



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE NUTRICIÓN

**PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA LOCAL EN EL
DESARROLLO DE SARCOPENIA ASOCIADA AL SINDROME METABOLICO.**

EFFECTO PREVENTIVO DEL RESVERATROL Y QUERCETINA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN NUTRICIÓN

P R E S E N T A:

JIMENA ALEJANDRA MÉNDEZ CASTRO

DIRECTORA:

DRA. MARÍA ESTHER RUBIO RUÍZ

SINODALES:

Dr. Mauricio Añorve Martínez, Lic. Odelix Shael Díaz Rivera, Dra. Ollin Celeste

Martínez, Mtra. Elizabeth Rivera Alva.

TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO

MARZO, 2023

AGRADECIMIENTOS

Para concluir, quiero mencionar a las personas que han permanecido y he tenido la fortuna de contar con su apoyo a lo largo de este proyecto.

Dra. Ma. Esther Rubio Ruiz y Dr. Vicente Castrejón, que creyeron en mi desde el primer día, asesorándome en todo momento y permitiéndome tener conocimientos teóricos-prácticos invaluable; y una verdadera experiencia dentro de un gran proyecto de investigación en el Instituto Nacional de Cardiología.

A mi papá, por tu motivación constante, apoyo y paciencia permanente.

A mi mamá, por estar pendiente a mi proceso.

A mis abuelos, tíos, primos, amigos y seres queridos que estuvieron al pie del cañón cada que los necesité.

A todos los que formaron parte de ésta importante etapa, gracias.

RESUMEN

Antecedentes: El Síndrome Metabólico (SM) es un problema de Salud Pública caracterizado por: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia. La administración de compuestos naturales: resveratrol (RSV) y quercetina (QRC) es un tratamiento efectivo para tratar al SM. Uno de los elementos involucrados en la regulación de la masa muscular, es el sistema renina-angiotensina (SRA) cuya participación en la sarcopenia no se ha estudiado completamente. Por ello, el *objetivo* principal de la presente tesis fue estudiar la expresión de los elementos que componen al SRA en el músculo, así como explorar las variaciones en su expresión al administrar una mezcla de RSV+QRC a animales con SM inducido por sacarosa al 30%.

Métodos: Se seleccionaron ratas Wistar macho Control y SM tratadas o no con la mezcla de RSV+QRC. Se determinaron los parámetros corporales y bioquímicos en suero. En el músculo sóleo se determinó la presencia de los diferentes elementos de la cascada de señalización del SRA. **Resultados:** Las ratas con SM presentaron menor masa muscular, que se recupera con el tratamiento de los polifenoles. Los niveles de Ang II, ACE-1 y AT-1 están aumentados en el grupo SM mientras que la expresión de AT-2 no existe diferencia significativa. La administración de RSV+QRC redujo la concentración de Ang II mientras que los otros elementos no se modificaron. **Conclusión:** Los animales con SM presentan sarcopenia la cual está relacionada con el aumento de Ang II y AT1. El tratamiento con RSV+QRC previene el desarrollo de sarcopenia disminuyendo los niveles de Ang II.

ÍNDICE GENERAL

	Página
Agradecimientos	ii
Resumen	iii
Índice general	iv - vi
Índice de símbolos y abreviaturas	vii - viii
Índice de tablas por aparición	ix
Índice de Figuras por orden de aparición	x
Introducción	1-3
2. Justificación	4-5
3. Antecedentes	6-24
3.1. Síndrome metabólico	6-10
3.2. Sarcopenia asociada a obesidad	10-13
3.3. Músculo Esquelético	14-15
3.3.1. Músculo sóleo	15-16
3.4. Sistema renina angiotensina (SRA)	17-18
3.5. Tratamiento para el control del SM	18-19
3.5.1. Actividad física	19
3.5.2. Fármacos	19-21
3.6. Terapias para el tratamiento de la sarcopenia por obesidad	21
3.6.1. Actividad física en sarcopenia	21-22
3.7. Una terapia alternativa por compuestos naturales	22-24
3.7.1. Farmacocinética del resveratrol y quercetina	24

4. Hipótesis	25
5. Objetivos	25
6. Objetivos específicos	25
7. Metodología	26
7.1. Selección de animales	26
7.2. Diseño experimental	26-28
7.3 Distribución de nutrientes y calorías en las ratas	29
7.4. Determinación de presión arterial sistólica y peso	29
7.5. Obtención de suero, extracción de músculo y tejido adiposo	30-31
7.6. Determinación de parámetros bioquímicos en suero	31
7.6.1 Determinación de glucosa, triglicéridos y colesterol en suero	31
7.6.2. Determinación de colesterol HDL y colesterol no HDL en suero.	31
7.6.3. Determinación de insulina e índice HOMA (Homeostatic model assessment of insulin resistance)	32
7.6.4. Determinación de leptina y adiponectina en suero	33
7.7. Extracción de proteína del músculo sóleo	33
7.8. Determinación de proteína	34
7.8.1 Determinación de expresión de proteína por Wester Blot	34-37

7.9. Determinación de Ang-II	37
8. Resultados	38-50
8.1 Efecto de la administración de RSV y QRC en los animales control y con SM	38-41
8.2. Cuantificación de masa muscular y efecto del RSV y QRC	44
8.3. Sistema renina-angiotensina	46
8.3.1. Concentración de Ang-II	46
8.3.2. Expresión de ACE-1	47
8.3.3. Expresión del receptor AT-1	48
8.3.4. Expresión del receptor AT-2	49-50
9. Análisis y discusión de los resultados	50-55
10. Conclusión	55
11. Perspectivas	56
12. Referencias	57-62

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

μU	Micro Unidades
ACE	Enzima Convertidora de Angiotensina
Ang-1	Angiotensina 1
Ang-II	Angiotensina 2
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
BIA	Bioimpedanciometría
°C	Grados Centígrados
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EWGSOP	Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
GLUT4	Transportador de Glucosa 4
HA	Hipertensión Arterial
HDL	Lipoproteína de alta densidad
Hrs	Horas
IMC	Índice de Masa Corporal
Kg/m ²	Kilogramo sobre metro cuadrado
LDL	Lipoproteína de baja densidad
mg	Miligramos
mg/dl	Miligramos sobre decilitro
mg/kg	Miligramos sobre Kilogramo

ml	Mililitros
ml/kg/día	Miligramos sobre Kilogramo al día
ng	Nanogramos
NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
OS	Obesidad Sarcopénica
QRC	Quercetina
RI	Resistencia a la insulina
RIA	Radioinmunoanálisis
rpm	Revoluciones por minuto
RSV	Resveratrol
SM	Síndrome Metabólico
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TG	Triglicéridos
Tx	Tratamiento
QRC	Quercetina

ABREVIATURAS CORRESPONDIENTES A LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

C	Grupo Control
C RSV+QRC	Grupo control administrado con Resveratrol y Quercetina
Sin Tx	Grupo administrado sólo con vehículo en el que se disuelven el
RSV+QRC	
SM	Grupo Síndrome Metabólico
SM RSV+QRC	Grupo Síndrome Metabólico administrado con Resveratrol y
Quercetina	

ÍNDICE DE TABLAS POR ORDEN DE APARICIÓN

TABLAS	Pág.
Tabla 1. Criterios al diagnóstico del Síndrome Metabólico según la Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (ATP III), Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), Organización Mundial de la Salud (OMS), Federación Internacional de Diabetes (IDF).	7
Tabla 2. Fármacos más utilizados en el tratamiento de SM según ATP III y la Revista Cubana de Endocrinología.	20
Tabla 3. Criterios utilizados en las ratas para diagnosticarlas con Síndrome Metabólico	29

Tabla 4. Tipo, marca de anticuerpo, dilución a la que se administró y porcentaje a la que se hizo el gel de acrilamida	36
Tabla 5. Parámetros corporales y bioquímicos de los animales C y con SM	38
Tabla 6. Concentración de colesterol en suero de ratas	40

ÍNDICE DE FIGURAS POR ORDEN DE APARICIÓN

<i>Figura 1.</i> Mecanismo de la obesidad sarcopénica	13
<i>Figura 2.</i> Estructura general del músculo esquelético	15
<i>Figura 3.</i> Vista lateral de los músculos de la extremidad posterior de la rata	16
<i>Figura 4.</i> Esquema simplificado de la vía clásica del Sistema Renina Angiotensina.	18
<i>Figura 5.</i> Mecanismo de terapia nutricional y actividad física de la obesidad sarcopénica (OS).	22
<i>Figura 6.</i> Estructuras químicas del RSV y QRC.	24

<i>Figura 7.</i> Esquema de tratamiento.	28
<i>Figura 8.</i> Composición de buffer de lisis.	33
<i>Figura 9.</i> Evolución del peso corporal de las ratas control, de la semana 1 a la semana 4	41
<i>Figura 10.</i> Evolución del peso corporal de las ratas con Síndrome Metabólico, de la semana 1 a la semana 4	42
<i>Figura 11.</i> Efecto del tratamiento con Resveratrol y Quercetina en la masa muscular de ratas Controles y con Síndrome metabólico (SM).	44
<i>Figura 12.</i> Efecto de la administración de Resveratrol y Quercetina en la concentración de Ang II.	45
<i>Figura 13.</i> Efecto de la administración de resveratrol y quercetina en la expresión de ACE1 en músculos de ratas.	46
<i>Figura 14.</i> Efectos de la administración de resveratrol y quercetina en la expresión de AT1.	47
<i>Figura 15.</i> Efectos de la administración de resveratrol y quercetina en la expresión de AT2.	48

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM), es un concepto clínico que tiene importante impacto metabólico y se caracteriza a la asociación de enfermedades como hipertensión arterial (HA) o diabetes mellitus Tipo 2 (DM2); la obesidad central, dislipidemia, y/o mayor concentración de glucosa en ayunas, serán algunos de los determinantes para el diagnóstico de esta condición; hoy en día existen diversas organizaciones que son utilizados para diagnosticar la presencia del Síndrome Metabólico; entre ellos el Programa Nacional de Educación Sobre el Colesterol (NCEP, National Cholesterol Education Program, por sus siglas en inglés) y el Panel del Tratamiento en el Adulto III (ATP III, Adult Treatment Panel III– ATPIII, por sus siglas en inglés) y que ambos organismos en conjunto generan las guías de tratamiento para disminuir los lípidos y el riesgo de enfermedad coronaria; de acuerdo al Panel de Tratamiento en el Adulto (ATP-III) al padecer 3 ó más signos se diagnosticará como Síndrome Metabólico (1).

En México en el año 2000 según el Programa Nacional de Educación Sobre el Colesterol (ATP-III) la incidencia de Síndrome Metabólico es de 26.6%, por lo que en el año 2004 había aumentado a 39.9% en hombres y 59.9% en mujeres; mientras que en un estudio en años más recientes por ATP-III reportan que en adultos un 56% de la población de provincia que padece SM (1).

Por otro lado, la Sarcopenia se define como la pérdida o disminución de la masa muscular esquelética total, donde se ve comprometida la función física, fragilidad, obteniendo consecuencias mayores como la mortalidad, se presenta con principal

frecuencia en adultos mayores, aunque la pérdida de masa muscular también se ha encontrado en personas más jóvenes y con obesidad, definiendo la enfermedad más específicamente como Sarcopenia por Obesidad u Obesidad Sarcopénica (OS). En México la tasa de incidencia para Sarcopenia en estados como Aguas Calientes y Ciudad de México estiman que la presencia de sarcopenia en menores de 30 años se encuentra en un 60.5%, en población de 50 años la prevalencia disminuye a 51.7% y en rango de 60 años reportan un 22.5%. Para diagnosticar a un adulto con Sarcopenia existen distintos métodos como la antropometría, hasta la Bioimpedancia Eléctrica, siendo este último uno de los más precisos.

En México la tasa de incidencia a obesidad según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 es de 71.3% en adultos mayores de 20 años, por lo que define un gran problema de salud pública en el país, y un factor de alto riesgo para desarrollar distintas enfermedades como: hipertensión, cáncer, diabetes mellitus tipo II, problemas óseos, inclusive obesidad sarcopénica (14).

Existen varios mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia y relacionados con la proteólisis en el músculo. Entre estos mecanismos destacan factores endócrinos como la función anormal de las hormonas tiroideas, la disminución de la cantidad de testosterona, así como el aumento en la producción de factores proinflamatorios. En el músculo esquelético, la presencia de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, resistencia a la insulina (disminución de captura de glucosa) así como alteraciones en el sistema renina angiotensina se han asociado con el desarrollo de sarcopenia.

Es por esto que, para el establecimiento y formación de Síndrome Metabólico y Sarcopenia, hay ciertos factores que se pueden afectar, entre ellos, el Sistema Renina-Angiotensina (SRA), que es una cascada de señalización que regula la homeóstasis cardiovascular y ayuda a regular la masa muscular esquelética (4),

Existen múltiples tratamientos tanto farmacológicos como nutricionales para tratar la sarcopenia y el síndrome metabólico, sin embargo, una propuesta para el tratamiento de estas condiciones es la terapia nutricional natural, ciertos compuestos naturales que se encuentran en vegetales y frutas han demostrado su prevención y una alternativa más para el tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer, desórdenes neurológicos, diabetes, obesidad e hipertensión. Estos compuestos bioactivos se componen de una gran cantidad de polifenoles y entre los mecanismos de acción propuestos para explicar sus efectos están su potente actividad antioxidante y antiinflamatoria; también llegan a modificar la transcripción génica mediante la inducción o inhibición de factores de transcripción específicos (5).

El Resveratrol (RSV) y la Quercetina (QRC) son compuestos naturales provenientes de la piel y semillas de las uvas y presentes en frutas y hortalizas respectivamente, ambos antioxidantes han demostrado un efecto antiinflamatorio, anticancerígeno, hipoglucémico y previene a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (1).

