



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Memoria de tesis

“EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN
LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA
INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME
METABÓLICO”

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Licenciado en Salud Pública
Andrés Raya Farias

Dirección de tesis:
Doctor en Ciencias Biológicas
Christian Cortés Rojo

Maestro en Farmacología Clínica
Jaime Carranza Madrigal

Morelia, Michoacán
México
Agosto, 2016



La Maestría en Ciencias de la Salud de la
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia
Del CONACyT

El estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
“Dr. Ignacio Chávez”
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Recibió beca del CONACyT
durante la realización de su tesis de Maestría en Ciencias de la Salud

El Comité Tutorial designado por la División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, aprobó la memoria de tesis
que presentó:

Licenciado en Salud Pública ANDRÉS RAYA FARIAS.

Doctora en Ciencias Fisiológicas
Bertha Fenton Navarro

Doctor en Ciencias Especialidad en Farmacología
Daniel Godínez Hernández

Doctora en Ciencias Químico Biológicas
Martha Eva Viveros Sandoval

Dirección de tesis

Doctor en Ciencias Biológicas

Christian Cortés Rojo

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Maestro en Farmacología Clínica

Jaime Carranza Madrigal

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Hospital General “Dr. Miguel Silva”. SSA

La presente investigación se realizó en:

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Edificio B3

Laboratorio de Bioquímica.

Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Departamento de Ultrasonido

Morelia Michoacán

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1.- ANTECEDENTES	1
2.- JUSTIFICACIÓN	16
3.- HIPOTÉISIS	17
4.- OBJETIVO	18
5.- MATERIALES Y MÉTODOS	19
6.- RESULTADOS	24
7.- DISCUSIÓN	36
8.- CONCLUSIONES	41
9.- PERSPECTIVAS	41
10.- REFERENCIAS	42
11.- ANEXOS	48



Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
“Dr. Ignacio Chávez”



EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Introducción: El síndrome metabólico se caracteriza por un estado protrombótico, con activación leucocitaria e incremento en el estrés oxidativo. Esto ha sido asociado con el desarrollo de disfunción endotelial debido a una deficiente activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), debido a su reacción con las especies reactivas del oxígeno (ERO) generadas durante la inflamación. Por otro lado, existe evidencia de que el consumo de alimentos fritos ricos en grasa saturada, p. ej., la carne de hamburguesa, promueven la inflamación vascular y disminuyen la función endotelial. A este respecto, se ha reportado que estos procesos pueden ser prevenidos en personas sanas por la adición de aguacate en dichos alimentos.

Materiales y Métodos: Estudio ultrasonográfico y bioquímico, experimental, longitudinal, prospectivo aleatorizado, cruzado, abierto pero ciego para los evaluadores. Se reclutarán 14 paciente con síndrome metabólico. Se clasificó a los pacientes en dos grupos; al primer grupo se le dió a consumir la carne de hamburguesa, mientras que al segundo grupo se le proporcionó la misma dieta adicionada con un aguacate. Se realizó el diagnóstico de la función endotelial y se extrajo sangre periférica antes y 4 horas después del consumo de dichos alimentos, se analizaron los niveles plasmáticos de NO, los niveles de peroxidación lipídica. Además, se aislaron leucocitos, a cuyas poblaciones se les analizó por citometría de flujo la producción de ERO y la expresión de moléculas de adhesión CD11b/CD18 y CD11c/CD18.**Resultados:** Se reclutaron 11 hombres y 3 mujeres, se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de NO, al consumir hamburguesa aumentaron los niveles de NO en comparación cuando se añade aguacate que se vio inhibido este efecto siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$), al consumir hamburguesa disminuyeron los niveles plasmáticos de lipoperoxidación, efecto que fue inhibido al agregar aguacate siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Las ERO, al consumir hamburguesa aumentaron su expresión en monocitos, efecto inhibido al adicionar aguacate a la dieta estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. No se encontraron diferencias en los niveles de las moléculas de adhesión de CD11b, CD18 en granulocitos y en monocitos. Respecto a CD18, solo se encontró un aumento en sus niveles con el consumo de hamburguesa ($p < 0.05$). Respecto a la función endotelial, se encontró una tendencia no significativa a su disminución en pacientes que consumieron hamburguesa con aguacate. **Conclusiones:** El aguacate de manera aguda, bloquea la reducción de las concentraciones de óxido nítrico, disminuye la formación de especies reactivas de oxígeno y bloquea la reducción de las concentraciones de peroxidación de lípidos causada por una carne de hamburguesa, sin embargo el aguacate no reduce el efecto sobre la VDF de una carne de hamburguesa.

Palabras Claves: Aguacate, Síndrome metabólico, Disfunción endotelial, Inflamación, Hamburguesa.



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR IGNACIO CHÁVEZ"



Evaluation of the effect of avocado consumption on endothelial function and inflammation associated with fried meat intake in patients with metabolic syndrome

Introduction: The metabolic syndrome is known by a prothrombotic state, with leucocyte activation and increment in oxidative stress. This has been associated with the development of endothelial dysfunction due to a deficient activation of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and a reduction of the bioavailability of nitric oxide (NO), due to its reaction with the oxygen reactive species (ERO in Spanish) generated during inflammation. On the other hand, support evidence exists where ingestion of fried foods rich in saturated fat (e.g. hamburger meat) boosts vascular inflammation and lowers endothelial function. Regarding these processes, it has been reported that they can be prevented in healthy people by adding avocado in the aforementioned foods. adherence.**Materials and Methodology:** Ultrasonographic and biochemical study, experimental, longitudinal, randomized prospective, crossed, open but blind for the evaluators. Fourteen patients were recruited, each having to present metabolic syndrome. These patients were categorized into two groups: the first group was given the hamburger meat to ingest, while the second group ingested the same diet plus an avocado. Diagnose of the endothelial function was done, and peripheral blood was extracted before and four hours after the ingestion of the aforementioned foods. Nitric oxide plasmatic levels and lipid peroxidation levels were analyzed. In addition, leucocytes were isolated, and analysis of ERO production was done by flow cytometry as well as the expression of adhesive molecules CD11b/CD18 and CD11c/CD18.**Results:** Sample subjects included eleven men and three women. Differences were found regarding NO plasmatic levels. When ingesting hamburger meat, NO levels were raised compared to when adding avocado –in which case, this effect was inhibited being statistically significant ($p < 0.05$). When ingesting the hamburger, lipoperoxidative plasmatic levels were lowered; said effect was inhibited by adding avocado being statistically significant ($p < 0.05$). The ERO, when ingesting the hamburger elevated their monocyte expression; said effect was also inhibited by adding avocado to the diet being statistically significant with a $p < 0.05$. No differences were found in the levels of adhesive molecules CD11b, CD18 in granulocytes and monocytes. Regarding CD18, only a level elevation was found with the ingestion of the hamburger ($p < 0.05$). Regarding endothelial function, a non-significant tendency was found relating to its reduction in patients that ingested the hamburger with added avocado.**Conclusions:** In an acute manner, avocado blocks the reduction of nitric oxide concentrates, diminishes formation of oxygen reactive species and blocks reduction of lipid peroxidation concentrations caused by hamburger meat; nonetheless, avocado does not reduce effects over VDF of the hamburger meat.**Key words:** Avocado, Metabolic syndrome, Endothelial dysfunction, Inflammation, Hamburger.

1.- ANTECEDENTES

SÍNDROME METABÓLICO.

Actualmente, por su creciente prevalencia, se considera al síndrome metabólico (SM), la obesidad y la diabetes mellitus, como las nuevas epidemias del siglo XXI (Lucardi, 2012). El síndrome metabólico se caracteriza por un estado protrombótico e inflamatorio con resistencia a la insulina, Intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia aterogénica y obesidad abdominal (Grundy, 1998).

El SM es un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV), caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial (PA) y obesidad. Los criterios para el diagnóstico del SM según la ATP III, se encuentran descritos en la Tabla 1. Dado que es el más práctico para estudios epidemiológicos. La causa de estos problemas está dada por la combinación de factores genéticos y socio ambientales relacionados a los cambios en los estilos de vida, especialmente la sobrealimentación y la inactividad física. Sin embargo, hay que considerar que algunos individuos están genéticamente predispuestos a padecerla.(Carranza-Madrigal J y Ceja-García A, 2006).

Cada una de estas anomalías promueve el desarrollo de aterosclerosis, pero su agrupación incrementa considerablemente la morbilidad cardiovascular, por aumento de riesgo aterogénico(Lucardi, 2012). Un rasgo clave del SM, es la resistencia a la insulina (Rosalba, 2010).

Obesidad Central	≥ 90 cm para hombres ≥ 80 cm para mujeres
Triacilgliceridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 40 mg/dl para hombres < 50 mg/dl para mujeres
Colesterol LDL	≥ 100 mg/dl
Glucosa en plasma	≥ 100 mg/dl
Hipertensión Arterial	≥ 135 / 85 mmHg

Tabla 1.- Criterios para el diagnóstico del Síndrome Metabólico según la ATP III.

La prevalencia de síndrome metabólico en adultos en México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT) fue de 46% para hombres y un 42% para mujeres de 20 años o más. La organización mundial de la salud (OMS) ha reportado una prevalencia mundial de SM de 13.6% en personas de 20 a 69 años de edad y del 26.6% con el criterio de la HHLBI/ATP III (Nacional Heart Lung and Blood Institute/ Adult Treatment Panel III) en personas de 20 a 69 años. Por otro lado, la prevalencia nacional de SM en adultos mayores de 20 años fue de 36.8, 41.6 y 49.8% de acuerdo con el Adult Treatment Panel III (ATP III), la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) y la International Diabetes Federation (IDF), respectivamente (Rosalba, 2010).

Las dislipidemias constituyen una alteración común durante el síndrome metabólico y esta dislipidemia está asociada a obesidad abdominal y a resistencia a la insulina. La obesidad, definida desde el punto de vista metabólico como el depósito ectópico y disfuncional de grasa, es decir, a nivel visceral, es la fuente de liberación de ácidos grasos libres que llegan al hígado por la vena porta; una vez ahí el hepatocito los utiliza para la síntesis de triglicéridos (TG). (Carranza-Madrugal, 2014). Los triglicéridos de origen hepático se exportan al plasma como

lipoproteínas de muy baja densidad(VLDL), responsables de la hipertrigliceridemia propia del síndrome metabólico, que intercambian triglicéridos por colesterol esterificado con las lipoproteínas de alta densidad(HDL), función que realiza la proteína transportadora de ésteres de colesterol(PTEC), provocando que las HDL, pierdan colesterol y ganen TG, pero por acción de la lipasa hepática son sometidas a extracción de TG, lo cual resulta en la transformación fenotípica de las HDL en pequeñas y escasas en colesterol. Lo anterior tiene dos consecuencias, una en el perfil de lípidos, que consiste en el descenso del colesterol de las HDL (C-HDL), y otra en la pérdida de la capacidad de estas lipoproteínas para la extracción tisular de colesterol y lípidos y su más fácil eliminación por el riñon.(Aguilar ,SCA y cols, 2010). Por otra parte la PTEC también realizan el intercambio de TG por colesterol esterificado entre las grandes VLDL y las lipoproteínas de baja densidad, que posteriormente pierden los TG al ser sustrato de la lipasa hepática; esto lleva a la formación de LDL pequeñas, densas y escasas en colesterol, que son las más aterogénicas y causan que en el perfil de lípidos de estos pacientes frecuentemente el cálculo del colesterol de las LDL (C-LDL) sea falsamente “normal” o en meta. Debido a que el calculo de C-LDL calculado no refleja exactamente el número de las LDL circulantes. Por este motivo los pacientes con hipertrigliceridemia y C-HDL bajo y C-LDL normal, sea bajo tratamiento o no, tienen alteraciones cualitativas y funcionales tanto de las HDL como de las LDL, lo cual los mantiene con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. (Carranza-Madrigal,2014). Las LDL pequeñas y densas se oxidan y glican más fácilmente y son captadas con menor avidéz por el hígado a través del receptor de LDL. Esto favorece su depósito a nivel de la pared vascular, lo que determina su capacidad aterogénica. La LDL oxidada (LDL-ox) es captada por los macrófagos, a través de receptores específicos de eliminación e induce la formación de células espumosas.

