



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS AGROPECUARIAS
LICENCIATURA EN ALIMENTACIÓN SUSTENTABLE**

Efecto hepatoprotector e hipolipemiante del extracto de
acetato de etilo de *Urtica dioica* L. en ratas dislipidémicas

T E S I S

Que para obtener el título de Licenciada en Alimentación Sustentable

P R E S E N T A

Ramírez Fernández Marina Alexandra

DIRECTOR:

Mtro. José Antonio Estefes Duarte

CODIRECTOR:

Dr. Tomás Eduardo Fernández Martínez



Tulancingo de Bravo, Hidalgo, México, 2025



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Agropecuarias
Institute of Agricultural Sciences

Tulancingo de Bravo, Hidalgo., octubre de 2025
Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar de la UAEH

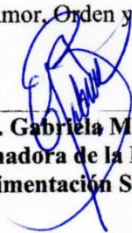
Por este conducto y con fundamento en el Título Cuarto, Capítulo I, Artículo 40 del Reglamento de Titulación, le comunico que el jurado que le fue asignado al pasante de Licenciatura en Alimentación Sustentable, **Marina Alexandra Ramírez Fernández**, quien presenta el trabajo de Tesis denominado **"Efecto hepatoprotector e hipolipemiente del extracto de acetato de etilo de *Urtica dioica* L. en ratas dislipidémicas"**, que después de revisarlo en reunión de sinodales, ha decidido autorizar la impresión de este, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, se anotan las firmas de conformidad de los miembros del jurado:

PRESIDENTE	Dr. Antonio de Jesús Cenobio Galindo
SECRETARIO	Dra. Alicia Rodríguez Pastén
VOCAL 1	Mtro. José Antonio Estefes Duarte
VOCAL 2	Dr. Tomás Eduardo Fernández Martínez
VOCAL 3	Dr. Uriel González Lemus
SUPLENTE 1	Mtra. Denis de Jesús Dimas
SUPLENTE 2	Dr. Rubén Jiménez Alvarado

Sin otro particular por el momento, me despido de usted.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"


Dra. Gabriela Medina Pérez
Coordinadora de la Licenciatura en
Alimentación Sustentable

Av. Universidad Km. 1, Exhacienda de
Aquetzalpa. C.P. 43600. Tulancingo, Hidalgo.
México
Teléfono: 7717172000 Ext. 2461
pelaeza@uaeh.edu.mx



uaeh.edu.mx

Agradecimientos

Al Mtro. José Antonio Estefes Duarte por compartir los conocimientos que ha adquirido como persona, así como durante su trayectoria como estudiante y académico. También por el apoyo brindado hacia este trabajo de investigación.

Al Dr. Tomás Eduardo Fernández Martínez por la confianza hacia conmigo aún antes de iniciar con esta tesis, e igual por el apoyo otorgado durante todo este proceso. Gracias.

Al Dr. Uriel González Lemus por compartir su entendimiento en equipos de laboratorio y dar ayuda siempre que se ha necesitado. Al Dr. Antonio de Jesús Cenobio Galindo por enseñar con el ejemplo lo que debe ser un licenciado en Alimentación Sustentable.

A la Dra. Alicia Rodríguez Pasten y al Dr. Erick Oviedo por brindar experiencia y tiempo a este trabajo.

A mis colegas Denisse Tapia y Vicente Fernández por ayudarme en esta investigación, así como también por ser mi red de apoyo mientras fui foránea, gracias.

“De gente bien nacida es agradecer los beneficios que recibe”.

-Miguel de Cervantes.

Dedicatorias

A mi padre, Alejandro Ramírez Cruz. Tu esfuerzo, trabajo constante y ejemplo hicieron posible esto, gracias. Felicidades papá, porque esto también es tuyo.

A mis compañeros de vida Daphne y Samuel por impulsarme, ayudarme y hacer mejores mis días, gracias.

A Guadalupe Fernández Mireles por escucharme, apoyarme y aconsejarme siempre que lo he necesitado.

A mis abuelitos. Ramón Fernández Ochoa fuiste apoyo y eres ejemplo a seguir, confiaste en que lo lograría, y sí, se logró. Gracias por todo. Guadalupe Mireles Delgadillo por enseñarme que aprender es una constante y no hay límite alguno si uno quiere seguir haciéndolo. Rebeca Cruz Hernández me has enseñado hasta donde uno es capaz de llegar con trabajo duro, lealtad a lo que uno quiere e infinito amor.

A Yan Valencia por formar parte de esto, por tu ayuda y apoyo incondicional a pesar de la distancia. Mejoraste muchos aspectos de mi vida. Eres el mejor.

Samantha por tu amor ilimitado, por siempre recibirme alegremente. Tu partida me ayudó a entender parte de mi tesis. Gracias porque durante 11 años hiciste más amena mi vida.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecerme a mí porque fui capaz de aprender demasiadas cosas, de creer en mí y que a pesar de la dificultad que hubo logré una de las tantas metas establecidas.

I. ÍNDICE DE TABLAS.....	I
II. ÍNDICE DE FIGURAS	II
III. RESUMEN	IV
IV. ABSTRACT	V
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 DISLIPIDEMIAS	3
2.1.1 Clasificación.....	3
2.1.2 Epidemiología	4
2.1.3 Homeostasis de los lípidos	5
2.1.4 Fisiopatología	7
2.1.5 Marcadores bioquímicos para el diagnóstico de dislipidemia	8
2.1.5.1 Colesterol.....	8
2.1.5.2 Triglicéridos	8
2.1.5.3 Lipoproteínas de baja densidad (LDL).....	9
2.1.5.4 Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	9
2.2 DAÑO HEPÁTICO	10
2.2.1 Generalidades	10
2.2.2 Marcadores de daño y funcionalidad hepática.....	11
2.2.2.1 Marcadores de colestasis	11
2.2.2.2 Marcadores de daño a hepatocitos.....	13
2.2.2.3 Marcadores de estrés oxidativo	13
2.3 TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA DLP Y MASH	14
2.3.1 Farmacoterapia.....	14
2.3.2 Medicina tradicional.....	15
2.4 ORTIGA (<i>URTICA DIOICA</i>)	18
2.4.1 Taxonomía.....	18
2.4.2 Distribución.....	19
2.4.3 Composición química.....	19
2.4.4 Principales compuestos bioactivos	19
2.4.5 Aceites esenciales.....	19
2.4.6 Evidencia de su actividad biológica.....	19
2.4.7 Evidencia de sus efectos hipolipemiantes y hepatoprotectores	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
4. JUSTIFICACIÓN.....	23
6. HIPÓTESIS.....	24
5. OBJETIVOS	25
5.1 OBJETIVO GENERAL	25
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25

7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
7.1. MATERIAL Y REACTIVOS	26
7.2 MÉTODOS.....	26
7.2.1 Recolección, limpieza y secado de la planta.....	26
7.2.2 Obtención del EXO.....	28
7.2.3 Caracterización funcional y actividad antioxidante del EXO	28
7.2.3.1 Análisis por RMN ¹ H	28
7.2.3.2 Contenido fenólico total	29
7.2.3.3 ABTS	29
7.2.3.4 DPPH.....	29
7.2.3.5 FRAP	30
7.2.4 Estudio en animales	30
7.2.4.1 Diseño experimental.....	30
7.2.4.2 Inducción de DLP.....	31
7.2.4.3 Sacrificio de animales de experimentación	32
7.2.4.4 Procesamiento de muestras para su análisis	33
7.2.4.5 Determinación de marcadores de DLP	33
7.2.4.6 Determinación de marcadores de daño hepático	33
7.2.5 Análisis estadístico.....	36
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
8.1 RENDIMIENTO DEL EXTRACTO.....	37
8.2 CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE	37
8.2.1 Análisis por RMN ¹ H.....	37
8.2.2 Contenido fenólico total	38
8.2.3 ABTS.....	39
8.2.4 DPPH	39
8.2.5 FRAP	40
8.3 MODELO ANIMAL	40
8.3.1 Peso hepático de los grupos experimentales.....	40
8.3.2 Actividad hipolipemiente del EXO.....	42
8.3.4 Actividad hepatoprotectora del EXO	52
9. CONCLUSIONES	65
10. REFERENCIAS	66

I. Índice de Tablas

Tabla I <i>Clasificación de las dislipidemias según Fredrickson (OMS)</i>	4
Tabla II <i>Recopilación de plantas medicinales con efecto en las DLPs y enfermedades relacionadas</i>	17
Tabla III <i>Recopilación de estudios relevantes sobre los efectos hepatoprotectores e hipolipemiantes de la Urtica dioica</i>	21
Tabla IV <i>Rendimiento del extracto de las hojas de Urtica dioica L. (EXO)</i>	37
Tabla V. <i>Masa final del hígado en los grupos experimentales</i>	41
Tabla VI <i>Resultados de actividad hipolipemiante del EXO</i>	51
Tabla VII <i>Resultados de actividad hepatoprotectora del EXO</i>	63

II. Índice de Figuras

Figura 1. Principales lípidos plasmáticos.	3
Figura 2. Homeostasis de los lípidos.	6
Figura 3. Etapas de evolución de daño en hígado humano.	10
Figura 4. Urtica dioica L. (Ortiga)	18
Figura 5. Diseño metodológico del estudio del efecto hipolipemiente y hepatoprotector del extracto de ortiga (EXO).	27
Figura 6. Inyección intraperitoneal para inducción de DLP con tiloxapol.	31
Figura 7. Espectro de resonancia magnética nuclear de protón de hidrógeno (RMN ¹ H) del extracto de acetato de etilo de Urtica dioica en cloroformo deuterado.	38
Figura 8. Actividad antioxidante del extracto de acetato de etilo de ortiga.	40
Figura 9. Masa del hígado de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	41
Figura 10. Niveles de glucosa (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (control +).	42
Figura 11. Concentración de colesterol (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (control +).	43
Figura 12. Concentración de triglicéridos (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	45
Figura 13. Concentración de lípidos totales (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	47
Figura 14. Concentraciones de LDL (mg/dL) en plasma de ratas sanas o inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ. Control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	48
Figura 15. Concentraciones plasmáticas de HDL (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), con extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	49
Figura 16. Concentraciones de bilirrubina directa (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	52
Figura 17. Concentraciones de bilirrubina total (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	53
Figura 18. Actividad de catalasa ($k \times 10_2/\text{min}$) en hígado de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	55
Figura 19. Actividad de lipoperoxidación (nmolMDA/mg prot) en hígado de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	56
Figura 20. Actividad de alanina aminotransferasa (mmol/L/min) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +).	58

Figura 21. Actividad de gamma glutamil-transpeptidasa ($\mu\text{mol/L min}$) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control –), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). 60

Figura 22. Actividad de fosfatasa alcalina ($\mu\text{mol/L min}$) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). 61

III. RESUMEN

Las dislipidemias (DLPs) son enfermedades caracterizadas por el desbalance en los niveles de lípidos sanguíneos, principalmente colesterol, triglicéridos, LDL y HDL. Estas enfermedades se encuentran asociadas con el riesgo cardiovascular y el daño hepático; por ello, el estudio de plantas medicinales que sirvan como agentes preventivos o curativos resulta necesario. La ortiga (*Urtica dioica* L.) es una planta herbácea perenne que posee compuestos químicos que sugieren posibles propiedades medicinales contra las DLPs; sin embargo, debido a su misma composición química, es posible que dicha planta también promueva algún tipo de daño hepático. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la suplementación aguda con un extracto de *Urtica dioica* L. (EXO) sobre las DLPs y la funcionalidad hepática en un biomodelo de ratas Wistar. Para la obtención del EXO se utilizó un proceso de extracción por Soxhlet y acetato de etilo. El EXO se caracterizó funcionalmente mediante la determinación de la actividad antioxidante por diversos métodos y un análisis por RMN¹H. Después se integraron siete grupos experimentales y se les suplementó con solución salina o aceite de maíz (controles), EXO, o bezafibrato (control positivo); y se evaluaron diferentes marcadores bioquímicos como glucosa, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, etc. Asimismo, se evaluaron marcadores de daño y funcionalidad hepática, y de defensa antioxidante como la actividad hepática de la catalasa, la alanina aminotransferasa, lipoperoxidación, entre otros. El EXO mostró una actividad antioxidante modesta y en general no mostró una buena actividad hipolipemiente. A nivel hepático, se observó elevación de ciertos marcadores de estrés y funcionalidad, lo cual se atribuyó a la presencia de compuestos con efectos indeseables.

Palabras clave: dislipidemia; efecto hepatoprotector; efecto hepatotóxico; efecto hipolipemiente; *Urtica dioica* L.

IV. ABSTRACT

Dyslipidemias (DLPs) are diseases characterized by an imbalance in blood lipid levels, primarily cholesterol, triglycerides, LDL, and HDL. These diseases are associated with cardiovascular risk and liver damage; therefore, studying medicinal plants that serve as preventive or curative agents is necessary. The nettle (*Urtica dioica* L.) is a perennial herbaceous plant that possesses chemical compounds suggesting potential medicinal properties against DLPs; however, due to its chemical composition, it is also possible that this plant may promote some liver damage. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effect of acute supplementation with a *Urtica dioica* L. extract (EXO) on DLPs and liver function in a Wistar rat biomodel. EXO was obtained using a Soxhlet extraction process and ethyl acetate as the extraction solvent. EXO was functionally characterized by determining its antioxidant activity using various methods and using NMR¹H analysis. Seven experimental groups were then combined and supplemented with saline or corn oil (controls), EXO, or bezafibrate (positive control). Various biochemical markers were evaluated, including glucose, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, and others. Likewise, markers of liver damage and function, as well as antioxidant defense, such as hepatic catalase activity, alanine aminotransferase, and lipid peroxidation, among others, were also assessed. EXO showed modest antioxidant activity and generally did not exhibit significant lipid-lowering activity. Elevations in particular liver stress and function markers were observed, which were attributed to the presence of compounds with undesirable effects.

Keywords: dyslipidemia; hepatoprotective effect; hepatotoxic effect; lipid-lowering effect; *Urtica dioica* L.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENTs) o enfermedades crónicas son consideradas un problema de salud pública y un reto total para el sistema de salud a nivel mundial debido al número de personas que las padecen y al gasto económico que conlleva el tratamiento de estas enfermedades. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ENTs suelen ser de larga duración, y son el resultado de una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales, y de comportamiento (inactividad física, alimentación poco saludable, consumo de tabaco, consumo nocivo de alcohol, etc.). Las ENTs fueron responsables de 43 millones de muertes en 2021, lo que equivale al 75% de todas las muertes en el mundo, afectando mayormente a poblaciones de países de ingreso mediano y bajo (Organización Mundial de la Salud, 2024).

Las dislipidemias (DLPs) son un tipo de ENTs que se caracterizan por la modificación en el metabolismo de los lípidos plasmáticos, ocasionando elevaciones en los niveles de colesterol total, triglicéridos (TG), y/o lipoproteínas tanto de baja (LDL); así como descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En la población mexicana, las DLPs de mayor prevalencia son la hipoalfalipoproteinemia ($c\text{-HDL} < 40 \text{ mg/dL}$), hipercolesterolemia ($\text{colesterol total} \geq 200 \text{ mg/dL}$), e hipertrigliceridemia ($\text{triglicéridos} \geq 150 \text{ mg/dL}$) (Juan López *et al.*, 2013). A nivel mundial, el 39% de la población adulta presenta niveles altos de colesterol en sangre y la prevalencia es más alta en el género femenino (40%), a diferencia del masculino, que es de 37%. En 2017, se registraron 4.32 millones de fallecimientos a causa de los altos niveles de LDL. Las cifras anteriores contribuyeron al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo este tipo de enfermedades las principales causas de mortalidad y/o discapacidad en el mundo (Ghazwani *et al.*, 2023).

Actualmente, el principal frente terapéutico contra las DLPs es la farmacoterapia; no obstante, aunque todos los fármacos tienen efectos secundarios y adversos, los fármacos hipolipemiantes como los fibratos y estatinas, son particularmente conocidos por sus largas listas de efectos adversos desde moderados hasta severos, entre los que destacan las miopatías, los problemas gastrointestinales, y las elevaciones de transaminasas hepáticas. Considerando esto, la investigación de plantas medicinales ha crecido sustancialmente ya que normalmente generan menores efectos secundarios que los fármacos; además, el potencial preventivo y terapéutico de las plantas en ocasiones puede equipararse a los efectos

de los fármacos tradicionales. La ortiga (*Urtica dioica* L.) se ha utilizado desde hace siglos como medicina y alimento, y, en las últimas décadas, el estudio de esta planta para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el hígado graso ha adquirido relevancia (Qujeq *et al.*, 2011); ya que se ha reportado que incrementa la secreción de insulina (Morshed *et al.*, 2011), aumenta la actividad de enzimas antioxidantes (Özen y Korkmaz, 2003), disminuye el daño hepático (Ibtissem *et al.*, 2017), mejora el perfil lipídico (Mehran *et al.*, 2015) etc.; esto gracias a los compuestos bioactivos que contiene.

Por otro lado, al observar que las investigaciones actuales reportan efectos discordantes de la *Urtica dioica* L. sobre el perfil lipídico, y debido a que esta planta no se ha estudiado a profundidad en un modelo agresivo de dislipidemia inducida por agentes químicos, este estudio se planteó como objetivo estudiar el efecto hipolipemiente del extracto de acetato de etilo de *Urtica dioica* L. (EXO) en ratas con dislipidemia experimental inducida por tiloxapol. El trabajo presente también indagó acerca de los posibles efectos hepatotóxicos o bien hepatoprotectores de esta planta, y si dichos efectos pueden darse en un biomodelo de dislipidemia aislada, es decir, sin padecer obesidad, DM2 o hígado graso, como sucede en el síndrome metabólico y en otras situaciones. Con ello se intentó esclarecer si los posibles efectos benéficos de la ortiga sobre las DLPs son directos o son consecuencia de la disminución de la gravedad de otros aspectos del síndrome metabólico como la obesidad y la inflamación asociada al exceso de tejido graso. Esta investigación pretendió destacar el valor medicinal de la *Urtica dioica* L., tanto en el ámbito científico como en su uso cotidiano, para su posible implementación como agente preventivo o terapéutico contra las DLPs, pero sin el riesgo de sufrir afectaciones hepáticas en el proceso terapéutico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Dislipidemias

Las dislipidemias (DLPs) son desequilibrios en las concentraciones de los diferentes tipos de lípidos plasmáticos, principalmente colesterol, triglicéridos (TG), y lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) (**Figura 1**). Las DLPs pueden ser causadas por factores genéticos, ambientales o por otras patologías, lo que incrementa las probabilidades de desarrollar riesgo cardiovascular (acumulación de lípidos en las paredes arteriales) (Mosca *et al.*, 2022), y de sufrir daño hepático debido a inflamación y oxidación (Martin *et al.*, 2022).

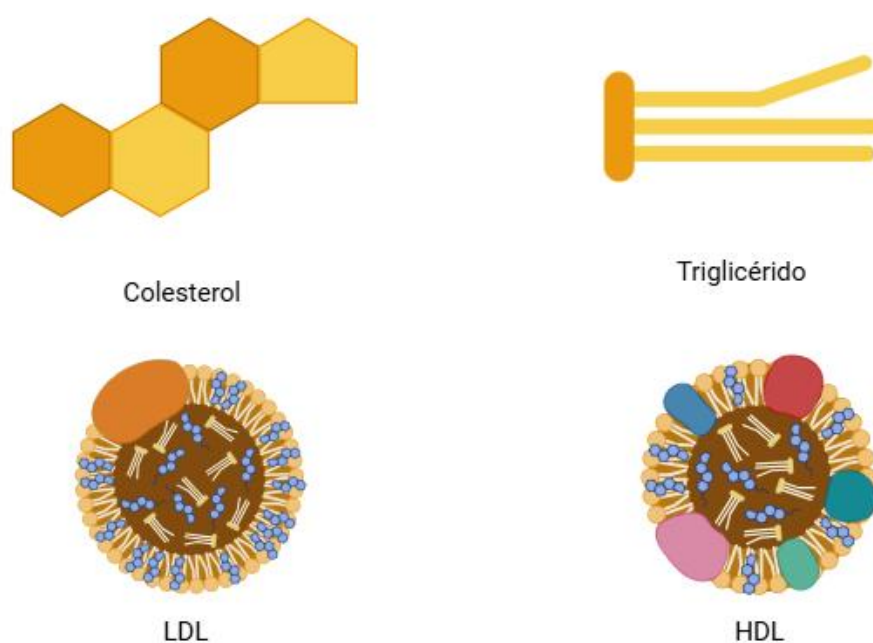


Figura 1. Principales lípidos plasmáticos. Creada en BioRender.com

2.1.1 Clasificación

Según su origen, las DLPs se clasifican como primarias o genéticas, y secundarias. Las DLPs primarias se dan como resultado de defectos en los receptores, enzimas, y/o en algunos metabolitos relacionados con el metabolismo de los lípidos, los cuales se hacen presentes en la síntesis y eliminación de las lipoproteínas. Dentro de esta clasificación se encuentran principalmente la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, la disbetalipoproteinemia, y la hipertrigliceridemia familiar. Por otro lado, las DLPs secundarias se producen como consecuencia del padecimiento de otras enfermedades que se

relacionan con la alteración de los lípidos en la sangre, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, e incluso la toma de ciertos medicamentos (Maestro, 2016). La clasificación de Fredrickson distingue seis fenotipos de DLP, según el patrón de lípidos alterados. La **Tabla I** muestra más detalles de dicha clasificación.

Tabla I
Clasificación de las dislipidemias según Fredrickson (OMS)

Tipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos aumentados
I	Quilomicrones	Triglicéridos
IIa	LDL	Colesterol
IIb	LDL y VDL	Colesterol y triglicéridos
III	VLD y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

Tomado de Miguel-Soca (2009).

2.1.2 Epidemiología

La prevalencia de DLPs en adultos a nivel global ronda entre el 20% y el 80% (Mohamed-Yassin *et al.*, 2021). Los factores que favorecen la aparición de DLPs son la edad, la etnia, el sexo (las mujeres suelen tener HDL más alto y LDL más bajo, a diferencia de los hombres) (Xia *et al.*, 2023), la región, los factores ambientales, así como la carga genética (Pirillo *et al.*, 2021). Actualmente, la vida sedentaria, una dieta desequilibrada, y la obesidad, están haciendo que la prevalencia de DLPs en niños y adolescentes crezca con rapidez, especialmente en países desarrollados (Xia *et al.*, 2023). En México, la prevalencia general de DLPs es de 36.7% (Morales Villegas, 2023). La alta prevalencia se debe a que una gran cantidad de factores pueden ocasionar disturbios en el tráfico y niveles normales de lípidos circulantes y depositados en el cuerpo. Por ello, a fin de entender los procesos patológicos de la DLPs, a continuación, se ofrece una descripción breve de los sistemas que permiten mantener la homeostasis de los lípidos.

2.1.3 Homeostasis de los lípidos

La homeostasis de los lípidos (**Figura 2**) se logra mediante un equilibrio delicado entre tres procesos fundamentales: la síntesis endógena de colesterol y ácidos grasos en el hígado, la absorción intestinal de lípidos dietéticos y biliares, y la tasa de excreción de estos. Este equilibrio es vital para mantener niveles óptimos de los diferentes tipos de lípidos biológicos y para prevenir desbalances que puedan derivar en patologías metabólicas y cardiovasculares (Cofan Pujol, 2014).

Los lípidos provenientes de la dieta atraviesan el proceso de digestión que comienza en el estómago donde la lipasa gástrica hidroliza los triglicéridos en ácidos grasos y diacilglicerol, los cuales pasan al duodeno donde la lipasa pancreática continúa con este proceso de hidrólisis. Ahí mismo, es decir, en el duodeno, las sales biliares emulsifican las grasas y forman micelas mixtas (Bauer *et al.*, 2005), lo que facilita su absorción a nivel intestinal y su incorporación en los enterocitos. En estas células se lleva a cabo la esterificación de los ácidos grasos provenientes de la dieta mediante la acción de enzimas como la acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), lo cual, tras la adición de apoB48 y la acción de la proteína de transferencia microsomal (MTP), da lugar a la formación de quilomicrones (QM). Posteriormente, los QM son liberados a la circulación sanguínea, permitiendo la distribución de lípidos en el organismo para cumplir funciones esenciales como la producción de energía o el almacenamiento en los adipocitos (Yuan *et al.*, 2020). Una vez que han perdido gran parte de los TG que contenían inicialmente, los quilomicrones, ahora llamados remanentes de quilomicrones (rQM), son captados por el hígado en un proceso mediado por receptores.