2. JUSTIFICACIÓN

Factores como el sedentarismo, el consumo excesivo de grasas saturadas y azúcares simples contribuyen a la presencia de enfermedades como la obesidad, resistencia a la insulina que se asocian con el aumento del estrés oxidativo y el aumento en la concentración de ácidos grasos libres en la sangre. Estos factores en conjunto contribuyen a que el paciente presente enfermedades cardiovasculares, la cual es una de las principales causas de mortalidad en México.

Lo que se propone, es aportar evidencias experimentales que contribuyan a demostrar el efecto benéfico de compuestos naturales como lo son el resveratrol y la quercetina en el tratamiento del síndrome metabólico y la sarcopenia. Para ello, utilizaremos un modelo murino de SM en el que evaluamos la participación de una importante cascada de señalización del SRA (ECA-1, Ang-2, AT-1 y AT-2) y como actúa en la fisiopatología del músculo esquelético.

Los reportes sobre sarcopenia en humanos se han enfocado en evaluar este proceso en personas de edad avanzada (pérdida de la masa muscular asociada al envejecimiento). Otros más, se han dedicado a estudiar el efecto que tienen algunos factores endocrinológicos, como los estrógenos, en el desarrollo de la masa muscular. Por otro lado, y con relación a la dieta, existen algunos estudios que evalúan la asociación del consumo de proteínas y el desarrollo de sarcopenia; otros han evaluado el efecto benéfico de diferentes polifenoles en algunos parámetros corporales y bioquímicos como la adiposidad, hipertensión y dislipidemia. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existen trabajos que hayan estudiado

específicamente el efecto de la mezcla de los compuestos naturales en la masa muscular.

En cuanto a los estudios en modelos animales, algunos autores, entre ellos nuestro grupo de trabajo, han demostrado que el tratamiento con resveratrol y quercetina es una herramienta útil para el control del SM. La administración del RSV y qrc disminuye el peso corporal, la hipertensión arterial, la adiposidad central, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática; sin embargo, se desconocen los efectos del RSV y QRC en el músculo esquelético.

Realizar estos estudios es importante en la formación del profesional de la nutrición, ya que, al conocer el efecto protector de los compuestos naturales podría contribuir al desarrollo de estrategias útiles para el diagnóstico y el tratamiento en los pacientes que presentan estas enfermedades.

3. ANTECEDENTES

3.1 SÍNDROME METABÓLICO

El Síndrome Metabólico (SM) es una condición que se ha denominado como un problema de salud pública en México actualmente, el acúmulo de adiposidad central, seguido de dislipidemia (caracterizada por hipertrigliceridemia y/o hipoalfalipoproteinemia) y resistencia a la insulina (RI), son las condiciones de más importancia para su diagnóstico. Para que todo este mecanismo pueda complicarse; por un lado, existen factores modificables (estilo de vida, alimentación, entre otros) y por otro los factores no modificables (genética, edad, sexo, antecedentes familiares), que detonarán una serie de alteraciones metabólicas en el sistema. Hay diversas organizaciones que se usan como referencia para el diagnóstico del SM (OMS, MS, AACE, IDF, ATP III), sin embargo, uno de los más utilizados es el del Programa Nacional de Educación en Colesterol Panel Experto en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Alto en Sangre en Adultos (ATP-III). Se da un diagnóstico de SM cuando en el paciente se confirman **3** o más características: **1) Obesidad abdominal 2) Aumento de triglicéridos 3) Aumento de colesterol HDL 4) Aumento de presión arterial 5) Concentración de glucosa en ayunas** (*Ver tabla 1*). El padecer SM se asocia con un riesgo elevado de presentar enfermedades relacionadas como diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, cáncer, y de forma específica sarcopenia (2)

En cuanto a la prevalencia del SM de acuerdo al criterio de diagnóstico, Programa

Nacional de Colesterol (ATP-III), ha incrementado conforme pasan los años, dando correlación alta en obesidad abdominal (70.3%), y c-HDL bajo (54.4%) (1).

Otros autores (Rojas-Martínez) mencionan en estudios realizados en 2018 exclusivos para medir la incidencia de Síndrome Metabólico en adultos mexicanos fue que se estima aproximadamente 36.5 millones de ellos con diagnóstico de SM, dos millones con riesgo de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 en los próximos 10 años y 2.5 millones con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (44).

Tabla 1.

Criterios al diagnóstico del Síndrome Metabólico

	ATP III	OMS	AACE	IDF
Triglicéridos \geq a 150mg/dl	x	x	x	x
HDL < de 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres	x	x	x	x
Presión arterial > de 130/85 mmHg	x	x	x	x
Insulino Resistencia (RI)		x		
Glucosa en ayunas >110 mg/dl	x		x	x
Glucosa 2h: 140 mg/dl				

Obesidad Abdominal	x			x
Índice de masa corporal elevado		x	x	
Microalbuminuria		x		
Factores de riesgo y diagnóstico	3 + RI	Más de 2	Críterio Clínico	Obesidad abdominal

Nota: Panel del Tratamiento en el Adulto III (ATP III), Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), Organización Mundial de la Salud (OMS), Federación Internacional de Diabetes (IDF), RI (Resistencia a la Insulina), mmHg: Milímetros de Mercurio, mg/dL: Miligramos sobre decilitro.

La dislipidemia se caracteriza por un aumento de triglicéridos y colesterol en sangre, uno de los tipos de colesterol que hace énfasis es el c-LDL. El c-LDL tiene una importancia específica, al ser de los más perjudiciales al organismo, si se presentan en valores muy altos tienden a acumularse en las paredes de las arterias (7).

Por otro lado, existe otro tipo de colesterol unido a las llamadas HDL (lipoproteínas de alta densidad) que son fundamentales para el transporte reverso de colesterol y disminuyen el riesgo de la enfermedad vascular; valores por debajo de 40mg/dl se consideran como factor de riesgo para aterosclerosis (8).

El metabolismo de la glucosa, jugará un papel de importancia, ya que, su principal función es que con la ayuda de la insulina pueda ser captada al interior del músculo esquelético y así llevar a cabo sus funciones de manera normal (9).

Los ácidos grasos también funcionan como fuente de energía en el músculo a largo plazo; sin embargo, en condiciones de obesidad, donde la concentración de ácidos grasos se incrementa y el músculo pierde la capacidad de oxidarlos, estos se almacenan en el tejido. La acumulación de los ácidos grasos provoca la disfunción del músculo y muerte celular además de estar asociado a la presencia de resistencia a la insulina (RI) con lo que esta hormona disminuirá el transporte de glucosa hacia el músculo esquelético, las células β del páncreas actuarán en conjunto secretando insulina en una cantidad mayor de lo normal (9), causando hiperinsulinemia.

Para identificar a un paciente con RI se pueden aplicar pruebas, como la “curva de tolerancia a la glucosa”, la “curva de tolerancia a la insulina”, “El Clamp” y el “Índice HOMA”, la curva de tolerancia a la glucosa consiste en tomar una muestra de sangre en ayunas al paciente, seguido de darle a beber una solución de 75 mg de glucosa y verificar nuevamente el resultado de sangre 2 horas posteriores a la ingesta de glucosa, los resultados normales deben ser menores a 140 mg/dl, y la “curva de tolerancia a la insulina” consiste en tomar muestras de sangre de glucosa en ayuno, ingerir una solución de glucosa y enseguida aplicar las muestras de insulina al paciente, “El Clamp” por otro lado es de las pruebas realizadas para la medición de resistencia a la insulina por excelencia, aunque no es utilizada en la práctica clínica por lo complejo que puede ser desarrollarla, por último, el cálculo del Índice HOMA es un método desarrollado por Turner y posteriormente mejorado por Mathews, no es invasivo en los pacientes, sencillo al sólo requerir una muestra sanguínea del paciente en ayuno, se puede aplicar en amplia población, pacientes sanos, obesos

intolerantes a la glucosa, además de ser un modelo de bajo costo, ayudará a ver la interacción de las células β y la sensibilidad a la insulina normal de 1 mediante la siguiente fórmula matemática. (10) (41)

$$\text{*HOMA - IR} = [\text{insulinemia en ayuno } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glicemia en ayuno (mmol/L)}] / 22.5.6$$

Con respecto a los puntos de corte del Índice HOMA suelen ser de ≥ 1.03 y el percentil más utilizado es de 75. En otros estudios realizados en Suecia, Irán, Francia y Argentina determinan sus puntos de corte de la siguiente manera : ≥ 2.0 , ≥ 1.6 , ≥ 3.8 y ≥ 2.6 respectivamente. (42)

El índice HOMA-IR ha tenido distintos puntos de corte, esto dependiendo la región, población y/o estilo de vida que lleven los sujetos de estudio donde se realiza la muestra. (41)

3.2 OBESIDAD SARCOPÉNICA

La sarcopenia fue descrita en el año de 1989, según Rosenberg, es la pérdida de masa muscular involuntaria, que se asocia al envejecimiento. Sin embargo, con el paso de los años, esta definición ha sido modificada, por lo que actualmente tiene un impacto mayor, considerándose como un síndrome geriátrico, consecuente de características como enfermedades, inactividad física, incremento de hospitalizaciones, calidad de vida disminuida, nutrición inadecuada, entre otros. (3)

La Sarcopenia, dependiendo del autor, su prevalencia llega alrededor de hasta 41% en adultos mayores, hay muchas organizaciones que se encargan de definir y

diagnosticar la sarcopenia, por lo que la más utilizada es el Grupo Europeo de Trabajo Sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP por su sigla en inglés European Working Group on Sarcopenia in Older People), por lo que considera a este síndrome como una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética, de la funcionalidad del mismo y de la fuerza (13). Por lo que a su diagnóstico se refiere, las características implicadas son las siguientes: **1)** El rendimiento físico, se puede determinar mediante velocidad de la marcha habitual, prueba de sentarse y levantarse de la silla, o mediante un cuestionario de actividad física **2)** La fuerza muscular puede evaluarse por la fuerza de presión de la mano y flexión y extensión de rodilla **3)** La masa muscular puede ser medida a partir de parámetros antropométricos, que son menos preciosos o por bioimpedancia eléctrica (BIA). (14)

En México en estudios realizados por la Universidad de Aguas Calientes y en población de Ciudad de México en el año de 2017 y 2020 en grupos etarios, estiman que la presencia de sarcopenia en menores de 30 años se encuentra en un 60.5%, en población de 50 años la prevalencia disminuye a 51.7% y en rango de 60 años reportan un 22.5%. (3)

El término de Obesidad Sarcopénica (OS) u Obesidad Asociada a Obesidad se describió en 1996, por Heber y colaboradores, donde la describen como: “La masa magra reducida y fuera de proporción en relación con el tejido adiposo”. (43).

Actualmente, el tejido adiposo ha pasado de considerarse de un tejido sólo de almacén a considerarse un órgano endócrino de gran importancia que secreta sustancias llamadas genéricamente adipocinas como la adiponectina y la leptina.

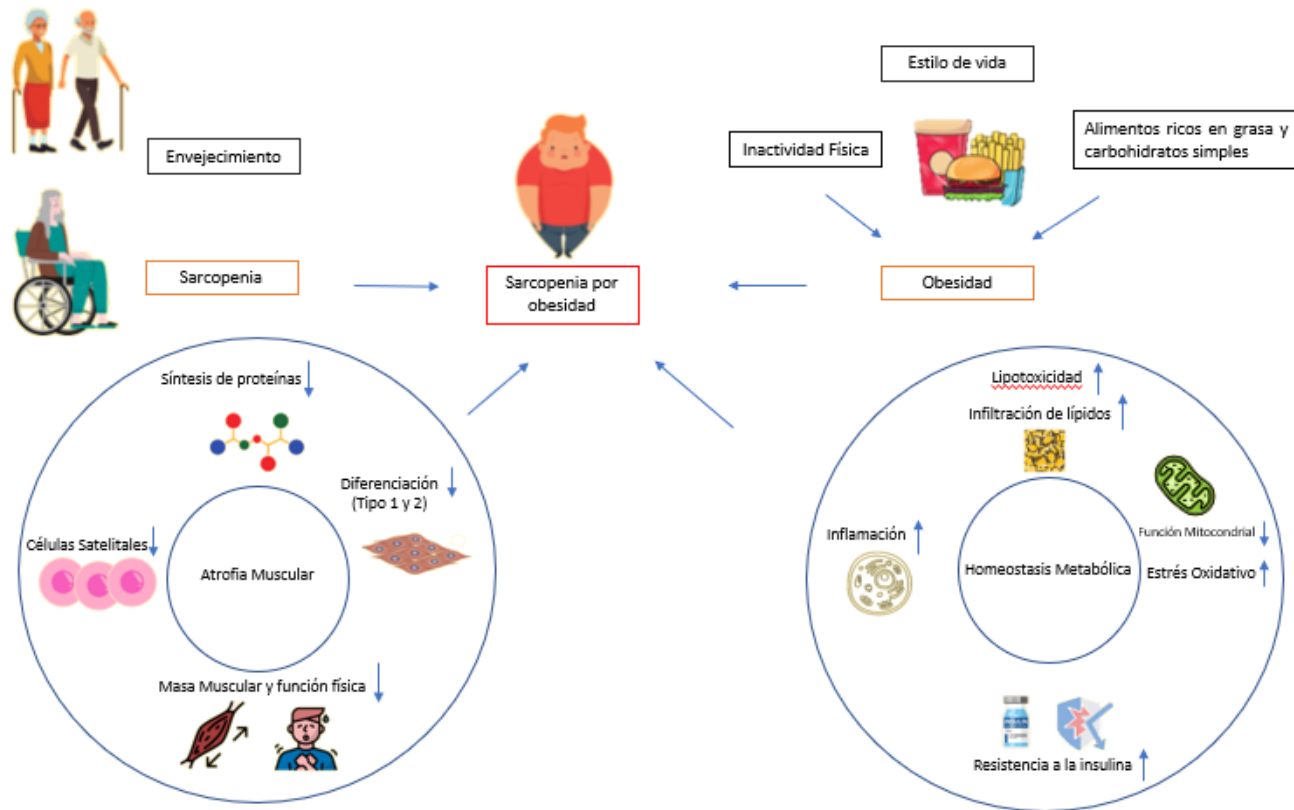
Estas adipocinas son liberadas al torrente sanguíneo y llegar a diferentes órganos en donde tienen un efecto específico. En casos de humanos con obesidad, la concentración de leptina está incrementada y se asocia con un potente efecto inflamatorio, así como con la presencia de estrés oxidativo (12) (14).