Los diversos padecimientos asociados al síndrome metabólico, se encuentran relacionados patogénicamente con la disfunción endotelial (Bonetti, 2003). La disfunción endotelial juega un rol en la patogénesis de la aterosclerosis y podría también incrementar el riesgo de diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina (Tziomalosa, 2010).

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

El endotelio una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico-hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. Esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. El endotelio tiene diversas funciones como modular el tránsito de macromoléculas, como lipoproteínas, y la adhesión de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial. (Badimon y Martínez-González, 2002).

El endotelio, esencial en la homeostasis vascular, responde a estímulos mecánicos, como la fuerza de frotamiento, con una liberación de agentes vasoactivos, principalmente óxido nítrico, el cual regula de manera óptima la relación entre el flujo sanguíneo y el tono vascular. (Carranza-Madrigal J y Ceja-García A, 2006). Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial. (Badimon y Martínez-González, 2002).

El término disfunción endotelial (DE) hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones

reguladoras que este realiza y se considera la causa principal del desarrollo y la progresión del proceso aterosclerótico (Nuñez-Cortés J, 2002).

De manera concreta, la disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. (Badimon y Martinez-Gonzalez 2002). En las últimas décadas, se ha demostrado que factores de riesgo coronario bien conocidos tales como niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, el déficit estrogénico, entre otros factores favorecen la disfunción endotelial. (Badimon 2003; Badimon y Martinez-Gonzalez, 2002).

La disfunción endotelial está asociada a una alteración profunda en la expresión génica vascular, que da lugar a la inducción de genes que, en condiciones fisiológicas, estarían reprimidos y la inhibición de otros que se expresan en condiciones normales. Los diferentes factores implicados en la disfunción endotelial actúan a través de receptores específicos que conducen a la activación de un número reducido de factores de transcripción implicados en la inducción/represión de los genes que determinan la activación de las células endoteliales (CE). Existe un cúmulo de evidencias que ponen de manifiesto la relevancia del factor nuclear kappa beta (NF- κ β) como común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial (Collins, 1993). Entre los numerosos genes regulados por NF- κ β se encuentran algunas moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 (Collins, 1993; Hanos & Maniatis, 1995).

La activación del endotelio activar la exposición de proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes (Badimón y Martínez-González, 2003). Las CAM se agrupan

fundamentalmente en dos familias: la familia de las selectinas, como la E y la P, denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3). Las CAM actúan como ligandos de las integrinas (CD11/CD18) presentes en las membranas de los leucocitos. En cultivos celulares, se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL (>160 mg/dl) incrementan *per se* la expresión de moléculas de adhesión (Smalley y cols, 1996) y la inducida por citocinas (Khan y cols. 1995) e incrementan la adhesión de monocitos (Colomé y cols., 2000).

El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su trans migración. La fase de rodamiento y adhesión resulta de la interacción específica entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las selectinas, con la consiguiente adhesión en la que participan otras CAM de la familia de las inmunoglobulinas, como la ICAM y la VCAM (Badimón y Martínez-González, 2006). El endotelio activado por agentes proinflamatorios y aterogénicos (citocinas, LDL oxidadas, etc) expresa CAM que no se hallan presentes en el endotelio normal, como VCAM-1 y sobreexpresa otras, como ICAM-1 (Johson-Tidey y cols., 1994). En general, el síndrome metabólico y sus enfermedades producen un aumento de los valores de las formas solubles de algunas de las CAM mencionadas. Se han encontrado valores elevados de las formas solubles de ICAM y selectina P en pacientes con cardiopatía isquémica (Ikeda, y cols, 1996) y de ICAM y VCAM (CD11b/CD18) en pacientes con hipertrigliceridemia (Abe y cols., 1998). En el Physicians Health Study, el valor de ICAM-1 adherida a CD11b/CD18 en el momento de la selección de los pacientes, predijo el desarrollo de eventos cardiovasculares a largo plazo (Ridker y cols. 1998).

La infiltración del espacio subendotelial con leucocitos juega un papel importante en la aterogénesis . Los leucocitos sirven como precursores para la

formación de células espumosas , deteriorar la disfunción endotelial y mantener la infiltración inflamatoria de la proliferación de placa y la influencia miointimal. (Johson-Tidey y cols., 1994).

La adhesión y la migración transendotelial de leucocitos de la sangre en el espacio subendotelial está mediada por moléculas de adhesión celular , que se expresan en la superficie de ambos leucocitos y células endoteliales de diversos factores proaterogénicos aumentan la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales in vitro. Se asumió hasta hace poco que la migración transendotelial de los leucocitos se rige principalmente por la expresión de moléculas de adhesión endoteliales. El aumento de las concentraciones séricas de estas moléculas también se observó en las personas con hiperlipidemia y otros factores de riesgo para la aterosclerosis. Trabajos recientes sugieren que la modulación de la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos contribuyen a la regulación de la migración de leucocitos transendotelial. Las lipoproteínas aterogénicas regula postivamente la expresión de estas moléculas in vitro (T.Stulc y cols 2008).

La aterosclerosis está asociada con la adherencia de monocitos a la pared arterial que implica la activación de la integrina y la emigración a través de endotelio inflamado. La participación de la $\beta 2$ - integrina CD11c / CD18 en la aterogénesis se demostró recientemente en ratones con dislipidemia. (Ridker y cols. 1998).

En modelos animales, la hipertrigliceridemia induce la expresión (VCAM-1) molécula-1 de adhesión celular vascular en el endotelio de la aorta, y su inducción precede a la acumulación de macrófagos y linfocitos T en los sitios de lesión de formación. $\beta 1$ - integrina (VLA- 4) es el receptor de monocitos primario que se une a VCAM- 1 y apoya el rodamiento, que en la activación celular media la adhesión. VLA- 4 / VCAM-1, estás interacciones son importantes para la progresión de la aterosclerosis. la evidencia reciente sugiere que la $\beta 2$ - integrina

CD 11b / CD18 también reconoce VCAM- 1 como un ligando de adhesividad durante el reclutamiento de monocitos en flujo de tensiones. (Gower,M y cols, 2011).

Los monocitos CD11b / CD18 están elevado durante la lipemia postprandial y después de la exposición a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGRL); sin embargo, el efecto sobre la expresión de CD11c / CD18 es desconocida. Tampoco está claro cómo los TGRL modulan la regulación positiva de los monocitos de estas proteínas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de los receptores relacionados con la proteína-1 (LRP- 1) media aclaramiento TGRL de la sangre en el hígado y la absorción TGRL en macrófagos. Nos demuestran que los monocitos sanguíneos expresan LRP -1 y que está implicado en unión TGRL , lo que conduce a la regulación positiva de CD11c monocitos in vitro. Por lo tanto , la hipótesis de que durante los períodos de hipertrigliceridemia, CD11c puede ser regulada positivamente en los monocitos circulantes y contribuir a la mejora de detención el VCAM – 1. (T.Stulc y cols 2008).

Se ha demostrado que en sujetos sanos, la captación de monocitos de los lípidos y la regulación positiva de CD11c en superficie de las células circulantes se correlaciona con los triglicéridos en sangre después de una comida rica en grasas saturadas. (Gower,M y cols, 2011).

El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula un mayor número de procesos homeostáticos locales. El NO se podría clasificar como una molécula ateroprotectora de origen endotelial debido que es un agente vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las células del musculo liso (CML), antioxidante e inhibidor de la expresión de CAM y de la adhesión de monocitos. Por lo tanto, a través de la disminución de la producción de NO endotelial se perturba profundamente la homeostasis vascular y se potencia el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. (Badimóna y Martínez-González, 2006). La disminución de la dilatación dependiente de NO es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial. Se observa en pacientes

con diversos factores de riesgo, como hipercolesterolemia y la diabetes (.Zeiber y cols., 1991). La alteración de la dilatación dependiente de endotelio por la hipercolesterolemia también puede deberse a una disminución de la biodisponibilidad de NO (Casino y cols., 1993). Además, se ha demostrado que, en el músculo esquelético, una actividad defectuosa de la óxido nítrico sintasa (NOS) desempeña un importante papel en la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 (Kashya y cols., 2005). En CE se ha descrito que la insulina estimula la formación de NO, mientras que los valores elevados de glucosa inhiben la formación de NO (Aljada y cols., 2000; Schnyder y cols., 2002). En resumen, se podría considerar que una baja actividad basal de la NOS y la inducción defectuosa de su actividad por la insulina, pueden contribuir a una vasodilatación dependiente de endotelio disminuida y a la hipertensión en la diabetes tipo 2 (Kashya y cols, 2005).

La disfunción endotelial que cursa con disfunción vasodilatadora parece ser un marcador que integra un riesgo vascular de los pacientes ateroscleróticos; sin embargo, hasta hace poco se desconocía si la función vasodilatadora era un factor pronóstico de la progresión de la enfermedad y de la manifestación de eventos clínicos en pacientes con síndrome isquémicos agudos. De manera reciente se ha demostrado que la vasorreactividad dependiente del endotelio predice la recurrencia de inestabilidad y la presentación de eventos clínicos en pacientes agudos. (Badimon y Martinez-Gonzalez, 2002).

El estrés oxidativo (EO) se ha relacionado con diversos procesos fisiopatológicos que ocurren en el SM, En su fisiopatología participan de manera fundamental dos elementos: la resistencia a la insulina (RI) y la disfunción endotelial (DE), y en ambos intervienen de manera notable el EO. Además de que en las consecuencias principales del SM: eventos coronarios aterosclerosos, eventos vasculares cerebrales y diabetes mellitus (DM) también existe una participación importante del EO(Rask-Madsen, C y cols,2007). Este fenómeno se define como un desbalance entre los procesos pro-oxidativos y los mecanismos

antioxidantes, favoreciendo a los primeros (Rodríguez Carrasco y cols, 2003). Los fenómenos oxidativos están mediados por las especies reactivas de oxígeno (ERO), especies químicas que presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, otorgándole una configuración que genera una alta inestabilidad. Del oxígeno se derivan las ERO anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, hidroperóxido orgánico y peroxinitrito (Sohar, 1999).

