, porque el organismo humano no los puede sintetizar (Seah et al., 2017).

Kinsell y Groen y colaboradores en 1952, fueron los primeros en reportar que la sustitución de grasa animal por aceite vegetal en la dieta de los humanos producía una disminución en la concentración de colesterol en suero (Kinsell, Partridge, Boling, Margen, & Michaels, 1952) y en 1957 la acción hipocolesterolémica e hipotrigliceridémica del ácido linoleico en humanos se confirmó por varios grupos de investigación, observándose que el consumo de este ácido graso disminuía la concentración de triacilglicérols y colesterol en un 50% en sujetos hiperlipémicos (Keys, Anderson, & Grande, 1957).

Por otra parte, un tipo especial de ácidos grasos poliinsaturados, los de la serie omega 3 (n-3), están gradualmente convirtiéndose en nutrientes claves de una dieta sana, especialmente en niños, se han realizado diferentes investigaciones respecto a los beneficios de estos ácidos grasos en las dietas, en la función cardiovascular, en pacientes con enfermedad coronaria, se consume menos colesterol, menos calorías, más ácido oleico (13%) y tres veces más AL (ácido linoleico) y EPA (ácido eicosapentaenoico) (0.8%) más fibra (19 g/día), obtuvieron como resultado la reducción de colesterol total en un 5%, con ello el estudio nos sugiere que se pueden reducir la incidencia de enfermedades del corazón con este tratamiento (Rodríguez-Cruz, Tovar, del Prado, & Torres, 2005a).

Por todos estos antecedentes se justifica la necesidad de diversificar la dieta humana, particularmente los pacientes que cursan con patologías que tiene una base metabólica con efectos sistémicos como es la Diabetes mellitus, haciendo un énfasis particular sobre el consumo de ácidos grasos y sus efectos en la salud humana, específicamente los denominados ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (Valenzuela B, Tapia O, González E, & Valenzuela B, 2011).

2.5 ALIMENTOS FUNCIONALES EN PATOLOGÍAS METABÓLICAS.

En la actualidad debido a la alta prevalencia de enfermedades con diferentes componentes, metabólicos como son por orden de importancia y/ o prevalencia a nivel mundial podemos citar por ejemplo, las enfermedades del metabolismo de los lípidos (dislipidemias), así como los problemas asociados al consumo de carbohidratos simples y su metabolismo como lo son los diferentes tipos de diabetes, anteriormente mencionados, así como el conjunto de complicaciones sistémicas y orgánicas, cuya base se fundamenta en la integridad y funcionalidad del sistema vascular y neurovascular, en todos estos casos el tratamiento médico que permite al paciente sobrellevar y mantener una calidad de vida está dado primordialmente por el fundamento de la dieta. En la actualidad está debidamente mostrado que los componentes moleculares (lípidos, carbohidratos, aminoácidos y otras moléculas bioactivas), modulan la respuesta y expresión de diferentes rutas metabólicas que coadyuvan a mantener diferentes rutas anapleróticas en el metabolismo del paciente. Por lo que en se siguen explorando diferentes alimentos como fuentes diversas de moléculas funcionales, las cuales pueden aportar diferentes moléculas, como antocianinas, polifenoles, terpenos, y ácidos grasos insaturados los cuales modulan diferentes pasos intermediarios en la respuesta, pro-inflamatoria, inflamatoria, catabólica o anabólica, lo cual en el caso de los pacientes con este tipo de patología con componentes metabólicos es ideal el poder encontrar la “Piedra Roseta” que permita poder regular estos pasos intermediarios metabólicos, a través de una dieta que contenga un alimentos funcional que apoye al tratamiento farmacológico, en conjunto un estilo de vida

adecuado que sostenga la integridad de la salud humana. De esta manera el presente trabajo de investigación retoma la base de la búsqueda de un alimento funcional, que sea efectivo en el tratamiento integral de la Diabetes Mellitus, como problema de Salud, en la actualidad (Martínez-Rodríguez, Navarro-Alarcón, Rodríguez-Martínez, & Fonollá-Joya, 2013).

2.6 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DEL GENERO *Rubus* spp.

La planta de la zarzamora pertenece al género *Rubus* spp., uno de los géneros con mayor número de especies, aproximadamente 750 y con adaptación a diferentes condiciones ambientales ya que se encuentran distribuidas en todo el mundo, excepto en la Antártica (Espinosa, 2011; MartínezCruz et al. 2011; Deighton et al., 2000; Moreno et al., 2011; Díaz, 2011; Cancino et al., 2011).

Para México se han descrito 28 especies del género, y algunas de ellas son endémicas (Cornejo et al., 2006).

Los extractos, tanto de hojas como de frutos, de distintas especies de *Rubus* se han utilizado para el tratamiento de varias enfermedades (Espinosa, 2011), como la Diabetes mellitus, reumatismo, hemorroides, etc. se usan por su actividad astringente, hipolipemiante, hipoglucémiante, como agente antiinflamatorio de la mucosa de la cavidad oral y de la garganta, antidiarreico y trastornos similares (Gudej y Tomczyk, 2004; Süntar et al., 2009; Cai et al., 2012). También, las hojas de la zarzamora han sido usadas por sus propiedades antiinflamatorias, antivirales y antimicrobianas, así como por su actividad antiproliferativa contra células de cáncer (Martini et al., 2009).

Rubus fruticosus es un arbusto cuyo fruto es llamado comúnmente zarzamora (Ver figura 1). A esta fruta se le ha atribuido propiedades medicinales, cosméticas y valor nutritivo considerable. Por lo que se le considera una fuente de nutrientes valiosos, y también de componentes bioactivos de interés terapéutico destacando su importancia como un alimento funcional. Además de tener uso como fruta fresca, se utiliza en la industria alimentaria como ingrediente en platos cocinados, ensaladas y productos de panadería como mermeladas, bocadillos, postres y conservas de frutas (Cornejo et al., 2006).

2.7 TAXONOMÍA

Tabla 1. Taxonomía de *Rubus fruticosus* la cual es originaria de Europa, Asia y Norte de África.

Nombre científico	<i>Rubus fruticosus</i>
Super-reino	<i>Eukaryota</i>
Reino	<i>Plantae</i>
División	<i>Magnoliophhyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Subclase	<i>Rosidae</i>
Orden	<i>Rosales</i>
Familia	<i>Rosaceae</i>
Subfamilia	<i>Rosoidaea</i>
Tribu	<i>Rubeae</i>
Género	<i>Rubus</i>
Especie	<i>R. fruticosus</i>

(CONTRERAS RAMON, s. f.)

Existen unos 2000 híbridos descritos dentro del género. Todo el género pertenecen a la Familia *Rosaceae* del Orden Rosales.

Los híbridos son producto de cruzamiento entre varios *Rubus* spp. Nativos de Norteamérica y de Europa, como *Rubus idaeus*. Se les agrupa bajo el nombre de Blackberries en inglés, Brombeeren en alemán y Zarzamora en México (Muratalla, 1993)



Figura 1. Taxonomía de *Rubus fruticosus* la cual es originaria de Europa, Asia y Norte de África.

(CONTRERAS RAMON, s. f.)

2.8 LA PRODUCCIÓN Y EXPORTACIÓN DE *Rubus fruticosus* EN MÉXICO Y EL ESTADO DE MICHOACÁN.

Las frutillas se posicionaron durante el año 2016 entre los cuatro principales productos agroalimentarios que exporta México hacia el mundo, con un valor, en los primeros cinco meses de 2016, de 695 millones de dólares, informó la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA).

Según estadísticas del Banco de México, este bien agrícola registró un crecimiento a tasa anual en las exportaciones de 21.8%, al pasar de 570 millones de dólares en los primeros cinco meses del 2015 a 695 millones de dólares en el mismo periodo del 2016. A finales de 2015, la SAGARPA informó que las autoridades de China dieron el aval a los productores mexicanos para la exportación de frutillas rojas hacia su territorio y durante el primer trimestre de este año se envió el primer cargamento de este alimento desde el estado de Jalisco. Además, en la gira de trabajo que realizó el secretario José Calzada Rovirosa a países árabes, se abrió la posibilidad de que productores mexicanos exporten este tipo de insumos a naciones como Qatar, Emiratos Árabes Unidos, Kuwait y Arabia Saudita. En México, el volumen de producción de frutillas rojas (zarzamora, frambuesa y mora azul), es de alrededor de 665.6 mil toneladas, con una Tasa Media de Crecimiento Anual (TMCA) de 14 %. Las principales entidades productoras de estos productos son Michoacán, Baja California, Jalisco, Guanajuato, Estado de México y Colima ver (Ver tabla 2), quienes aportan más del 90 por ciento de la producción nacional, sin embargo sólo el estado michoacano aporta cerca del 61 % del total de la producción. La superficie dedicada a este cultivo es de 26.7 mil hectáreas, con crecimiento de casi dos mil hectáreas entre 2012 y 2014 y el valor de la producción se estima en 12 mil 924 millones de pesos y entre 2013 y 2014, el valor de la producción aumentó en más de tres mil millones de pesos (Ver tabla 3) SAGARPA.

Tabla 2. Refiere el incremento en la producción de *Rubus fruticosus* a nivel nacional en los últimos años.

ESTADOS	VOLUMEN		VALOR	
	Miles de toneladas	Participación	Millones de pesos	Participación
Michoacán	122.20	94.7%	3,993.93	97.5%
Jalisco	5.14	4.0%	61.68	1.5%
Colima	1.18	0.9%	36.68	0.9%
México	0.07	0.1%	1.17	0.0%
Veracruz	0.01	0.0%	0.49	0.0%
Resto del país	0.36	0.03%	1.58	0.0%
Total Nacional	129.0	100.0%	4,095.5	100.0%

(SAGARPA 2016).

Tabla 3. Refiere el incremento en la producción de *Rubus fruticosus* a nivel nacional en los últimos años.

Año de producción	Toneladas
2000	13,534
2006	26,696
2013	129,000
2014	153,300
2015	159,800

(SAGARPA, 2016).

El volumen exportado ha crecido a un ritmo de 27% anual y corresponde casi total ente a fruta fresca. En 2014 se exportaron 123 mil toneladas de frutillos rojos con valor de 655 mdd, de las que el 90 % fue en fresco. FUENTE: SIAP-SAGARPA Secretaria de Hacienda y Crédito Público- Financiera nacional de desarrollo agropecuario, rural, forestal y pesquero- Dirección General Adjunta de planeación estratégica, Análisis Sectorial y Tecnologías de la información.

2.9 IMPORTANCIA DE LOS FRUTOS ROJOS EN EL ESTADO DE MICHOACÁN.

Aguilar Castillo, informó que en Michoacán, el sistema producto de los frutillos rojos, ha tenido crecimiento de manera exponencial, ya que en el año 2006 el valor de las exportaciones de este cultivo significaban alrededor de 450 mil millones de dólares y en la actualidad se rebasan los mil 200 millones de dólares; acercándose ya al aguacate, que tiene

alrededor de mil 500 millones de dólares en exportaciones (Aguilar Castillo, 2016).

Una estrategia es utilizar lo que Michoacán produce, con esto se refiere a que esta entidad federativa, es el principal productor y exportador de *Rubus fruticosus* (Zarzamora) con ello se tiene la oportunidad de explotar y obtener posibles beneficios adicionales a los económicos, referentes a la salud humana, como lo son: a) Propiedades antioxidantes, b) antipiréticas, c) antiinflamatoria, d) cardiovasculares, e) efectos hipolipemiente, f) regulador de presión arterial, entre otras implementando los ácidos grasos en la dieta (Aguilar Castillo, 2016).

2.10 MOLÉCULAS BIOACTIVAS EN *Rubus fruticosus*.

El aumento en la concientización de la población sobre una cultura alimentaria sana y funcional, ha dado lugar al mayor consumo de frutas y alimentos preparados a base de ellas.

Las características que revisan a continuación son aquellos parámetros que refieren la calidad de la fruta y componentes a partir de los cuales que pueden ser elaborados alimentos funcionales (Ver tabla 4). (Brígida María Ruiz Rodríguez, 2014).

Tabla 4. Moléculas nutrimentales contenidos en los frutos de *Rubus fruticosus* expresadas en gramos y miligramos.

COMPONENTE	CONTENIDO (gramos)	COMPONENTE	CONTENIDO (miligramos)
Agua	85.6	Sodio, Na ⁺	1.000
Proteína	0.700	Potasio, K ⁺	196.00
Nitrógeno	0.189	Fosforo, P	21.000
Lípidos	0.600	Manganeso, Mn ⁺²	1.220
Carbohidratos	12.600	Potasio, K ⁺	196.00
Fibra Dietética	2.700	Calcio, Ca ⁺²	32.000
Cenizas	0.500	Magnesio, Mg ⁺²	22.000
Humedad	82.200	Tiamina	0.029
Niacina	1.200	Riboflavina	0.046
Vitamina B6	0.061	Hierro, Fe ⁺²	0.500
Ácido pantoténico	0.150	Cobre, Cu ⁺²	0.120

Vitamina C	21.00	Manganeso, Mn ⁺²	1.220
------------	-------	-----------------------------	-------

(Brígida María Ruiz Rodríguez, 2014).

2.11 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LA DIETA HUMANA.