El alto porcentaje de tejido adiposo y el déficit de masa muscular en el cuerpo, son conceptos que en conjunto permite evaluar la composición corporal, de la tal manera que se pueda catalogar como obesidad sarcopénica (OS).

La presencia de obesidad y sarcopenia actúan de forma sinérgica alterando la salud de los pacientes, por lo que la función del músculo se ve afectada. Todo esto comienza a crear un ambiente pro-inflamatorio, ya que entre mayor porcentaje de grasa los marcadores de RI (índice HOMA) y otros componentes se alteran, creando un desbalance, poniendo así en mayor riesgo a la población con obesidad.

Por lo tanto, la sarcopenia ligada a obesidad ha determinado tasas de prevalencia por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), evaluaron que por bioimpedancia eléctrica se define sarcopenia con el porcentaje de músculo bajo (≤ 8.50 kg/m² en hombres) y (≤ 5.75) en mujeres (3); y con un Índice de Masa Corporal (IMC) de ≥ 35 kg/m² para identificar obesidad, además de la medición del porcentaje de grasa dependiendo de la edad de los adultos evaluados, inclinándose el porcentaje de esta condición mayormente en mujeres. (Ver Figura 1) (15)

Figura 1. Mecanismo de la Obesidad Sarcopénica (OS)



Modificado de A. Guo, et al. (23).

Nota: Mecanismo de la obesidad sarcopénica, involucrando los efectos de la masa del músculo esquelético y la función de la homeóstasis metabólica, causado por factores modificables. Estas enfermedades relacionadas se desencadenan y se agravan entre sí, lo que lleva a un círculo vicioso para promover el desarrollo de la obesidad sarcopénica.

3.3. MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético es una red formada por fascículos musculares y éstos a su vez por otra red de fibras musculares, a través de los huesos, el músculo se conecta con ayuda de los tendones, éstos formados por tejido fibroso, elástico y sólido y recorrido por una serie de vasos sanguíneos y fibras nerviosas. (15)

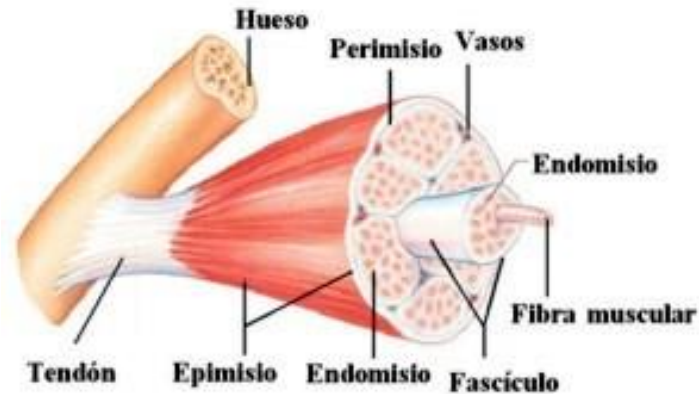
El músculo esquelético tiene características específicas que le permiten llevar con normalidad las funciones que se requieran, tales como, excitabilidad, elasticidad, contractibilidad, extensibilidad, plasticidad.

Para poder llevar a cabo sus funciones, el músculo esquelético está conformado por distintos tipos de fibras musculares, la tipo I es contracción lenta que permite realizar ejercicios que no demanden tanta energía y mantienen la postura; las fibras tipo II de contracción rápida, actúan en actividades intensas pero que no demanden mucho tiempo, son poco vascularizadas pero con mucho glucógeno, por último las fibras tipo IIa cuyo número de fibras dependerá de cada individuo, estas pueden evolucionar dependiendo del ejercicio que se realice. (15)

El riesgo cardiovascular es uno de los más mencionados y estudiados, sin embargo, a nivel muscular, inclusive óseo, la masa corporal en exceso conlleva a deformidades en extremidades inferiores, procesos de inflamación y alteraciones en el músculo perdiendo flexibilidad, rigidez y ocasionando

obesidad sarcopenia por el porcentaje tan bajo de músculo esquelético. (Ver Figura 2)

Figura 2. Estructura general del músculo esquelético.

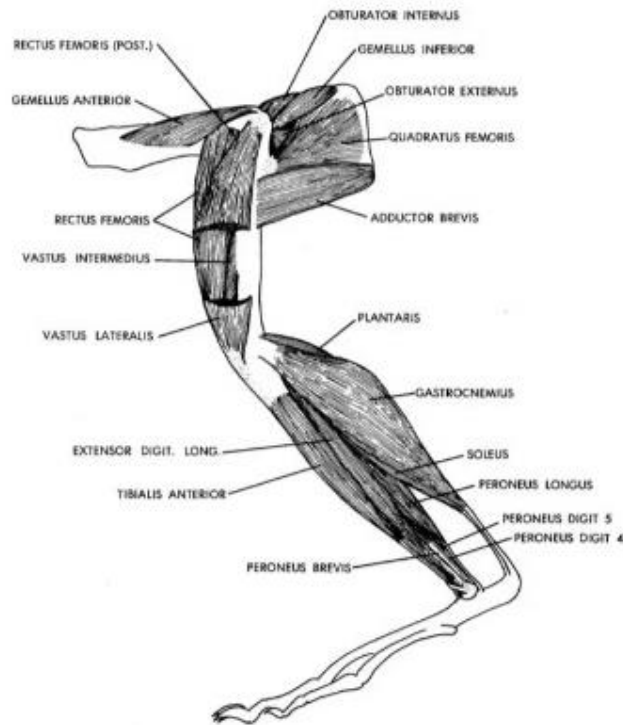


Tomado y elaborado por Tórtora y Derrickson (16).

3.3.1. MÚSCULO SÓLEO

Músculo sóleo, categorizado como un tipo de músculo esquelético de fibras tipo I, donde su importancia de utilización radica en tener más del 80% de fibras oxidativas y 20% de fibras glucolíticas. Su anatomía lo posiciona en las extremidades inferiores y se origina en la parte superior de la fíbula y la línea soleal de la tibia. Tiene inervaciones provenientes del nervio tibial y de ramas de los nervios espinales S1 y S2. (Ver Figura 3)

Figura 3. Vista lateral de músculos de la extremidad posterior de la rata.



Tomado de Chiasson Robert B. (17)

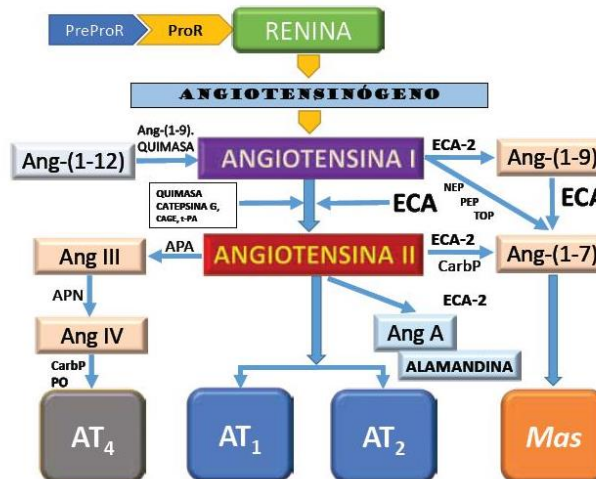
Existen varios mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia y relacionados con la proteólisis en el músculo. Entre estos mecanismos destacan factores endócrinos como la función anormal de las hormonas tiroideas, la disminución de la cantidad de testosterona, así como el aumento en la producción de factores proinflamatorios. En el músculo esquelético, la presencia de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, resistencia a la insulina (disminución de captura de glucosa) así como alteraciones en el sistema renina angiotensina se han asociado con el desarrollo de sarcopenia (42)

3.4. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (SRA)

El SRA es un sistema actúa como un elemento importante en el mantenimiento de la homeostasis corporal y su alteración se asocia con la presencia de algunas patologías como hipertensión, enfermedad coronaria, obesidad, aterosclerosis e inflamación. Los componentes de este sistema son péptidos y enzimas que son sintetizados en diferentes órganos y se liberan a la circulación; sin embargo, ahora se conoce que cada órgano o tejido puede tener su propio SRA local el cual regula de forma autocrina algunas funciones de ellos (18).

El primer elemento de la vía clásica del SRA es la renina que corta al angiotensinógeno, dando como resultado Angiotensina-I (Ang-I), que a su vez es modificada por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés) dando como resultado la Angiotensina-II (Ang-II). Este péptido lleva a cabo sus funciones en los tejidos blanco a través de la unión a dos receptores de suma importancia, AT-1 y AT-2, los cuales tienen papeles antagónicos y que son los que evaluamos en este proyecto (18) (Ver Figura 4)

Figura 4. Esquema simplificado de la vía clásica del Sistema Renina Angiotensina. Novedades del Sistema Renina Angiotensina.



En cuanto al músculo, estudios previos han mostrado que el SRA es un importante regulador de la masa de este tejido. Se ha demostrado la participación de la Ang-II en la atrofia muscular por lo que el desarrollo de algún agente que inhiba esta vía, podría ser una herramienta útil para el tratamiento de la sarcopenia (18).

3.5 TRATAMIENTO NUTRICIONAL PARA EL CONTROL DE SÍNDROME METABÓLICO

Una de las principales recomendaciones para controlar la presencia del SM es llevar una dieta hipocalórica y realizar actividad física al menos 60 minutos diarios. Estudios en humanos y modelos animales han demostrado que estas estrategias que conducen a la disminución del peso corporal, tienen efecto benéfico al reducir otros signos del SM como la hipertensión arterial, la

dislipidemia y la resistencia a la insulina (19). Se sabe que llevar una vida sedentaria representa un factor de riesgo para el desarrollo del SM y es bien conocido que el ejercicio disminuye en gran medida este riesgo.

3.5.1 ACTIVIDAD FÍSICA EN EL CONTROL DE SÍNDROME METABÓLICO

Se ha demostrado que la realización periódica de ejercicio, ha tenido efectos benéficos en pacientes con condición de SM, los factores de riesgo parecen ir decreciendo cuando el paciente lleva una vida activa, tal vez uno de los cambios más significativos es la ruta de la glucosa, ya que, a nivel de la célula muscular, si se realiza una actividad física constante incrementarán los niveles de ARNm para GLUT 4, ayudando al músculo a mejorar su funcionabilidad. (19) Debido a la complejidad que representa para el paciente el llevar a cabo un cambio en el estilo de vida, se recomienda entonces combinarlo con un tratamiento farmacológico.

3.5.2 FÁRMACOS PARA EL CONTROL DE SÍNDROME METABÓLICO

Una combinación de estatinas y fibratos son la terapia farmacológica recomendada para el control de la dislipidemia presente en el Síndrome Metabólico (SM). Por otro lado, los fibratos son útiles para el tratamiento de la dislipidemia pues reducen los niveles de triglicéridos y aumentan la concentración de HDL (5-15%) plasmática. La metformina es uno de los medicamentos más populares del mundo perteneciente a las biguanidas y que

se utiliza desde hace varias décadas en el tratamiento de la diabetes tipo II debido a su potente acción hipoglucemiante. Las tiazolidendionas son una herramienta útil para el tratamiento de la diabetes tipo II y de la resistencia a la insulina. Aunque estos fármacos tienden a incrementar el peso corporal, su uso mejora otros componentes del SM como: la presión arterial, el control glicémico, los triglicéridos y el nivel de HDL. Sin embargo, se desconoce si alguno de estos fármacos tiene efectos directos en el músculo esquelético. Algunos de los medicamentos administrados para tratar el SM son: las estatinas que ayudan a la reducción en los niveles de colesterol y da un efecto cardioprotector ante un infarto, los fibratos reducirán la concentración alta de triglicéridos en sangre, serán de gran importancia para el control lipídico, la metformina para bajar los niveles de glucosa y el peso, y las tiazolidinedionas, que al igual que la metformina ayuda a reducir la concentración de glucosa en sangre y bajas dosis de aspirina para prevenir ataques cardiovasculares (1).

Tabla 2.

Fármacos más utilizados en el tratamiento de SM según ATP III y la Revista Cubana de Endocrinología.

FÁRMACOS USADOS EN EL TX DE	CONDICIÓN EN LA QUE SE
SM	RECOMIENDA
Fibratos, estatinas	Niveles altos de colesterol

Metformina, tiazolidinedionas	Niveles altos de glucosa en sangre
Aspirina	Prevenir ataques cardiovasculares

Tx: Tratamiento SM: Síndrome Metabólico

Nota: ATPIII: Panel del Tratamiento en el Adulto III, SM: Síndrome Metabólico, Tx: Tratamiento (39).