La resistencia a la insulina (RI) se ha convertido en la base fisiopatogénica principal del SM. Esto se debe a que la RI favorece el gravísimo fenómeno de la obesidad visceral, ya que los adipocitos viscerales liberan una gran cantidad de sustancias metabólicamente activas, entre ellas un exceso de ácidos grasos libres (AGL) que llegan al hígado por la circulación portal, y allí son utilizados para formar triglicéridos TG y ser enviados a la circulación sistémica en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) muy grandes y abundantes en TG, las cuales los intercambian por colesterol con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) lo que resulta en unas LDL pequeñas, densas, con poco colesterol pero altamente oxidables y mucho más aterogénicas (Posadas-Romero, C, y cols 2008). Por otra parte la RI se da no solamente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, sino también en el endotelio vascular en donde se produce una RI selectiva o “asimétrica”, es decir solo se inhibe una de las dos vías de señalización intracelular secundarias a la unión de la insulina a sus receptores endoteliales: la vía de la kinasa del trifosfato de fosfatidil inositol (PI_3K) que promueve la síntesis de óxido nítrico (NO), mientras que permanece activa la vía de las kinasas activadas por mitógeno (MAPK) que resulta en producción de endotelina, lo que genera disfunción endotelial. Sin embargo la vía de la PI_3K sigue activa ante la estimulación de receptores de angiotensina II y el influjo intracelular de AGL lo que activa oxidasas dependientes de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Reducido (NADPH) generando O_2^- que se unen al ON y lo transforman en peroxinitrito ($ONOO^-$), proceso llamado estrés nitrosativo, incrementando la disfunción endotelial. Sin embargo en la disfunción endotelial se han implicado

cuatro sistemas enzimáticos oxidativos en los cuales se ha logrado comprobar su estrecha relación con el desarrollo de la disfunción endotelial:

- 1) La familia de las oxidasas NADPH(Guzik TJ y cols, 2000) cuyos efectos sobre el endotelio ya fueron descritos.
- 2) El desacoplamiento de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), se ha descrito en condiciones como la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, esta alteración en su funcionamiento se debe a la oxidación de su cofactor, la tetrahidrobiopterina (BH₄), lo cual produce que la eNOS transfiera electrones al oxígeno molecular, generando O₂⁻. Otro mecanismo de desacoplamiento involucra a la sobreproducción de angiotensina II, la cual induce una deficiencia de la enzima dihidrofolato reductasa, encargada de mantener la BH₄ en su forma reducida, por lo que la reducción en los niveles de esta enzima producirá el desacoplamiento de la eNOS(Guzik TJ y cols, 2006).
- 3) La mieloperoxidasa (MPO), un miembro de la superfamilia de las Hem oxidasas, genera una gran variedad de ERO usando el H₂O₂ como sustrato. Esta enzima puede iniciar el proceso de peroxidación lipídica y la producción de ácido hipocloroso, quedando demostrada la asociación entre la MPO, la oxidación de las LDL y la activación de la cascada de proteasas que debilitan a la placa ateromatosa; además la MPO puede causar vasoconstricción y disfunción endotelial, a través del consumo de NO y la producción de nitrotirosina (estrés nitrosativo). También se ha demostrado que los productos de la MPO pueden inducir la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), volviéndolas disfuncionales, las HDL oxidadas por la MPO pierden su capacidad para promover la extracción de colesterol desde las células(Bergt C y cols, 2004).
- 4) La oxidasa de xantinas, productora del ácido úrico, que también muestra una asociación fuerte con la hipertensión arterial, el SM y la aterosclerosis,

en donde existen niveles séricos elevados de la enzima, que correlacionan con el grado de deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio(Cai H, 2005).

Por otro lado, se ha demostrado en diversos estudios que el consumo de grasa saturada frita contribuye a la disfunción endotelial (Williams y cols., 1999). Los alimentos con alto contenido calórico, ricos en grasas saturadas y carbohidratos, pueden producir elevaciones transitorias y exageradas de los niveles sanguíneos de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos. Esta condición, denominada dismetabolismo postprandial, genera ERO en exceso (Sies y cols., 2005). El estrés oxidativo resultante desencadena una cascada bioquímica a lo largo de la circulación, induce la inflamación y la disfunción endotelial (Staprans y cols., 1999). Estos cambios postprandiales, cuando se repiten varias veces al día, pueden crear un entorno propicio para el desarrollo de factores de riesgo para aterosclerosis y enfermedad coronaria (Ursini y cols., 1998). El estómago es un lugar donde se llevan a cabo interacciones de los antioxidantes con los lípidos y otros compuestos de los alimentos. El estómago actúa como un biorreactor y el flujo gástrico como un medio para la posterior peroxidación de los lípidos de la dieta (Kanner y Lapidot, 2001). Respecto a lo anterior, se ha reportado recientemente que la cocción de alimentos de origen cárnico tales como la carne de hamburguesa, forma peróxidos lipídicos. Además, después de su ingesta, la actividad estómacal favorece la formación de peróxidos lipídicos adicionales. A su vez, los productos de peroxidación lipídica provenientes de la ingesta de carne de hamburguesa han sido relacionados con aumento postprandial en la inflamación mediada por NFκB y aumento en la concentración de triglicéridos. De manera importante, se ha observado que dichos procesos pueden inhibirse en personas sanas por la administración concomitante de 68 gr. de aguacate en la carne de hamburguesa.

La disfunción endotelial contribuye a la aterosclerosis y se caracteriza por una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico y la expresión aumentada de citocinas proinflamatorias. El uso de antioxidantes y antiinflamatorios de

productos naturales procedentes de fuentes dietéticas , tales como frutas y verduras, incluyendo aguacates, se ha propuesto como un complemento a otras medidas preventivas, como lograr y mantener un peso corporal saludable y controlar los niveles de colesterol en la sangre sin medicamentos. (Li y cols, 2013).

La cantidad y tipo de lipoproteína que se encuentra en nuestra sangre dependen, principalmente, en ausencia de alteraciones primarias del metabolismo de las lipoproteínas, de su elaboración y su eliminación hepática y del tipo y la cantidad de grasas que consumamos en la alimentación. Es decir, a mayor o menor cantidad de grasas saturadas, monoinsaturadas o poliinsaturadas, hidratos de carbono simples o complejos y calorías que una persona ingiera, corresponderán mayores o menores niveles de lípidos, colesterol total (CT), y triglicéridos (TG), y de colesterol asociado a las lipoproteínas de muy baja densidad(C-VLDL), a las de baja densidad (C-LDL), y a las de alta densidad (C-HDL) en su organismo. (Carranza-Madrigal, J, 1998).

El mejor ejemplo de lo anterior tiene su comprobación en países como Finlandia y Grecia. El primero es un país nórdico con mayor incidencia mundial de infartos al miocardio, mientras que los habitantes de las islas griegas tienen muy poca incidencia aterosclerosis coronaria. Cuando se analizó la dieta ordinaria de los habitantes de estos dos países, se ha encontrado con sorpresa que ambas naciones la grasa de los alimentos proporciona 30 ó 40 % de las calorías. La diferencia estriba en el tipo de grasa consumida, ya que mientras los finlandeses ingieren principalmente grasa saturada de origen animal, la grasa que los griegos consumen proviene del aceite de oliva. El consumo de este aceite protege a los pobladores de los países de la cuenca del Mediterráneo de la aterosclerosis y sus consecuencias. (Carranza-Madrigal, J, 1998).

En estudios controlados, el tratamiento con dietas ricas en grasas monoinsaturadas no sólo mejoró el perfil de lípidos y la función endotelial, si no

que promovió el control de la glucemia. En México la fuente natural más importante de grasa monoinsaturada es el aguacate. (Carranza-Madrigal, J y cols, 2008).

Por lo tanto, es factible proponer que el consumo de aguacate en pacientes con síndrome metabólico puede tener un efecto benéfico inhibiendo la exacerbación de la inflamación y la disfunción endotelial debido al dismetabolismo postprandial ocasionado por la ingesta de alimentos generadores de peróxidos lipídicos tales como la carne de hamburguesa.

CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES DEL AGUACATE.

En México tenemos un fruto sui generis, el aguacate que no contiene azúcares y es rico en agua, potasio, fibra, vitaminas A, D, y E y grasa, curiosamente del mismo tipo que se encuentra en el aceite de oliva. (Carranza-Madrigal, J, 1998).

El aguacate es el fruto del árbol *Persea americana* Mill (también clasificado como *Persea gratissima*), especie de la familia Lauraceae. (Dreher y Davenport, 2013), El aguacate contiene grasas monoinsaturadas, luteína, glutatión, vitamina E, antioxidantes carotenoides y fenólicos (Li y cols, 2013). Los resultados del estudio NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) revelaron que el consumo medio de aguacate es de aproximadamente 68g (Dreher y Davenport, 2013). Esta cantidad, equivalente a la mitad de un aguacate, contiene aproximadamente 4.6 g de fibra dietética, 0.2 g total de azúcar, 345 mg de potasio, 5.5 mg de sodio, 19.5 mg de magnesio, 5.0 g de vitamina A, 6.0 mg de vitamina C, 1.3 mg vitamina E, 14 g de vitamina K1, 60 mg de ácido fólico, 0.2 mg de vitamina B6, 1.3 mg de niacina (1.3 mg), 1.0 mg de ácido pantoténico, 0.1 mg de riboflavina, 10 mg de colina, 185 g de luteína/zeaxantina, 57 g de fitoesteroles, 6.7 de ácidos grasos monoinsaturados y 114 Kcal/g. (Dreher y Davenport, 2013).

Los estudios que se han realizado revelan que la principal grasa del aguacate (tipo hass) es un ácido graso monoinsaturado, el ácido oleico, que en estudios clínicos ha demostrado producir efectos benéficos sobre el perfil de lípidos séricos. Además el ácido oleico tiene propiedades antioxidantes, por lo que es capaz de prevenir la oxidación de las LDL, condiciones esencial para el desarrollo de la placa aterosclerosa. (Carranza-Madrigal, J, 1998).

Un análisis de los datos obtenidos de la NHANES 2001-2006, sugiere que los consumidores de aguacate tienen niveles altos de colesterol HDL, menor riesgo de síndrome metabólico, menor peso, así como disminución en el IMC y la circunferencia de cintura (Dreher y Davenport, 2013). Otro estudio menciona que además de ser resistente al daño por peroxidación lipídica, se le han atribuido otros efectos benéficos tales como descenso del colesterol total, del LDL y de triglicéridos, con aumento de HDL y mejoría del índice aterogénico en pacientes con colesterol normal, con hiperlipidemia, con hipertrigliceridemia y con diabetes mellitus tipo 2 (Alvizouri y Rodriguez, 2005).

2.- JUSTIFICACIÓN.

El síndrome metabólico es una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico en México debido a su elevada prevalencia e incidencia. Favoreciendo al desarrollo de la disfunción endotelial en pacientes con síndrome metabólico. Se ha demostrado que la carne de hamburguesa forma peróxido de lípidos durante la cocción favoreciendo a la disfunción endotelial y a la inflamación, y este proceso se ha visto que es inhibido cuando se añade a la dieta 68 g. del aguacate Hass ya que son ricos en ácidos grasos monoinsaturados y antioxidantes, y esto se sabe que ocurre en personas sanas y bajo un tratamiento agudo (una sola medición), mejorando la función endotelial y algunos marcadores de la inflamación. Sin embargo no existen antecedentes sobre los efectos de consumo de aguacate al añadir carne de hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico. Se puede suponer que el aguacate gracias a su capacidad antioxidante podría mejorar el estrés oxidativo favoreciendo la mejoría de la función endotelial y la inflamación después de la ingesta de carne de hamburguesa en este tipo de pacientes.

Agosto de 2016

3.- HIPOTESIS.

El consumo de aguacate en pacientes con síndrome metabólico atenúa la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación provocado por la ingesta de carne de hamburguesa.

4.- OBJETIVO.

Determinar si el consumo de aguacate en pacientes con síndrome metabólico atenúa la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación provocado por la ingesta de carne de hamburguesa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1.- Evaluar si el consumo del aguacate bloquea la reducción de los niveles de óxido nítrico en pacientes con síndrome metabólico provocado por el consumo de carne de hamburguesa.
- 2.- Explorar si el consumo de aguacate contribuirá a la disminución en el estrés oxidativo y la inflamación en pacientes con síndrome metabólico provocado por el consumo de carne de hamburguesa
- 3.- Determinar sí el consumo de aguacate atenúa la disfunción endotelial inducida por el consumo de carne de hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico.

5.- MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio experimental, controlado, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, en un diseño cruzado que permite reducir el tamaño de la muestra y la variabilidad biológica (Mohamed MF, 2004), abierto pero ciego para los evaluadores. Se tomó una muestra de 14 personas con síndrome metabólico según los criterios de la “International Diabetes Federation” (IDF). Se reclutaron 14 pacientes hombres o mujeres, mayores o iguales a 18 años en el caso de los hombres, mientras que en el caso de las mujeres, fueron reclutadas en etapa de climaterio, siempre y cuando tuvieran síndrome metabólico. Lo anterior fue valorado en la clínica de síndrome metabólico de la Escuela de Enfermería y Salud Pública de la UMSNH. Posteriormente se clasificó a los pacientes en dos grupos; al primer grupo se le dio a consumir la carne de hamburguesa, mientras que al segundo grupo se le proporcionó la misma dieta adicionada con un aguacate. Se extrajo sangre periférica antes y 4 horas después del consumo de dichos alimentos, se analizó los niveles plasmáticos de óxido nítrico (NO), los niveles de peroxidación lipídica. Además, se aisló leucocitos, a cuyas poblaciones se les analizaron por citometría de flujo la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la expresión de moléculas de adhesión CD11b/CD18, CD11c/CD18. Así también, la evaluación de la función endotelial fue realizado antes y 4 horas después del consumo de dichos alimentos por medio de ultrasonido doppler para la medición de la íntima media humeral, el cual se realizará por un radiólogo experto y con transductores arteriales de 14 megaHertz.