Los ácidos grasos de la dieta más comunes han sido subdivididos en tres grupos según el grado de insaturación: los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos monoinsaturados y los ácidos grasos poliinsaturados los cuales poseen más de dos dobles enlaces. La presencia de ácidos grasos poliinsaturados baja la prevalencia de mortalidad a causa de enfermedad coronaria pero, además, los ω -3 (omega 3) en particular también previene cáncer, diabetes, trastornos mentales, artritis reumatoide y fallos en la función inmune; por eso, la falta de ácidos grasos esenciales poliinsaturados, como linoleico y linolénico, en la dieta produce manifestaciones iniciales como sequedad y descamación de la piel, seguidas de daños más importantes (Veat Donal, 2011).

Se considera que los ácidos grasos esenciales ω -6 (Omega 6) y ω -3 (Omega 3) deberían tener una relación $(\omega$ -6)/(ω -3) óptima entre 10 y 5, siendo lo ideal que fuera cercana a 4 o incluso 1. Sin embargo, lo habitual es que en la dieta occidental haya un exceso de ω -6 y un déficit de ω -3 que hacen que esta relación esté actualmente entre 20 y 10. La mejor forma de aumentar el aporte de ácidos grasos ω -3 es consumir frecuentemente pescados y mariscos, que contienen más ácidos grasos ω -3 que ω -6, y aceites y semillas o frutos secos ricos en ácido α -linolénico (18:3 Δ 9,12,15) (Veat Donal, 2011).

Respecto al prototipo de los ácidos grasos monoinsaturados cis ω -9, el ácido oleico, que se considera la fuente primaria de grasa de la dieta mediterránea por ser el ácido graso mayoritario en el aceite de oliva, se ha visto que este ácido graso tiene efecto hipocolesterolémico y que mejora la sensibilidad a la insulina, además de ser más resistente a la oxidación que los ácidos grasos poliinsaturados que abundan en aceites de semillas (Veat Donal, 2011).

Una forma de observar estos beneficios en la salud respecto a los ácidos grasos poliinsaturados es implementándolos en nuestras dietas, existe una dieta establecida y estandarizada para murinos dieta AIN-93G, la cual se presenta más adelante (Tabla 5) en la que se sustituye la Porción de lípidos por los ácidos grasos del *Rubus fruticosus* (Veat Donal, 2011).

Durante dieciséis años, el Instituto Americano de Nutrición Las dietas para roedores, AIN-76 y AIN-76A, se han utilizado ampliamente en todo el mundo. A causa de numerosos problemas técnicos y nutricionales encontrados con la dieta durante este período, fue revisado. Dos nuevas formulaciones se derivaron: AIN-93G para el crecimiento, el embarazo y la lactancia, y AIN-93M para el mantenimiento del adulto. Algunas de las diferencias importantes en la nueva formulación de AIN-93G en comparación con AIN-76A son como sigue: 7 g de aceite de soja / 100 g de dieta fue sustituido por 5 g aceite de maíz / 100 g de dieta para aumentar la cantidad de ácido linolénico; almidón de maíz fue sustituido por sacarosa; la cantidad de fósforo se redujo para ayudar a eliminar el problema de la calcificación del riñón en ratas hembra; L-cistina fue sustituido por DL-metionina como el suplemento de aminoácidos para la caseína, conocido por ser deficientes en los aminoácidos de azufre; concentración de manganeso se redujo a un quinto de la cantidad en la dieta de edad; las cantidades de vitamina E, vitamina K y vitamina B-12 se aumentaron; y molibdeno, silicio, fluoruro, níquel, boro, litio y vanadio se añadieron a la mezcla de minerales. Para la dieta de mantenimiento AIN-93M, la cantidad de grasa se redujo a 40 g / kg de dieta de 70 g / kg de dieta, y la cantidad de caseína a 140 g / kg a partir de 200 g / kg en la dieta AIN-93G. Debido a un mejor equilibrio de los nutrientes esenciales, los AIN-93 dietas (Ver tabla 5 y 6) pueden llegar a ser una mejor opción que la AIN-76A para el largo plazo, así como estudios a corto plazo con roedores de laboratorio (Nielsen FH, 1993).

Tabla 5. Dieta estandarizada AIN- 93G para múrinos.

Dieta AIN-93G	Cantidad %
Almidón de maíz	46.68%
Caseína	14.03%
Almidón dextrinizado	15.53%
Sacarosa	10.02%
*Aceite de soya	4.01%
**Celulosa	5.01%
Mezcla de minerales	3.50%
Mezcla de vitaminas	1.00%
L-cistina	0.18%
*aceite de zarzamora	**fibra de zarzamora

(Reeves, Nielsen, & Fahey, 1993)

Tabla 6. Dieta estandarizada AIN-93G para múrrinos a la cual se le sustituyo el aceite de *Rubus fruticosus* por el aceite de soya.

Dieta AIN-93G	Cantidad %
Almidón de maíz	46.68%
Caseína	14.03%
Almidón dextrinizado	15.53%
Sacarosa	10.02%
*Aceite de <i>R.fruticosus</i>	4.01%
**Celulosa	5.01%
Mezcla de minerales	3.50%
Mezcla de vitaminas	1.00%
L-cistina	0.18%
*aceite de zarzamora	**fibra de zarzamora

(Reeves, Nielsen, & Fahey, 1993)

2.12 DESCRIPCIÓN FITOQUÍMICA DEL GENERO *Rubus spp.*

El género *Rubus spp.* agrupa plantas perennes; herbáceas, trepadoras o arbustivas, rara vez son erectas ya que con más frecuencia tienden a ser arqueadas, semitrepadoras. Los tallos son perennes y a menudo estoloníferos, cubiertos de espinas de formas y tamaños diversos; hojas alternas, con estípulas a menudo unidas a la base del peciolo, flores hermafroditas o rara vez unisexuales, dispuestas en racimos, corimbos, cimas o panículas, en ocasiones solitarias. El fruto por lo general se encuentra en forma de drupas jugosas, pequeñas, por lo común algo concrecentes en la base, que en conjunto forman frutos agregados (polidrupas), los cuales se desprenden con frecuencia íntegros y acompañados o no del receptáculo; las semillas son ovoide globosas, con testa delgada, membranosa y cotiledones plano-convexos (Díaz, 2011.)

Sus flores miden hasta de 3 cm son de color blanco o rosado, con 5 pétalos y 5 sépalos, reunidas en racimos al final de las ramas. Frutos carnosos negros constituidos por pequeñas drupas reunidas de un eje común (polidrupas). El fruto es una poli drupa, la popular mora o zarzamora, que es al principio rojiza y finalmente negra brillante cuando madura (Ver Figura No. 1). Florecen entre los meses de mayo y octubre. Las semillas son marrón claro a oscuro en el color, redondo, de 2-3 mm de largo con pozos irregulares y profundos. La parte superior de las hojas es de color verde oscuro, mientras inferior es más ligero verde. (Dixon & Aldous, 2014).

Chessi (1994) indica que la zarzamora combate el dolor de garganta y la diarrea, mientras que Roger (1995) habla también de la utilidad de esta planta frente a la gastroenteritis, colitis, estados febriles, heridas y úlceras de la piel, siendo su frutos astringentes, depurativos y tónicos (Schnitzer, 1986).

Se encuentra distribuido principalmente en las comarcas de clima templado y frío del Hemisferio Norte, pero también presente en zonas montañosas intertropicales (Rzedowski y Rzedowski, 2005); en México se encuentra distribuidas en zonas boscosas del centro y sur del país (López, 2009).

Estudios fitoquímicos mostraron el contenido químico de las partes aéreas de algunas especies de *Rubus*, (Ver figura 2) los cuales contienen flavonoides (quercetina, kaempferol, ácido cafeico, ácido gálico y ácido clorogénico), ácidos fenólicos, taninos, aminoácidos, azúcares, pectinas, ácidos carboxílicos, antocianinas, catequinas, vitamina C, ácidos grasos saturados e insaturados (Süntar, et al., 2009; Buřičová et al., 2011).

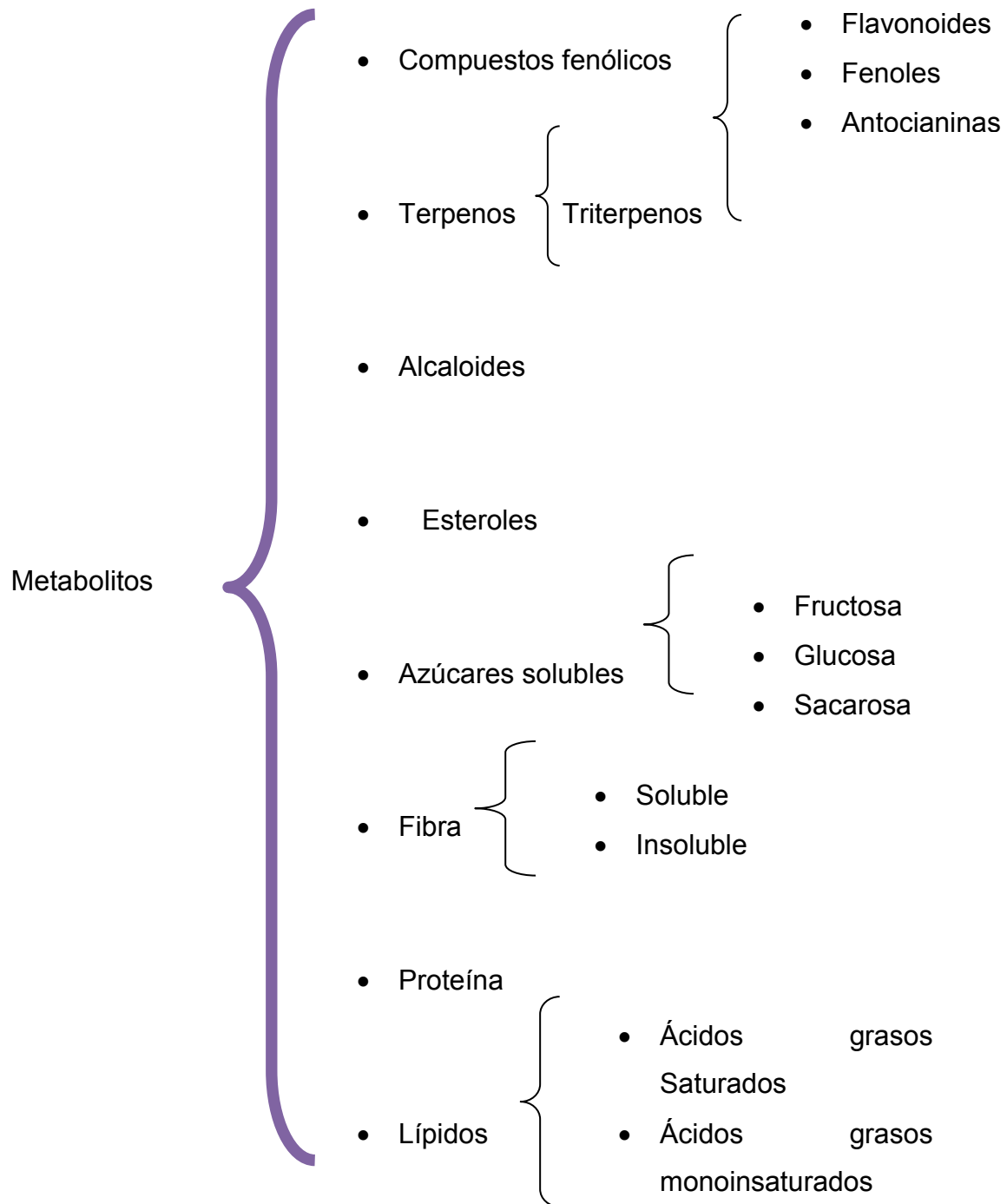


Figura 1. Estructura los metabolitos secundarios presentes en *Rubus fruticosus*.

(«3338.pdf», s. f.)

2.13 Compuestos Fenólicos

En la actualidad hay un interés creciente en los antioxidantes, en particular en aquellos que previenen los efectos nocivos de los radicales libres en el cuerpo humano, existe preferencia por los antioxidantes naturales y no de fuentes sintéticas. Se reporta una elevada actividad anti radicales libres, los resultados obtenidos de la actividad antioxidante de estas plantas pueden contribuir a los usos que como agente antidiabético. *Rubus fruticosus* es una planta silvestre cuyo fruto es conocido como mora o zarzamora por lo que su uso es a nivel rural, si bien se conocen propiedades de otras especies del mismo género, de ésta existen pocos reportes de sus metabolitos secundarios con actividad antioxidante su hábitat se localiza en zonas montañosas de México, Ecuador y Costa Rica. Es importante el estudio de metabolitos secundarios con actividad anti radicales libres de frutos silvestres para su posible aplicación como nutraceutico en la industria alimenticia, para la formulación de medicamentos así como para la caracterización de fuentes asequibles y con alto contenido de antioxidantes naturales. (Martínez-Cruz et al., 2011)

Los pigmentos fenólicos son sustancias con uno o más anillos aromáticos y, al menos, un sustituyente hidroxilo. Hay dos grupos: ácido fenólicos y los flavonoides. Los flavonoides tienen dos anillos fenólicos unidos por un anillo heterocíclico (Badui, 2006).

