



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

**Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía
Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales**



Efecto de subproductos de mango Ataulfo sobre la regulación de genes que participan en el proceso inflamatorio del tejido adiposo en un modelo murino con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en sacarosa

TESIS

Como requisito parcial para obtener el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN Y
ALIMENTOS MEDICINALES**

Presenta:

LNCA Diana Ivedt Reyes Trujillo

Culiacán de Rosales, Sinaloa, a 30 de septiembre de 2024



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Sinaloa y a la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía por darme la oportunidad de formar parte del equipo del Laboratorio de Investigación 1 y ser estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales, por permitirme tener acceso a las instalaciones, que fue el espacio en el que logré culminar los créditos del posgrado y desarrollar mis actividades del proyecto de investigación, culminando así el programa de estudios.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD) de Culiacán, espacio en el que pude realizar mis actividades experimentales para culminar mi proyecto de investigación. En especial al Laboratorio Nacional para la Investigación en Inocuidad Alimentaria (LANIIA) que fue el espacio en donde se lograron mis actividades experimentales. Al Dr. Cristóbal Chaidez Quiroz, director de LANIIA quien me permitió trabajar en las instalaciones y tener acceso a todo el equipo de trabajo, muchas gracias Dr.

Al Dr. Juan Daniel Lira Morales por su guía, por compartir sus conocimientos, por las preguntas que nos permitían generar el sentido crítico del porqué de los experimentales y por estar al pendiente de mis avances en el proyecto.

Al Centro de Investigación de Ciencias de la Salud (CIDOCS) y al Dr. Efraín Ríos Burgueño por su apoyo en el desarrollo de una parte experimental de este proyecto de investigación y por su orientación.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca otorgada durante los dos años que duró el programa de posgrado de la Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales.

Al Programa de Fomento y Apoyo a Proyectos de Investigación (PROFAPI) por el financiamiento de una parte importante del proyecto de investigación.

A mis profesores, doctores del núcleo académico y personal administrativo del posgrado que siempre me hicieron sentir bienvenida, y me acompañaron durante estos dos años. Gracias por todo el apoyo y el aprendizaje.

A mi directora de tesis, la Dra. Marcela de Jesús Vergara Jiménez, a quien admiro y quien me recibió con los brazos abiertos aun sin conocerme. Quien reforzó en mí el interés por la ciencia. Muchas gracias Dra. por darme la oportunidad de tener un espacio en su equipo de trabajo, por el impulso y el apoyo para participar en diversos eventos académicos, logrando así muchas metas profesionales, por su seguimiento constante y siempre regresarme al camino correcto. Su respeto, compromiso y amor por la ciencia siempre han sido inspiración para mí, para no flaquear cuando el panorama no pintaba como se esperaba. Por siempre hacerme sentir en casa y por estar pendiente de mí. Por las experiencias vividas y las historias compartidas. Sin su apoyo, nada de esto hubiera sido posible.

A mi directora de tesis, la Dra. Elisa María Barrón Cabrera, por su compromiso, integridad, responsabilidad y amor por su quehacer profesional. Siempre ha sido fuente de inspiración para seguir avanzando y no desistir. Por el seguimiento a mis actividades de investigación y la retroalimentación constante y por permitirme seguir creciendo bajo su orientación y guía. Le agradezco por ser tan minuciosa al explicar un tema de expresión génica, bioestadística, etc., siempre me permitía obtener un panorama con más posibilidades para dar seguimiento a mis actividades. Gracias por los retos y acompañarme en todo este proceso, por las preguntas que generaban el sentido crítico y me llevaba más allá de los conocimientos básicos. Por el orden

y la organización con la que guía cada una de sus actividades. Por su empatía, su calidez, por las charlas y los excelentes momentos que pasamos.

A mis asesoras, la Dra. María Luz Fernández por su asesoría y las observaciones que me permitían replantear la búsqueda y fortalecer este proyecto de investigación. Por siempre atender las sesiones en línea, su disposición y calidez en el seguimiento a mis avances y por la retroalimentación.

A la Dra. Perla Yareli Gutiérrez Arzapalo por su atención respetuosa y orientación en mi proyecto de investigación. Le agradezco el acompañamiento y sus observaciones atinadas para reforzar mi investigación. Por el apoyo que siempre recibí en mis visitas al Hospital Civil. Por su disponibilidad y empatía durante todo el proceso de maestría.

A la M.C. Rosabel Vélez de la Rocha, por su acompañamiento durante estos dos años. Por su empatía y siempre resolver las dudas que surgieron durante el camino. Por siempre estar al pendiente en las actividades realizadas en CIAD y tener al alcance las herramientas necesarias para aprovechar el tiempo, por acompañarme cuando los experimentales se alargaban. Por sus consejos y ayudarme a mantener la calma. Por compartir sus conocimientos y ayudarme a entender que los errores son necesarios para aprender.

A la Dra. Mónica Lizzette Castro Acosta, al Dr. Javier Abednego Magaña Gómez y el Dr. Jesús Gilberto Aramburo Gálvez, que siempre sumaron a mi aprendizaje y resolvían muchas de las dudas que no me atrevía a preguntar o que no sabía que necesitaba resolver.

A mis compañeros y ahora amigos del programa de posgrado, Diana Ferreira, Salma Cristerna, Sthephany Rodríguez, Ana Libertad Jiménez, Yaritza Arredondo y Eduardo Sarabia. Gracias por las pláticas sobre temas de investigación, por las preguntas, por seguir de cerca los avances y por compartir sus proyectos de investigación que siempre me permitieron aprender

sobre otros temas. Por las experiencias compartidas, por hacerme sentir en casa y siempre acompañarme en todo el proceso de manera profesional y personal, los quiero mucho.

A mi mamá Gloria Trujillo Reyes por sembrar en mí el interés por el conocimiento y la educación. Por siempre creer que puedo llegar muy lejos y que todo lo que sueño es posible. Le agradezco por cuidarme en este año 2024 como nunca y reconectar conmigo, por siempre estar cuando más la necesito. Eso me dio fortaleza para poder finalizar y cerrar con broche de oro mi posgrado. Porque siempre creer que podría tener el grado de maestra.

A mi papá Apolinar Reyes Moreno por ser un ejemplo, por siempre apoyarme y por sus consejos críticos y atinados. Por mantener la calma cuando es necesario y pintar un panorama con distintos escenarios y con diversas posibilidades para obtener diferentes soluciones a un solo problema, por siempre estar al pendiente de mí, inclusive a la distancia y siempre darme su apoyo incondicional. Gracias por siempre creer que lo voy a lograr.

A mis hermanos Karla Ivonne Reyes Trujillo, Abraham Reyes Trujillo, Aylinne Odalices Reyes Trujillo y Jhilari Valeria Reyes Trujillo. Les agradezco por su apoyo incondicional y ser un espacio al que siempre puedo recurrir. En este cierre de posgrado han estado al tanto de mis avances, siempre preocupados y al pendiente de que logré mis objetivos. Gracias por sus consejos, su acompañamiento, su calidez y su comprensión.

A mis sobrinas Julieta Trujillo Minero y Aitana Reyes Trujillo, por motivarme para ser un ejemplo para ellas.

A QFB. Sarahy Guadalupe Medina Espinoza por el acompañamiento, los consejos y siempre pintar un panorama positivo ante las adversidades. Siempre se tienen el plan de la “A” a la “Z” para resolver cualquier situación. Por tu motivación y por brindarme lo necesario para sacar mi proyecto adelante y ser un apoyo incondicional en todos los sentidos, muchas gracias.

Y a mis amigos, Leopoldo Schulz Blancas, Minerva Roa Arenas, Isaúl García Rodríguez, Hugo García Barraza, Maribel Hernández Ramírez, Madeleine R. Domínguez Torres, Andrea Díaz Meneses, Edgar D. Hernández Mota, Sandra Margarita Ávila Zamudio, Mariana Arizpe Amor, Isabel Araminta del Castillo Cerón, Mariana Sotelo Rodríguez, Carolina Rodríguez Rodríguez y los que me faltan por mencionar, por acompañarme a la distancia, hacerme ver siempre mis fortalezas e impulsarme a seguir y no desistir.

DEDICATORIA

*A Gloria Trujillo Reyes y a Apolinar Reyes Moreno por ser mi faro.
A mis hermanos Ivonne, Abraham, Aylinne y Jhilari por ser mi soporte.
A Sarahy por ser mi vínculo.
A mis sobrinas Julieta y Aitana por ser mi inspiración.
A mi tía Piedad Trujillo Reyes † por ser mi templanza.*

“Somos de quien nos anima a seguir cuando estamos a un paso de renunciar”

Rafael Cabaliere.

RESUMEN

Introducción: El síndrome metabólico (SMet) es un conjunto de alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, con la inflamación del tejido adiposo visceral como uno de los primeros mecanismos involucrados. El exceso de energía provoca la expansión de los adipocitos mediante hiperplasia e hipertrofia, lo que contribuye a la liberación de adipocinas y citocinas proinflamatorias como el receptor de leptina (*Lepr*), adiponectina (*Adipoq*) y el factor de necrosis tumoral alfa (*Tnf- α*), asociados con resistencia a la insulina e hiperglucemia. La adopción de un estilo de vida saludable, que incluya el consumo de frutas y verduras ricas en fitoquímicos, como el mango Ataulfo, puede ayudar a regular estos procesos inflamatorios. El mango Ataulfo, rico en carotenoides, compuestos fenólicos, vitamina C y mangiferina, es reconocido por su potencial antiinflamatorio. **Objetivo:** evaluar el efecto de la pulpa, cáscara y fibra de cáscara de mango Ataulfo sobre el peso corporal, los indicadores bioquímicos séricos, la morfología y morfometría del tejido adiposo y su relación con la expresión de genes *Lepr*, *Adipoq*, *Il-10* y *TNF- α* en ratones de la cepa C57BL6/N con síndrome metabólico inducido con una dieta alta en sacarosa. **Métodos:** Se estudió el tejido adiposo de ratones con SMet inducidos con una dieta alta en sacarosa al 50% por 33 semanas, los ratones fueron divididos en 5 grupos distribuidos de la siguiente manera: grupo control, grupo SMet, grupo Pulpa, grupo Cáscara y grupo Fibra. Se realizó la evaluación del efecto de los subproductos de mango sobre el peso corporal e indicadores bioquímicos, HOMA-IR, mediante histología se evaluó el tamaño y número de adipocitos del tejido adiposo y se utilizó la PCR en tiempo real para los genes *Lepr*, *Adipoq*, *Il-10* y *TNF- α* . Se utilizó la expresión de los genes *β -actina*, *18s* y *Gapdh* como genes constitutivos. Se utilizó el método de cuantificación $2^{-\Delta\Delta Cq}$. El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad versión 9 y SPSS con un intervalo de confianza del 95% y un valor