Alimento Consumido.

Se dio a consumir una carne de hamburguesa de Mc donalds equivalente a 235 gramos, la cual fue cocinada al momento, rica en grasa saturada. Se añadió 68 gramos de pulpa de aguacate Hass a la dieta de Uruapan Michoacán.

Muestra de sangre

Se extrajo sangre periférica antes 4 horas y después del consumo de dichos alimentos. Se recolectarán 16 mililitros de sangre en ayunas mediante punción venosa en el brazo, bajo condiciones asépticas. El suero se obtuvo por centrifugación de 5000 rpm durante 5 minutos de la muestra de sangre tomada sin coagulante para las pruebas de óxido nítrico y peroxidación de lípidos y otra muestra con tubos EDTA para determinar la caracterización de leucocitos, así como medir la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria CD11c/CD18, CD11b/CD18 y expresión de especies reactivas de oxígeno.

Determinación de la concentración total de NO (NO₃/NO₂) en suero.

El nitrito (NO₂) y el nitrato (NO₃) son productos finales estables del metabolismo de NO y pueden ser utilizados como marcadores indirectos de la presencia de NO. La concentración total de NO se determina comúnmente como la suma de las concentraciones de nitrito y nitrato. La concentración de NO se determinó utilizando un método indirecto basado en la medición de la concentración de nitrito en suero de acuerdo con la reacción de Griess (Jablonska y cols., 2007). El suero será desproteínizado por centrifugación a 20,000 rpm a 10 minutos a 4 grados centígrados por 500 µL de muestra. La precipitación de proteínas se realizó con etanol, a 550 µL de suero desproteínizado se le agregó 150 µL de Cloruro de vanadio (VCl₃), el cual es preparado con 400mg de VCl₃ en 1 M HCL (ácido clorhídrico) al 37% y se adicionó enseguida 75 µL del reactivo de Griess, compuesto por sulfanilamida (SULF, 2 % peso/volumen en 5% de HCL) y 75 µL de N-(1-Naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride (NEED), 0.1 % peso/volumen en agua). Se incubó a 37 grados centígrados por 30 minutos y por último, se midió la absorbancia a 540 nm (Miranda y cols., 2001).

Determinación de las concentraciones de Malondialdehído (MDA) en suero.

La evaluación de MDA en suero se realizó por el método de Buege and August. La reacción se basa en la reacción de los productos de la oxidación de los lípidos con ácido tiobarbitúrico, que conduce a la generación de un cromógeno

Agosto de 2016

rosa (Jablonska y cols., 2007). A 500 μ L de 50 % de ácido tricloracético se añadió 500 μ L de suero y luego se mezcla hasta el precipitado de proteínas y se centrifugó a 5000 rpm, después se añadirá 600 μ L de 0.375 % p/v de ácido tiobarbitúrico a 600 μ L del sobrenadante recolectado después de la centrifugación. Las muestras son incubadas en un baño de agua a 90° C. después de 30 minutos el color del producto por la reacción del ácido tiobarbitúrico con MDA se medirá colorimétricamente a 540 nm.

Determinación de la función endotelial mediante la medición de la vasodilatación dependiente de flujo en la arteria humeral.

Evaluación ultrasonográfica, después de cinco minutos de reposo, se colocó al paciente en decúbito supino; en esta posición se realizó la medición del calibre de la arteria humeral, un minuto antes y un minuto después de ocluirlo con el brazalete del esfigmomanómetro durante cinco minutos (presión de 60 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica basal). Se colocó el transductor de 7.5 mHz a 60° en relación con el eje longitudinal del vaso y se midió la velocidad del flujo arterial. Se congeló la imagen cuando coincidió con el QRS del electrocardiograma y se identificó la interfase luz-íntima. Se midió el diámetro y el área de la arteria, y se amarcó la piel del brazo para la colocación posterior del transductor (en la misma posición antes mencionada). El equipo utilizado fue “ ultrasonido Toshiba Sonolayer” de acuerdo a los lineamientos del American College of Cardiologist.

Determinación de poblaciones de leucocitos

Se extrajo sangre en tubos con EDTA, 150 μ l de sangre total se realiza un lavado PBS, se centrifuga a 1500 rpm por 5 minutos a 4°C, el sobrenadante se tira y la pastilla se añade a 3 ml de buffer de lisis para eritrocitos y se incuba por 30 minutos, se centrifuga nuevamente a 1500 rpm por 5 minutos y se realizan dos lavados con PBS y será leído en el citómetro de flujo accuri 6.

Determinación de Moléculas de Adhesión

Se extrajo sangre total en tubos con EDTA, se tomó 100 ml de sangrese realizó un lavado con PBS y se agregó 5 μ L de anticuerpo PE ANTI-HUMAN CD11c, PE ANTI-HUMAN CD11b y APC ANTI-HUMAN CD18, en sus respectivos tubos cada uno se dejan incubando por 15 minutos a temperatura ambiente en oscuridad, después se agregó 2 ml del buffer para lisis de eritrocitos y se incubó por 30 minutos a las mismas condiciones antes mencionadas, se realizan dos lavados con PBS y posteriormente es leído en el citómetro de flujo accuri 6.

Determinación de Especies Reactivas de Oxígeno

Se extrajo sangre total en tubos con EDTA, se toma 150 ml de sangre total se realizó un lavado PBS, se centrifuga a 1500 rpm por 5 minutos a 4°C, el sobrenadante se tira y la pastilla se añade a 3 ml de buffer de lisis para eritrocitos y se incuba por 30 minutos, se centrifuga nuevamente a 1500 rpm por 5 minutos y se realizaron dos lavados con PBS. Se agregan 100 μ L de la muestra de leucocitos y se añade 0.4 μ L del fluorocromo de dihidroetidio (DHE) 10mg/ml, para posteriormente ser leído en el citómetro de flujo accuri 6.

Criterios de Inclusión:

- -Pacientes con síndrome metabólico de acuerdo con la clasificación de la "IDF".
- -Hombres mayores o igual a 18 años.
- Mujeres en etapa de climaterio.
- Pacientes que no estén tomando ningún medicamento para ninguna de las enfermedades del síndrome metabólico.
- Personas que no fumen.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no tengan síndrome metabólico.
- Mujeres que no se encuentren en la etapa de climaterio.
- Hombres menos de 18 años.

Agosto de 2016

- Pacientes que se encuentren tomando algún medicamento para las diferentes enfermedades que agrupan al síndrome metabólico.
- Personas Fumadoras.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que abandonen el estudio.
- Que no acudan a las citas programadas.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio se condujo en concordancia con la más reciente revisión de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar), para comparar promedios de variables numéricas continuas, se utilizó la prueba de T de Student, para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de Chi². se consideraron significativos valores de $p < 0.05$

6.- RESULTADOS

EDAD	36 ± 13.26
CINTURA	108.08 ± 14.5
COLESTEROL	237.42 ± 38.47
HDL COLESTEROL	40.28 ± 5.53
LDL COLESTEROL	144.64 ± 34.83
TRIGLICÉRIDOS	224.67 ± 70.39
GLUCOSA	128.5 ± 25.97
PAS	151 ± 19.19
PAD	87.78 ± 6.53

Tabla 1.- Características de los sujetos participantes. PAS : presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, Datos expresados como promedio y desviación estándar.

Se observa en la Tabla 1, que los sujetos de estudio tuvieron hiperglucemia, aumento de colesterol LDL, disminución del colesterol HDL, elevación de la presión arterial y una cintura por encima de los criterios considerados para el síndrome metabólico.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Agosto de 2016

	HAMBURGUE SA		HAMBURGUE SA + AGUACATE	
	control	4hrs	control	4hrs
Óxido Nítrico (µM)	0.30± 0.11	0.26 ±0.13*	0.30 ± 0.13	0.28 ± 0.12
Lipoperoxidación (TBARS, nmolas/mg)	0.10 ± 0.03	0.09 ±0.02*	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02
ERO (nmol/mg)	676.47±269.66	915.13±369.75*	827.71±447.27	958.52 ±425.68
Granulocitos CD11b (MFI, µM)	27522.80±13649.08	23690.59±12672.68	21556.24±11992.11	23182.93±16324.44
Granulocitos CD18 (MFI,µM)	23209.06±1509.27	20179.17±12493.21	15967.15±10492.64	16627.35±14018.9
Monocitos CD11b (MFI,µM)	1363.22±430.05	1343.5±1075.18	1022.49±464.4*	981.46±445.36*
Monocitos CD11c (MFI,µM)	300.92±70.33	327.35±54.6	367.25±192.57	317.42 ± 122.14
Monocitos CD18 (MFI,µM)	12824.66±8613.57**	14666.01±8737.13*	21733.71±13182.52	15520.58±10017.27**
VDF (%)	7.32 ± 10.66	3.50 ±13.00	8.17 ± 8.18	1.94 ± 7.52

Tabla 2.- Variables de las mediciones. VDF: vasodilatación dependiente de flujo. Datos expresados como promedio y desviación estándar. P<0.05 vs Control.

Se observa en la tabla 2, que después de 4 horas del consumo de hamburguesa disminuye la cantidad en suero de óxido nítrico (p<0.05), al igual que la lipoperoxidación sérica (p<0.05) mientras que aumenta la cantidad de ERO

en leucocitos(monocitos)($p < 0.05$) en comparación con la medición basal. no teniendo diferencia significativa al añadir aguacate a la dieta.

En la vasodilatación dependiente de flujo no hubo ninguna diferencia significativa después del consumo de hamburguesa ni con hamburguesa con aguacate. En cuanto a la expresión de moléculas de adhesión en granulocitos, en las CD11b y CD18, no se encontró ninguna diferencia significativa; con respecto a la expresión de CD11b, CD11c y CD18 en monocitos, se observó que después de consumir hamburguesa mas aguacate CD11b hubo una disminución en su expresión, mientras que CD18 aumenta su expresión con respecto a su medición basal. En CD11c no hubo cambios en su expresión al consumir hamburguesa o hamburguesa con aguacate.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Agosto de 2016

	HAMBURGUESA		HAMBURGUESA + AGUACATE	
	control	4hrs	control	4hrs
Óxido Nítrico (µM)	0.29 ±0.11	0.24 ±0.14	0.30 ±0.12	0.29 ±0.13
Lipoperoxidación (TBARS, nmolas/mg)	0.10 ±0.03	0.09 ±0.02	0.10 ±0.03	0.09 ±0.03
ERO (nmol/mg)	629 .60±278.41	861.16 ±369.72	775.86 ±427.68	1018.25 ±451.08
Granulocitos CD11b (MFI, µM)	30148.36 ±13162.17	27324.35 ±11086	19578.35 ±10721.53	22635.41 ±16276.
Granulocitos CD18 (MFI,µM)	25589.8 ±10110.27	19486.25 ±8571.65*	15433.35 ±7658.72	18044.55 ±6294.40
Monocitos CD11b (MFI,µM)	1336.77 ±463.91	1578.29 ±1092.60	1057.50 ±514.90	1067.27 ±446.61
Monocitos CD11c (MFI,µM)	310.09 ±72.17	295.18 ±65.90	354.62 ±197.36	281.53 ±57.06
Monocitos CD18 (MFI,µM)	15433.35 ±7658.72	18044.35 ±6294*	25589.8 ±10110.27	18486.26 ±8571.65**
VDF (%)	6.08 ±11.48	4.30 ±14.44	7.23 ±6.24	4.31 ±0.56

Tabla 3.- Variables de las mediciones en los pacientes masculinos. VDF: vasodilatación dependiente de flujo. Datos expresados como promedio y desviación estándar. P<0.05 vs Control.

