



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**  
**CARRERA DE BIOLOGÍA**



**“EFECTO DEL TRATAMIENTO DE *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* SOBRE LA  
FRAGMENTACIÓN DEL ADN EN LEUCOCITOS DE ADULTOS MAYORES CON  
SÍNDROME METABÓLICO”**

**TESIS**

**Para Obtener el Título de Biología**

**ÁREA DE INVESTIGACIÓN**

**(DIFERENCIACIÓN CELULAR Y CÁNCER)**

**TESISTA**

**GARCÍA GERVASIO SAC-NICTÉ**

**Vo.Bo.**

**DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. ITZEN AGUIÑIGA SÁNCHEZ**

**FES ZARAGOZA, UNAM**

**Lunes 4 abril, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

**ESTIMADOS MAESTROS:**

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", los ha nombrado como Sinodales del Examen Profesional de la alumna:

**GARCÍA GERVASIO SAC-NICTÉ**

Quien presenta como trabajo recepcional: **Efecto del tratamiento de *Sechium edule* var. *Nigrum spinosum* sobre la fragmentación del ADN en leucocitos de adultos mayores con síndrome metabólico.**

**PRESIDENTE** Dr. EDELMIRO SANTIAGO OSORIO

**VOCAL** Dra. ITZEN AGUIÑIGA SÁNCHEZ

**SECRETARIO** Dra. ELIA ROLDÁN REYES

**SUPLENTE** Dra. YOLANDA CÓRDOVA GALAVIZ

Yolanda Córdova G.

**SUPLENTE** Mtro. LUIS ANTONIO MARTÍNEZ JIMÉNEZ

Agradeceré por anticipado su aceptación y hago propia la ocasión para saludarles.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Ciudad de México, a 20 de agosto de 2021

**Biól. MARICELA ARTEAGA MEJÍA**

**JEFA DE LA CARRERA**

c.c.p. Departamento de Control de Escolar  
c.c.p. Secretaría Técnica de la Carrera  
c.c.p. Interesado

## **APOYOS FINANCIEROS**

El trabajo se realizó en el laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia perteneciente a la Unidad de Investigación de Diferenciación Celular y Cáncer (UIDCC) de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación (UMIEZ) en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Autónoma de México.

El presente trabajo se realizó gracias al apoyo del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPITT), DGAPA de la UNAM con clave: IN221017, IN229820, IN215821.

El presente trabajo contó con el apoyo otorgado por el programa de beca: Beca de Titulación de Alto Rendimiento 2019-2020. Con folio 75760 del Gobierno de México en colaboración con la UNAM.

## AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y a la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez, por su paciencia, sus conocimientos, su tiempo y su apoyo durante mi estancia en el laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia, para enseñarme a hacer investigación, además por la confianza otorgada durante los experimentos. Cabe resaltar su preocupación por los integrantes del laboratorio y por hacernos sentir como parte importante del laboratorio y por ayudarnos a superarnos como personas.

A la M. en C. Ana Rocío Rivera Martínez por el tiempo dedicado a la enseñanza de cosas nuevas, la gran paciencia y la enorme comprensión que me dio.

A la M. en C. Guadalupe Gómez y a la Dra. Sandra Aguilar por la disposición a enseñar cosas nuevas, la paciencia y la comprensión que generosamente me dieron.

A la Dra. Graciela Gavia García, a la Dra. Juana Rosado Pérez y a la M. en C. Taide Laurita Arista Ugalde de la Unidad de Investigación en Gerontología de la UMIEZ por la paciencia que tuvieron para enseñarme cosas nuevas, así como el valioso apoyo con las pruebas realizadas.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por las facilidades que me proporcionó en el laboratorio a su cargo.

A todos los integrantes del Laboratorio 8 de Hematopoyesis y Leucemia: Frida, Malu, Lamba, Luis, Lalo y Aramiz por su apoyo y por su disposición en la parte experimental del trabajo, así como por su compañerismo y solidaridad en el trabajo durante mi estancia en el laboratorio, porque siempre me brindaron su apoyo, disposición y su amistad; gracias por los buenos momentos, su cariño y todos todas esas ocasiones que hacían sentir el laboratorio como un hogar.

## **DEDICATORIA**

A mi familia y en especial a mi madre por todos sus consejos y apoyo, también agradezco a mis hermanos por siempre estar conmigo, por ser mis cómplices para hacer mil y una locuras.

A mis mejores amigas: Melisa, Jesica y Fátima, por darme su amistad y apoyo durante todo este tiempo, gracias por siempre estar para mí, comprenderme y nunca dudar de mis capacidades. Sin su apoyo yo no hubiera llegado tan lejos.

A mis amigos de la Universidad por siempre estar conmigo y enseñarme muchas cosas y nuevas experiencias.

## ABREVIATURAS

<b>AACE</b>	.....	Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos
<b>ADA</b>	.....	Asociación Americana de Diabetes
<b>ADN</b>	.....	Ácido desoxirribonucleico
<b>AGL</b>	.....	Ácidos grasos libres
<b>ANG II</b>	.....	Angiotensina II
<b>ATP III</b>	.....	Panel de Tratamiento de Adultos III del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol
<b>CETP</b>	.....	Inhibición de transporte de éster de colesterol
<b>CRP</b>	.....	Proteína C reactiva
<b>EGIR</b>	.....	Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina
<b>EO</b>	.....	Estrés oxidativo
<b>GPx</b>	.....	Glutación peroxidasa
<b>IC</b>	.....	Inflamación crónica
<b>IDF</b>	.....	Federación internacional de diabetes
<b>IKK</b>	.....	Inhibidor de la cinasa del factor nuclear kappa B
<b>IL-10</b>	.....	Interleucina 10
<b>IL-6</b>	.....	Interleucina 6
<b>ILIBLA</b>	.....	Oficina Internacional de Información sobre Lípidos
<b>IMC</b>	.....	Índice de masa corporal
<b>MCP-1</b>	.....	Proteína quimioatrayente de monocitos-1
<b>MIF-1</b>	.....	Quimio-atrayentes de macrófagos
<b>OMS</b>	.....	Organización Mundial de la Salud
<b>PAI-1</b>	.....	Inhibidor del activador de plasminógeno-1
<b>RC</b>	.....	Rupturas de cadena
<b>RI</b>	.....	Resistencia a la insulina
<b>RS</b>	.....	Especies reactivas

<b>SAA</b>	.....	Suero amiloide A
<b>SM</b>	.....	Síndrome metabólico
<b>SOD</b>	.....	Enzimas superóxido dismutasa
<b>T2DM</b>	.....	Diabetes mellitus tipo 2
<b>TG</b>	.....	Triglicéridos
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	.....	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>VLDL</b>	.....	Lipoproteínas de muy baja densidad



## ÍNDICE

APOYOS FINANCIEROS	2
AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	4
ABREVIATURAS	0
1. RESUMEN	0
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO	4
3.1. Síndrome metabólico	4
3.1.1. Epidemiología del síndrome metabólico	5
3.1.2. Guías de diagnóstico del SM	5
3.2. . Alteraciones de la glucosa sanguínea en el SM	8
3.3. Dislipidemia	8
3.4. Presión arterial	9
3.5. Obesidad central	10
3.6. Estrés Oxidativo	11
3.7. Daño al ADN	14
3.7.1. Daño al ADN y el envejecimiento.	17
3.7.2. Evaluación del daño al ADN	18
3.7.3. Ensayo TUNEL	19
3.8. Tratamientos para SM	19
3.8.1. Suplementos alimenticios	20
3.8.2. Sechium edule Jacq. Swartz	20

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5. JUSTIFICACIÓN	23
6. HIPÓTESIS	24
7. OBJETIVOS	25
7.1 GENERAL	25
7.2 PARTICULARES	25
8. MATERIALES Y MÉTODO	0
8.1 Criterios de inclusión	0
8.2 Tratamiento	1
8.3 Toma de muestra	1
8.4 Determinación SM	1
8.5 Obtención de leucocitos	2
8.6 Análisis de fragmentación del ADN	2
8.7 Análisis estadístico	3
9. RESULTADOS	4
10. DISCUSIÓN	3
11. BIBLIOGRAFÍA	10

## 1. RESUMEN

Actualmente, el incremento en la expectativa de vida ha producido un incremento en la población que son adultos mayores, sector en el que se sabe, están muy presentes las enfermedades crónicas no transmisibles. Una de estas enfermedades es el síndrome metabólico, el cual, produce un incremento en los radicales libres de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), estos ROS pueden producir daño al ADN, lo que se asocia con el envejecimiento acelerado. El síndrome metabólico también está relacionado con el desarrollo de enfermedades como la diabetes, arteriosclerosis, cáncer, ovario poliquístico, entre otros. Por lo cual se buscan alternativas para el tratamiento del síndrome metabólico como el caso de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*, una planta que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hipoglucemiante, hipertensivas y de inhibición de la lipogénesis, todos ellos asociados al síndrome metabólico. Sin embargo, se desconoce si el consumo de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* reduce el daño al ADN en los adultos mayores con síndrome metabólico. Por lo cual, se propuso la evaluación del efecto de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* sobre el daño al ADN en leucocitos de adultos mayores con síndrome metabólico así como los parámetros clínicos y bioquímicos propuestos por el Panel de Tratamiento de Adultos III del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (ATP III). Se obtuvieron muestras sanguíneas de adultos mayores con síndrome metabólico pre y pos tratamiento con cápsulas con o sin chayote cada 8h por tres meses. De la sangre se obtuvo el suero para los análisis bioquímicos y de los leucocitos aislados por gradiente de densidad, se realizó el análisis del daño al ADN utilizando la técnica de TUNEL empleando el kit APOBRDU- BD, los resultados se obtuvieron y analizaron por citometría de flujo (FACS ARIA II). Se observó que los pacientes que consumieron cápsulas de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* redujeron significativamente los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre periférica, así como reducción del porcentaje del daño al ADN. Esta reducción hizo que varios pacientes ya no cumplieran los criterios del ATP III para clasificarlos con SM. Estos datos sugieren que el tratamiento con *Sechium edule* no solo

reduce los niveles de glucosa, triglicéridos y daño al ADN sino que también el número de pacientes que cumplen con el criterio de SM de acuerdo a la ATP III.

## 2. INTRODUCCIÓN

Nuestro país cursa por una transición demográfica, producido por el incremento en la proporción de la población de adultos mayores, la cual origina una transición epidemiológica caracterizada por un incremento proporcional de las enfermedades crónicas no transmisibles como el síndrome metabólico (Eckel *et al.*, 2005).

El síndrome metabólico (SM) se define como los factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos interconectados como un aumento de masa visceral, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial y resistencia a la insulina con o sin tolerancia. Por lo tanto, el SM es diagnosticado cuando se identifican al menos tres anormalidades de las antes mencionadas (Kaur *et al.*, 2014). Por lo anterior, se ha establecido que el SM es un antecedente para el desarrollo de varias patologías como son problemas del corazón, aterogénicos, de hipertensión, de diabetes tipos 2, demencia, cáncer, ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico, apnea del sueño, artritis, entre otros. Una cantidad considerable de personas con SM tienen síntomas que son subclínicos y, por lo tanto, no se manejan desde el punto de vista farmacológico (Lizard *et al.*, 2006; Facio *et al.*, 2015; Elejalde *et al.*, 2016), estas patologías pueden ser producto del SM ya que este se asocia a un mayor aumento en la secreción de adipocinas proinflamatorias, así como una represión de la hormona antiinflamatoria adiponectina, que favorecen el desarrollo de respuestas inflamatorias sistémicas y disfunción metabólica bajo condiciones adversas. Las adipocinas contribuyen a la inflamación y a la resistencia a la insulina que presentan sujetos obesos. Estas adaptaciones y condiciones con los estilos de vida moderna, el estrés y sedentarismo han contribuido al deterioro del organismo y han desencadenado una inflamación del tejido adiposo. La elevación crónica de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, junto con adipocinas, tiene diferentes efectos adversos, entre los que se encuentran, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, aumento de la tensión arterial o alteraciones en el metabolismo lipoproteico (Rodríguez *et al.*, 2009).

El envejecimiento celular y por tanto del individuo esta medida por la acción y acumulación de los radicales libres, donde observamos situaciones como el incremento en la actividad de la cadena respiratoria y disminución de antioxidantes, lo que ocasiona un aumento del daño

oxidativo en las biomoléculas (lípidos, proteínas, ADN) y se ve reflejado en el desarrollo de enfermedades y disminución de la longevidad, explicando así el deterioro de la funcionalidad celular asociado al avance de la edad (Zorrilla *et al.*, 2002; Asmat *et al.*, 2016; Rani *et al.*, 2016).

Una las alternativas propuestas para el control de SM es por medio de una alimentación baja en grasas, rica en frutas y verduras con alto contenido de antioxidantes, así como la práctica de ejercicio moderado (Gómez *et al.*, 2017). Por lo que se plantea el consumo de suplementos alimenticios como *Sechium edule*. Los estudios fitoquímicos han revelado la presencia de esteroides, alcaloides no fenólicos, triterpenos y saponinas, así como flavonoides, tanto en frutas como en semillas, esto en otras plantas como en el caso de *Sechium edule*. Metabolitos que en algunos estudios han informado que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, hipotensivas y de inhibición de la lipogénesis (Firdous *et al.*, 2012; Mumtaz *et al.*, 2013; F SMA *et al.*, 2013; Neeraja *et al.*, 2015). Por lo tanto, éste fruto podría ser un tratamiento que ayude para el control de síndrome metabólico.

### 3. MARCO TEÓRICO

El envejecimiento representa un reto importante para todas las sociedades y tiene profundas consecuencias para la vida individual y comunitaria, así como repercusiones en las diversas esferas de la existencia humana, como la social, económica, política, cultural y sanitaria. Las proyecciones demográficas indican que la población mundial de 60 años y más, aumentará de 841 millones en 2013 a más de 2 mil millones en 2050, por lo que para el 2050, el 21,1% de la población mundial tendrá 60 años o más (Chatterji *et al.*, 2015), problema del cual México no es ajeno (INEGI, 2017). En este contexto el envejecimiento de la población se asocia con una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas vinculadas a la discapacidad y la pobreza, lo que repercute en la calidad de vida de los ancianos y sus familias. Además, para el 2007 las principales causas de muerte en adultos mayores fueron las enfermedades cardiovasculares, tumores malignos, diabetes mellitus, enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferior y digestiva. En este sentido, los cambios biológicos del envejecimiento incrementan el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, el cáncer, y los trastornos neurológicos, apnea del sueño, padecimientos que están vinculados con el síndrome metabólico (Lizard *et al.*, 2006; Facio *et al.*, 2015; Jova *et al.*, 2016).