$p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. **Resultados:** El grupo pulpa presentó diferencias en el peso corporal durante las 12 semanas en comparación al grupo control. Los niveles de insulina mostraron diferencias entre el grupo SMet y el grupo control, así como con los tres tratamientos de subproducto de mango. La resistencia a la insulina mostró diferencias en el grupo cáscara en comparación con el grupo SMet y también se observó una reducción en el tamaño de los adipocitos en el grupo cáscara. La expresión del gen *Adipoq* presentó diferencias con los grupos Pulpa, Cáscara y Fibra en comparación del grupo SMet, mientras que la expresión génica de *Lepr*, *Tnf- α* , *Il-10* no presentó cambios significativos entre los grupos. **Conclusión:** La pulpa, la cáscara y fibra de cáscara de mango contribuyeron a la reducción del peso corporal, los indicadores bioquímicos séricos y el tamaño de los adipocitos, además de aumentar la cantidad de adipocitos y reducir la expresión de los genes *Adipoq*, *Lepr* y *Tn-a*. En particular, la cáscara redujo significativamente el índice de resistencia a la insulina y el tamaño de los adipocitos, lo que podría mitigar factores de riesgo asociados con el SMet.

Palabras clave: síndrome metabólico, tejido adiposo, inflamación, mango Ataulfo, expresión génica.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
2.1	Síndrome metabólico, definición, etiología y prevalencia	5
2.2	HOMA-IR, resistencia a la insulina	6
2.3	Tejido adiposo.....	6
2.3.1	Características generales	6
2.3.2	Características del tejido adiposo	8
2.3.3	Origen de los adipocitos	9
2.3.4	Acumulación de grasa visceral	9
2.4	Inflamación del tejido adiposo.....	11
2.5	Receptores secretados por el tejido adiposo.	11
2.6	Citocinas del tejido adiposo	12
2.6.1	Leptina.....	13
2.6.2	Adiponectina.....	13
2.6.3	Factor de necrosis tumoral alfa.....	14
2.6.4	Interleucina-10.....	15
2.7	Expresión de genes del tejido adiposo	15
2.7.1	Gen <i>Lepr</i>	16
2.7.2	Gen <i>Adipoq</i>	16
2.7.3	Gen <i>Tnf-α</i>	16
2.7.4	Gen <i>Il-10</i>	17
2.8	Papel de la alimentación en el SMet.....	17
2.9	Propiedades del mango (<i>Mangifera indica L.</i>)	18
2.10	Modelo murino. Cepa <i>C57BL/6N</i>	20
3	HIPÓTESIS	21
4	OBJETIVOS	21
4.1	Objetivo general.....	21
4.2	Objetivos específicos	21
5	MATERIALES Y MÉTODOS	23

5.1	Tipo de estudio	23
5.2	Ensayo <i>in vivo</i>	23
5.3	Toma de peso de los ratones.....	25
5.4	Evaluación de los niveles de glucosa sérica	25
5.5	Evaluación de los niveles séricos de insulina	26
5.6	Evaluación de la resistencia a la insulina.....	27
5.7	Evaluación de los niveles séricos de triglicéridos	27
5.8	Análisis histológico del tejido adiposo.....	28
5.8.1	Fijación, inclusión y corte de las muestras	28
5.8.2	Tinción del tejido adiposo con hematoxilina y eosina	29
5.8.3	Análisis morfológico del tejido adiposo	29
5.8.4	Análisis morfométrico del tejido adiposo.....	30
5.9	Expresión génica	30
5.9.1	Extracción del ácido ribonucleico (RNA).....	30
5.9.2	Cuantificación del RNA.....	30
5.9.3	Integridad del RNA	30
5.9.4	Síntesis de cDNA.....	32
5.9.5	Estandarización de los genes constitutivos	33
5.9.6	Control interno	34
5.9.7	PCR en tiempo real	35
5.10	Análisis estadístico	35
6	RESULTADOS	37
6.1	Peso corporal de los ratones	37
6.2	Niveles séricos de glucosa	38
6.3	Niveles séricos de insulina.....	40
6.4	Resistencia a la insulina	41
6.5	Niveles séricos de triglicéridos.....	43
6.6	Cambios morfológicos en el tejido adiposo.....	44
6.7	Número de adipocitos del tejido adiposo	46
6.8	Tamaño de los adipocitos del tejido adiposo	48
6.9	Niveles de expresión del gen <i>Adipoq/Gapdh</i>	49

6.10	Niveles de expresión del gen <i>Lepr/β-actina</i>	50
6.11	Niveles de expresión del gen <i>Tnf-α/18s</i>	51
6.12	Niveles de expresión del gen <i>Il-10/β-actina</i>	52
6.13	Análisis de correlación del gen <i>Tnf-α/18s</i> y el peso corporal.....	53
6.14	Análisis de correlación del gen <i>Il-10/β-actina</i> y el peso corporal.....	55
6.15	Análisis de correlación del gen <i>Adipoq/Gapdh</i> e indicadores bioquímicos.....	57
6.16	Análisis de correlación del gen <i>Il-10/β-actina</i> y variables de interés.....	58
6.17	Análisis de correlación del gen <i>Lepr/β-actina</i> y variables de interés.....	59
6.18	Análisis de correlación de los genes <i>Adipoq, Lepr, Tnf-α</i> e <i>Il-10</i> con las variables de morfometría del tejido adiposo.....	60
7	DISCUSIÓN	66
8	CONCLUSIONES	76
9	RECOMENDACIONES	77
10	REFERENCIAS	78
11	ANEXOS	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fase uno del ensayo in vivo.	24
Figura 2. Fase dos del ensayo in vivo.	25
Figura 3. Electroforesis de los grupos experimentales..	32
Figura 4. Control interno de los genes constitutivos 18s y Gapdh al final de la intervención.....	34
Figura 5. Peso corporal de los ratones durante las 12 semanas de intervención.....	38
Figura 6. Niveles de séricos de glucosa de los grupos experimentales.. ..	39
Figura 7. Niveles de insulina de los grupos experimentales.....	40
Figura 8. Valores de índice HOMA-RI de los grupos experimentales.. ..	42
Figura 9. Niveles de triglicéridos en los grupos experimentales.....	43
Figura 10. Cambios morfológicos del tejido adiposo..	45
Figura 11. Número de adipocitos de los grupos experimentales.....	47
Figura 12. Tamaño de adipocitos de los grupos experimentales.....	48
Figura 13. Expresión relativa del gen Adipoq/Gapdh de los grupos experimentales.....	49
Figura 14. Expresión relativa del gen Lepr/ β -actina de los grupos experimentales.....	50
Figura 15. Expresión relativa del gen Tnf- α /18s de los grupos experimentales.....	51
Figura 16. Expresión relativa del gen Il-10/ β -actina de los grupos experimentales.....	52
Figura 17. Análisis de correlación del gen Tnf- α /18s con el peso corporal del grupo experimental Pulpa.	54
Figura 18. Análisis de correlación del gen Il-10/ β -actina con el peso corporal del grupo experimental Pulpa..	56

Figura 19. Análisis de correlación del gen Adipoq/Gapdh con los indicadores bioquímicos del grupo experimental Pulpa.....	57
Figura 20. Análisis de correlación del gen Il-10/ β -actina con el índice de resistencia a la insulina del grupo experimental Cáscara.	58
Figura 21. Análisis de correlación del gen Lepr/ β -actina con los niveles séricos de insulina y el índice de resistencia a la insulina del grupo experimental Fibra..	59
Figura 22. Análisis de correlación de los genes Adipoq/Gapdh, Lepr/ β -actina, Tnf- α /18s e Il-10/ β -actina con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Control.	61
Figura 23. Análisis de correlación de los genes Adipoq/Gapdh, Lepr/ β -actina, Tnf- α /18s e Il-10/ β -actina con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo SMet..	62
Figura 24. Análisis de correlación de los genes Adipoq/Gapdh, Lepr/ β -actina, Tnf- α /18s e Il-10/ β -actina con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Pulpa.....	63
Figura 25. Análisis de correlación de los genes Adipoq/Gapdh, Lepr/ β -actina, Tnf- α /18s e Il-10/ β -actina con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Cáscara.....	64
Figura 26. Análisis de correlación de los genes Adipoq/Gapdh, Lepr/ β -actina, Tnf- α /18s e Il-10/ β -actina con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Fibra.....	65

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones para la síntesis del cDNA	33
---	----

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades.....	86
Anexo 2. Reconocimiento a la Presentación de Cartel Científico en la Jornada Universitaria del Conocimiento UAS 2022	87
Anexo 3. Reconocimiento a la Presentación de Cartel Científico en la Jornada Universitaria del Conocimiento UAS 2023	88
Anexo 4. Presentación del Cartel Científico en el 16th Congreso de la Sociedad Internacional de Nutrigénética y Nutriegenómica (ISNN).....	89
Anexo 5. Resumen publicado en la Revista Internacional Lifestyle Genomics en las Memorias del 16th Congreso de la Sociedad Internacional de Nutrigénética y Nutriegenómica (ISNN)	90
Anexo 6. Constancia de Estancia Académica en CIAD A.C. Culiacán.	91
Anexo 7. Constancia de Participación como Ponente en el 4to Congreso Internacional sobre Inocuidad y Calidad Alimentaria.....	92
Anexo 8. Constancia de Participación como Instructora de “ANICA KIDS” como parte de las actividades del 4to Congreso Internacional sobre Inocuidad y Calidad Alimentaria.....	93

1 INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SMet) es un conjunto de signos que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer (Hiriart-Urdanivia et al., 2019). No existe un diagnóstico único, pero deben estar presentes 3 criterios o más según el informe de Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP-III) (Expert Panel on Detection, 2001). Los factores de riesgo que caracterizan a esta entidad son: estado trombótico, situación proinflamatoria, resistencia a la insulina, exceso de peso, intolerancia a la glucosa y triglicéridos elevados y bajos niveles de cHDL (Cardoso-Saldaña et al., 2021). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 en población adulta mexicana, la prevalencia de SMet es del 45%. (Cardoso-Saldaña et al., 2021, ENSANUT, 2020)

El tejido adiposo blanco es un órgano complejo y tiene un papel principal en el mantenimiento de la homeostasis energética. El tejido adiposo se expande mediante el aumento en el tamaño (hipertrofia) y el número (hiperplasia) de los adipocitos. Los adipocitos además de ser un reservorio de energía también responden a las demandas de energía y secretan factores paracrinos que regulan otros tejidos metabólicos. La localización del tejido adiposo se conserva estrictamente en varias especies, siendo la adiposidad central, en lugar de la adiposidad periférica, un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades metabólicas (Longo et al., 2019). La acumulación excesiva del tejido adiposo altera su remodelación y esto puede provocar una desregulación en la secreción hormonas y citocinas. Las citocinas actúan como mensajeros químicos y regulan diversas funciones fisiológicas, como la inflamación y la adipogénesis (Sánchez N et al., 2010).