En el hígado se ensamblan unas partículas ricas en TG y colesterol, conocidas como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales, tras ser hidrolizadas por la enzima lipoproteína lipasa (LPL), liberan los TG que contienen y luego estos se transforman en ácidos grasos, que son dirigidos al músculo, al corazón, y a los adipocitos (Wu *et al.*, 2021). Asimismo, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), un tipo de partículas similares a las VLDL, pero con una mayor densidad, se encargan de trasladar los lípidos a las células del cuerpo mediante receptores específicos. No obstante, cuando los receptores alcanzan su capacidad máxima, se produce un aumento de LDL en el plasma, lo cual, si persiste, puede

desencadenar hipertrigliceridemia y aumentar significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Berneis y Krauss, 2002). Para el transporte eficiente y el correcto metabolismo de VLDL y LDL, el hígado sintetiza ApoB-100 y la incorpora a dichas lipoproteínas (Qiao *et al.*, 2022). Otro tipo de partículas, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), son fundamentales en la homeostasis de los lípidos, debido a su capacidad para eliminar el exceso de colesterol de los tejidos (Kane *et al.*, 2021), en un proceso conocido como transporte inverso del colesterol (RCT). En este proceso, las HDL recogen el colesterol excedente del plasma, de los macrófagos y de otras lipoproteínas, y lo transportan hacia el hígado (Almulla *et al.*, 2023), en un proceso mediado por el receptor SR-B1 (Scavenger Receptor Class B Type I) (Mehta y Shapiro, 2022). Una vez en las células hepáticas, la colesterol α -hidroxilasa (CYP7A1), en conjunto con otras enzimas, transforma el colesterol en ácidos biliares, los cuales se excretan hacia la bilis a través de las proteínas membranales ABCG5/G8. Finalmente, son liberados al intestino delgado, donde se pueden reabsorber o eliminar definitivamente del organismo a través de las heces (Pownall *et al.*, 2021).

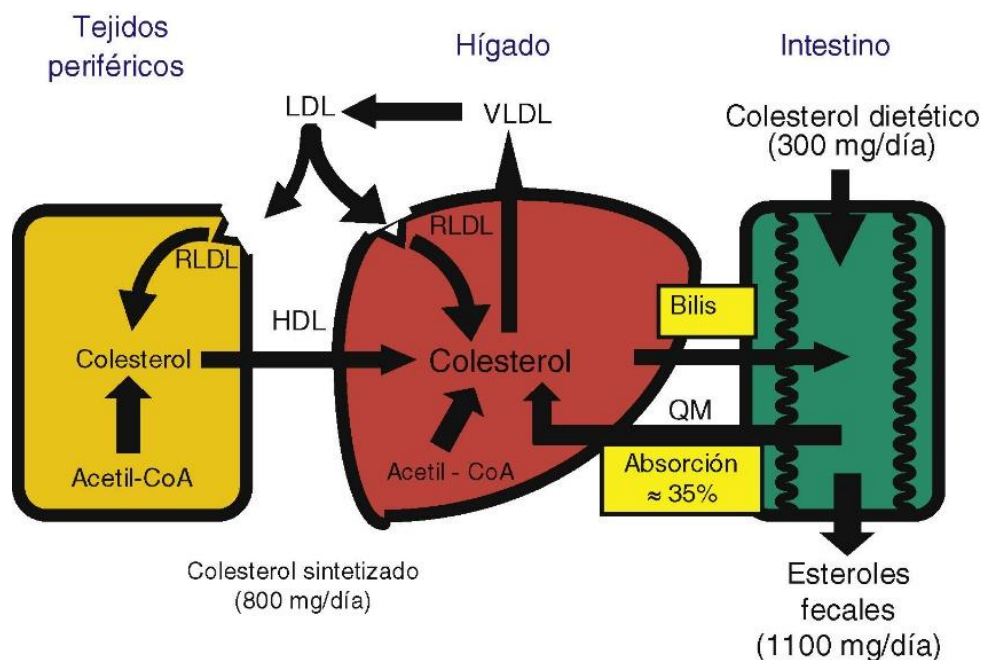


Figura 2. Homeostasis de los lípidos (Cofan Pujol, 2014). En el intestino delgado se digieren cerca de 300 mg/día de colesterol dietético al día, de los cuales, el 35% es absorbido por las paredes intestinales y transportado a los tejidos y al hígado mediante los quilomicrones (QM). En el hígado, el colesterol y los TG se empaquetan en VLDL, las cuales, tras liberar una fracción de lípidos, se transforman en LDL. Los receptores de LDL (RLDL) del tejido periférico recogen las LDL circulantes, y los lípidos se liberan para su utilización. El excedente de colesterol después es transportado por las HDL de vuelta al hígado (transporte reverso de colesterol) y transformado en bilis. Finalmente, la bilis es liberada al intestino delgado para su uso en la digestión de lípidos o para su eliminación en forma de esteroides fecales (1100 mg/día). Tanto en los tejidos periféricos como en el hígado, la biosíntesis endógena del colesterol puede realizarse utilizando Acetil-CoA como precursor.

2.1.4 Fisiopatología

Las DLPs se desarrollan por diferentes causas, principalmente por una dieta alta en grasas, llevar una vida sedentaria, padecer de resistencia a la insulina, por defectos en la síntesis y ensamblaje de las lipoproteínas, por defectos genéticos raros, etc. (Berberich y Hegele, 2022).

El estilo de vida sedentario, combinado con una dieta rica en grasas saturadas (como manteca de origen animal y carne de cerdo), colesterol (Miguel-Soca, 2009), grasas *trans* y carbohidratos, se ha vinculado con incremento en los niveles plasmáticos de colesterol total, TG y de LDL (Schwingshackl y Hoffmann, 2013). Una absorción anormal de colesterol y TG dietéticos acrecienta los niveles plasmáticos y la composición de las LDL, haciéndolas más densas y pequeñas. Este desequilibrio se asocia también con la baja en los niveles de HDL. Estas alteraciones promueven una mayor filtración y síntesis de TG, junto con una producción endógena elevada de VLDL ricas en TG (Shah *et al.*, 2011).

La resistencia a la insulina también se encuentra estrechamente relacionada con las DLPs. La insulina es una hormona anabólica lipogénica con un potente efecto antilipolítico (Kolb *et al.*, 2020). Cuando existe resistencia a la insulina, al mismo tiempo que el páncreas incrementa la producción de esta hormona, la inhibición de la lipólisis se pierde, liberando del tejido adiposo los triglicéridos hacia el torrente sanguíneo (Su *et al.*, 2021). El flujo constante de lípidos corporales por la sangre en cantidades exuberantes ocasiona hipertrigliceridemia, un tipo de DLP que se caracteriza por tener los TG más altos que el colesterol (Ibarretxe y Masana, 2021). Cabe resaltar que los niveles elevados de insulina en sangre acrecientan la síntesis hepática de VLDL, LDL, e IDL y disminuyen la de HDL (DeFronzo y Ferrannini, 1991). Ahora bien, en el hígado, cuando la síntesis de lípidos se ve alterada por distintos factores, se provoca un acumulamiento de grasa en los hepatocitos, mismo que provoca la aparición de hígado graso y posterior daño hepático por la producción de sustancias inflamatorias o especies reactivas de oxígeno (ROS) (Del Valle Díaz *et al.*, 2015).

Además de los factores anteriores, la carga genética juega un papel especialmente importante en la aparición de DLPs primarias. La apolipoproteína E (apoE) controla el metabolismo de las lipoproteínas, ya que es parte de los quilomicrones y de todas las lipoproteínas. Las mutaciones en el gen *apoe* conllevan la aparición de distintos tipos de dislipidemia como la

disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), dislipidemia aterogénica con HDL bajo, hipertrigliceridemia (tipo IV y V), hiperlipidemia combinada familiar (IIb/HFC) e hipercolesterolemia autosómica dominante (tipo IIa/ADH) (Khalil *et al.*, 2021).

2.1.5 Marcadores bioquímicos para el diagnóstico de dislipidemia

Independientemente de la causa, la sospecha de DLPs suele abordarse inicialmente y diagnosticarse mediante un perfil lipídico en sangre, el cual incluye esencialmente la determinación de los niveles de colesterol total, TG, LDL, y HDL.

2.1.5.1 Colesterol

El colesterol es una biomolécula esteroide de las células animales que forma parte de diversos procesos bioquímicos (hormonas, sales biliares) y biofísicos (rigidez en la membrana plasmática) (**Figura 1**). El cuerpo produce endógenamente el colesterol en el hígado, y también se consigue de manera exógena, mediante el consumo de alimentos de origen animal (Yuan *et al.*, 2020). Constituye el núcleo y la zona periférica de las LDL y HDL; las apolipoproteínas son muy afines a esta molécula lipídica (Wengrofsky *et al.*, 2019). El nivel normal de colesterol en sangre debe ser inferior a 200 mg/dL, de 200 - 239 mg/dL se considera excesivo y dichos niveles son predictores de enfermedades cardiovasculares como accidentes cerebrovasculares (ACV), DM2, hipertensión, ataques cardíacos, etc. (Narwal *et al.*, 2019).

2.1.5.2 Triglicéridos

Los triglicéridos (TG) son moléculas lipídicas compuestas por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos (**Figura 1**). Los TG de la sangre pueden provenir de la dieta (exógenos) o de la lipogénesis de *ново* (síntesis endógena de TG en el hígado). Tanto los TG exógenos como los endógenos se generan a partir de los ácidos grasos, funcionan como reserva de energía y, al igual que el colesterol, forman parte del núcleo de las lipoproteínas. Los QM y las VLDL son lipoproteínas particularmente ricas en triglicéridos. Los TG tienen una fuerte relación con la lipoproteína lipasa (LPL) y con los receptores hepáticos de LDL (RLDL). Las perturbaciones en la producción y en el catabolismo de los TG se expresan como hipertrigliceridemia (HTG) (Ibarretxe y Masana, 2021). El nivel normal de TG en sangre debe situarse por debajo de 150 mg/dL (Yi y Waqas, 2023). La HTG crónica se considera un

biomarcador de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Budoff, 2016) y pancreatitis aguda (Laufs *et al.*, 2020).

2.1.5.3 Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las lipoproteínas de baja densidad son partículas que se encargan de transportar el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos y las células y de vuelta al hígado. Las LDL surgen de la eliminación de TG de las partículas VLDL. Poseen un tamaño aproximado de 18-25 nm y son altamente afines a la apolipoproteína B-100 (Apo B-100) (Wengrofsky *et al.*, 2019). Una concentración alta de LDL en el plasma aumenta la acumulación de estas en las paredes arteriales, provocando la obstrucción de los vasos sanguíneos. Además, las partículas de LDL guardadas se oxidan ocasionando estrés oxidativo, inflamación y la aparición de aterosclerosis (Gau y Wright, 2006). El nivel normal de LDL debe ser ≤ 100 mg/dL (Yi y Waqas, 2023), de lo contrario, el riesgo cardiovascular incrementa entre un 30 - 60% (März *et al.*, 2017).

2.1.5.4 Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Es la lipoproteína más pequeña, con un tamaño menor a 15 nm, y se asocia con la Apo A-1, A-II, Apo C y Apo E. Actúa como antioxidante y de manera antiinflamatoria; también es la encargada del transporte reverso de colesterol (RCT), este proceso consta de recoger el colesterol de tejidos periféricos y transportarlo al hígado donde se puede transformar en ácidos biliares (para su uso en la digestión) y/o secretándose directamente en la bilis (para ser excretados), también moviendo el colesterol a ciertos órganos para la producción de hormonas (Wengrofsky *et al.*, 2019). Los valores normales de HDL varían por el género, en mujeres el rango va de 35 - 55 mg/dL (0.9 - 1.4 mmol/L) y en hombres de 45 - 65 mg/dL (1.2 - 1.7 mmol/L) (Reuter y Hermann, 1982); niveles por debajo de lo normal sugieren mayor riesgo cardiovascular (März *et al.*, 2017).

Las DLPs causan daño en los órganos como el hígado, ya que el acumulamiento de lípidos en las células hepáticas provoca un hinchamiento de estas, asimismo, se generan especies reactivas de oxígeno y sustancias inflamatorias que causan lipotoxicidad (Sheka *et al.*, 2020).

2.2 Daño hepático

2.2.1 Generalidades

El daño hepático es un proceso en el cual se ven comprometidas las funciones hepáticas por factores como la inflamación, destrucción y regeneración de los hepatocitos. Las causas adjudicadas son las infecciones, el abuso de alcohol prolongado, toxinas, factores genéticos, y trastornos metabólicos. Dentro de estos últimos, el síndrome metabólico, la DM2 y las DLPs son enfermedades que comúnmente repercuten en el funcionamiento hepático, causando principalmente esteatosis hepática metabólica (MASLD) y posteriormente esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) (Sharma y Nagalli, 2023).

El daño hepático producto de alteraciones metabólicas inicia con la esteatosis hepática metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés). Después se desarrolla esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés), la cual se caracteriza por la acumulación de grasa, la balonización de los hepatocitos, inflamación hepática (Younossi *et al.*, 2025) y daño en la masa hepática por lipotoxicidad (Machado y Diehl, 2016). A largo plazo, la MASH puede provocar fibrosis, cirrosis y posteriormente, cáncer de hígado (**Figura 3**) (Cotter y Rinella, 2020).

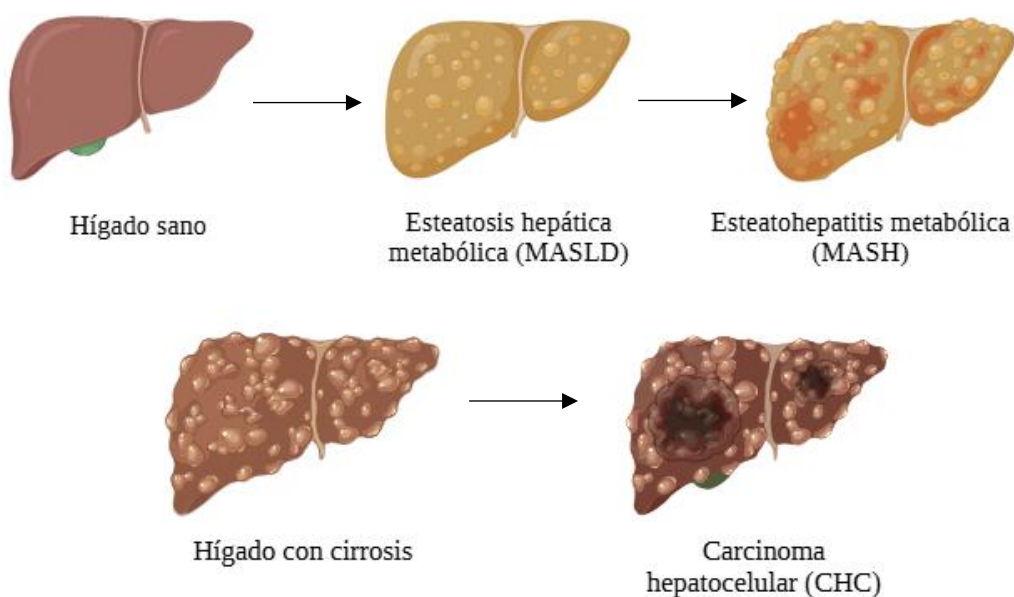


Figura 3. Etapas de evolución de daño en hígado humano. Creada en BioRender.com

2.2.2 Marcadores de daño y funcionalidad hepática

2.2.2.1 Marcadores de colestasis

El daño y/o estrés hepático causan que las enzimas propias del hígado se filtren a través de la membrana celular al plasma, ocasionando una elevación de los niveles plasmáticos de dichas enzimas (Kalas *et al.*, 2021). La colestasis es una alteración en la formación y excreción de la bilis ocasionando la acumulación de componentes biliares en los hepatocitos alterando su función (Onofrio y Hirschfield, 2020). Los marcadores de colestasis de interés para este trabajo son bilirrubina (directa y total), gamma-glutamyl transferasa (GGTP) y fosfatasa alcalina (FAL).

Bilirrubina. A nivel clínico y fisiológico se distinguen tres tipos de bilirrubina, bilirrubina indirecta o no conjugada, bilirrubina directa (BD) o conjugada, y bilirrubina total (BT). A partir de la degradación de la hemoglobina (en su mayoría), se sintetiza la bilirrubina indirecta o no conjugada (BNC). Este tipo de bilirrubina se caracteriza por ser insoluble en agua, sin embargo, después de un proceso enzimático dentro del hígado, la BNC se transforma en bilirrubina directa o conjugada (BC), la cual es más soluble en agua. Posteriormente, la BC sale por los conductos biliares hacia el intestino delgado, donde nuevamente se transforma en bilirrubina indirecta. Niveles anormales de bilirrubina suelen indicar daño hepático u obstrucción de los conductos biliares; sin embargo, cabe resaltar que no es un indicador sensible, por lo que es recomendable tomar en cuenta otros marcadores y/o realizar una interpretación muy precisa de los resultados obtenidos (Guerra-Ruiz *et al.*, 2021b). La bilirrubina total (BT) se refiere a la suma de la BNC y BC. Los niveles plasmáticos normales de BT en humanos son de <1.1 mg/dL. Niveles más altos sugieren daño hepático únicamente cuando se acompañan de valores altos de BC (Dufour *et al.*, 2000). Además de su asociación con el daño hepático, los niveles altos de bilirrubina se han asociado con la formación de cálculos de colesterol, con la inhibición de la síntesis de ADN y ARN, la represión de la producción de ATP y de proteínas, y con el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (Carvajal, 2019). No obstante, comúnmente las elevaciones en los niveles de bilirrubina se asocian con la presencia de ciertos padecimientos. Recientemente a la bilirrubina se le han atribuido propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, puesto que se ha comprobado que protege a la LDL de la oxidación. A nivel molecular, la bilirrubina

también es capaz de eliminar radicales hidroxilos, especies reactivas de nitrógeno y radicales piróxilos.

Fosfatasa alcalina. La fosfatasa alcalina (FAL) es una enzima abundante en el hígado y otros tejidos como el hueso, los riñones, el intestino y el hígado, que pertenece a la familia de enzimas metaloproteinasas de zinc. Dentro de las funciones de la FAL se destacan la neutralización de los ésteres de fosfato, la síntesis de proteínas hísticas, la absorción de fosfatos a nivel intestinal, y la precipitación de fosfato cálcico en los huesos (Sánchez-Rodríguez *et al.*, 2002). A nivel hepático, la FAL se encuentra específicamente en la membrana canicular de los hepatocitos, y sus elevaciones plasmáticas por causas hepáticas se consideran un marcador común de colestasis (Kwo *et al.*, 2017). Los niveles plasmáticos normales de FAL son de 20 - 140 U/L (Sharma *et al.*, 2014). Los niveles elevados de FAL se han relacionado con problemas en los riñones, cáncer de páncreas, diferenciación mieloide, lesiones hepatocelulares o colestásicas, hepatitis alcohólica, osteomalacia, raquitismo, obesidad, síndrome inflamatorio intestinal, cirrosis, hígado graso, metástasis hepática, entre otros. La elevación de FAL cuando hay problemas en los riñones se ha relacionado con el aumento de la proteína C reactiva. En las lesiones hepatocelulares/colestásicas la elevación de FAL se da por su liberación en el plasma causado por lesión en los hepatocitos o su muerte; la lesión colestásica incrementa excesivamente FAL y bilirrubina. La cirrosis acrecienta los niveles de FAL debido a la obstrucción del flujo en el tracto biliar, por la presión generada en el hígado por los cálculos biliares o por la cicatrización en los conductos biliares (Verma, 2022).

Gamma-glutamyl transferasa. La enzima gamma-glutamyl transferasa (GGTP) tiene un papel en el metabolismo del glutatión (GSH) y en la homeostasis redox celular. Se localiza en los hepatocitos y, también se ha encontrado que dona una fracción γ -glutamyl desde el GSH a aminoácidos, péptidos o productos de gamma-glutamyl que liberan agua. Al igual que los anteriores, es un biomarcador de lesión colestásica, hepatobiliar y biliar (Ndrepepa *et al.*, 2018). El rango normal de GGTP para adultos es de 5 - 40 U/L o de 0.08 - 0.67 μ kat por litro (μ kat/L). El aumento de GGTP por encima de dichos valores indica daño hepático o una inflamación crónica de bajo grado (Mitrić y Castellano, 2023).

2.2.2.2 Marcadores de daño a hepatocitos

Alanina aminotransferasa. La alanina aminotransferasa (ALT) es una enzima que se sintetiza en el hígado y se ubica en el citosol de los hepatocitos. Se le considera un marcador específico de lesión en los hepatocitos, causando su presencia en el suero. La ALT transfiere grupos amino de la L-alanina al ácido cetoglutarico, obteniendo como productos el glutamato y el piruvato. Este proceso es clave en el ciclo del ácido cítrico para producir energía celular y sintetizar metabolitos (ácidos grasos, aminoácidos, glucosa). La vitamina B6 (piridoxal-5-fosfato) actúa como coenzima en este proceso (Giannini *et al.*, 2005). En la homeostasis energética, su papel comienza en el músculo, donde el piruvato se transforma en el aminoácido alanina; una vez en el torrente sanguíneo, la alanina llega al hígado, donde la ALT invierte el aminoácido otra vez en piruvato produciendo así glucosa (McGill, 2016). Los niveles de ALT se pueden ver alterados en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, daño hepático o en las vías biliares, o miopatía (Moriles *et al.*, 2024).

2.2.2.3 Marcadores de estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre especies oxidantes y antioxidantes, ya sea por acumulación de agentes oxidantes o por la pérdida de la capacidad reductora. Es causado por diferentes oxidantes, los más comunes son las especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan los lípidos existentes en las membranas celulares provocando lipoperoxidación (Montalvo-Javé *et al.*, 2011).

Lipoperoxidación. La lipoperoxidación es el proceso de oxidación excesiva en los fosfolípidos membranales que altera sus propiedades físicas, su estructura, y su actividad. La lipoperoxidación oxida principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), ácidos de cadena larga con más de un doble enlace (linoleico, araquidónico y docosahexaenoico). La alteración causada por este proceso puede provocar enfermedades o la muerte (Gaschler y Stockwell, 2017). El malondialdehído (MDA) es un producto secundario tóxico de tipo aldehído producido naturalmente tras el proceso de lipoperoxidación. El MDA causa cambios estructurales especialmente en el ADN y proteínas (Del Rio *et al.*, 2005); de igual manera, puede incitar las células estrelladas hepáticas para producir colágena, resultando en el desarrollo de fibrosis (Hadizadeh *et al.*, 2017). A nivel experimental, la medición de los niveles de MDA y compararlos con un control permite estimar el grado de lipoperoxidación.

Catalasa. La catalasa es una de las enzimas antioxidantes más importantes, y se ubica en los peroxisomas de la célula (Ighodaro y Akinloye, 2018). Esta enzima neutraliza una de las especies reactivas de oxígeno más potentes, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), descomponiéndolo en agua y oxígeno molecular, en una reacción que se lleva a cabo en cuestión de microsegundos. Esta acción confiere protección celular al hígado. Se ha reportado que la actividad de la catalasa está involucrada en la mutagénesis y durante la anulación de la apoptosis (Kosmalski *et al.*, 2023). Con respecto al desarrollo de patologías hepáticas, Huang *et al.* (2021) encontraron que las variaciones genéticas de CAT incrementan el riesgo de padecer MASH.

2.3 Tratamientos actuales para las DLPs y MASH

2.3.1 Farmacoterapia

Las estatinas son una familia de medicamentos que son conocidos por ser inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se utilizan para tratar la dislipidemia, puesto que reducen el colesterol LDL (18 - 55%), los TG (7 - 30%) e incrementan en un 5 - 15% la HDL. Los efectos hipolipidemiantes de las estatinas se deben a que la inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa interrumpe la vía del mevalonato, la vía metabólica encargada de la síntesis endógena de colesterol y otros esteroides, impidiendo la síntesis de colesterol intracelular hepático. Al mismo tiempo, las estatinas activan los receptores de LDL en el hígado, favoreciendo la salida de las LDL del torrente sanguíneo. Un medicamento con efectos hipolipidemiantes similares, pero con un mecanismo diferente, es la ezetimiba. La ezetimiba es un fármaco que se encarga de impedir la absorción de colesterol en el intestino delgado, al bloquear la proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), una proteína membranal de los enterocitos, encargada de la absorción de esteroides dietéticos y de procedencia biliar (Juan López *et al.*, 2013). Usualmente suele prescribirse una combinación de estatinas e inhibidores de la absorción de colesterol como la ezetimiba, ya que en conjunto disminuyen los niveles de lípidos en sangre con una mayor efectividad, ya que reducen tanto la colesterologénesis como la absorción intestinal.