Se puede determinar de acuerdo a la tabla 3 que existe un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión CD18 en monocitos y granulocitos en la

medición basal en los dos tratamientos, no teniendo ninguna otra modificación en las variables de medición restantes. Después de 4 horas no se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de NO, peróxidos lipídicos séricos y en la producción de ERO. De igual modo, no se encontró diferencias en los niveles de las moléculas de adhesión de CD11b, CD18 en granulocitos y en monocitos. Respecto a CD18 en monocitos, solo se encontró un aumento en su expresión con el consumo de hamburguesa ($p < 0.05$) efecto que es bloqueado cuando se consume aguacate. Respecto a la vasodilatación dependiente de flujo, se encontró una tendencia no significativa a su disminución en pacientes que consumieron hamburguesa con aguacate.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Agosto de 2016

	HAMBURGUE SA		HAMBURGUE SA + AGUACATE	
	control	4hrs	control	4hrs
Óxido Nítrico (µM)	0.34±0.12	0.30±0.11	0.30±0.20	0.25±0.07
Lipoperoxidación (TBARS, nmolas/mg)	0.11±0.01	0.08±0.004	0.10±0.01	0.08±0.04
ERO (nmol/mg)	848.01±169.51	1113.01±361.44	1017.84±562.83	739.53±262.85
Granulocitos CD11b (MFI, µM)	15262.52±4402.88	10366.8±9510.88	28855.18±16080.64	25190.52±19895.9
Granulocitos CD18 (MFI, µM)	6388.01±10155.01	4646.49±7690.06	3254.46±3702.79	2278.73±2270
Monocitos CD11b (MFI, µM)	1280.87±405.30	482.85±361.91	894.12±220.68	666.84±320.92
Monocitos CD11c (MFI, µM)	398.91±258.41	445.34±327.27	413.55±205.40	449.04±218.24
Monocitos CD18 (MFI, µM)	3259.46±3782.79	2278.73±2270.71	6388.38±10155.49	4646.44±7690.06
VDF (%)	11.88±6.26	0.57±6.31	11.65±14.75	0

Tabla 4.- Variables de las mediciones en los pacientes femeninos. VDF: vasodilatación dependiente de flujo. Datos expresados como promedio y desviación estándar.

En relación con la tabla 4, no se mostró ninguna diferencia significativa con respecto a las mediciones basales en ninguna de las variables de estudio. Después de 4 horas de los dos tratamientos (hamburguesa y hamburguesa + aguacate), no existió diferencia en los niveles de NO, lipoperoxidación, y ERO.

Así mismo no se encontraron diferencias en las moléculas de adhesión CD11b y CD18 en granulocitos y CD11b, CD11c y CD18 en monocitos. La vasodilatación dependiente de flujo no mostró ninguna tendencia significativa.

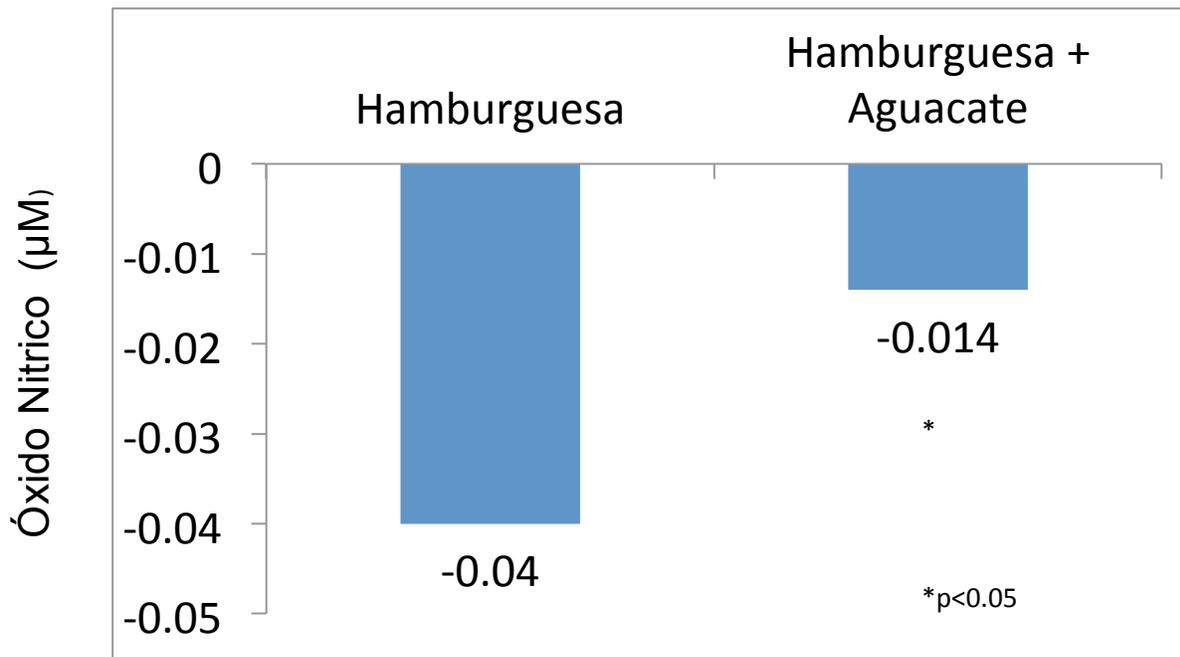


Figura 1.- Diferencias respecto a su control en la determinación de óxido nítrico en suero $p<0.05$ vs control.

En la figura 1, se muestra que al consumir hamburguesa los pacientes con síndrome metabólico disminuye la cantidad de óxido nítrico en suero, efecto que se ve inhibido cuando se añade aguacate a la dieta ($p<0.05$).

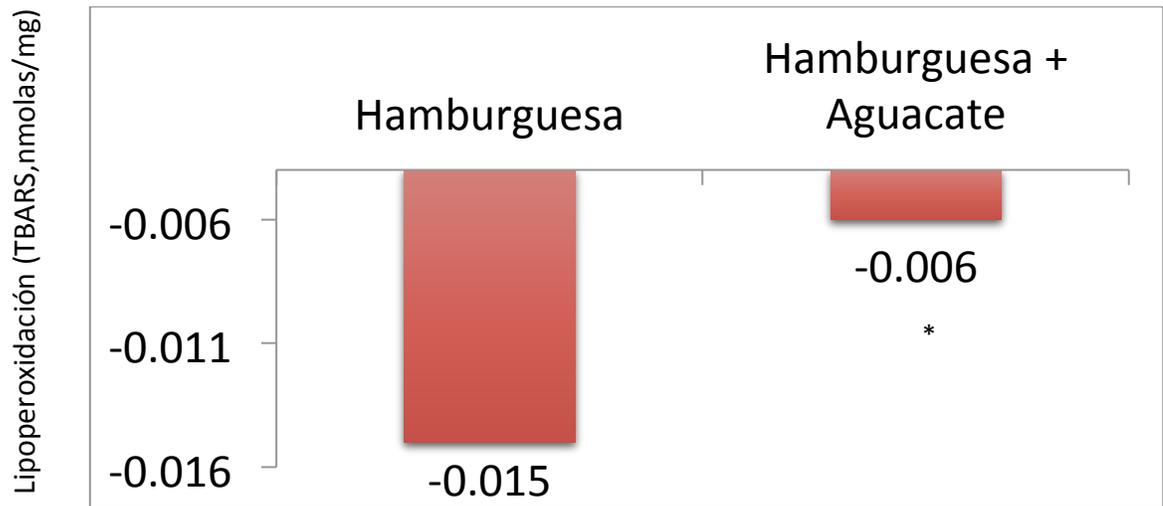


Figura 2.- Diferencias respecto a su control en la determinación de lipoperoxidación en suero. $p < 0.05$ vs control.

De acuerdo a la figura 2, en la cual se observar que el consumir hamburguesa disminuye la peroxidación de lípidos, efecto que se ve bloqueado cuando se añade aguacate a la dieta ($p < 0.05$).

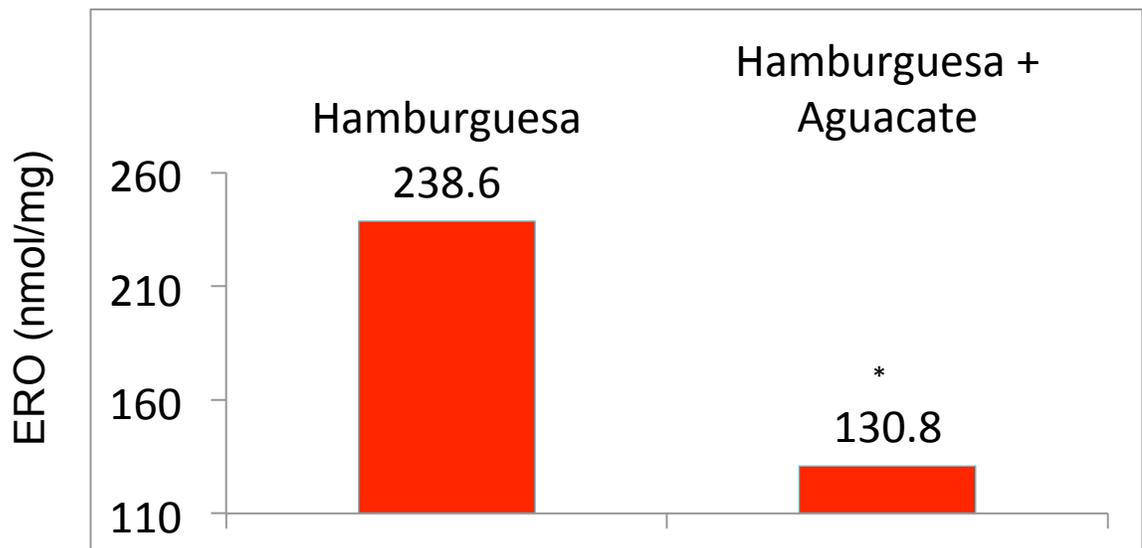


Figura 3.- Diferencias respecto a su control en la determinación de especies reactivas de oxígeno (ERO) en monocitos. $p < 0.05$ vs control

Tal como se muestra en la figura 3. Al consumir hamburguesa existe un aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno en monocitos, dicho efecto se ve inhibido por la adición del aguacate a la hamburguesa ($p < 0.05$).

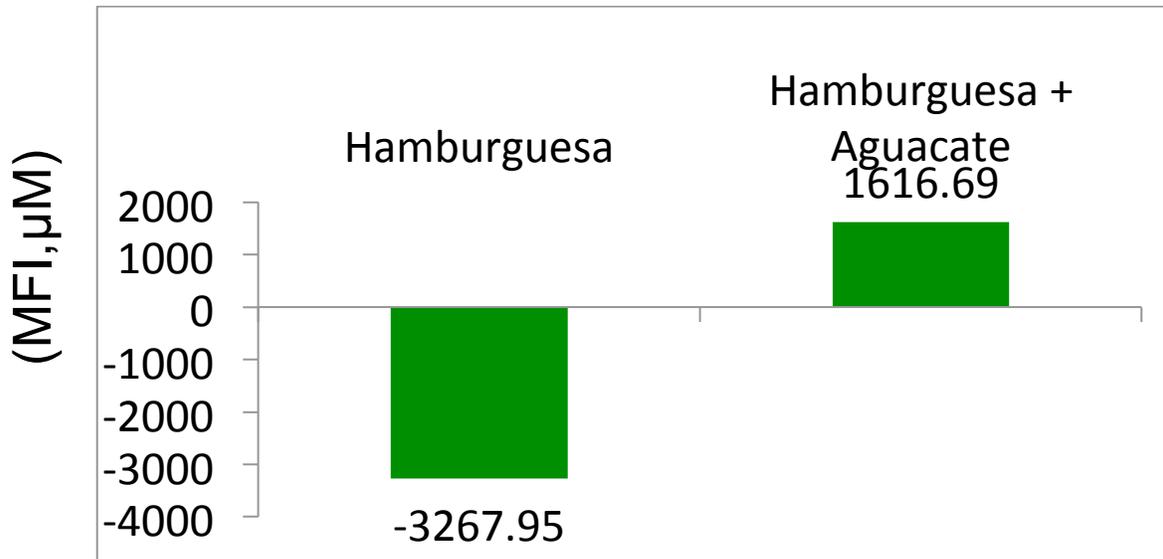


Figura 4.- Diferencias respecto a su control de la expresión de CD11b en granulocitos.