#### 3.1. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones bioquímicas, clínicas y metabólicas característicos de una enfermedad o cuadro patológico determinado por la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial, hipercoagulación y obesidad, que además cursa con un estado protrombótico y proinflamatorio y en ocasiones por la concurrencia de más de una enfermedad, el SM es un estado de inflamación crónica de bajo grado como consecuencia de la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales (Rojas *et al.*, 2010). La preeminencia del SM varía dependiendo de diferentes características,

como la edad, el sexo, el origen étnico y estilo de vida. La prevalencia del SM en adultos jóvenes (20-29 años) es inferior al 10%, sin embargo, en los adultos mayores de 60 años se incrementa a más del 50% (Rojas *et al.*, 2010; Levin *et al.*, 2014). En este sentido, es un desafío clínico y de salud pública mayor, acentuada por el consumo de energía excedente, el aumento de la obesidad y los hábitos de vida sedentarios. El SM confiere un aumento de 5 veces en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y 2 veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los próximos 5 a 10 años. Además, los pacientes con SM tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de accidente cerebrovascular, un riesgo 3 a 4 veces mayor de infarto de miocardio (IM) y 2 veces el riesgo de morir por un evento de este tipo en comparación con aquellos sin síndrome (Miranda *et al.*, 2005), todos estos cuadros patológicos están vinculados con el incremento del estrés oxidativo (EO), la inflamación crónica (IC) y deterioro de biomoléculas resaltando el daño al ADN (Mendoza *et al.*, 2007; Lin *et al.*, 2015).

### 3.1.1. Epidemiología del síndrome metabólico

La prevalencia e incremento del SM se relaciona al incremento de la edad, así el 24% se da en adolescentes, de un 30% o más en adultos y es mayor de 40% por encima de los 60 años esa prevalencia varía según factores como género, etnia, pero se ubica entre 15% a 40%, siendo mayor en la población de origen hispano. En los países latinoamericanos poco a poco se están alcanzando los alarmantes niveles de países desarrollados, como Estados Unidos, donde alrededor del 25% de la población mayor de 20 años padece de SM (McCracken *et al.*, 2018). En México, se presenta una prevalencia de 37 a 55% en adolescentes y adultos, y del 46% en adultos mayores (Romero *et al.*, 2016).

### 3.1.2. Guías de diagnóstico del SM

Para realizar el diagnóstico de síndrome metabólico existen numerosas guías de las cuales podemos mencionar: La organización mundial de la salud (OMS), Federación internacional de diabetes (IDF), Panel de tratamiento de adultos III del programa nacional de educación sobre el



colesterol (ATP III), La Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos (AACE) y La Asociación Americana de diabetes (ADA), Oficina Internacional de Información sobre Lípidos (ILIBLA), Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) han propuesto sus componentes del síndrome metabólico. La característica común entre las diferentes guías es que cada uno reconoce la obesidad, metabolismo de glucosa alterado, hipertensión y dislipidemia aterogénica. Las diferencias se encuentran en cómo los componentes se detectan clínicamente y, en algunos casos, se pone énfasis en un rasgo particular que está obligado a cumplir con la definición. Dentro de los sistemas de criterios diagnósticos, el primero fue el propuesto por la OMS, seguido por el elaborado por el ATP III el cual es ampliamente aceptado y empleado en la mayoría de los trabajos que se publican en el mundo. Por su sencillez y efectividad demostrada, se consideró la utilización de esta guía para su análisis además de las características ya mencionadas porque sus parámetros van acorde a criterios utilizados en México, referente a las condiciones de esta población.

Respecto a los niveles de glucosa en sangre tenemos guías que consideran la resistencia a la insulina como una alteración característica del SM tenemos a OMS Y EGIR sin embargo algunas no se centran en esta alteración sino en niveles elevados de glucosa en ayuno en el caso de la ATP III, IDF y AHA toma valores de 100 mg/dL, otras guías (OMS, AACE, ILIBLA, EGIR) lo consideran a partir 110 mg/dL. Además algunas consideran de la glucemia posprandial y de hiperinsulinismo.

Se considera HDL - colesterol bajo cuando es menor de 50 mg/dL en las mujeres y menor de 40 mg/dL en los varones en la mayoría de guías, excepto la OMS que señala 35 mg/dL para varones y 39 mg/dL para las mujeres y EGIR 39 mg/dL para ambos sexos. Para presión arterial es definida por la OMS y EGIR cuando la presión arterial es  $\geq 140/90$  mmHg, en cambio en las otras guías se considera  $\geq 135/80$  mmHg. Se sabe qué criterios consideran normal  $< 120/80$  mmHg, prehipertensión  $139/89$  mmHg ; hipertensión arterial grado 1  $>140/90$  mmHg; grado 2  $160/90$  mmHg. Y en triglicéridos todos optan por valores mayores de 150 mg/dL excepto EGIR que utiliza mayor a 178 mg/dl

Otro valor que tampoco es uniforme es la evaluación a la obesidad central, la OMS e ILIBLA consideran el índice cintura/cadera,  $>0,90$  para varones y  $>0,85$  para mujeres; en la NCEP ATP

III y este parámetro es considerado en México, el límite de la circunferencia abdominal (CA) es 102 cm en varones y 88 cm en mujeres; en EGIR >94 cm para varones y >80 para mujeres; para IDF varía de acuerdo al grupo racial (Tabla 1) ( Lizarzaburu *et al.*,2013; Lorena *et al.*,2020)

La definición del Síndrome Metabólico sigue siendo objeto de debate, dependiendo de la asociación o panel son los componentes que se utilizan para definir y realizar un diagnóstico clínico, por ende es difícil la definición, como pudimos observar aunque todas las guías se basen en cinco alteraciones. Toman tres de cinco parámetros alterados se considera, SM, cada uno tiene como criterio obligado una alteración como obesidad central IDF o en el caso de ATP III toma más el pre condición de cada uno y se orienta en la presión arterial como criterio principal. Por lo consiguiente al momento de aplicarse una guía cada una arroja un porcentaje diferente en una población. Debemos tomar en cuenta ciertas cuestiones que evita la homogeneidad para la definición del SM, cada país tiene sus particularidades y por lo cual no podemos decir que una población es homogénea. Los cambios de estilo de vida y la globalización han favorecido cambios hacia el consumo de porciones grandes de alimentos con mayor densidad calórica y el sedentarismo. Todos estos cambios, en conjunto con factores genéticos predisponentes han aumentado la prevalencia de obesidad y diabetes en la poblaciones , debido en a lo cual se optó por utilizar los criterios de ATP III para este estudio, por las características que ya se habían mencionado. (Zimmet *et al.*,2005)

**Tabla 1.** Comparación de las guías de diagnóstico del síndrome metabólico, modificado de Ramírez-López *et al.*, 2021

Propuesta/Guía	REAVEN	OMS	IDF	ATP III	AACE	IUBLA	AHA/NHLBI	EGIR
Resistencia a la insulina	x	x						X
Glicemia en ayuno alterada (GAA) ≥100 mg/dL	x	≥110	x	x	≥110	≥110	x	≥110
Glicemia postprandial ≥140 mg/dL		x	x		X			
Hiperinsulismo	x							X
Triglicéridos	x	x	x	x	X	x	x	≥178 mg/dL
HDL F≤ 50 M≤ 40 mg/dL	x	F≤39 M≤35	x	x	X	x	x	≤39 mg/dL
HTA ≥130/85 mmHg	x	≤140/90	x	x	X	x	x	≥140/90
Circunferencia abdominal (CA)		M 90 F85	x	M 102 F 88		M 90 F 85	M 102 F 88	M 94 F80
Microalbuminuria		x						
Factor de riesgo y diagnóstico		2 mas RI	Obesidad central	3 o más	Criterios clínicos	3 o más	3 o más	2 mas RI

### 3.2. Alteraciones de la glucosa sanguínea en el SM

En el SM se menciona una serie de alteraciones a la salud entre los que se incluye elevada concentración de glucosa en sangre. La concentración de glucosa en sangre se puede evaluar la glucemia en ayunas; en personas sanas, los valores de glucosa en sangre deben encontrarse entre 70 mg/dL y 100 mg/dL. Glucemia postprandial hasta los 50 años  $\leq$  140 mg/dL; entre 50 y 60 años  $\leq$  150mg/dL y mayores de 60 años  $\leq$ 160 mg/dL. De acuerdo a la ATP III, los valores mayores a 100 mg/dL (Muñiz *et al.*, 2019; Rodríguez *et al.*, 2022) ya se considera como glucosa elevada y el paciente es diabéticos. La elevación de los niveles de glucosa, se debe a la resistencia a la insulina (RI) por lo que las células del músculo, adipocitos y el hígado no responden bien a la insulina, porque no se absorbe la glucosa. Como resultado se produce más insulina en el páncreas, mientras el páncreas pueda producir suficiente insulina para superar la débil respuesta en la células, los niveles de glucosa en sangre se encontraran en una rango saludable, de lo contrario se eleva (Soca *et al.*, 2010).

### 3.3. Dislipidemia

Otra de las condiciones que encontramos alterada en el SM es la dislipidemia, donde los niveles de triglicéridos (TG) séricos están aumentados, así como ácidos grasos libres (AGL), valores disminuidos de lipoproteína de alta densidad (HDL) y un aumento de las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL). A nivel de hígado el influjo aumentado de AGL origina una producción y secreción aumentada de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) originando de este modo el nivel elevado de TG. Al presentar una acumulación de LDL en la sangre provoca un exceso de colesterol en las arterias elevando la presión arterial y al no ser transportado al hígado por la HDL ya que se encuentra disminuido permite su acumulación.

Por eso en la ATP III establece que los valores para HDL; mayores de 40 mg/dL para hombres y para mujeres mayores de 50 mg/dL se consideran criterio para SM.

La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima que participa en el metabolismo y transporte de lipoproteínas, a través de la hidrólisis de los triglicéridos presentes en los quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), generando ácidos grasos libres y glicerol utilizando para el almacenamiento energético. La disminución de la actividad de la LPL influye en los niveles lipídicos causando hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia generalmente acompañada de bajos niveles de HDL (Arrieta *et al.*, 2021). Esta relación también se observa en la RI que ocasiona una menor actividad de la enzima LPL, disminuyendo el metabolismo tanto de VLDL como de quilomicrones contribuyendo de forma adicional con la hipertrigliceridemia, por lo tanto, la RI conduce a una dislipidemia aterogénica de varias formas. Primero, la insulina normalmente suprime la lipólisis, lo que resulta en un aumento de los niveles de AGL. En el hígado, los AGL sirven como sustrato para la síntesis de TG. Los AGL también estabilizan la producción de apoB, la principal lipoproteína de las partículas de VLDL, lo que da como resultado el aumento de VLDL. Los TG en VLDL son transferidos a HDL por la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) a cambio de ésteres de colesterol, lo que da como resultado partículas de HDL enriquecidas con TG, el cual es un mejor sustrato para la lipasa hepática, por lo que se elimina rápidamente de la circulación, dejando menos partículas de HDL para participar en un transporte inverso de colesterol desde la vasculatura ( Kaur *et al.*,2014; Santos Alvaro *et al.*, 2021).

### 3.4. Presión arterial

La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, en este se consideran dos mediciones: la presión sistólica, que se mide cuando el latido del corazón está en presión máxima (se contrae) y la presión diastólica, que se mide el descanso entre los latidos (se relaja). Entre las categorías de presión arterial los niveles normales va de 120/80 mmHg, elevada de 120-129/80 mmHg, presión arterial alta (hipertensión nivel 1) 130-139/80-89 mmHg; en hipertensión nivel 1 es donde encontramos los niveles de presión arterial que utiliza la ATP

III que son mayores de 130/85 mmHg, presión arterial alta (hipertensión nivel 2) mayores de 140/90 mmHg. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona pues incrementan la expresión de angiotensinógeno, en angiotensina II (ANG II) y del receptor AT1 y todo esto puede contribuir al desarrollo de la hipertensión, pues la ANG II ejerce varios efectos que modulan la presión sanguínea, además se conoce que los receptores de angiotensina propician la formación de anión superóxido(Mendizábal *et al.*,2013).

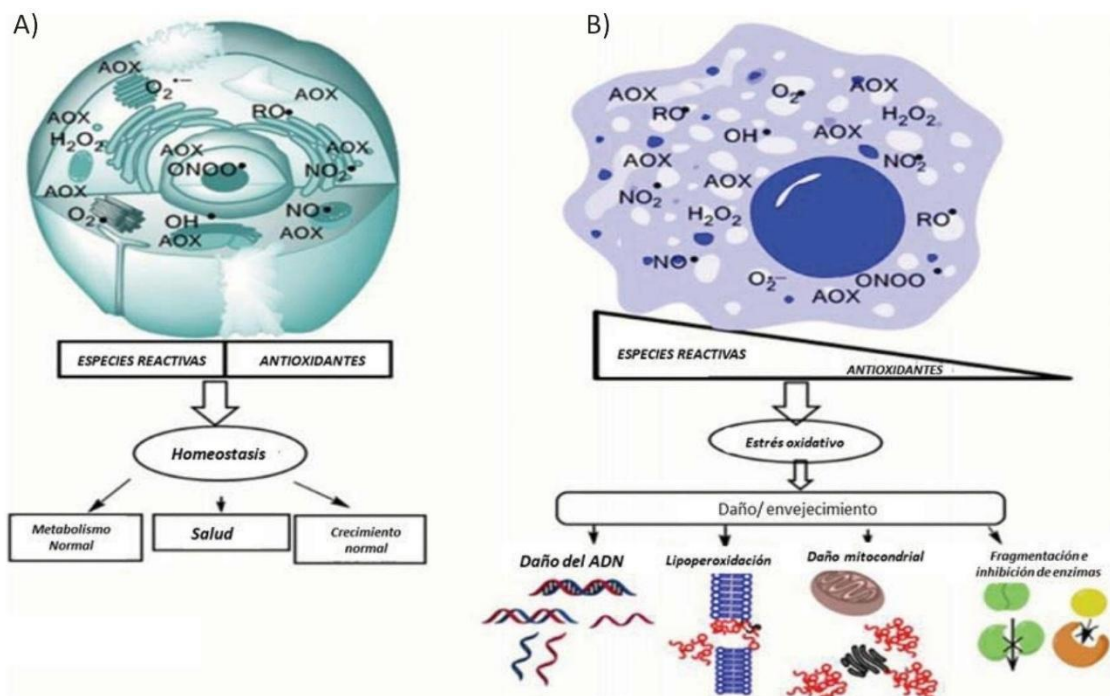
### 3.5. Obesidad central

La obesidad está estrechamente relacionada con el SM. La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que es perjudicial para la salud la cual da un estado de inflamación sistémica, está impulsada principalmente por un mayor consumo de alimentos ricos en calorías y una reducción de la actividad física. Para cuantificar la obesidad se toman dos criterios: el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal. Un IMC mayores a 30 se consideran personas con obesidad sin embargo encontramos personas cuyo aumento de IMC se debe a un aumento de masa muscular. Podemos tener obesos metabólicamente sanos, los cuales no presentan alteraciones como niveles elevados de glucosa, presión arterial o dislipidemia, etc. Por otro lado se ha observado la existencia de un fenotipo correspondiente a individuos con peso normal, pero metabólicamente obesos, es decir, como resistencia a la insulina, adiposidad central, bajas cifras de HDL, altas concentraciones de triglicéridos y hipertensión ellos, estas pueden presentar valores normales de IMC menores a 30 donde estas personas se consideran con sarcopenia. La sarcopenia se caracteriza por la pérdida de masa, fuerza y funcionamiento de los músculos de adultos mayores por lo cual se llega a tomar la circunferencia abdominal. Para determinar la circunferencia abdominal, se toma la intercepción de la línea axilar media y el borde superior de la cresta ilíaca, con la cinta métrica perpendicular al eje longitudinal del cuerpo y la persona de pie. Se considera obesidad abdominal cuando la circunferencia de cintura es  $\geq 102$  cm para los hombres, y  $\geq 88$  cm para las mujeres, esto se asocian con perfiles de riesgo adversos de morbilidad y mortalidad; en especial con la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (Vega *et al.*, 2019).