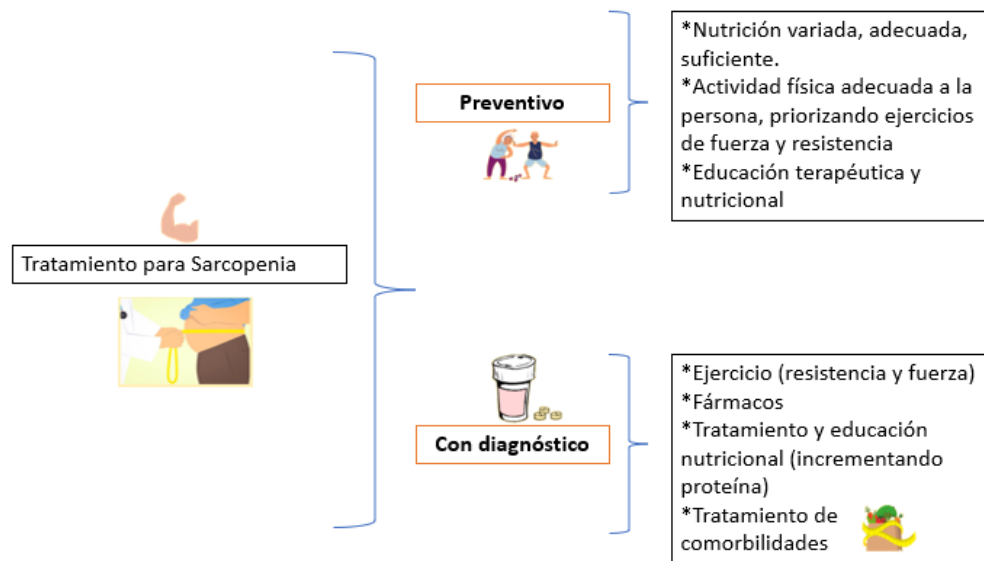
3.6. TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD SARCOPENICA

Las personas que han sido diagnosticadas con sarcopenia por obesidad mayormente pueden estar relacionados con aspectos no modificables de su vida, como, por ejemplo: sexo, la edad, y el bajo peso al nacer; sin embargo, la relación que hay con la obesidad tiene aspectos modificables, como el estilo de vida, la inactividad física, la selección y consumo de alimentos diarios.

3.6.1 ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD SARCOPÉNICA

La terapia más eficaz para tratar la sarcopenia es la realización de actividad física diaria, la intensidad, tipo de ejercicio y tiempo, dependerá de la persona a tratar. Sin embargo, se recomienda hacer énfasis en ejercicios de resistencia y fuerza al menos 60 minutos al día para aumentar poco a poco el volumen muscular del paciente (19).

Figura 5. Mecanismo de terapia nutricional y actividad física de la Obesidad Sarcopénica (OS).



Elaborado y modificado por: Rodríguez-H José, Licea-P Manuel.

Involucra las características del diagnóstico y la prevención de la Obesidad Sarcopénica

3.7. UNA TERAPIA ALTERNATIVA POR COMPUESTOS NATURALES

Actualmente, la terapia con compuestos naturales es una herramienta que ha demostrado ser útil para disminuir los síntomas del SM. Los compuestos naturales como el resveratrol (RSV) y quercetina (QRC) tienen varios efectos

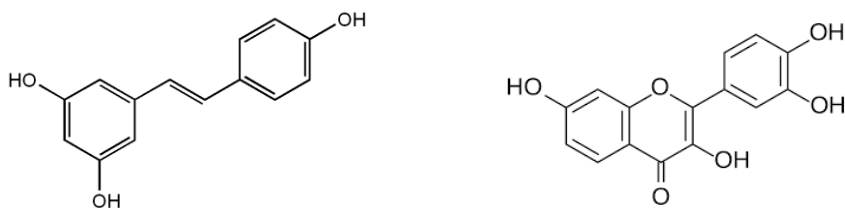
benéficos como antihipertensivos, hipolipemiantes, hipoglucémicos y antiinflamatorios. Además, se ha demostrado su actividad antioxidante al disminuir el estrés oxidativo (20).

El RSV es un polifenol con propiedades antiinflamatorias hasta anticancerígenas. Este compuesto se encuentra en la cáscara de las uvas, cacahuates o vino tinto, una dosis adecuada de este suplemento puede ayudar a revertir o detener las consecuencias que trae el estrés oxidativo.

La QRC es otro antioxidante que pertenece al grupo de los flavonoides, éste se encuentra presente en vegetales y frutas tales como la cebolla y manzana. De la misma manera, sus propiedades van más allá como protección a enfermedades crónicas degenerativas y no degenerativas (cancerígenos, inflamatorios, neurológicos, cardiovasculares etc) (20).

Evidencia científica menciona que los compuestos naturales (polifenoles, flavonoides, frutas y verduras) son de suma importancia para prevenir y tratar diversas enfermedades crónicas a través de sus acciones antiaterogénicas, anticancerígena y antiinflamatoria. Además, de regular el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas en el SM (1).

Figura 8. Estructuras químicas del Resveratrol y Quercetina.



3.7.1 FÁRMACOCINÉTICA DEL RESVERATROL Y QUERCETINA

Uno de los problemas que se presentan al momento de utilizar un compuesto como agente terapéutico es que se desconoce la eficacia que éste puede tener sobre los blancos celulares, por ello es muy importante conocer las propiedades farmacológicas y biodisponibilidad que tiene el compuesto en el organismo.

En estudios realizados en 2011 en ratas de 6 a 7 meses de edad la administración de RSV en dosis concentradas de 50 mg/kg durante un periodo de 2 semanas, tiene un tiempo medio de vida de 5.5 horas, absorbiéndose en intestino delgado, sufriendo un metabolismo rápido de primer paso.

En cambio, la QRC absorbe a nivel del intestino delgado y metabolizadas posteriormente en el hígado, la vida media de la QRC en plasma es de 17 y 18 hrs (22); en ratas el mayor porcentaje de este compuesto natural es en pulmón y en niveles ligeramente menores en el cerebro y tejido adiposo blanco.

4. HIPÓTESIS

Los animales que tienen Síndrome Metabólico presentaron obesidad sarcopénica, condición que estará asociada con el aumento de la concentración de Ang II producida por la ACE-1 y al incremento en la expresión de AT-1 en el músculo esquelético. La administración de la mezcla de resveratrol y quercetina disminuirá la activación de esta vía al reducir la expresión de ACE-1 y de AT-1, previniendo así la disminución de la masa muscular. La administración de la mezcla de resveratrol y quercetina disminuirá la cantidad de Ang II (producida por la ACE-1) y de AT-1, previniendo así la disminución de la masa muscular.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos de la administración de la mezcla de resveratrol y quercetina en la expresión de los componentes de la vía clásica del sistema renina-angiotensina del músculo esquelético en un modelo murino de Obesidad Sarcopénica asociada al Síndrome Metabólico.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la presencia de sarcopenia en animales que presentan SM mediante la cuantificación de la masa del músculo esquelético (sóleo).

Demostrar el efecto de la administración de la mezcla de Resveratrol y Quercetina en el desarrollo de Obesidad Sarcopénica en un modelo murino.

Identificar las variaciones en la expresión de los componentes proteicos de la vía clásica de Sistema Renina Angiotensina: ECA-1, AT-1 y AT-2 en el músculo esquelético de ratas controles y con Síndrome Metabólico y Obesidad Sarcopénica.

Mostrar los cambios en la concentración de Angiotensina II en el músculo esquelético de los animales control y con Síndrome Metabólico y Obesidad Sarcopénica.

Determinar los efectos de la administración de Resveratrol y Quercetina en la expresión de los componentes proteicos de la vía clásica del Sistema Renina Angiotensina: ECA-1, AT-1, AT-2.

7. METOLOGÍA.

7.1 SELECCIÓN DE ANIMALES

Para llevar a cabo este proyecto de tesis, la selección de ratas machos fue de la especie Wistar, de 21 días de edad y todas proporcionadas por el bioterio del “Instituto Nacional de Cardiología”, en condiciones de reproducción, cuidado y alimentos óptimos, y bajo las guías institucionales de ética (Protocolo número 14-860) bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

7.2 DISEÑO EXPERIMENTAL.

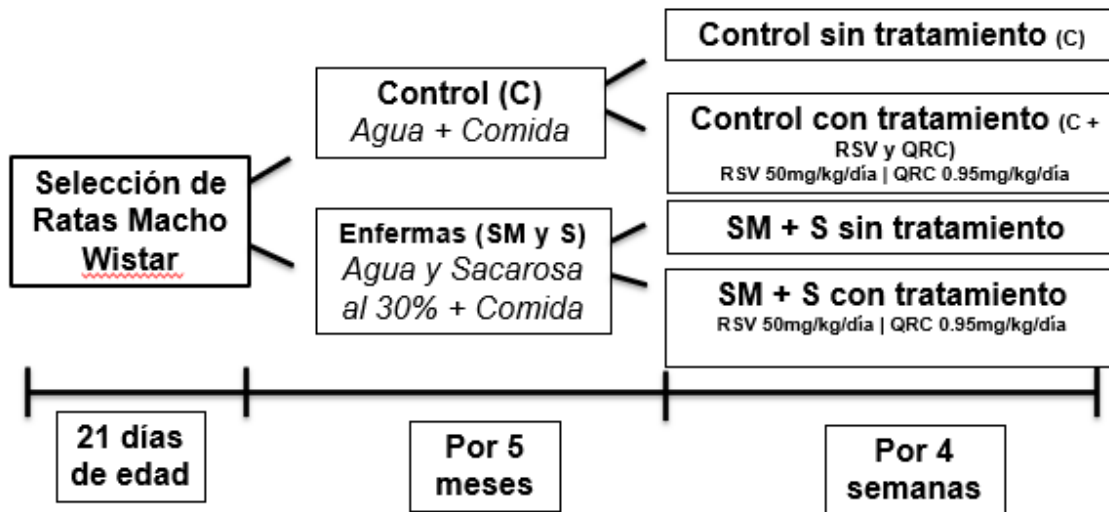
Se utilizaron 24 ratas Wistar machos de 21 días de edad, que se dividieron en 2 grupos de 12 ratas, de los cuales el primero fue el grupo experimental (SM) al cual se le administró sacarosa al 30% en el agua de bebida y al segundo fue el grupo control (C) que bebió agua natural durante 6 meses.

A los 5 meses de edad, las ratas fueron subdivididas en dos grupos de 6 ratas: controles con tratamiento de polifenoles (C/RSV+QRC), controles sin tratamiento (C/sin Tx), SM sin tratamiento (SM/sin Tx) y SM con tratamiento de polifenoles (SM/RSV+QRC). El tratamiento consistió en la administración de una mezcla comercial de RSV 50 mg/kg/día y QRC 0.95 mg/kg/día, disuelta en etanol (0.2%) como vehículo en el agua de bebida (agua natural para el grupo control o solución de sacarosa para los animales con SM); la solución se les preparó diariamente para evitar la degradación de los polifenoles. Los compuestos naturales se obtuvieron del suplemento alimenticio comercial marca ResVitalé que contiene 20 mg de QRC por cada 1,050 mg de RSV. Todos los animales recibieron alimento comercial para roedores *ad libitum* y se mantuvieron en condiciones de temperatura y ciclo de luz-obscuridad controlada en el bioterio del Instituto Nacional de Cardiología.

A manera de resumen se muestra el siguiente esquema:

Figura 9.

Esquema de tratamiento. Se emplearon 24 ratas machos Wistar.



Para poder diagnosticar a las ratas con Síndrome Metabólico y Sarcopenia, durante el experimento, se consideraron varios factores (Tabla 3) que se compararon con las ratas controles, comparando así significativamente que las ratas tenían aumento

Nota: Las ratas se dividieron en grupo Síndrome Metabólico y Sarcopenia y grupo C, a su vez estos grupos se subdividieron dos grupos más el grupo sin tratamiento y el grupo con RSV+QRC a dosis de 50 mg/kg/día y 0.95mg/kg/día este tr *tratamiento se les dio por un periodo de cuatro semanas, cada semana se pesó a los animales para ajustar la dosis de RSV+QRC.*

de c-LDL, triglicéridos, adiposidad central, resistencia a la insulina y aumento de la presión arterial.

Tabla 3. Criterios utilizados en las ratas para diagnosticarlas con Síndrome Metabólico

	Ratas Controles	Ratas Metabólico	Síndrome
Presión Arterial	90/110 mmHg	>140 mmHg	
Dislipidemia	Ausente	↑Triglicéridos ↑LDL: 37.1±4.2**mg/dl ↑HDL: 15.8±1.2**mg/dl	
Insulina	7µu/ml	>24µu/ml	
Glucosa	~90mg/dl	~90mg/dl	
Adiposidad central	4.9 ± 0.3g	12.9 ± 0.3**g	

Nota: mmHg: Milímetros de Mercurio, mg/dL: Miligramos sobre decilitro, µu/ml: Nanogramos por mililitro, g: gramos, ↑: elevado;, ~: igual a;, >: mayor qué.

7.3 DISTRIBUCIÓN DE NUTRIENTES Y CALORÍAS EN LAS RATAS

Los animales se mantuvieron en condiciones de temperatura y ciclos de luz-obscuridad controlados (12 horas). Se les administró alimento comercial vía oral para roedores marca Purina 5001 (Richmond, IN) a libre demanda, en cada cambio de alimento se ofrecía agua limpia y purificada o la solución de sacarosa, según fuera el caso. En cuestión de macronutrientes, el alimento contiene 23% proteína, 12% grasa y 65% de carbohidratos y provee 14.63 KJ/g.

7.4 DETERMINACIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y PESO.

La presión arterial sistólica de los animales, se tomó al quinto mes y al finalizar el tratamiento. El procedimiento se realizó mediante el método pletismográfico colocando un brazalete en la cola, el cual se conecta a un transductor de pulso neumático (Narcobio-systems, Inc., Healthdyne.Co) y un electroesfingomanómetro programado. Previo a la medición, los animales fueron familiarizados con el procedimiento para minimizar el estrés el día de la prueba. Por otro lado, el peso se tomó de manera semanal a partir del quinto mes y de forma semanal después del tratamiento con los antioxidantes.

7.5 OBTENCIÓN DE SUERO, EXTRACCIÓN DE MÚSCULO Y TEJIDO ADIPOSO.

Doce horas previas a la eutanasia (decapitación por guillotina), las ratas se mantuvieron en ayuno. Inmediatamente después de la decapitación, el cuerpo de la rata se sujeta firmemente y se coloca en un embudo de plástico que facilita la recuperación de la sangre en un tubo tipo falcon de 25 mL de capacidad. La sangre

se deja coagular a temperatura ambiente y posteriormente se centrifuga a 2250 rpm por 10 minutos. Para obtener el suero, la sangre fue recolectada y dejada en reposo hasta su coagulación, posteriormente fue centrifugada a 2250 rpm por 10 minutos. El suero se separó en alícuotas y almacenó a -70°C. Por otro lado, el músculo sóleo fue extraído, se limpió del tejido conectivo y se pesó en fresco, posteriormente se mantuvo en congelación hasta su maceración en mortero de porcelana, adicionando nitrógeno líquido.