Otro tipo de fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de las DLPs son los fibratos. Los fibratos son un conjunto de medicamentos que derivan del ácido fibróico, entre estos destaca el bezafibrato. Los fibratos son particularmente efectivos en la reducción de los

niveles de TG entre 15 - 50%; sin embargo, también son capaces de disminuir el colesterol total en un 8%, el colesterol LDL en un 8% y aumentar hasta en un 9% el colesterol HDL (Katsiki *et al.*, 2013). Estos efectos se logran a través de diversos mecanismos. En primer lugar, los fibratos incrementan la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima que se encarga de desintegrar los triglicéridos de VLDL para su utilización como fuente de energía en tejidos como el músculo. Asimismo, los fibratos promueven el transporte inverso de colesterol, y son activadores selectivos de los receptores activadores por proliferadores peroxisomales-alfa (PPAR- α), un grupo de factores de transcripción activados por ligando que controlan ciertos genes involucrados en el metabolismo lipídico, promoviendo la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial y la utilización de lípidos como fuente de energía, de manera similar a lo que ocurre durante la inanición (Estefes-Duarte *et al.*, 2024).

Por último, la pioglitazona es un fármaco perteneciente a la familia de las tiazolidinedionas, aunque es un fármaco predominantemente antidiabético, también tiene efectos positivos en el control de los lípidos corporales. Farmacológicamente, la pioglitazona es un medicamento antagonista de los receptores PPAR- γ , lo que promueve una mejora en la sensibilidad a la insulina, y esto a su vez modula el depósito de ácidos grasos libres en los órganos, al tiempo que incrementa la secreción de adiponectina por parte de los adipocitos, favoreciendo la β -oxidación de los ácidos grasos libres en el tejido hepático. No obstante, es sabido que el uso de este medicamento eleva el peso corporal y reduce la densidad ósea (Moctezuma-Velázquez, 2018).

Como ha quedado explícito anteriormente, aunque los fármacos disponibles para tratar las DLPs son diversos, en muchas ocasiones, un solo fármaco no es suficiente para el control efectivo de las DLPs. En este mismo contexto, debido a que ningún fármaco está exento de efectos secundarios y adversos, la combinación de medicamentos, aunque ciertamente mejora la efectividad de estos, también incrementa la lista de efectos indeseables para la salud. Por ello, actualmente, en un entorno clínico dominado por la terapia farmacológica, la medicina tradicional está recobrando relevancia a nivel social y científico.

2.3.2 Medicina tradicional

La medicina tradicional es una actividad que se practica desde hace miles de años, en la cual se utilizan plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades. Ejemplos de este tipo de

medicina son la medicina china, el Ayurveda, el Kampo, la medicina tradicional coreana y el Unani (Yuan *et al.*, 2016). En México, este tipo de medicina forma parte del conocimiento cultural de muchos pueblos indígenas y de las familias mexicanas (Heinrich *et al.*, 1998). El uso de plantas medicinales ha tomado un papel relevante en la prevención y tratamiento para combatir enfermedades, además, su fácil obtención y los pocos efectos adversos que estas provocan al consumirlas han hecho que la población las adopte nuevamente como una opción, aunado a que la investigación científica contribuye arduamente indagando en este campo. A manera de ejemplo, el ajo, utilizado generalmente como un condimento alimenticio, posee un efecto preventivo contra las DLPs al reducir los niveles de triglicéridos, colesterol y el riesgo de aterosclerosis (Mollazadeh *et al.*, 2019). Asimismo, la semilla de fenogreco ocasiona una baja en los niveles basales y postprandiales de glucosa a las 2 horas de haberla consumido (Ríos *et al.*, 2016). Algunos otros ejemplos de alimentos o plantas usados en la medicina tradicional se recopilan en la **Tabla II**.

Tabla II

Recopilación de plantas medicinales con efecto en las DLPs y enfermedades relacionadas

Planta medicinal	Patología	Resultados principales	Mecanismo de acción	Referencia
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	Dislipidemia	↓TG, ↓colesterol, prevenir aterosclerosis	Inhibición de la sintasa de ácidos grasos (FAS)	(Liu y Yeh, 2001; Putri <i>et al.</i> , 2017)
Azafrán (<i>Crocus sativus</i> L.)	Dislipidemia	↓TG, ↑adiponectina	Activador de PPAR α	(Razavi y Hosseinzadeh, 2017)
Canela china (<i>Cinnamomum cassia</i> Presl.)	Dislipidemia y diabetes mellitus tipo II	↓TG, ↓colesterol, ↓LDL, ↑HDL, ↓glucemia basal, ↓HbA1c	Activador de SREBP 1c, PPAR α , incrementa la traslocación de GLUT4	(Lee <i>et al.</i> , 2003; Ríos <i>et al.</i> , 2016)
Eneldo (<i>Anethum graveolens</i>)	Dislipidemia	↓TG, mejor relación LDL/HDL, ↓colesterol, ↑HDL	Modificar relación LDL/HDL, aumento de receptores de LDL, inhibición de Acetil-CoA carboxilasa	(Mobasseri <i>et al.</i> , 2014)
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>)	Dislipidemia, daño hepático	↓Síntesis de VLDL, ↓TG en tejido hepático, ↓absorción de colesterol	Inhibición de la actividad fibrótica, los polifenoles reducen los lípidos	(Sultana <i>et al.</i> , 2018; Zhang <i>et al.</i> , 2013)
Gimnema (<i>Gymnema sylvestre</i>)	Diabetes	↓Glucemia basal, ↓HbA1c, ↑GLP-1	Estimula la secreción de insulina en las células β -pancreáticas, inhibición de la DPP-4	(Ríos <i>et al.</i> , 2016)

HbA1c: hemoglobina glicosilada; GLP-1: péptido similar al glucagón-1; SREBP1 c: proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1c; GLUT4: transportador de glucosa tipo 4; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

2.4 Ortiga (*Urtica dioica*)

La *Urtica dioica* L. conocida comúnmente como ortiga, es una planta herbácea perenne de color verde que se ha utilizado como medicina y alimento desde hace varios siglos (**Figura 4**). Llega a medir hasta un metro de altura y se caracteriza por tener muchos pelos urticantes (tricomas compuestos) en las hojas y tallos (Morshed *et al.*, 2011), mediante los cuales inyecta histamina y acetilcolina que provocan picor y ardor (Dar *et al.*, 2013). De acuerdo con Huerta Ciriza (2007), su periodo de floración inicia en el mes de junio, y para su uso medicinal, es recomendado recolectar las sumidades floridas o los tallos con hojas jóvenes. La ortiga es conocida también como asuinzuriya, chordiga, hierba de los ciegos, ortiga verde y picamoscas.

La ortiga tiene aplicaciones en varias áreas como la medicina tradicional, la farmacia, la cosmetología, la agronomía (fertilizante: purines), la industria alimentaria (colorante E140 y alimentos funcionales en presentaciones de pan, galletas y pasteles, chocolates, bebidas, aceites comestibles, productos lácteos, cárnicos y pesqueros) y la gastronomía (sopas, curry, fideos, tortillas y ensaladas) (Đurović *et al.*, 2017).



Figura 4. *Urtica dioica* L. (Ortiga)

2.4.1 Taxonomía

La ortiga pertenece al reino Plantae y al subreino de los Tracheobionta. Asimismo, es perteneciente a la superdivisión Spermatophyta y a la división Magnoliophyta. Se encuentra dentro de la clase Magnoliopsida y en la subclase Hamamelidae. Es del orden Urticales, de

la familia Urticaceae, del género *Urtica*, y de la especie *Urtica dioica* L. (Bhardwaj *et al.*, 2024).

2.4.2 Distribución

La ortiga es originaria de Eurasia y actualmente se distribuye por casi todo el mundo. Se encuentra principalmente en el norte de África, América del Norte, Europa y diferentes regiones de Asia (Upton, 2013). La ortiga se considera una maleza en la agricultura intensiva debido a su rápido crecimiento, alta propagación y cobertura del suelo (Klimešová, 1995).

2.4.3 Composición química

La ortiga contiene vitaminas, minerales (hierro, calcio, silicio y potasio), ácidos grasos insaturados (α -linolénico, linoleico, palmítico, etc.), terpenos (limoneno, α -pineno, β -pineno, γ -terpineno, linalool, geraniol, alcanfor, eucaliptol, α -terpineol, carvacrol, eugenol y metil chavicol) (Đurović *et al.*, 2017). y, sorpresivamente, también contiene pequeñas cantidades de ácidos grasos saturados en las hojas (Tarasevičienė *et al.*, 2023).

2.4.4 Principales compuestos bioactivos

Las hojas de la ortiga contienen ácido fórmico, histamina, acetilcolina, flavonoides (flavonoles, flavononas y glucósidos flavonoides), taninos, fitoesteroles, saponinas, proteínas y aminoácidos. Cuando se prepara en extractos acuosos y alcohólicos es posible extraer vitaminas como la tiamina, la riboflavina, la piridoxina, el ácido fólico, el ácido nicotínico, y el ácido ascórbico (Samakar *et al.*, 2022). De igual manera, un trabajo de investigación reporta la presencia de butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), trolox, y α -tocoferol en esta planta (Jaiswal y Lee, 2022).

2.4.5 Aceites esenciales

Las hojas de la ortiga poseen 38.2% de carvacrol, 9% de carvona, y 8.9% de naftaleno. En cantidades menores se encuentran el (E)-anetol (4.7%), hexahidrofarnesil acetona (3%), geranil acetona (2.9%), E- β -ionona (2.8%) y fitol (2.7%) (Samakar *et al.*, 2022).

2.4.6 Evidencia de su actividad biológica

Se han estudiado casi todas las partes de la planta, como raíces, hojas, semillas, flores y partes aéreas, con el fin de explotar sus propiedades farmacológicas (Güder y Korkmaz, 2012). La planta ha llamado la atención por la gran diversidad de actividades biológicas que posee,

entre las cuales destaca su actividad antioxidante, sin embargo, también posee propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y anticancerígenas, de ahí que la ortiga sea considerada una planta protectora de varios órganos como el cerebro, el hígado, los pulmones, los riñones, los ovarios y el útero (Jaiswal y Lee, 2022).

2.4.7 Evidencia de sus efectos hipolipemiantes y hepatoprotectores

La ortiga ha mostrado efectos hipolipidemiantes y hepatoprotectores frente al daño hepático oxidativo, los cuales quedan evidenciados por la normalización del perfil lipídico y por el aumento en los niveles de catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión reducido (GSH), glóbulos rojos, glutatión S-transferasa (GST), y la disminución de malondialdehído (MDA) y lactato deshidrogenasa (LDH). Además, posee efecto hipolipemiante al reducir LDL, TG y colesterol sérico, así como mejorar la relación LDL/HDL. La **Tabla III** recoge una recopilación de estudios que evidencian sus efectos hipolipemiantes y hepatoprotectores. La información recabada en dicha tabla demuestra que la ortiga presenta efectos benéficos prometedores contra las dislipidemias y el daño hepático en diferentes preparados de la planta. Por ello, el presente trabajo busca evaluar el efecto hepatoprotector e hipolipemiante del extracto de acetato de etilo de *Urtica dioica* L. en un modelo agudo de dislipidemia inducida con tiloxapol en ratas Wistar, con el objetivo de aportar un valor tanto en el ámbito científico como en su uso cotidiano por parte de poblaciones afectadas o con riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Tabla III**Recopilación de estudios relevantes sobre los efectos hepatoprotectores e hipolipemiantes de la *Urtica dioica***

Patología de estudio	Sujetos de estudio	Tipo de extracto administrado	Resultados obtenidos	Referencia
Daño hepático por CCl ₄	Ratas Wistar macho	Hidroalcohólico fraccionado en diferentes disolventes (polar)	↓MDA, ↓nitrito, ↑CAT y ↑GSH	(Joshi <i>et al.</i> , 2015)
Hepatotoxicidad inducida por paracetamol	Ratones albinos suizos macho	Extracto acuoso liofilizado	↓ALT, ↓AST, ↓BT y protección arquitectura celular hepática	(Juma <i>et al.</i> , 2015)
Hígado sin estrés	Ratones albinos suizos macho	Hidroalcohólico (80% etanol - 20% agua) (polar)	↑SOD, ↑CAT, ↑GPx, ↑GR, ↑LPO, ↓LDH y ↑GST	(Özen y Korkmaz, 2003)
Lesión hepática por el carcinógeno NMU	Ratones <i>Mus musculus</i> hembra	Acuoso por maceración (polar)	↓daños por NMU e inhibición del proceso cancerígeno	(Ibtissem <i>et al.</i> , 2017)
Dislipidemia inducida por dieta enriquecida con aceite de coco (HFD)	Ratas Sprague-Dawley macho	Extracto de éter de petróleo (apolar)	↓colesterol, ↓LDL, ↓LDL/HDL	(Daher <i>et al.</i> , 2006)
Dislipidemia inducida por dieta rica en colesterol	Ratas Wistar macho		↓colesterol y LDL	(Nassiri-Asl <i>et al.</i> , 2009)
Diabetes inducida por aloxano monohidratado	Ratas Wistar macho	Acuoso por calor (polar)	↓LDL y ↓TG	(Abedi-Gaballu <i>et al.</i> , 2015)
Diabetes inducida por estreptozotocina (STZ)	Ratas Wistar macho	Hidroalcohólico (70% agua – 30% etanol) (polar)	↓colesterol, ↓LDL, ↓LDL/HDL, ↓TG, ↓ALT	(Mehran <i>et al.</i> , 2015)

NMU: N-Nitroso-N-metilurea; GR: glutatión reductasa; SOD: superóxido dismutasa; LDH: lactato deshidrogenasa; GST: glutatión S-transferasas; GPx: glutatión peroxidasa; LPO: peroxidación lipídica; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BT: bilirrubina total.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las DLPs son enfermedades de alta prevalencia entre la población mexicana (36.7%) (Morales-Villegas *et al.*, 2023). Actualmente, el tratamiento para las DLPs se basa en el uso de fármacos y algunos causan efectos secundarios indeseables en los pacientes que los consumen (Moctezuma-Velázquez, 2018). Por tal motivo, el estudio de plantas medicinales y otros tratamientos no farmacológicos resulta imperante. La ortiga se ha utilizado como alimento y planta medicinal durante varios siglos (Morshed *et al.*, 2011). Actualmente, la ortiga forma parte de la industria alimentaria principalmente como colorante natural y en alimentos funcionales (Đurović *et al.*, 2017). Por otro lado, la ortiga se ha estudiado sobre otras enfermedades crónicas como la DM2 y MASLD, donde se han encontrado resultados prometedores, tanto en modelos biológicos como en ensayos clínicos. Ahora bien, aunque la investigación en torno al uso de la ortiga en la prevención de las DLPs es escasa, las investigaciones sobre su consumo en la prevención o tratamiento de otras enfermedades relacionadas (Jaiswal y Lee, 2022) permiten hipotetizar la obtención de resultados satisfactorios sobre esta enfermedad.

4. JUSTIFICACIÓN

La ortiga ha mostrado efectos hipolipemiantes y hepatoprotectores cuando se padece DM2, MASLD o MASH; además, el estudio sobre su efecto en las dislipidemias es escaso. Por los motivos previamente mencionados, esta investigación pretende mostrar los efectos biológicos del consumo de un extracto de *Urtica dioica* L., empleado en biomodelos de ratas Wistar dislipidémicas inducidas con Tiloxapol. Por consiguiente, esta investigación pretende ayudar a mitigar la brecha sobre el uso de esta planta para el tratamiento de las dislipidemias y sus posibles mecanismos de acción, otorgando así conocimiento de esta hierba tanto en el ámbito científico como en su consumo cotidiano dentro de la población enferma o propensa a padecer algún tipo de dislipidemia y su uso como alimento funcional.

6. HIPÓTESIS

La administración aguda de un extracto de *Urtica dioica* L. disminuye la dislipidemia inducida por tiloxapol y mejora diversos marcadores de daño hepático en un biomodelo de ratas Wistar; además, se espera que la dosis empleada en este experimento no ocasione elevación de marcadores de daño o alteraciones en la funcionalidad hepática *per se*.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Analizar los efectos biológicos preventivos de la administración de un extracto de acetato de etilo de *Urtica dioica* L. sobre el perfil lipídico y la funcionalidad hepática de ratas Wistar dislipidémicas inducidas con Tiloxapol, mediante el análisis integral tanto de la planta, como de distintos biomarcadores plasmáticos y hepáticos, a fin de evidenciar el impacto de la suplementación sobre las DLPs y la hepatofuncionalidad.

5.2 Objetivos específicos

- Realizar la obtención de un extracto de acetato de etilo de *Urtica dioica* L. (EXO) mediante el método Soxhlet, la concentración del extracto con rotavapor y la dispersión del extracto en aceite de maíz (AMZ) como vehículo para su administración y para su caracterización.
- Evidenciar la actividad biológica del EXO mediante la determinación de: 1) su espectro de resonancia magnética nuclear de protón de hidrógeno (RMN¹H), y 2) el contenido de fenoles totales y la capacidad antioxidante por los métodos DPPH, ABTS y FRAP, a fin de relacionar sus efectos biológicos con dicho potencial antioxidante.
- Realizar el montaje de un biomodelo preventivo de dislipidemia mediante la administración i.p. del surfactante tiloxapol a los animales de experimentación, a fin de probar los efectos atenuantes del extracto de *Urtica dioica* L. sobre las DLPs.
- Identificar los efectos biológicos de la suplementación p.o. del extracto de *Urtica dioica* L. mediante la determinación de diversos biomarcadores de DLP y funcionalidad hepática, para evidenciar tanto los posibles efectos hepatoprotectores e hipolipemiantes de la planta, como los efectos hepatotóxicos que eventualmente pueden ocurrir tras la suplementación.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Material y reactivos

El acetato de etilo fue adquirido de J.T Baker® (Phillipsburg, NJ, USA). El aceite de maíz (LA GLORIA®, Coral Internacional S.A. de C.V., San Luis Potosí, México) se compró en una tienda Walmart, en Tulancingo de Bravo, Hidalgo. Los reactantes clorhidrato de tris (Tris-HCl), glicilglicina ($C_4H_8N_2O_3$), cloruro de magnesio ($MgCl_2$), ácido acético (CH_3COOH), p-nitroacetanilida ($CH_3CONHC_6H_4-4-(NO_2)$), p-nitrofenilfosfato ($C_6H_5NO_2P$), hidróxido de sodio (NaOH), glicina (H_2NCH_2COOH), ácido tricloroacético ($C_2HCl_3O_2$), ácido tiobarbitúrico ($C_4H_4N_2O_2S$), 2,4-dinitrofenilhidracina ($C_6H_6N_4O_4$), ácido clorhídrico (HCl), fosfato disódico (Na_2HPO_4), fosfato monopotásico (KH_2PO_4), ácido α -oxoglutarico, piruvato sódico ($C_3H_3NaO_3$), D-alanina ($C_3H_7NO_2$), utilizados para determinar el daño hepático, fueron todos ellos de grado analítico. La carboximetil celulosa (CMC) se ocupó como gel vehículo para el bezafibrato (200 mg) suspendido que fue de la marca Pharmalife® S.A de C.V, Zapopan, Jalisco, México. Para inducir dislipidemia en los modelos murinos se utilizó tiloxapol (Triton WR1339), el cual fue adquirido en Sigma-Aldrich (St. Louis MO, USA).

7.2 Métodos

El diseño metodológico de este estudio se encuentra en la **Figura 5**.

7.2.1 Recolección, limpieza y secado de la planta

La ortiga fue recolectada en el municipio de Tepeapulco con coordenadas 19°47'09.7" N y 98°33'14.3" W, Hidalgo. La recolección de la planta se llevó a cabo en los meses de agosto y septiembre del 2024, en sus fases ontogénicas de floración y fructificación. Se utilizaron guantes de carnaza como equipo de protección para evitar el contacto con los pelos urticantes que posee la planta. Se trasladó la muestra empaquetada en papel Kraft y se guardó en costales de rafia para su traslado hacia el laboratorio para su limpieza y secado. La limpieza de la planta constó de dos pasos, el lavado y la desinfección. El lavado se hizo únicamente con agua potable, con el fin de eliminar contaminantes físicos (tierra, pelusa, etc.) y contaminantes biológicos (insectos). La desinfección se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante de hipoclorito de sodio marca Cloralex® (3 gotas del producto por cada 1L de agua).

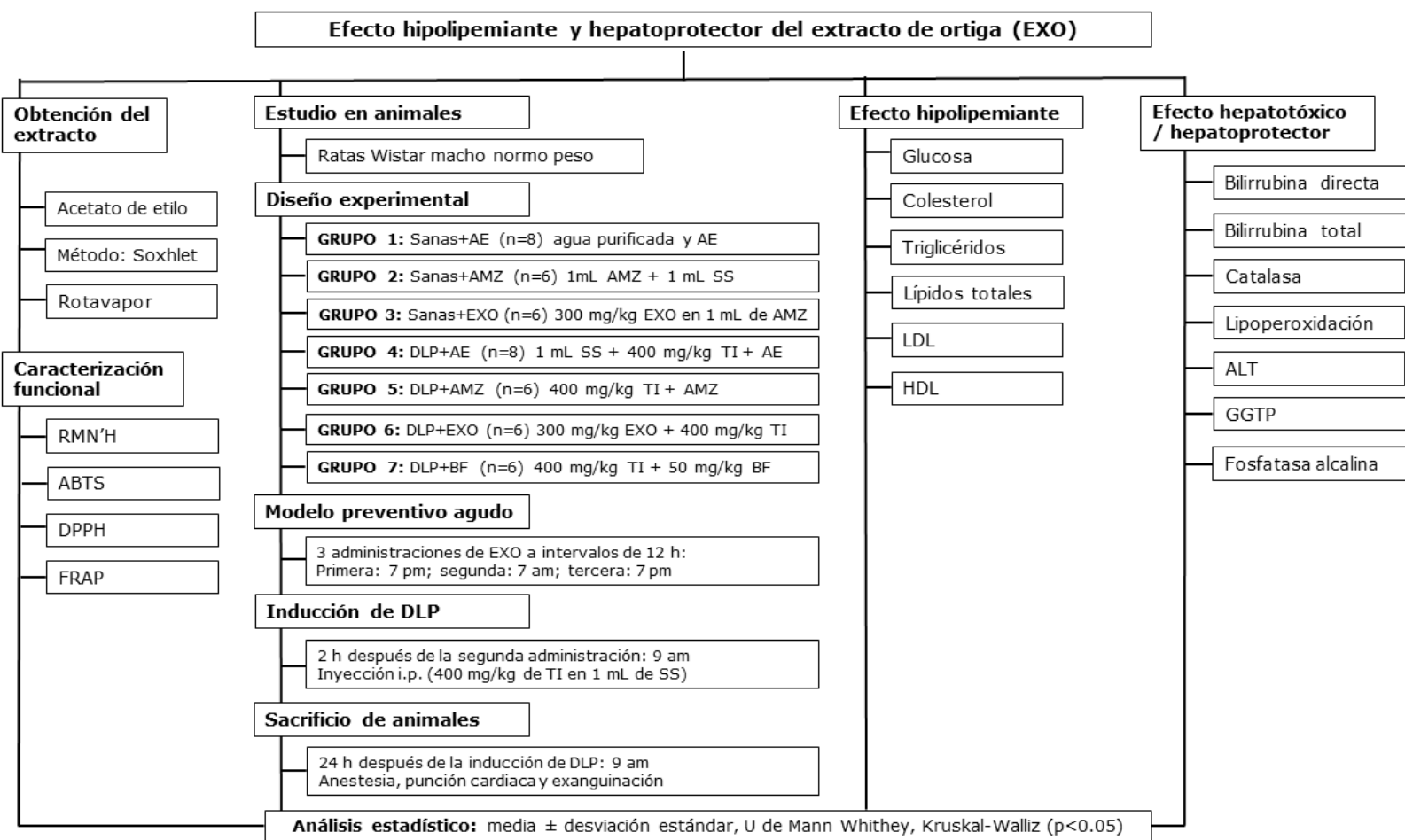


Figura 5. Diseño metodológico del estudio del efecto hipolipemiante y hepatoprotector del extracto de ortiga (EXO). AE: alimento estándar; ALT: alanina aminotransferasa; AMZ: aceite de maíz; BF: bezafibrato; DLP: dislipidemia; EXO: extracto de ortiga; FRAP: poder antioxidante de reducción del ion férrico; GGTP: gamma-glutamyl transferasa; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; RMN'H: resonancia magnética nuclear de protón de hidrógeno; SS: solución salina; TI: tiloxapol.

Para el secado se forjaron 34 ramilletes, cada uno contenía 10 tallos de planta, se amarraron y se colgaron en un lazo ubicado dentro de un cuarto con buena ventilación, esto con la finalidad de 1) proteger los compuestos bioactivos fotosensibles que se encuentran en las hojas de la planta y 2) evitar quemaduras que pudieran lastimar la muestra. El tiempo de secado fue de una semana aproximadamente.