### 3.6. Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo se ha relacionado con diversos procesos fisiopatológicos que ocurren en el SM, tanto en su génesis como en el camino del proceso de cambio aterogénico. Es definido como es un proceso bioquímico caracterizado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas (RS por sus siglas en inglés reactive species) con respecto a los antioxidantes a favor de los primeros, los fenómenos oxidativos están mediados por las especies reactivas de oxígeno, moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, otorgándole una configuración que genera una alta inestabilidad, posteriormente causando un daño oxidativo a biomoléculas y alteraciones celulares, como se observa en la figura 1. Inicialmente, EO tenía una connotación negativa porque RS fueron postulados y demostraron que afectan la homeostasis de los organismos causando daño a nivel molecular, celular, tisular y a niveles sistémicos; por lo tanto, este desequilibrio se ha relacionado con el desarrollo de muchas enfermedades y sus complicaciones (Jones *et al.*, 2006; Holmström *et al.*, 2014; Ortega *et al.*, 2021). Hay tres clases de RS importantes a nivel celular. Las especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno y las especies reactivas de cloruro. Entre las especies reactivas de oxígeno encontramos el oxígeno molecular  $O_2$ , el radical-anión superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $HO^-$ ) y su precursor inmediato el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical peroxilo ( $ROO^-$ ), el hidroperóxido orgánico ( $ROOH$ ) y los lípidos peroxidados. La relevancia de estas moléculas inestables es que su configuración espacial, los electrones dentro de un átomo ocupa regiones llamadas orbitales. Debido al hecho de que los electrones son más estables cuando están apareados en los orbitales, los electrones no apareados tienen una fuerte tendencia a formar pares de electrones para llegar a una configuración más estable. No obstante, si un radical toma un electrón de otra molécula o dona un electrón, la otra molécula se transforma en un radical libre o cambia su estructura conformacional como es el caso de biomoléculas, como en los enlaces de proteínas, los fosfolípidos poliinsaturados de las membranas celulares, carbohidratos y los ácidos nucleótidos (Jones *et al.*, 2008; Schieber *et al.*, 2014). La producción de radicales libres es un fenómeno natural, dinámico y continuo. Las mitocondrias son la principal fuente de ROS en la célula. Las ROS mitocondriales se sintetizan como un subproducto del metabolismo del oxígeno por la cadena respiratoria (de los complejos I

y III, en la membrana mitocondrial interna) y por enzimas no respiratorias (es decir, monoamina oxidasa, citocromo B5 o complejo de piruvato deshidrogenasa, en la membrana externa) (Listenberger *et al.*, 2002). La cadena respiratoria no es el único proceso que genera ROS, ya que otras fuentes endógenas y exógenas, las ROS endógenas se producen continuamente durante el metabolismo, lipoxigenasa, ciclooxigenasa entre otras y las ROS exógenas exposición a rayos UV, radiaciones ionizantes, contaminación ambiental, alcohol, medicamentos y otros compuestos. Sin embargo, el organismo ha desarrollado una serie de mecanismo de defensa para proteger las biomoléculas y minimizar el daño inducido por ROS a través de los antioxidantes como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GPx) (Matés *et al.*, 1999; Mates *et al.*,2000).



**Figura1.** Interacción entre antioxidantes y pro antioxidantes A)Equilibrio entre especies reactivas de oxígeno y antioxidante, produciendo una homeostasis y por consiguiente un estado normal en el desarrollo celular. B) Desequilibrio entre las especies reactivas y los antioxidantes en favor a las especies reactivas generando estrés oxidativo provocando diversos daños en la célula (tomada y modificada Rosado-Pérez, *et al.*, 2018)

El daño mediado por el EO se dirige fundamentalmente al ADN, las proteínas y los lípidos. También se ha observado que este daño a otras moléculas puede causar reacciones en cadena dañando a otras por sus residuos, por ejemplo tenemos que la peroxidación lipídica, la oxidación de moléculas lipídicas por radicales hidroxilo genera productos aldehídos como malondialdehído y 4-hidroxinonenal, que pueden a su vez reaccionar con adenina, guanina y citosina. Se señala su relación con varias enfermedades, como el cáncer, la diabetes mellitus, la aterosclerosis, las enfermedades autoinmunes, inflamaciones crónicas, etc. En algunos casos puede ser consecuencia, pero a su vez, crea más daño celular y facilita la progresión de las enfermedades o sus complicaciones. Se considera que la hiperglucemia y la hiperlipidemia aumentan los niveles de EO. Se plantea que el EO puede inducir insulinoresistencia al provocar fosforilación de los receptores de insulina (Metrustry *et al.*,2018). Se señala el papel del EO sobre la insulinoresistencia a través de las citoquinas pro-inflamatorias, cuyos niveles se encuentran elevados en el SM. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona también se involucra en la producción del EO y el consiguiente el daño endotelial en el SM (Cooper *et al.*,2007).

El envejecimiento se considera un proceso biológico caracterizado por un deterioro progresivo de las funciones fisiológicas y los procesos metabólicos que conducen a la morbilidad y la mortalidad. A lo largo de la historia se han propuesto diversas teorías que tratan de explicar este proceso. Estas teorías se pueden clasificar en dos grupos: Teoría no estocástica y la teoría estocástica.

La teoría estocástica, la cual explica el envejecimiento basándose en mecanismos genéticos, cuestiones ambientales entre otras causas; observando un conjunto de variables, productos del azar, debido a la exposición de factores exógenos o endógenos adversos. En este grupo se encuentran: las teorías como la genética, la teoría de la mutación somática, teoría del error – catástrofe, teoría de las uniones cruzadas de estructuras celulares, teoría inmunológica, teoría de la acumulación de productos de desecho, teoría de los radicales libres (León Regal *et al.*,2018).



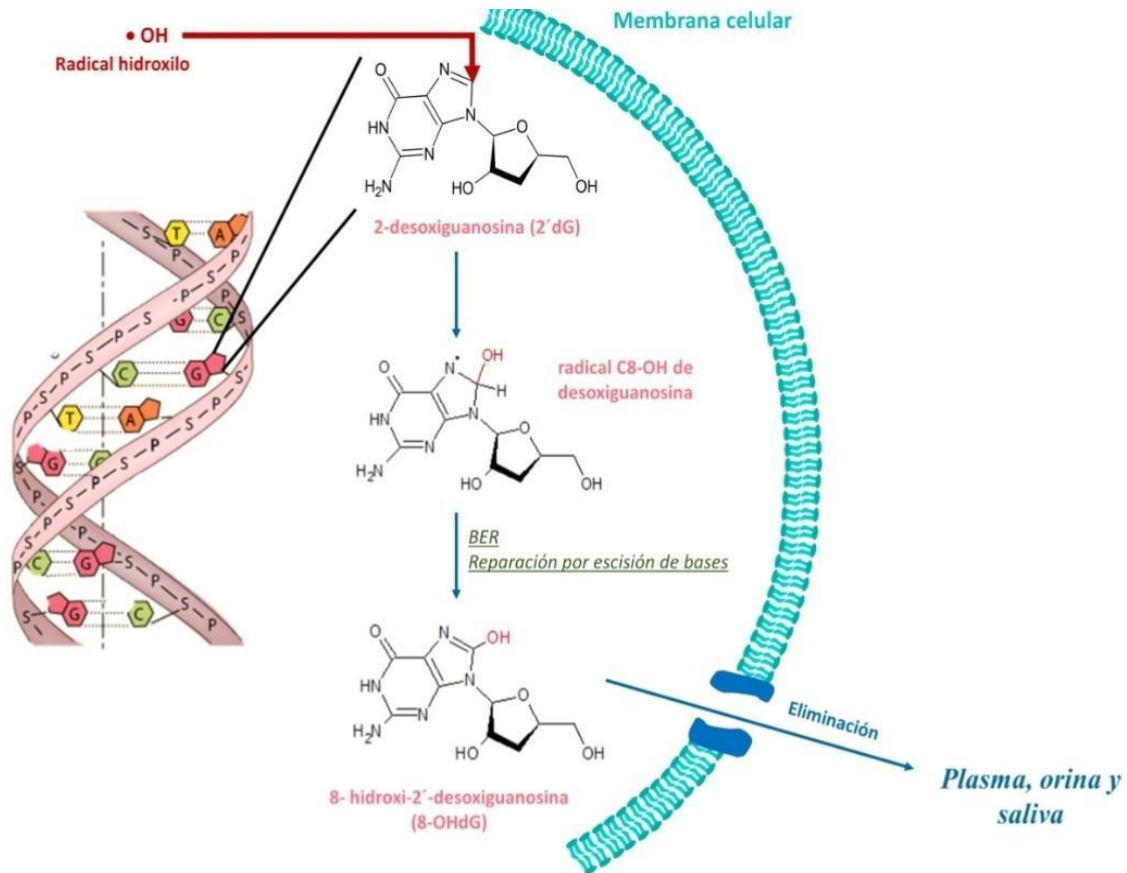
La teoría de los radicales libres, propuesta en 1956, hasta la fecha es una de la más aceptada, donde Harman propone que el envejecimiento es debido a efectos nocivos causados al tejido por la acción de los radicales libres, esto se encuentran estrechamente relacionados con el proceso de envejecimiento. El deterioro generado a las biomoléculas es producto del metabolismo aeróbico y se acumulan a lo largo de la vida de los organismos. La acumulación de daño oxidativo por RL resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, en la pérdida de la función celular e interacción de patrones de expresión genética produciendo un envejecimiento y eventualmente la muerte celular. Se ha reportado que el incremento del estrés oxidativo se asocia con daño al ADN causando fallos en el momento de la replicación o transcripción de este. (Leionen *et al.*, 1997). Estas alteraciones se encuentran implicadas en enfermedades degenerativas como arteriosclerosis, Alzheimer, enfermedades autoinmunes etc. Se considera que el síndrome metabólico induce el envejecimiento precoz, aunque los mecanismos que explican esto no se conocen completamente (Bonomini *et al.*, 2015).

### 3.7. Daño al ADN

Las moléculas de ADN es el reservorio del material genético de las células y es una molécula altamente susceptible a modificaciones químicas por agentes endógenos y exógenos. También es responsable de mantener el buen funcionamiento celular, también conocido como homeostasis celular que incluye el balance adecuado entre agentes prooxidantes y agentes antioxidantes. Una producción excesiva de agentes oxidantes también conocidos como radicales libres pueden atacar a las moléculas de ADN conduciendo a la pérdida de la homeostasis celular. Las modificaciones en el ADN pueden bloquear la replicación y la transcripción y, si no se repara o se reparan incorrectamente conduce a mutaciones o aberraciones del genoma amenazando la viabilidad celular. La oxidación del ADN puede dar a diversas modificaciones como:

1. *Modificación de bases del ADN*: la modificación de las pares de bases por la interacción con grupo OH da lugares de más de 20 modificaciones, entre ellas la más frecuente es la

8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG) que tiene alto poder mutagénico, el 8-OH-dG es una de las formas predominantes en lesiones oxidativas, por lo que ha sido ampliamente utilizado como biomarcador de estrés oxidativo (Shi et al., 1996; Dickinson et al., 2011) (Figura 2).



**Figura 2.** Formación del 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OH-dG). El  $\bullet\text{OH}$  interacciona con la 2-desoxiguanosina formando C8-OH de la desoxiguanosina que forma un aducto. Al activarse los mecanismos de reparación (reparación por escisión de bases-BER), se elimina el aducto 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) por lo que puede ser cuantificado en fluidos como sangre, orina y saliva (Hernández *et al.*, 2019).

2. *Depurinación de bases del ADN:* La depurinación es una reacción química en la que el enlace N-glucosídico se escinde hidrolíticamente de una base púrica (los desoxirribonucleósidos: desoxiadenosina y desoxiguanosina o los ribonucleósidos: adenina o guanosina), esto conduce a la formación del sitio apurínicos (AP) y da como resultado una alteración en la estructura. Esta reacción puede ser dada por agentes oxidantes como el radical hidroxilo o  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Lozano *et al.*, 2018).

3. *Rupturas de una cadena del ADN*: las rupturas de cadena (RC) se producen cuando los radicales libres forman numerosos rompimientos del enlace entre el azúcar y el grupo fosfato (enlace fosfodiéster ) del siguiente nucleótido, propiciando el rompimiento de la cadena sencilla. Ocurren frecuentemente por los radicales libres (Thorpe *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2007).
4. *Activación de oncogenes e inactivación de genes supresores*: La activación de supresores oxidantes como el  $H_2O_2$ ,  $O_2\cdot$ , pueden inducir la activación de oncogenes. Es posible también que conduzcan a la inactivación de genes supresores. De esta forma se modifica la proliferación celular. Esto lleva al incremento de mutaciones (Chen *et al.*, 2007)

Los pacientes con SM están sujetos a daño genético. Se reporta que en mujeres egipcias con SM el daño al ADN se ve significativamente más elevados que en mujeres saludables (evaluado por el ensayo cometa), los que presentaron 4-5 alteraciones establecidas para SM presentaron un 35% en el daño al ADN. Pero en aquellas con 3 alteraciones, el daño al ADN fue menor con un porcentaje del 29% (Zaki *et al.*, 2018).

El daño oxidativo se va acumulando con la edad, se calcula que una rata de 2 años tiene alrededor de 2 millones de lesiones por célula y las ratas jóvenes 1 millón de lesiones. En el humano los ancianos tienen 9 veces más mutaciones somáticas en los linfocitos por daño oxidativo al ADN que los neonatos, además se conoce que las patologías aunadas la SM tienen una relación con el estrés oxidativo por ende se observa daños o mutaciones en el ADN y esto a su vez se observa un envejecimiento precoz de los pacientes con SM (Mendoza *et al.*, 2009).

### 3.7.1. Daño al ADN y el envejecimiento.

El envejecimiento se caracteriza por un deterioro funcional gradual. En los mamíferos, el envejecimiento se produce de forma heterogénea en múltiples sistemas de órganos, lo que provoca un deterioro progresivo que eventualmente da como resultado una disfunción tisular. La eficiencia del sistema de reparación de ADN parece disminuir con la edad, lo que lleva a la acumulación de daño al ADN en los tejidos. En consecuencia, la edad es un factor de riesgo para muchas enfermedades, como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos neurodegenerativos, osteoporosis, osteoartritis, fibrosis pulmonar idiopática y glaucoma (de Magalhães, 2018). Las causas distintivas del envejecimiento se pueden dividir en tres categorías: 1) las causas primarias o del daño asociado a la edad; 2) antagonista, o la respuesta al daño; y 3) integrador, o las consecuencias de las respuestas celulares que limita la proliferación de células envejecidas o dañadas (Muñoz-Espín y Serrano, 2014; Zhao *et al.*, 2018 ). La comunicación intracelular alterada es otra de las características del envejecimiento. En particular, la inflamación crónica de bajo nivel es un factor que complica muchas enfermedades que van en aumento con la edad. Este papel perjudicial de la inflamación está respaldado por marcadores inflamatorios como IL-1 y la IL-6 que actúan como marcadores de diversas enfermedades entre ellas la diabetes tipo 2 y aterosclerosis y degradación de las funciones de las células troncales (Sierra-Castrillo *et al.*, 2020 ). El envejecimiento es un proceso celular que indica una detención del crecimiento y es acompañada por distintas alteraciones fenotípicas, incluida la remodelación de la cromatina, la reprogramación metabólica, el aumento de la autofagia y la implementación de la secreción de citosinas pro inflamatorias ( Kuilman *et al.*, 2010 ; Salama *et al.*, 2014 ). En los tejidos de adultos mayores, daño a los telómeros ( López-Otín *et al.*, 2013 ).