El tejido adiposo visceral se pesó en fresco, se enjuagó con solución fisiológica y se conservó en congelación a -70 ° C.

7.6. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN SUERO

7.6.1 DETERMINACIÓN DE GLUCOSA, TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL

TOTAL

La concentración de glucosa, triglicéridos y colesterol en suero se realizó utilizando métodos enzimáticos colorimétricos comerciales (Laboratorios Randox Ltd, Antrin, Reino Unido), midiendo la absorbancia en un espectrofotómetro marca BioTeck. Siguiendo las instrucciones del fabricante.

7.6.2 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL HDL Y COLESTEROL NO HDL.

Se determinó el C-HDL y no-HDL mediante ultracentrifugación secuencial del plasma a una densidad de 1.063 g/mL por 2.5 h a 436 000 xg (Beckman óptima TLX). Las muestras se incubaron en oscuridad durante 30 min y posteriormente se leyeron a una absorbancia de 505 nm en un espectrofotómetro (Cytation™ Plate

Reader and Imager, BioTeck)) con el software Microplate Reader and Imager Gen 5)

La concentración de colesterol no-HDL se determinó mediante la resta del colesterol total menos el C-HDL. Cabe mencionar que el colesterol no-HDL incluye el colesterol LDL, IDL y VLDL.

7.6.3 DETERMINACIÓN DE INSULINA E INDICE HOMA.

La concentración de insulina en suero se determinó mediante un ensayo de Radioinmunoanálisis (RIA), Esta técnica se basa en la competición de la insulina presente en las muestras con la insulina marcada con I¹²⁵ utilizando un kit comercial específico para ratas (Linco Research, Inc, MO, EUA) con una sensibilidad de 0.1 ng/mL. La cuantificación de insulina se realizó utilizando un contador de radiaciones gamma (CobraTM2 Auto-gamma®, Packard A Packard, Bioscience Company) (1,29).

El cálculo del índice HOMA para indicar la presencia de resistencia a la insulina se realizó utilizando la fórmula de Matthews (1,29) (42).

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glucosa en ayuno (mmol/L)}) / 22.5$$

7.6.4. DETERMINACIÓN DE LEPTINA Y ADIPONECTINA.

Se determinaron las concentraciones de leptina y adiponectina mediante un Radio Inmuno Ensayo comercial (RIA), con un kit específico para ratas (Linco research, Inc. Missouri, EUA.); con una sensibilidad de 0.1ng/ml, utilizando un contador de radiaciones gamma (CobraTM2 Auto-gamma®, Packard A Packard, Bioscience Company).

7.7 EXTRACCIÓN DE PROTEÍNA DEL MÚSCULO SÓLEO

Primeramente, los tejidos aún congelados, se colocaron en morteros de porcelana para su maceración con nitrógeno líquido. Posteriormente las muestras se colocaron en un microtubo de polipropileno de 1.5 mL de capacidad marca Eppendorf con ayuda de una espátula. Cada tubo se rotuló y se les agregó 500µl de buffer de lisis modificado de RIPA, las muestras fueron filtradas con jeringas de 3 ml hasta quedar una solución homogénea y sin grumos.

Figura 8. Composición de buffer de lisis

Más Inhibidores de proteasas: PMSF - 4µl/ml de buffer A <u>Proteinina</u> - 1µl/ml de buffer <u>Leupeptina</u> - 1µl/ml de buffer N - <u>Etilmaleimida</u> - 12.5mg/10ml de buffer <u>Deoveolato</u> de sodio - 7.5mg/10ml de buffer.	<u>Hepes</u> - 5.96g <u>Nacl</u> - 5.86g Imidazol - 1.021g Glicerol - 100ml <u>Triton</u> x100 - 10ml	Ajustar el pH a 8.0
--	---	---------------------

Enseguida, el homogenado se colocó en agitación constante por 1 hora y se centrifugó durante 15 minutos a 4°C, a una velocidad de 1400 rpm. El precipitado se descartó y con ayuda de una pipeta automática se recuperó el sobrenadante en el que se determinó la concentración de proteína por el método de Bradford.

7.8. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA

En el homogenado del músculo sóleo, se determinó la cantidad de proteína por el método de Bradford (25). Brevemente, se utilizó reactivo de Bradford 100µl, 400µl de agua y 5µl de la muestra. Se utilizó una solución de albúmina (1mg/mL) para realizar la curva de calibración/patrón, todo por duplicado y la concentración de proteínas se determinó en un espectrofotómetro compacto Biophotometer plus marca Eppendorf a una absorbancia de 595 nm

7.8.1 DETERMINACIÓN DE EXPRESIÓN PROTEÍCA POR WESTERN BLOT

El método de Western Blot consiste en una serie de técnicas aplicadas para tener como resultado final una determinación semi-cuantitativa de proteínas problemas mediante anticuerpos. De las muestras de todos los grupos se utilizó una cantidad de 50 µg de proteína.

Se comenzó la técnica con la elaboración de geles hechos de acrilamida/bis-acrilamida con una concentración variable (8% y 12%) dependiendo del peso molecular de la proteína problema (Tabla 2). Los geles los corrí durante 2 horas y media, una vez terminado el tiempo de la corrida, los geles los sometí al proceso de transferencia en membranas de floruro de polivinilideno (PVDF) a 1V durante 1 hora

y 10 minutos. Ya transferidas las membranas las bloqueé en una solución de leche en polvo marca Svety al 5% y TBS-Tween al 0.1% durante 1 hora a temperatura ambiente y en agitación constante. Posteriormente, las membranas las lavé 4 veces con TBS-tween en periodos de 10 minutos y las incubé en el anticuerpo primario (ECA-1, AT-1, AT-2, GAPDH), en una concentración 1:1000 probado en ratón, este proceso se deja toda una noche en agitación a una temperatura de 4°C.

Posteriormente, las membranas las lavé nuevamente para poder introducir el anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa de rábano (HRP), que es específico para reconocer cada anticuerpo primario, en una concentración 1:10000 probado en ratón, por igual al primario este proceso se deja toda la noche en agitación de forma contante a temperatura de 4°C.

Para concluir este proceso, las membranas ya incubadas con el anticuerpo secundario se las lavé 4 veces con TBS-tween por 10 minutos cada lavado y las revelé por el método de quimioluminiscencia, en donde la reacción se lleva a cabo mediante la reducción de luminol con peróxido de hidrógeno para la reacción de iluminación a la membrana por 2 minutos, ya la reacción hecha y sólo expuesta la membrana y las placas de rayos X a luz roja, se obtiene la imagen de las proteínas problemas expresadas en cada banda de peso molecular correspondiente. Por otro lado, como control de carga utilicé a la proteína Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

Para determinar la expresión de las proteínas, realicé un análisis por densitometría en un densitómetro marca Bio-Rad (GS-800) en el programa integrado a la PC

Quantity One 4.6. El resultado que se obtiene de cada proteína problema se normalizó con la densidad de su GAPDH.

Tabla 4. Anticuerpos

Anticuerpo	Peso Molecular	Dilución	Porcentaje del gel de acrilamida	Marca
AT1	50	1: 1000	12%	Santa Cruz Biotechnology
AT2	50	1: 1000	12%	Santa Cruz Biotechnology
ACE1	180	1: 1000	8%	Santa Cruz Biotechnology
GAPDH	43	1: 1000	12%	Santa Cruz Biotechnology

Nota: Tipo, marca de anticuerpo, dilución a la que se administró y porcentaje a la que se hizo el gel de acrilamida. Receptor de Angiotensina II, tipo 1: AT-1, Receptor de Angiotensina II, tipo 2: AT-2

7.9. DETERMINACIÓN DE ANG II

La cuantificación de Ang II se realizó en muestras de homogenado de músculo mediante la técnica de electroforesis capilar; la cual es una técnica que se encarga de separar moléculas cargadas o no cargadas en un capilar delgado lleno de solución amortiguadora por la aplicación de voltajes altos. Las muestras se diluyeron en la solución amortiguadora, se introdujeron en el capilar y se les aplicó el voltaje, entonces las especies iónicas presentes en la muestra se mueven de acuerdo a su movilidad electroforética y pasan por el detector UV que detecta la señal. La señal de la Ang II se indentificó a 253 nm (24).

7.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores de describieron como el promedio \pm error estándar como se indica en cada pie de figura o tabla. Para comparar dos grupos se realizó el análisis de (t-student) y ANOVA de una vía, seguido de una prueba post hoc de Tukey ya que los datos tuvieron una distribución normal. Esto con el fin de determinar si existía diferencia estadística significativa ($P < 0.05$ o $P < 0.01$) entre los grupos de estudio. El programa utilizado fue SigmaPlot 12.

8. RESULTADOS

8.1 EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL Y QUERCETINA EN LOS ANIMALES CONTROL Y CON SÍNDROME METABÓLICO

La tabla 4 muestra la comparativa del modelo de ratas controles y el modelo de ratas con SM. El grupo con SM presenta un peso mayor comparado con el grupo control, hipertensión arterial, RI determinado por el índice HOMA, así como hiperinsulinemia, mayor adiposidad central, hiperleptinemia e hiperadiponectinemia.

Tabla 5. Parámetros corporales y bioquímicos de los animales C y con SM

	Control	Control RSV 50 + QRC 0.95 mg/kg/dia	Síndrome metabólico	SM RSV 50 + QRC 0.95 mg/kg/dia
Peso corporal (g)	457.2 ± 13.7	514.2 ± 20.9	598.1 ± 9.1**	481.8 ± 7.7
Adiposidad central (g)	4.9 ± 0.3	6.3 ± 0.9	12.9 ± 0.3**	7.8 ± 1.0 #

Presión arterial (mm Hg)	102.8 ± 0.8	110.8 ± 3.9	141.8 ± 0.9**	115.4 ± 2.9 #
Glucosa (mg/dL)	93.0 ± 3.3	91.1 ± 5.2	95.5 ± 2.4	90.1 ± 2.2
Insulina (μU/mL)	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.45 ± 0.05**	0.16 ± 0.01 #
HOMA-IR	0.81 ± 0.19	0.56 ± 0.10	2.16 ± 0.30**	0.60 ± 0.07 #
Leptina (ng/ mL)	2.3 ± 0.2	2.5 ± 0.1	4.8 ± 0.3**	3.9 ± 0.1 #
Adiponectina (μg/ mL)	3.7 ± 0.1	3.4 ± 0.2	7.5 ± 0.4**	5.5 ± 0.1 #

La tabla 5 muestra el perfil lipídico de los animales de experimentación. Los resultados muestran que las ratas SM tienen aumentados los niveles de triglicéridos, una disminución en la concentración sérica de c-HDL y un aumento del c-no-HDL (que agrupa el c-VLDL, c-LDL, c-IDL) comparado con el grupo control. El tratamiento con los compuestos naturales disminuye la dislipidemia en los animales SM sin tener efecto en el grupo control.

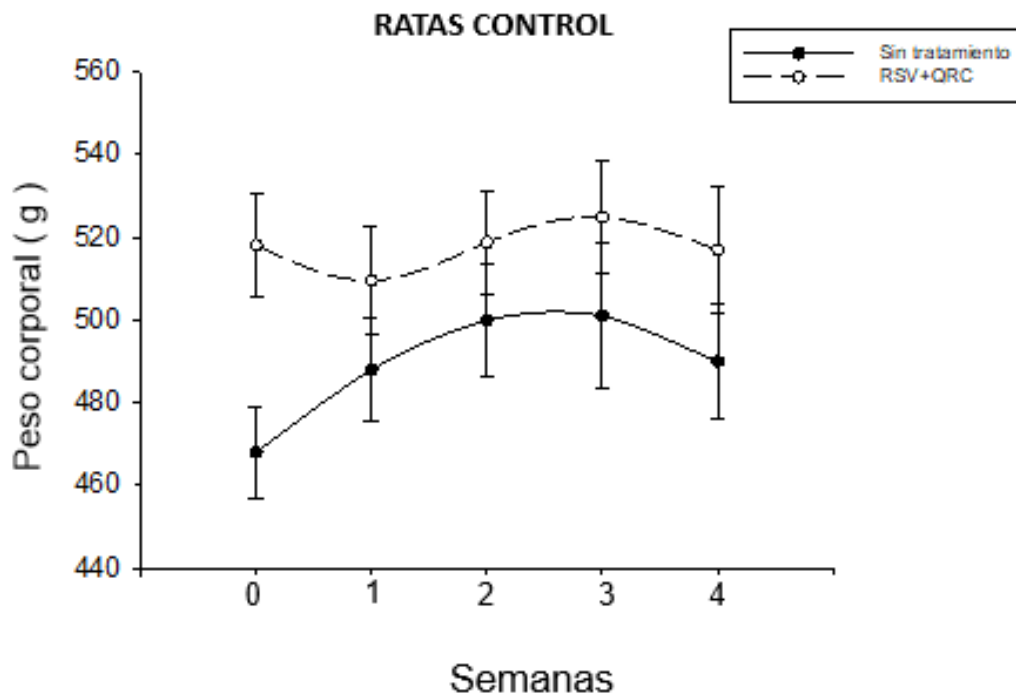
Tabla 6.

Concentración de colesterol en suero de ratas. La concentración de colesterol no-HDL se determinó mediante la resta del colesterol total menos el C-HDL. El colesterol no-HDL incluye el colesterol LDL, IDL y VLDL y es un mejor valor pronóstico para la presencia de enfermedades cardiovasculares.