En la figura 4, se analiza que existe una tendencia a disminuir su expresión la molécula de adhesión CD11b cuando se consume hamburguesa, cosa contraria cuando se añade aguacate que tiene una tendencia aumentar su expresión, pero esto no es estadísticamente significativo. Efecto muy similar de la expresión de CD18 en granulocitos(figura 5), cuando se consume hamburguesa existe una tendencia a disminuir la expresión de CD18 en granulocitos, a diferencia de cuando se consume hamburguesa con aguacate que existe una tendencia aumentar su expresión, pero esto no es estadísticamente significativo.

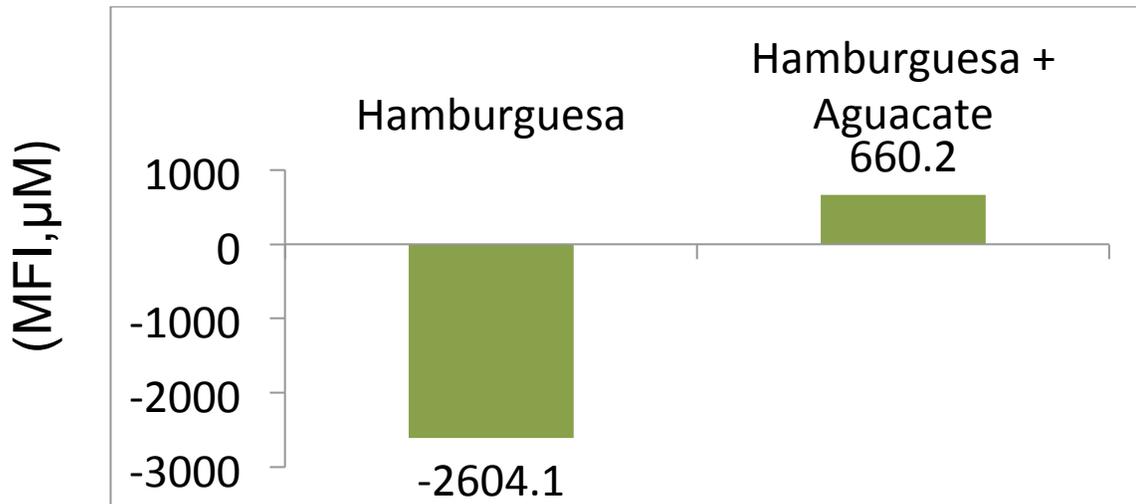


Figura 5.- Diferencias respecto a su control de la expresión de CD18 en granulocitos.

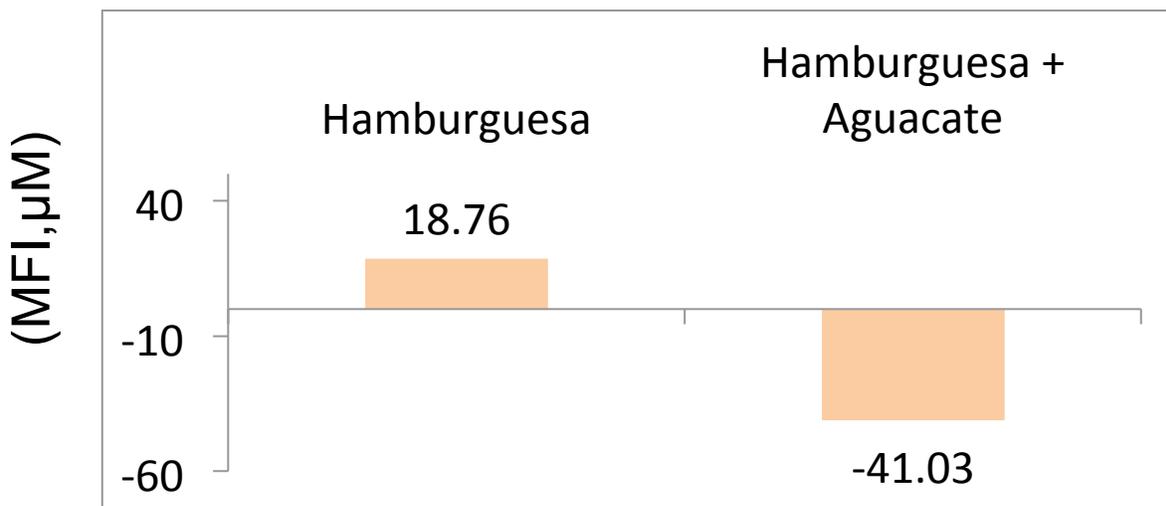


Figura 6.- Diferencias respecto a su control de la expresión de CD11b en monocitos.

La expresión de CD11b en monocitos como se observa en la figura 6, al consumir hamburguesa existe una tendencia de aumentar su expresión en comparación cuando se añade aguacate a la dieta se observa una tendencia a disminuir su expresión sin embargo esto no es significativo.

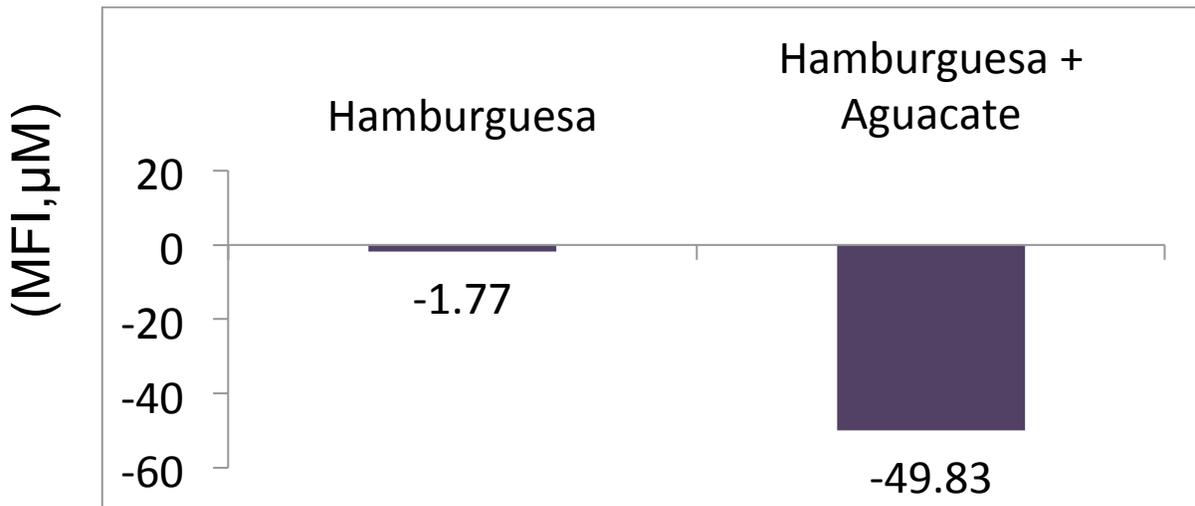


Figura 7.- Diferencias respecto a su control de la expresión de CD11c en monocitos.

La expresión de la molécula de adhesión CD11c en monocitos cuando se añade hamburguesa con aguacate a la dieta se observa una tendencia a disminuir su expresión, a diferencia de cuando se consume solo la hamburguesa en donde no hay modificaciones en su expresión (figura 7).

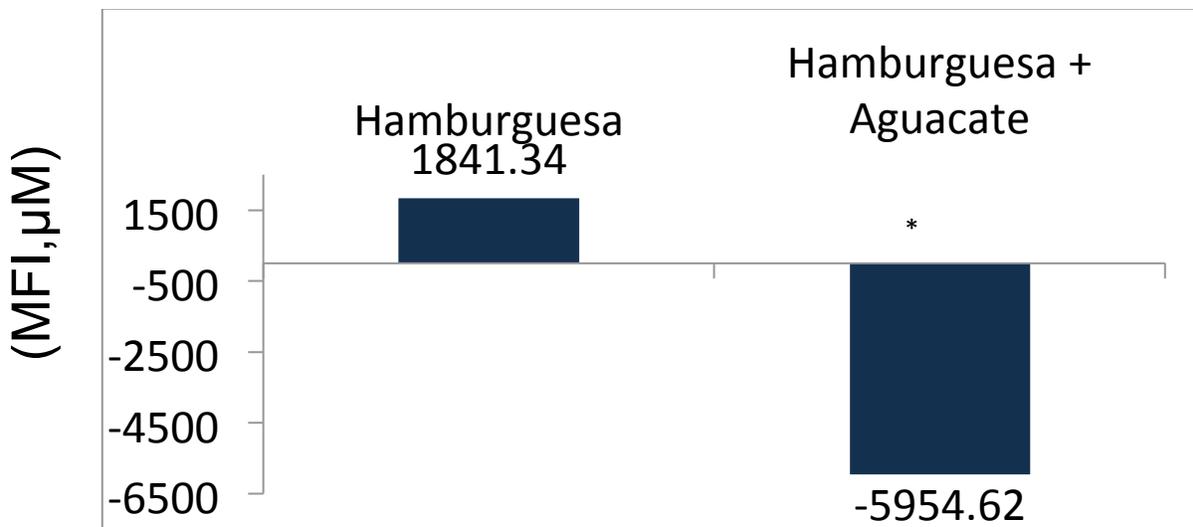


Figura 8.- Diferencias respecto a su control de la expresión de CD18 en monocitos. $p < 0.05$ vs control.

Como se muestra en la figura 8, la expresión de la molécula de adhesión CD18 en monocitos se encuentra aumentada cuando se consume la hamburguesa en la dieta, efecto que se ve inhibido cuando se añade aguacate a la dieta ($p < 0.05$).

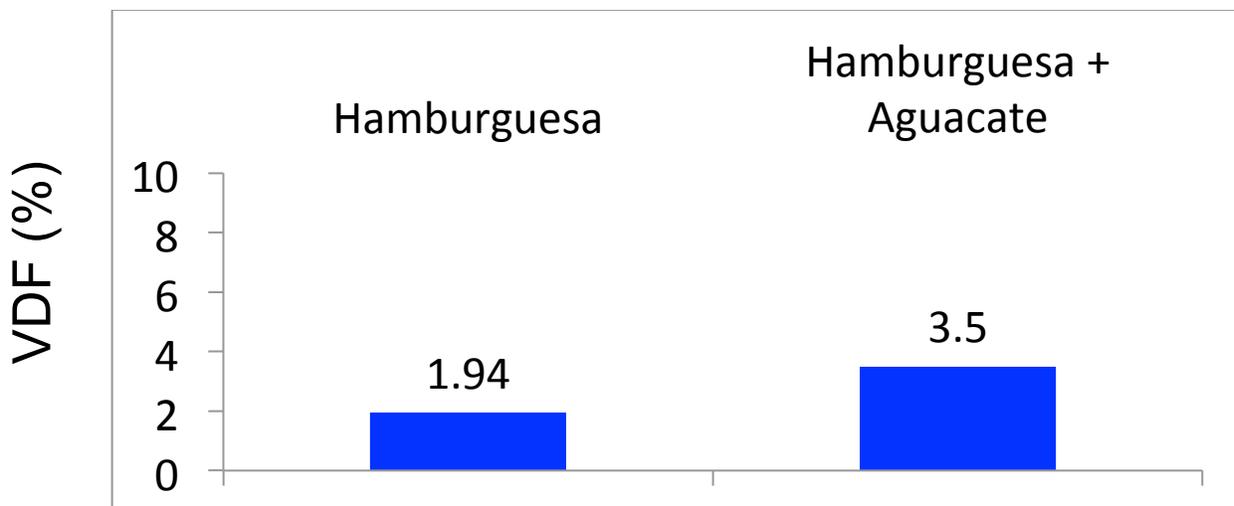


Figura 9.- Diferencias expresadas en porcentaje respecto a su control de la vasodilatación dependiente de flujo. $p < 0.05$ vs control.