Los telómeros son secuencias de ADN repetidas ubicadas en los extremos de los cromosomas no se duplican por completo durante la replicación celular, lo que resulta en los acortamientos sucesivos de los telómeros con cada ciclo de división celular. Cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica provocan daño al ADN. Se sabe que los telómeros se acortan con la edad provocando diversas patologías asociadas, un ejemplo de esto una incorrecta regulación de la homeostasis metabólica facilitando obesidad y la resistencia a la insulina. Múltiples estudios han

demostrado que la restricción calórica puede retrasar la disminución del envejecimiento ( Mitchell *et al.*, 2006; Nandakumar *et al.*, 2013).

Encontramos genes que juegan un papel fundamental en un gran número de procesos biológicos como la regulación del estado energético de la células, la diferenciación celular y el envejecimiento así como la reparación del ADN, este es el caso de las sirtuinas, que son una familia de desacetilasas dependientes de NAD ( Houtkooper *et al.*, 2012 ).

### 3.7.2. Evaluación del daño al ADN

Para evaluar el impacto de una sustancia sobre la salud se usan biomarcadores de varios tipos: de efecto, de susceptibilidad y de exposición. Algunos indican cuando se producen efectos genotóxicos por los xenobióticos y, entre ellos, encontramos el grado de daño al ADN. Existen diversos eventos que conducen al daño: la exposición a elementos inorgánicos, diversos procesos fisiológicos durante la replicación del ADN por fallos en la actividad de las enzimas o por reacciones hidrolíticas, metilaciones no enzimáticas y reacciones de óxido-reducción. Se ha demostrado, por ejemplo, que las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las del nitrógeno (RNS) pueden conducir a la producción de daños en el ADN (Valko *et al.*, 2006).

Resultado de estos daños llevan a la apoptosis, o muerte celular programada, juega un papel importante en el desarrollo normal y la homeostasis de los tejidos adultos. La apoptosis también se ha relacionado con muchas enfermedades, incluido el cáncer. Una de las características bioquímicas de la apoptosis es la generación de extremos 3'-hidroxilo libre en el ADN mediante la escisión de la cromatina en fragmentos. La activación de endonucleasas que escinden el ADN cromosómico preferentemente en secciones internucleosómicas es un sello distintivo de la apoptosis, una técnica que evalúa lo antes mencionado es el ensayo TUNEL.

### 3.7.3. Ensayo TUNEL

Un método que se usa a menudo para detectar ADN fragmentado es la reacción catalizada por TdT exógena, a menudo denominada "marcaje de extremos" o "TUNEL" (marcaje de extremos con desoxinucleotidiltransferasa dUTP terminal). En el ensayo APO-BRDU, la TdT cataliza una adición independiente del molde de trifosfatos de desoxiuridina bromolados (Br-dUTP) a los extremos 3'-hidroxilo (OH) del ADN de cadena doble y sencilla. En los sitios OH se une el marcador Br-dUTP que posteriormente es unido al antígeno que permitirá la unión a su fluorocromo como bromuro etidio; yoduro de propidio; 4', 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) o Isotiocianato de fluoresceína (FITC) y el análisis multiparamétrico de células mediante citometría de flujo. El ensayo TUNEL fue utilizado en células de diferentes especies de producción para detectar el daño al ADN producido por sustancias inorgánicas, orgánicas y otros factores, su señal incrementa a mayor número de roturas en la cadena de ADN.

### 3.8. Tratamientos para SM

Como tratamiento del SM se propone el mejoramiento del estilo de vida, que plantea la restricción calórica para lograr una reducción del peso así como el incremento de la actividad física, una dieta rica en antioxidantes y fibra, sin embargo, en el aspecto farmacológico solo se menciona la utilización de fármacos para cada patología individual y no una que englobe las alteraciones a la salud que encontramos en el SM; se enfoca más en tratar principalmente la hiperglucemia y hiperdislipidemia en los cuales se menciona el uso de estatinas y fibratos así mismo la metformina no solo es para regular los parámetros de la glucosa en la sangre sino que se ha visto la disminución del peso corporal en ciertas condiciones (Benito et al., 2005). Puesto que el SM se considera como un precursor de diversas enfermedades, así como un aumento en el estrés oxidativo. Se reconoce la necesidad de contar con alternativas terapéuticas que ayude al tratamiento del SM para poder ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes y evitar posibles recaídas o enfermedades metabólicas por consiguiente se sugiere la indagación en tratamientos de origen natural (Arista et al., 2013; Declerck *et al.*, 2015; Cardinaliet al., 2017).

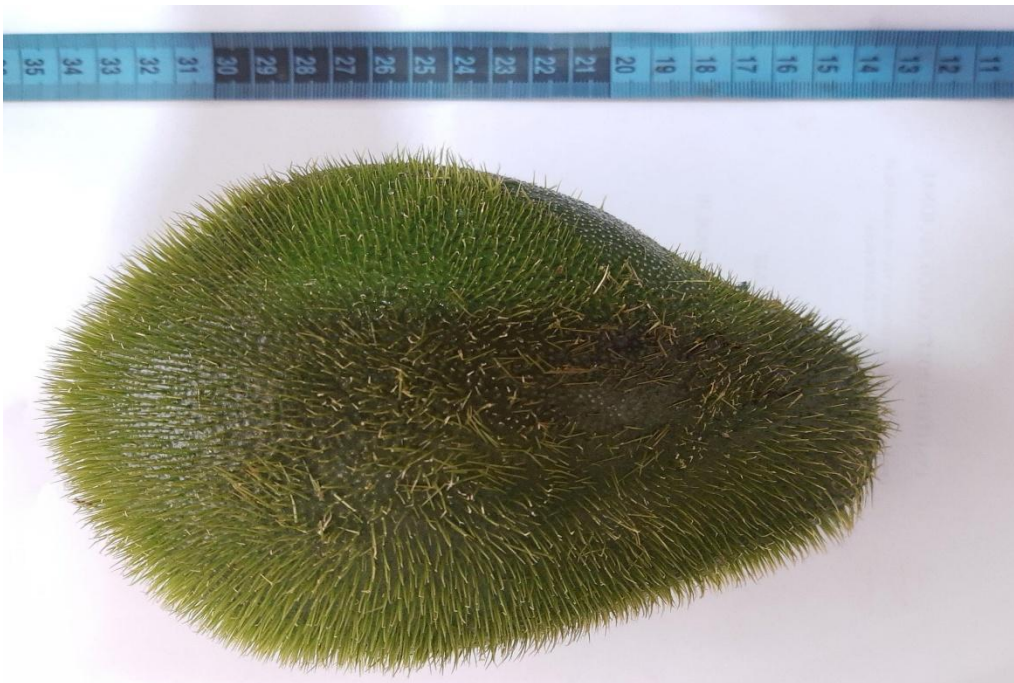
### 3.8.1. Suplementos alimenticios

Un alto porcentaje de adultos mayores consumen tratamientos alternativos de tipo naturista para prevenir y controlar enfermedades crónicas relativas al envejecimiento, entre los que destacan los nutraceuticos (Miranda *et al.*, 2005; Orozco *et al.*, 2006). Aunado a ello se han desarrollado diversos estudios con plantas para tratar padecimientos asociados al SM, como el azafrán y sus componentes activos exhiben efectos antiobesidad tanto en estudios en animales como en humanos (Razavi *et al.*, 2017). La baya Goji (*Lycium barbarum*) incrementó significativamente la actividad antioxidante del superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa en riñones, pulmones y el hígado (Kulczyński *et al.*, 2016). La semilla de *Annona reticulata* tiene efectos antidiabéticos, antioxidantes, hiperlipidémicos y antiinflamatorios. El hidroxitirosol encontrado en el aceite de oliva posee efectos antioxidantes y antiinflamatorios con lo cual disminuye la biosíntesis de ácidos grasos y mejora la homeostasis de la glucosa (García Tejada *et al.*, 2021).

### 3.8.2. *Sechium edule* Jacq. Swartz

*Sechium edule* Jacq. Swartz (chayote) es una planta comestible de la familia de las Cucurbitaceae (Figura 3) (Newstrom *et al.*, 1991). Se ha reportado que los frutos y las semillas son ricos en ácido aspártico, ácido glutámico, alanina, prolina, serina, tirosina, treonina y valina; vitaminas como la tiamina, riboflavina, niacina, vitamina A y ácido ascórbico y los minerales calcio, fósforo, hierro, nitrógeno, cobre, zinc, manganeso y potasio (Mitchell *et al.*, 2006; Dhiman *et al.*, 2012). Estudios fitoquímicos han revelado la presencia de esteroides, alcaloides no fenólicos, triterpenos como cucurbitacinas E, I y B, y saponinas. Así como flavonoides, incluyendo naringenina, apigenina, fletina, florizidina, tres C-glicosilflavonas y cinco Oglucosil flavonas, y ácidos fenólicos (Cadena *et al.*, 2007; Aguiñiga *et al.*, 2017). Por tal motivo, *S. edule*, es ampliamente utilizado con propósitos curativos en nuestro país y a nivel mundial, lo cual ha originado la investigación de sus propiedades en estudios *in vitro* e *in vivo*, de donde se ha reportado que presenta efecto antioxidante, antiinflamatorio, hipoglucemiante, hipotensivo, así como de inhibidor de la lipogénesis, lo cual potencialmente impactaría en los parámetros diagnósticos del SM (Ordoñez *et al.*, 2006; Firdous *et al.*, 2012; Mumtaz *et al.*, 2013; F SMA *et*

*al.*, 2013; Neeraja *et al.*, 2015). Sin embargo, no se ha evaluado su efecto en pacientes que presenten este síndrome a largo plazo así como su efecto en la reducción del daño al ADN. Un reporte de nuestro grupo de trabajo muestra que se ha determinado que la DL<sub>50</sub> del *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* está por encima de los 5000 mg/kg, dosis con la cual no se presentaron alteraciones en parámetros hepáticos, renales y metabólicos (Aguñiga *et al.*, 2017) lo cual de acuerdo a los criterios de la OMS demuestran inocuidad; además, recientes estudios de nuestro grupo de trabajo demostraron que el tratamiento *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* en adultos mayores reducen parámetros de EO en pacientes con SM (Rosado *et al.*, 2019), sin embargo, a pesar de la abundante información y de su amplio uso de manera empírica, no se ha evaluado de manera formal su efectividad en la reducción de los parámetros del SM y daño al ADN, de ahí que el objetivo del presente trabajo de tesis, es determinar el efecto del tratamiento en adultos mayores con SM del fruto seco de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* en la influencia en el daño al ADN.



**Figura 3.** Fruto de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*.



#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SM es diagnosticado cuando se identifican al menos tres anormalidades de las cuales tenemos obesidad, hipertrigliceridemia, aumento de la presión arterial, hiperglucemia o disminución en colesterol HDL y como tratamiento se realiza una mejora en las condiciones del estilo de vida sin embargo en el aspecto farmacológico solo se menciona la utilización de fármacos donde se trata cada patología de manera individual, para evitar el uso excesivo se recomienda concentrarse principalmente en tratar la hiperglucemia e hiperdislipidemia. Si estos criterios no son controlados se ha observado un aumento en los niveles de inflamación y estrés oxidativo que propicia el daño al ADN y como consecuencia se ve un envejecimiento precoz. Por ende, se entiende que no se tiene un tratamiento para el SM exclusivamente además de una conciencia de la prevención, por lo tanto, se sopesa la utilización de alternativas terapéuticas de origen natural como *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*, puesto que se ha observado que el tratamiento de *Sechium edule* disminuye los niveles de estrés oxidativo, así como marcadores inflamatorios en adultos mayores con SM, sin embargo se desconoce si ese tratamiento reduce el daño al ADN.

## 5. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha relacionado al estrés oxidativo con muchos padecimientos. Debido a que las especies reactivas favorecen la presencia o complicaciones de enfermedades como la aterosclerosis, varios tipos de cáncer, procesos inflamatorios, diabetes mellitus, síndrome metabólico, etc. Cuando la producción de especies reactivas excede la capacidad antioxidante, puede causar daño a las macromoléculas incluyendo al ADN. Tanto en el envejecimiento como en síndrome metabólico se ha observado una disfunción a nivel orgánico y molecular, causando a su vez envejecimiento precoz debido al incremento y acumulación de radicales libres. En un experimento exploratorio sobre el tratamiento del síndrome metabólico tratado con *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*, se ha observado una disminución en los criterios de SM así como marcadores inflamatorios y niveles de estrés oxidativo. También sabemos que el daño a biomoléculas como el ADN, afecta el correcto funcionamiento de las funciones celulares como la replicación, traducción llevando a la muerte celular y el envejecimiento precoz. Por lo cual se busca mitigar las alteraciones que encontramos relacionadas con el SM, propiciando el mejoramiento de la calidad de vida de las personas.

## 6. HIPÓTESIS

Debido a que *Sechium edule* presenta efecto antiinflamatorio, antidiabético, hipotensivo, antioxidante así como de inhibidor de la lipogénesis, se espera que los adultos mayores con síndrome metabólico tratados con *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*, tendrán menor daño al ADN y reducirán los criterios del SM

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 GENERAL

Evaluar el efecto del tratamiento de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* sobre el daño al ADN en leucocitos de adultos mayores con síndrome metabólico.

### 7.2 PARTICULARES

1. Evaluar los niveles de concentración de los cinco criterios para la determinación del SM de acuerdo con ATP III, en adultos mayores con síndrome metabólico, antes y después de ser tratados con *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*.
2. Evaluar la frecuencia de casos positivos de acuerdo a los criterios para SM conforme a la ATP III, en adultos mayores con síndrome metabólico, antes y después de ser tratados con *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*.
3. Obtener los leucocitos de sangre periférica de adultos mayores con síndrome metabólico para evaluar el daño sobre el ADN, antes y después de ser tratados con *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*.

## 8. MATERIALES Y MÉTODO

### 8.1 Criterios de inclusión

Previa autorización del Comité de Bioética y Bioseguridad de la Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza (FES-Z), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), con el convenio número 23/02-SO / 2.4.2 (ISRCTN43215432), se llevó a cabo el estudio.

La población de estudio fue reclutada a partir de una convocatoria abierta, donde especificamos los objetivos de este estudio y los criterios de admisión; estaba destinado a adultos mayores de 60 años, de la Ciudad de México.