7.2.2 Obtención del EXO

Para la obtención del extracto de ortiga (EXO), primeramente, a los tallos se les retiraron las hojas y se apartaron en bolsas de papel; posteriormente, se sometieron a molienda en un molinillo eléctrico para granos de alta potencia, hasta obtener un tamaño fino de partícula cercano a 1-3 mm.

La extracción de compuestos se realizó con una unidad de extracción Soxhlet E-816 de la marca BÜCHI Labortechnik AG (Flawil, Suiza) (**Figura 5**). Para tal fin, se llenaron dedales de celulosa con 6 g de polvo de ortiga, aproximadamente. Una vez colocados en los vasos de extracción, los vasos fueron rellenos con acetato de etilo e instalados en el equipo Soxhlet, y se sometieron a 20 ciclos de extracción durante 3 horas bajo condiciones estándar. Después, en un frasco color ámbar se almacenó el extracto hasta obtener un estimado de 600 mL de concentrado de muestra, mismo que fue concentrado en un rotavapor modelo R-215 de la marca BÜCHI Labortechnik AG (Flawil, Suiza) para la eliminación del solvente orgánico empleado para la extracción de los compuestos; este proceso duró cerca de 4 horas. El extracto se colocó en un frasco, el cual pasó por otro proceso térmico para eliminar al 100% el acetato de etilo, esto durante 2 horas más y quedara a masa constante. Finalmente, el extracto de ortiga obtenido, denominado en este trabajo como EXO, fue aislado de la luz y guardado en refrigeración a 4°C hasta su uso posterior en el análisis químico y en la suplementación de los animales.

7.2.3 Caracterización funcional y actividad antioxidante del EXO

7.2.3.1 Análisis por RMN¹H

El EXO se sometió a un análisis por resonancia magnética nuclear de protón de hidrógeno (RMN¹H), siguiendo las especificaciones que se muestran a continuación. Se disolvieron 20 µL de EXO en 0.7 mL de cloroformo deuterado (CDCl₃) en tubos Eppendorf de 2 mL y se colocaron en tubos para resonancia Wilmad® de 5 mm de diámetro con ayuda de embudos

de cristal. Los tubos se introdujeron en un equipo de resonancia Bruker Ascend 400 y se analizaron a una frecuencia de 400 MHz. Se corrió el programa de pulsos ZG30 para 16 escaneos (acumulaciones) con un tiempo de adquisición de 4 segundos cada uno. La ventana espectral se adquirió con una anchura de 20 ppm (**Figura 5**).

7.2.3.2 Contenido fenólico total

El contenido fenólico total se determinó usando el método de Dowd adaptado por Arvouet-Grand *et al.* (1994). Los resultados se expresaron en mg equivalentes de ácido gálico mg EAG/100 g de planta seca.

7.2.3.3 ABTS

La base del método ABTS es la disminución del color del radical por los antioxidantes presentes (fenoles, tioles y vitamina C) dentro de la muestra, convirtiéndose nuevamente en incoloro; el color se lo otorga el persulfato de potasio. Siguiendo el método de Re *et al.* (1999), se ajustaron 980 μL de ABTS con solución de NaH_2PO_4 obteniendo una absorbancia de $0.7 \text{ nm} \pm 0.02$ a 734 nm, se agregaron 20 μL de EXO y se dejaron incubar por 30 minutos a temperatura ambiente; por último, el cambio de color se leyó con un espectrofotómetro UV-Vis JENWAY 6715 (Cole-Palmer, Gransmore Green, Reino Unido). Los valores se interpolaron usando una curva estándar de ácido ascórbico y los resultados se expresaron como mg equivalentes de ácido ascórbico mg EAA/mL de EXO (**Figura 5**).

7.2.3.4 DPPH

En este método, el 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo se desestabiliza con un átomo de hidrógeno (DPPH-H) o una especie reactiva (DPPH-R), mediante la separación de un electrón desapareado. Esta reacción química genera una coloración violeta. Luego, la estabilización por parte de un agente reductor ocasiona la disminución de la tonalidad violeta, la cual es inversamente proporcional a la capacidad antioxidante del analito. El método utilizado fue el de Brand-Williams *et al.* (1995). Se mezclaron 200 μL de EXO y 1 mL de DPPH al 7.5%, se dejaron incubar por 1 hora a temperatura ambiente y la coloración obtenida se midió a 517 nm en un espectrofotómetro UV-Vis JENWAY 6715 (Cole-Palmer, Gransmore Green, Reino Unido). La curva de calibración se llevó a cabo con ácido ascórbico para extrapolar los valores del extracto, los resultados se expresaron como mg equivalentes de ácido ascórbico (EAA)/mL de EXO (**Figura 5**).

7.2.3.5 FRAP

El método FRAP, por sus siglas en inglés “*ferric ion reducing antioxidant power*”, se basa en la formación de un pigmento (tripiridiltriazina-ferroso) provocada por la reducción del ión férrico a ferroso a un pH bajo. Se utilizó la metodología de Brand-Williams *et al.* (1995), y se hicieron adaptaciones del método para la investigación en cuestión. Las soluciones para el procedimiento fueron: amortiguador de acetato 300 mM (3.1 g C₂H₃NaO₂ y 16 mL C₂H₄O₂) a pH 3.6, TPTZ (2, 4, 6-tripiridil-s-triazina) 10 mM, solución de HCl 40 mM y solución de FeCl₃ 6H₂O mM. Se mezclaron 25 mL de amortiguador de acetato, 2.5 mL de solución de TPTZ y 2.5 mL de solución de FeCl₃·6H₂O para la primera solución; esta se calentó a 37 °C. Se tomaron 0.15 mL de EXO y se hicieron reaccionar con 2.85 mL de la solución FRAP en la oscuridad por 30 minutos. Las muestras se analizaron a 593 nm en un espectrofotómetro de microplacas UV-Vis EPOCH BioTek (BioTek Instruments, Vermont, EE. UU.) y las densidades ópticas se interpolaron en una curva de calibración de FeSO₄. Los resultados se expresaron en micromoles equivalentes de Fe²⁺ (μmol EFe²⁺) /mL de EXO y por cada 100g de planta seca (**Figura 5**).

7.2.4 Estudio en animales

El estudio en animales se llevó a cabo utilizando ratas Wistar macho normopeso (**Figura 5**). Los animales fueron mantenidos en cajas de acrílico a una temperatura de 18 a 25 °C, con ciclos de luz-oscuridad de 12 h, con acceso libre al agua purificada y alimentados *ad libitum* con nutricubos Purina Rodent Chow 5001 estándar. La masa corporal se determinó una vez para el modelo agudo que implicó tres administraciones del EXO antes de la inducción de DLP. Durante todo el tiempo de estudio, los animales recibieron un trato humanitario de acuerdo con los lineamientos establecidos por la NOM-062-ZOO-1999.

7.2.4.1 Diseño experimental

Los vehículos y el EXO fueron administrados a los animales de experimentación de acuerdo con el siguiente diseño experimental: primeramente, un total de 46 ratas de laboratorio se integraron en 7 grupos experimentales (n = 6-8): GRUPO 1) agua purificada + alimento estándar (grupo control de controles); GRUPO 2) aceite de maíz (AMZ) como vehículo del EXO (1 mL p.o) + 1 mL i.p de solución salina (SS 0.9%) como vehículo del tiloxapol (TI, agente inductor de DLP) (grupo control de vehículos); GRUPO 3) 300 mg/kg de EXO

disuelto en 1 mL de AMZ p.o + 1 mL i.p de SS (grupo control del EXO); GRUPO 4) 400 mg/kg de TI disuelto en 1 mL de SS i.p + alimento estándar (grupo control positivo); GRUPO 5) 1 mL p.o de AMZ + 400 mg/kg de TI disuelto en 1 mL i.p de SS (grupo control dislipidémico o dañado); GRUPO 6) 300 mg/kg de EXO disuelto en 1 mL de AMZ p.o + TI (400 mg/kg) disuelto en SS (1 mL i.p) (grupo reto del EXO); GRUPO 7) bezafibrato (BF) 50 mg/kg suspendido en AMZ 1 mL p.o + TI (400 mg/kg) disuelto en SS (1 mL i.p) (grupo control de fármaco conocido). El modelo preventivo agudo contempló tres administraciones a intervalos de 12 h según el esquema de tratamiento siguiente: a las 7 p.m. del primer día se realizó la primera administración del AMZ o EXO, a las 7 a.m. del segundo día nuevamente la administración de AMZ o EXO, dos horas después, a las 9 a.m. se hizo la administración de SS o TI, y a las 7 p.m se llevó a cabo la tercera y última administración de AMZ o EXO. Tiloxapol (400 mg/kg de TI disuelto en 1 mL de SS) (**Figura 5**).

7.2.4.2 Inducción de DLP

El protocolo para la inducción de dislipidemia se llevó a cabo únicamente en los grupos 4, 5, 6 y 7; se utilizaron sujeción dorsal e inyección intraperitoneal con jeringas estándar 23G1 de 3 mL para administrar el tiloxapol (400 mg/kg de TI disuelto en 1 mL de SS) (**Figura 6**).

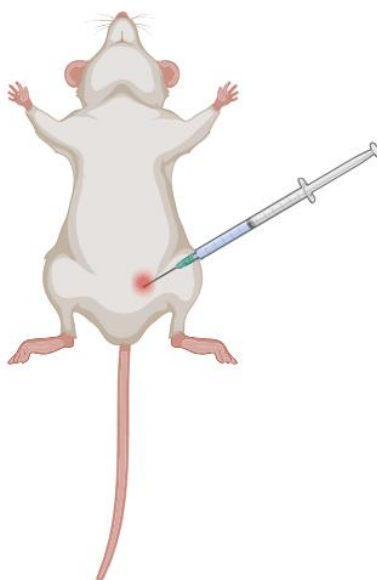


Figura 6. Inyección intraperitoneal para inducción de DLP con tiloxapol. Creada en Biorender.com

7.2.4.3 Sacrificio de animales de experimentación

De acuerdo con los lineamientos éticos de la NOM-062-ZOO-1999, primeramente, se utilizó pentobarbital sódico i.p. a una dosis ajustada de 150 mg/kg como método de anestesia. Una vez verificada la anestesia profunda mediante ausencia de reflejo corneal y pedal, se realizó la extracción del mayor volumen de sangre posible mediante punción cardiaca. La muerte sobrevino como resultado del choque hipovolémico secundario a la exanguinación. Todos los pasos, con excepción de la verificación de la anestesia, se realizaron lo más rápido posible para evitar fallas y sufrimiento del animal, a pesar de estar bajo anestesia profunda. La técnica de sacrificio se desarrolló de la siguiente manera: 1) se preparó previamente una aguja heparinizada (1000 U/mL) 23G1 de 10 mL, un kit de disección y todo lo necesario para la realización del procedimiento; 2) se verificó que el animal se encontraba completamente bajo el efecto de la anestesia mediante falta de movimiento espontáneo, frecuencia respiratoria lenta, carencia de pedaleo, y falta de respuesta a estímulos mecánicos. Como no se presentó ningún reflejo al realizar lo antes mencionado, se procedió a iniciar la disección del animal vivo; 3) al animal se le colocó en posición de decúbito supino; 4) la piel se sujetó unos 3 cm por encima de la abertura uretral con unas pinzas y se tiró ligeramente hacia arriba. Se realizó una incisión con tijeras quirúrgicas a través de la piel en la cavidad abdominal comenzando desde la abertura inicial, subiendo por la línea media y terminando en el esternón; 5) la capa muscular abdominal se levantó y se hizo un corte similar al anterior; 6) se cortaron 4 costillas de cada lado del animal y con pinzas se tomó el esternón para dejar expuesto el diafragma, el cual se cortó con las tijeras para evidenciar al corazón; 7) se retiró el pericardio al corazón (saco que rodea el corazón), para evitar la obstrucción de la aguja de la jeringa; 8) la punción cardíaca se inició insertando con cuidado la aguja de la jeringa entre la zona auriculoventricular derecha mientras el corazón late y se retrajo lentamente el émbolo. Para una recolección óptima de sangre, se ocupó el émbolo de la aguja para imitar la acción de bombeo del corazón, a fin de evitar extraer demasiado rápido y causar hemólisis; 9) después de completar la recolección de sangre, se vertió lentamente la sangre en tubos de centrífuga, desechando la jeringa en el recipiente para objetos punzantes; 10) al término del sacrificio, los animales se almacenaron en bolsas amarillas, para ser congelados hasta su recolección bimestral por la compañía MEDAM en el Área Académica de Medicina en Ramírez Ulloa.

7.2.4.4 Procesamiento de muestras para su análisis

La sangre recolectada con heparina sódica anticoagulante (1000 U/mL) se vertió en tubos de centrífuga de 15 mL. Posteriormente, las muestras sanguíneas se sometieron a centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C, con la finalidad de obtener el plasma sanguíneo para las determinaciones bioquímicas.

Además de recolectar muestras sanguíneas de los animales, también se retiró el hígado con ayuda de pinzas y tijeras quirúrgicas y se lavó en solución salina al 0.9%, se mantuvo sobre hielo y se sometió a un pesaje y a cortes para pruebas histológicas. Además, se obtuvo 1 g de tejido hepático para las determinaciones bioquímicas en dicho órgano.

7.2.4.5 Determinación de marcadores de DLP

La DLP se determinó mediante un perfil lipídico que constó de las siguientes mediciones: colesterol total, c-HDL, c-LDL, lípidos totales, y triglicéridos. La lectura se realizó en un lector de microplacas MultiSkan (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, EE. UU.).

Para la determinación del perfil lipídico se utilizaron kits de la marca SPINREACT (España), los cuales proporcionan las instrucciones detalladas (tiempo, temperatura, cantidades de reactantes y muestra, absorbancia de lectura, etc.), y los reactantes necesarios para analizar el plasma. La reacción enzimática forma pigmentos como quinonimina (colesterol total), y quinona (TG, c-HDL, c-LDL), y la intensidad del color es proporcional a la concentración del analito. En lípidos totales, la reacción es química. El ácido sulfúrico más el plasma a una temperatura de 37°C forma iones carbonio, que, al entrar en contacto con la fosfovainillina, dan como resultado una coloración rosada, misma que es proporcional a la concentración de lípidos totales en la muestra (**Figura 5**).

7.2.4.6 Determinación de marcadores de daño hepático

El efecto hepatoprotector, o bien hepatotóxico de la planta, se evaluó mediante la determinación de diversos biomarcadores de funcionalidad hepática en sangre o en hígado (**Figura 5**).

Fosfatasa alcalina. El método utilizado para determinar la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL) es el descrito por Berger *et al.* (1963). Se vertieron 0.25 mL de buffer de glicina 0.1 M + MgCl₂ 1 mM con pH 10.5 y 0.25 mL de sustrato p-nitrofenilfosfato en tubos de ensayo.

Se sometieron a baño maría a 37°C por 5 minutos, se añadieron 50 µl de plasma sanguíneo y se agitó suavemente para después incubar 30 minutos a 37°C. La reacción se detuvo agregando 5 mL de NaOH 0.02 N y se agitó por inversión. Se realizó un blanco de reactantes con las mismas soluciones, pero en lugar de plasma, en su lugar se agregó agua bidestilada. La lectura de absorbancia de las muestras se realizó en celdas para espectrofotómetro a 410 nm. Se utilizó una curva estándar de p-nitrofenol de 10 µmol/mL. De esta manera, se pudo precisar la actividad de la FAL, ya que el p-nitrofenol, es el producto de la hidrólisis del p-nitrofenilfosfato, el cual, a su vez, es el sustrato de la FAL.

Gamma glutamil-transferasa o transpeptidasa (GGTP). La mezcla de reacción utilizada para medir gamma glutamil-transpeptidasa (GGTP) fue la actividad estimulada con glicil-glicina (Glossmann y Neville, 1972). Para esto, en cada tubo se agregaron 400 µL de Tris-HCl 200 mM a pH 8.2, 100 µL de MgCl₂ 200 mM, 100 µL de glicil-glicina 40 mM a pH 8.2 y 200 µL de gamma-glutamil-p-nitroanilida 10 mM y se incubaron por 10 minutos a 37°C. Pasado el tiempo, se agregaron 200 µL de plasma y se incubó de nuevo a 37°C por 30 minutos; se detuvo la reacción con 2 mL de ácido acético 1.5 M. El blanco se realizó sustituyendo los 200 µL de plasma por agua. La densidad óptica se determinó a 410 nm y la p-nitroanilina producida se midió con una curva estándar de p-nitroanilina.

Alanina aminotransferasa (ALT). La ALT fue determinada usando el método descrito por Reitman y Frankl (1957). A cada muestra se le asignó su correspondiente blanco y los tubos fueron rotulados para garantizar un control más preciso durante el análisis. Se colocaron 0.25 mL de solución de sustrato a todos los tubos, y a los tubos muestra se les agregó 0.05 µL de plasma, todos se mezclaron y agitaron suavemente para posteriormente ser incubados a 37°C durante 60 minutos. Pasado el tiempo, se añadieron 0.25 mL de reactante cromógeno a cada tubo y, nuevamente, se incubó a 37 °C por 15 minutos. Para detener la reacción en cada tubo se agregaron 2.5 mL de NaOH 0.4 N y finalmente se analizó la densidad óptica a 515 nm. El piruvato obtenido por la transaminación de alanina al ácido alfa-oxoglutarico (sustrato) se calculó por medio de la curva de calibración de transaminasa glutámico-pirúvica.

Catalasa. Para determinar la actividad de la catalasa primeramente se agregaron a un tubo de ensayo 0.5 g de hígado y 5 mL de PBS pH 7.4 y se homogenizaron con un homogeneizador de tejidos de pistilo de teflón. Después se tomó 1 mL de sobrenadante, se agregaron 10 µL

de etanol, se incubó 30 min y se añadieron 100 μ L de tritón al 10%; después se tomaron 100 μ L de esa mezcla y se combinaron con 4.9 mL PBS en tubos nuevos (dilución 1:50). De esta nueva mezcla, se tomaron 0.5 mL, se agregaron 5.0 mL de H_2O_2 , y después de 3 min se detuvo la reacción agregando 1 mL de H_2SO_4 . Finalmente se agregaron 7 mL de $KMnO_4$ y se analizó la densidad óptica a 480 nm. Para el cálculo de la actividad se usó la fórmula $k = \log(S_0/S_3) \times 2.3/t$ donde k es la constante de velocidad de reacción, t es el tiempo de 3 min, S_0 es la concentración de sustrato al tiempo cero y S_3 es la concentración de sustrato a los 3 min.

Bilirrubina directa y bilirrubina total. La determinación de ambos biomarcadores se realizó con kits de SPINREACT (España) por triplicado. Se utilizaron placas de 96 pozos, los cuales se dividieron en blancos calibrador (R1 + calibrador) y blancos muestra (R1 + plasma). La placa se agitó y se llevó a incubar por 5 minutos a 37°C. Se leyó a 540 nm. Enseguida, se puso R2 a ambas divisiones, nuevamente se agitó y se incubó a 37 °C por 10-20 minutos, la absorbancia se leyó a 540 nm. Los cálculos se realizaron con las fórmulas proporcionadas por los kits. La bilirrubina reacciona con la sal de diazonio más el ácido sulfámico, esta reacción química da como producto la azobilirrubina (pigmento); la intensidad del color es proporcional a la concentración de bilirrubina presente en la muestra.

Lipoperoxidación. El grado de lipoperoxidación se determinó mediante el método de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). En tubos de ensayo se pipetearon 300 μ L de hígado previamente homogeneizado y 700 μ L de Tris-HCl 150 mM. Se incubaron a 37°C por 30 min, durante este tiempo a los tubos se les añadieron 2 mL de ácido tiobarbitúrico al 0.375% disuelto en ácido tricloroacético al 15%. Después, se puso la tapa a cada tubo y se llevaron a ebullición durante 45 min. Se centrifugaron por 10 minutos a 3000 rpm. Las muestras se leyeron a 532 nm. Con base en el método desarrollado por Buege y Aust (1978) se determinó la cantidad de malondialdehído (MDA) formado (subproducto de la peroxidación lipídica). El MDA reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBA) obteniendo como producto un pigmento rosado. Para la expresión de los resultados de lipoperoxidación también se determinó el contenido de proteínas mediante el método de Bradford (1976). Se tomaron 100 μ L de muestra homogeneizada y se pipetearon en 900 μ L de agua tridestilada. Consecutivamente, 20 μ L de esta mezcla se agregaron a 80 μ L de agua tridestilada.

Finalmente, se agregaron a los tubos 2.4 mL de reactivo de Bradford y se llevó a cabo la lectura de las muestras a 595 nm. El contenido de proteína se obtuvo al interpolar los resultados en una curva patrón de albúmina de suero bovino (BSA).

7.2.5 Análisis estadístico

Primeramente, se realizó un análisis de Shapiro-Wilk ($n < 50$) e histogramas para conocer la distribución de los datos obtenidos. Después debido a que la mayoría de los datos mostraban una distribución no Gaussiana, el análisis estadístico se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, o bien, Kruskal-Wallis, según el caso, a fin de determinar cuáles grupos diferían significativamente entre sí, considerando un nivel de significancia de $p < 0.05$. Todos los valores fueron reportados como la media $\pm$ desviación estándar de ensayos realizados por triplicado.

8. Resultados y discusión

8.1 Rendimiento del extracto

El extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) mostró un porcentaje de rendimiento de 4.16% (**Tabla IV**). Este extracto se disolvió en aceite de maíz y se les suministró a los animales de experimentación.

Tabla IV

Rendimiento del extracto de las hojas de *Urtica dioica* L. (EXO)

Hojas secas (g)	Extracto (g)	Rendimiento (%)
382	15.8	4.16

8.2 Caracterización funcional y actividad antioxidante

8.2.1 Análisis por RMN¹H

El espectro de RMN¹H del EXO se muestra en la **Figura 7**. Primeramente, a 7.26 ppm se observa el pico característico del solvente utilizado (CDCl₃). En la región comprendida entre 0.8-1.6 ppm se observan diversos multipletes con picos de gran altura. Esta región es conocida por evidenciar la presencia de compuestos alifáticos como ácidos grasos, grupos acilos lipídicos, ésteres e incluso fitoesteres. Estudios basados en GC-MS de extractos de acetato de etilo de *Urtica dioica* confirman la presencia de estos compuestos (Ezung *et al.*, 2023). A 5.3 ppm se observa el pico de resonancia de los protones del grupo =CH propio de ácidos grasos insaturados. Esta misma señal también puede corresponder a los protones unidos a carbonos que participan en los dobles enlaces de los esteroides, es decir, a los protones vinílicos, como el β-sitosterol (Hoch *et al.*, 2023). En la región entre 3.0-4.5 ppm aparecen distintas señales de diferente intensidad que corresponden a grupos metilenos adyacentes a heteroátomos como O. Esto sugiere la presencia de ésteres, éteres y/o alcoholes. Por último, en la región 6.0-8.0, independientemente de la señal del solvente a 7.36 ppm, es posible observar señales aromáticas que podrían corresponder a compuestos fenólicos como flavonoides de tipo quercetina o kaempferol, así como de otros polifenoles como el ácido cafeico y/o rosmarínico (Thaheri *et al.*, 2022). Algunas de las señales identificadas en este espectro, aunque no todas, coinciden con lo reportado por Grauso *et al.* (2019).