	Control	Control RSV 50 + QRC 0.95 mg/kg/dia	Síndrome metabólico	SM RSV 50 + QRC 0.95 mg/kg/dia
Triglicéridos (mg/dL)	72.5 ± 5.1	85.2 ± 8.3	141.5 ± 4.2**	96.1 ± 4.6 #
Colesterol Total (mg/dL)	53.7 ± 2.9	60.3 ± 3.5	63.5 ± 3.2	61.3 ± 1.5
Colesterol HDL (mg/dL)	29.2±1.9	28.4±1.3	15.8±1.2**	22.3±1.9 #
Colesterol no- HDL	24.2±1.4	20.5±0.8	37.1±4.2**	20.1±1.9 #

(mg/dL)

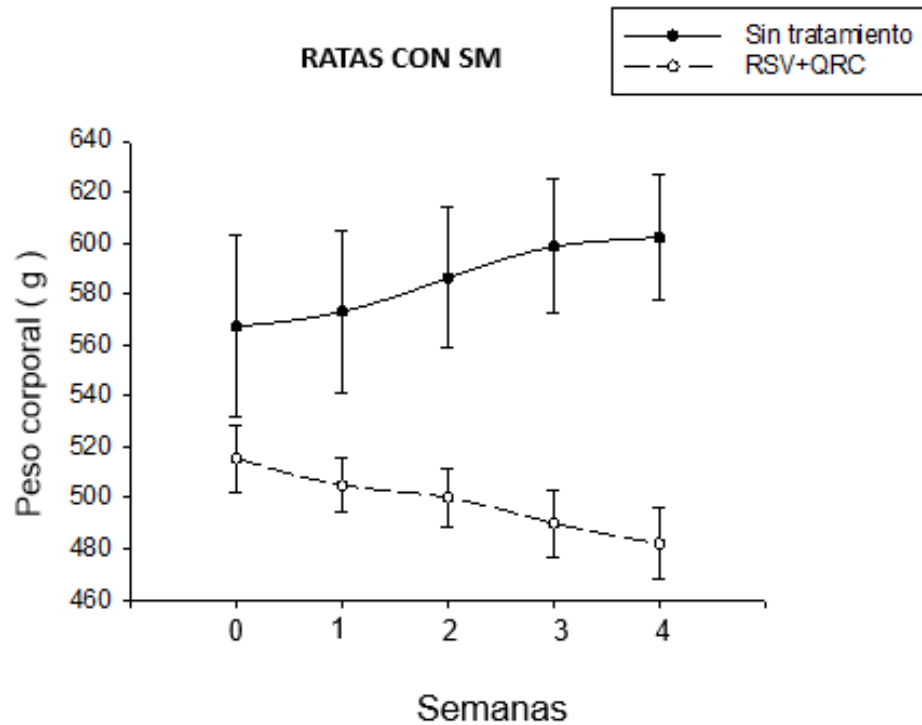
Figura 9. Evolución del peso corporal de las ratas control, de la semana 1 a la semana 4.



Nota: Efecto de la administración de los polifenoles en el peso corporal de las ratas control. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos.

Las Ratas a las que se les administró el tratamiento con QRC + RSV no se observan afectaciones en el peso corporal.

Figura 10. Evolución del peso corporal de las ratas con Síndrome Metabólico, de la semana 1 a la semana 4.



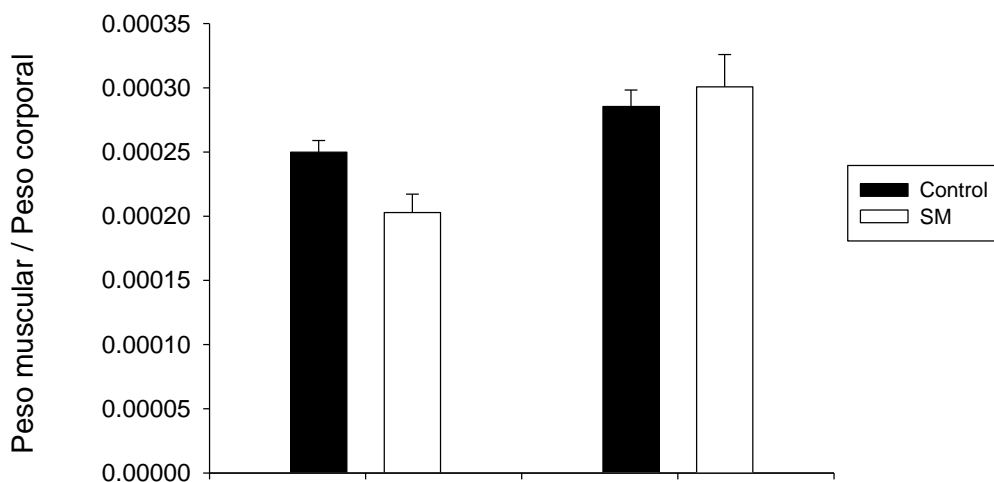
Nota: Las Ratas con Síndrome Metabólico, a las que se les administró el tratamiento con QRC + RSV se observan con un decremento significativo al final de la 4ta semana, y las ratas con SM que no se les administró el tratamiento fue aumentando progresivamente su peso.

Las figuras 9 y 10 muestran las variaciones en el peso corporal de los animales durante las 4 semanas de tratamiento con los compuestos naturales. Se observa que los animales que ingirieron la solución de sacarosa aumentaron de peso de manera progresiva comparada con el grupo control. La administración de RSV+QRC evitó el aumento de peso en las ratas SM sin tener efecto significativo en las ratas control.

8.2 CUANTIFICACIÓN DE MASA MUSCULAR Y EFECTO DEL RESVERATROL Y QUERCETINA

Se determinó el peso muscular en los animales control y con Síndrome Metabólico, así como el efecto del tratamiento con RSV+QRC. La figura 6, se muestra que el peso del músculo del grupo control permaneció sin cambio significativo al final del tratamiento. En el grupo B se muestra el peso del grupo SM, el cual fue mayor comparado con el grupo control, sin embargo, cuando a las ratas se les administró el tratamiento con RSV+QRC se vio el aumento de peso muscular, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Figura 11. Efecto del tratamiento con Resveratrol y Quercetina en la masa muscular de ratas Controles y con Síndrome metabólico (SM).

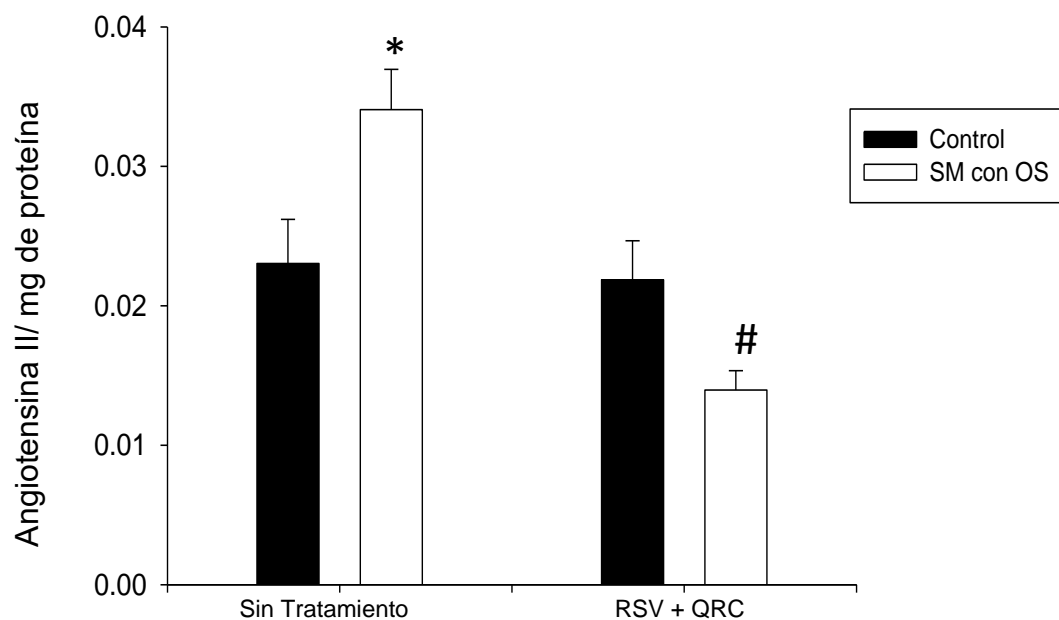


Nota: Los valores se presentan como promedio \pm error estándar. $n=6$ por grupo
* $p < 0.05$ SM vs. Control; # $p < 0.05$ RSV+QRC vs. Sin tratamiento, respectivo grupo. Los datos se obtuvieron dividiendo el peso fresco del músculo (en g) sobre el peso corporal (en g). A este se le llama peso estandarizado.

8.3 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

8.3.1 CONCENTRACIÓN DE ANG II

Figura 12. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL Y QUERCETINA EN LA CONCENTRACIÓN DE ANG II



Los valores se presentan como promedio \pm error estándar. $n=6$ * $p < 0.05$ SM vs. Control; # $p < 0.05$ RSV+QRC vs. Sin tratamiento, respectivo grupo. Los resultados se obtuvieron normalizando la concentración de Ang II por mg de proteína de cada extracto de músculo de cada rata por grupo

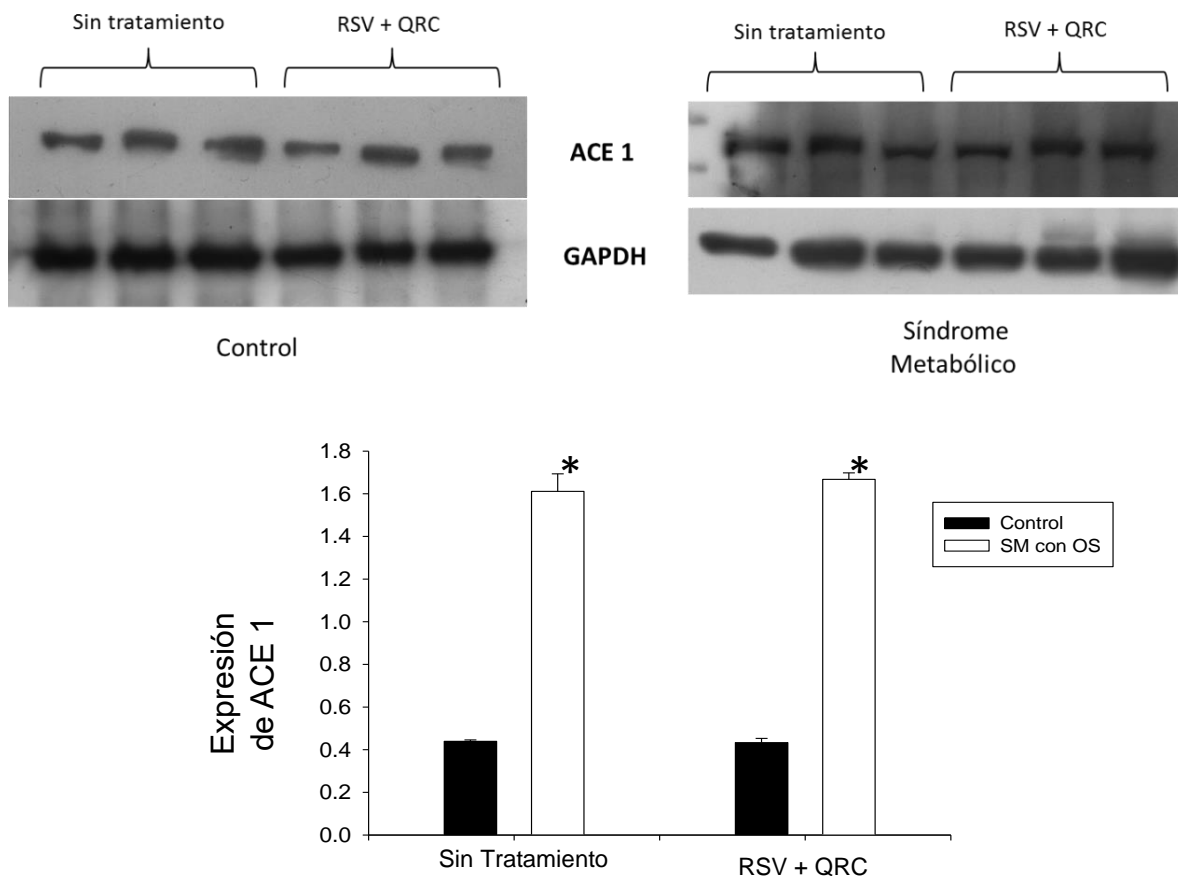
La concentración de Ang II en los animales con SM sin tratamiento fueron significativamente mayores a las ratas controles sin tratamiento. Al administrar el tratamiento con los polifenoles, la concentración de Ang II disminuyó

significativamente en el grupo con Síndrome Metabólico y Obesidad Sarcopénica, mientras que, en los animales control, el tratamiento con los compuestos naturales no tuvo efecto significativo (Figura 12).

7.3.2 EXPRESIÓN DE ACE1

El resultado de la expresión de ACE1 en el grupo de Síndrome Metabólico y Obesidad Sarcopénica sin tratamiento fue significativamente mayor al grupo control sin tratamiento. El mismo comportamiento se observa en los grupos a los que se les administró los compuestos naturales (Figura 13).