Se realizó un estudio cuasi experimental doble ciego realizado en una población de 20 adultos mayores, con una edad promedio de  $67 \pm 69$  años; todos fueron diagnosticados con SM según los criterios del Panel Nacional de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Colesterol III (NCEP / ATP III): (i) circunferencia de cintura  $\geq 102$  para hombres o  $\geq 88$  cm para mujeres; (ii) triglicéridos  $\geq 150$  mg / dL; (iii) colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)  $<40$  mg / dl en hombres o  $<50$  mg / dl en mujeres; (iv) presión arterial  $\geq 130 / 85$  mmHg; y (v) glucosa  $> 110$  mg / dl. Para el diagnóstico clínico de SM, deben estar presentes al menos tres de los cinco criterios anteriores. Se consideró a ambos sexos de manera indistinta. Cabe resaltar que, los sujetos que se encuentran bajo tratamiento, la medicación no se interrumpió, *Sechium edule* se administró como un complemento.

Los pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente en dos grupos:

Los sujetos que fueron asignados al grupo placebo (PG) recibieron cápsulas de características idénticas a las que contenían la sustancia nutracéutica, pero con lactosa monohidrato y talco farmacéutico, ambos de grado Farmacopea de Estados Unidos (USP) (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) Se comenzó con una n de 100.

El tratamiento consistió en consumir tres cápsulas de 500 mg / día de *Sechium edule* o placebo cada 8 h por tres meses. Sin embargo, en el lapso de los tres meses hubo sujetos que abandonaron el estudio con lo cual cada grupo quedó reducido con una n=10 para cada grupo.

## **8.2 Tratamiento**

Las cápsulas de *Sechium edule* y placebo se formularon utilizando buenas prácticas de fabricación en la FES-Z. Para las cápsulas con sustancia nutracéutica se utilizó material biológico ( *Sechium edule* var. *Nigrum spinosum* ) proporcionado por el Grupo Interdisciplinario de Investigación en *Sechium edule* en México, A.C. (GISeM), los cuales fueron lavados, rebanados y secados a 40°C en una estufa con circulación de aire y molidos hasta obtener un polvo fino, el cual fue tamizado y homogenizado para su encapsulación siguiendo los parámetros de calidad para el consumo humano apegados a la FARMACOPEA de productos herbolarios y procesadas por un laboratorio certificado.

## **8.3 Toma de muestra**

A los participantes en el estudio se les tomó muestras sanguíneas por venopunción, entre 8:00 y 9:00 h. con ayuno previo de 10h, en tubos al vacío vacutainer/ silicizados sin anticoagulante para determinaciones bioquímicas (Beckton-Dickinson, México); las muestras coagulada se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 min y se separó el suero. Se colectó en un tubo con EDTA disódico para la recuperación de leucocitos y posterior análisis de fragmentación del ADN, ambos análisis se realizaron al inicio y término de tratamiento.

## **8.4 Determinación SM**

La presión arterial de los sujetos fue medida por personal capacitado utilizando un manómetro de mercurio en ambos brazos en ayunas, o al menos dos horas después del desayuno. Las muestras

de sangre se obtuvieron por venopunción después de un período de 10 h de ayuno en tubos de vacío sin anticoagulante para obtener suero para determinaciones bioquímicas (glucosa y perfil lipídico; triglicéridos y HDL, con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)) se determinaron mediante técnicas con un analizador químico clínico automatizado Selecta Junior (Vital Scientific, Dieren, Holanda). Para determinar la distribución de la grasa abdominal de los sujetos, se midió la circunferencia abdominal a la altura del ombligo sin ejercer presión sobre el cuerpo utilizando una cinta métrica de amianto. Las mediciones fueron recopiladas por personal capacitado del FES-Z

### **8.5 Obtención de leucocitos**

Una vez obtenida las muestras de sangre en los tubos, se homogeneizaron y se realizó un lavado con PBS, se centrifugaron a 2500 rpm durante 5 minutos estos pasos se repiten dos veces. Con la muestra de sangre, se recolectaron los leucocitos mediante la técnica de gradiente de densidad, usando Histopaque (Ficoll, SIGMA) con la ayuda de una centrífuga a 2500 rpm durante 5 minutos, y se repitieron los pasos para el lavado, posteriormente se criopreservaron hasta su el análisis por la técnica se TUNEL.

### **8.6 Análisis de fragmentación del ADN**

Los leucocitos fueron descongelados para la evaluación de la fragmentación del ADN con kit APOBRDU (BD), las células fueron fijadas con paraformaldehído al 1 % en PBS con pH 7.4, después se le realizaron lavados con buffer de fosfato (PBS) y centrifugados a 2500 rpm, posteriormente se realizó la permeabilización de la membrana con etanol al 70% donde se dejaron 30 min se realizaron los lavados. Se aplicó la enzima deoxinucleotidil tranferasa terminal (TdT) con el marcador de trifosfato de Bromodesoxiuridina (BrdUTP), el cual se dejó durante 12 hrs durante agitación constante y en oscuridad posteriormente se colocó el anticuerpo Anti BrdU y el flurocromo FiTC, se llevaron para ser analizadas en el citómetro de flujo FACS ARIA-II (BD).

## 8.7 Análisis estadístico

Se calcularon la media y la desviación estándar; los datos se analizaron mediante covarianza y frecuencia, utilizando el programa estadístico IBM SPSS V 20 (Armonk, NY, EE. UU.). Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para comparar proporciones y se redondearon los valores porcentuales. La significancia estadística fue  $p < 0.05$ . Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.



## 9. RESULTADOS

Este estudio se realizó con una muestra de 10 pacientes por tratamiento que cumplieron con los requisitos establecidos por el ATP III para síndrome metabólico (SM) que recibieron 1500 mg/día de placebo o *Sechium edule var. nigrum spinosum* durante tres meses. Antes y después del tratamiento se evaluaron los parámetros de glucosa, perfil lipídico (triglicéridos y HDL), circunferencia abdominal, presión arterial y fragmentación del ADN en leucocitos de sangre periférica.

La concentración de glucosa en sangre de los pacientes que recibieron placebo durante tres meses presentó al inicio del tratamiento una concentración de 108 mg/dL y al término 123 mg/dL, lo que resulta en un incremento de 16 mg/dL. Los pacientes que recibieron *Sechium edule* pasaron de 143 a 123 mg/dL al término del tratamiento, lo que resulta en una reducción del 21 mg/dL, tal como se observa en los valores de delta (que expresa la diferencia en el tratamiento pre y post) (Tabla 2). Mediante un análisis de covarianza se comparó el delta del placebo con *Sechium edule* mostrando una diferencia significativa en la reducción de glucosa en sangre en aquellos pacientes que reciben *Sechium edule* (Tabla 2). De acuerdo al criterio de ATP III, los niveles de glucosa que permiten clasificar al paciente dentro del grupo de SM, se encontró que el placebo mantuvo el porcentaje inicial del 40%, mientras que los pacientes tratados con *Sechium edule* se redujo la frecuencia del 60 % inicial al 30% al final de los tres meses (Tabla 2). Estos datos sugieren que el tratamiento con *Sechium edule* no solo reduce el nivel de glucosa en sangre sino que además reduce el número de pacientes que de acuerdo a este parámetro presentan SM.

**TABLA 2.** Concentración de glucosa en sangre periférica y frecuencia de pacientes que mantienen los niveles de glucosa de acuerdo a los criterios de la ATP III para SM en pre y post tratamiento con cápsulas de placebo o *Sechium edule*. número de pacientes por tratamiento (n=10). Datos promedio± desviación estándar. Delta expresa la diferencia en el tratamiento pre y post.

\*Diferencia significativa del delta respecto al grupo placebo después del tiempo de tratamiento, análisis de covarianza  $p < 0.05$ .

## Glucosa

Tratamiento	Concentración mg/dL		Frecuencia (%)	
	Placebo	<i>Sechium edule</i>	Placebo n =10	<i>Sechium edule</i> n =10
Pre	108±47	143±56	40	60
Post	123±47	123±58	40	30
Delta	16±32	-21±40*		

Los pacientes que recibieron placebo durante tres meses presentaron una disminución de 7 mg/dL en los triglicéridos en sangre periférica debido a que al inicio del tratamiento tenían una concentración de 152 y al término 145 mg/dL. Respecto a los pacientes que recibieron *Sechium edule* presenta una reducción de 21 mg/dL ya que pasaron de 165 a 144 mg/dL después de los tres meses de tratamiento (Tabla 3).

Los datos muestran una diferencia significativa en la reducción de triglicéridos en sangre en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con *Sechium edule* y el porcentaje de pacientes que mantienen valores mayores de 150 mg/dL se incrementó un 10 %, mientras que los pacientes tratados con *Sechium edule* se redujo en un 20 % después de tres meses de tratamiento (Tabla 3). Los datos indican que el tratamiento con *Sechium edule* reduce la concentración de triglicéridos en sangre y reduce el porcentaje de pacientes con SM que presentan este parámetro.

**TABLA 3.** Concentración de triglicéridos en sangre periférica y frecuencia de pacientes que mantienen los niveles de triglicéridos de acuerdo a los criterios de la ATP III para SM en pre y post tratamiento con cápsulas de placebo o *Sechium edule*. Número de pacientes por tratamiento (n=10). Datos promedio± desviación estándar. Delta expresa la diferencia en el tratamiento pre y post. \*Diferencia significativa con respecto al delta al grupo placebo después del tiempo de tratamiento, análisis de covarianza  $p < 0.05$ .

### Triglicéridos

Tratamiento	Concentración mg/dL		Frecuencia (%)	
	Placebo	<i>Sechium edule</i>	Placebo n=10	<i>Sechium edule</i> n=10
Pre	152±52	165±79	60	60
Post	145±42	144±42	70	40
Delta	-7±31	-21±57 *		

Respecto a HDL, en el pretratamiento se tiene una concentración de 35mg/dL y post tratamiento de 43 mg/ dL en el grupo de pacientes que recibieron placebo durante tres meses y esta diferencia resultó en un incremento de 5 mg/dL en la concentración de HDL en sangre, mientras que los pacientes que recibieron *Sechium edule* pasaron de 39 mg/dL a 47 mg/dL al término de los tres meses lo que resultó en un aumento de 8 mg/dL como se revela en el valor de delta (Tabla 4). Mediante un análisis de covarianza se comparó el placebo con *Sechium edule*, sin embargo, aunque en ambos grupos presentan un aumento no logra presentar una diferencia significativa en el aumento de HDL en sangre (Tabla 4). En cuanto a la frecuencia el grupo placebo se redujo en un 10% ya que del 90% pasó a 80% en el post tratamiento, mientras que los pacientes que consumieron *Sechium edule* presentó una reducción del 30% ya que del 90 pasó al 60% (Tabla 4). Aunque no se presenta un aumento estadísticamente significativo los datos de frecuencia propone que el tratamiento con *Sechium edule* nos encamina a una mejora en los parámetros de HDL, puesto que los pacientes que recibieron el tratamiento con *Sechium*

*edule* algunos ya presentaron valores mayores de 40 mg/dL para mujeres y mayores de 50 mg/dL en hombres.

**TABLA 4.** Concentración de HDL (HDL:colesterol de lipoproteínas de alta densidad) en sangre periférica y frecuencia de pacientes que mantienen los niveles de HDL de acuerdo a los criterios de la ATP III para SM en pre y post tratamiento con cápsulas de placebo o *Sechium edule*. Número de pacientes por tratamiento (n=10). Datos promedio± desviación estándar. Delta expresa la diferencia en el tratamiento pre y post. \*Diferencia significativa con respecto a la delta del grupo placebo después del tiempo de tratamiento, análisis de covarianza  $p < 0.05$ .

### HDL

Tratamiento	Concentración mg/dL		Frecuencia (%)	
	Placebo	<i>Sechium edule</i>	Placebo n =10	<i>Sechium edule</i> n =10
Pre	35±7	39±9	90	90
Post	43±8	47±5	80	60
Delta	5±6	8±7		

En circunferencia abdominal, los pacientes mostraron 110 cm de cintura al inicio que pasó a 109 cm después de los tres meses de tratamiento en placebo, por lo cual tuvo una disminución en delta de 1.6 cm. En *Sechium edule* pasaron de 107 cm a 104 cm en pos tratamiento lo que nos da una disminución en delta de 3.6 cm (Tabla 5). Mediante un análisis de covarianza se comparó el placebo con *Sechium edule* sin embargo no presentó una diferencia significativa en la reducción de la circunferencia de cintura. En relación a la frecuencia, ambos grupos cumplen (100%) el criterio de ATP III para SM al inicio del tratamiento, en el pos tratamiento el porcentaje descendió a un 90% en ambos grupos (Tabla 5).

**TABLA 5.** Medidas de la circunferencia abdominal y frecuencia de pacientes que mantienen los niveles de circunferencia abdominal de acuerdo a los criterios de la ATP III para SM en pre y post tratamiento con cápsulas de placebo o *Sechium edule*.

Número de pacientes por tratamiento (n=10). Datos promedio  $\pm$  desviación estándar. Delta expresa la diferencia en el tratamiento pre y post. \*Diferencia significativa con respecto a la delta del grupo placebo después del tiempo de tratamiento, análisis de covarianza  $p < 0.05$ .

### Circunferencia abdominal

Tratamiento	Centímetros (cm)		Frecuencia (%)	
	Placebo	<i>Sechium edule</i>	Placebo n =10	<i>Sechium edule</i> n =10
Pre	110 $\pm$ 17	107 $\pm$ 8	100	100
Post	109 $\pm$ 13	104 $\pm$ 8	90	90
Delta	-1.6 $\pm$ 6	-3.6 $\pm$ 7		

Referente a la presión arterial los pacientes que recibieron placebo durante tres meses presentaron al inicio 140/90 mmHg y pasó a 130/83 mmHg al término de tratamiento, mostrando una reducción delta de 10/7 mmHg en la presión arterial; mientras que el grupo de *Sechium edule* inicialmente presentó 123/84 mmHg y pasó a 120/78 mmHg postratamiento y la disminución de su delta fue de 3/7 mmHg, ninguno de los grupos presentó diferencia significativa. En frecuencia, el placebo, del 90% de pacientes que cumplen con el criterio ATP III, pasó a 50% y en el grupo de *Sechium edule* del 80% inicial descendió a un 20%, siendo este uno de los parámetros que más disminuyó en porcentaje de frecuencia con *Sechium edule* (Tabla 6).

**TABLA 6.** Concentración de presión arterial y frecuencia de pacientes que mantienen los niveles de presión arterial de acuerdo a los criterios de la ATP III para SM en pre y post tratamiento con cápsulas de placebo o *Sechium edule*. número de pacientes por tratamiento (n=10). Datos promedio± desviación estándar. Delta expresa la diferencia en el tratamiento pre y post.

\*Diferencia significativa de delta con respecto al grupo placebo después del tiempo de tratamiento, análisis de covarianza  $p < 0.05$ .