Constituyen de las principales clases de metabolitos secundarios de las plantas, en donde desempeñan funciones fisiológicas. Así los compuestos fenólicos comprenden desde moléculas simples como los ácidos benzoicos hasta polímeros complejos de ligninas. Los compuestos fenólicos están presentes en todo el reino vegetal y sus cantidades y tipos que varían en función de la especie vegetal y variedad, condiciones de cultivo, procesado y almacenamiento, entre otras. Los compuestos fenólicos han ganado importancia en los últimos años debido a que el consumo para aprovechar los beneficios de la salud humana (Manach et al., 2004).

El consumo compuestos fenólicos en la dieta tiene beneficios por ejemplo en la prevención de patologías carcinogénicas, inflamatorios, alérgicos,

cardiovasculares, disminuyendo la tasas de colesterol y de LDL oxidada debido a sus propiedades antioxidantes como fuertes quelantes de metales y como donadores de hidrógeno (a través de los grupos hidroxilo). (Gimeno Creus, s. f.)

2.14 Flavonoides

Los flavonoides son compuestos fenólicos constituyentes de la parte no energética de la dieta humana. Se encuentran en vegetales, semillas, frutas y en bebidas como vino y cerveza. Se han identificado más de 5.000 flavonoides diferentes. Aunque los hábitos alimenticios son muy diversos en el mundo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día, siendo la quercitina el predominante con un valor medio de 16 mg/día. En un principio, fueron consideradas sustancias sin acción benéfica para la salud humana, pero más tarde se demostraron múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres. Aunque diversos estudios indican que algunos flavonoides poseen acciones pro oxidantes, éstas se producen sólo a dosis altas, constatándose en la mayor parte de las investigaciones la existencia de efectos antiinflamatorios, antivirales o antialérgicos, y su papel protector frente a enfermedades en tejido cardiovascular, prevención de cáncer colónico y diversas patologías (Martínez-Cruz et al., 2011).

Según datos bibliográficos, la cuantificación de flavonoides se hace de acuerdo al ensayo colorimétrico del cloruro de aluminio, expresando el resultado como mg de equivalentes de catequina (CE) por gramo de fruto seco. El contenido de flavonoides fue 5.26 ± 0.25 mg equivalentes de catequina (CE)/g de fruto seco.

Otro parámetro para medir la capacidad antioxidante de nuestro fruto *Rubus fruticosus* es por medio del método DPPH (2,2 Difenil-1-picril hidrilo), el cual se basa en la capacidad que se tiene para capturar radicales libres, la concentración del extracto de *R. fruticosus* que neutralizó el 50% de los radicales libres DPPH (CE50) fue 148 µg/mL, se utilizó como estándar vitamina C y la CE50 fue 18.1 µg/mL. La vitamina C es una sustancia pura con actividad antioxidante muy alta. Los frutos del género *Rubus* presentan una actividad neutralizadora de los radicales libres elevada, en los cuales se evaluó esta

actividad por un método diferente (Capacidad de Absorbancia del Radical Oxígeno, ORAC). (Martínez-Cruz et al., 2011)

2.15 Fenoles

Los fenoles son compuestos orgánicos aromáticos que contienen el grupo hidroxilo como su grupo funcional.(-HURMAN, E.M, s. f.)

Este tipo de moléculas son abundantes en los alimentos, para la cuantificación de fenoles se utiliza una modificación del método colorimétrico de Folin-Ciocalteu lo cual la literatura cita que tiene un contenido de fenoles fue de 29.23 ± 1.4 mg equivalentes de ácido gálico (GAE)/g de fruto seco. Entre los principales ácidos fenólicos se puede mencionar al ácido cafeico y ferúlico. Se pueden diferenciar dos grupos principales de ácidos fenólicos, los ácidos benzoicos y los ácidos cinámicos. Los ácidos benzoicos (C_6H_5COOH) se ha utilizado en gran escala como antimicrobiano de los alimentos y naturalmente en arándanos, ciruelas, canela y clavo (Fennema, 1985).

2.16 Antocianinas

Las Antocianinas son el grupo más importante de pigmentos hidrosolubles los cuales pueden ser detectados en la región visible del ser humano. Estos pigmentos son responsables de la gama de colores que abarcan desde el rojo hasta el azul en varias frutas, vegetales y cereales, los cuales están acumulados en vacuolas de la célula. Las antocianinas poseen funciones diferentes en la planta tales como la atracción de polinizadores para así dispersar las semillas y dar protección a la planta de la radiación ultravioleta así como también efecto protector de la contaminación viral y microbiana. Hoy en día la investigación científica en las antocianinas se ha incrementado debido a su papel en la reducción de enfermedades coronarias, cáncer, Diabetes, y sus efectos antiinflamatorios. El color de las antocianinas depende del número y orientación de los grupos hidroxilo y metoxilo de la molécula. Los frutos tienen actividad antiinflamatoria que diversos autores atribuyen a las antocianinas. Cianidina-3-O-glucósido disminuye la producción de óxido nítrico. Por otra parte, los taninos gálicos parecen ejercer un efecto inhibitor del enzima

hialuronidasa. Un extracto enriquecido en taninos gálicos demostró en ensayos in vitro e in vivo su capacidad para inhibir algunos mediadores de la respuesta inflamatoria. Se ha comprobado que inhibe la vía de inducción TNF-alfa (factor de necrosis tumoral) NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y la secreción de IL-8. Disminuye además la incidencia de úlceras, por lo que podría ser especialmente eficaz como protector en inflamaciones gástricas (Ávalos y Perez, 2009).

2.17 Terpenos

Los terpenos son otro grupo importante de compuestos secundarios entre los que se encuentran las lactonas esquiterpénicas, los glicósidos cardíacos y los carotenos. Tienen funciones en las plantas como hormonas (giberelinas) o, de modo más restringido, como atrayentes de polinizadores (Cortes, 2005). Constituyen el grupo más numeroso de metabolitos secundarios con más de 40.000 moléculas diferentes (Ávalos y Perez, 2009).

Los terpenos se clasifican por el número de unidades de isopreno (C₅) que contienen: los terpenos de 10 C contienen dos unidades C₅ y se llaman monoterpenos; los de 15 C tienen tres unidades de isopreno y se denominan sesquiterpenos, y los de 20 C tienen cuatro unidades C₅ y son los diterpenos. Los triterpenos tienen 30 C, los tetraterpenos tienen 40 C y se habla de politerpenos cuando contienen más de 8 unidades de isopreno. Los terpenos incluyen hormonas (giberelinas y ácido abscísico), pigmentos carotenoides (carotenos y xantofilas), esteroides (ergosterol, sitosterol, colesterol), derivados de los esteroides (glicósidos cardíacos), latex y aceites esenciales (proporcionan el olor y el sabor característico de las plantas). Aunque las citoquininas y las clorofilas no son terpenos, contienen en su estructura una cadena lateral que es un terpeno. A la vista de esta variedad de compuestos, es evidente que muchos terpenos tienen unos valores fisiológicos y comerciales importantes (Ávalos y Perez, 2009).

Los triterpenos son productos naturales que se encuentran en las plantas, son unidades de isopreno. Los triterpenos tienen 6 unidades isoprenicas (30 átomos de carbono). Estos compuestos presentan gran variedad de tipos estructurales

(Santizo, 2004). Constituyen los llamados aceites esenciales que están compuestos de varias sustancias orgánicas.

Los triterpenos y sus glicósidos han sido obtenidos de especies de *Rubus*. Octacosanol, β - sitosterol, ácido ursólico fueron reportados para *Rubus*. extraído de *Rubus fruticosus*, *Rubus moluccanus* entre otros (Patel et al., 2004).

En cuanto a la actividad biológica que presentan estos metabolitos se puede mencionar el trabajo realizado por de la Torre et al. (2010), en el cual mostraron la actividad fungicida del extracto. Las propiedades curativas son variadas y abundantes (Santizo, 2004).

2.18 Alcaloides

Estos compuestos contienen nitrógeno en su molécula, en la cual uno o más átomos de nitrógeno están presentes en amidas primarias, secundarias o terciarias, y estas usualmente les confieren, basicidad a los alcaloides que con frecuencia se presentan combinados con ácidos orgánicos o taninos. Los alcaloides son sustancias más o menos tóxicas que actúan primariamente sobre el sistema nervioso central, tienen un carácter básico, contienen nitrógeno heterocíclico y son sintetizados en plantas partiendo de aminoácidos y derivados inmediatos (Haro, 2008; Santizo,2004)

Hay estudios diversos sobre la actividad biológica de los alcaloides, como son los casos como lo es la evaluación antifúngica del extracto alcaloideo de *Lupinus mexicanus* realizado por Zamora demostró que la concentración de 5 mg/ml del extracto inhibió el crecimiento micelial de *R. solani* y de *S. rolfsii* al 100 y 72.5% respectivamente (Natera et al, 2008).

2.19 Esteroles

En la naturaleza se encuentran una gran cantidad y diversidad de sustancias con el núcleonesteroide, las cuales incluyen a los esteroides (o 3-hidroxiesteroides), los esteroides con grupos carbonilo (también denominado

soxa-ocetoesteroides), los esteroides con grupos amino en el núcleo o la cadena lateral (alcaloides esteroidales) y los cardenólidos (o cardiotónicos) entre otros. La mayoría de esteroides naturales o esteroides insaturados poseen una cadena lateral de 8 a 10 átomos de carbono y un enlace doble en el C-5 como se muestra en la figura 6 (Santizo, 2004).

Un esteroide es el colesterol, el cual tiene un papel fundamental en la alta prevalencia en las enfermedades cardiovasculares y crónicas degenerativas como la Diabetes. El colesterol es un lípido (grasa) que forma parte de algunas hormonas y de las células de nuestro cuerpo. El colesterol puede provenir de nuestro hígado y también de los alimentos que comemos en nuestra dieta. El colesterol lleva a cabo varias funciones en nuestro organismo como la de digerir las grasas (formando la bilis) o la formación de hormonas sexuales y tiroideas (Patti et al., 2017).

METABOLISMO DEL COLESTEROL

El colesterol es un constituyente vital de las membranas celulares y el precursor de las hormonas esteroides y ácidos biliares. Es esencial para la vida; sin embargo, su depósito en las arterias está asociado con enfermedades cardiovasculares e infarto cerebral (Ver figura 2), dos causas que conducen a la muerte en los seres humanos. En un organismo saludable se establece un equilibrio intrincado entre la biosíntesis, la utilización y el transporte del colesterol, que mantiene su acumulación perjudicial al mínimo. (Voet,Donal,2011).

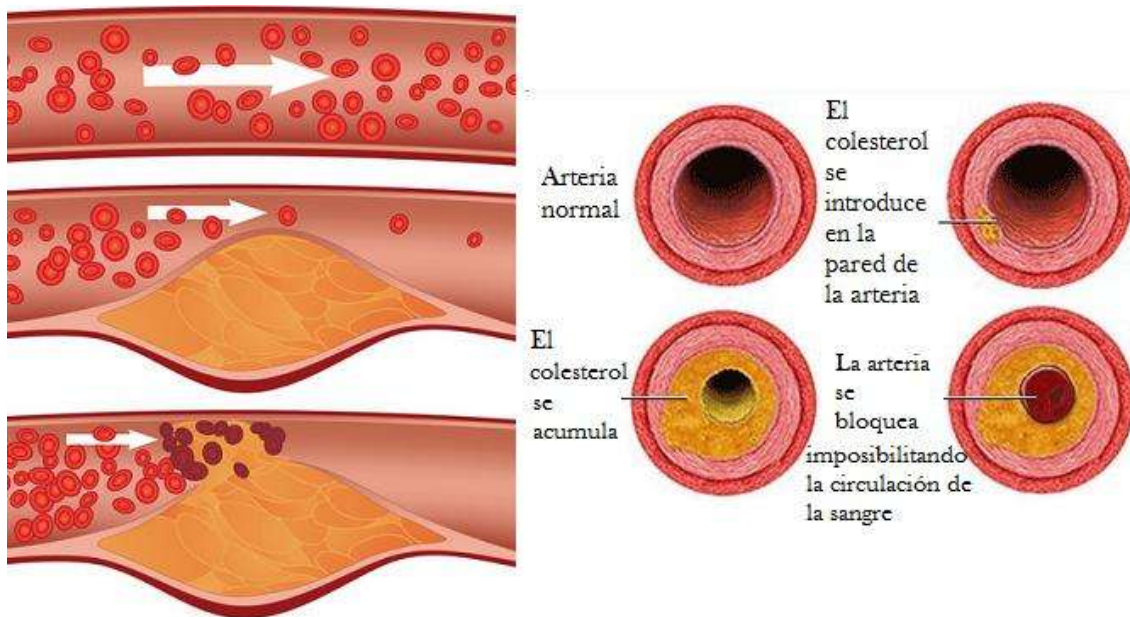


Figura 2. Expresa la forma en el que el colesterol en altas concentraciones dal lugar a las patologías cardiovasculares.

2.20 Azúcares solubles

Los carbohidratos constituyen más del 90 % de la materia seca de los vegetales, siendo el grupo mayoritario de los frutos.