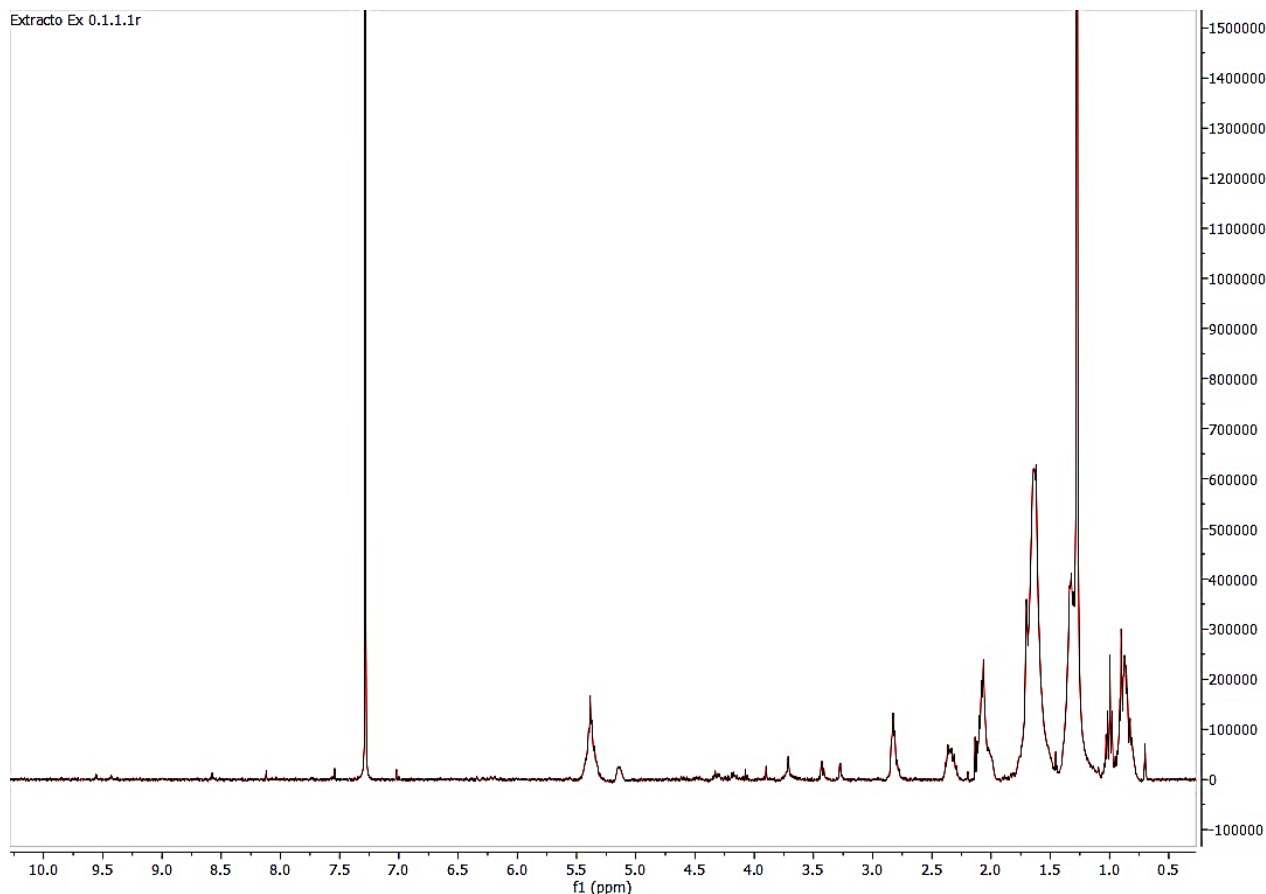


Figura 7. Espectro de resonancia magnética nuclear de protón de hidrógeno (RMN^1H) del extracto de acetato de etilo de *Urtica dioica* en cloroformo deuterado.

8.2.2 Contenido fenólico total

El contenido fenólico total (CFT) del EXO se situó en 23.34 ± 1.75 mg EAG/mL de EXO. Si se expresa por gramos de planta seca, el CFT se situó en 0.97 ± 0.07 mg EAG/g de planta seca, y, expresado por cada 100 g de planta, el CFT fue de 97.08 ± 7.26 mg (**Figura 8**). Los resultados en el CFT en general fueron menores que los reportados por otros autores. Tarasevičienė *et al.* (2023) realizaron la extracción de compuestos de ortiga con el método Soxhlet, utilizando metanol (96%) como solvente orgánico de extracción y sometiendo el extracto a distintas temperaturas y tiempos de extracción. El CFT se modificó por los factores (tiempo y temperatura) obteniendo como mínimo 17.62 ± 0.25 mg EAG g⁻¹ de materia seca y como máximo 28.70 ± 2.03 mg EAG g⁻¹ de materia seca. De igual forma, Flórez *et al.* (2022) evaluaron las variaciones del CFT en un extracto de ortiga, según la exposición a diferentes condiciones como el tipo de extracción y el solvente empleados. El CFT más bajo que reportaron fue de 3.4 ± 0.2 mg/g de planta seca, siendo el etanol el disolvente utilizado.

Aunque el método de extracción (maceración y agitación 150 rpm/24 horas) utilizado por Ghaima *et al.* (2013) fue distinto al empleado en este trabajo, el disolvente orgánico y el método de secado de la planta fueron los mismos. El extracto obtenido por estos autores arrojó un CFT de 48.3 mg EAG/g de planta (peso seco). Finalmente, Ibtissem *et al.* (2017) secaron y molieron hojas de ortiga bajo las mismas condiciones que las nuestras, no obstante, el método de extracción implementado consistió en macerar el polvo de ortiga en 100 mL de agua destilada durante 24 horas, obteniendo un CFT de 109.4 ± 2.05 mg EAG/mL de extracto. Como se observa en los ejemplos anteriores de otras investigaciones donde se utilizó la ortiga, el contenido fenólico total se modifica por factores como el tipo de secado, el tipo de solvente utilizado más polar, el método de extracción, el tiempo, y temperatura empleados durante la elaboración del extracto, lo cual puede explicar las discrepancias entre los resultados de este trabajo y los de otros autores.

8.2.3 ABTS

El EXO obtuvo una capacidad de inhibición del radical ABTS de 42.63%. Flórez *et al.* (2022) evaluaron la capacidad antioxidante de extractos metanólicos, acuosos y etanólicos (todos polares) obtenidos mediante 3 procesos de extracción: ultrasonido, agitación y sin agitar. Sus porcentajes van del 8.1 al 91.8%. El agua mostró mayor eficiencia, obteniendo los valores más altos (21.84 – 91.83%), seguida de extractos metanólicos (39.6 – 90.4%) y por último los extractos etanólicos (8.1 – 42.2%). Los porcentajes de los extractos con solventes orgánicos empatan en cierto punto con los de este estudio.

8.2.4 DPPH

El EXO tuvo una actividad antioxidante de DPPH de 46.23%. Este valor se encuentra dentro del rango de los extractos elaborados por Flórez *et al.* (2022), variando del 25.9 al 91.1%. Los porcentajes más altos fueron con el método de sin agitación + agua (87.7%), con el método de ultrasonido + metanol (90.2%), y con el método de agitación + agua (91.1%). Además, los tres procesos de extracción + etanol mostraron porcentajes similares al aquí descrito, siendo 29.9% el mínimo y 66.5% el máximo. A pesar de que el EXO no mostró un porcentaje del todo bajo, algunos compuestos termolábiles se pudieron comprometer por la temperatura implementada durante su elaboración (Awad *et al.*, 2012). Asimismo, puede suponerse que para la extracción de compuestos antioxidantes es más factible la elaboración

de un extracto acuoso, esto por los valores reportados por Flórez *et al.* (2022) e Ibtissem *et al.* (2017).

8.2.5 FRAP

El EXO mostró una capacidad reductora de Fe^{3+} a Fe^{2+} de $296.00 \pm 8.82 \mu\text{mol EFe}^{2+}/\text{mL EXO}$. Al realizar la equivalencia por gramos de planta seca, este análisis arrojó un total de $12.31 \pm 0.37 \mu\text{mol EFe}^{2+}/\text{g}$ de planta seca. Asimismo, se determinó que la capacidad reductora por 100 g de planta seca equivale a $1231.28 \pm 36.69 \mu\text{mol EFe}^{2+}/100 \text{ g}$. Begić *et al.* (2020) obtuvieron, mediante método Soxhlet, un extracto metanólico de hojas secas de ortiga. Determinaron su capacidad antioxidante mediante FRAP y obtuvieron $26523.07 \mu\text{mol EFe}^{2+}/100 \text{ g}$ de planta. Al comparar ambos resultados, se puede observar que la planta utilizada en este trabajo no tuvo una capacidad antioxidante total destacable, por ninguno de los métodos utilizados, lo cual podría explicar en gran parte el hecho de que el EXO no mostró efectos hepatoprotectores e hipolipemiantes importantes (resultados descritos a continuación).

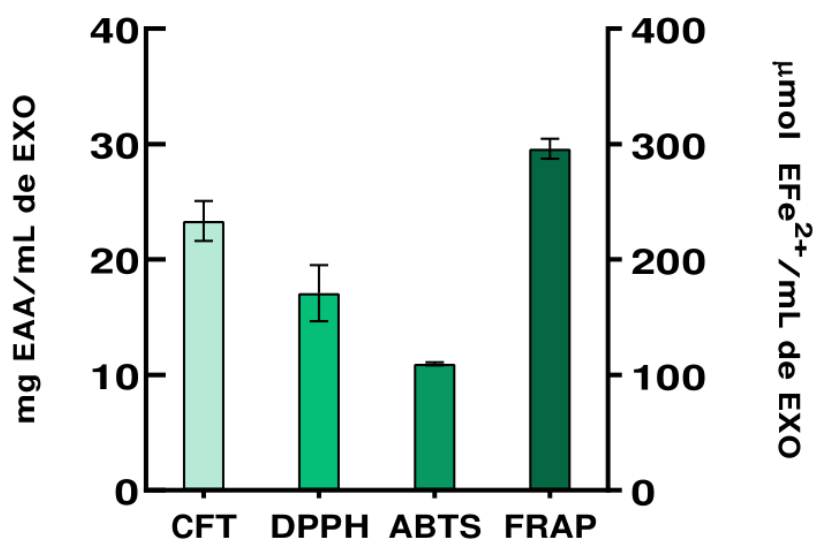


Figura 8. Actividad antioxidante del extracto de acetato de etilo de ortiga.

8.3 Modelo animal

8.3.1 Peso hepático de los grupos experimentales

La Figura 9 y la Tabla V reúnen los resultados del peso hepático total tras la administración del EXO. Los grupos Sanas + AE y Sanas + AMZ mostraron diferencias significativas

($p < 0.05$) entre ellos; y el grupo DLP + AE tuvo diferencia significativa con todos los demás grupos enfermos (DLP + AMZ, DLP + EXO, DLP + BF). Debido al desarrollo experimental, estas diferencias se deben a la edad de los roedores al momento del experimento y no a cambios hepáticos ocasionados por la suplementación.

Tabla V

Masa final del hígado en los grupos experimentales

Grupo experimental	Peso del hígado (g)
Sanas + AE	3.48
Sanas + AMZ	7.43
Sanas + EXO	5.74
DLP + AE	3.17
DLP + AMZ	6.40
DLP + EXO	5.98
DLP + BF	6.62

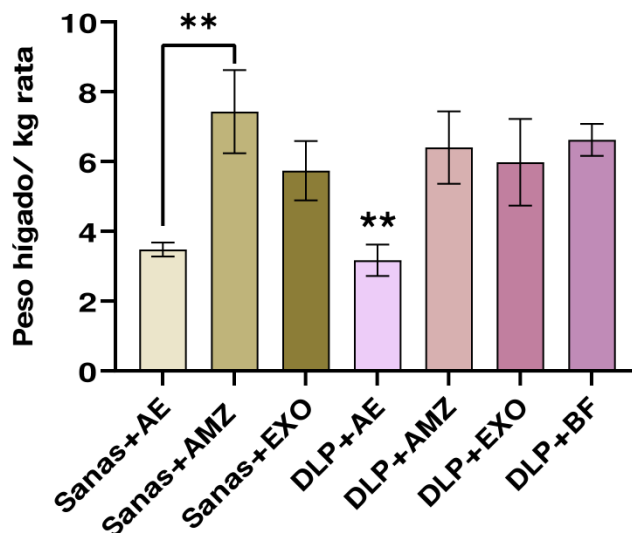


Figura 9. Masa del hígado de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de los pesos tomados en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p < 0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis).

8.3.2 Actividad hipolipemiante del EXO

La **Figura 10** muestra los resultados correspondientes al efecto de la suplementación con EXO sobre los niveles de glucosa plasmática de grupos sanos e inducidos con DLP.

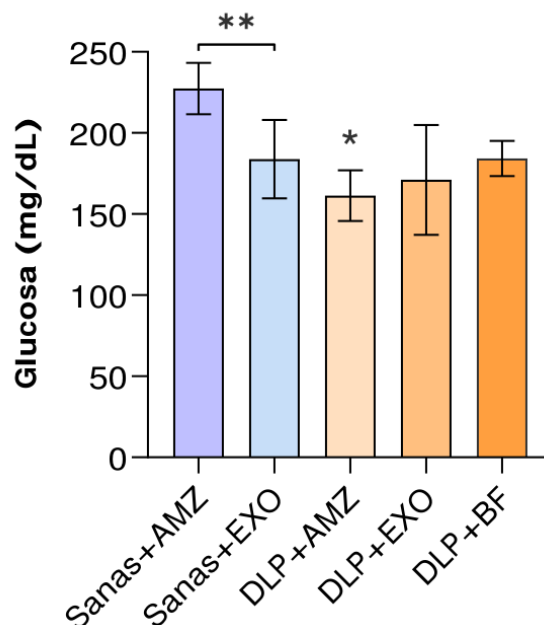


Figura 10. Niveles de glucosa (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo dislipidémico y su control sano (e.g. DLP + EXO vs. Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

La suplementación con EXO en ratas sanas disminuyó significativamente ($p<0.05$) los niveles de glucosa plasmática con respecto al control (aceite de maíz, AMZ). Por otro lado, la inducción de DLP disminuyó los niveles de glucosa en AMZ; sin embargo, el EXO no mostró diferencias con respecto a AMZ o BF (bezafibrato, control positivo en este estudio). Al parecer, el tiloxapol tuvo una influencia en la disminución de la glucosa en todos los grupos inducidos con DLP. Es posible que el tiloxapol, al bloquear la oxidación de ácidos grasos, indirectamente haya promovido el agotamiento de la glucosa en todos los compartimientos corporales, incluyendo la sangre. Asimismo, cada uno de los tratamientos pudo tener efecto discreto sobre estos valores. Por ejemplo, Samakar *et al.* (2022) reportaron que las hojas de ortiga poseen una cantidad particularmente elevada de flavonoides que pueden mejorar el metabolismo de la glucosa mediante diversos mecanismos como el

incremento en la expresión de genes como *glut2*, responsable del transporte celular pasivo de la glucosa desde el espacio extracelular hacia el citoplasma, donde se lleva a cabo la glucólisis oxidativa, ocasionando una disminución de la glucemia. Igualmente, aunque en este estudio el AMZ se empleó como un control negativo, se ha reportado que los ácidos grasos mono y poliinsaturados que posee, especialmente los ácidos oleico y linoleico, tienen efectos positivos sobre el metabolismo glucémico. Finalmente, los efectos del bezafibrato sobre la glucosa pueden ser indirectos ya que, al mejorar el metabolismo lipídico, se mejora la asimilación de la glucosa a nivel hepático principalmente.

La **Figura 11** recopila los datos correspondientes a los efectos de la suplementación con EXO sobre los niveles de colesterol total de grupos sanos e inducidos con DLP.

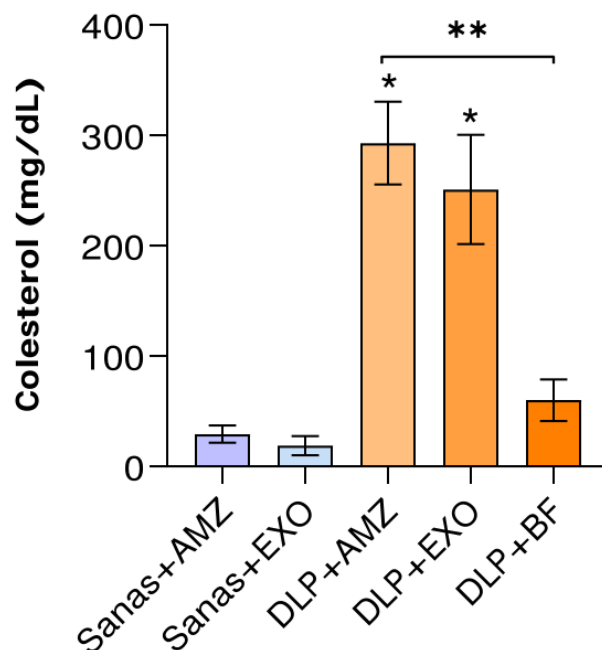


Figura 11. Concentración de colesterol (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) Indica diferencias significativas entre un grupo dislipidémico y su control sano (e.g. DLP + EXO vs. Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) Denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

Entre los grupos de ratas sanas, los niveles de colesterol fueron bajos y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$). La inducción de DLP con tiloxapol

incrementó aproximadamente 6 veces los niveles de colesterol total tanto en el grupo control (AMZ) como en el grupo suplementado con EXO. Es decir, el EXO no mitigó la elevación de colesterol inducida por el tiloxapol, observándose sólo una tendencia ligera a la baja. Mientras que el bezafibrato impidió por completo y de mejor manera la elevación de colesterol que ocasionó el tiloxapol, en comparación con los grupos DLP + AMZ y DLP + EXO. El EXO, por su parte, mostró una mayor reducción del colesterol en comparación con el AMZ, sugiriendo un posible efecto hipocolesterolemizante sutil; sin embargo, dicha reducción no fue suficiente para ser considerada significativa ($p < 0.05$).

La diferencia entre los valores de los grupos sanos y enfermos coincide con los datos obtenidos en la investigación realizada por Avci *et al.* (2006), donde los grupos de ratas inducidas con DLP mostraron niveles de colesterol más altos. Los autores observaron que el extracto etanólico de ortiga (100 mg/kg) no tuvo efectos significativos, pero mostró cierta actividad hipolipemizante en ratas alimentadas con forraje en polvo con 1% de colesterol durante 30 días. Es posible que en este estudio el EXO haya inhibido de manera parcial e insuficientemente la HMG-CoA reductasa (enzima participante en la biosíntesis de colesterol) reflejando colesterol alto en las ratas del grupo DLP + EXO. Los efectos del bezafibrato en los niveles de colesterol son bien conocidos y se deben a su capacidad de incrementar la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y a que favorecen su eliminación en la bilis, haciendo que disminuya su concentración en el plasma (Honda *et al.*, 2013).

La **Figura 12** muestra los valores de triglicéridos obtenidos tras la suplementación del EXO en grupos sanos y con DLP. Se observó diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos sanos, siendo el grupo Sanas + EXO el que obtuvo los niveles menores de TG. En los grupos con DLP, no se observó diferencia ($p < 0.05$) derivada de la suplementación con EXO, evidenciando el efecto nulo del extracto para controlar la hiperlipidemia aguda y agresiva causada por el tiloxapol. El bezafibrato normalizó completamente los niveles de TG a tal grado que sus valores fueron semejantes a los de las ratas sanas. El efecto del bezafibrato se debe a que es un conocido agonista de los receptores PPAR- α , los cuales incrementan la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, ya que transcriben genes oxidativos importantes como los de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT), y los de la enzima lipoproteína lipasa, una enzima encargada de degradar los triglicéridos de las VLDL para su utilización como fuente de energía (Estefes-Duarte *et al.*, 2024; Katsiki *et al.*, 2013).

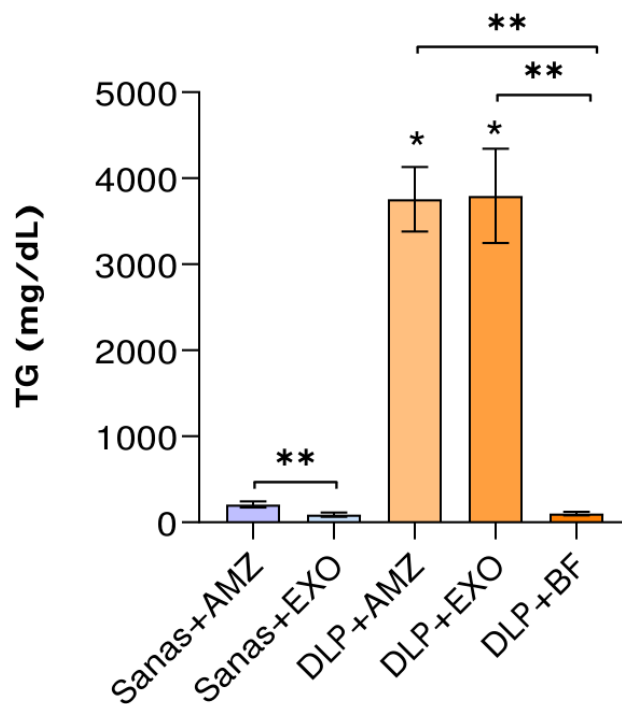


Figura 12. Concentración de triglicéridos (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

De manera similar a lo observado en este trabajo, algunas otras investigaciones tampoco han obtenido resultados hipolipemiantes satisfactorios con la ortiga. Por ejemplo, en la investigación hecha por Daher *et al.* (2006) en ratas alimentadas con pienso enriquecido con aceite de coco, se encontró que los valores de TG en los grupos con dieta alta en grasas (HFD) fueron más altos que en grupos con dieta regular en grasas; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de TG de los grupos control HFD y HFD + extracto de éter de petróleo de ortiga. De acuerdo con Samakar *et al.* (2022), uno de los mecanismos hipolipemiantes atribuidos a la ortiga tiene que ver con su capacidad de activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPARs), tal como lo hace el fármaco bezafibrato (BF); sin embargo, mientras que el BF tuvo efectos hipolipemiantes importantes en este estudio, el EXO no fue efectivo. La explicación a este hallazgo viene dada por varios aspectos que se describen enseguida: Primeramente, considerando que la dosis terapéutica

de BF para humanos ronda los 400 mg por día por persona, en una persona de peso promedio de 70 kg que ingiere dicha dosis de fármaco, la concentración de BF en su cuerpo alcanza aproximadamente los 5.7 mg/kg. En el presente experimento, la dosis de BF empleada en el grupo control positivo (DLP + BF) fue de 50 mg por kg de roedor, es decir, unas 10 veces mayor a la dosis efectiva en humanos, lo cual explica su eficacia observada. Por otro lado, aunque la dosis de EXO utilizada en este caso fue de 300 mg/kg, es decir, muy superior a la dosis de BF, debe remarcarse el hecho de que el EXO es un extracto vegetal crudo y natural, con presencia de compuestos funcionales y otros que no lo son tanto, mientras que el bezafibrato es un fármaco sintético concentrado, lo cual le confiere mayor potencia y eficacia. Entonces, con base en lo anterior, bien podría argumentarse que la dosis de EXO seleccionada para este estudio fue insuficiente; aunque, 300 mg/kg es la dosis estándar utilizada en la mayoría de los extractos de ortiga probados en biomodelos murinos, puesto que dosis mayores implican la administración de grandes volúmenes, lo cual resulta imposible si se considera el tamaño de los animales. Lo cierto es que la dosis efectiva de extractos naturales muchas veces suele ser demasiado elevada e imposible de administrar a modelos animales de pequeña talla; por ello, y teniendo en cuenta que otros autores han reportado efectos sutiles pero dependientes de la dosis, estos resultados, más que fallar en probar sus efectos saludables, sugieren que debe realizarse un análisis más completo de la composición química del extracto, a fin de encontrar los compuestos bioactivos que son responsables de la mayoría de sus efectos biológicos, y con base en ello, fraccionar el extracto con alguna combinación de métodos físicos y químicos para poder administrar una dosis efectiva en volúmenes pequeños manejables.

La **Figura 13** muestra las concentraciones de lípidos totales (LiT) tras la administración de EXO en grupos sanos e inducidos con DLP. Los niveles de LiT en las ratas Sanas + AMZ fueron de 495.68 ± 118.41 mg/dL y en las ratas suplementadas con EXO (Sanas + EXO) de 295.95 ± 63.32 mg/dL (**Tabla VI**). Esto ocasionó diferencias significativas entre dichos grupos sanos, siendo mayores los niveles en el grupo suplementado únicamente con aceite de maíz (AMZ). Esto sugiere que cuando no se padece DLP, los ácidos grasos del AMZ elevan los lípidos sanguíneos totales, pero la coadministración con EXO, mitiga esta elevación, sugiriendo efectos preventivos del EXO; sin embargo, al observar los niveles de LiT entre los grupos con DLP, este efecto preventivo se pierde, sugiriendo que el EXO no es

capaz de revertir la DLP inducida por tiloxapol. El bezafibrato evitó completamente la elevación de LiT ocasionada por la inducción de DLP, mostrando niveles similares a los observados en los grupos sanos (**Tabla VI, Figura 13**).