### Presión arterial

Tratamiento	Concentración mm/Hg Sistólica/diastólica		Frecuencia (%)	
	Placebo	<i>Sechium edule</i>	Placebo n=10	<i>Sechium edule</i> n=10
Pre	140±12 / 90±6	123±15 / 84±12	90	80
Post	130±13 / 83±12	120±13 / 78±7	50	20
Delta	-10±1 / -7±1	-3±8 / -7±1		

Los radicales libres juegan un papel fundamental en los mecanismos de regulación que conservan un estado fisiológico normal, pero un desbalance provoca daño a biomoléculas; cambios morfológicos y estructurales que incluyen condensación del citoplasma, muerte celular, alteraciones bioquímicas, condensación de cromatina y fragmentación del ADN y todo se traducen a su vez en diversas enfermedades, particularmente en el SM. En el ensayo TUNEL, los reactivos penetran en el núcleo, se unen a los restos OH del ADN fragmentado usando la enzima TdT y el nivel de daño al ADN se visualiza a través de fluorescencia. En este estudio, empleando el ensayo TUNEL se observó daño al ADN en leucocitos de adultos mayores con SM que recibieron placebo durante tres meses, al inicio del tratamiento se encontró un 39% de leucocitos con daño y al término aumentó al 55%, lo que resulta en un incremento en delta de 16% en el daño ADN en tres meses. Los pacientes que recibieron *Sechium edule* pasaron de 52% inicial al 29% al término del tratamiento, lo que resulta en una reducción en delta del 23% (Tabla 7). Mediante un análisis de covarianza se comparó el valor de delta placebo con *Sechium edule*

mostrando una diferencia significativa en la reducción de daño al ADN en aquellos pacientes que recibieron tratamiento del *Sechium edule*.

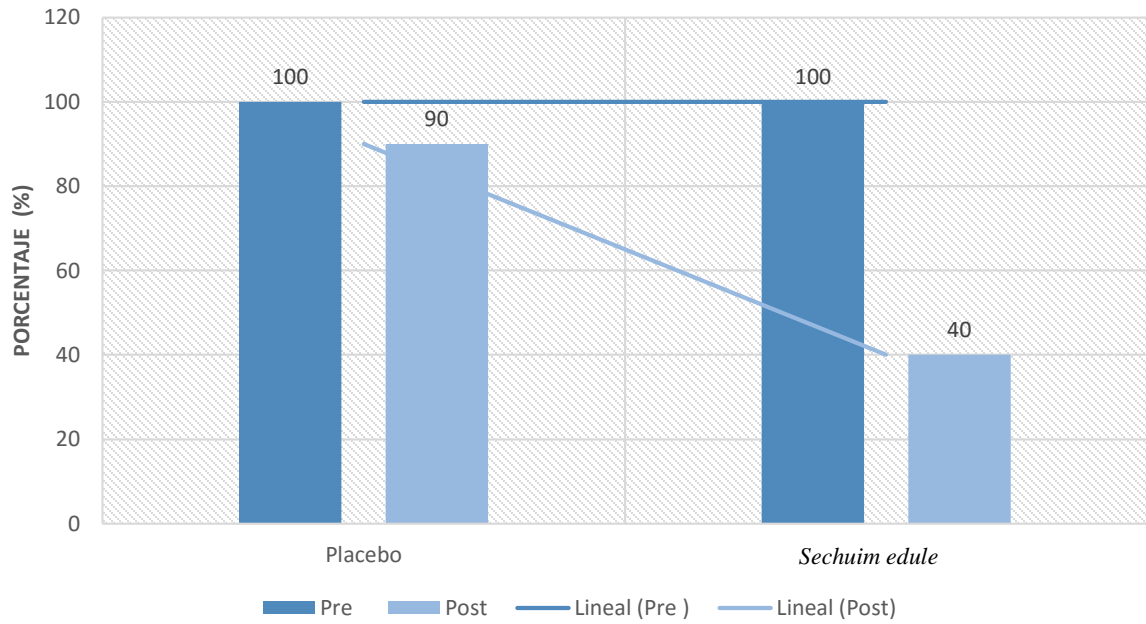
**TABLA 7.** Porcentaje de daño al ADN mediante la técnica TUNEL (kit APO-BrdU) y frecuencia de pacientes con síndrome metabólico pre y post tratamiento con cápsulas de placebo o *Sechium edule*. Número de pacientes por tratamiento (n=10). Datos promedio± desviación estándar. Delta expresa la diferencia en el tratamiento pre y post. \*Diferencia significativa delta respecto al grupo placebo después del tiempo de tratamiento, análisis de covarianza  $p < 0.05$ .

### Daño al ADN

Tratamiento	Porcentaje de leucocitos	
	Placebo	<i>Sechium edule</i>
Pre	39±28	52±18
Post	55±12	29±24
Delta	16±30	-23±18 *

El porcentaje de pacientes cuyas condiciones presentaron una frecuencia con la que observa el daño al ADN, En ambos grupos el 100% de los pacientes presentaron daño al ADN al inicio del tratamiento, pero en el pos tratamiento, el grupo placebo bajó al 90% y los que recibieron *Sechium edule* se redujo al 40% (Figura 4).

### Periodicidad en el daño al ADN.



**Figura 4.** Periodicidad en el daño de ADN en pacientes con síndrome metabólico pre y post tratamiento de tres meses.



## 10. DISCUSIÓN

La información contenida en el ADN sirve para producir las proteínas y otras macromoléculas, encargadas de crear otras estructuras en la célula, de facilitar reacciones químicas, regular procesos como la división de las células y muchas otras funciones. Es por ello que el ADN contiene la información genética para el funcionamiento, desarrollo y crecimiento de cada célula. La molécula de ADN es uno de los principales blancos del ataque por los radicales libres en la célula y las modificaciones que sufre, dan como consecuencia la pérdida de la homeostasis celular, lo cual acarrea diversas patologías de enfermedades de morbilidad y mortalidad como es el caso del SM (Kuman, *et al.*,2018).

Los tratamientos actuales para el SM hacen mención a un cambio en el estilo de vida pero los resultados no son siempre favorables. Aunque el SM es una condición previa para el desarrollo de enfermedades como la diabetes, entre otros; no se le da el énfasis para el desarrollo de un tratamiento que incluya al SM y lo mismo ocurre en los otros cinco parámetros postulados por el ATP III. Una opción de tratamiento para el SM ha sido el empleo de productos naturales, en el presente trabajo, se planteó la utilización de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* debido a sus efectos que presenta como antioxidante, antiinflamatorio, hipoglucemiante, hipotensivo, así como de inhibidor de la lipogénesis; cada una de estas cualidades contrarresta las alteraciones presentadas en SM. Al realizar una sumatoria de los porcentajes de frecuencia de casos positivos tenemos que presentan una reducción de 150% en el grupo de *Sechium edule* en comparación del grupo placebo de 50%.

La concentración de glucosa en sangre se reduce en pacientes tratados con *Sechium edule*, en consecuencia un 30 % de ellos se sale de los criterios establecidos por la ATP III para SM. Otros productos naturales que han reportado el mejoramiento de los niveles de glucosa en sangre es *Berberius vulgaris* L., al disminuir los niveles de superóxido además de atenuar los niveles de NADPH, y aumentar la expresión de gen *Sirtuina 1* (Sanz , *et al.*,2020), en un estudio de adultos

con diabetes se observó la baja en los niveles de azúcar en ayunas del 28% (Li *et al.*, 2014; Pang *et al.*, 2015; Ríos *et al.*, 2016).

En el caso de los triglicéridos en ambos grupos encontramos una disminución de sus parámetros sin embargo cabe resaltar que solo se tuvo una reducción estadísticamente significativa con respecto a los deltas en los tratados con *Sechium edule*, apoyando a los resultados en la reducción de la frecuencia de 20%. En ratas que recibieron una dosis de 1g/kg/día *Psidium guajava* disminuyeron los niveles de triglicéridos pasando 162mg/dL a 160 mg/dL además de disminuir los valores de HDL 64 mg/dL a 57 mg/dL al término (Rodrigo Fernández, *et al.*, 2017).

En HDL tenemos que, aunque se presenta un aumento en la concentración de no podemos atribuir una diferencia que se presente estadísticamente significativa en los deltas sin embargo en el caso de la frecuencia se muestra una reducción del 30% en el número de casos positivos en los pacientes tratados con *Sechium edule*. El fruto de *Moringa oleifera* contiene ácido  $\beta$ -nicotínico, ácido ascórbico, tocoferol, las cuales se observó un aumento en las lipoproteínas. En ratas con una dieta normal los valores de HDL, sin tratamiento mostro valores de 44 mg/dL y con moringa 37 mg/dL y en una dieta hipercolesterolémica 93mg/dL para no tratados y 197mg/dL para el grupo de moringa (Mehta, *et al.*, 2003)

En circunferencia se tuvo una reducción de delta del 3.6 cm en los tratados con *Sechium edule*, en la literatura nos muestran *Bauhinia divariegata* disminuye la acumulación de lípidos y en pre adipocitos disminuye la diferenciación a adipocitos (Sánchez Romero *et al.*, 2019).

En presión arterial aunque presenta una mayor disminución en presión sistólica en placebo debemos tomar en cuenta los valores iniciales donde el placebo tenemos 140 mmHg por lo cual se considera presión arterial alta etapa 2, es importante resaltar el hecho que los pacientes nunca dejaron de consumir sus tratamientos convencionales; el grupo con *Sechium edule* comenzó en 123 mmHg donde solo se considera una presión arterial elevada, vemos un aumento en el número que pacientes que tiene valores normales (120/80 mmHg) por lo cual la disminución de frecuencia es de 60%. El extracto de *Piper aduncum* reveló contener flavonoides, seguido por alcaloides, saponinas, taninos, aceites esenciales y esteroides, se ha demostrado un efecto antihipertensivo (Arroyo *et al.*, 2012)

En este estudio se observó que los ensayos realizados con TUNEL se obtuvo una disminución significativa en el daño al ADN; con una delta de - 23% en los pacientes tratados con *Sechium edule* versus placebo con -23% y un 60% de pacientes que dejaron de presentar un daño al ADN. Estos datos, correlacionan con la reducción del daño al ADN de los extractos de *Quercus* y *Pinus halapensis* contienen compuestos fenólicos y flavonoides, los cuales consideran importante su acción ya que poseen efecto antioxidante, antihemolítico y genoprotector ya que disminuye la acción de los radicales libres así como de las reacciones FENTON (Saavedra *et al.*,2010)

*Sechium edule* reduce los niveles de glucosa en sangre en pacientes con SM, esto se puede explicar debido a mecanismos farmacológicos vistos en *Sechium edule*, que participa en la preservación de la homeostasis de la glucosa y el colesterol. Este efecto puede estar asociado a las propiedades antioxidantes presentes en esta fruta, debido a sus altos niveles de flavonoides, como la quercetina o la naringenina (Selman *et al.*, 2008 ).

A su vez, se sabe que la quercetina participa en varias acciones biológicas como: homeostasis de la glucosa; sensibilidad y secreción de insulina; la utilización de glucosa en tejidos periféricos; la inhibición de la absorción intestinal de glucosa (M Eid *et al.*, 2017). Mientras que la naringenina regula al alza los receptores GLUT4 principal transportador de glucosa en el músculo y en el miocardio, regular la expresión de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y la glucólisis. En los receptores de GLUT 4 se observó una disminución en su actividad en presencia de niveles altos de adipocinas (Singh *et al.*,2018). Otro metabolito encontrado, es la cucurbitacina E que participa aumentando la señalización de la insulina, como lo indica la disminución de la fosforilación de la serina de IRS-1 y la actividad mejorada de PKB. Cucurbitacina B mejoró la hiperglucemia activando los niveles de AMPK intestinal e induciendo la liberación de GLP-1 estimulando así la secreción de insulina en plasma en ratones diabéticos, también se sabe que ayuda a la inhibición de la ingesta de alimentos (Saxton y Sabatini *et al.*, 2017 ).

Al bajar la glucosa en sangre se puede considerar una reducción en la sobre activación de la cadena respiratoria debido a la sobreproducción de NADH que viene del ciclo de Krebs debido a

la abundancia de piruvato; propiciando un aumento de los radicales libres. También la hiperglucemia activa mecanismos proinflamatorios así como diversas rutas como la de NF kB que propicia el estrés oxidativo así como el daño al ADN. Debido a lo mencionado podemos decir que al controlar los niveles de glucosa podemos ayudar a minimizar los efectos de los radicales libres en los pacientes con SM.( Tasselli *et al.*, 2016; Floriano-Sánchez *et al.*, 2019 ).

Se ha visto una estrecha relación entre niveles altos de glucosa en sangre con el desarrollo de enfermedades (dislipidemia aterogénica, estados protrombóticos y proinflamatorios) y viceversa. Se ha observado la disminución de los triglicéridos con los pacientes tratados con *Sechium edule*, puesto que la naringenina está relacionada con la disminución de triglicéridos. *Sechium edule* coadyuva a que los mecanismos que regulan los radicales libres que expresan las interacciones a favor de una respuesta vasodilatadora. La quercentina que incrementa la actividad de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y con ello, aumento de la producción de óxido nítrico y de GMPc, estos ayudando a la dilatación, favorecen efectos cardiovasculares (Onzaga *et al.*, 2008; Hinestroza Córdoba *et al.*, 2022). Elevando nivel de los triglicéridos en sangre, inhiben el traslocador de nucleótidos de adenina y fomentan la generación de O<sub>2</sub><sup>-</sup>, dando paso al cambio de moléculas como el óxido nítrico afectando así la relajación del endotelio vascular(Man *et al.*,2020).

Los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentó tras el tratamiento con *Sechium edule*, cuando se presenta en baja concentración como se ve en los pacientes con SM, se vuelve un factor de riesgo importante en la prevención y tratamiento de enfermedades arteriales, uno de los procesos protectores de HDL es el movimiento del exceso de colesterol en los tejidos incluyendo los vasos sanguíneos que son transportados hacia el hígado donde es utilizado o fueron excretado a través de la bilis. El consumo a largo plazo de alimentos ricos en flavonoides se ha asociado con una mejora de los niveles circulantes de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL (Leyva-Soto *et al.*, 2018). Las lipoproteínas en especial LDL son muy susceptibles a la oxidación y promueven un ambiente oxidativo, que induce a la infiltración de células mononucleares en la pared vascular, lo que contribuye a patologías asociadas a la

disfunción vascular. Esta oxidación afecta la producción de HDL y aumenta el daño a biomoléculas (Ruiz *et al.*, 2018).

LDL aumenta los niveles de circunferencia de cintura, también en personas con sobre peso se observa un incremento de ácidos grasos que es capaz de exacerbar procesos oxidativos como la lipoperoxidación. La lipoperoxidación consiste en la oxidación de moléculas lipídicas, esto provoca que la lipoperoxidación ocurra durante la hiperplasia/hipertrofia adipocitaria ( por su exacerbado aumento de adipocitos)que conlleva a un escenario de estrés oxidativo celular caracterizado por un aumento considerable en los niveles de radicales libres. Como consecuencia de esto las células inmunitarias son reclutadas desde la periferia hacia el tejido adiposo, iniciando un proceso inflamatorio a nivel local caracterizado por la elevación en los niveles de citosinas inflamatoria (Murano *et al.*, 2008). La acumulación de grasa y el estrés oxidativo, con la producción de especies reactivas de oxígeno y el aumento de la expresión de la NADPH oxidasa con la disminución de la expresión de enzimas antioxidantes provocando un ambiente prooxidante en el SM (Beydounet al., 2018). La Interleucina-6 y TNF-alfa son citosinas proinflamatorias que pueden contribuir tanto a la resistencia a la insulina como a la inflamación sistémica y daño al ADN (Wisse *et al.*, 2004).