Uno de los primeros mecanismos en el inicio de la inflamación sistémica es la inflamación en el tejido adiposo blanco o visceral. Como consecuencia del desbalance entre el consumo y el gasto energético, los adipocitos tienen a

acumular grandes cantidades de ácidos grasos en su interior, lo cual conduce a procesos expansivos del tejido blanco como la hiperplasia y la hipertrofia (Murano et al., 2008). Por otro lado, la gran cantidad de ácidos grasos almacenados en estas células son capaces de exacerbar procesos oxidativos, que consisten en la oxidación de moléculas lipídicas al interior del adipocito. La lipoperoxidación que ocurre durante la hiperplasia/hipertrofia adipocitaria que conlleva a un escenario de estrés oxidativo celular. Como consecuencia de este estallido oxidativo, numerosas células inmunológicas son reclutadas desde la periferia hacia el tejido adiposo, iniciando un proceso inflamatorio a nivel local caracterizado por elevación en los niveles de leptina, así como disminución en adiponectina. (Murano et al., 2008). Es importante resaltar que la infiltración de células inmunes es per se una fuente permanente de citocinas y factores proinflamatorios en el tejido adiposo hiperplásico e hipertrófico, el cual exhibe niveles elevados de algunas interleucinas, TNF- α y leptina (Makki et al., 2013). De hecho, el tejido adiposo hiperplásico e hipertrófico expresa concentraciones altas de quimiocinas con capacidad de atraer macrófagos y linfocitos periféricos, perpetuando así el proceso de invasión inmune al tejido. (Suárez-Álvarez et al., 2013). Las investigaciones sobre los mecanismos que lo regulan destacan la importancia de los procesos fisiológicos, la expresión génica de las hormonas implicadas en la regulación de la ingesta, el gasto de energía y la señalización de los neurotransmisores en el cerebro (Espinoza García et al., 2021).

El alto contenido de carbohidratos de absorción rápida como la sacarosa (50% de glucosa y 50% de fructosa) pueden aumentar el riesgo de SMet debido no solo por la obesidad, sino también por el aumento de la carga glucémica en la dieta, lo que lleva a la resistencia a la insulina, disfunción de las células β e inflamación. El consumo de bebidas azucaradas se asocia con el desarrollo del síndrome metabólico. (Malik et al., 2010). Directamente, el componente de fructosa provoca una desregulación del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos. Indirectamente la sacarosa promueve un equilibrio energético

positivo, por lo tanto, el peso corporal y el aumento de grasa, también provocan una desregulación del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos (Stanhope, 2016).

La dieta ha adquirido relevancia en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico, esto se atribuye a la presencia de sustancias en los alimentos con efecto antioxidante. Se ha evidenciado que una dieta rica en alimentos de origen vegetal como frutas y verduras tienen principios bioactivos y protectores sobre el síndrome metabólico, donde particularmente el consumo de frutas tropicales va en aumento (Wall-Medrano et al., 2015).

El mango es la fruta más popular en todo el mundo y cuenta con alto valor nutricional. La producción mundial de mango alcanzó los 51 millones de toneladas en 2019. La fruta juega un papel importante en la economía mundial y la seguridad alimentaria, cuenta con un alto valor biológico y el mango maduro es rica fuente en azúcares (fructosa, glucosa, sacarosa). Además, contiene compuestos con alta actividad antioxidante y antiproliferativa, como compuestos fenólicos, entre los que destacan la mangiferina que es conocida como su actividad antiinflamatoria (Lebaka et al., 2021), la quercentina y algunas vitaminas (Wall-Medrano et al., 2015). Durante su procesamiento se generan desechos como la cáscara, la semilla y los restos de la pulpa, que representan un 40% aproximadamente del desecho de la materia prima (Pacheco-Jiménez et al., 2022). Tanto la cáscara como la pulpa son ricas en fibra dietética y en compuestos fenólicos. Se ha demostrado que el consumo de mango puede contribuir a la disminución de los niveles de colesterol, la glucosa y los triglicéridos en sangre, además de favorecer el crecimiento y proliferación de la flora bacteriana (Forero & Pulido, 2016). Debido a su impacto sobre estos biomarcadores, el mango podría considerarse como una posible propuesta terapéutica para el SMet.

El efecto del mango Ataulfo sobre el SMet aún no ha sido completamente estudiado, aunque se sabe que la fruta contiene sacarosa, fructosa, fibra soluble, insoluble, además de compuestos fenólicos como la

mangiferina y la quercetina, entre otros. Por esta razón, se decidió emplear un modelo murino de la cepa C57BL6/N, al cual se le induce el SMet con una dieta alta en sacarosa, con el fin de evaluar como el consumo de mango puede revertir los factores que caracterizan a este síndrome.

2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Síndrome metabólico, definición, etiología y prevalencia

El síndrome metabólico (SMet) es una condición patológica que se caracteriza por una serie de alteraciones metabólicas que desempeñan un rol importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), algunos tipos de cáncer, enfermedad del hígado graso no alcohólico (Afitska et al., 2021) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Sharifi Zahabi et al., 2023).

Este conjunto de biomarcadores metabólicos se caracteriza por el desarrollo de resistencia a la insulina, exceso de peso, intolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados y niveles bajos de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) e inflamación (Cardoso-Saldaña et al., 2021).

No existe un único diagnóstico para el síndrome metabólico pero deben estar presentes por lo menos 3 criterios o más según el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol en las guías del Panel de Tratamiento de Adultos III (NCEP-ATP III) que se publicó en el año 2002, para su diagnóstico, que son: a) circunferencia de cintura \geq de 102 cm en hombres o \geq de 88 cm en mujeres; b) triglicéridos (TG) \geq 150 mg/dl; c) c-HDL $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres; d) presión arterial sistólica \geq 130 mmHg y diastólica \geq 85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo; y e) glucosa plasmática en ayuno \geq 100 mg/dl, o diagnóstico o tratamiento previo de diabetes mellitus (Expert Panel on Detection, 2001).

El riesgo de desarrollar síndrome metabólico puede aumentar como resultado del alto contenido de hidratos de carbono de rápida absorción en la dieta, como la sacarosa (este disacárido está compuesto por una molécula de glucosa y una molécula de fructosa), lo que puede conducir al desarrollo de hiperglicemia, disfunción de las células β pancreáticas, resistencia a la insulina, inflamación, entre otros. El consumo de bebidas azucaradas es un ejemplo de un producto con un alto contenido de carbohidratos de rápida

absorción y se asocia con el desarrollo del síndrome metabólico (Malik et al., 2010).

El componente de la fructosa genera una desregulación del metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, de manera indirecta la sacarosa promueve un balance energético positivo, por lo que, el peso corporal y el aumento en la masa grasa también alteran los metabolismos de lípidos e hidratos de carbono. También se pueden presentar otros factores, como el estrés oxidativo y la inflamación que contribuyen a la resistencia a la insulina o sean mediadores de ella y por lo tanto el organismo se encuentre más susceptible a enfermar (Stanhope, 2016).

2.2 HOMA-IR, resistencia a la insulina

Inicialmente, la resistencia a la acción de la insulina se definió en un contexto centrado en el metabolismo de la glucosa. Su importancia creció al vincularse con otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, como la obesidad, dislipidemia y la hipertensión, agrupados bajo el término de síndrome metabólico. Este conjunto de afecciones aumenta el riesgo de desarrollar diabetes y el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que suscita el interés para cuantificar la resistencia a la insulina (Radziuk, 2014).

El HOMA-IR se basa en niveles basales de insulina y glucosa en ayunas. En un estudio en donde se evaluaron a 953 mexicanos sin antecedentes personales ni familiares de EAC prematura, las medidas de insulina en plasma y el HOMA-IR, fueron significativamente mayores en sujetos con SMet (Cardoso-Saldaña et al., 2021).

2.3 Tejido adiposo

2.3.1 Características generales

El tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, secretando diversas hormonas y moléculas bioactivas que influyen en una amplia gama de

procesos fisiológicos incluyendo: aislamiento, amortiguación, producción de hormonas. El primero entendemos que es el proceso que ayuda a regular la temperatura del cuerpo humano, el segundo concepto permite la protección de órganos y articulaciones de algún posible accidente, fractura o daño, el último concepto permite al cuerpo sentirse satisfecho después de la ingesta de cierta cantidad de alimentos (Vega-Robledo et al., 2019).

Es fundamental examinar cómo la morfología puede cambiar dependiendo de la ubicación del tejido adiposo. El tejido se clasifica, según su distribución regional en tejido adiposo subcutáneo (TAS) y tejido adiposo visceral (TAV) el cual está asociado a órganos internos, y se difunde por todo el cuerpo humano. Los sitios de acumulación de tejido adiposo se conservan estrictamente en varias especies. La adiposidad es un rasgo poligénico; varios genes controlan la variabilidad fenotípica, y múltiples vías regulan su desarrollo. La adiposidad central en lugar de la adiposidad periférica es un factor de riesgo importante en el establecimiento de enfermedades metabólicas (Longo et al., 2019; Sánchez-Muñoz et al., 2005).