De acuerdo con la figura 9, se pudo ver que el consumir hamburguesa sola o con aguacate no provocó cambios en la vasodilatación dependiente de flujo.

7.- DISCUSIÓN

El síndrome metabólico es un complejo etiopatogenico con gran prevalencia a nivel mundial. Según la organización mundial de la salud existen 347 millones de personas con síndrome metabólico, las cuales son propensas a padecer diabetes o eventos cardiovasculares. El tratamiento de estas complicaciones significa un gasto grande para los sistemas de salud y más importante aún, estas complicaciones son la causa del fallecimiento de la mayoría de los pacientes (World Health Organization). Debido a esto es de suma importancia la búsqueda de blancos terapéuticos que puedan reducir la incidencia de las manifestaciones que presenta el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico puede ser determinado de forma cualitativa por el sobrepeso o de forma cuantitativa por la determinación de marcadores como óxido nítrico sérico, estrés oxidativo, inflamación y vasodilación dependiente de flujo. Su tratamiento estándar es la dieta, que se diseña para reducir la ingestión de carbohidratos simples, ajustar el ingreso calórico que reduzca o evite el sobrepeso, y tratar apropiadamente las dislipidemias concomitantes. Sin embargo, ante las pruebas cada vez mayores de que las grasas monoinsaturadas mejoran el metabolismo de la glucosa y el de las lipoproteínas. (Alvizuri-Muñoz M y cols 1992). Se considero convenientemente determinar si el aguacate (una fuente de grasas monoinsaturadas y antioxidante), como principal proveedor de las grasas consumidas, ofrece ventajas adicionales en el tratamiento con personas con síndrome metabólico. (Carranza-Madrigal J y cols 2008).

La medición de óxido nítrico ha demostrado ser un elemento de valor de predicción de la vasodilatación. Se encontró que los niveles de óxido nítrico de control fueron inferior a la reportada en voluntarios sanos (aproximadamente 20%), pero similar a la encontrada en pacientes con hipertensión, dislipidemia y diabetes (Li y cols, 2013),(Badimon y Martinez-Gonzalez, 2006). La intervención dietética con aguacate mejora notablemente los niveles de óxido nítrico séricos en comparación con los pacientes que solo consumieron hamburguesa. La mejoría de los niveles de óxido nítrico puede explicarse por la capacidad antioxidante

(carotenoides, tocofenoles y polifenoles) que tiene el aguacate, ya que la dislipidemia, hipertensión, diabetes, son generadoras de especies reactivas de oxígeno (anión superóxido) el cual puede unirse al NO y forma peroxinitritos (una especie reactiva de nitrógeno) altamente reactiva que favorece a la disfunción endotelial, por lo tanto el aguacate bloquea este proceso, permitiendo más producción de óxido nítrico. Esto apoya a la hipótesis de que el aguacate aparte de ser rico en energía puede proporcionar protección cardiovascular (Li y cols, 2013).

Al medir los niveles de lipoperoxidación en suero de los pacientes con síndrome metabólico (figura 2), se observó que al consumir carne de hamburguesa en el postprandio, existe un descenso en la peroxidación de lípidos en comparación cuando se agrega a la dieta aguacate, el agregar aguacate aumenta la liperoxidación sérica, esto puede explicarse debido a que los alimentos con alto contenido calórico ricos en grasas saturadas y carbohidratos pueden conducir a elevaciones transitorias exageradas en sangre de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos (Li y cols, 2013). Y la grasa saturada al no tener dobles enlaces en su estructura hace menos susceptible de poder ser oxidada por las especies reactivas de oxígeno, en comparación cuando se agrega aguacate a la dieta ya que el aguacate es rico en grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) y poliinsaturadas (Carranza-Madrigal J y cols 2008), lo que permite la incorporación de ácidos grasos con dobles ligaduras a la membrana celular, como lo sostiene Carranza y cols., que las haría más susceptibles al ataque de especies reactivas de oxígeno y esto favorece al aumento observado de la lipoperoxidación sérica, sin embargo aún no se confirma con certeza cuál es la función que desempeña la dieta a nivel sérico en pacientes con síndrome metabólico.

Al medir la producción de ERO en monocitos, el grupo que consumió carne de hamburguesa incrementó la expresión de ERO, en comparación con el grupo que se le adicionó aguacate (figura 3), esto era de esperarse ya que el consumo de alimentos ricos en grasa saturada condiciona al dismetabolismo postprandial, el

cual genera ERO en exceso (Sies y cols., 2005). Y el aguacate es rico en ácido oleico el cual se ha demostrado que tiene propiedades antioxidantes, además de la vitamina C,A,K,B, y antioxidantes fenolicos (Li y cols, 2013). Por lo tanto es posible, que el consumo de aguacate durante el consumo de carne frita disminuya la formación de especies reactivas de oxígeno, mismo efecto que se inhibe a nivel experimental por dietas ricas en aceite de aguacate (Ortiz-Avila O y cols 2011)

Al determinar las moléculas de adhesión CD11b/ CD18 en monocitos tal como se muestra en la figura 6 y 8, al consumir una comida rica en grasa saturada (carne de hamburguesa) existe una tendencia en aumentar su expresión en monocitos en comparación cuando se agrega aguacate a la dieta que existe la tendencia de disminuir su expresión, sin embargo, esto no es significativo, para el CD11c y siendo significativo para CD18, en artículos previos ya se demostró que la expresión de CD11b/CD18 en monocitos está elevada durante la lipemia postprandial y después de la exposición a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, por lo tanto, al consumir la hamburguesa rica en grasa saturada aumenta se ve una tendencia aumentar su expresión, (Michael Gower and cols, 2011). sin embargo se necesita realizar otro estudio para constatar estos datos

Al medir las moléculas de adhesión CD11c/CD18 en monocitos (figura 7 y 8), consideradas un indicador de inflamación sistémica. En el presente ensayo se observa que existe una tendencia a aumentar su expresión cuando se consume carne de hamburguesa frita, en comparación con el grupo que se le añade a la dieta aguacate que se observa una tendencia a disminuir su expresión, sin embargo esto no es significativo para CD11c, pero si para CD18. Se ha demostrado en artículos anteriores que la aterosclerosis está asociado con la adherencia de monocitos a la pared arterial que implica la activación de la integrina y la emigración a través de endotelio inflamado. Con la participación de CD11c/CD18 en seres humanos con hipertrigliceridemia por tal motivo la captación de monocitos de los lípidos y la regulación positiva de CD11c/CD18 en la superficie de las células circulantes se correlaciona con triglicéridos en sangre después de una comida rica en grasas. Habría que considerar si las

Agosto de 2016

concentraciones circulantes de este tipo de marcadores realmente reflejan lo que ocurre a nivel tisular, especialmente en el espacio subendotelial o dentro de una placa de ateroma (Michael Gower and cols, 2011).

Se midió también la expresión de moléculas de adhesión CD11b/CD18 en granulocitos en el cual podemos observar en la figura 4 y 5 que existe una tendencia a disminuir su expresión cuando se consume carne de hamburguesa en comparación cuando se agrega aguacate a la dieta que tiende a aumentar su expresión, sin embargo esto no es significativo. Se quiso investigar estas moléculas para ver su participación en el proceso inflamatorio, no se cuenta con estudios previos, sin embargo el efecto sobre la composición de las moléculas CD11b/CD18 y su relación con los cambios en su expresión aún no se confirman y no se sabe con certeza cuál es la función que desempeña la dieta en la microcirculación de los pacientes con síndrome metabólico.

La medición clínica de la función endotelial ha demostrado ser un elemento de valor predictivo del riesgo de eventos coronarios. Las respuestas vasomotoras de la arteria humeral se correlacionan estrechamente con las de las arterias coronarias. El método que se utilizó fue confiable y reproducible, aún entre los evaluadores independientes. En nuestro medio este método se utiliza para determinar los valores de vasodilatación dependiente de flujo en voluntarios sanos (Li y cols, 2013) y en pacientes con riesgo cardiovascular, se encontró que el consumir carne de hamburguesa y carne de hamburguesa con aguacate, promueven ambas dietas la disfunción endotelial. En este estudio no hubo modificaciones en la vasodilatación dependiente de flujo a pesar de que se obtuvo mejoría en el NO, aunque se ha descrito en la literatura que el NO es el mediador de la función endotelial (Badimóna y Martínez-González, 2006) se podría pensar que pueden haber estado involucrados otros posibles mecanismos que regulan la función endotelial. Por ejemplo, la relajación dependiente del endotelio de polifenoles inducida también implica el factor hiperpolarizante derivado del endotelio además del NO en varios tipos de arteria. Los polifenoles del vino tinto

se han demostrado para prevenir la endotelina 1 producción O^2 vascular inducida por la reducción de la sobreexpresión de p47phox y el aumento de la actividad NADPH oxidasa posterior, lo que lleva a una mejora en la función endotelial.(Lopez-Sepulveda,M,2011). El aguacate también puede cambiar el perfil de ácidos grasos que conduce a la alteración de por ejemplo la prostaciclina (PGI2) un metabolito de ácido graso. Otra posible explicación puede ser por los cambios que producen en las lipoproteínas séricas; sin embargo, también puede deberse a los efectos a nivel vascular local. Ejemplo de ello son el aumento en la oxidación de las LDL, o los cambios en la liberación de prostanoïdes y tromboxanos derivados del ácido araquidónico, que participan en la fase inflamatoria del proceso aterogénesis. En resumen, parece más probable que el aguacate puede actuar a través de otros factores que influyen en la función endotelial distinto de la relajación mediada por NO.

Agosto de 2016

8.- CONCLUSIONES.

El aguacate de manera aguda, bloquea la reducción de las concentraciones de óxido nítrico provocada por carne de hamburguesa.

El aguacate disminuye la formación de especies reactivas de oxígeno inducida por la carne de hamburguesa.

El aguacate bloquea la reducción de la lipoperoxidación sérica causada por carne de hamburguesa.

El aguacate no tiene efecto sobre la reducción de la VDF causada por la carne de hamburguesa.

9.- PERSPECTIVAS

Realizar el mismo estudio pero con un tamaño de n mayor y con un tiempo más prolongado de tratamiento con aguacate en personas con síndrome metabólico sin al tratamiento farmacológico.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS.

Financiado por proyecto ciencia básica CONACYT 130638 (CCR)

Proyecto 2.17 coordinación de la investigación científica –UMSNH (CCR).

10.- REFERENCIAS

- Abe , Y., El-Masi , B., Kimball , K., Pownall , H., Reilly , C., Osmundsen , K., & et al. (1998). Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 723-731.
- Aguilar SCA, Gómez PFJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S et al, 2010. Prevalencia de las dislipidemias en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Salud Pub Mex*; 52(supl1):s44-53
- Aguilar-Salinas C, R. R.-P.-T. (2004). High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*, 76-81.
- Aljada , A., Saadeh , R., Assian , E., Ghanim , H., & Dandona , P. (2000). Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2572-2575.
- Alvisuri-Muñoz M, Carranza-Madriral J, Herrera-Abarca JE, Chávez-Carvajal F, Amezcua-Gastelum JL.(1992). Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels. *Arch Med Res*, 23(4),163-7.
- Alvizouri, F., & Rodriguez, A. (2005). Efectos medicos del aguacate. *Med Int Mex*, 379-385.
- Badimón , L., & Martínez-González , J. (2003). Bases moleculares y genéticas de las cardiopatías. En L. S. Bayés de Luna A, *Cardiología clínica*. (págs. 30-40). BARCELONA: Editorial Masson,.
- Badimon, L. (2003). Estatinas y función endotelial. *Rev. Esp. Cardiol*, c25-40.
- Badimon, L., & Martinez-Gonzalez, J. (2002). Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev. Esp. Cardiol*, 17-26.
- Badimón, L., & Martínez-González, J. (2006). Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* , 21-30.
- Bergt C, Pennathur S, Fu X, et al.2004. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA*; 101:32-37
- Bonetti PO, L. L. (2003). Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 75-168.