*Sechium edule* se utiliza como agente terapéutico para controlar la presión arterial alta mediante el efecto antihipertensivo y vasodilatador además que mejora los niveles de triglicéridos y HDL. En el endotelio los flavonoides desempeñan un papel crucial en la regulación de flujo sanguíneo y del tono vascular, algunos flavonoides son capaces de inhibir la actividad de PDE ( fosfodiesterasas) que es un inhibidor de monofosfato de guanosina cíclico (GMP) y de monofosfato de adenosina cíclico (AMP); enzimas responsables de la degradación de estos nucleótidos que incrementan de ese modo su concentración, lo que puede contribuir a la acción relajante (Gaete Pérez *et al.*, 2018).

Se sabe que de manera general en el envejecimiento presenta un acrecentamiento del daño a macromoléculas por el estrés oxidativo, en SM se observa un envejecimiento prematuro debido al inminente adición de radicales libres debido a cada uno de los criterios que encontramos en SM. En *Sechium edule* presentan cualidades antioxidantes, debido a la eficacia antioxidante de

los flavonoides aumenta en función del número de OH en la estructura de la molécula (Zaidun, 2018). La naringenina es uno de los flavonoides más abundantes en *Sechium edule* y se sabe que ejerce actividad antioxidante a nivel intracelular y extracelular. A nivel extracelular, la naringenina interactúa directamente con los radicales libres a través de sus grupos OH transfiriendo hidrogeno al radical libre para estabilizar la molécula además es capaz de quelar los metales evitando las reacciones Fenton por ende evitando la formación de OH , además la naringenina ayuda a la formación de enzimas antioxidantes en las células (Hernández-Aquino, 2018). La naringenina también ejerce efectos antioxidantes a nivel citoplasmático. La naringenina aumenta la actividad de las enzimas SOD, CAT y GPX. Al disminuir los parámetros del SM se sabe que también se pueden disminuir los niveles del estrés oxidativo y fomenta el aumento de enzimas antioxidantes. Se ha observado un aumento global de la población de adultos mayores, se estima que de continuar así en los próximos años se tenga alta prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles incluido el SM.

En este sentido, es necesario proponer alternativas terapéuticas accesibles y seguras para prevenir y controlar enfermedades relacionadas con el envejecimiento cuya fisiopatología está relacionada con estrés oxidativo e inflamación crónica. En estudios in vitro e in vivo han informado que el fruto comestible de *S. edule* tiene una amplia variedad de compuestos con efectos antioxidantes, antiinflamatorios, hipoglucémicos, hipertensivos e inhibidores de la lipogénesis. Se espera que se tome como un suplemento para apoyar al tratamiento que ya poseen los pacientes con SM, evitando el daño causado por los criterios de este y el envejecimiento precoz y sus alteraciones en las funciones celulares mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## 10. CONCLUSIÓN

Las cápsulas de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* reduce significativamente los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre periférica y se espera que con un aumento en el tiempo de tratamiento se observe una disminución estadísticamente significativa en los demás parámetros. Debido a esto se observa una disminución en el número de frecuencia de pacientes con éstas condiciones. Los pacientes que recibieron tratamiento con *Sechium edule* mostraron una reducción del porcentaje al daño al ADN, lo que sugiere que este podría ayudar a reducir el daño a dicha molécula.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- Aguiñiga-Sánchez, I., Cadena-Íñiguez, J., Santiago-Osorio, E., Gómez-García, G., Mendoza-Núñez, VM, Rosado-Pérez, J., ... y Soto-Hernández, RM (2017). Análisis químicos y toxicidad in vitro e in vivo del extracto metanólico de frutos de *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*. *Biología farmacéutica* , 55 (1), 1638-1645.
- Arista-Ugalde, T., Altamirano-Lozano, M., Pérez-Vera, S. P., & Mendoza-Núñez, V. M. (2013). Effect of Tai Chi on Oxidative Stress Markers in Mexican Older Adults with Metabolic Syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, (65), S28.
- Arrieta, R. T., Vásquez, C. C., de Oro Acevedo, J., & Romero, D. M. (2021). Lipoproteína Lipasa y su Participación en Enfermedades Cardiovasculares. *Archivos de medicina*, 17(2), 5.
- Arroyo, J., Hañari, R., Tinco, A., Baca, D., Domínguez, L., & Buendía, J. (2012, October). Efecto antihipertensivo del extracto de *Piper aduncum matico* sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratones. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 73, No. 4, pp. 275-280). UNMSM. Facultad de Medicina.
- Aziz, AUR, Farid, S., Qin, K., Wang, H. y Liu, B. (2020). Regulación de la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa mediante la interacción de las quinasas PIM y los sustratos del receptor de insulina. *Archivos de fisiología y bioquímica* , 126 (2), 129-138.
- Benito, F. G., Montero, I. J. F., & del Río Ligorit, A. (2005). Prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 5(4), 46D-52D.
- Berry, DC, Jiang, Y., Arpke, RW, Close, EL, Uchida, A., Reading, D., ... y Graff, JM (2017). El envejecimiento celular contribuye al fracaso de la formación de adipocitos beige inducida por el frío en ratones y seres humanos viejos. *Metabolismo celular* , 25 (1), 166-181.
- Beydoun, MA, Chen, X., Jha, K., Beydoun, HA, Zonderman, AB y Canas, JA (2019). Carotenoides, vitamina A y su asociación con el síndrome metabólico: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revisiones nutricionales* , 77 (1), 32-45.
- Bonomini, F., Rodella, LF y Rezzani, R. (2015). Síndrome metabólico, envejecimiento e implicación del estrés oxidativo. *Envejecimiento y enfermedad* , 6 (2), 109.
- Cadena-Íñiguez, J., Arévalo-Galarza, L., Avendaño-Arrazate, C. H., Soto-Hernández, M., Ruiz-Posadas, L. D. M., Santiago-Osorio, E., ... & Ochoa-Martínez, D. (2007). Production, genetics, postharvest management and pharmacological characteristics of *Sechium edule* (Jacq.) Sw. *Fresh produce*, 1(1), 41-53.



- Cardinali, DP y Hardeland, R. (2017). Inflamación, síndrome metabólico y melatonina: una convocatoria de estudios de tratamiento. *Neuroendocrinología* , 104 (4), 382-397.
- Chatterji, S., Byles, J., Cutler, D., Seeman, T. y Verdes, E. (2015). Salud, funcionamiento y discapacidad en adultos mayores: estado actual e implicaciones futuras. *La Lanceta* , 385 (9967), 563-575.
- Chen, JH, Hales, CN y Ozanne, SE (2007). Daño del ADN, senescencia celular y envejecimiento del organismo: ¿causal o correlativo ?. *Investigación de ácidos nucleicos* , 35 (22), 7417-7428.
- Choe, SC, Kim, HS, Jeong, TS, Bok, SH y Park, YB (2001). La naringina tiene un efecto antiaterogénico con la inhibición de la molécula de adhesión intercelular 1 en conejos hipercolesterolémicos. *Revista de farmacología cardiovascular*, 38 (6), 947-955.
- Contreras, MV (2011). Regulación de la respuesta inflamatoria inducida por ácidos grasos en macrófagos: papel de la lipina-2 (Tesis doctoral, Universidad de Valladolid).
- Cooper, SA, Whaley-Connell, A., Habibi, J., Wei, Y., Lastra, G., Manrique, C., .. y Sowers, JR (2007). Sistema renina-angiotensina-aldosterona y estrés oxidativo en la resistencia a la insulina cardiovascular. *Revista estadounidense de fisiología: fisiología cardíaca y circulatoria* , 293 (4), H2009-H2023.
- de Magalhães, JP y Passos, JF (2018). Estrés, senescencia celular y envejecimiento del organismo. *Mecanismos de envejecimiento y desarrollo* , 170 , 2-9.
- Declercq, K., Vidaković, M. y Berghe, V. (2015). De la inflamación al envejecimiento saludable mediante elecciones dietéticas: ¿es la epigenética la clave para una nutrición personalizada? *Epigenética clínica* , 7 , 33-33.
- Dhiman, K., Gupta, A., Sharma, DK, Gill, NS y Goyal, A. (2012). Una revisión sobre las plantas de importancia medicinal de la familia Cucurbitaceae. *Revista asiática de nutrición clínica* , 4 (1), 16-26.
- Elejalde, ZJ, Sotolongo, OCG y Gámez, Á. A. (2016). El síndrome metabólico como factor de riesgo de cáncer de mama. Utilidad de Metformin®. *Revista Cubana de Medicina Militar* , 45 (2), 195-205.
- Facio-Lince García, A., Pérez-Palacio, M. I., Molina-Valencia, J. L., & Martínez-Sánchez, L. M. (2015). Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 80(6), 515-519.
- Firdous, S., Sravanthi, KA, Debnath, RA y Neeraja, KA (2012). Efecto protector del extracto etanólico y sus fracciones de acetato de etilo y n-butanol de frutos de *Sechium edule* contra la

lesión hepática inducida por tetracloruro de carbono en ratas. *Int J Pharm Pharm Sci* , 4 (1), 354-9.

- Floriano-Sánchez, E., Ignacio-Mejía, I., Brindis-Hernández, F. G., Córdova-Espinoza, M. G., Romero-Morelos, P., Quintero-Fabián, S., ... & Cárdenas-Rodríguez, N. (2019). Estudio de la regulación transcripcional del cáncer de mama en mujeres mexicanas con sobrepeso y obesidad por microarreglos. *Revista de Sanidad Militar*, 73(3-4), 193-200.
- Gaete Pérez, J. (2018). Identificación de estructuras de naturaleza flavónica mediante espectroscopía UV-VIS a partir de estándares de flavonoides. Aplicación de la metodología a un extracto vegetal comercial (Tesis de doctorado, Universidad Andrés Bello (Chile)).
- García Tejada, M. (2021). Análisis del papel protector del hidroxitirosol y la oleuropeína aglicona en los procesos de agregación patológica de la alfa-sinucleína.
- García, F. H., Castillo, J. I. R., & Almoguera, E. V. (2018). Estrés oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema. *Universidad Médica Pinareña*, 13(2), 69-85.
- Hernández-Aquino, E. y Muriel, P. (2018). Efectos beneficiosos de la naringenina en enfermedades hepáticas: mecanismos moleculares. *Revista mundial de gastroenterología* , 24 (16), 1679.
- Hernández-Aquino, E. y Muriel, P. (2018). Efectos beneficiosos de la naringenina en enfermedades hepáticas: mecanismos moleculares. *Revista mundial de gastroenterología* , 24 (16), 1679.
- Hinestroza Còrdoba, L. I. (2022). Aplicación de tecnologías sostenibles para el desarrollo de alimentos nutritivos y saludables dirigidos a mejorar el estado nutricional de la población del departamento del Chocó (Colombia) (Doctoral dissertation, Universitat Politècnica de València).
- Holmström, KM y Finkel, T. (2014). Mecanismos celulares y consecuencias fisiológicas de la señalización dependiente de redox. *Nature revisa Biología celular molecular* , 15 (6), 411-421.
- Houtkooper, RH, Pirinen, E. y Auwerx, J. (2012). Las sirtuinas como reguladoras del metabolismo y la esperanza de vida. *Nature revisa la biología celular molecular* , 13 (4), 225-238.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la población (11 de julio). Aguascalientes 10 de Julio de 2017. México: INEGI; 2017. Disponible en: [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/población2017\\_Nal.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/población2017_Nal.pdf).
- Jones, DP (2006). Redefiniendo el estrés oxidativo. *Antioxidantes y señalización redox* , 8 (9-10), 1865-1879.
- Jones, DP (2008). Biología libre de radicales del estrés oxidativo. *Revista estadounidense de fisiología-fisiología celular* , 295 (4), C849-C868.

- Kaur, J. (2014). Una revisión completa sobre el síndrome metabólico. Investigación y práctica en cardiología , 2014 .
- Kuilman, T., Michaloglou, C., Mooi, WJ y Peeper, DS (2010). La esencia de la senescencia. Genes & Development , 24 (22), 2463-2479.
- Kulczyński, B. y Gramza-Michałowska, A. (2016). Baya de Goji (Lycium barbarum): composición y efectos sobre la salud: una revisión. Revista polaca de ciencias de la alimentación y la nutrición , 66 (2), 67-76.
- Kumar, P. (2018). Una descripción general de las propiedades, la descomposición térmica y el comportamiento de combustión del ADN y los propulsores sólidos a base de ADN. Tecnología de defensa , 14 (6), 661-673.
- Lee, CH, Jeong, TS, Choi, YK, Hyun, BH, Oh, GT, Kim, EH, ... y Bok, SH (2001). Efecto antiaterogénico de los flavonoides cítricos, naringina y naringenina, asociados con ACAT hepático y VCAM-1 y MCP-1 aórticos en conejos alimentados con colesterol alto. Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica , 284 (3), 681-688.
- Leinonen, J., Lehtimäki, T., Toyokuni, S., Okada, K., Tanaka, T., Hiai, H., ... y Alho, H. (1997). Nueva evidencia de biomarcadores de daño oxidativo del ADN en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Cartas FEBS , 417 (1), 150-152.
- León Regal, M., Cedeño Morales, R., Rivero Morey, R., Rivero Morey, J., García Pérez, D., & Bordón González, L. (2018). La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. MediSur, 16(5), 699-710
- Levin, BE, Llabre, MM, Dong, C., Elkind, MS, Stern, Y., Rundek, T., ... y Wright, CB (2014). Modelado del síndrome metabólico y su asociación con la cognición: el estudio del norte de Manhattan. Revista de la Sociedad Internacional de Neuropsicología , 20 (10), 951-960.
- Leyva Soto, A. (2019). Evaluación de ingrediente funcional en la elaboración de pan de caja para su potencial uso como cardioprotector y antigenotóxico.
- Li, Z., Geng, YN, Jiang, JD y Kong, WJ (2014). Actividades antioxidantes y antiinflamatorias de la berberina en el tratamiento de la diabetes mellitus. Medicina alternativa y complementaria basada en la evidencia , 2014 .
- Lin, F., Roiland, R., Chen, DG y Qiu, C. (2015). Vinculando la cognición y la fragilidad en la mediana edad y la vejez: el síndrome metabólico es importante. Revista internacional de psiquiatría geriátrica , 30 (1), 64-71.
- Listenberger, LL y Schaffer, JE (2002). Mecanismos de la lipoapoptosis: implicaciones para la enfermedad cardíaca humana. Tendencias en medicina cardiovascular , 12 (3), 134-138.