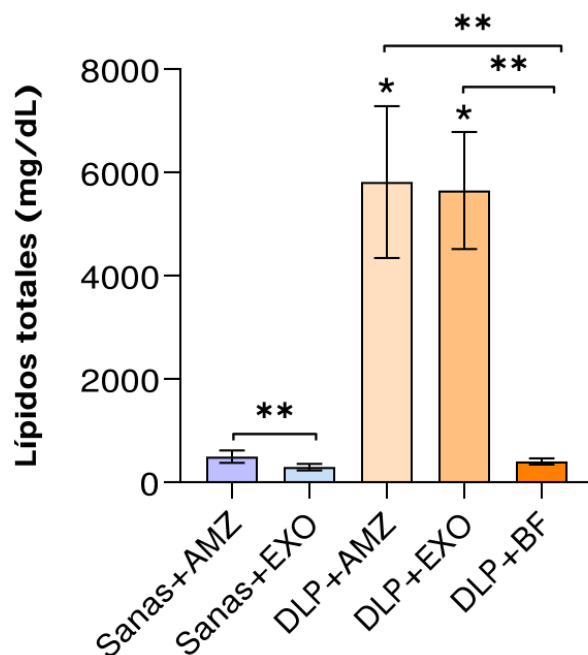


Figura 13. Concentración de lípidos totales (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

La **Figura 14** reúne la información obtenida sobre los niveles de LDL tras el tratamiento con EXO en grupos sanos y dislipidémicos. En primer lugar, no se observaron diferencias entre los grupos de ratas sanas. Sin embargo, los niveles plasmáticos de LDL en los grupos inducidos con DLP fueron diferentes a los observados en los grupos sanos, y, en el caso del grupo suplementado con EXO, dichos valores fueron incluso mayores con respecto al grupo control (DLP + AMZ), sugiriendo que el EXO, lejos de disminuir la elevación de LDL secundaria a la inyección de tiloxapol, la incrementó. Si bien es sabido que el extracto de ortiga es capaz de modular los niveles de LDL, en este diseño experimental la eficiencia del EXO no resultó como se esperaba puesto que el grupo tratado con EXO resultó tener niveles bastante altos. Igualmente, es posible que las grasas mono y poliinsaturadas propias del aceite

de maíz hayan disminuido la LDL en el plasma de las ratas del grupo DLP + AMZ, ya que en diversos trabajos se ha visto que el aceite de maíz puede ayudar a disminuir esta lipoproteína.

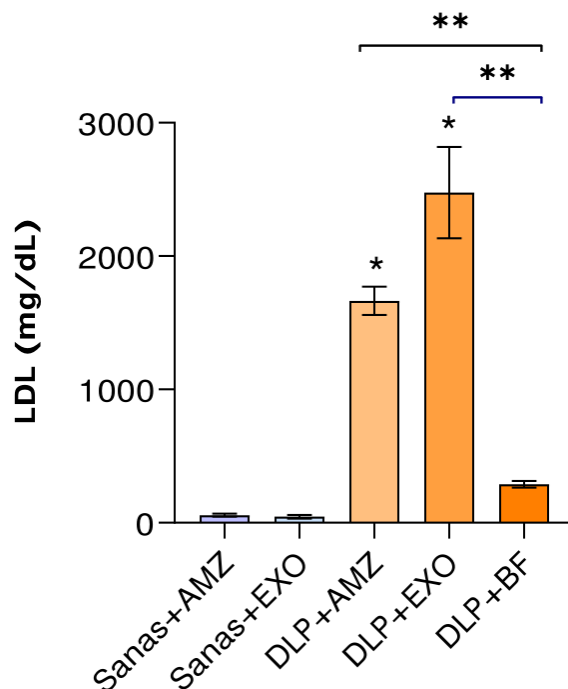


Figura 14. Concentraciones de LDL (mg/dL) en plasma de ratas sanas o inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ. Control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

Por ejemplo, Maki *et al.* (2018) encontraron una disminución de LDL en su grupo de 12 hombres y 13 mujeres, tras el consumo de 54 g de aceite de maíz en panecillos durante 4 semanas. Por último, el bezafibrato mostró efectividad alta para reducir los niveles de LDL, minimizando los efectos del tiloxapol. El bezafibrato al tener un proceso y dosis estandarizada asegura la efectividad que puede tener al ser utilizado en el tratamiento contra las DLP. De acuerdo con lo anterior, el EXO resultó ser ineficaz tras no poder disminuir los niveles de LDL en la sangre, lo cual difiere con lo encontrado en trabajos realizados por Avci *et al.* (2006) y Kaçak *et al.* (2024), ya que en ambas investigaciones los autores notaron una disminución de esta lipoproteína tras la administración de un extracto de ortiga. No obstante, en un estudio llevado a cabo por Amiri Behzadi *et al.* (2015) con mujeres diabéticas

suplementadas con 5 mL de extracto hidroalcohólico de ortiga cada 8 horas, los resultados arrojaron un aumento en los niveles de LDL después de 8 semanas de tratamiento, lo cual es consistente con los hallazgos de esta investigación. Según los autores, los niveles de LDL se pudieron ver afectados por la falta de inhibición de la HMG-CoA reductasa. Particularmente en este estudio, es posible que el EXO, al combinarse con AMZ, haya influido negativamente en los niveles plasmáticos de LDL debido, por ejemplo, a la inhibición de los receptores de LDL por parte del EXO, impidiendo el aclaramiento de las LDL, lo que en conjunto con la presencia de ácidos grasos provenientes del AMZ utilizado como vehículo, por un lado ocasionó la elevación de LDL en plasma, y por otro, explicaría los menores niveles de LDL en el grupo DLP + AMZ que no contenía EXO.

La **Figura 15** muestra las concentraciones de HDL en ratas sanas y dislipidémicas tratadas con el EXO. El grupo sano tratado con EXO mostró una elevación de HDL en comparación con el control negativo (Sanas + AMZ). El grupo con DLP tratado con AMZ manifestó una reducción significativa de las HDL con respecto al grupo sano (**Tabla VI**). El plasma del grupo DLP + EXO reveló niveles más altos de HDL a diferencia del grupo DLP + BF, reflejando que el extracto promovió la elevación de esta lipoproteína, a diferencia del bezafibrato que mantuvo los niveles sin modificaciones tras la inducción de DLP.

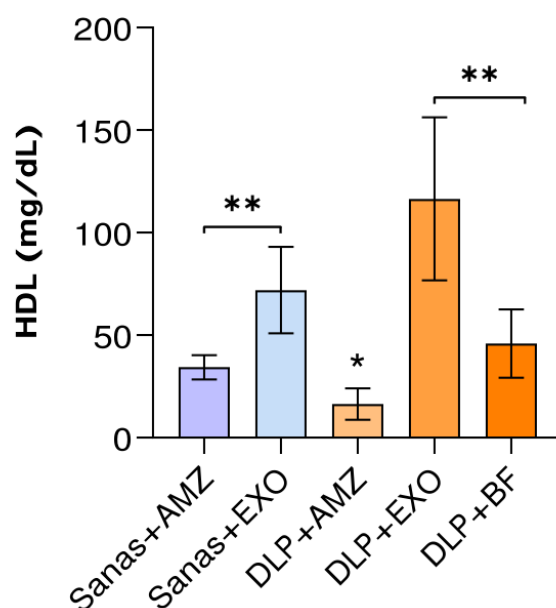


Figura 15. Concentraciones plasmáticas de HDL (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), con extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de

experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

Los resultados de la investigación de Kaçak *et al.* (2024) mostraron una elevación de las HDL en el grupo HFD + extracto de ortiga y en el grupo tratado únicamente con el extracto. El responsable de este efecto positivo y protector puede atribuirse a la quercetina, uno de los flavonoides presentes en la ortiga. A dicho compuesto se le atribuye la capacidad de elevar los niveles de HDL en sangre (Samakar *et al.*, 2022), puesto que regula la expresión de PPAR α , SREBP-1c y/o de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) (Jeong *et al.*, 2012). Los valores de HDL obtenidos en el grupo DLP + BF concuerdan con la efectividad de poder aumentar en un 9% la HDL, esto de acuerdo con Katsiki *et al.* (2013).

Tabla VI
Resultados de actividad hipolipemiante del EXO

Marcador	Grupo experimental	N	Media $\pm$ desviación estándar	Significancia
Glucosa (mg/dL)	Sanas + AMZ	6	227.39 $\pm$ 15.74	
	Sanas + EXO	6	183.78 $\pm$ 24.19	0.015 **
	DLP + AMZ	6	161.30 $\pm$ 15.65	0.002 *
	DLP + EXO	6	171.12 $\pm$ 33.85	
	DLP + BF	5	184.24 $\pm$ 10.88	
Colesterol (mg/dL)	Sanas + AMZ	5	29.29 $\pm$ 7.95	
	Sanas + EXO	5	18.96 $\pm$ 8.66	
	DLP + AMZ	5	292.92 $\pm$ 37.58	0.008 *
	DLP + EXO	4	250.93 $\pm$ 49.44	0.016 *
	DLP + BF	5	60.09 $\pm$ 18.77	0.007 **
Triglicéridos (mg/dL)	Sanas + AMZ	6	206.76 $\pm$ 35.20	
	Sanas + EXO	5	90.80 $\pm$ 24.19	0.004 **
	DLP + AMZ	3	3756.61 $\pm$ 376.02	0.024 *
	DLP + EXO	4	3794.11 $\pm$ 548.05	0.016 *
	DLP + BF	5	102.44 $\pm$ 22.19	0.029 **
Lípidos totales (mg/dL)	Sanas + AMZ	6	495.68 $\pm$ 118.41	
	Sanas + EXO	6	295.95 $\pm$ 63.32	0.004 **
	DLP + AMZ	5	5813.79 $\pm$ 1467.90	0.004 *
	DLP + EXO	4	5652.57 $\pm$ 1133.35	0.010 *
	DLP + BF	5	403.67 $\pm$ 58.67	0.015 **
LDL (mg/dL)	Sanas + AMZ	4	57.31 $\pm$ 10.81	
	Sanas + EXO	6	45.58 $\pm$ 14.25	
	DLP + AMZ	4	1664.63 $\pm$ 107.12	0.029 *
	DLP + EXO	3	2475.49 $\pm$ 342.95	0.024 *
	DLP + BF	4	289.70 $\pm$ 25.01	0.009 **
HDL (mg/dL)	Sanas + AMZ	6	34.35 $\pm$ 5.91	
	Sanas + EXO	4	71.98 $\pm$ 21.02	0.019 **
	DLP + AMZ	6	16.47 $\pm$ 7.66	0.004 *
	DLP + EXO	3	116.46 $\pm$ 39.75	
	DLP + BF	5	45.94 $\pm$ 16.71	0.004 **

Los asteriscos indican diferencias significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis). (*) diferencia significativa de un grupo con DLP con respecto a su control sano y (**) diferencia estadística entre grupos sanos o con DLP.

8.3.4 Actividad hepatoprotectora del EXO

La **Figura 16** recoge los datos obtenidos de bilirrubina directa (BD) en ratas sanas e inducidas con DLP tras la administración del EXO. El grupo sano tratado con el EXO mostró niveles altos de BD en comparación con el otro grupo sano (AMZ). De igual manera, se encontró que los grupos con menor elevación de BD son los tratados con aceite de maíz, hallando diferencia entre ellos siendo el grupo dislipidémico el de mayor concentración (**Tabla VII**). La suplementación con EXO elevó los niveles de BD tanto en ratas sanas como en ratas con DLP. El motivo por el cual el grupo enfermo resultó con niveles ligeramente más altos que el grupo sano podría explicarse por la naturaleza del aceite de maíz; los ácidos grasos poliinsaturados son más propensos a ser atacados por radicales libres (Pereira *et al.*, 2016).

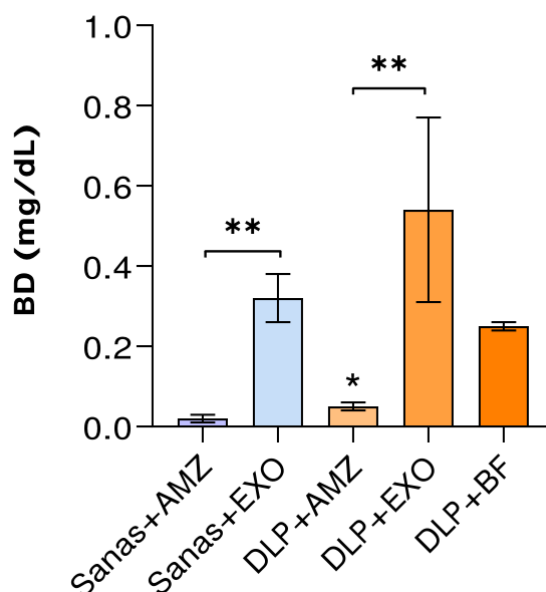


Figura 16. Concentraciones de bilirrubina directa (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

Por otro lado, el bezafibrato indujo una concentración de BD menor en contraste con los grupos tratados con el EXO, los cuales mostraron niveles altos de bilirrubina; aunque, se reconoce que también elevó la concentración de BD. Estos resultados sugieren que el EXO pudo ocasionar algún tipo de daño hepatobiliar. Por ejemplo, el perfil lipídico de las ratas

tratadas con el EXO evidenció niveles altos de colesterol. Una concentración de colesterol elevado provoca que la bilis se sobresature de este, aumentando las posibilidades de generar cálculos de colesterol o lodo biliar (Del Pozo *et al.*, 2017), lo que conllevaría una situación de colestasis (Guerra-Ruiz *et al.*, 2021a). Por otro lado, los extractos herbales frecuentemente se asocian a lesión hepática debido a: 1) la interrupción directa o indirecta de la excreción de bilirrubina en la bilis; 2) la generación directa de toxicidad; 3) el desarrollo de inflamación, o 4) por interrumpir la fosforilación oxidativa en los hepatocitos, impidiendo la formación correcta de bilis y causando su acumulación plasmática (Ma *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2018). En el caso particular de la ortiga, se ha reportado que ciertos compuestos con estructuras pirano-cumarínicas podrían ser responsables de su hepatotoxicidad (Chrubasik *et al.*, 2007).

La **Figura 17** agrupa los resultados de bilirrubina total (BT) de grupos sanos y dislipidémicos suplementados con EXO.

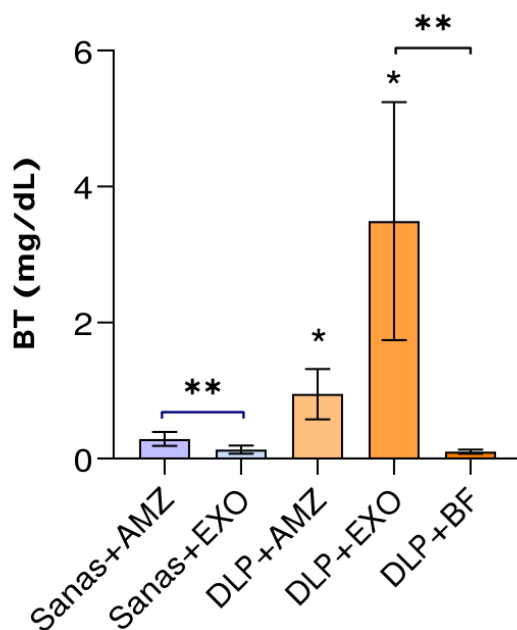


Figura 17. Concentraciones de bilirrubina total (mg/dL) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

El grupo sano tratado con EXO reveló concentraciones menores de BT en comparación con el grupo control suplementado únicamente con aceite de maíz. Los grupos dislipidémicos a

los que se les administró aceite de maíz y EXO contrastaron con sus grupos sanos al tener niveles de BT altos. El grupo DLP tratado con EXO mostró los niveles más altos de BT, evidenciando que el extracto no mostró un efecto hepatoprotector, e incluso mostró efectos procolestáticos. Por otro lado, el bezafibrato controló mejor el alza en los niveles de BT. Juma *et al.* (2015) administraron dosis diarias de 450 mg/kg de un extracto acuoso liofilizado de ortiga durante 4 días a grupos de roedores; posteriormente, se les inyectó vía intraperitoneal acetaminofén (250 mg/kg y 500 mg/kg, respectivamente), que causa un daño oxidativo diferente a la dislipidemia. El extracto impactó positivamente en esos grupos al obtener niveles normales de BT. Sus resultados contrastan con los obtenidos en esta investigación, ya que los niveles de BT en el grupo DLP + EXO aumentaron. Estos hallazgos discordantes llevan a suponer que los flavonoides, polifenoles, taninos, carotenoides, ácido ascórbico y ligninas (que favorecen la disminución de este biomarcador) no hayan estado presentes en las cantidades adecuadas para poder visualizar un efecto benéfico. Por el contrario, algunos compuestos indeseables pudieron ser arrastrados por el disolvente y podrían haber ocasionado una irritación hepática de magnitud desconocida pero no lo suficientemente severa como para hacerse evidente en el tejido hepático o en los demás análisis bioquímicos realizados en este experimento.

La **Figura 18** agrupa los resultados de la actividad de la catalasa encontrados en los grupos experimentales. En este caso particular se decidió agregar un grupo control de controles sano con alimento estándar (Sanas + AE) que mostró una actividad de catalasa elevada y normal. Por su parte, el grupo Sanas + AMZ mostró un descenso no significativo ($p > 0.05$) en dicha actividad. Por último, el grupo sano suplementado con EXO (Sanas + EXO) mostró una actividad de catalasa significativamente menor ($p < 0.05$) al grupo AE, pero igual a AMZ ($p > 0.05$). Esto sugiere que el AMZ por sí solo ocasionó un descenso en la actividad de la catalasa y que la coadministración con EXO synergizó ese efecto negativo. Este patrón de resultados se observó igualmente en otros biomarcadores del perfil lipídico como las LDL (presentadas anteriormente). Asimismo, el BF causó un descenso significativo de la actividad de catalasa. Esto difiere de lo reportado por Özen y Korkmaz (2003), ya que, en su investigación, los niveles de catalasa fueron más elevados en los grupos tratados con 50 y 100 mg/kg de extracto de ortiga (80% etanol – 20% agua) que en el grupo control.

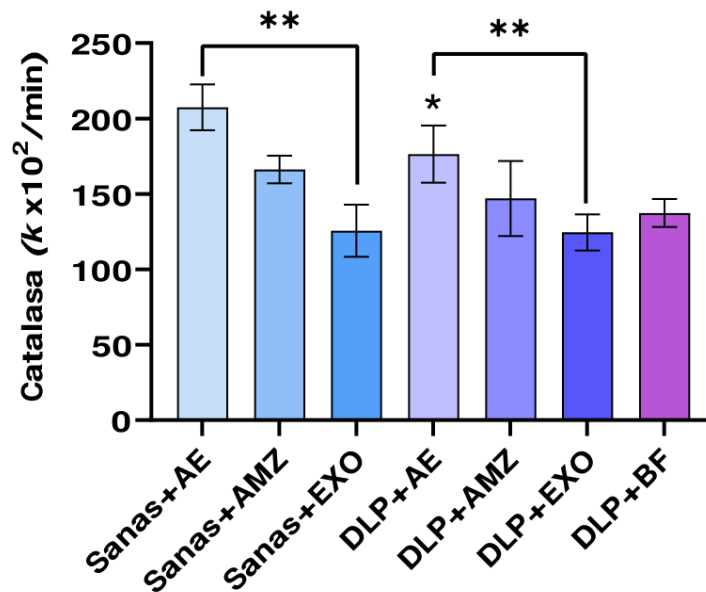


Figura 18. Actividad de catalasa ($k \times 10^2/\text{min}$) en hígado de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Grupo control de controles sano con alimento estándar (AE). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p < 0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis).

Es posible que la diferencia entre estudios se deba al tipo de extracto administrado, dado que hay compuestos en la ortiga que son liposolubles e hidrosolubles, modificando la extracción de estos según el solvente y las condiciones utilizadas. De igual forma, hubo diferencias entre los grupos Sanas + AE y DLP + AE, sugiriendo que el tiloxapol ocasionó un descenso en la actividad de esta enzima. Por último, el comportamiento de la catalasa en los grupos con DLP fue el mismo que en los grupos sanos, y, nuevamente, el EXO no actuó terapéuticamente en el grupo dislipidémico, manteniendo los niveles de catalasa sin cambios significativos ($p > 0.05$).

Joshi *et al.* (2015) realizaron un extracto hidroalcohólico de ortiga, y una fracción de este se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Este extracto fue administrado vía oral a ratas Wistar jóvenes por 7 días en dosis de 20, 40 y 80 mg/kg. Treinta minutos después de las tomas de los días 2 y 3, se les inyectó CCl_4 vía subcutánea. Los resultados arrojaron que el extracto aminoró el estrés oxidativo, restaurando los niveles de catalasa, en comparación con el grupo

control. Estos resultados contrastan con los obtenidos en este trabajo. Al carvacrol, un aceite esencial presente en la ortiga (Đurović *et al.*, 2017), se le ha atribuido la capacidad de aumentar los niveles de catalasa al donar sus átomos de hidrógeno para así estabilizar los radicales libres (Imran *et al.*, 2022). En el EXO, debido a la extracción con acetato de etilo, un solvente con polaridad intermedia, el carvacrol pudo estar presente en bajas cantidades, lo que explicaría su baja efectividad.

La **Figura 19** muestra los niveles de lipoperoxidación hepática encontrados en los grupos experimentales.

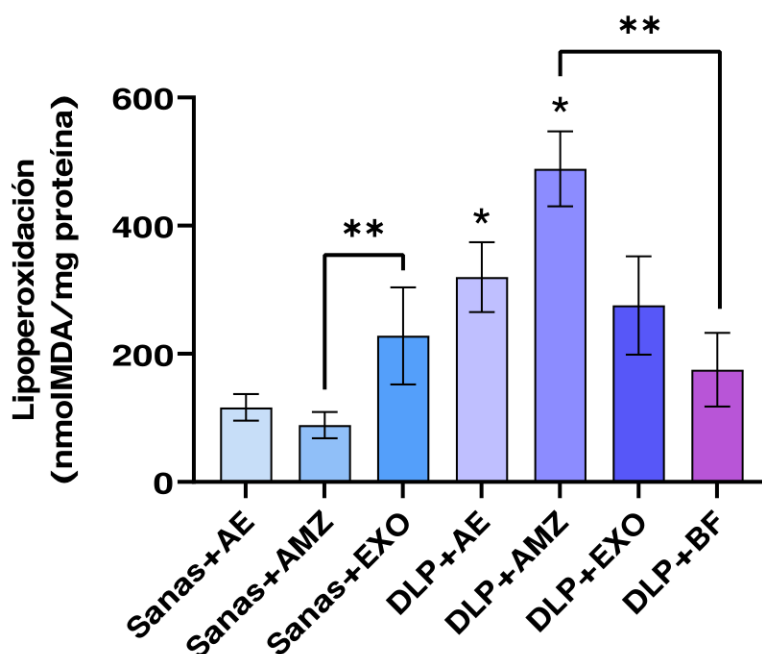


Figura 19. Actividad de lipoperoxidación (nmolMDA/mg prot) en hígado de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Grupo control de controles sano con alimento estándar (AE). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

El malondialdehído (MDA) es uno de los productos principales de la lipoperoxidación de lípidos membranales; por ello, en el ensayo TBARS, los niveles de MDA se consideran un biomarcador importante de estrés oxidativo. Ambos grupos, el que consumió AE y el administrado con AMZ, tuvieron una cantidad de MDA similar. Los grupos sanos

suplementados con EXO mostraron concentraciones de MDA superiores a los grupos control Sanas + AE y Sanas + AMZ. Por otro lado, el tiloxapol ocasionó incremento significativo en los niveles de MDA en los grupos AE y AMZ, pero el grupo tratado con EXO no los modificó, pues tales niveles no mostraron cambios con respecto al grupo Sanas + EXO (**Tabla VII**). El incremento en los niveles de MDA secundario a la administración de tiloxapol se debe a que este reactante promueve la acumulación de lípidos y la formación de ROS, favoreciendo la lipoperoxidación (Ji *et al.*, 2023).

Entre los grupos con DLP, los mayores niveles de MDA se observaron en el grupo AMZ, los cuales fueron muy superiores a todos los demás grupos y estadísticamente diferentes al grupo tratado con bezafibrato ($p < 0.05$), cuyos valores fueron bajos y similares a los de los grupos sanos (**Tabla VII**). Los niveles elevados de MDA en el grupo DLP + AMZ se pueden atribuir al alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados del aceite, mismos que son susceptibles a la oxidación por ROS. El hallazgo concuerda con lo reportado por Abilés *et al.* (2009), quienes alimentaron ratas con distintos aceites, incluido el aceite de maíz, y observaron un aumento significativo de MDA plasmático. Aunque en este estudio el MDA se determinó en tejido hepático, los resultados de ambos trabajos demuestran que la presencia excesiva de ácidos grasos poliinsaturados en el plasma puede incrementar la lipoperoxidación medida mediante el método TBARS.