- Cai H. 2005. NAD(P)H oxidase-dependent self-propagation of hydrogen peroxide and vascular disease: *Circ Res*;96:818-822
- Carlos Posadas-Romero, Rosalinda Posadas-Sánchez, Juan Gabriel Juárez-Rojas, Aída Medina-Urrutia, Esteban Jorge-Galarza, Guillermo Cardoso-Saldaña, Nacu Caracas-Portilla, Enrique Mendoza-Pérez..2008 Alteraciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad en pacientes coronarios con C-LDL en meta pero C-HDL y triglicéridos anormales ARCH *Cardiol Mex*; 78:30-39
- Carranza-Madrigal J, (2014). Dislipidemia del síndrome metabólico: más allá del C-LDL y el C-HDL. *Síndrome metabólico* 81-87.
- Carranza-Madrigal, J,(1998) el aguacate: la fruta nacional de la salud. *Aterosclerosis*. 1(3)49-53.
- Carranza-Madrigal, J, Alvizouri-Muñoz, M, Herrera-Abarca, JE, y Chávez-Carbajal, F(2008) Efectos del aguacate como fuente de ácidos grasos monoinsaturados en lípidos, metabolismo de la glucosa y reología en pacientes on diabetes tipo 2. *Med Int Mex*, 24(4)267:72.
- Carranza-Madrigal, J y Ceja-García, A. (2006) Evaluación clínica de la función endotelial en pacientes con anemia. *Med. Int. Mex*, 22:391-4.
- Casino , P., Crescence , M., Quyyumi , A., Hoeg , J., & Panza, J. (1993). The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. . *Circulation*, 2541-2547.
- Christian Rask-Madsen and George L King..2007.Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* (3): 46-56.
- Collins, T. (1993). Endothelial nuclear factor-kB and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest.*, 499-508.
- Colomé, C., Martínez-González, J., Vidal , F., & De Castell. (2000). Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. *Atherosclerosis.*, 295-302.
- Cooper , S. (2007). Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2009-2023.
- Dvorakova-Lorenzova , A., Suchanek , P., Havel , P., & COLS. (2006). The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity

induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism* , 359-365.

Dreher, M., & Davenport, A. (2013). Hass Avocado Composition and Potencial Health Effects. *Taylor y Francis*, 738-750.

Fridlyand , L., & Phillipson , L. (2006). Reactive species, cellular repair and risk factors in the onset of type 2 diabetes mellitus: review and hypothesis. *Curr Diabetes Rev.*, 241-259.

Garanty-Bogacka , B., Syrenicz , M., Syrenicz , A., & Gebala . (2005). Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* , 473-479.

Grundy, S. (1998). Hypertiglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 18B-25B.

Guzik TJ, Harrison DG, 2006. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies.: *Drug Discov Today*; 11:524–533. Hanos, D., & Maniatis, T. (1995). NF- κ B: a lesson in family values. *cell*, 17-24.

Guzik TJ, West NE, Black E, et al. 2000. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res*; 86: 85–90.

Ikeda, H., Takajo , Y., Ichiki , K., Ueno , T., Maki , S., Noda, T., & ET AL. (1996). Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation.* , 1693-1696.

Jablonska, E., Kiersnowska-Rogowska, B., Ratajczak, W., & et al. (2007). Reactive oxygen and nitrogen species in the course of B-CLL. *Adv Med Sci*, 154-158.

John , S., Schlaich , M., Langenfeld , M., Weihprecht , H., Weidinger , G., Schmitz , G., & et al. . (1998). Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*, 211-216.

Johson-Tidey , R., McGregor , J., Taylor, P., & Poston , R. (1994). Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol.*, 952-961.

K. Tziomalosa, b. V. (2010). Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. *Elsevier*, 140-146.

- Kanner, J., & Lapidot, T. (2001). The stomach as a bioreactor: dietary lipid peroxidation in the gastric fluid and the effects of plant-derived antioxidants. *Free Radical Biol. Med.*, , 1388-1395.
- Kashya.p, S., Roman , L., Lamont , J., Masters , B., Bajaj , M., Suraamornkul , S., & et al. (2005). Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1100-1105.
- Khan , B., Parthasarathy , S., Alexander , R., & Medford , R. (1995). Modified low density lipoprotein and its constituents augments cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest.*, 1262-1270.
- Li , L., & Li , J. (2007). Link between oxidative stress and insulin resistance. . *Clin Med Sci J.* , 254-259.
- Li , Z., Wong, A., Henning , S., Zhang , Y., Jones , A., Zerlin , A., . . . Heber , D. (2013). Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers. *Food Funct.* , 384-391.
- Liao, J., Shin , W., Lee , W., & Clark , S. (1995). Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.*, 319-324.
- Lopez-Sepulveda,M,Gomez-Guzman,M,Zarzuelo,J (2011) Red wine polyphenoles prevent endothelial dysfunction induced by endothelin-1in rat aorta:role of NADPH oxidase,Clin.Sci, 321-333.
- Lucas-Luciardi, H., Berman, S. G., Chain, S., Feldman, G., Herrera, R. N., Muntaner, J. A., . . . Martinez-Sanchez, C. R. (2012). Determinacion de marcadores sericos de trombosis e inflamacion en sujetos con intolerancia a la glucosa: evidencia de un estado protrombotico. *ELSEVIER archivo de cardiologia de Mexico*, 1-6.
- Maritim , A., Sanders , R., & Watkins , J. (2003). Diabetes, oxidative stress and antioxidant: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* , 24-38.
- Michael Gower,R, Huaizhu Wu, Greg A. Foster, Sridevi Devaraj, Ishwarlal Jialal, Christie M, Ballantyne, Anne A. Knowlton, and Scott I, Simon.(2011). CD11c/CD18 expression is upregulated on blood monocytes during hypertriglyceridemia and enhances adhesion to VCAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*31(1).

- Miranda, K., Espey, M., & Wink, D. (2001). A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *biology and chemistry*, 62-71.
- Mohamed M.F. Fathalla (2004) A practical guide for health researchers. OMS regional publication, eastern mediterranean series 30. 50.
- Núñez-Cortés J, A. d. (2002). Patogenia de la aterosclerosis. Posibilidades actual y futura del tratamiento hipolipemiante. *Rev Clin Esp.* , 17-28.
- Ridker , P., Hennekens, C., Roitman-Johnson , B., Stampfer , M., & Allen , J. (1998). Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*, 88-92.
- Rodríguez Carrasco , B., Alonso Cordero, M., & Boyero Fernandez, E. (2003). Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Cienc Med La Habana*, 9(2).
- Rosalaba, R. (2010). Síndrome metabólico en adultos mexicanos: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. *Salud pública Méx*, S11-S18.
- Schnyder, B., Pittet , M., Durand, J., & Schnyder-Candrian , S. (2002). Rapid effects of glucose on the insulin signalling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* , 87-94.
- Sies, H., Stahl , W., & Sevanian, A. (2005). Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J. Nutr*, 969-972.
- Smalley , D., Lin JH, C., Curtis ML, Kobari , Y., & Stemerm. (1996). Native LDL increases endothelial cell adhesiveness by inducing intercellular adhesion molecule-1. . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 585.590.
- Sohar , R. (1999). The free radical hipótesis of aging: an appraisal of the current status. *Aging Clin Exp Res.*, 5-17.
- Stulc, T, Vrablik, M, Kasalova, Z, Marinov, I, Svobodova H, Ceska, R,(2008) Leukocyte and endothelial adhesion molecules in patients with hypercholesterolemia: effect of atorvastatin treatment. *Physiol. Res.* 57:185-194
- Staprans, I., Hardman, D., Pan , X., & Feingold, K. (1999). Effect of oxidized lipids in the diet on oxidized lipid levels in postprandial serum chylomicrons of diabetic patients.,. *Diabetes Care*, 300-306.
- Thorand , B., Baumert, J., cols., & Chambless , L. (2006). Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 398-405.

Agosto de 2016

- Ursini, A., Zamburlini, G., Cazzolato, M., Maiorino, G., & Sevanian, A. (1998). Postprandial plasma lipid hydroperoxides: a possible link between diet and atherosclerosis. *Free Radical Biol. Med.*, 250-252.
- Wei, Y., Chen, K., Whaley-Connell, A., & et al. (2007). Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Com Physiol.*, 19.
- Williams, M., Sutherland, W., McCormick, M., A de Jong, S., Walker, R., & Wilkins, G. (1999). Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol*, 1050-1055.
- Xydakis, A., Case, C., Jones, P., & cols. (2004). Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 697-703.
- Zeiger, A., Drexler, H., Wollschlaeger, H., & Just, H. (1991). Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 391-401.

11.- ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.

Titulo del protocolo:

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El síndrome metabólico es una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico en México debido a su elevada prevalencia e incidencia. Además, los diversos padecimientos asociados al síndrome metabólico se encuentran dentro de las principales causas de muerte en el país. La disfunción endotelial es un predominante mecanismo para el aumento de las especies reactivas de oxígeno, que puede deteriorar la producción de óxido nítrico y es a menudo considerado como un evento temprano clave en el desarrollo de la aterosclerosis, siendo de gran interés encontrar terapias co-adyuvantes que puedan reducir la incidencia de estas complicaciones. El aguacate podría ser una alternativa en la prevención y tratamiento de este padecimiento, debido a los efectos benéficos asociados a su alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados y a su alta proporción de antioxidantes.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo

Determinar si el consumo de aguacate en pacientes con síndrome metabólico disminuye la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación postprandial después de la ingesta de carne frita de hamburguesa.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el aguacate reduce el colesterol LDL, aumenta el colesterol HDL y existe una disminución en el peso corporal y diámetro de la cintura en personas con obesidad. Con este estudio conocerá de manera clara, los beneficios del aguacate y como este repercute en su enfermedad (síndrome metabólico)

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se le pedirá que llegue a las 8 de la mañana en ayunas a la clínica en donde se les extraerá sangre venosa periférica del brazo derecho o izquierdo según se requiera y se le determinara la función endotelial mediante la arteria braquial por medio de ultrasonido, después se les dará a consumir una hamburguesa con y sin aguacate según sea el caso y 4 horas después del consumo de dicho alimento se volverá a medir la función endotelial y se extraerá sangre venosa, las cuales se llevará al instituto de químico biológico para ser analizadas.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la extracción de sangre venosa con un vacutainer . Posterior a *la toma de sangre*, se puede presentar *dolor* o se puede llegar a formar una *equimosis* o *moretones* .

La segunda parte del estudio consiste en la medición de la función endotelial, dicho estímulo es provocado habitualmente en el antebrazo del sujeto mediante un manguito esfigmomanométrico produce un cambio a nivel del lecho microcirculatorio (disminución de la resistencia arteriolar) determinando un incremento abrupto e instantáneo del flujo sanguíneo una vez liberada la oclusión, después de 5 minutos, lo cual puede llegar a presentar dolor, calambres, durante la presión ejercida por el esfigmomanómetro, por lo tanto estas molestias desaparecen cuando la presión del esfigmomanómetro es liberada.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Agosto de 2016

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado

acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

8. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo:

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE AGUACATE EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA INGESTA DE CARNE FRITA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Investigador

principal:

Sede donde se realizará el estudio:

Nombre del participante:

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

c.c.p El paciente.