- Lizardi-Cervera, J., Laparra, I. B., Chávez-Tapia, N. C., Ostos, M. E. R., & Esquivel, M. U. (2006). Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Revista de Gastroenterología de México*, 71(4), 453-459.
- Lizarzaburu Robles, J. C. (2013, October). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 74, No. 4, pp. 315-320). UNMSM. Facultad de Medicina.
- López-Otín, C., Blasco, MA, Partridge, L., Serrano, M. y Kroemer, G. (2013). Las señas de identidad del envejecimiento. *Cell* , 153 (6), 1194-1217.
- Lozano-Picazo, C. M., & Fernández-Belda, F. (2018). Especies reactivas de oxígeno y su implicación en Biomedicina. In *Anales de Veterinaria de Murcia* (Vol. 34, pp. 17-26).
- M Eid, H. y S Haddad, P. (2017). El potencial antidiabético de la quercetina: mecanismos subyacentes. *Química medicinal actual* , 24 (4), 355-364.
- Man, AW, Li, H. y Xia, N. (2020). Impacto de los estilos de vida (dieta y ejercicio) en la salud vascular: estrés oxidativo y función endotelial. *Medicina oxidativa y longevidad celular* , 2020 .
- Marqués, V. P. (2014). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina asociada a la inflamación en estados de obesidad y NAFLD (Doctoral dissertation, Universidad de Alcalá).
- Martínez, MP, Vergara, ID, Molano, KQ, Pérez, MM, & Ospina, AP (2021). Síndrome metabólico en adultos: Revisión narrativa de la literatura. *Archivos de medicina* , 17 (2), 4.
- Maseres Javaloy, P. (2018). Regulation of cell proliferation and differentiation by p38 MAPK in distinct physiopathological processes (Doctoral dissertation, Universitat Pompeu Fabra).
- Mates, JM (2000). Efectos de las enzimas antioxidantes en el control molecular de la toxicología de especies reactivas de oxígeno. *Toxicología* , 153 (1-3), 83-104.
- McCracken, E., Monaghan, M. y Sreenivasan, S. (2018). Fisiopatología del síndrome metabólico. *Clínicas en dermatología* , 36 (1), 14-20.
- Mehta, K., Balaraman, R., Amin, AH, Bafna, PA y Gulati, O. (2003). Efecto de los frutos de *Moringa oleifera* sobre el perfil lipídico de conejos normales e hipercolesterolémicos. *Revista de etnofarmacología* , 86 (2-3), 191-195.
- Mendizábal, Y., Llorens, S. y Nava, E. (2013). Hipertensión en el síndrome metabólico: fisiopatología vascular. *Revista internacional de hipertensión* , 2013 .
- Mendoza-Núñez VM, Retana-Ugalde R. Estrés oxidativo e inflamación. México: FES Zaragoza, UNAM; 2009.p. 31-45.

- Mendoza-Núñez, VM, Ruiz-Ramos, M., Sánchez-Rodríguez, MA, Retana-Ugalde, R. y Muñoz-Sánchez, JL (2007). Estrés oxidativo relacionado con el envejecimiento en humanos sanos. La revista Tohoku de medicina experimental , 213 (3), 261-268.
- Metrustry, SJ, Karhunen, V., Edwards, MH, Menni, C., Geisendorfer, T., Huber, A., ... y Valdes, AM (2018). Firmas metabolómicas del bajo peso al nacer: vías de resistencia a la insulina y estrés oxidativo. PLoS One , 13 (3), e0194316.
- Miranda, PJ, DeFronzo, RA, Califf, RM y Guyton, JR (2005). Síndrome metabólico: definición, fisiopatología y mecanismos. Revista estadounidense del corazón , 149 (1), 33-45.
- Mitchell, SA y Ahmad, MH (2006). Una revisión de la investigación sobre plantas medicinales en la Universidad de las Indias Occidentales, Jamaica. West Indian Med J , 55 (4), 243.
- Mumtaz, SF, Paul, S. y Bag, AK (2013). Efecto de *Sechium edule* sobre el daño renal inducido por sustancias químicas en animales de experimentación. ||| Revista de Farmacología de Bangladesh ||| , 8 (1), 28-35.
- Muñiz, G. M., Gómez, B. A., Becerril, L. C., & Solano, G. S. (2019). ESTILO DE VIDA DE ANCIANOS QUE VIVEN CON DIABETES Y CARACTERIZACIÓN DE DIAGNÓSTICOS DE ENFERMERÍA. Texto & Contexto-Enfermagem, 28.
- Muñoz-Espín, D. y Serrano, M. (2014). Senescencia celular: de la fisiología a la patología. Nature revisa la biología celular molecular , 15 (7), 482-496.
- Murano, I., Barbatelli, G., Parisani, V., Latini, C., Muzzonigro, G., Castellucci, M. y Cinti, S. (2008). Los adipocitos muertos, detectados como estructuras en forma de corona, son frecuentes en los depósitos de grasa visceral de ratones genéticamente obesos. Revista de investigación de lípidos , 49 (7), 1562-1568.
- Nandakumar, J., & Cech, T. R. (2013). Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. Nature reviews Molecular cell biology, 14(2), 69-82.
- Neeraja, K., Debnath, R. y Firdous, SM (2015). Actividad cardioprotectora de frutos de *Sechium edule*. ||| Revista de Farmacología de Bangladesh ||| , 10 (1), 125-30.
- Newstrom, LE (1991). Evidencia del origen del chayote, *Sechium edule* (Cucurbitaceae). Botánica económica , 45 (3), 410-428.
- Nieto-Vazquez, I., Fernández-Veledo, S., Krämer, DK, Vila-Bedmar, R., García-Guerra, L. y Lorenzo, M. (2008). Resistencia a la insulina asociada a la obesidad: el vínculo TNF-alfa. Archivos de fisiología y bioquímica , 114 (3), 183-194.

- Onzaga, I. L., Rincón, J., & Guerrero, M. F. (2008). Vasorelaxant profile of the extract and an acetylated flavonoid fraction obtained from *Calea prunifolia* HBK. *Colombia Médica*, 39(1), 33-40.
- Ordóñez, AAL, Gómez, JD y Vattuone, MA (2006). Actividades antioxidantes de los extractos de *Sechium edule* (Jacq.) Swartz. *Química de los alimentos* , 97 (3), 452-458.
- Orozco, M. A., & Núñez, V. M. M. (2006). Prevalencia y factores de riesgo para polifarmacia en adultos mayores del Valle del Mezquital, Hidalgo. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 37(4), 12-20.
- Ortega Pérez, L. G. (2020). Efecto del extracto de *Callistemon citrinus* sobre el estrés oxidativo en ratas alimentadas con una dieta hipercalórica.
- Pang, B., Zhao, LH, Zhou, Q., Zhao, TY, Wang, H., Gu, CJ y Tong, XL (2015). Aplicación de berberina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista internacional de endocrinología* , 2015 .
- PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus. *Diario Oficial de la Federación*. [en línea] 2018 mayo [Fecha de acceso 10 de junio de 2019]. Disponible en: URL: [www.dof.gob.mx/normasOficiales/7112/salud2a11\\_C/salud2a11\\_C.html](http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/7112/salud2a11_C/salud2a11_C.html)
- Ramírez-López, L. X., Aguilera, A. M., Rubio, C. M., & Aguilar-Mateus, Á. M. (2021). Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(1), 60-66.
- Razavi, BM y Hosseinzadeh, H. (2017). Azafrán: una medicina natural prometedora en el tratamiento del síndrome metabólico. *Revista de ciencia de la alimentación y la agricultura* , 97 (6), 1679-1685.
- Ríos, J. L., Francini, F., & Schinella, G. R. (2016). Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (I): mecanismos de acción.
- Rodrigo Fernandez, G. C., & Yanqui Yanqui, Y. (2018). Efecto del extracto de guayaba (*Psidium guajava* L.) sobre los triglicéridos totales y los niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL, en ratas hipercolesterolemicas inducidas experimentalmente, Arequipa-2017.
- Rodrigo-Cano, S., Soriano del Castillo, J. M., & Merino-Torres, J. F. (2017). Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, 37(4), 87-92.
- Rojas, R., Aguilar-Salinas, CA, Jiménez-Corona, A., Shamah-Levy, T., Rauda, J., Ávila-Burgos, L., ... y Lazcano Ponce, E. (2010). Síndrome metabólico en adultos mexicanos: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. *Salud pública de México* , 52 , S11-S18.

- Romero-Velarde, E., Aguirre-Salas, L. M., Álvarez-Román, Y. A., Vázquez-Garibay, E. M., Casillas-Toral, E., & Fonseca-Reyes, S. (2016). Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes con obesidad. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(5), 568-575.
- Rosado-Pérez, J., Aguiñiga-Sánchez, I., Santiago-Osorio, E., & Mendoza-Núñez, V. M. (2019). Effect of *Sechium edule* var. *nigrum spinosum* (Chayote) on oxidative stress and pro-inflammatory markers in older adults with metabolic syndrome: an exploratory study. *Antioxidants*, 8(5), 146.
- Ruiz-Ojeda, FJ, Olza, J., Gil, Á., & Aguilera, CM (2018). Estrés oxidativo e inflamación en la obesidad y el síndrome metabólico. En *Obesidad* (págs. 1-15). Prensa Académica. Sánchez Romero, M. D. R., & SANCHEZ ROMERO, M. D. R. (2019). Obtención de nuevos fármacos de origen natural con actividad reguladora sobre la Adipogénesis (Master's thesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).
- Saavedra, O. M., Vázquez, E. N. J., Vargas, M. R. B. G., & Reyes, G. M. C. (2010). Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas.
- Salama, R., Sadaie, M., Hoare, M. y Narita, M. (2014). Senescencia celular y sus programas efectores. *Genes & Development*, 28 (2), 99-114.
- Santos Alvaro, L. A. (2021). Relación del polimorfismo-308 G/A del gen TNF- $\alpha$  con los niveles séricos de TNF- $\alpha$  en pacientes con síndrome metabólico del Cercado de Lima–2017.
- Sanz, R., Mazzei, L., Santino, N., Ingrassia, M., & Manucha, W. (2020). La interacción vitamina D-mitocondria podría modular el camino de señalización involucrado en el desarrollo de la hipertensión: una visión integrativa translacional. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 32(4), 144-155.
- Saxton, RA y Sabatini, DM (2017). Señalización de mTOR en crecimiento, metabolismo y enfermedad. *Cell*, 168 (6), 960-976.
- Schieber, M. y Chandel, NS (2014). Las ROS funcionan en la señalización redox y el estrés oxidativo. *Biología actual*, 24 (10), R453-R462.
- Selman, C., Lingard, S., Choudhury, AI, Batterham, RL, Claret, M., Clements, M., ... y Withers, DJ (2008). Evidencia de extensión de la vida útil y biomarcadores retardados relacionados con la edad en ratones nulos del sustrato 1 del receptor de insulina. *The FASEB Journal*, 22 (3), 807-818.

- Shi, X., Jiang, H., Mao, Y., Ye, J., & Saffiotti, U. (1996). Vanadium (IV)-mediated free radical generation and related 2'-deoxyguanosine hydroxylation and DNA damage. *Toxicology*, 106(1-3), 27-38.
- Sierra-Castrillo, J., Gómez-Rave, L. J., Cardenas-Sierra, D. M., Villán-Bustamante, N., Acosta-León, N. P., & Bermúdez-Pirela, V. (2020). Correlación entre niveles de hormonas tiroideas y concentración sérica de interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH), en pacientes con diabetes tipo 2. *Ciencia e Innovación en Salud*.
- Singh, AK, Raj, V., Keshari, AK, Rai, A., Kumar, P., Rawat, A., ... y Saha, S. (2018). La mangiferina y la naringenina aisladas ejercen un efecto antidiabético a través de la acción agonista dual de PPAR $\gamma$  / GLUT4 con una fuerte regulación metabólica. *Interacciones químico-biológicas* , 280 , 33-44.
- SMA, FIRDOUS, Ka, NERAJA, Ra, DEBNATH, SINGHA, D., & Ka, SRAVANTHI Evaluación de la actividad antiulcer del extracto etanólico de frutos sechium edule en ratas experimentales. *Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—a concise review. Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547-553..
- Soca, P. E. M. (2010). Evaluación de la resistencia a la insulina. *Atención Primaria*, 42(9), 489. Secretaría de Salud. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana
- Tasselli, L., Xi, Y., Zheng, W., Tennen, RI, Odrowaz, Z., Simeoni, F., ... y Chua, KF (2016). SIRT6 desacetila H3K18ac en la cromatina pericéntrica para prevenir errores mitóticos y senescencia celular. *Biología estructural y molecular de la naturaleza* , 23 (5), 434-440.
- Thorpe, GW, Fong, CS, Alic, N., Higgins, VJ y Dawes, IW (2004). Las células tienen distintos mecanismos para mantener la protección contra diferentes especies reactivas de oxígeno: genes de respuesta al estrés oxidativo. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* , 101 (17), 6564-6569.
- Tuberoso, CIG, Boban, M., Bifulco, E., Budimir, D. y Pirisi, FM (2013). Capacidad antioxidante y propiedades vasodilatadoras de la comida mediterránea: el caso del vino Cannonau, el licor de bayas de mirto y la miel de madroño. *Química de los alimentos* , 140 (4), 686-691.
- Valko, M., Rhodes, CJB, Moncol, J., Izakovic, MM y Mazur, M. (2006). Radicales libres, metales y antioxidantes en el cáncer inducido por estrés oxidativo. *Interacciones químico-biológicas* , 160 (1), 1-40.
- Vega Abascal, J. B., Leyva Sicilia, Y., & Teruel Ginés, R. (2019). La circunferencia abdominal. Su inestimable valor en la Atención Primaria de Salud. *Correo Científico Médico*, 23(1), 270-274.



- Vincent, HK, Bourguignon, CM y Taylor, AG (2010). Relación del índice fitoquímico de la dieta con el aumento de peso, el estrés oxidativo y la inflamación en adultos jóvenes con sobrepeso. *Revista de nutrición y dietética humanas* , 23 (1), 20-29.
- Wisse, BE (2004). El síndrome inflamatorio: el papel de las citocinas del tejido adiposo en los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. *Revista de la sociedad estadounidense de nefrología* , 15 (11), 2792-2800.
- Yoshida, H., Takamura, N., Shuto, T., Ogata, K., Tokunaga, J., Kawai, K. y Kai, H. (2010). Los flavonoides cítricos hesperetina y naringenina bloquean las acciones lipolíticas del TNF- $\alpha$  en los adipocitos de ratón. *Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica* , 394 (3), 728-732.
- Yoshizaki, T., Kusunoki, C., Kondo, M., Yasuda, M., Kume, S., Morino, K., ... y Maegawa, H. (2012). La autofagia regula la inflamación en los adipocitos. *Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica* , 417 (1), 352-357.
- Zaidun, NH, Thent, ZC y Abd Latiff, A. (2018). Combatir los trastornos del estrés oxidativo con flavonoide cítrico: Naringenina. *Ciencias de la vida* , 208 , 111-122.
- Zaki, M., Basha, W., El-Bassyouni, HT, El-Toukhy, S. y Hussein, T. (2018). Evaluación del perfil de daño del ADN en mujeres obesas y su asociación con el riesgo de síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico y preeclampsia recurrente. *Genes y enfermedades* , 5 (4), 367-373.
- Zhao, Y., Tyshkovskiy, A., Muñoz-Espín, D., Tian, X., Serrano, M., De Magalhaes, JP, ... y Gorbunova, V. (2018). Las ratas topo desnudas pueden experimentar senescencia celular del desarrollo, inducida por oncogenes y por daño del ADN. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* , 115 (8), 1801-1806.
- Zimmet, P., Mm Alberti, K. G., & Serrano Ríos, M. (2005). Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Revista española de cardiología*, 58(12), 1371-1376.