El grupo DLP + EXO mostró niveles moderados de MDA. Si se compara con el grupo DLP + AMZ, el EXO ayudó a disminuir la producción de MDA en el organismo de los biomodelos. Asimismo, el BF mostró ser efectivo para combatir la lipoperoxidación. De hecho, da Rosa-Junior *et al.* (2020) encontraron que el bezafibrato ayudó a prevenir el estrés oxidativo modulando los niveles de MDA. Sus resultados coinciden con los observados en esta investigación, dado que la concentración de MDA se vio reducida en el grupo de DLP + BF. El hecho de que el grupo tratado con el fármaco BF haya mostrado niveles bajos de MDA sugiere que: 1) el incremento en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos es una estrategia útil para reducir la lipoperoxidación y que 2) una buena parte del MDA liberado en el experimento proviene de la oxidación de ácidos grasos plasmáticos derivados de la inducción de DLP con tiloxapol, y de la administración de AMZ rico en ácidos grasos insaturados, y no solo de los lípidos membranales. Por tanto, la reducción de la DLP es una estrategia indirecta pero efectiva para reducir el daño hepático en términos de oxidación. Bajo este

razonamiento, los efectos positivos, aunque parciales, del EXO sobre los niveles de MDA podrían deberse a la presencia de compuestos antioxidantes en concentraciones moderadas, más que a su capacidad de combatir la DLP. Özen y Korkmaz (2003) reportaron que el extracto de ortiga inhibe parcialmente el MDA en dosis elevadas, mientras que en dosis bajas no observaron cambio alguno, lo que sugiere un efecto dependiente de la dosis. No obstante, debido a que en esta investigación los niveles de MDA en el grupo Sanas + EXO resultaron ser altos, es posible que el efecto protector pueda depender de la administración de una dosis adecuada (no necesariamente la más alta) y de la biodisponibilidad de ciertos compuestos.

La **Figura 20** representa la actividad de la ALT, marcador de necrosis hepática, en los grupos de experimentación.

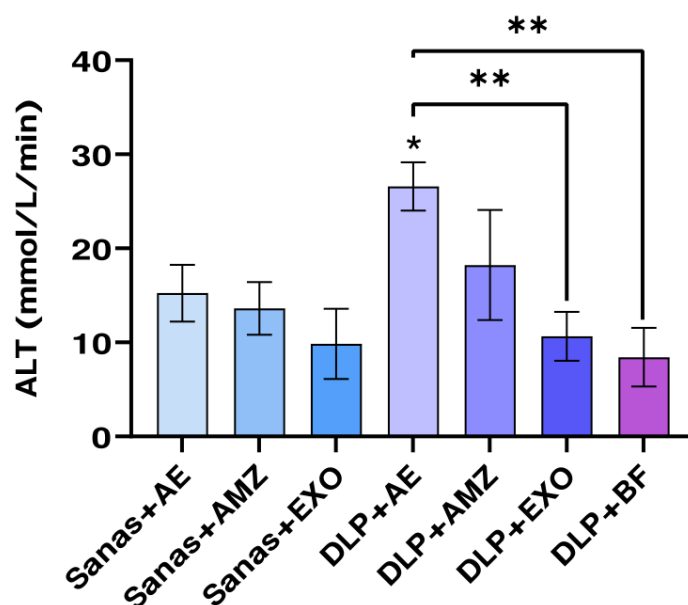


Figura 20. Actividad de alanina aminotransferasa (mmol/L/min) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Grupo control de controles sano con alimento estándar (AE). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

Entre los grupos sanos no se observaron diferencias significativas; sin embargo, sí se observó una reducción sutil en la actividad de ALT en el grupo suplementado con EXO, seguido del grupo AMZ y luego AE. Entre los grupos con DLP, el comportamiento fue igual al de los

grupos sanos; sin embargo, el grupo control (DLP + AE) mostró niveles muy altos y estadísticamente diferentes ($p < 0.05$) al grupo Sanas + AE en la actividad plasmática de ALT, sugiriendo que el TI por sí solo causó daño hepático. Esto coincide con los resultados de Ji *et al.* (2023), donde, de igual manera, se observó una elevación en la actividad de ALT tras la administración de TI en el grupo control. Al comparar los niveles de ALT de los grupos DLP + AMZ y DLP + EXO con el grupo control (DLP + AE) podría especularse un efecto reductor de la ALT, al observar los niveles de ALT de sus respectivos controles sanos, se nota que, tanto el AMZ como el EXO impidieron la elevación plasmática de la ALT, sugiriendo, aun así, cierto efecto hepatoprotector. Los trabajos de Joshi *et al.* (2015) y Kanter *et al.* (2005) muestran que la administración de extracto de ortiga tiene efectos hepatoprotectores al disminuir la actividad de ALT de una manera dependiente de la dosis. Sus resultados concuerdan con los encontrados en este trabajo. Los compuestos de la ortiga como los flavonoides de polaridad media pudieron actuar contra el daño provocado por el TI, ayudando a erradicar algunas ROS. Por otro lado, los efectos del AMZ sobre los niveles de ALT podrían atribuirse a la presencia de compuestos con alta actividad hepatoprotectora como los fitoesteroles y los propios ácidos grasos. Por último, a pesar del efecto del tiloxapol, el bezafibrato mostró bajos niveles de ALT. La efectividad del bezafibrato para controlar la elevación de los niveles de ALT ha sido reiteradamente reportada por otros autores (Dubrovsky y Bowlus, 2020; Honda *et al.*, 2019; Ichikawa *et al.*, 2025).

La **Figura 21** resume los resultados obtenidos de la actividad del marcador de colestasis GGTP en los grupos experimentales. Entre los grupos sanos, el aceite de maíz promovió que la actividad de GGTP en el grupo sano se elevara significativamente con respecto a los grupos Sanas + AE y Sanas + EXO, los cuales no mostraron diferencias entre ellos. Esto es consistente con lo reportado por Dalal *et al.* (2023), quienes trabajaron con ratas sanas a las cuales se les administró aceite de maíz, aceite de oliva y grasa animal, encontrando que el grupo tratado con aceite de maíz mostró elevación de GGTP en comparación con el grupo suplementado con aceite de oliva. En los grupos alimentados con alimento estándar (AE) se encontró diferencia significativa tras la inyección de TI al grupo DLP + AE para inducir DLP. El efecto del TI observado en el grupo DLP + AE concuerda con los resultados de Fernández-Martínez *et al.* (2019), quienes obtuvieron niveles altos de GGTP en el grupo tratado únicamente con TI. Los grupos DLP + AMZ y Sanas + AMZ también exhibieron

diferencias estadísticas. Koubaa-Ghorbel *et al.* (2020) indujeron hiperlipidemia con dieta alta en grasa (HFD) en grupos de roedores; a uno de ellos se le administraron 100 μ L de aceite de maíz durante 8 semanas. Como resultado, la actividad de GGTP en el grupo HFD + AMZ fue alta en comparación con los demás grupos de experimentación. El motivo de este resultado se puede asociar al daño causado por la acumulación de lípidos por el tipo de dieta que ese grupo recibió durante la experimentación, más el daño causado por el TI.

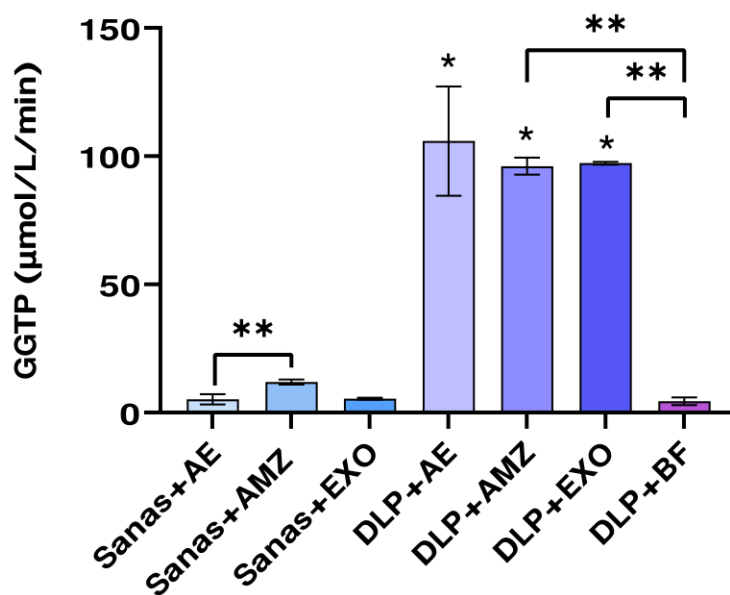


Figura 21. Actividad de gamma glutamil-transpeptidasa (μ mol/L min) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control –), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Grupo control de controles sano con alimento estándar (AE). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

El EXO no fue capaz de reducir los niveles de GGTP e igualmente tuvo diferencia significativa con su grupo control Sanas + EXO. Othman y Nanakali (2022) observaron que tanto el extracto etanólico (200 mg/kg) como el extracto acuoso (200 mg/kg) y las nanopartículas de plata + extracto de ortiga (15 mg/kg) redujeron la actividad de GGTP a diferencia del grupo control. Los resultados de esa investigación discrepan de los obtenidos en este estudio, dado que el EXO no ayudó a disminuir los niveles de GGTP en el grupo DLP + EXO, muy probablemente por los metabolitos polares de los extractos acuoso y etanólico,

diferentes a los de polaridad media del acetato de etilo aquí usado. Por último, entre los grupos dislipidémicos tratados con AMZ y BF el análisis estadístico arrojó una diferencia significativa, así como también entre DLP + EXO y DLP + BF. Dubrovsky y Bowlus (2020) encontraron artículos donde se evidencia el efecto del bezafibrato para descender los niveles de GGTP. Los resultados obtenidos demuestran que el bezafibrato es capaz de modular GGTP a pesar del daño causado por TI.

La **Figura 22** agrupa los resultados obtenidos de la actividad de fosfatasa alcalina (FAL), marcador de colestasis, en los grupos experimentales.

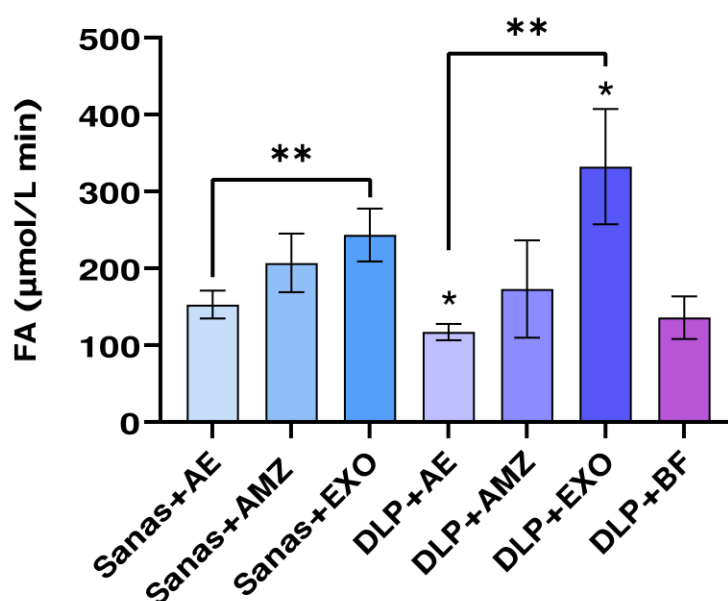


Figura 22. Actividad de fosfatasa alcalina ($\mu\text{mol/L min}$) en plasma de ratas sanas e inducidas con dislipidemia (DLP) tratadas con aceite de maíz (AMZ, control -), extracto de acetato de etilo de ortiga (EXO) o bezafibrato (BF, control +). Grupo control de controles sano con alimento estándar (AE). Las barras representan el promedio $\pm$ la desviación estándar de experimentos realizados por triplicado en cada uno de los grupos experimentales ($n=6$). Los asteriscos denotan diferencias estadísticamente significativas. (*) denota diferencias significativas entre un grupo enfermo y su control sano (e.g. DLP + EXO vs Sanas + EXO, $p<0.05$ U de Mann-Whitney). (**) denota diferencias estadísticas dentro de los grupos sanos o con DLP, según lo indiquen las líneas sobre las barras ($p<0.05$, Kruskal-Wallis).

El EXO aumentó ligeramente las concentraciones de FAL en el grupo sano; esto causó una diferencia con el grupo sano al que solamente se le administró AE. El grupo DLP + AE mostró niveles de FAL inferiores a comparación con el grupo Sanas + AE (**Tabla VII**). Entre los grupos con DLP, el grupo DLP + EXO mostró los niveles más altos de FAL, lo cual es consistente con los niveles de otros biomarcadores evaluados en este trabajo, sugiriendo que

el EXO en general no es un buen agente hepatoprotector, e incluso puede llegar a tener efectos deletéreos, los cuales podrían hacerse más evidentes en tratamientos prolongados con extractos procedentes de la ortiga. Juma *et al.* (2015), notaron que la suplementación con 450 mg/kg del extracto acuoso liofilizado elevó la actividad de la FAL con respecto al grupo control en ratas sanas. En el mismo trabajo, cuando se indujo daño hepático a los roedores con 250 o 500 mg/kg de paracetamol, se encontró que la actividad de FAL incrementó aún más, lo cual, por una parte, es consistente con los hallazgos de este estudio, y por otra, reafirma que la ortiga no parece tener efecto hepatoprotector en términos de reducción de la FAL, y que más bien, parece tener efectos procolestáticos al causar su elevación tanto en roedores sanos como en animales con daño hepático. De este modo, observando los resultados de ambas investigaciones, la diferencia en los niveles de FAL entre grupos dislipidémicos y sanos se puede atribuir a la administración del EXO, sumada a la administración de TI. Esto sugiere fuertemente que la ortiga no es un buen candidato para su uso como agente terapéutico contra el daño hepático generado con este modelo agresivo de dislipidemia, por lo menos no bajo las condiciones de extracción y las dosis empleadas en este experimento.

Tabla VII
Resultados de actividad hepatoprotectora del EXO

Marcador	Grupo	N	Media $\pm$ DE	Significancia
Bilirrubina directa (mg/dL)	Sanas + AMZ	5	0.024 $\pm$ 0.010	
	Sanas + EXO	6	0.324 $\pm$ 0.061	0.004 **
	DLP + AMZ	4	0.054 $\pm$ 0.014	0.022 **, 0.016 *
	DLP + EXO	2	0.540 $\pm$ 0.226	
	DLP + BF	4	0.252 $\pm$ 0.010	
Bilirrubina total (mg/dL)	Sanas + AMZ	5	0.292 $\pm$ 0.100	
	Sanas + EXO	4	0.130 $\pm$ 0.060	0.032 **
	DLP + AMZ	6	0.945 $\pm$ 0.374	0.004 *
	DLP + EXO	3	4.340 $\pm$ 0.553	0.057 *
	DLP + BF	6	0.098 $\pm$ 0.027	0.003 **
Catalasa (k x10 ² /min)	Sanas + AE	6	207.37 $\pm$ 15.17	
	Sanas + AMZ	6	166.14 $\pm$ 9.18	
	Sanas + EXO	5	125.59 $\pm$ 17.23	0.001 **
	DLP + AE	8	176.35 $\pm$ 18.94	0.013 *
	DLP + AMZ	6	147.00 $\pm$ 24.90	
	DLP + EXO	5	124.53 $\pm$ 11.95	0.003 **
	DLP + BF	5	137.31 $\pm$ 9.24	
Lipoperoxidación (nmol MDA/mg proteína)	Sanas + AE	4	116.37 $\pm$ 20.64	
	Sanas + AMZ	6	88.74 $\pm$ 20.59	0.006 **
	Sanas + EXO	4	228.05 $\pm$ 75.73	
	DLP + AE	4	319.62 $\pm$ 54.56	0.029 *
	DLP + AMZ	4	488.78 $\pm$ 58.60	0.010 *
	DLP + EXO	3	275.53 $\pm$ 76.79	
	DLP + BF	4	175.17 $\pm$ 57.34	0.004 **
Alanina aminotransferasa (mmol/L.min)	Sanas + AE	3	15.24 $\pm$ 3.02	
	Sanas + AMZ	5	13.62 $\pm$ 2.81	
	Sanas + EXO	5	9.86 $\pm$ 3.73	
	DLP + AE	7	26.58 $\pm$ 2.56	0.017 *
	DLP + AMZ	4	18.22 $\pm$ 5.85	
	DLP + EXO	4	10.65 $\pm$ 2.61	0.039 **
	DLP + BF	6	8.42 $\pm$ 3.12	0.001 **
Gamma glutamil-	Sanas + AE	4	5.17 $\pm$ 2.02	0.022 **

Transpeptidasa ($\mu\text{mol/L. min}$)	Sanas + AMZ	5	11.92 ± 1.02	
	Sanas + EXO	4	5.43 ± 0.41	
	DLP + AE	5	105.90 ± 21.31	0.016 *
	DLP + AMZ	5	96.11 ± 3.30	0.008 *
	DLP + EXO	4	97.30 ± 0.56	0.029 *
	DLP + BF	5	4.44 ± 1.53	0.028 **
Fosfatasa alcalina ($\mu\text{mol/L.min}$)	Sanas + AE	5	152.90 ± 18.24	0.006 **
	Sanas + AMZ	6	207.00 ± 38.01	
	Sanas + EXO	6	243.35 ± 34.27	
	DLP + AE	8	117.11 ± 10.61	0.002 **, 0.003 *
	DLP + AMZ	5	172.93 ± 63.34	
	DLP + EXO	4	332.19 ± 74.94	0.038 *
	DLP + BF	4	135.91 ± 27.61	

Los asteriscos indican diferencias significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis). (*) diferencia significativa de un grupo con DLP con respecto a su control sano y (**) diferencia estadística entre grupos sanos o con DLP.

9. CONCLUSIONES

El EXO únicamente mostró efecto hipolipemiente al incrementar los niveles de HDL en los roedores con DLP, el resto de los biomarcadores del perfil lipídico no mostraron reducción tras la suplementación con EXO.

Aunque el EXO mitigó la lipoperoxidación y las elevaciones de la ALT derivadas de la DLP y el daño hepático causado por el tiloxapol, no se observó en general un potencial efecto hepatoprotector, al contrario, el perfil observado sugiere empeoramiento del daño hepático o elevación moderada de biomarcadores en roedores sanos. El diseño experimental de 3 administraciones únicas previas a la inducción de un tipo de DLP particularmente agresiva pudo influir en la observación de estos resultados desfavorables, al menos en este modelo.

Los beneficios del EXO fueron bastante sutiles y son consistentes con la baja capacidad antioxidante y el bajo contenido fenólico total observado en la caracterización funcional. Factores como el disolvente, la temperatura empleada durante el proceso de extracción del EXO pudieron influir directamente en el contenido final de los metabolitos del extracto. Además, el uso de AMZ como vehículo del EXO parece haber contribuido a los escasos efectos hipolipemiantes y hepatoprotectores que este produjo.

Este trabajo de tesis reafirma la importancia de estudiar las propiedades benéficas atribuidas a las plantas medicinales, así como los efectos benéficos o perjudiciales que estas pueden ejercer sobre la salud. Asimismo, este trabajo promueve el desarrollo de propuestas alimentarias basadas en evidencia científica, contribuyendo a la creación de sistemas alimentarios sustentables que prioricen la salud pública, la seguridad alimentaria y el respeto por el entorno. En este sentido, el uso de *Urtica dioica* L. en esta investigación se puede considerar sustentable atribuibles a 5 factores: 1) posee una distribución casi mundial; 2) es comúnmente considerada como una maleza; 3) presenta un crecimiento y una propagación rápida; 4) al ser una especie herbácea perenne, sobrevive a climas fríos y regenera sus partes áreas cada año y 5) económicamente, no requiere de gran inversión para su cultivo.

Se recomienda a próximos investigadores de este tema probar los efectos del EXO en modelos crónicos y bajo condiciones de DLP menos agresivas como aquellas ocasionadas por dieta HFD o incluso en modelos de síndrome metabólico. De igual manera, utilizar un método de extracción que no someta a la planta a temperaturas elevadas.

10. REFERENCIAS

- Abedi, G. F., Abedi, G. Y., Moazenzade, K. O., Mardomi, A., Ghahremanzadeh, K., Shokouhi, B., y Mamandy, H. (2015). Effects of a triplex mixture of *Peganum harmala*, *Rhus coriaria*, and *Urtica dioica* aqueous extracts on metabolic and histological parameters in diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(8), 1104-1109. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.960943>
- Abilés, J., Ramón, A. N., Moratalla, G., Pérez-Abud, R., Morón Jiménez, J., y Ayala, A. (2009). Efectos del consumo de aceites termo-oxidados sobre la peroxidación lipídica en animales de laboratorio. *Nutrición Hospitalaria*, 24(4), 473–478.
- Almulla, A. F., Thipakorn, Y., Algon, A. A. A., Tunvirachaisakul, C., Al-Hakeim, H. K., y Maes, M. (2023). Reverse cholesterol transport and lipid peroxidation biomarkers in major depression and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 113, 374–388. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.08.007>
- Amiri Behzadi, A., Kalalian-Moghaddam, H., y Hossein Ahmadi, A. H. (2015). Effects of *Urtica dioica* supplementation on blood lipids, hepatic enzymes and nitric oxide levels in type 2 diabetic patients: A double blind, randomized clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(6), 686-695.
- Avci, G., Kupeli, E., Eryavuz, A., Yesilada, E., y Kucukkurt, I. (2006). Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 418–423. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.032>
- Awad, T. S., Moharram, H. A., Shaltout, O. E., Asker, D. y Youssef, M. M. (2012). Applications of ultrasound in analysis, quality control of food: A review. *Food Research International*, 48(2), 410-427.
- Bauer, E., Jakob, S., y Mosenthin, R. (2005). Principles of Physiology of Lipid Digestion. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 18(2), 282-295.
- Begić, S., Horozić, E., Alibašić, H., Bjelić, E., Seferović, S., Kozarević, E. C., Ibišević, M., Zukić, A., Karić, E., y Softić, M. (2020). Antioxidant Capacity and Total Phenolic

- and Flavonoid Contents of Methanolic Extracts of *Urtica dioica* L. by Different Extraction Techniques. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, 21(23), 207–214. <https://doi.org/10.9734/irjpac/2020/v21i2330319>
- Berberich, A. J., y Hegele, R. A. (2022). A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, 43(4), 611–653. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>
- Berger, L., Rudolph G. N., y Meites, S. (1963). Alkaline Phosphatase. *Standards Method of Clinical Chemistry*, 5.
- Berneis, K. K., y Krauss, R. M. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of Lipid Research*, 43(9), 1363–1379. <https://doi.org/10.1194/jlr.R200004-JLR200>
- Bhardwaj, D., Giri, A., Kumar, V., y Srivastava, V. C. (2024). Nettle (*Urtica* spp.) phytotomy and applications: Crop variety selection and advanced product development for the manufacturing of natural fiber composites. *Industrial Crops and Products*, 210, 118180. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2024.118180>
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., y Berset, C. (1995). Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. *LWT-Food Science and Technology*, 28(1), 25-30. [https://doi.org/10.1016/s0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/s0023-6438(95)80008-5)
- Budoff, M. (2016). Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*, 118(1), 138–145. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.004>
- Buege, J. A., y Aust, S. D. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods in enzymology*, 52, 302-310. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6)
- Carvajal, C. C. (2019). Bilirubin: metabolism, laboratory tests and hyperbilirubinemia *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 73-83.
- Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Wagner, H., y Chrubasik, S. A. (2007). A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I: herba urticae.

Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 14(6), 423-435.

Cofan Pujol, M. (2014). Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*, 26(1), 41–47.

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.10.008>

Cotter, T. G., y Rinella, M. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1851–1864.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>

da Rosa-Junior, N. T., Parmeggiani, B., Glänzel, N. M., de Moura Alvorcem, L., Frusciante, M. R., Dutra Filho, C. S., Wajner, M., y Leipnitz, G. (2020). In vivo evidence that bezafibrate prevents oxidative stress and mitochondrial dysfunction caused by 3-methylglutaric acid in rat liver. *Biochimie*, 171–172, 187–196.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.03.007>

Daher C. F., Baroody K.G., y Baroody G.M. (2006). Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats. *Fitoterapia*, 77(3), 183–8.

Dalal, M. M., Edrees, G. M., Hassan, H. A., Abdel-Mogib, M., y Alaa El-Dein, M. (2023). Impacts of dietary lipids derived from animal or vegetable sources on healthy rats.

Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences, 10(1), 618–631.

<https://doi.org/10.1080/2314808X.2023.2247874>

Dar, S. A., Ganai, F. A., Yousuf, A. R., Balkhi, M. U. H., Bhat, T. M., y Sharma, P. (2013).

Pharmacological and toxicological evaluation of *Urtica dioica*. *Pharmaceutical Biology*, 51(2), 170–180. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.715172>

DeFronzo, R. A., y Ferrannini, E. (1991). Insulin Resistance A Multifaceted Syndrome

Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*, 14(3), 173-194.