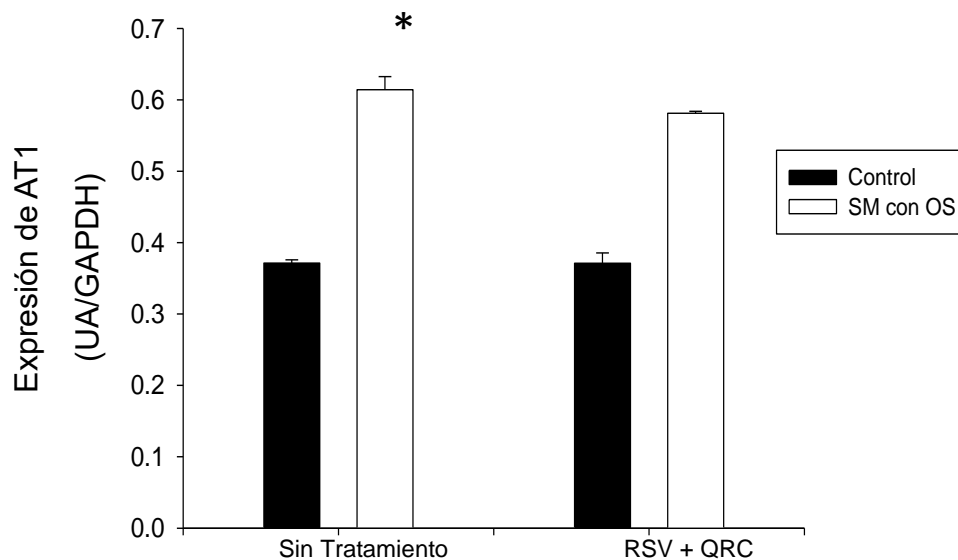
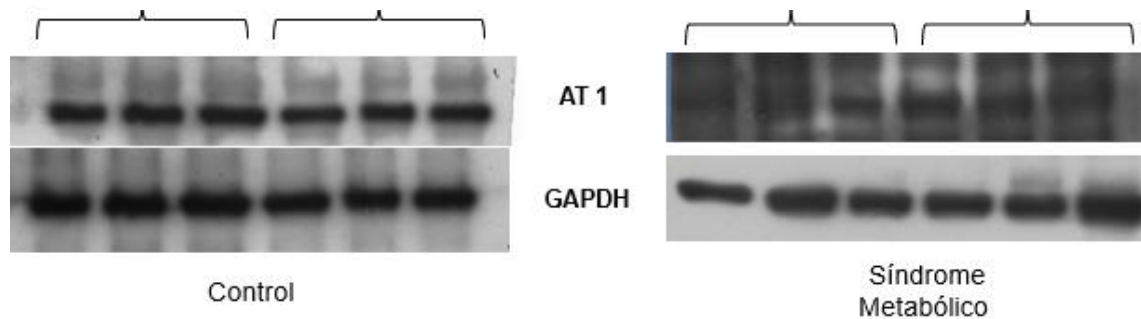
Figura 13. Efecto de la administración de Resveratrol y Quercetina en ACE1



7.3.3 EXPRESIÓN DEL RECEPTOR AT-1

Figura 14. Efectos de la administración de Resveratrol y Quercetina en AT-1

Nota: En la expresión de ACE1 en músculos de ratas. A) Western Blot representativos, B) Las barras representan el promedio \pm error estándar de 5 ensayos por grupo. * $P < 0.05$ SM vs. Control.

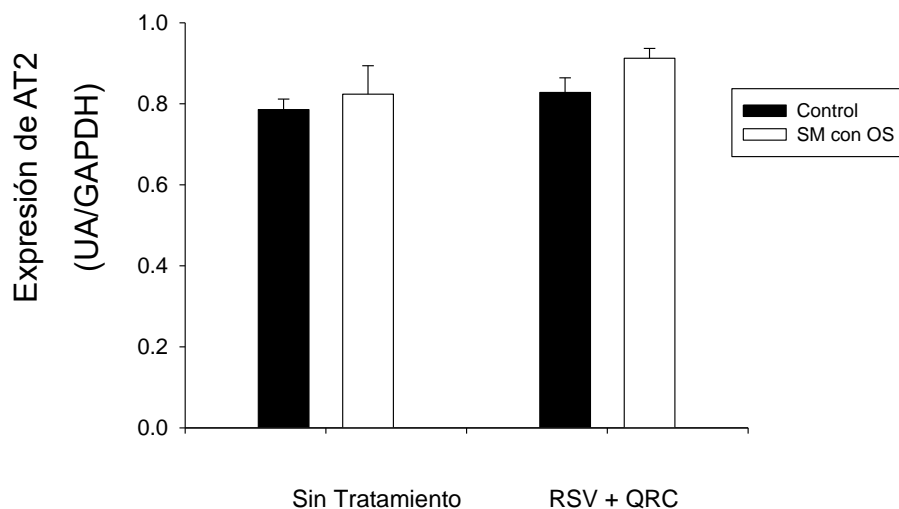
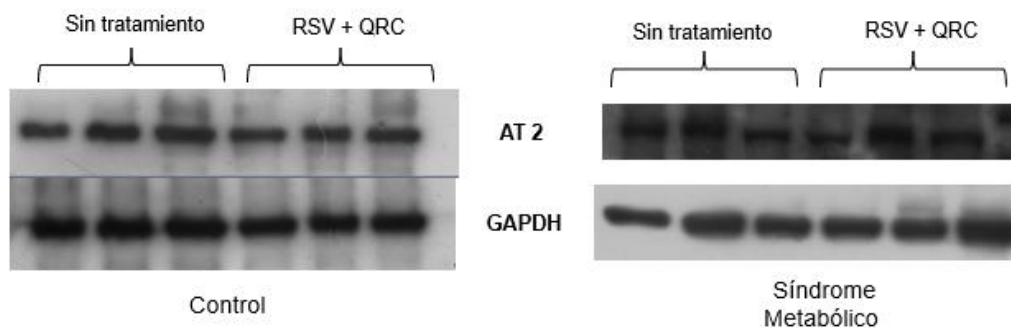


Nota: En la expresión de AT1, A) El grupo de SM sin tratamiento muestra una expresión mayor de AT1 a comparación con el grupo control. Al administrar la mezcla de los compuestos naturales, la expresión del receptor se mantuvo sin cambios en ambos grupos. B) Los valores se presentan como promedio \pm error estándar. ** $p < 0.001$ SM vs. Control

Los resultados de la expresión del receptor AT1 se muestran en la figura 14. Como puede observarse, los músculos de las ratas con SM expresan mayor cantidad de este receptor en comparación con los músculos de los animales control. Este comportamiento no se ve afectado con la administración del RSV+QRC.

7.3.4 EXPRESIÓN DEL RECEPTOR AT-2

Figura 15. Efectos de la administración de Resveratrol y Quercetina en AT-2



Nota: En la expresión de AT2. La figura 15 muestra los resultados de la expresión del receptor AT2 en los músculos de los grupos experimentales. Nuestros resultados muestran que no existe diferencia significativa entre los grupos Control y SM sin tratamiento y que la administración de los compuestos naturales, no afecta significativamente la expresión de este receptor.

Los músculos de los animales control y con SM no muestran diferencia en la expresión del receptor AT2. La administración de los compuestos naturales no cambia los niveles de expresión del receptor en ambos grupos de animales (Figura 15).

9. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La presente tesis trata un tema nuevo pues existen escasos trabajos que evalúen la relación de la obesidad sarcopénica (OB) y el Síndrome Metabólico (SM), así como la participación de la vía clásica del Sistema Renina Angiotensina (SRA) local en la disminución de la masa muscular. Adicionalmente, se evaluó el efecto de la administración de la mezcla de resveratrol y quercetina (RSV y QRC) en el desarrollo de sarcopenia, así como su efecto en la expresión de los componentes del SRA del músculo esquelético. Hasta donde sabemos, existen pocos reportes que demuestren el efecto de los compuestos naturales en el tratamiento de la sarcopenia regulando el SRA por lo que consideramos que este trabajo es importante, ya que, evalúa el efecto de la administración simultánea de RSV y QRC. Para inducir el SM, a los animales se les administró una concentración de sacarosa al 30% en el agua de bebida. Dichos animales presentaron Resistencia a la Insulina

(RI), hiperinsulinemia, adiposidad central, hipertensión arterial y dislipidemia; todos estos signos de SM (Tabla 4). Al comparar la adiposidad de las ratas con SM y Controles, hay diferencia significativa entre ambos grupos, siendo significativamente mayor en los animales con SM (Tabla 4). Con relación al efecto de la administración de la mezcla de los polifenoles, las figuras 9 y 10 muestran que los animales control no presentan variaciones significativas en el peso corporal, mientras que los animales con SM sin tratamiento aumentan significativamente de peso. La administración de los polifenoles a los animales con SM evitó que estos aumentaran de peso, el efecto es más evidente al final del tratamiento (semana 4). Estos resultados coinciden con lo anteriormente reportado por nuestro grupo de investigación (26). De la misma forma, parámetros como la dislipidemia, RI e hipertensión se ven disminuidos significativamente con el tratamiento de los polifenoles.

Se ha descrito que el aumento de la adiposidad central es una característica del SM (26) hay equipos de investigación que comparan que la cantidad de grasa corporal total que influye en la disminución de masa muscular total (26). El incremento en el tejido adiposo se asocia con un aumento en la producción de la leptina que es secretada por éste (27). Adicionalmente, la obesidad se asocia con una disminución en la liberación de adiponectina (27). Estas hormonas, llamadas adipocinas, participan de manera importante en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y de las grasas, pero se conoce también que pueden ejercer diferentes acciones en distintos órganos y tejidos como el músculo esquelético. Específicamente, la leptina puede favorecer la captación de glucosa y la oxidación

de grasas en el músculo, efecto que se pierde en situaciones de resistencia a la leptina. En obesidad, el aumento en la concentración de esta adipocina se asocia negativamente con la cantidad de masa muscular (28). Adicionalmente, la adiponectina modula el metabolismo muscular y disminuye el proceso inflamatorio en este tejido. Actualmente, existe información controversial acerca de la relación de los niveles de adiponectina y la presencia de sarcopenia; sin embargo, el estudio de (29) demostró la asociación de sarcopenia con niveles elevados de adiponectina así que los resultados obtenidos en nuestro modelo, coinciden con este fenómeno (Tabla 4).

Por otro lado, algunos autores refieren que la RI es una condición que se asocia con la disminución de la masa muscular (30). La insulina es la hormona que ejerce la mayor parte de los efectos metabólicos y anabólicos en el músculo ya que promueve la captación de glucosa y favorece la síntesis de proteínas. En nuestro estudio, los animales con SM presentan RI (Tabla 4) evidenciado por el índice HOMA, por lo que la disminución en la masa muscular puede estar asociada también a esta condición (Figura 11).

La tabla 5 muestra el perfil lipídico en suero de las ratas. Los resultados sugieren que el tratamiento con RSV y QRC es efectivo para la disminución de dislipidemia, que incluye la disminución de los niveles séricos de triglicéridos (32%), colesterol no-HDL (45.9%), así como el aumento del c-HDL (41.1%). Los valores del grupo control no se vieron afectados por el tratamiento. Nuestros resultados coinciden con lo reportado previamente (35). Existe evidencia que la obesidad está estrechamente relacionada con la dislipidemia y que los ácidos grasos libres pueden

acumularse en hígado, páncreas y músculo ocasionando efectos de forma particular, el músculo pierde la capacidad para metabolizar la glucosa y lípidos, ocasionando la acumulación de triglicéridos intra-celulares induciendo RI (34). Sin embargo, existen pocos reportes sobre la relación de la dislipidemia y la sarcopenia; el estudio realizado por Delgado-López (2020) (31) no encontró una correlación estadísticamente significativa entre masa muscular y dislipidemia en un grupo de jóvenes por lo que sería interesante realizar más estudios sobre este tema.

La figura 11 muestra que el tratamiento con RSV+QRC fue capaz de prevenir la disminución de la masa muscular en los animales con SM. Este efecto puede estar asociado a la reducción de factores como la adiposidad central, la concentración de leptina y adiponectina, así como al aumento en la sensibilidad a la insulina (disminución de índice HOMA) (Tabla 4). En el grupo control, el tratamiento con los polifenoles no tiene efecto significativo.

El desarrollo de sarcopenia es un proceso complejo y multifactorial en el que están involucrados diferentes mecanismos como, por ejemplo: factores neuronales, señalización del calcio, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación, así como factores metabólicos que regulan la síntesis y degradación de proteínas (33). El SRA es otro de estos factores que pueden regular la masa muscular; incluso algunos autores han demostrado que la regulación de este sistema puede ser una herramienta útil para el tratamiento de la sarcopenia (33). Los resultados de la figura 12 muestran que los músculos de los animales con SM tienen mayor concentración de Ang II que los animales control. Al analizar la expresión de la ACE-1, enzima encargada de la síntesis de Ang II, encontramos el mismo fenómeno (Figura 13). El

tratamiento con los polifenoles disminuye tanto la concentración de Ang II como la expresión de la enzima. Nuestros resultados coinciden con reportes previos en donde las altas concentraciones de Ang II en músculo se presentan en modelos de RI (32). En cuanto al efecto de los polifenoles en los niveles de Ang II, Jones y cols., (2016) reportaron que la QRC es efectiva en disminuir el daño endotelial causado por este péptido.

Existen reportes que demuestran la presencia de los componentes de la vía clásica del SRA en el músculo (26). La expresión de AT-1 en el músculo de ratas alimentadas con una dieta rica en sacarosa es mayor comparada con los animales control (Figura 14). Debido a que de manera clásica se conoce que la vía de señalización activada por la unión de Ang II a AT-2 tiene efectos antagónicos a la vía del AT-1 (31) como son: efectos antiinflamatorios, antihipertróficos y antiproliferativos además de disminuir la RI en los tejidos (31). Por ello, decidimos analizar también la expresión de este receptor en el músculo sóleo. Los resultados que se muestran en la figura 15 indican que la expresión de AT-2 es similar en las ratas control y con SM. Al evaluar el efecto de la administración de la mezcla de RSV+QRC a los dos grupos de animales, no encontramos cambio significativo en la expresión de ambos tipos de receptor (figuras 14 y 15). Sobre este aspecto, existen reportes controversiales que describen que el efecto del RSV depende del modelo y tejido u órgano estudiado. Por ejemplo, Jang y cols. en el 2018, reportaron que el efecto benéfico del RSV se da al disminuir la expresión de AT-1 e incrementar la expresión de AT-2 en riñones de un modelo murino. (33)

Sin embargo, aún quedan muchas dudas por resolver para poder explicar la participación del SRA en el desarrollo de la sarcopenia. Sería importante analizar la vía no clásica de RAS, particularmente el papel de Ang 1-7. Esto debido a que es bien conocido el papel protector de este péptido a través de la unión a su receptor Mas, como medida terapéutica para prevenir la pérdida de masa muscular (27).