Según Longo et al. (2019), tener grasa concentrada en el área central del cuerpo, en lugar de en otras partes como los brazos o las piernas, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas.

En respuesta a un balance energético positivo, mecanismos dinámicos reorganizan el tejido adiposo cambiando así, el número y el tamaño de los adipocitos maduros. Los adipocitos hipertróficos secretan factores paracrinos (hormonas y citocinas), que facilitan el reclutamiento de preadipocitos y promueven su diferenciación en adipocitos maduros. Estos eventos generalmente se definen como “remodelación del tejido adiposo”. En la acumulación del tejido adiposo, la alteración en la remodelación puede inducir la desregulación de las citocinas secretadas por el tejido adiposo, lo que lleva a una inflamación local y sistémica y a una alteración de la adipogénesis de las células precursoras (Fried et al. 2002). Estas citocinas, que actúan como

mensajeros químicos, median diversas funciones fisiológicas, incluyendo la inflamación y la adipogénesis (Sánchez N et al., 2010).

Fried et al. (2002) describen cómo estas alteraciones en la remodelación adiposa pueden conducir a un estado de inflamación crónica, tanto a nivel local (en el tejido adiposo) como sistémico (en todo el organismo). Esta inflamación sostenida, a su vez, puede perturbar el proceso de adipogénesis, lo que resulta en un desequilibrio en la población de adipocitos y en una mayor disfunción metabólica.

Además, Spiegelman et al. (2001) destacan el papel de la disfunción adipocitaria en la resistencia a la insulina, una condición que precede a la diabetes tipo 2. La alteración de la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de los adipocitos disfuncionales puede contribuir a la resistencia a la insulina y a otras complicaciones metabólicas (Carvajal Carvajal, 2015).

2.3.2 Características del tejido adiposo

La función principal del tejido adiposo es almacenar energía en forma de triglicéridos. Se entiende que los triglicéridos sirven como reserva energética para el cuerpo humano, cuando este los necesita recurre a esta fuente de energía, por ejemplo, durante el ejercicio o en ayunas (Spiegelman y Flier, 2001). El tejido adiposo, comúnmente conocido como grasa corporal, es un tejido conectivo complejo que desempeña funciones vitales en el organismo humano, también participa en diversos procesos fisiológicos, entonces no debemos ignorar la complejidad y funciones esenciales que este tejido desempeña en el organismo humano.

Las hormonas leptina y adiponectina, producidas por el tejido adiposo, ayudan a controlar el apetito y la sensación de saciedad, como lo describe Fried et al. (2002). De esta forma el cuerpo utiliza la energía almacenada, para que el cuerpo humano siga realizando sus actividades con normalidad, y así no hay síntomas de cansancio.

No podemos olvidar ni dejar de mencionar la contraparte del tejido adiposo si tomamos en cuenta el exceso de tejido adiposo blanco (TAB), la obesidad que representar un índice de masa corporal mayor que 30 kg/m² (IMC \geq 30) es un factor de riesgo para enfermedades crónicas y como ya se mencionó puede traer consigo consecuencias irreversibles (Kaufer-Horwitz et al., 2022).

2.3.3 Origen de los adipocitos

En la adipogénesis, hay formación de depósitos grasos que están compuestos de numerosos tipos celulares que incluyen adipocitos maduros, preadipocitos, adipoblastos, células vasculares y células no identificadas por ahora. Los adipocitos se forman a partir de una célula madre multipotencial, de origen mesenquimático, que da lugar a un lipoblasto unipotencial. Los lipoblastos pasan a preadipocitos al dotarse de enzimas lipogénicas y lipolíticas y al aumentar su sensibilidad a la insulina y a catecolaminas. Es entonces cuando comienzan a almacenar lípidos (triglicéridos) en su citoplasma. Cuando las gotas lipídicas almacenadas se fusionan en una única vacuola lipídica, se consideran adipocitos (Vernon, 1986). Tomando como referencia lo que Vernon explica, los triglicéridos deben pasar por un proceso largo, lo que indica que depende de los hábitos alimenticios y consumos de ingesta de alimentos del ser humano, también depende del tipo y cantidad de grasas que se consumen diariamente. Para el crecimiento y desarrollo de los adipocitos, la hiperplasia ocurre por la proliferación de los preadipocitos y su posterior diferenciación, mientras que la hipertrofia se debe a la acumulación de lípidos en forma de triglicéridos en su citoplasma, como resultado de la esterificación entre el glicerol 3-fosfato y los ácidos grasos. (Juretić et al., 2021).

2.3.4 Acumulación de grasa visceral

Es un estado de alta energía, por ejemplo, los adipocitos secretan leptina para reducir la ingesta de alimentos a nivel central y aumentar el gasto

de energía. Sin embargo, en la obesidad esto puede volverse disfuncional y no expandirse adecuadamente para almacenar el exceso de energía. Esto induce el depósito ectópico de grasa en otros tejidos que regula la homeostasis de la glucosa, evento que se define como “lipotoxicidad”. Este mecanismo conduce a IR sistémica y a un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Numerosos efectos nocivos se han asociado con la expansión poco saludable del tejido adiposo blanco, incluyendo la inflamación, fibrosis, hipoxia, secreción alterada de adipocinas y disfunción mitocondrial (Carpi et al., 2019).

En condiciones prolongadas de equilibrio energético positivo, los adipocitos expanden el tamaño y el número de células para compensar la necesidad de un mayor almacenamiento de lípidos. Estas células inevitablemente alcanzan un límite en el que no se puede acomodar una presión anabólica adicional, debido a las limitaciones de la expansión celular y tisular. Alcanzar este umbral provoca estrés en los adipocitos e inicia un programa inflamatorio en respuesta a este estrés. Un marcador de acumulación de grasa ectópica en humanos es el aumento de la acumulación de grasa visceral/intraabdominal (Longo et al., 2019).

Además de la distribución regional de la grasa, la morfología de los adipocitos (hipertrofia sobre hiperplasia) contribuye a las anomalías metabólicas asociadas a la obesidad. En un estado crónico de balance energético positivo, el tamaño de los adipocitos alcanza un umbral crítico antes de reclutar células precursoras para aumentar el tamaño de los adipocitos. Spalding et al. Demostró que el número de adipocitos está estrechamente regulado y determinado durante la infancia, lo que sugiere que el aumento del tamaño de las células es el principal mecanismo de plasticidad en respuesta a un desequilibrio energético (Suárez-Carmona et al., 2017).

La hiperplasia del tejido adiposo se considera un mecanismo de recuperación de la sobrenutrición. Los adipocitos que alcanzan el tamaño celular crítico se sobrecargan de lípidos y se vuelven resistentes a la insulina,

y la hiperplasia del tejido adiposo intenta reparar las alteraciones metabólicas (Vega & Salinas, 2022).

La alteración de la remodelación del tejido adiposo en la obesidad no es una condición homogénea (Gonzalez-Franquesa et al., 2022).

2.4 Inflamación del tejido adiposo

Es evidente que existe una marcada tendencia evolutiva a facilitar la acumulación del tejido adiposo, ya que es preferible tener un exceso de reservas que no se utilice a necesitar un aporte rápido de calorías en condiciones de ayuno, de estrés o de ambos y no poder disponer de él, por lo que se muestra una tendencia epigenética a favorecer el consumo de nutrimentos y el ahorro de energía (Calzada-León et al., 2008).

Se ha registrado que las células inmunes que son reclutadas al tejido adiposo desempeñan un rol importante en el estado de salud y la enfermedad. El IMC elevado que dé como resultado un diagnóstico de obesidad estaría asociado con una alta presencia de células inmunológicas en el tejido adiposo, que pueden inducir inflamación crónica que se relaciona con la aparición de enfermedades como la diabetes o el síndrome metabólico. Las células inmunitarias (Rodríguez López et al., 2017).

Uno de los mecanismos en el inicio de la inflamación sistémica es la inflamación en el tejido adiposo blanco o visceral. Una vez que se presenta un desbalance entre el consumo y el gasto de energía los adipocitos acumulan importantes cantidades de ácidos grasos en su interior, lo que lleva a una restructuración expansiva del tejido adiposo blanco lo que resulta en hipertrofia e hiperplasia adipocitaria (Murano et al., 2008).

2.5 Receptores secretados por el tejido adiposo.

Los procesos que regulan la morfogénesis pueden estar influenciados por factores que la estimulan o la inhiben. El espacio entre los adipocitos está lleno de una sustancia basal que contiene leucocitos, macrófagos y

preadipocitos, entre otros. Una de las funciones principales del tejido adiposo blanco es almacenar y liberar sustratos energéticos, pero también segrega una serie de sustancias similares a las hormonas que tienen efectos endocrinos, conocidas como adipocinas. Las células adiposas se comunican con otros órganos a partir de las adipocinas secretadas, pero también reciben señales de otros tejidos gracias a la expresión de los receptores de su superficie, esto permite que el tejido adiposo blanco interactúe y se comunique con los sistemas endocrino, nervioso, muscular, inmunológico, circulatorio y reproductor. Entre los receptores que se han identificado están las hormonas (insulina, glucagón, gastrina, etc.), citocinas (Tnf- α , leptina, Il-6), la adiponectina y las lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL), entre otros (Murawska-Ciałowicz, 2017).

2.6 Citocinas del tejido adiposo

La grasa acumulada alrededor de las vísceras de la región abdominal, produce un número importante de mediadores neuroendocrinos (adipocinas), que si bien en cantidad fisiológica ayudan a regular la ingesta, en condiciones de exceso de producción, por un aumento en el número de adipocitos, capaces de producir una cantidad constante de estas sustancias, causan hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y disfunción de las células β del páncreas que en conjunto coadyuvan al desarrollo de intolerancia a la glucosa y posteriormente diabetes mellitus tipo 2 (Calzada-León et al., 2008).

En el aumento de la grasa con depósito abdominal, no solo el número de adipocitos se encuentra aumentado, sino que se producen cambios funcionales que facilitan la expresión RNAm, por lo que la cantidad de neurotransmisores producidos por cada célula aumenta, de tal manera que existen estudios que demostraron que la incidencia y prevalencia de hiperinsulinemia, asociada con resistencia a la insulina, es significativamente mayor en individuos con obesidad cuando se les compara con aquellos sujetos que no presenta obesidad de su misma edad y sexo y que la disminución de

la grasa abdominal tiene mucho mayor impacto en aumentar la sensibilidad a la insulina que la disminución del tejido adiposo subcutáneo (Calzada-León et al., 2008).