En las frutas esta fracción está formada por almidón, azúcares libres y fibra alimentaria. Nutricionalmente se pueden clasificar en: almidón y azúcares, que proporcionan energía para el funcionamiento del organismo.

Los carbohidratos disponibles más importantes de las frutas son los azúcares libres, se agrupan en fructosa, glucosa y sacarosa los cuales son más abundantes en las hortalizas y cuyo contenido aumenta la maduración de los frutos, (Lunn y Buttriss, 2007).

2.21 Proteínas

Los aminoácidos, péptidos y proteínas son componentes importantes de los alimentos. Constituyen el principal componente estructural de las células y tejidos del organismo y son indispensables para su adecuado funcionamiento (Brígida María Ruiz Rodríguez, 2014).

2.22 Lípidos

La mayoría de las células contiene una amplia variedad de lípidos; sin embargo, muchas de estas moléculas distintas desde el punto de vista estructural son similares en cuanto a función. Sin embargo la mayor parte de las células puede tolerar variaciones en la composición de sus membranas, la fluidez de ella es una propiedad sus cadenas de ácidos grasos componentes, se mantenga. Los depósitos de triglicéridos se acumulan y gradualmente se agotan en respuesta a las demandas fisiológicas cambiantes. Los lípidos son sustancias de origen biológico solubles en solventes orgánicos como cloroformo y metanol. Por lo tanto son fáciles de separar de otros materiales biológicos mediante extracción con solventes orgánicos. Las grasas, los aceites, determinadas vitaminas y hormonas, así como la mayor parte de los componentes no proteicos de las membranas son lípidos (Voat Donal, 2011).

ÁCIDOS GRASOS DE *Rubus fruticosus*

El cuerpo humano requiere de aproximadamente 50 nutrimentos que son indispensables para su funcionamiento y desarrollo, dentro de los cuales se encuentran las vitaminas, los minerales, los aminoácidos (proteínas), los hidratos de carbono y los lípidos. Los lípidos forman parte de los tejidos de plantas y animales y son clasificados como a) esteróles, b) fosfolípidos, c) esfingomielinas, d) ceras y e) ácidos grasos. Los principales componentes de todas las grasas y aceites son los ácidos grasos, que pueden ser saturados, monoinsaturados (AGMI) o poliinsaturados (AGPIs). Las grasas que contienen una gran proporción de ácidos grasos saturados son sólidas a temperatura ambiente y se conocen como grasas saturadas. Estas grasas son generalmente de origen animal como la manteca, el sebo y la mantequilla. Por el contrario, la mayoría de las grasas vegetales son ricas en ácidos grasos poliinsaturados o monoinsaturados, excepto las grasas de palma y coco que son muy saturadas y generalmente son líquidas a temperatura ambiente. Se ha descubierto que algunos ácidos grasos pueden llegar a actuar como ligandos en factores de transcripción, nos indican que estas moléculas no son

meramente pasivas que nos aportan energía, sino que también son reguladores metabólicos (Rodríguez-Cruz, Tovar, del Prado, & Torres, 2005b).

Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos de cadena larga, que generalmente contienen un número par de átomos de carbono, normalmente entre 8 y 22. Esto se debe a que su síntesis biológica tiene lugar mediante la adición sucesiva de unidades de acetil CoA. Sin embargo, también existen ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono, que probablemente derivan de la metilación de un ácido graso de cadena par, los ácidos grasos presentes en el organismo se encuentran en su forma saturada, principalmente como ácido palmítico, o en la forma insaturada debido a la presencia de dobles ligaduras. Los ácidos grasos insaturados pueden ser monoinsaturados y poliinsaturados (Rodríguez-Cruz et al., 2005b).

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos con grupos laterales hidrocarbonados de cadena larga. Generalmente se encuentran en forma esterificada como componentes principales de los diversos lípidos. En las plantas y los animales superiores, los ácidos predominantes son los de las especies C16 y C18: los ácidos palmítico, oleico, linoleico y esteárico.

Más de la mitad de los ácidos grasos de los lípidos de plantas y animales son insaturados (dobles enlaces) y frecuentemente poliinsaturados (contienen dos dobles enlaces o más). En los ácidos grasos poliinsaturados los dobles enlaces tienden a encontrarse cada tres átomos de carbono, y de esta manera no están conjugados.

Dos clases importantes de ácidos grasos poliinsaturados se designan como ácidos grasos ω -3 u ω 6, una nomenclatura que identifica el último doble enlace contando desde el extremo metilo terminal (ω) de la cadena. El ácido linoleico y el linolenico, son ejemplos de este tipo de ácidos grasos poliinsaturados (Rodríguez-Cruz et al., 2005).

ÁCIDOS GRASOS SATURADOS DE *Rubus fruticosus*

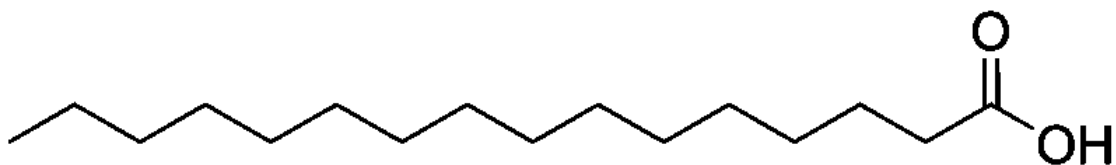


Figura 3. Estructura del ácido graso saturado, ácido esteárico.

Los ácidos grasos saturados son aquellos con la cadena hidrocarbonada repleta de hidrógenos, por lo que todos los enlaces entre sus átomos de carbono son simples, sin ningún doble enlace, lo que se traduce en una estructura rectilínea de la molécula. Son más comunes en los animales. Tienen un punto de fusión más elevado que sus homólogos insaturados por lo que son sólidos a temperatura ambiente. Las grasas saturadas, un tipo de lípidos, son triglicéridos formados por tres moléculas de ácidos grasos saturados y una molécula de glicerol. (Fófano do Lago, Chaia Kaippert, Lopes Souto, & Lopes Rosado, 2016).

Tabla 7. Concentración de ácidos grasos saturados presentes en *Rubus fruticosus*, mediante análisis cromatográficos.

Componente	Formula	Tiempo	Area (%)
Laurico	C12:0	19.50	0.07
Mirístico	C14:0	22.72	0.22
Palmitico	C16:0	26.41	5.14
Heptadecanoico	C17:0	28.14	0.07
Estearico	C18:0	29.99	3.04
Heneicosanoico	C21:0	35.64	7.72
Behenico	C22:0	37.45	0.15

ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS DE *Rubus fruticosus*



Figura 4. Ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado, con el doble enlace en posición 9 a contar desde el extremo metilo de la molécula es por tanto de la serie omega 9.

Los ácidos grasos monoinsaturados son aquellos ácidos grasos de cadena carbonada porque poseen una sola insaturación en su estructura, es decir,

poseen un solo doble enlace carbono-carbono ($-\text{CH}=\text{CH}-$). Un ejemplo de este tipo de ácidos es el ácido oleico presente en casi todas las grasas naturales, llamado comúnmente omega 9. Estos ácidos presentan la fórmula general $\text{R}-\text{COOH}$. Se clasifican además en cuatro subgrupos según la longitud de su cadena: corta, media, larga o muy larga. Existen. Sin embargo, la Consulta de Expertos FAO/WHO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura) reconoció que era necesario establecer unas definiciones a nivel internacional y es por ello que recomendó las siguientes definiciones para describir los subgrupos de SFA:

- Ácidos grasos de cadena corta: de 3 a 7 átomos de carbono.
- Ácidos grasos de cadena media: de 8 a 13 átomos de carbono.
- Ácidos grasos de cadena larga: de 14 a 20 átomos de carbono.
- Ácidos grasos de cadena muy larga: con 21 o más átomos de carbono (Grasas y ácidos grasos en nutrición humana 2017.)

Tabla 8. . Concentración de ácidos grasos monoinsaturados presentes en *Rubus fruticosus*, mediante análisis cromatográficos.

Componente	Fórmula	Tiempo	Área
Palmitoleico	C16:1	27.82	0.10
Cis- Oleico	C18:2n6c	31.41	23.83
Cis-11 Eicosaneico	C21:0	35.64	7.72

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS de *Rubus fruticosus*

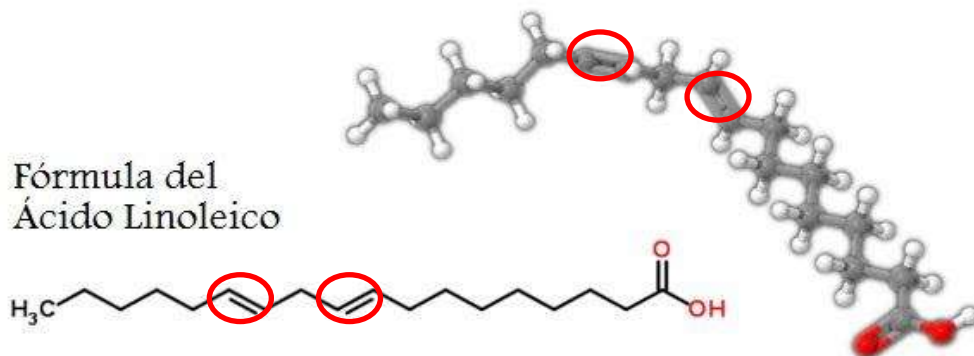


Figura 5. Estructura química del ácido linoléico el cual está presente en *Rubus fruticosus*.

Existen dos ácidos grasos poliinsaturados que el organismo no puede sintetizar, al ácido linoleico (AL) y el ácido alfa linolénico (ALN), que tienen que obtenerse en la dieta por ello se les conoce indispensables. Pertenecen a la familia n-6 o n-3, estas familias se pueden diferenciar por la posición del primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo de la molécula del ácido graso. Se dice que son indispensables debido a que los mamíferos carecen de enzimas necesarias para poder insertar dobles enlaces en los átomos de carbono que están más allá del carbono 9 a partir del carboxilo terminal (Valenzuela B et al., 2011).

Tabla 9. Concentración de ácidos grasos poliinsaturados presentes en *Rubus fruticosus*, mediante análisis cromatograficos.

Componente	Fórmula	Tiempo	Área
Linoleico	C18:2n6c	31.41	57.85
Linolenico	(C18:3Δ9,12,15)	35.64	7.73

Dentro de nuestro organismo, los ácidos grasos indispensables se pueden convertir en ácidos poliinsaturados de cadena más larga (AGPIs-CL) presentando más insaturaciones, como el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico.

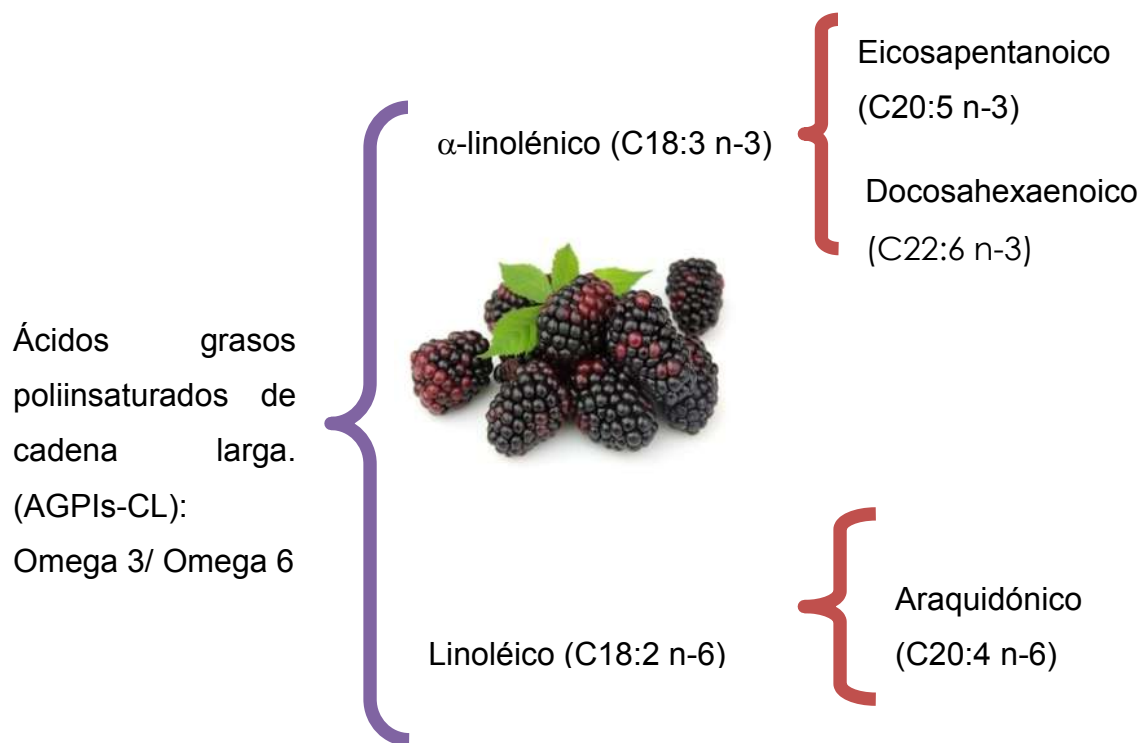


Figura 6. Dentro de la serie omega-6, el ácido graso de cadena larga (20 carbonos) más importante es el ácido araquidónico (AA). El AA se halla en las grasas de animales alimentados con semillas y en la yema del huevo.

METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (DIGESTIÓN, ABSORCIÓN Y TRANSPORTE)

Los ácidos grasos que provienen de la dieta entran en los enterocitos por una proteína que se localiza en la pared intestinal. Los ácidos grasos con más de 14 carbonos, como el ácido linolénico y el ácido linoleico, se esterifican y forman triacilgliceroles dentro del enterocito y así es como pasan a la circulación sanguínea por la vía linfática en forma de quilomicrones (Figura No.7).

Dentro del hígado en ácido linoléico y en ácido linolénico son elongados y desaturados para dar lugar a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPIs-CL) en los microsomas del retículo endoplásmico de los hepatocitos. Las enzimas responsables de las desaturaciones son las $\Delta 6$ D (delta 6 desaturasa) y $\Delta 5$ D (delta 5 desaturasa). El metabolismo de estos AGPIs-CL produce una amplia variedad de productos oxidados, a los que se les denomina eicosanoides, a este grupo pertenecen los leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas, los cuales una vez secretados en el flujo intersticial y su acción paracrina en las células cercanas. Las prostaglandinas contraen el músculo liso incluyendo en intestino y el útero, también regulan el dolor y la inflamación en todos los tejidos. Los tromboxanos regulan la función plaquetaria y con ello la coagulación (G, Eugenia, F, & Arturo, 2006).

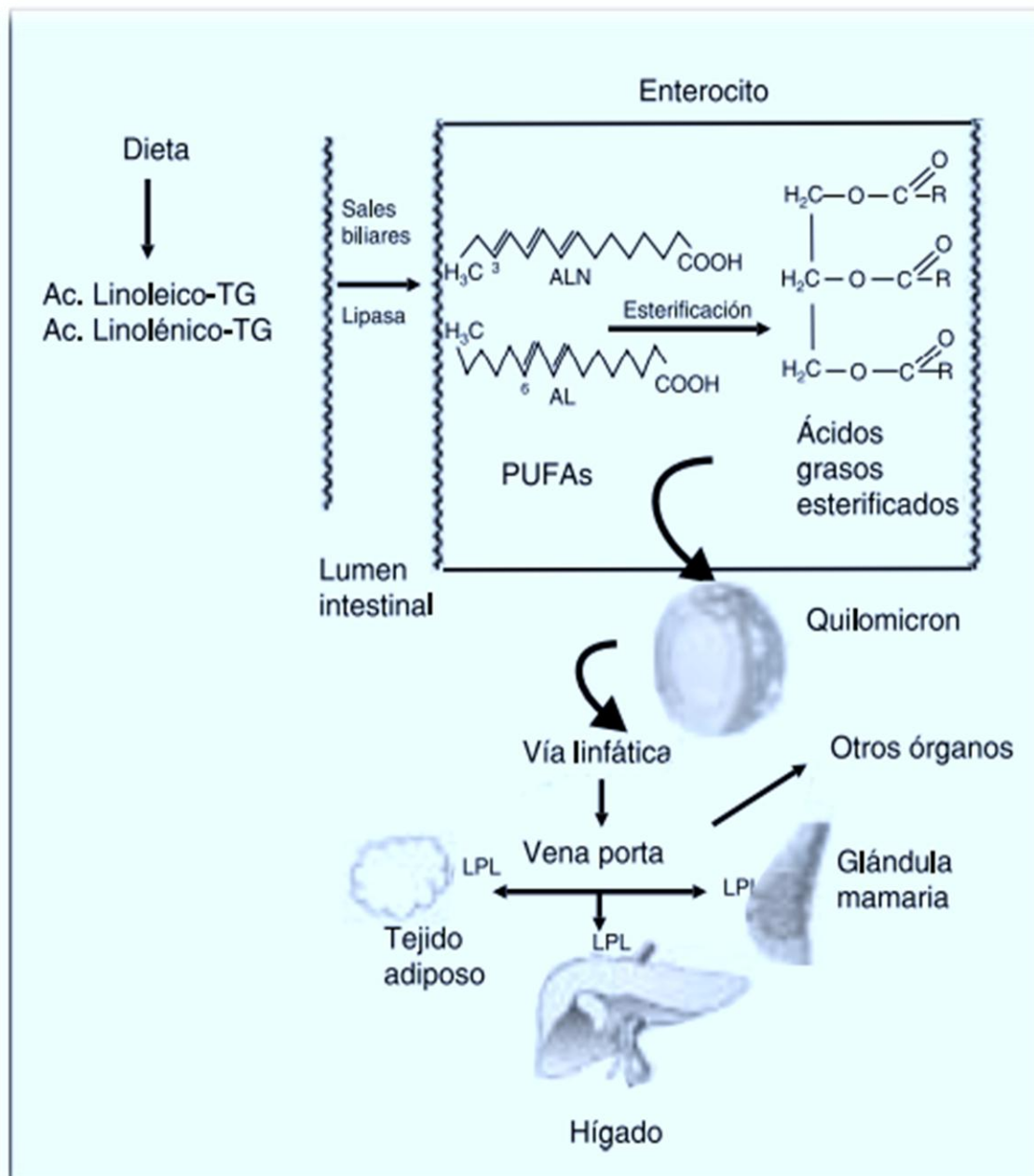


Figura 7. Metabolismo de los ácidos grasos indispensables indicando los principales destinos metabólicos de estos ácidos grasos

La enzima lipoproteína lipasa (LPL), la cual se encuentra en la pared interna de los capilares sanguíneos hidroliza los TG (triglicéridos) presentes en las lipoproteínas de los quilomicrones liberando ácidos grasos incluyendo AGPIs. Estos AGPIs libres se incorporan a los triacilglicerolos del tejido adiposo y con ello inhiben la expresión genética de las enzimas involucradas en la lipogénesis. A través de las aportaciones de Kinsell et al. y Groen, et al. Sobre la sustitución de la grasa animal por la vegetal en la dieta y así tener una disminución en la concentración de colesterol en suero. Confirmándose esto en 1957 por varios investigadores citando la disminución de Colesterol y Triglicéridos en un 50% en pacientes hiperlipémicos.

Estos hallazgos indicaban que probablemente el efecto hipocolesterolémico del ácido linoleico podría deberse a cambios en el metabolismo de los ácidos grasos, más que a cambios en el metabolismo del colesterol. La adición del 2% de ácido linoleico a una dieta alta en hidratos de carbono libre de grasa suprime en un 70% la biosíntesis hepática de ácidos grasos y las actividades de la sintasa de los ácidos grasos (FAS) y de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa,¹⁴ enzimas involucradas en la lipogénesis. Actualmente se sabe que los AGPIs en la dieta inducen la expresión génica de enzimas responsables de la oxidación de ácidos grasos y reprimen la expresión de enzimas lipogénicas a través de diferentes mecanismos (Brito-Casillas et al., 2016).

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y SU EFECTO EN LA Diabetes mellitus.

Hoy en día la Diabetes mellitus es una enfermedad con un nivel muy alto de mortalidad en nuestro país, es una enfermedad multigénica y multifactorial la cual es caracterizada principalmente por la hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y complicaciones vasculares (Carrero et al., 2005).

Debido a múltiples investigaciones se propone hoy en día que los ácidos poliinsaturados pueden tener un efecto benéfico en la prevención y control de la diabetes por diferentes mecanismos (Brito-Casillas et al., 2016).

Por otra parte, todas las membranas celulares contienen bicapas lipídicas y son impermeables a las moléculas cargadas, de tal manera que para que pueda ocurrir la comunicación entre las células se requieren transportadores proteicos o receptores que estén en esta doble capa. Además de ello se observa un mecanismo de fluidez que propicia el movimiento lateral de las proteínas y la invaginación que permite la endocitosis y exocitosis. Esta fluidez requiere ácidos grasos de cadena larga que además tenga insaturaciones, ya que los saturados disminuyen esta característica vital. Por ejemplo, el papel que tiene la insulina de comunicar su señal durante el metabolismo de la glucosa en ratas se ve dañada cuando la alimentación proporciona más del 10% de calorías de la dieta proveniente de ácidos grasos saturados, lo cual se puede mejorar con la ingesta de ácidos grasos omega 3 (G et al., 2006).

Una proteína conocida como Receptor Activado de la Proliferación de Peroxisomas (PPAR del inglés Peroxisome Proliferator activated Receptor) participa en la regulación que se expresa en los hepatocitos, cardiomiocitos y otros, esta proteína es requerida para que los ácidos grasos exprese su función en los procesos genéticos y participa en una extensa red de genes que regulan el metabolismo de lípidos, de la glucosa y en la diferenciación de adipocitos. Se podría decir que el receptor mencionado actúa como un magno “switch” en la transcripción genética y su relación con los ácidos grasos indispensables está comprobada. Existen varios tipos de PPAR: α , β y γ . PPAR α se asocia al metabolismo de los ácidos grasos del hígado, riñón, corazón, músculo esquelético y tejido adiposo marrón. Los efectos de estos receptores en el metabolismo van desde la proliferación peroxisomal, la oxidación aumentada de ácidos grasos, la disminución de niveles de triacilglicerolos plasmáticos y el mejoramiento de la tolerancia a la glucosa. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga reducen la lipogénesis hepática y en consecuencia reducen la cantidad de enzimas involucradas en la síntesis lipídica, además, los ácidos grasos omega-3 modulan la adipogénesis (Valenzuela B et al., 2011).

Otro mecanismo de los ácidos grasos poliinsaturados se debe a que protegen a las células beta pancreática del daño que causan los radicales libres que se producen durante la Diabetes. Sin embargo aun existe controversia respecto a los efectos benéficos de los ácidos grasos poliinsaturados en la diabetes del ser humano. Existe un estudio llamado “Nurses Health Study” el cual reporta que el riesgo de desarrollar diabetes esta inversamente asociado con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados 50. Así como también existen investigaciones bibliográficas que no muestran efectos benéficos con el consumo de los ácidos grasos poliinsaturados. (Woodman y cols. 2001).

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

En la literatura se apunta, que el efecto antiarritmia de los ácidos grasos omega 3 se puede asociar con el equilibrio funcional entre los sistemas vago y simpático cuya modulación se involucra con la respuesta cardiaca. El particular los eicosapentaenoicos y los docosahexaenoicos podrían comparar su efecto con algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de estos problemas cardiacos, lo cual se ha observado cuando se suministra aceite de pescado a las ratas en tratamiento; es de mencionar en estos casos a los adrenoreceptores que participan en las arritmias. Estos receptores son proteínas de las membranas que transmiten el mensaje neuroendócrino de las catecolaminas en el ritmo y fuerza de la contracción cardiaca. En este proceso los docosahecaenoides tienen actividad similar a los β bloqueadores con relación a la esteroesclerosis, ésta es producto de un largo periodo de inflamación de las arterias y la disfunción endotelial juega un importante papel, porque el flujo relaciona por esta función esta medido por el óxido nítrico y agravado por ateromas. Tal vez los ácidos grasos omega 3 proporciona fluidez a las membranas de las células endoteliales promoviendo la síntesis o salida de óxido nítrico. Para la prevención de ateromas se sigue utilizar el consumo de fuentes de ácidos grasos omega 3. Ya que se ha observado que reduce la formación de radicales libres derivados del oxígeno y aumenta la producción de óxido nítrico en células endoteliales humanas cultivadas, lo cual evita los ateromas (Carrero et al., 2005).

Un proceso primario es la iniciación de aterosclerosis y el desarrollo de desórdenes aterotrombóticos, es la adhesión de monocitos a las células endoteliales, proceso mediado por varias moléculas cuyo nivel es bajo en células vasculares normales. Esta regulación se da por varios estímulos mediados por sustancias como pueden ser las citosinas y los oxidantes. Cuando estas moléculas aumentan se promueve la adhesión de monocitos en la pared de vasos, los cuales migran a través del endotelio en íntima vascular y se acumulan para dar lugar a las lesiones iniciales de aterosclerosis. En este mecanismo participan los ácidos grasos omega 3 y omega 6 y sus derivados, por su relación con los procesos inflamatorios que involucran a las citosinas, eicosanoides. Otros problemas asociados a los problemas cardíacos es la concentración de HDL- colesterol que puede ser factor predictivo para evitar el riesgo de la dislipidemia (Valenzuela B et al., 2011)

3. JUSTIFICACIÓN

Los frutos como (*Rubus fruticosus*) cultivados en Michoacán, su comercialización es en fresco, lo que origina pérdidas dentro de la cadena de producción y distribución en el estado, por ello es necesario plantear el desarrollo de alimentos funcionales elaborados a partir de moléculas nutraceuticas, aisladas y caracterizadas en estos frutos, estas moléculas lipidicas pueden ser utilizados en la prevención o disminución de los efectos de las enfermedades crónico - degenerativas como la Diabetes Mellitus. Se tiene la materia prima de *Rubus fruticosus* el cual es un producto de desecho, debido a que no cumplió con los requerimientos para la exportación de ella, tenemos la semilla de *Rubus fruticosus* las que contienen una importante concentración de ácidos grasos los cuales tienen un efecto biológico, se determina si existe por medio de modelos biológicos, donde no se sabe exactamente el efecto.