Del Pozo, R., Mardones, L., Villagran, M., Muñoz, K., Roa, S., Rozas, F., Ormazábal, V., y Muñoz, M. (2017). Efecto de una dieta alta en grasas en el proceso de formación de cálculos biliares de colesterol. *Revista de Medicina de Chile*, 145(9), 1099-1105.

- Del Rio, D., Stewart, A. J., y Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316–328.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003>
- Del Valle Díaz, S., Piñera Martínez, M., Sanchez Vega, J. A., y Díaz Fondén, J. (2015). Enfermedad hepática por depósito de grasa. *MEDISAN*, 19(7), 886-896.
- Dubrovsky, A. M. K., y Bowlus, C. L. (2020). Statins, Fibrates, and Other Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists for the Treatment of Cholestatic Liver Diseases. *Gastroenterology & Hepatology*, 16(1), 31-38.
- Dufour, D. R., Lott, J. A., Nolte, F. S., Gretch, D. R., Koff, R. S., y Seeff, L. B. (2000). Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. I. Performance Characteristics of Laboratory Tests. *Clinical Chemistry*, 46(12), 2027-2049.
<https://doi.org/10.1093/clinchem/46.12.2027>
- Đurović, S., Pavlić, B., Šorgić, S., Popov, S., Savić, S., Petronijević, M., Radojković, M., Cvetanović, A., y Zeković, Z. (2017). Chemical Composition of stinging nettle leaves obtained by different analytical approaches. *Journal of Functional Foods*, 32, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.02.019>
- Estefes-Duarte, J. A., Espinosa-Sánchez, A., Pérez-Hernández, N., Ortiz, M. I., y Fernández-Martínez, E. (2024). Mechanisms of Bioactive Lipids to Modulate Master Regulators of Lipid Homeostasis and Inflammation in Metabolic Syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 26(11), 1755–1776.
<https://doi.org/10.2174/0113892010340506241014112341>
- Ezung, B., Roja, K., & Agastian, P. (2023). Gas Chromatography-Mass Spectrometry and In vitro Ethnopharmacological Investigations of the Solvent Ethyl Acetate Extract of *Urtica dioica* L. Leaf from Wokha, Nagaland, India. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 12(6), 20-29.
- Fernández-Martínez, E., Lira-Islas, I. G., Cariño-Cortés, R., Soria-Jasso, L. E., Pérez-Hernández, E., y Pérez-Hernández, N. (2019). Dietary chia seeds (*Salvia hispanica*)

- improve acute dyslipidemia and steatohepatitis in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 43(9). <https://doi.org/10.1111/jfbc.12986>
- Flórez, M., Cazón, P., y Vázquez, M. (2022). Antioxidant Extracts of Nettle (*Urtica dioica*) Leaves: Evaluation of Extraction Techniques and Solvents. *Molecules*, 27(18), 6015. <https://doi.org/10.3390/molecules27186015>
- Gaschler, M. M., y Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- Gau, G. T., y Wright, R. S. (2006). Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Dyslipidemia. *Current Problems in Cardiology*, 31(7), 445–486. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2006.03.001>
- Ghaima, K. K., Hashim, N. M., y Ali, S. A. (2013). Antibacterial and antioxidant activities of ethyl acetate extract of nettle (*Urtica dioica*) and dandelion (*Taraxacum officinale*). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(5), 96–99. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.3518>
- Ghazwani, M., Mahmood, S. E., Gosadi, I. M., Bahri, A. A., Ghazwani, S. H., y Khmees, R. A. (2023). Prevalence of Dyslipidemia and Its Determinants Among the Adult Population of the Jazan Region. *International Journal of General Medicine*, 16, 4215–4226. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s429462>
- Giannini, E. G., Testa, R., y Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. In CMAJ. *Canadian Medical Association Journal*, 172(3), 367–379. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>
- Glossmann, H., y Neville, D. M. (1972). Gamma-Glutamyltransferase in Kidney Brush Border Membranes. *FEBS Letters*, 19(4), 340–344.
- Grauso, L., Emrick, S., Bonanomi, G., y Lanzotti, V. (2019). Metabolomics of the alimurgic plants *Taraxacum officinale*, *Papaver rhoeas* and *Urtica dioica* by combined NMR and GC–MS analysis. *Phytochemical Analysis*, 30(5), 535–546. <https://doi.org/10.1002/pca.2845>

- Güder, A., y Korkmaz, H. (2012). Evaluation of in-vitro antioxidant properties of hydroalcoholic solution extracts *Urtica dioica* L., *Malva neglecta* Wallr. and their mixture. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 11(3), 913-923.
- Guerra-Ruiz, A. R, Casals, G., Iruzubieta, P., Lalana, M., Leis, A., López, R. M., Crespo, J., y Morales-Ruiz, M. (2021)a. Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(2), 209–19.
- Guerra-Ruiz, A. R., Crespo, J., López Martínez, R. M., Iruzubieta, P., Casals Mercadal, G., Lalana Garcés, M., Lavin Gomez, B. A., y Morales Ruiz, M. (2021)b. Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(3), 362–372. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0016>
- Hadizadeh, F., Faghihimani, E., y Adibi, P. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(2), 11-26. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i2.11>
- Heinrich, M., Ankli, A., Frei, B., Weimann, C., y Sticher, O. (1998). Medicinal plants in Mexico: healers' consensus and cultural importance. *Social Science & Medicine*, 47(11), 1859–1871. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(98\)00181-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0277-9536(98)00181-6)
- Hoch, J. C., Baskaran, K., Burr, H., Chin, J., Eghbalian, H. R., Fujiwara, T., Gryk, M. R., Iwata, T., Kojima, C., Kurisu, G., Maziuk, D., Miyanoiri, Y., Wedell, J. R., Wilburn, C., Yao, H., & Yokochi, M. (2023). Biological Magnetic Resonance Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D368–D376. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1050>
- Honda, A., Ikegami, T., Nakamuta, M., Miyazaki, T., Iwamoto, J., Hirayama, T., Saito, Y., Takikawa, H., Imawari, M., y Matsuzaki, Y. (2013). Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 57(5), 1931–1941. <https://doi.org/10.1002/hep.26018>
- Honda, A., Tanaka, A., Kaneko, T., Komori, A., Abe, M., Inao, M., Namisaki, T., Hashimoto, N., Kawata, K., Takahashi, A., Ninomiya, M., Kang, J.-H., Arakawa, M., Yamagiwa, S., Joshita, S., Umemura, T., Sato, K., Kaneko, A., Kikuchi, K., ...

- Japan. (2019). Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology*, 70(6), 2035–2046. <https://doi.org/10.1002/hep.30552/supinfo>
- Huang, Y. S., Chang, T. E., Perng, C. L., y Huang, Y. H. (2021). Genetic variations of three important antioxidative enzymes SOD2, CAT, and GPX1 in nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(1), 14–18. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000437>
- Huerta Ciriza, J. (2007). Ortiga Mayor (*Urtica dioica* L.). *Plantas Medicinales de La Ribera Navarra y El Moncayo Aragonés*, 1, 131–137.
- Ibarretxe, D., y Masana, L. (2021). Metabolismo de los triglicéridos y clasificación de las hipertrigliceridemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.004>
- Ibtissem, E. O., Abir, T. M., Rokeya, L. O., y Dalila, N. (2017). Antioxidant and hepatoprotective effect of *Urtica Dioica* extract against N-nitroso methyl urea induced injuries in mice. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 9(2), 19–23. <https://doi.org/10.5897/JPP2016.0389>
- Ichikawa, T., Yamashima, M., Yamamichi, S., Koike, M., Nakano, Y., Yajima, H., Miyazaki, O., Ikeda, T., Okamura, T., Komatsu, N., Sugio, S., Yoshino, M., y Miyaaki, H. (2025). Pemafibrate Reduced Liver Stiffness in Patients with Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease Complicated with Hyperlipidemia and Liver Fibrosis with a Fibrosis-4 Index Above 1.3. *Internal Medicine*, 64(9), 1296–1302. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4337-24>
- Ighodaro, O. M., y Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Imran, M., Aslam, M., Alsagaby, S. A., Saeed, F., Ahmad, I., Afzaal, M., Arshad, M. U., Abdelgawad, M. A., El-Ghorab, A. H., Khames, A., Shariati, M. A., Ahmad, A., Hussain, M., Imran, A., y Islam, S. (2022). Therapeutic application of carvacrol: A

- comprehensive review. *Food Science and Nutrition*, 10(11), 3544–3561.
<https://doi.org/10.1002/fsn3.2994>
- Jaiswal, V., y Lee, H. J. (2022). Antioxidant Activity of *Urtica dioica*: An Important Property Contributing to Multiple Biological Activities. *Antioxidants*, 11(12), 2494.
<https://doi.org/10.3390/antiox11122494>
- Jeong, S. M., Kang, M. J., Choi, H. N., Kim, J. H., y Kim, J. I. (2012). Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutrition Research and Practice*, 6(3), 201–207.
<https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.201>
- Ji, X., Ma, Q., Wang, X., Ming, H., Bao, G., Fu, M., y Wei, C. (2023). Digeda-4 decoction and its disassembled prescriptions improve dyslipidemia and apoptosis by regulating AMPK/SIRT1 pathway on tyloxapol-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116827.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116827>
- Joshi, B. C., Prakash, A., y Kalia, A. N. (2015). Hepatoprotective potential of antioxidant potent fraction from *Urtica dioica* Linn. (whole plant) in CCl₄ challenged rats. *Toxicology Reports*, 2, 1101–1110. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.07.020>
- Juan López, M., Kuri Morales, P., Durán Fontes, L.R., Velasco González, M., Ruiz Palacios y Santos, G. M., O'shea Cuevas, G.J., y González Roldán, J.F. (2013). *Artículo especial Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*, 24.
- Juma, K.K, Maina, S.G., Muriithi, J.N., Mwangi B.M., Mworio K.J., Mwonjoria M.J., Ngeranwa J.N., y Mburu N.D. (2015). Protective Effects of *Urtica dioica* and Cimetidine? on Liver Function Following Acetaminophen Induced Hepatotoxicity in Mice. *Journal of Developing Drugs*, 4(02). <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000130>
- Kaçak, K., Yaman, T., Uyar, A., y Kömüroğlu, A. U. (2024). Inhibitory effect of stinging nettle (*Urtica dioica* L.) extract on body weight gain in rats on a high-fat diet.

- Przegląd Gastroenterologiczny*, 19(1), 23–32.
<https://doi.org/10.5114/pg.2023.130142>
- Kalas, M. A., Chavez, L., Leon, M., Taweeseedt, P. T., y Surani, S. (2021). Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World Journal of Hepatology*, 13(11), 1688–1698. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1688>
- Kane, J. P., Pullinger, C. R., Goldfine, I. D., y Malloy, M. J. (2021). Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Current Opinion in Pharmacology*, 61, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013>
- Kanter M., Coskun O., y Budancamanak M. (2005). Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World Journal of Gastroenterology*, 11(42), 6684–6688. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/6684.asp>
- Katsiki, N., Nikolic, D., Montalto, G., Banach, M., Mikhailidis, D. P., y Rizzo, M. (2013). The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 19(17), 3124-3131.
- Khalil, Y. A., Rabès, J.-P., Boileau, C., y Varret, M. (2021). APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 328, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007>
- Klimešová, J (1995). Population dynamics of *Phalaris arundinacea* L. and *Urtica dioica* L. in a floodplain during a dry period. *Wetlands Ecology and Management*, 3, 79–85.
- Kolb, H., Kempf, K., Röhling, M., y Martin, S. (2020). Insulin: Too much of a good thing is bad. *BMC Medicine*, 18(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>
- Kosmalski, M., Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., y Śliwińska, A. (2023). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with a Decreased Catalase (CAT) Level, CT Genotypes and the T Allele of the -262 C/T CAT Polymorphism. *Cells*, 12(18). <https://doi.org/10.3390/cells12182228>

- Koubaa-Ghorbel, F., Chaâbane, M., Turki, M., Makni-Ayadi, F., y el Feki, A. (2020). The protective effects of *Salvia officinalis* essential oil compared to simvastatin against hyperlipidemia, liver, and kidney injuries in mice submitted to a high-fat diet. *Journal of Food Biochemistry*, 44(4). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13160>
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M., y Lim, J. K. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*, 112(1), 18–35). <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
- Laufs, U., Parhofer, K. G., Ginsberg, H. N., y Hegele, R. A. (2020). Clinical review on triglycerides. *European Heart Journal*, 41(1), 99–109. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>
- Lee, J. S., Jeon, S. M., Park, E. M., Huh, T. L., Kwon, O. S., Lee, M. K., y Choi, M. S. (2003). Cinnamate supplementation enhances hepatic lipid metabolism and antioxidant defense systems in high cholesterol-fed rats. *Journal of Medicinal Food*, 6(3), 183-191.
- Liu, L. y Yeh, Y. Y. (2001). Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride syntheses in cultured rat hepatocytes. *Lipids*, 36(4), 395-400.
- Ma, Z. T., Shi, Z., Xiao, X. H., y Wang, J. B. (2023). New insights into herb-induced liver injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 38(16), 1138-1149.
- Machado, M. V., y Diehl, A. M. (2016). Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 150(8), 1769–1777. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.066>
- Maestro, C. (2016). Control prenatal con atención centrada en la paciente. *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica*. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- Maki, K. C., Hasse, W., Dicklin, M. R., Bell, M., Buggia, M. A., Cassens, M. E., y Eren, F. (2018). Corn Oil Lowers Plasma Cholesterol Compared with Coconut Oil in Adults with Above-Desirable Levels of Cholesterol in a Randomized Crossover Trial. *Journal of Nutrition*, 148(10), 1556–1563. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy156>

- Martin, A., Lang, S., Goesser, T., Demir, M., Steffen, H. M., y Kasper, P. (2022). Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(7), 533–546. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01028-4>
- März, W., Kleber, M. E., Scharnagl, H., Speer, T., Zewinger, S., Ritsch, A., Parhofer, K. G., von Eckardstein, A., Landmesser, U., y Laufs, U. (2017). HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clinical Research in Cardiology*, 106(9), 663–675. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1106-1>
- McGill, M. R. (2016). The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI Journal*, 15, 817–828. <https://doi.org/10.17179/exclined 2016-800>
- Mehran M.M., Norasfard M.R., Abedinzade M., y Khanaki K. (2015). Lamium album or urtica dioica? which is more effective in decreasing serum glucose, lipid and hepatic enzymes in streptozotocin induced diabetic rats: A comparative study. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 12, 84–8.
- Mehta, A., y Shapiro, M. D. (2022). Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nature Reviews Cardiology*, 19(3), 168–179. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00613-5>
- Miguel-Soca, P.E., (2009). Dislipidemias. *ACIMED*, 20(6), 265-273.
- Mitrić, A., y Castellano, I. (2023). Targeting gamma-glutamyl transpeptidase: A pleiotropic enzyme involved in glutathione metabolism and in the control of redox homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 208, 672–683.
- Mobasser, M., Payahoo, L., Ostadrahimi, A., Bishak, Y., y Ashgari, M. (2014). Anethum graveolens supplementation improves insulin sensitivity and lipid abnormality in type 2 diabetic patients. *Pharmaceutical Sciences*, 20(2), 40-45.
- Moctezuma-Velázquez, C. (2018). Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México*, 83(2), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.10.003>

- Mohamed-Yassin, M. S., Baharudin, N., Abdul-Razak, S., Ramli, A. S., y Lai, N. M. (2021). Global prevalence of dyslipidaemia in adult populations: A systematic review protocol. *BMJ Open* 11(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049662>
- Mollazadeh, H., Mahdian, D., y Hosseinzadeh, H. (2019). Medicinal plants in treatment of hypertriglyceridemia: A review based on their mechanisms and effectiveness. *Phytomedicine*, 53, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.024>
- Montalvo-Javé, E. E., Antonio García-Puig, M., Escalante-Tattersfield, T., Peña-Sánchez, J., Héctor Vázquez-Meza, Ortega-Salgado, A., y Montalvo-Javé, E. E. (2011). Caracterización bioquímica y niveles de lipoperoxidación en el preacondicionamiento hepático. *Cirugía y Cirujanos*, 79(2), 132-140.
- Morales-Villegas, Enrique C., Yarleque, Carlos, y Almeida, María L. (2023). Management of hypertension and dyslipidemia in Mexico: evidence, gaps, and approach. *Archivos de cardiología de México*, 93(1), 77-87. <https://doi.org/10.24875/acm.21000330>
- Moriles, K. E., Zubair, M., y Azer, S. A. (2024). Alanine Aminotransferase (ALT) Test. *National Center for Biotechnology Information*.
- Morshed, M. A., Alam, J., Das, M., Haque, A., Ali, L., Rokeya, B., y Alam, M. M. (2011). Antidiabetic and anti-inflammatory activity of *Urtica dioica* leaves on stz induced type 1 diabetic model rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Research*, 2(5).
- Mosca, S., Araújo, G., Costa, V., Correia, J., Bandeira, A., Martins, E., Mansilha, H., Tavares, M., y Coelho, M. P. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *Journal of Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1155/2022/4782344>
- Narwal, V., Deswal, R., Batra, B., Kalra, V., Hooda, R., Sharma, M., y Rana, J. S. (2019). Cholesterol biosensors: A review. *Steroids*, 143, 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.12.003>

- Nassiri-Asl, M., Zamansoltani F., Abbasi E., Daneshi M. M., y Zangivand A. A. (2009). Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 7(5), 428–33.
- Ndrepepa, G., Colleran, R., y Kastrati, A. (2018). Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clinica Chimica Acta*, 476, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.026>
- Onofrio, F. Q., y Hirschfield, G. M. (2020). The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clinical Liver Disease*, 15(3), 110–114. <https://doi.org/10.1002/cld.894>
- Organización Mundial de la Salud. (23 de diciembre de 2024). *Enfermedades no transmisibles*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Othman, B. A., y Nanakali, N. M. (2022). The Preventive Effects of *Urtica dioica* Extract and Nanoparticle on Oxidative Stress and Lipid Profile in Hyperlipidemic Male Rats. *Cihan University-Erbil Scientific Journal*, 6(2), 125–132. <https://doi.org/10.24086/cuesj.v6n2y2022.pp125-132>
- Özen, T., y Korkmaz, H (2003). Modulatory effect of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) leaf extract on biotransformation enzyme systems, antioxidant enzymes, lactate dehydrogenase and lipid peroxidation in mice. *Phytomedicine*, 10, 405–415
- Pereira, M. C., Miralles, R., Serra, E., Morros, A., Palacio, J. R., y Martinez, P. (2016). Peroxidación lipídica en la membrana de los linfocitos y oxidación proteica en el suero de personas ancianas, ¿marcadores potenciales de fragilidad y dependencia? Resultados preliminares. *Revista Española de Geriatria y Gerontologia*, 51(1), 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.03.002>
- Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D., y Catapano, A. L. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), 689–700. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>

- Putri, P. E., Mangisah, I., y Suthama, N. (2017). The effect of dietary supplementation of onion and garlic husk powder on protein, cholesterol and fat of duck meat. *Indonesian Center for Animal Science Research and Development*, 422-427.
- Pownall, H. J., Rosales, C., Gillard, B. K., y Gotto, A. M. (2021). High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), 712–723. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00538-z>
- Qiao, Y. N., Zou, Y. L., y Guo, S. D. (2022). Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.931931>
- Qujeq, D., Davary, S., Moazzi, Z., y Mahjoub, S. (2011). Effect of urtica dioica leaf extract on activities of nucleoside diphosphate kinase and acetyl coenzyme, a carboxylase, in normal and hyperglycemic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), 792–796. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.246>
- Razavi, B., y Hosseinzadeh, H. (2017). Saffron: a promising natural medicine in the treatment of metabolic syndrome. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(6), 1679-1685.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., y Rice-Evans, C. (1999). Original Contribution antioxidant activity applying an improved abts radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9/10), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- Reitman, S. y Frankl S. A. (1957). A Colorimetric Method for the Determination of Serum Glutamic Oxaloacetic and Glutamic Pyruvic Transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*, 28(1), 56-63.
- Reuter, W., y Hermann W. (1982). HDL-Cholesterol und kardiovaskuläre Erkrankungen unter gerontologischen Aspekten (HDL-cholesterol and cardiovascular diseases-gerontological aspects). *Zeitschrift Fur Alternsforschung*, 37(5), 315–358.
- Ríos, J. L., Schinella, G. R., y Francini F. (2016). Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (II): Ensayos clínicos. *Revista de Fitoterapia*, 2, 49–55.

- Samakar, B., Mehri, S., y Hosseinzadeh, H. (2022) A review of the effects of *Urtica dioica* (nettle) un metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25(5), 543-553. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.58892.13079>
- Sánchez-Rodríguez, J., Soriano Suárez, E., Girona Bastús, R., Pérez Muñoz, P., y Viñets Gelada, C. (2002). ¿Por qué aumentan las fosfatasas alcalinas? *Atención Primaria*, 29(4), 241–245.
- Schwingshackl, L., y Hoffmann, G. (2013). Comparison of Effects of Long-Term Low-Fat vs High-Fat Diets on Blood Lipid Levels in Overweight or Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(12), 1640–1661. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.07.010>
- Shah, S. S., Shah, G. B., Singh, S. D., Gohil, P. v., Chauhan, K., Shah, K. A., y Chorawala, M. (2011). Effect of piperine in the regulation of obesity-induced dyslipidemia in high-fat diet rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(3), 296–299. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.81516>
- Sharma, A. y Nagalli, S. (2023). Chronic Liver Disease. *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sharma, U., Pal, D., y Prasad, R. (2014). Alkaline phosphatase: An overview. In *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(3), 269–278. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>
- Sheka, A. C., Adeyi, O., Thompson, J., Hameed, B., Crawford, P. A., y Ikramuddin, S. (2020). Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Journal of the American Medical Association*, 323(12), 1175–1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
- Su, X., Chen, X., y Wang, B. (2021). Pathology of metabolically-related dyslipidemia. *International Journal of Clinical Chemistry*, 521, 107–115. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.06.029>
- Sultana, B., Yaqoob, S., Zafar, Z., y Bhatti, H. N. (2018). Escalation of liver malfunctioning: A step toward Herbal Awareness. *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 104–119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.002>

- Taheri, Y., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Merghany, R. M., ... & Cho, W. C. (2022). Urtica dioica-derived phytochemicals for pharmacological and therapeutic applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 4024331.
- Tarasevičienė, Ž., Vitkauskaitė, M., Paulauskienė, A., y Černiauskienė, J. (2023). Wild Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.) Leaves and Roots Chemical Composition and Phenols Extraction. *Plants*, 12(2), 309. <https://doi.org/10.3390/plants12020309>
- Upton, R. (2013) Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine. *Journal of Herbal Medicine*, 3(1), 9–38.
- Verma, P. (2022). Biochemistry and Biomolecules Alkaline Phosphatase: A Review Article. *International Journal of Biochemistry and Biomolecules*, 8(1), 22-23. <https://doi.org/10.37628/IJBB>
- Wengrofsky, P., Lee, J., y N. Makaryus, A. (2019). Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines. *Dyslipidemia*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85772>
- Wu, S. A., Kersten, S., y Qi, L. (2021). Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(1), 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.005>
- Xia, Q., Chen, Y., Yu, Z., Huang, Z., Yang, Y., Mao, A., y Qiu, W. (2023). Prevalence, awareness, treatment, and control of dyslipidemia in Chinese adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1186330>
- Yi, L., y Waqas, S. (2023). Cholesterol Levels. *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Younossi, Z. M., Zelber-Sagi, S., Lazarus, J. v., Wong, V. W.-S., Yilmaz, Y., Duseja, A., Eguchi, Y., Castera, L., Pessoa, M. G., Oliveira, C. P., El-Kassas, M., Tsochatzis, E., Fan, J.-G., Spearman, C. W., Tacke, F., Castellanos Fernandez, M. I., Alkhouri, N., Schattenberg, J. M., Romero-Gómez, M., ... Alqahtani, S. A. (2025). Global

Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. *Journal Pre-proof: Gastroenterology*.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.02.044>

Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., y Piao, G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*, 21(5), 559.
<https://doi.org/10.3390/molecules21050559>

Yuan, L., Zhang, F., Jia, S., Xie, J., y Shen, M. (2020). Differences between phytosterols with different structures in regulating cholesterol synthesis, transport and metabolism in Caco-2 cells. *Journal of Functional Foods*, 65.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103715>

Zhang, C., Wang, N., Xu, Y., Tan, H. Y., Li, S., y Feng, Y. (2018). Molecular mechanisms involved in oxidative stress-associated liver injury induced by Chinese herbal medicine: An experimental evidence-based literature review and network pharmacology study. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2745.

Zhang, W., Hong, R., y Tian, T. (2013). Silymarin's protective effects and possible mechanisms on alcoholic fatty liver for rats. *Biomolecules & Therapeutics*, 21(4), 264-269.