2.6.1 Leptina

La leptina es una hormona proteica de 16 Kd compuesta de 167 aminoácidos de la familia de las citocinas, cuyo gen en ratones se encuentra en el cromosoma 7 (7q31.3), y es sintetizada fundamentalmente por el tejido adiposo blanco y en menor proporción por el tejido muscular, placenta, sistema nervioso central, glándula mamaria, estómago y algunos tejido tumorales. Su síntesis es estimulada cuando existe un aporte y flujo de nutrientes dentro del adipocito que garantiza la formación de triglicéridos, pero también de hormonas como la insulina, glucocorticoides, estrógenos, melatonina y los factores de transcripción que regulan positivamente la expresión del gen *ob* del adipocito (factor de diferenciación de adipocitos ADD1/SREBP1 y los receptores activados por proliferación de peroxisomas o PPAR- γ), en tanto que es inhibido por andrógenos, Tnf- α y por hormonas tiroideas (Mirhafez et al., 2019).

Las concentraciones plasmáticas de leptina son directamente proporcionales con la masa grasa total, pero se han observado diferencias en la intensidad de la respuesta de los adipocitos con relación al género y localización, y así los procedentes de varones responden menos a las hormonas esteroideas que los de las mujeres, en tanto que en ambos sexos los adipocitos del tejido subcutáneo responden menos a la insulina y más a los glucocorticoides que los del tejido visceral (Nambi et al., 2022).

2.6.2 Adiponectina

La adiponectina es una proteína presente en el plasma, pero es secretada por el tejido adiposo. Se ha identificado como una de las adipocinas más relevantes a nivel metabólico debido a su papel en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina. Por esta razón, es

relevante su estudio al relacionarse con diversas patologías como el SMet. La relación de la adipocina con la resistencia a la insulina la ha convertido en un posible biomarcador pronóstico y un objetivo terapéutico en patologías relacionadas al incremento de la disfunción metabólica. Se encuentra presente en el plasma y en tejidos como el hígado, músculo, tejido esquelético, osteoblastos, cardiomiocitos, linfocitos, ovarios, placenta e hipófisis (López-Quintero et al., 2022). Entre sus funciones se encuentra promover la sensibilidad a la insulina y protección contra la diabetes, así como mejora la oxidación de lípidos y facilitar la vasodilatación. Además, suprime la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares, la adhesión de monocitos a las células endoteliales (mediante la inhibición del *Tnf-α*) y disminuye la formación de células espumosas mediante la oxidación. También inhibe la LDL. Los niveles de adiponectina pueden incrementar con la pérdida de peso (García Robles et al., 2021). La hidroxilación y glicosilación de las 4 lisinas del dominio de colágeno juegan un papel importante en mejorar las concentraciones de insulina para inhibir la gluconeogénesis en los hepatocitos. Se ha descrito que la adiponectina inhibe la expresión del fosfoenol piruvato carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa suprimiendo en consecuencia la gluconeogénesis (López-Quintero et al., 2022). Se reporta que tiene efectos antiateroscleróticos y antiinflamatorios. La reducción de las concentraciones séricas de adiponectina generalmente se asocian con trastornos metabólicos y endocrinos, incluido el síndrome metabólico (Al-Awadi et al., 2022).

2.6.3 Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α es una citocina proinflamatoria producida por el tejido adiposo visceral, siendo una característica del síndrome metabólico. Este síndrome suele presentar una desregulación de los adipocitos y estos adipocitos tienden a secretar TNF- α , IL-6 y otras adipocinas proinflamatorias en niveles elevados. La obesidad central que se encuentra en el síndrome metabólico podría ser un factor de riesgo para elevar estos niveles. Además, los niveles elevados de

TNF- α están asociados con la resistencia a la insulina a través de su activación de las vías de señalización mTOR y PKC. Su papel en las diversas características del síndrome metabólico sugiere que el TNF- α puede contribuir significativamente al desarrollo y progresión de procesos patológicos asociados (Zheng et al., 2020).

2.6.4 Interleucina-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que juega un papel en la modulación de la inflamación sistémica. Secretada por monocitos o macrófagos M2, una de sus funciones es ayudar a promover la remodelación normal del tejido después de una respuesta inflamatoria. Uno de los métodos mediante los cuales la IL-10 modera la respuesta inflamatoria es inhibiendo la NADPH oxidasa, y por tanto el estrés oxidativo resultante de esta enzima. Esto se ha asociado con una activación aberrante del sustrato del receptor de insulina (IRS) y una alteración de la señalización de la insulina. Además, la vía de señalización de la insulina puede desregularse por niveles anormales de la citocina proinflamatoria TNF- α . La IL-10 puede restaurar la señalización normal de la insulina al inhibir el estrés oxidativo inducido por la NADPH oxidasa y al antagonizar las acciones del TNF- α . Los niveles disminuidos de IL-10 se asocian con exceso de tejido adiposo.

2.7 Expresión de genes del tejido adiposo

El proceso de adipogénesis implica la transformación de células fusiformes a células esféricas, lo que cambia su citoesqueleto y función, de esta manera los adipocitos llenan su interior de gotas dispersas hasta formarse una sola gota y adquiere características genotípicas propias de los adipocitos, que incluyen la expresión de genes como la leptina, adiponectina, PPAR γ , lipoproteína lipasa (LPL) y la síntesis de otros marcadores que son característicos del adipocito maduro (Murawska-Ciałowicz, 2017). En el tejido adiposo se han identificado un grupo de genes que funcionan en la señalización extracelular (Hu et al., 1996) y se mencionan a continuación:

2.7.1 Gen *Lepr*

El gen *Lepr* se encuentra localizado en el cromosoma 4 y está conformado por 21 exones. Promueve la actividad del receptor de leptina. El gen *Lepr* participa en el proceso metabólico del glucógeno y la regulación negativa de la gluconeogénesis. Se encuentra en el espacio extracelular y la membrana plasmática y se activa en el lado externo de la membrana. Se expresa en varias estructuras, como el sistema digestivo, el sistema nervioso central, los segmentos de las de las extremidades y el esqueleto (National Library of Medicine, 2024). Las mutaciones de este gen se han asociado con la obesidad y la disfunción pituitaria (Al-Awadi et al., 2022).

2.7.2 Gen *Adipoq*

El gen *Adipoq* se encuentra localizado en el cromosoma 16 y cuenta con 3 exones. Permite la actividad hormonal y la actividad de unión a proteínas idénticas. Participa en varios procesos, incluida la detección del estrés oxidativo. Actúa en la regulación negativa de la gluconeogénesis y la regulación positiva de la importación de glucosa. Se encuentra ubicado en el retículo endoplasmático y el espacio extracelular (National Library of Medicine, 2024). Codifica a la proteína Adiponectina que cuenta con 247 aminoácidos, abundante y su secreción se ubica fuera de las membranas celulares de los adipocitos y circula en el suero en forma de complejos de hexámeros de alto peso molecular (Al-Awadi et al., 2022). Las variantes genéticas en el gen de la proteína adiponectina se correlacionan con las distribución de la grasa corporal y una alta prevalencia de diabetes. (López-Quintero et al., 2022).

2.7.3 Gen *Tnf-α*

El gen *Tnf-α* se encuentra ubicado en el cromosoma 17 y cuenta con 4 exones. Codifica a la citocina proinflamatoria multifuncional Tnf-α, siendo una proteína que se sintetiza transmembrana de tipo II. Es secretada principalmente por las membranas celulares de los macrófagos por lo que desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria innata, así como

en la regulación de la homeostasis y en enfermedades de inflamación crónica (National Library of Medicine, 2024). Induce resistencia a la insulina en adipocitos a través de la inhibición de la fosforilación de tirosina inducida por insulina y la captación de glucosa inducida por insulina. Induce la degradación de la proteína GKAP42 en adipocitos, quien es responsable de la resistencia a la insulina inducida por $Tnf-\alpha$ (Ando et al., 2015). $Tnf-\alpha$ también se secreta a partir de la grasa y actúa de manera autocrina o paracrina para interferir con la acción de la insulina en la grasa y el músculo (Hu et al., 1996). En ratones, la deficiencia de este gen se asocia con defectos en la formación de redes de células B primarias (National Library of Medicine, 2024).

2.7.4 Gen *Il-10*

El gen *Il-10* se ubica en el cromosoma 1 y cuenta con 5 exones. Este gen codifica una citocina antiinflamatoria que pertenece a la familia de las citocinas de clase 2. La *Il-10* es secretada por células del sistema inmunitario tanto del innato como del adaptativo y es fundamental para limitar la respuesta inmunitaria a una amplia gama de patógenos (Ensembl, 2024). Esta proteína media su señal inmunosupresora a través de un complejo receptor de interleucina 10 específico (National Library of Medicine, 2024).

2.8 Papel de la alimentación en el SMet

La dieta ha adquirido relevancia en la prevención y tratamiento de enfermedades. Esto se atribuye a la presencia de sustancias en los alimentos que de manera sinérgica actúan sobre el metabolismo. Dichas sustancias tienen capacidad antioxidante, por lo que pueden eliminar o inactivar los radicales libres, previniendo el desarrollo de enfermedades metabólicas que se vinculan con el estrés oxidativo como la Diabetes Mellitus 2, enfermedades cardiovasculares, el cáncer y el síndrome metabólico. El efecto antioxidante con una dieta rica en alimentos de origen vegetal se ha evidenciado sus principios bioactivos, el papel protector y la dosis-efecto, donde

particularmente el consumo de frutas tropicales va en aumento cada día (Wall-Medrano et al., 2015).

2.9 Propiedades del mango (*Mangifera indica L.*)

El mango (*Mangifera indica L.*) aporta sustancias con alta actividad antioxidante y antiproliferativa ya que contiene diversos compuestos fenólicos y vitaminas, que varían dependiendo la variedad y el tipo de mango, su estado de madurez y la parte de la planta. Por lo que la presencia de dichos compuestos con otras macromoléculas podría afectar la biodisponibilidad. El mango es una de las frutas de mayor cultivo para consumo y exportación en México. No es un fruto nativo del continente americano, pero ocupa lugares principales en el consumo y su producción (Wall-Medrano et al., 2015).