4. HIPÓTESIS

La ingesta de Ácidos grasos poliinsaturados de *Rubus fruticosus* en una concentración de 4 % por cada 100 mg produce un efecto hipolipemiante, en modelos biológicos de ratón *Mus musculus*, inducidos con Diabetes mellitus tipo 1.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto hipolipemiante de ácidos grasos poliinsaturados aislados de *Rubus fruticosus*, en ratones *Mus musculus* inducido con *Diabetes mellitus* tipo 1, implementando una dieta modificada AIN-93G, midiendo parámetros bioquímicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Diseñar una dieta, con una concentración al 4% por cada 100 gramos de ácidos grasos de *Rubus fruticosus*.

Alimentar con la dieta modificada del 4 % de ácidos grasos de *Rubus fruticosus* a modelos biológicos *Mus musculus* inducido con *Diabetes melitus* tipo 1.

Evaluar las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en modelos biológicos alimentados con dieta estándar contra los ratones alimentados con la dieta modificada al 4 % de ácidos grasos de *Rubus fruticosus*.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Tabla 10. Materiales utilizados en la metodología y procedimientos del proyecto de investigación.

REACTIVOS	Solvente: Éter etílico H₂O destilada Kit de determinación cuantitativa de colesterol Kit de determinación cuantitativa de Triglicéridos Extracto etílico de Rubus fruticosus Estreptozotocina (Fármaco)
MATERIALES.	Dieta AING-93 Modelos biológicos (10) Mus musculus cepa Balb-c Tubos eppendorf Jeringas insulina Gasas Mortero y pistón de porcelana Matraz balón 250 ml 2 piezas soxhlet 2 tubos refrigerantes Mangueras de conexión 1 embudo 1 termómetro 1 cronómetro

	Pinzas
	Tijeras
	Papel filtro para colocar muestra
	Clips
	Baño maría
	Bolsas de gel
	Bomba de agua
	Recipiente para agua.
	Bomba de vacío
	Colador
	Lámpara desecadora
	Jaulas para ratón
	Bascula de un platillo
	Bascula marca precisa XT 220
	Micropipetas
	Puntas con filtro
	Guantes
	Cubre bocas
	Celdas de cuarzo- espectrofotometro.

TÉCNICAS.



Tupy



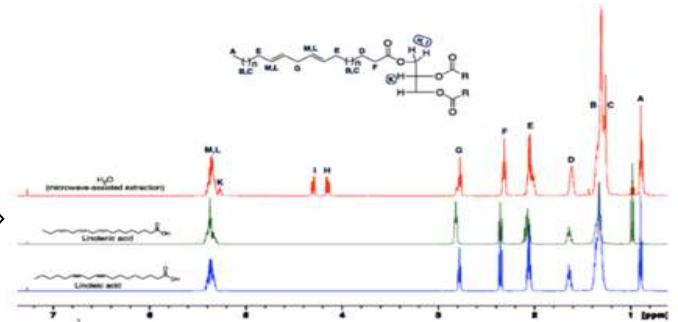
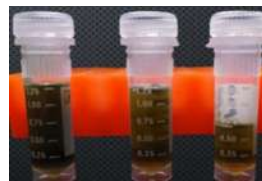
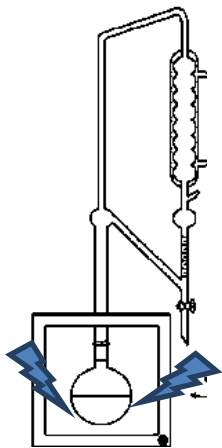
brazos



idaeus



Semilla de *Rubus fruticosus*



Ácidos grasos de *Rubus fruticosus*

Identificación de ácidos grasos poliinsaturados por RMN

Extracción de ácidos grasos por Soxhlet



Inducción de Diabetes mellitus.



Diseño de las dietas modificadas al 4 %.

Tratamiento

MÉTODOS

- a) Se obtuvo la materia prima de *Rubus fruticosus* del municipio de Ziracuaretiro, Michoacán, la cual cabe destacar que es producto de desecho, ya que no cumplió con los requerimientos necesarios para la exportación de la misma, por esta razón la mayoría de los productores por falta de tiempo desechan este fruto, ocasionando grandes pérdidas en la económica, por ello surge la necesidad de procesar el desecho, aislar y aprovechar estos frutos.
- b) Trituración de *Rubus fruticosus* se obtiene una parte líquida (jugo) y una parte sólida (fibra y semillas), separamos ambas partes con bomba de vacío, ya que la de interés para nosotros es la parte sólida.
- c) Trituración de *Rubus fruticosus* se obtiene una parte líquida (jugo) y una parte sólida (fibra y semillas), separamos ambas partes con bomba de vacío, ya que la de interés para nosotros es la parte sólida.
- d) Secado de la parte sólida con tratamiento térmico con lámpara de 180 watts por 18 horas, en una superficie de acero, al final fue tamizada la parte sólida, separando las semillas de *Rubus fruticosus*, las cuales fueron sometidas a un proceso de triturado en un mortero.
- e) Extracción de ácidos grasos de *Rubus fruticosus* por el método de Soxhlet se utilizaron muestras de 5 gramos de semilla triturada con el solvente éter etílico (Meyer) el rendimiento de la extracción fue de 2-3 mililitros de aceite.
- f) Identificación de ácidos grasos de *Rubus fruticosus* por medio del análisis de Resonancia magnética nuclear en donde nos confirma la presencia de ácidos grasos poliinsaturados y cromatografía de gases la cual informó las concentraciones de cada uno de los ácidos grasos presentes en nuestro extracto lipídico.
- g) Inducción de Diabetes mellitus tipo 1 con Estreptozotocina a una dosis de 150 mg/ kg de peso de ratón.
- h) Diseño de la dieta modificada al 4 % de *Rubus fruticosus* donde se adiciono el aceite de *Rubus fruticosus*.

- i) Tratamiento de modelos biológicos *Mus musculus* cepa Balb-c este tratamiento fue por 15 días, se alimentaban todos los días y consumían en promedio 16.47 gramos por día.
- j) Monitoreo de parámetros bioquímicos en modelo biológicos ratón *Mus musculus* cepa Balb-c, n-5 ratones por lote en donde la muestra obtenida es sangre total, tomada directamente del corazón del ratón, antes de ello se administró pentobarbital con una dosis de 40 mg/kg de peso por vía intraperitoneal lo cual nos da un efecto de anestesia para manipular nuestros modelos, se realiza un corte en el abdomen bajo para retirar la piel y poder tener acceso a los órganos, se localiza el corazón en donde realizamos una punción para después extraer la sangre con la punta de una micro pipeta para su posterior análisis.
- k) De la sangre total se separó el suero, por la centrifuga por 15 minutos posterior tratamiento con el método de espectrofotetría, donde se utilizaron los componentes del kit SPINREACT CHOLESTEROL, y kit SPINREACT TRYGLICERIDOS así como la preparación de la solución blanco, patrón y la muestra, mezclamos y encubamos 5 minutos a 37 ° C.
- l) Leer nuestras muestras en espectrofotómetro JENWAY 7305 Spectrophotometer leer Absorbancia del patrón y la muestra, frente al blanco de reactivo.
- m) Se analizaron los metabolitos de colesterol total y triglicéridos totales en ambos lotes, por medio del método de espectrofotetría con el kit SPINREACT TRIGLICERIDOS.
- n) Una vez calculadas las concentraciones para cada uno de los lotes se realiza un análisis estadístico descriptivo y específico para cada uno de nuestros lotes y observar así si se tuvo una diferencia significativa en el tratamiento realizado.

7. RESULTADOS.

Una vez analizadas todas las muestras de nuestros lotes de control y de la dieta modificada de ácidos poliinsaturados de *Rubus fruticosus*, en sangre, específicamente para Colesterol Total y Triglicéridos se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11. Perfil lipídico en suero de ratones control y tratados con la dieta modificada con ácidos grasos poliinsaturados de semilla de *R. fruticosus*.

Tipo de Tratamiento	Parámetro de Colesterol en (mg /dL)	Parámetro de Triglicéridos en (mg/dL)
Grupo Control (tratado con STZ) Dieta Estándar AING-93.	164.5 ± 35.94 N=5	105.0 ± 21.35 N=5
Grupo tratado con STZ, Dieta 4% de ácidos grasos de <i>R. fruticosus</i> .	60.44 ± 7.59 N=5	157.91 ± 61.125 N=5

Se observa la concentración de colesterol total para el grupo de animales control inducidos con diabetes mellitus de tipo 1, sometidos a la dieta estándar AING-93 un valor de 164.5 mg/dL y una desviación estándar de ± 35.94 , en el caso del grupo tratado con el dieta experimental con aceite de semilla de zarzamora y ácidos grasos poliinsaturados se mostró una concentración de 60.44 mg/dL y una desviación estándar de ± 7.59 , para una N= 5, individuos, para cada tipo de tratamiento, por lo que se establece una diferencia significativa para el tratamiento dietético, en el caso de colesterol en los animales con diabetes mellitus de tipo 1 inducido con estreptozotocina.

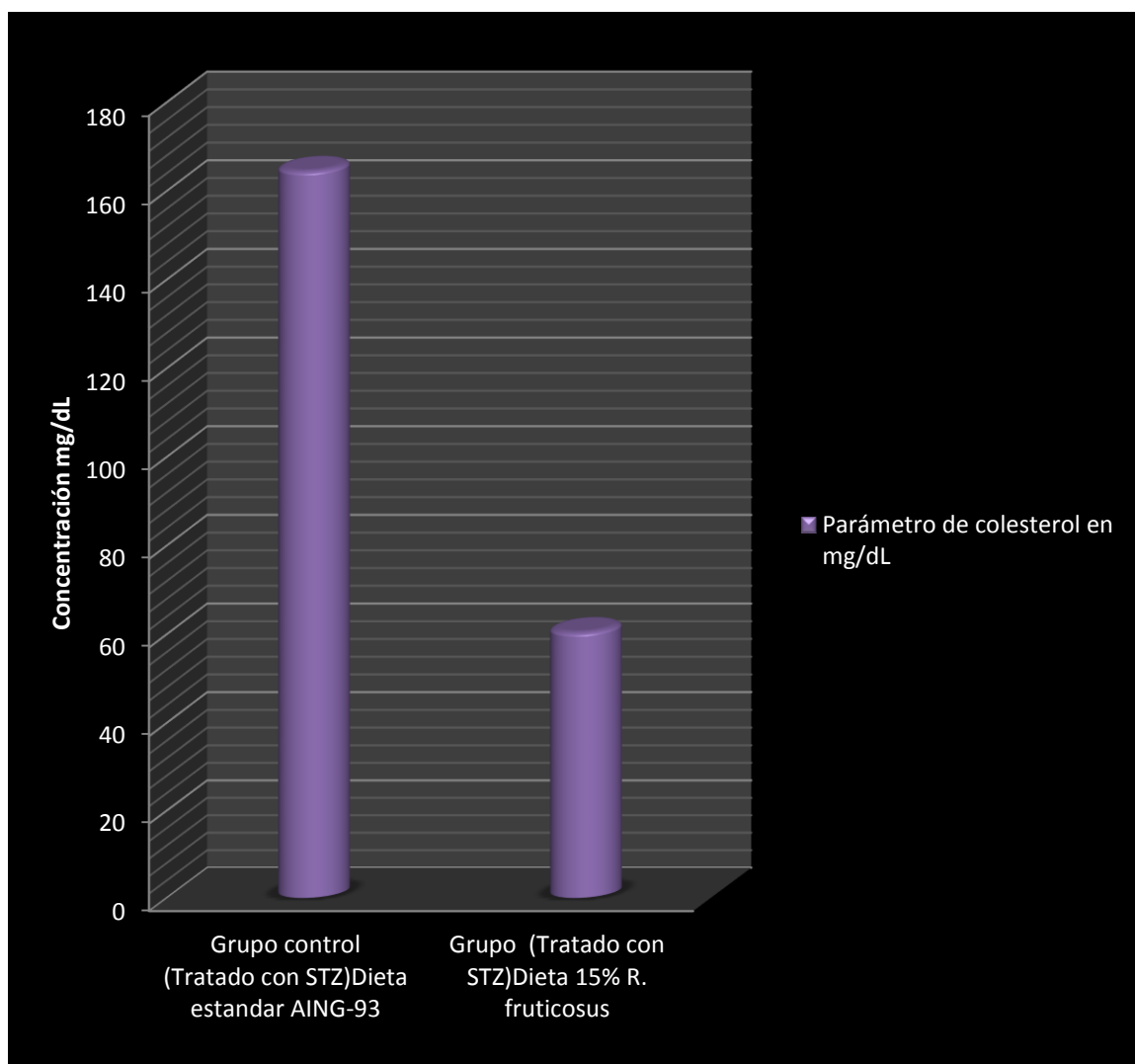


Figura 8. Concentración de Colesterol total en mg/dL, en suero de ratones de inducidos a Diabetes mellitus de tipo 1, con estreptozocina, dieta control y dieta modificada con ácidos grasos poliinsaturados, provenientes de la extracción y aislamiento de *R. fruticosus*. N=5 individuos tratados para cada.