10. CONCLUSIÓN

Los resultados de este trabajo de investigación indican que el Síndrome Metabólico se asocia con la presencia de Obesidad Sarcopénica debido a que las ratas que presentan Síndrome Metabólico tuvieron menor cantidad de masa muscular. Esta condición está relacionada con alteraciones en la vía clásica del Sistema Renina Angiotensina del músculo; aumento en la concentración de Ang II, y la expresión de ACE y AT-1.

Además, se demuestra que la administración de la mezcla de Resveratrol en dosis de 50mg/kg/día y Quercetina de 0.95 mg/kg/día es un tratamiento útil no sólo para revertir algunos signos del Síndrome Metabólico como la Hipertensión Arterial, Dislipidemia o Resistencia a la Insulina; asimismo fue benéfico al prevenir la pérdida de masa muscular disminuyendo la producción de Ang II.

Finalmente, este trabajo puede ligarse a estudios próximos al presentar precedentes de que el tratamiento con los polifenoles puedan ser una futura estrategia para tratar la Obesidad Sarcopénica y Síndrome Metabólico.

11. PERSPECTIVAS

Realizar estudios que permitan analizar el resto de la cascada de señalización del Sistema Renina Angiotensina, como *Mas* o *Ang 1-7*, podrían brindar resultados más significativos en la respuesta a ACE-1, AT-1 y AT-2, además de proponer estudios que incluyan actividad física en el modelo murino y así determinar correlación y/o asociación entre las variables de otros nuevos estudios y esta investigación.

En futuros estudios, poder extrapolar la suplementación del resveratrol y la quercetina en población con enfermedades como el Síndrome Metabólico y Obesidad Sarcopénica, podría contribuir al desarrollo de estrategias útiles para el diagnóstico y el tratamiento en los pacientes que presentan estas enfermedades.

10. REFERENCIAS

1. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Cano-Martínez A, Díaz-Díaz E, Manzano-Pech L, Gamas-Magaña A, Castrejón-Téllez V, Tapia-Cortina C, Pérez-Torres I. La administración de resveratrol y quercetina mejora las defensas de antioxidantes y reduce el hígado graso en ratas con síndrome metabólico. (2019); 1-2.
2. Trujillo-Hernández B, Trujillo-Magallón E, Trujillo-Magallón M, Rev. Salud Pública. Frecuencia Del Síndrome Metabólico y Factore de Riesgo en Adultos con y sin Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial. (2017); 609-610. DOI: <https://doi.org/10.15446/rsap.V19n5.56960>
3. Godinez-Escobar K, Gallegos-De Luna C, Meneses-Agüero I. Prevalencia de Sarcopenia Por Grupos Etarios en una Población de Ciudad de Mexico. Rev. Archivos de Medicina Familiar. (2020): 8-11
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Grupo por el trabajo Euripeo sobre sarcopenia en adultos mayores, Sarcopenia: Revisado por el consenso Euripeo de definición y diagnóstico. (2019). 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. PMID: PMC6322506
5. Batsis J, Villareal D, Obesidad Sarcopénica en adultos mayores, etiología, epidemiología y estrategias de tratamiento (2018). Revista Nacional de Endocrinología. 14(9): 513–537. doi:10.1038/s41574-018-0062-9.

6. Diamond-Stanic MK, Henriksen EJ. Inhibición directa por Angiotensina II de insulín-dependientes, actividad del transportador de glucosa en músculo esquelético de mamífer. . Arch Physiol Biochem. (2010). 16:88-95.
7. Leri M, Scuto M, Ontario ML, et al. Beneficios de polifenoles en plantas. Un mecanismo molecular. Int J Mol Sci. (2020);21(4):1250. doi:10.3390/ijms21041250
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care (2017);40 (1);S1-S135.
9. Lizarzaburu-Robles JC, Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An. Fac. med. [Internet]. (2013); 74 (4): 315-320.
10. Cortés O, Hipercolesterolemia, actualización y prevención del diagnóstico, tratamiento y seguimiento atención primaria. (2005): (51)
11. Aguilar C, Melgarejo M. Análisis de la composición y función de las HDL, ¿un estudio clínico para el futuro?. (2013).10.022. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24184594.
12. Prasannarong M, Santos FR, Hooshmand P, Hooshmand P, Giovannini FJ, Henriksen EJ. Peroxidación del lípido, producto final y oxidante 4-hidroxionenal induce a resistencia a la insulina en ratas. (2014). 22-8. doi: 11.3109/13813455.2013.834937.
13. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa periférica y esplácnica en la diabetes mellitus no insulín-dependiente (tipo II). J Clin Invest (1985);76:149-55.

14. Flores-Lázaro JR, Rodríguez-Martínez E, Ribias-Arancibia S, Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Revista Médica del Hospital General*. (2011). 160-163.

15. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT, (2018).

16. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: Consenso europeo sobre definición y diagnóstico: Informe del Grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas mayores.

Age Ageing. (2010);39(4):412-23

17. Choi KM. Sarcopenia y obesidad sarcopénica. *Korean J Intern Med*. (2016);31(6):1054-1060.

18. Federación Española de Enfermedades Neuromusculares. El Músculo Esquelético. (2006). 3-4.

19. Tortora and Derrickson, (2013).

20. Chiasson-Robert B. Laboratorio de Anatomía de la rata blanca. 4th Edition, (1980): 33.

21. Jang IA, Kim EN, Lim JH, et al. Efectos del resveratrol sobre el sistema Renina-Angiotensina en el riñón. (2018);10(11):1741. Published (2018).
doi:10.3390/nu10111741

22. Duperly J. Sedentarismo vs Ejercicio en el Síndrome Metabólico. (2005). 2-3.

23. Sanchez-V Vicente, Sánchez-M Nahum. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. (2013). Artículo de Revisión.
24. Hernandez-Rodriguez J, Liceaga Puig ME. Papel del ejercicio físico en las personas con diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología*. (2010).
25. Vicente L, Prieto M, Morales A. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. (2013): 171-181.
26. Calá-Fernandez J, Bacardí-Zapata. Valores de LDL-colesterol en una población adulta de referencia. (2015).
27. Tenorio-López FA, Zarco-Olvera G, Sánchez Mendoza A. Determinación simultánea de angiotensinas II y 1-7 por electroforesis de zona capilar en plasma y orina de ratas hipertensas. (2009).
28. Bradford M. Procedimiento analítico para cuantificar proteínas. (1976)
29. Echeverría-Rodríguez O, Del Valle-Mondragón L, Hong E. La angiotensina 1-7 mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación de glucosa del músculo esquelético in vivo. *péptidos*. (2014) Jan;51:26-30. doi:10.1016/j.peptides.
30. Rubio-R María, Guarner-L Verónica, Resveratrol y Quercetina como Reguladores de Receptores Inflamatorios y Purinérgicos para Atenuar el Daño Hepático Asociado al Síndrome Metabólico. 2021. Artículo Científico.
31. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T. Leptin in Sarcopenic Visceral Obesity: Possible Link between Adipocytes and Myocytes. (2011).
32. Komici K, Dello-Lacono A, De Luca A, Perrotta F. Sarcopenia and adiponectina; A Systemic Review of Metanalysis. (2021).

33. Armandi A, Rosso C, Paolo-Caviglia G, The Impact Of Dismetabolic Sarcopenia Among Insulin Sensitive Tissues: A Narrative Review. (2021).
34. Escalante B. Importancia biológica del receptor de angiotensina II (AT2). Arch Cardiol Mex. 2004;74(Supl: 2):284-286.
35. Lastra G, Habibi J, Whaley-Connell AT, Manrique C, Hayden MR, Rehmer J, et al. Direct renin inhibition improves systemic insulin resistance and skeletal muscle glucose transport in a transgenic rodent model of tissue renin overexpression. Endocrinology (2009);150:2561-8.
36. Delgado López V, Valeria Jakeline Hinojoza Mantilla, Catherine Andrade Trujillo, Dennys. Leonardo Abril Merizalde. Relación entre masa muscular y dislipidemia aterogénica en adultos jóvenes de 20 a 45 años de edad. Pol. Con. (Edición núm. 49) Vol. 5, No 09 Septiembre (2020), pp. 1275 -1287 ISSN: 2550 - 682X DOI: 10.23857/pc.v5i9.1845
37. Carvajal K., Hernández-Esquivel ML., Moreno-Sánchez R. (2007). PPARs síndrome metabólico y enfermedad cardíaca. Arch Cardiol Mex. 77 (S4)
38. Flores- Lázaro JR, Rodríguez-Martínez E, Ribias-Arancibia S, Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. Revista Médica del Hospital General. (2011). 160-163.
39. Rodríguez-Porto A, Sánchez-León M, Martínez-Valdés L. Síndrome Metabólico. Revista Cubana de Endocrinología. Vol. 13. (2002).
40. De La Serna F. Novedades del Sistema Renina. Artículo de Revisión. Instituto de Cardiología en Argentina. (2014). 3

41. Majkowska L. Tests for evaluating Insulin Sensitivity in vivo. Przegl Lek. 1999; 56(5): 351-6

42. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. Clinical Nutrition. 2012; 31: 583-601

43. Zúñiga R. Conceptos básicos sobre obesidad sarcopénica en el adulto mayor. 2016. 2-3.

44. Rojas M. Tendencia de la prevalencia de Síndrome Metabólico y sus componentes en adultos mexicanos durante 2006 al 2018. 2021, 715-716.

45. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. Clinical Nutrition. 2012; 31: 583-601

VOTOS APROBATORIOS

 <p>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS</p>	FACULTAD DE NUTRICIÓN
 <p>FACULTAD NUTRICIÓN</p>	
Cuernavaca, Morelos, a 14 de febrero 2022	
Asunto: <u>Voto aprobatorio.</u>	
MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN ENCARGADA DE DESPACHO DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM P R E S E N T E	
<p>Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición <u>Jimena Alejandra Méndez Castro</u> he leído y revisado la tesis titulada PARTICIPACION DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA LOCAL EN EL DESARROLLO DE SARCOPENIA ASOCIADA AL SINDROME METABOLICO. EFECTO PREVENTIVO DEL RESVERATROL Y QUERCETINA, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.</p>	
<p>Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.</p>	
ATENTAMENTE	
 Dra. Ma. Esther Rubio Ruiz Departamento de Fisiología Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez	
<p>Alzatecuahuatl Núm. 100 Col. Los Volcanes, Cuernavaca, Mor., C.P. 350 Tel. (777) 3287000, Ext. 79513150435/academicanutricion@uaem.mx</p>	UA EM



Cuernavaca, Morelos, a 23 de febrero del 2023

Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
ENCARGADA DE DESPACHO DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición **Jimena Alejandra Méndez Castro** he leído y revisado la tesis titulada "**Participación del Sistema Renina Angiotensina Local en el Desarrollo de Sarcopenia Asociada al Síndrome Metabólico. Efecto Preventivo del Resveratrol y Quercetina**", y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

MNA. Elizabeth Rivera Alva
Facultad de Nutrición
Universidad Autónoma del Estado de Morelos



FACULTAD DE NUTRICIÓN

Cuernavaca, Morelos, a 14 de febrero del 2023.

Asunto: Voto aprobatorio.

MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.
DIRECTORA INTERINA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de Jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición Jimena Alejandra Méndez Castro, he leído y revisado la tesis titulada "Participación del Sistema Renina Angiotensina local en el desarrollo de sarcopenia asociada al síndrome metabólico, efecto preventivo del Resveratrol y la Quercetina", y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, la estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

FIRMA ELECTRÓNICA
M.C. Mauricio Añorve Martínez.



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MAURICIO AÑORVE MARTINEZ | Fecha:2023-02-15 17:26:26 | Firma: R5Rv1baqMWRWya7eYUd0Jwvpcr2s48Pmd3Op5G6a2EwJQV91+1Uv28aAL5X3pZWNpWREFI4bba484P8E.m8EYg+WqJ4dNw7zhdLcGvGpR1akJ4hr 83acn20u18AqyMqB9C3GXXLzP6wYk1QCwPugr1V2+3pAplmC2aE048Uc05PP2TECC0a8h9T3TcuJ+Dg+Ab+1eFad8DM+1T7Y46N0Ug46r0vwa526h0zqwrH4W 172R0NHNp8y7T30ng8Vg4V1W6uP8RrJ0E7YCa38A1m9z8d868+peQ34g=

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Myp8MzVT

<https://firma.uaem.mx/Reputa/HiXGMD6UVPORADC5NNXMECNC0D6eF3>



Cuernavaca, Morelos, a 01 Marzo 2023


Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
ENCARGADA DE DESPACHO DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición JIMENA ALEJANDRA MÉNDEZ CASTRO he leído y revisado la tesis titulada “PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA LOCAL EN EL DESARROLLO DE SARCOPENIA ASOCIADA AL SÍNDROME METABÓLICO. EFECTO PREVENTIVO DEL RESVERATROL Y QUERCETINA”, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez
Facultad de Nutrición
Universidad Autónoma del Estado de Morelos



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



Cuernavaca, Morelos, a 21 de marzo 2023

Asunto: Voto aprobatorio

MCS. JESICA LOPEZ BUCIO FABIÁN
ENCARGADA DE DESPACHO DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición Jimena Alejandra Méndez Castro he leído y revisado la tesis titulada PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA LOCAL EN EL DESARROLLO DE SARCOPENIA ASOCIADA AL SINDROME METABOLICO, EFECTO PREVENTIVO DEL RESVERATROL Y QUERCETINA, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo

ATENTAMENTE

DOCENTE

L. N. Odelix Shael Díaz Rivers
Facultad de Nutrición
Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Calle Independencia Núm. 100 Col. Los Volcanes, Cuernavaca, Mor., C.P. 62050
Tel. (777) 529 79-00 Ext. 7951-315-94-331 academicanutricion@uaem.mx

UA
EM

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2023-2024