Las variedades más representativas en México son el Manila, Tommy Atkins, Hayden, Kent y Ataulfo (cuenta con denominación de origen y representa 1 de cada mango mexicano). Estas variedades en conjunto, representan un 81.2% de la producción anual posicionando a México en el quinto lugar como productor de mango a nivel global (Representación Agricultura, 2012).

México es el exportador número uno de mango, contribuyendo con aproximadamente el 24% de la producción nacional. Este liderazgo se atribuye a las óptimas condiciones de un clima cálido y seco, con temperaturas que oscilan entre 26 y 32°C, precipitaciones de 1,000 a 1,500 mm y suelos bien drenados con textura media y un pH de 6 a 8. Estas condiciones permiten la producción escalonada de mangos de calidad comercial durante la mayor parte del año en estados como Guerrero, Nayarit, Chiapas, Oaxaca, Michoacán, Jalisco, Veracruz, Colima, Campeche y Sinaloa. Además, México cuenta con 16 regiones dedicadas a la producción de mango, donde además de su comercialización en fresco, se llevan a cabo investigaciones para la elaboración de nuevos productos utilizando la pulpa, la cáscara y el hueso del mango. El objetivo es aumentar el valor agregado y la rentabilidad del cultivo,

beneficiando a los productores, los procesadores y los comercializadores (Pacheco-Jiménez et al., 2022).

La producción de alimentos genera una importante cantidad de subproductos y residuos, se reporta que de un 20% a un 40% de los alimentos totales, se pierden o son residuos. En países desarrollados el consumo de alimentos es la principal fuente de residuos y en los países subdesarrollados el proceso inicial e intermedio de la suministración de alimentos es de las fuentes principales de residuos. Por lo que, se aplican procesos de reducción y valorización para la utilización de los subproductos generando una oportunidad para la fabricación de productos con valor agregado (Montero-Barrantes, 2021).

Durante la etapa de procesamiento del mango, se producen desechos, especialmente la cáscara, la semilla y los restos de pulpa, que representan problemas de contaminación debido a la falta de un manejo adecuado de estos desechos (Barreto et al., 2017). Según un estudio realizado por la Cadena Agroalimentaria del Mango, en México se desperdicia aproximadamente el 40% de la materia prima (Pacheco-Jiménez et al., 2022).

La cáscara del mango Ataulfo representa aproximadamente el 14% del peso total del fruto (SIAP, 2023) además, tanto la pulpa como la cáscara son ricas en fibra dietética y contienen una alta concentración de compuestos fenólicos totales, los cuales tienen una mayor capacidad antioxidante que otras frutas como la uva, la guayaba o la piña (Sumaya-Martínez et al., 2012). Además, se ha demostrado que el consumo de mango puede reducir los niveles de colesterol y glucosa en sangre, así como los triglicéridos en el plasma. También ha demostrado que favorece la eliminación de ácidos biliares y promueve el crecimiento y proliferación de la flora bacteriana, atribuido a que la cáscara contiene alrededor del 29% de fibra soluble y el 27% de fibra insoluble (Forero & Pulido, 2016).

2.10 Modelo murino. Cepa *C57BL/6N*

La cepa de ratón *C57BL/6* consanguínea se estableció en el Laboratorio Jackson a partir de la cepa parental *C57BL* en F24 en 1948 (Skarnes et al., 2011). En 1951, en F32, se pasó a los Institutos Nacionales de Salud (NIH), lo que condujo a la línea *C57BL/6N* (Song & Hwang, 2017) Después de que se describió completamente el genoma del ratón, se ha ampliado el uso de esta cepa en muchas áreas de investigación (Song & Hwang, 2017).

Los ratones endogámicos son una cepa de animales esencial para la investigación, ya que pueden mejorar la reproducibilidad y confiabilidad de los resultados de los estudios (Festing, 1979). Estas cepas de animales suelen utilizarse en experimentos biomédicos complejos (metabolismo de los lípidos y la glucosa) y su inclusión en diversas investigaciones ha contribuido significativamente a descripción y comprensión de los mecanismos biológicos y las vías metabólicas (Wade & Daly, 2005). Se prefieren los ratones de laboratorio debido a su corta esperanza de vida y su facilidad para reproducirse, y se han creado varias líneas de ratones endogámicos para su uso en la investigación. La cepa *C57BL/6* es un ratón de laboratorio que se ha desarrollado y utilizado desde las primeras etapas del desarrollo de la cepa de ratones. Dichas cepas se clasifican según sus características, como color de pelo, parámetros sanguíneos, comportamiento biológico, respuesta inmune, respuesta al estrés, susceptibilidad a enfermedades (por ejemplo: aterosclerosis, cáncer y diabetes mellitus y sus complicaciones).

3 HIPÓTESIS

La pulpa, la cáscara y la fibra de cáscara de mango Ataulfo tienen efectos específicos en función a sus compuestos bioactivos sobre el peso corporal, indicadores bioquímicos séricos, morfología y morfometría del tejido adiposo y en la regulación de la expresión de genes asociados al proceso inflamatorio del tejido adiposo en ratones de la cepa *C57BL/6N* con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en sacarosa.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de pulpa, cáscara y fibra de cáscara de mango Ataulfo sobre el peso corporal, indicadores bioquímicos séricos, la morfología y morfometría del tejido adiposo y su relación con la expresión de genes *Lepr*, *Adipoq*, *Il-10* y *Tnf- α* asociados al proceso inflamatorio del tejido adiposo en ratones de la cepa *C57BL/6N* con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en sacarosa.

4.2 Objetivos específicos

- 4.2.1. Evaluar el efecto de la cáscara, pulpa y fibra de cáscara de mango sobre el peso corporal de los animales, indicadores bioquímicos séricos y cálculo de HOMA-IR.
- 4.2.2. Evaluar los cambios morfológicos y morfométricos en el tejido adiposo de los animales de estudio mediante histología.
- 4.2.3. Evaluar la expresión génica de *Lepr*, *Adipoq*, *Il-10* y *Tnf- α* , asociados a la inflamación en el tejido adiposo de los animales de estudio.
- 4.2.4. Realizar la correlación del peso corporal e indicadores bioquímicos con la expresión de genes relacionados con la inflamación.

4.2.5. Relacionar los cambios morfométricos del tejido adiposo con los niveles de expresión de los genes relacionados con la inflamación.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio

El proyecto de investigación es un estudio de tipo experimental, cuantitativo, retrospectivo y longitudinal. El ensayo *in vivo* y todos los procedimientos realizados fueron revisados y aprobados por el comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía y fueron desarrollados de acuerdo con las especificaciones técnicas de la Norma Oficial Mexicana para el Uso y Bienestar de los animales de Laboratorio (NOM-062-ZOO-1999) de México (Agroalimentaria, 2001).

Este proyecto fue financiado por el Programa de Fomento y Apoyo a Proyectos de Investigación (PROFAPI) de la Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS) con código de aprobación PRO_A3_014.

5.2 Ensayo *in vivo*

Para el ensayo *in vivo* se utilizaron 50 ratones de la cepa *C57BL/6N* machos de 4 semanas del Laboratorio Bioinvert. Los animales se alojaron en jaulas de acrílico en el bioterio de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía con temperatura controlada de $23\pm 3^{\circ}\text{C}$, con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas. Los ratones se criaron y alimentaron con dieta estándar (Laboratorio Bioinvert Chow 5001, purina®) y agua *ad libitum* con dos semanas de acondicionamiento previo al ensayo. En un proyecto previo de nuestro laboratorio se diseñó y se llevó a cabo el siguiente modelo experimental que consta de dos fases.

En la primera fase se indujo el síndrome metabólico. Se conformaron dos grupos de ratones, el grupo control (n=10) continuó consumiendo la dieta estándar y agua *ad libitum* y el grupo SMet (n=40) consumió la dieta estándar CHOW y una solución con sacarosa al 50%. La inducción del síndrome metabólico en ratones de la cepa *C57BL/6N* tuvo una duración de treinta y tres semanas. En esta fase perecieron animales durante el proceso (n=20) (**Figura 1**).

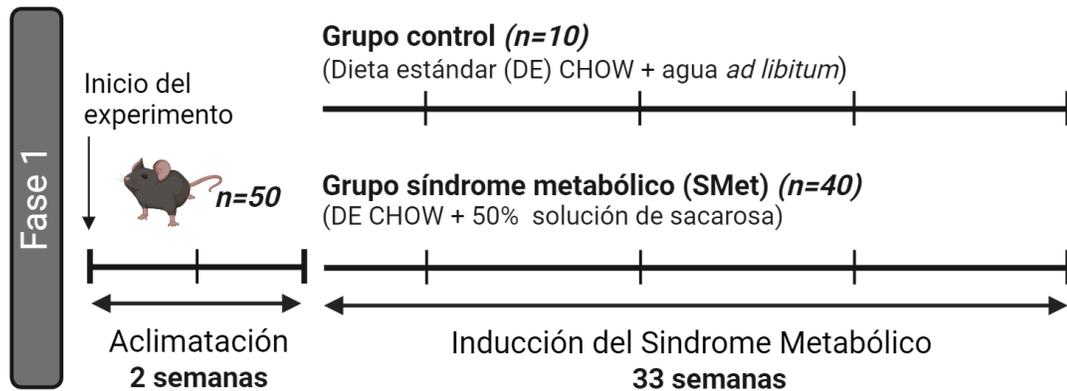


Figura 1. Fase uno del ensayo *in vivo*.

En la segunda fase se realizó la intervención con los tratamientos de subproductos de mango Ataulfo y se conformó por 5 grupos de animales con una duración de doce semanas. Durante esta fase, el grupo control (n=6) recibió dieta estándar CHOW y agua *ad libitum*, el grupo con SMet (n=6) recibió la dieta estándar y la solución con sacarosa al 50%, el grupo Pulpa-SMet (n=6) recibió la dieta estándar con el 10% de pulpa de mango Ataulfo liofilizado, el grupo Cáscara-SMet (n=6) recibió la dieta estándar con el 10% de cáscara de mango Ataulfo liofilizada y el grupo Fibra-SMet (n=6) recibió dieta estándar con el 10% de fibra de cáscara de mango Ataulfo liofilizado. Del experimento *in vivo* se realizó el registro de peso corporal semanal y se midió glucosa en ayuno. Una vez finalizada la fase de intervención, se anestesió a los ratones con pentobarbital, una vez que se confirmó la ausencia de todos los reflejos se tomaron muestras de sangre por punción cardiaca con EDTA (Laboratorio CTR Scientific), hasta el desangrado. Las muestras se centrifugaron a 4000 rpm, a 25°C por 15 minutos y el plasma que se recuperó se almacenó a -80°C para análisis posteriores. Para efectos de este estudio, se recolectó el tejido adiposo y se almacenó a -80°C para su posterior uso (ver **figura 2**).