Se observa la concentración de triglicéridos para el grupo de animales control inducidos con diabetes mellitus de tipo 1, sometidos a la dieta estándar AING-93 un valor de 105.0 mg/dl y una desviación estándar de ± 21.35 ; en el caso del grupo tratado con el dieta experimental con aceite de semilla de zarzamora y ácidos grasos poliinsaturados se mostró una concentración de 157.91 mg/ dl y una desviación estándar de ± 61.25 , para una N= 5, individuos, para cada tipo de tratamiento, por lo que se establece que no existe una diferencia significativa para el tratamiento dietético, en el caso de los triglicéridos en los animales con diabetes mellitus de tipo 1 inducido con estreptozotocina.

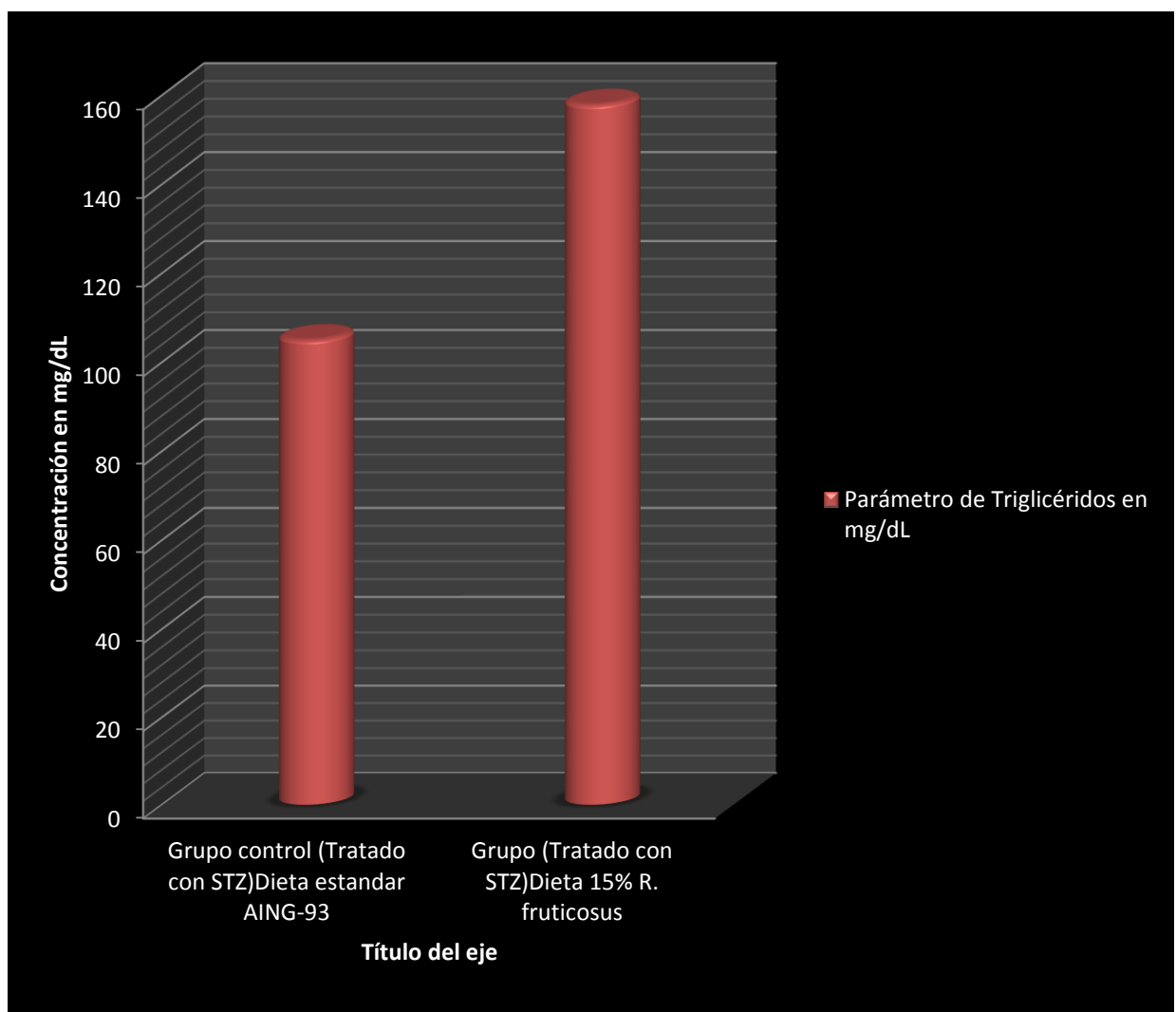


Figura 9. Concentración de triglicéridos en mg/dL, en suero de ratones de inducidos a Diabetes mellitus de tipo 1, con estreptozocina, dieta control y dieta modificada con ácidos grasos poliinsaturados, provenientes de la extracción y aislamiento de *R. fruticosus*. N=5 individuos tratados para cada grupo.

Análisis estadístico

Se utiliza estadística descriptiva y aplicada para analizar nuestros con ello saber que existe una diferencia significativa en los grupos control respecto a los grupos de tratamiento.

Una vez realizada nuestra investigación se tiene que realizar una serie de operaciones con respecto a la población y muestra, en nuestro caso hay una población pequeña, por ello la muestra también lo es, se utilizará la distribución t de manera extensa, ya que ello tratamos de determinar si las medidas de dos muestras son o no significativamente diferentes.

Determinando así el intervalo de confianza dentro del cual se puede estimar la media de población a partir de nuestra muestra pequeña. Con ello tendremos aplicación en la inferencia estadística y estimar y probar una media y una diferencia de medias.

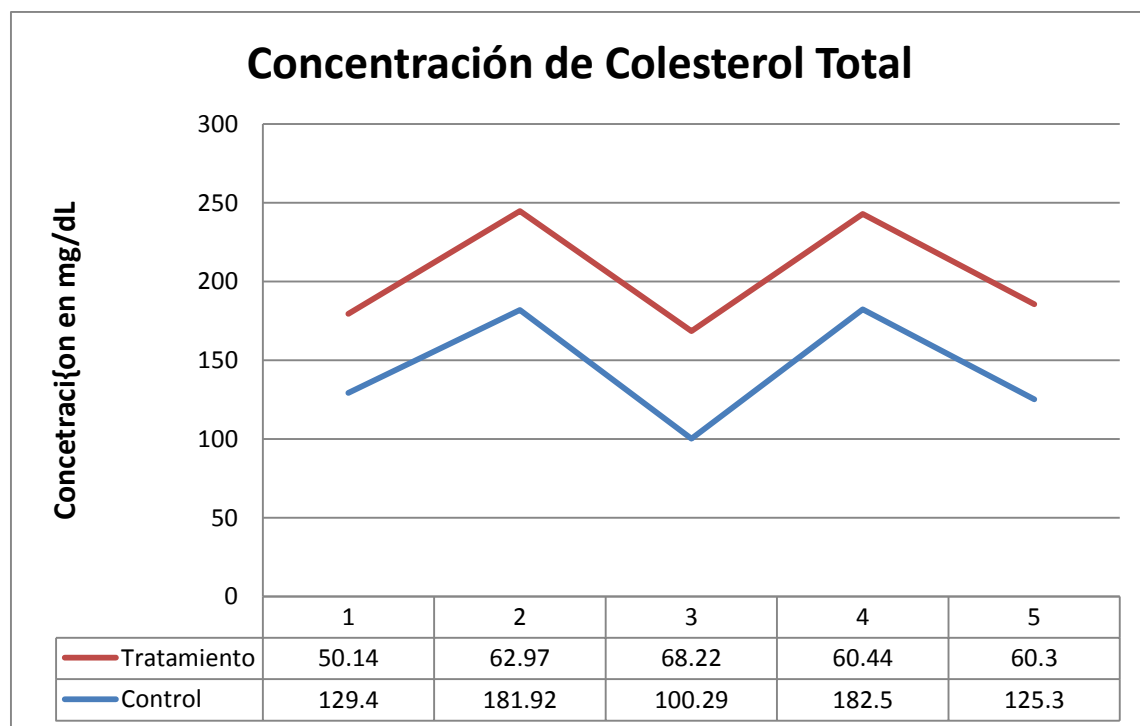


Figura 10. Gráfica de dispersión para el colesterol en donde se observa la diferencia entre los grupos.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	143.882	60.414
Varianza	1348.38022	43.25888
Observaciones	5	5
Coeficiente de correlación de Pearson	-0.094345693	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	4.923169212	
P(T<=t) una cola	0.00395571	
Valor crítico de t (una cola)	2.131846786	
P(T<=t) dos colas	0.00791142	
Valor crítico de t (dos colas)	2.776445105	

(M= 148.5275, SE $\pm$ 35.94) que los animales tratados con la dieta adicionada con ácidos grasos poliinsaturados de *Rubus fruticosus* al 4% con (M= 60.4425 mg/dL SE $\pm$ 7.59), Grados de libertad 3 p< 0.05).

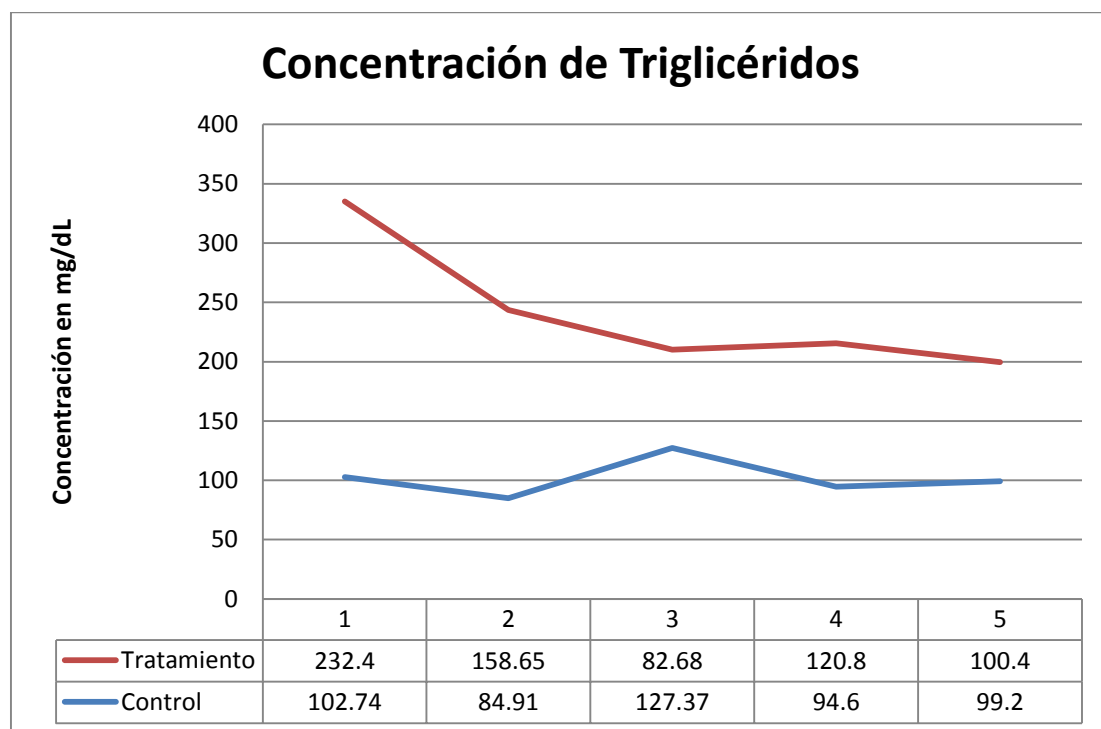


Figura 11. Gráfica de dispersión para el colesterol en donde se observa la diferencia entre los grupos.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	101.764	138.986
Varianza	249.64353	3525.70598
Observaciones	5	5
Coeficiente de correlación de Pearson	-0.38713449	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	-1.240492395	
P(T<=t) una cola	0.141291619	
Valor crítico de t (una cola)	2.131846786	
P(T<=t) dos colas	0.282583238	
Valor crítico de t (dos colas)	2.776445105	

(M= 105,00 SE $\pm$ 21.35) que los animales tratados con la dieta adicionada con ácidos grasos poliinsaturados de *Rubus fruticosus* al 4% con (M= 157.91mg/dL SE $\pm$ 61.125), Grados de libertad 2 p>0.05).

8. DISCUSIÓN.

La Diabetes mellitus hoy en día es una gran problema que aqueja a la ciudadanía Mexicana y la de alrededor del mundo, la cual en conjunto con todas su complicaciones hoy es la principal causa de mortalidad, por ello es un tema de gran interés para todas las personas no solo en el tratamiento si no en la importantancia de la prevención con alimentos que nos aporten moléculas en beneficio de las complicaciones y así podamos prevenir posteriores complicaciones.

Durante el análisis de datos del presente proyecto encontramos que:

Los ácidos grasos poliinsaturados provenientes de *Rubus fruticosus* tienen un efecto hipolipemiente, pero este efecto es específico y significativo para la fracción de Colesterol, no siendo significativo para la fracción de Triglicéridos, estos resultados pueden desempeñar un rol significativo, ya que es una viable opción de prevención en enfermedades isquémicas.

Vean Donal plantea que respecto al prototipo de los ácidos grasos monoinsaturados cis ω -9, el ácido oleico, que se considera la fuente primaria de grasa de la dieta mediterránea por ser el ácido graso mayoritario en el aceite de oliva, se ha visto que este ácido graso tiene efecto hipocolesterolémico y que mejora la sensibilidad a la insulina, además de ser más resistente a la oxidación que los ácidos grasos poliinsaturados que abundan en aceites de semillas (Veat Donal, 2011).

Burr et al., 1989; Gissi-Hf, 2008; Mozaffarian and Rimm, 2006; Yokoyama et al., 2007. En relación a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), estudios de alimentación controlada y de cohortes de ingesta de ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) han demostrado beneficios fisiológicos en la presión arterial, latido cardíaco. Niveles de triglicéridos y, probablemente, inflamación, función endotelial y función diastólica cardíaca, y evidencia consistente de riesgo reducido de CHD fatal y muerte súbita cardíaca con un consumo de alrededor de 250 mg/d de EPA más DHA (Burr et al., 1989; Gissi-Hf, 2008; Mozaffarian and Rimm, 2006; Yokoyama et al., 2007). En este caso

mi proyeco difiere en la disminción de Trigliceridos totales después de un tratamiento con una dieta del 4% de ácidos grasos poliinsaturados.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga reducen la lipogénesis hepática y en consecuencia reducen la cantidad de enzimas involucradas en la síntesis lipídica, además, los ácidos grasos omega-3 modulan la adipogénesis (Valenzuela B et al., 2011).

Respecto al prototipo de los ácidos grasos monoinsaturados cis ω -9, el ácido oleico, que se considera la fuente primaria de grasa de la dieta mediterránea por ser el ácido graso mayoritario en el aceite de oliva, se ha visto que este ácido graso tiene efecto hipocolesterolémico y que mejora la sensibilidad a la insulina, además de ser más resistente a la oxidación que los ácidos grasos poliinsaturados que abundan en aceites de semillas (Veat Donal, 2011).

9. CONCLUSIONES

a) La dieta implementada para el modelo de Diabetes Mellitus de Tipo1, que contiene ácidos grasos de tipo poliinsaturados proveniente de la semilla de *Rubus. fruticosus*, presentó una disminución en la concentración de Colesterol sérico en los animales sometidos al tratamiento de inducción dietético después de 14 días de alimentación.

b) El efecto hipocolesterolemizante sobre los animales sometidos al tratamiento dietético después de 14 días de inducción es específico, no observando una variación en la concentración de Triglicéridos séricos, por lo que permite formular un mecanismo específico sobre la fracción de lípidos de tipo estero.

10. GLOSARIO

Acción paracrina: Se refiere a un tipo de comunicación celular por secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora, como es el caso de muchas hormonas, por ejemplo.

AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados los cuales poseen solo un doble enlace en su estructura molecular.

AGPIs – CL: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena son aquellos que surgen de la conversión de ácidos grasos indispensables en ácidos poliinsaturados de cadena más larga (AGPIs-CL) presentando más insaturaciones, como el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico.

AGPIs: Ácidos grasos poliinsaturados los cuales tienen más de dos dobles enlaces en su estructura molecular, y los cuales tienen un efecto cardioprotector.

Anti esclerótico: ejercen una función global sobre las alteraciones degenerativas del sistema circulatorio, el efecto más desfavorable de todo ello es el colesterol, que se deposita y calcifica el interior de los vasos.

Catequina: Las catequinas están en estudio para la prevención y el tratamiento de cáncer. Una catequina es un tipo de antioxidante.

Diabetes mellitus: *Diabetes mellitus*, enfermedad crónica degenerativa la cual es la principal causa de mortalidad en el país, México.

DPPH: 2,2- DIFENIL-1-PICRILHIDRAZILO, es un método utilizado para medir la capacidad antioxidante en este caso de *Rubus fruticosus*.

Efecto hipocolesterolemizante: Reducción de la concentración de colesterol en sangre.

Efecto hipolipemizante: Se refiere al efecto que tiene cualquier sustancia farmacológicamente activa que tenga la propiedad de disminuir los niveles de lípidos en sangre.

Fenoles: Los fenoles son compuestos orgánicos que poseen el grupo hidroxilo – OH enlazado de forma directa al carbono del núcleo bencénico.

Flavonoides: Son metabolitos secundarios, los flavonoides ejercen un amplio espectro de funciones en las plantas, principalmente como pigmentos de colores amarillos en los pétalos de las flores con la función de atraer los insectos polinizadores.

IL-8: Es una citocina de la familia de las quimiocinas, de naturaleza proinflamatoria.

Luteínas: Es un pigmento de la familia carotenoides, su función principal actúa como antioxidante y como protector solar natural en el ojo.

Método Folin-Ciocalteu: Se utiliza como medida del contenido en compuestos fenólicos totales en productos vegetales.

NF-κB: (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN.

Quercitina: La quercetina o quercitina es un compuesto natural antioxidante que se encuentra en algunas frutas y verduras y que es altamente beneficiosa para la salud.

TNF alfa: El factor de necrosis tumoral, es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria.

11. REFERENCIAS.

3338.pdf. (s. f.). Recuperado a partir de
<http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/download/3338/3338>

Alegre-Díaz, J., Herrington, W., López-Cervantes, M., Gnatiuc, L., Ramirez, R., Hill, M., ... Emberson, J. R. (2016). Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 1961-1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605368>

Al-Waili, N., Al-Waili, H., Al-Waili, T., & Salom, K. (2017). Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 1-20. <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1297885>

Arredondo, A., & Zúñiga, A. (2004). Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: the Mexican case. *Diabetes Care*, 27(1), 104-109.

Balakumar, P., Maung-U, K., & Jagadeesh, G. (2016). Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, 113(Pt A), 600-609. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.040>

Brito-Casillas, Y., Melián, C., & Wägner, A. M. (2016). Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. *Endocrinología Y Nutrición: Organo De La Sociedad Espanola De*

Endocrinología Y Nutrición, 63(7), 345-353.

<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.011>

Carrero, J. J., Martín-Bautista, E., Baró, L., Fonollá, J., Jiménez, J., Boza, J. J., & López-Huertas, E. (2005). Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos Omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutrición Hospitalaria*, 20(1), 63-69.

CONTRERAS RAMON. (s. f.). La zarzamora | La guía de Biología. Recuperado 9 de marzo de 2017, a partir de <http://biologia.laguia2000.com/botanica/la-zarzamora#ixzz4RSTqB95n>.

Coronel, R. (2017). The pro- or antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids and of cholesterol. *Pharmacology & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.004>

Dixon, G. R., & Aldous, D. E. (2014). *Horticulture: Plants for People and Places, Volume 1: Production Horticulture*. Springer.

Evans, C. E. L. (2016). Sugars and health: a review of current evidence and future policy. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S0029665116002846>

Fennema, O. R. (1985). *Food chemistry*. M. Dekker.

Fófano do Lago, M., Chaia Kaippert, V., Lopes Souto, D., & Lopes Rosado, E. (2016). Influencia de los ácidos grasos insaturados en el peso corporal y en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en mujeres obesas con

el genotipo Pro12Pro en el gen PPAR γ 2. *Nutricion Hospitalaria*, 33(2), 103.

G, P., Eugenia, C., F, G., & Arturo, C. (2006). Unsaturated fatty acids intake and its relationship with insulin resistance in diabetes mellitus patients. *Revista de la Facultad de Medicina*, 54(2), 134-142.

Gimeno Creus, E. (s. f.). Compuestos fenólicos. Un análisis de sus beneficios para la salud. *Offarm*, 80-84.

Gómez-Dantés, H., Fullman, N., Lamadrid-Figueroa, H., Cahuana-Hurtado, L., Darney, B., Avila-Burgos, L., ... Lozano, R. (2016). Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 388(10058), 2386-2402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31773-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31773-1)

Grasas y ácidos grasos en nutrición humana - a-i1953s.pdf. (s. f.). Recuperado a partir de <http://www.fao.org/3/a-i1953s.pdf>

Hamed, S. A. (2017). Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1-20. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1293521>

Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P., & Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública de México*, 55, s129-s136.

-HURMAN, E.M. (s. f.). Fenoles. Recuperado 8 de marzo de 2017, a partir de <http://www.cricyt.edu.ar/enciclopedia/terminos/Fenoles.htm>

- Hygum, K., Starup-Linde, J., Harsløf, T., Vestergaard, P., & Langdahl, B. L. (2017). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 176(3), R137-R157. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0652>
- Kessler, K., Hornemann, S., Petzke, K. J., Kemper, M., Kramer, A., Pfeiffer, A. F. H., ... Rudovich, N. (2017). The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 7, 44170. <https://doi.org/10.1038/srep44170>
- Keys, A., Anderson, J. T., & Grande, F. (1957). Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet (London, England)*, 273(7003), 959-966.
- Kinsell, L. W., Partridge, J., Boling, L., Margen, S., & Michaels, G. (1952). Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 12(7), 909-913. <https://doi.org/10.1210/jcem-12-7-909>
- Kutzner, L., Ostermann, A. I., Konrad, T., Riegel, D., Hellhake, S., Schuchardt, J. P., & Schebb, N. H. (2017). Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(1), 139-147. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03745>

- Labonte, C. C., Chevalier, S., Marliss, E. B., Morais, J. A., & Gougeon, R. (2015). Effect of 10% dietary protein intake on whole body protein kinetics in type 2 diabetic adults. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 34(6), 1115-1121. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.022>
- Lalia, A. Z., & Lanza, I. R. (2016). Insulin-Sensitizing Effects of Omega-3 Fatty Acids: Lost in Translation? *Nutrients*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/nu8060329>
- Maillard, P., Carmichael, O. T., Reed, B., Mungas, D., & DeCarli, C. (2015). Cooccurrence of vascular risk factors and late-life white-matter integrity changes. *Neurobiology of Aging*, 36(4), 1670-1677. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.007>
- Martínez-Cruz, N. del S., Arévalo-Niño, K., Verde-Star, M. J., Rivas-Morales, C., Oranday-Cárdenas, A., Núñez-González, M. A., & Morales-Rubio, M. E. (2011). Antocianinas y actividad anti radicales libres de *Rubus adenotrichus* Schltdl (zarzamora). *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(4), 66-71.
- Martínez-Rodríguez, R., Navarro-Alarcón, M., Rodríguez-Martínez, C., & Fonollá-Joya, J. (2013). [Effects on the lipid profile in humans of a polyphenol-rich carob (*Ceratonia siliqua* L.) extract in a dairy matrix like a functional food; a pilot study]. *Nutricion Hospitalaria*, 28(6), 2107-2114. https://doi.org/10.3305/nutr_hosp.v28in06.6952

(Microsoft Word - Tesis Completa. Definitiva. Sin vínculos y numerada definitiva, CON ÍNDICE sin tabla. 1-Marzo-14. - copia) - T35524.pdf.
(s. f.). Recuperado a partir de <http://eprints.ucm.es/27504/1/T35524.pdf>

Patti, A. M., Toth, P. P., Giglio, R. V., Banach, M., Noto, M., Nikolic, D., ... Rizzo, M. (2017). Nutraceuticals as an Important Part of Combination Therapy in Dyslipidaemia. *Current Pharmaceutical Design*.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170317145851>

Reeves, P. G., Nielsen, F. H., & Fahey, G. C. (1993). AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of Nutrition*, 123(11), 1939-1951.

Ridler, C. (2017). Diabetes: High diabetes-mellitus-linked mortality in Mexico. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(2), 66.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.204>

Rodríguez Yunta, E. (2007). ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES HUMANAS. *Acta bioethica*, 13(1), 25-40. <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2007000100004>

Rodríguez-Cruz, M., Tovar, A. R., del Prado, M., & Torres, N. (2005a). Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de investigación clínica*, 57(3), 457-472.

- Rodríguez-Cruz, M., Tovar, A. R., del Prado, M., & Torres, N. (2005b). Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de investigación clínica*, 57(3), 457-472.
- Ruíz-Guzman G. (2014, junio 2). Las enfermedades crónico-degenerativas, principales causas de mortalidad en México - ANUIES. Recuperado 11 de marzo de 2017, a partir de <http://www.anuies.mx/noticias/las-enfermedades-cronico-degenerativas-principales-causas-de>
- Seah, J. Y. H., Gay, G. M. W., Su, J., Tai, E.-S., Yuan, J.-M., Koh, W.-P., ... van Dam, R. M. (2017). Consumption of Red Meat, but Not Cooking Oils High in Polyunsaturated Fat, Is Associated with Higher Arachidonic Acid Status in Singapore Chinese Adults. *Nutrients*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/nu9020101>
- Stechemesser, L., Eder, S. K., Wagner, A., Patsch, W., Feldman, A., Strasser, M., ... Aigner, E. (2017). Metabolomic profiling identifies potential pathways involved in the interaction of iron homeostasis with glucose metabolism. *Molecular Metabolism*, 6(1), 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.006>
- Valenzuela B, R., Tapia O, G., González E, M., & Valenzuela B, A. (2011). ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 (EPA Y DHA) Y SU APLICACIÓN EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS. *Revista chilena de nutrición*, 38(3), 356-367. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182011000300011>