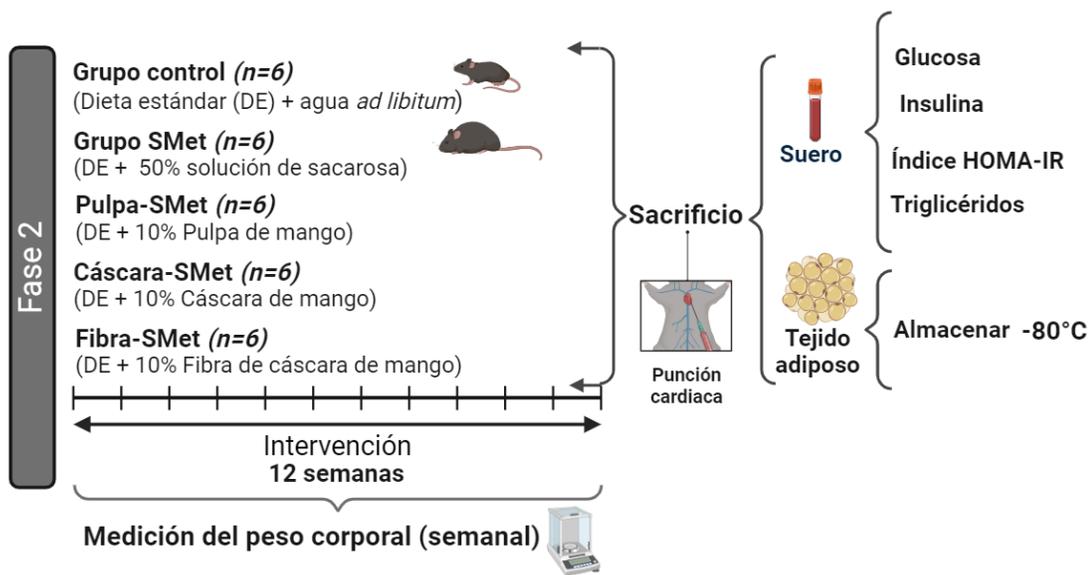


Figura 2. Fase dos del ensayo *in vivo*.

5.3 Toma de peso de los ratones

Para el peso corporal de los ratones se siguió la metodología de Plazas-Guerrero, et al., 2019, con ligeras modificaciones. Se midió semanalmente durante las 12 semanas de intervención con una balanza analítica (Sartorius, Yauco, Puerto Rico). Para la medición del peso se taró un vaso de precipitados y se colocó a los ratones de cada grupo experimental de manera individual (Plazas Guerrero et al., 2021). Los resultados se expresan como gramos (g).

5.4 Evaluación de los niveles de glucosa sérica

Los niveles séricos de glucosa se midieron cada 3 semanas durante la etapa de intervención. Se realizó la medición en ayuno a partir de la gota de sangre de la cola de los ratones. Se utilizó un glucómetro de uso doméstico de la marca Accu-Chek, (Roche DC, México) (Hernández Pérez, 2020). Los resultados se expresan como mg/dL.

5.5 Evaluación de los niveles séricos de insulina

Los niveles de insulina en suero se cuantificaron mediante un Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzima (ELISA) de insulina ultrasensible de ratón, utilizando 5 μ l de suero de los animales. Se empleó el Kit comercial de la marca ALPCO (Salem, NH, EE. UU.) siguiendo el protocolo indicado por el fabricante (Saleh et al., 2014). Para el ensayo ELISA se utilizó un placa de 96 pocillos a los que se agregaron un anticuerpo monoclonal específico para insulina, los controles, estándares y las muestras (suero) que contenían la insulina como antígeno se añadieron por duplicado. A continuación, se añadió un conjugado de un segundo anticuerpo ligado a una enzima (fosfatasa alcalina). La mezcla se incubó a temperatura ambiente en un agitador de placas, operando a una velocidad de 700-900 rpm por dos horas. Una vez concluida la incubación, se llevaron a cabo una serie de lavados. Después, se incluyó un sustrato que reacciona con la enzima ligada al anticuerpo, la cual transforma al sustrato en un producto coloreado que es cuantificable. Luego, se llevó a cabo una segunda incubación durante 15 minutos bajo las mismas condiciones. Finalmente, se introdujo una solución Stop y se midieron las absorbancias utilizando un lector de microplacas PowerWave 340 (BioTek, Winooski, VT, EE. UU.) a una longitud de onda de 450 nm. La intensidad del color guarda proporción con la concentración de insulina presente en la muestra. Los resultados se expresan como μ U/mL.

5.6 Evaluación de la resistencia a la insulina

La evaluación de la resistencia a la insulina se estableció a través del índice HOMA (Homeostasis Model Assessment), donde se emplearon los niveles séricos de la glucosa y la insulina obtenidos previamente (Matthews et al., 1985). Se aplicó la siguiente fórmula estandarizada para el cálculo:

$$HOMA - IR = \left[\frac{\text{Glucosa en ayunas} \left(\frac{mg}{dL} \right) \times \text{Insulina en ayunas} \left(\frac{ng}{mL} \right)}{2658} \right]$$

5.7 Evaluación de los niveles séricos de triglicéridos

Se analizaron los niveles séricos de triglicéridos a través de un sistema de química clínica Vet Axcel (Alfa Wasserman, Diagnostic Technologies LLC, West Caldwell, NJ, EEUU.) siguiendo las indicaciones proporcionadas por el fabricante (Saleh et al., 2014). La base de este método radica en que los triglicéridos presentes en las muestras son hidrolizados por la enzima lipoproteín-lipasa liberando glicerol y ácidos grasos. El glicerol experimenta una fosforilación por la enzima glicerol quinasa, y posteriormente, el glicerol-3-fosfato se oxida a dihidroxiacetona fosfato mediante la enzima glicerol fosfato oxidasa, generando peróxido de hidrógeno. Posteriormente, el peróxido de hidrógeno reacciona con la 4-aminoantirpirina y el clorofenol para producir, mediante la acción de la enzima peroxidasa, un compuesto coloreado llamado quinoneimina. La cantidad de este compuesto es proporcional a la concentración de triglicéridos presentes en la muestra. Se realizaron duplicados de las pruebas y las absorbancias fueron medidas utilizando un espectrofotómetro modelo Genesys 10uv de la marca Thermo Spectronic, utilizando una longitud de onda de 500 nm. Los resultados se presentan como mg/dL.

5.8 Análisis histológico del tejido adiposo

5.8.1 Fijación, inclusión y corte de las muestras

Se realizó la preparación de las muestras del tejido adiposo mediante la fijación e inclusión de los tejidos en parafina siguiendo las pautas descritas en el manual de métodos histotecnológicos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América (Prophet et al., 1992). Tras la eutanasia, se extirpó el tejido adiposo y se sumergió en una solución fijadora compuesta por formalina (100 mL de formaldehído 37% (J.T. Baker), 4 g de fosfato de sodio monobásico (NaH_2PO_4 (Vetec)), 6.5 g fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4 (Fermont)) y 900 mL de agua destilada). Los cortes longitudinales se retiraron de la solución del recipiente y se cortaron en trozos de 0.5 cm de ancho por 2 cm de largo. Una vez que se completó el corte, cada muestra se colocó en un cassette de fijación para parafina. Se inició el proceso de deshidratación/aclaramiento sumergiendo las muestras primero en alcohol absoluto (J.T. Baker) durante 14 horas, después se transfieren a xilol absoluto (J.T. Baker) por 2 horas, y finalmente se mantuvieron en parafina (Leica Paraplast) a 65°C por 2 horas. Una vez completado el proceso de deshidratación/aclaramiento, los cassettes de fijación para parafina con las muestras se llevaron al incluidor de tejidos (Leica EG-1160); donde se le adicionó parafina (Leica Paraplast) líquida a 65°C hasta que esta cubriera todo el interior y exterior del cassette de fijación para parafina. Después de que las muestras estuvieran completamente cubiertas en parafina, se colocaron en una superficie fría a 4°C para que la parafina se solidifique. Una vez solidificada, se retiró el bloque de parafina del interior del cassette y se realizó el corte de las muestras con un grosor de 5 micras utilizando un micrótopo (Leica RM 2145). Al terminar los cortes, las tiras de las muestras se sumergieron en un baño de flotación (Leica HI-1210) con agua destilada por 5 minutos. Después de este periodo de tiempo se recolectaron las tiras utilizando un portaobjetos y se transfirieron a un horno a 37°C para eliminar el exceso de

parafina. Una vez que finalizó esta incubación, las muestras fueron teñidas con Hematoxilina y eosina (H&E).

5.8.2 Tinción del tejido adiposo con hematoxilina y eosina

Para la tinción con H&E del tejido adiposo se empleó la metodología descrita en el manual de métodos histotecnológicos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América (Prophet et al., 1992), la cual se describe a continuación. La muestra en parafina se desparafinó y se hidrató utilizando una serie de baños en soluciones de xileno, alcohol absoluto, alcohol al 96% y agua destilada. Luego, se tiñó en solución de hematoxilina de Mayer (50 g de alumbre de potasio, 1 g de cristales de hematoxilina, 0.2 g de yodato de sodio, 1 g de ácido cítrico, 50 g de hidrato de cloral, 1000 ml de agua destilada) durante 8 minutos.

La muestra se lavó con agua corriente tibia por 1 minuto, seguido con agua destilada y luego se sumergió en etanol al 80% en presencia de la solución de eosina-floxina (1 g floxina B, 100 ml de agua destilada; 780 ml de etanol al 96%, 4 ml de ácido acético glacial) durante 2 minutos. Posteriormente, se contrastó en solución de eosina-floxina por 3 minutos. Luego el contraste fue deshidratado y aclarado a través de dos cambios de 2 minutos cada uno en etanol al 96%, etanol absoluto y xileno. Finalmente, se montó en un medio resinoso y las muestras fueron observadas en el microscopio LEICA DM 3000 LED con la cámara LEICA MC120 HD.

5.8.3 Análisis morfológico del tejido adiposo

Para realizar el análisis morfológico del tejido adiposo se observaron en un microscopio (LEICA DM 3000 LED) con un aumento de 20x y las imágenes se obtuvieron con una cámara digital (LEICA MC120 HD) (Murano et al., 2008).

5.8.4 Análisis morfométrico del tejido adiposo

El análisis morfométrico se realizó utilizando el analizador de imágenes ImageJ (JAVA, Bethesda, Maryland, USA). Para realizar el conteo se calibró la imagen al establecer una escala con una medida conocida en micras para que el tamaño de la imagen y la resolución en píxeles sea equivalente a 50 micras. El número de los adipocitos se realizó utilizando la herramienta del software de conteo manual por clips con multipuntos a un objetivo de 20x. El tamaño de los adipocitos se evaluó dibujando el borde de los adipocitos en el área analizada a un objetivo de 40x. Para el conteo y el tamaño de los adipocitos se consideraron las células que estaban completas dentro de la imagen y se observa la membrana y el núcleo. Se examinaron 3 campos diferentes para cada muestra experimental a 10x, 20x y 40x. Los datos fueron recopilados en un documento de Excel. (Sabbatini et al., 2021)

5.9 Expresión génica

5.9.1 Extracción del ácido ribonucleico (RNA)

La extracción del ácido ribonucleico (RNA) se obtuvo realizando las indicaciones del inserto del reactivo de *Trizol* (SIGMA-ALDRICH). Después, las muestras se conservaron a -80°C hasta su posterior uso.

5.9.2 Cuantificación del RNA

La concentración de RNA se cuantificó mediante espectrofotometría utilizando un Nanodrop 2000c (Thermoc Scientific) a una longitud de onda de 260 y 280 nm. Se analizó la relación de absorbancia 260/280 nm para evaluar la pureza de la muestra, considerándose adecuada cuando la relación de absorbancia estaba entre 1.6 y 2. Para los posteriores ensayos, el RNA se ajustó a una concentración de 1 µg/µl para el análisis de la expresión génica.

5.9.3 Integridad del RNA

Para evaluar la integridad del RNA se realizó una electroforesis en gel de agarosa, un método de separación que permite examinar los fragmentos de RNA. Para la preparación de la base sólida, se empleó gel de agarosa

compuesto por agua con dietilo pirocarbonato (DEPC), buffer zwitteriónico morfolínico (MOPS), agarosa y formaldehído. La elaboración del gel se realizó disolviendo los componentes y el buffer, seguido de un calentamiento que permita llevar al punto de ebullición en un horno de microondas hasta que la agarosa se volvió completamente transparente. Posteriormente, la solución se enfrió a 40°C y se vertió a un molde, donde también se colocó un peine con pocillos. Una vez que el gel solidificó, se retiró el peine y se colocó en la cámara de electroforesis orientada correctamente con los pocillos orientados correctamente hacia el polo negativo y se sumergió en el tampón. Se emplearon gel Red y Orange como buffer de carga y colorante fluorescente. En un papel parafinado, se mezclaron 2 µl de tinción con 3 µl de muestra de RNA y se mezclaron completamente con una micropipeta. Luego, se prosiguió a cargar las muestras (previamente seleccionadas al azar) en los pocillos utilizando una micropipeta. Se ajustó la fuente de corriente a 75 voltios durante 30 minutos. La evaluación se realizó a una concentración de ARN 500-1000 ng/µl. La integridad del RNA de las muestras se muestra en la **Figura 3**.

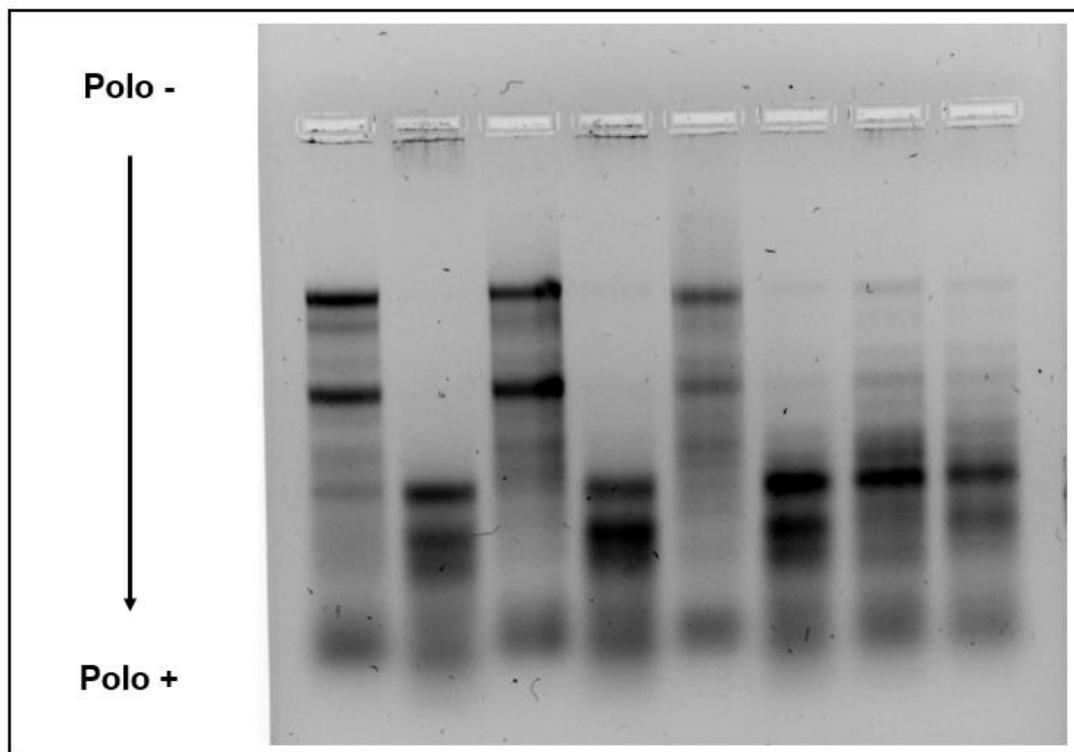


Figura 3. Ensayo de electroforesis para evaluar la integridad de las muestras de los grupos experimentales.

5.9.4 Síntesis de cDNA

Para analizar la expresión de los genes *Adipoq*, *Lepr*, *Il-6*, *Il-10* y *Tnf- α* , inicialmente se sintetizó el DNA complementario (cDNA) a partir de la muestra de RNA. Las concentraciones y volúmenes necesarios para la síntesis de cDNA se indican en la tabla 1. Este proceso involucra la adición de 7 μ l de agua y 2 μ l del RNA con una concentración de 0.5 μ g/ μ l, en un tubo Eppendorf. Después se realizó una incubación a 72°C durante 10 minutos para desnaturalizar el RNA y se prosiguió a colocar en hielo durante 5 minutos. Después se agregaron 11 μ l de *Mix* que incluye: buffer, dNTPs, hexámeros de *random primers*, inhibidor de RNAsas y la enzima M-MLV RT (todos los reactivos de Invitrogen™). Se dejó durante 10 minutos a 25°C para el alineamiento. Posteriormente, se incubó a 37°C durante 60 minutos para la síntesis de cDNA, seguido de 10 minutos a 95°C para inactivar la enzima. Una

vez completada la reacción, se almacenó el cDNA a -80°C hasta su posterior uso.

Tabla 1. Condiciones para la síntesis del cDNA

Reactivos (Invitrogen™)	Concentración stock	Añadir a un tubo eppendorf
<i>Buffer first strand</i>	1x	4 µl
dNTPs	2 nM	4 µl
Hexámeros (<i>random primers</i>)	3 µg/µl	1 µl
Inhibidor de RNasas	40 U/µl	1 µl
M-MLV RT	200 U/4 µl	1 µl
Agua con DEPC		7 µl

5.9.5 Estandarización de los genes constitutivos

Para estandarizar la técnica de expresión génica, primero se eligieron los siguientes genes constitutivos: *β-actina* (No. de ensayo Mm02619580_g1 y No. de catálogo 4331182), *Gapdh* (No. de ensayo Mm99999915_g1 y No. de catálogo 4331182), y *18s* (No. de ensayo Mm04277571_g1 y No. de catálogo 4331182) todos de ThermoFisher.

Para evaluar la curva de eficiencia de cada uno de los genes, se prepararon diluciones en serie (1:1, 1:10, 1:100, 1:1000 y 1:10000) de una de las muestras de interés que se obtuvieron del tejido adiposo de los animales. Cada dilución se empleó para medir la expresión de los genes de interés: *Adipoq* (No. de ensayo Mm04933656_m1 y No. de catálogo 4331182), *Lepr* (No. de ensayo Mm00440181_m1 y No. de catálogo 4331182), *Tnf-α* (No. de ensayo Mm00443258_m1 y No. de catálogo 4331182), *Il-6* (No. de ensayo Mm00446190_m1 y No. de catálogo 4331182) y *Il-10* (No. de ensayo Mm01288386_m1 y No. de catálogo 4331182) y los genes constitutivos *β-actina*, *Gapdh* y *18s*. Estas mediciones se realizaron por duplicado y así obtener los diferentes puntos de la curva.

Los datos obtenidos para la eficiencia de los genes de interés son los siguientes: para *Adipoq* fue de 2.21, para *Lepr* fue de 2.48, y para *Tnf- α* fue de 2. Respecto a los genes constitutivos, la eficiencia fue de 2.24 para *β -actina*, 1.78 para *Gapdh*, y 1.77 para *18s*.

5.9.6 Control interno

Posteriormente, para efectos de este estudio se comprobó que los genes constitutivos no mostraran cambios, independientemente de los diferentes grupos o tratamientos. Se evaluó la expresión del *18s* (representada por líneas azules) y *Gapdh* (representada por líneas naranjas) en muestras finales del grupo control, el grupo SMet y los diferentes tratamientos con subproductos de mango Ataulfo (**Figura 4**).

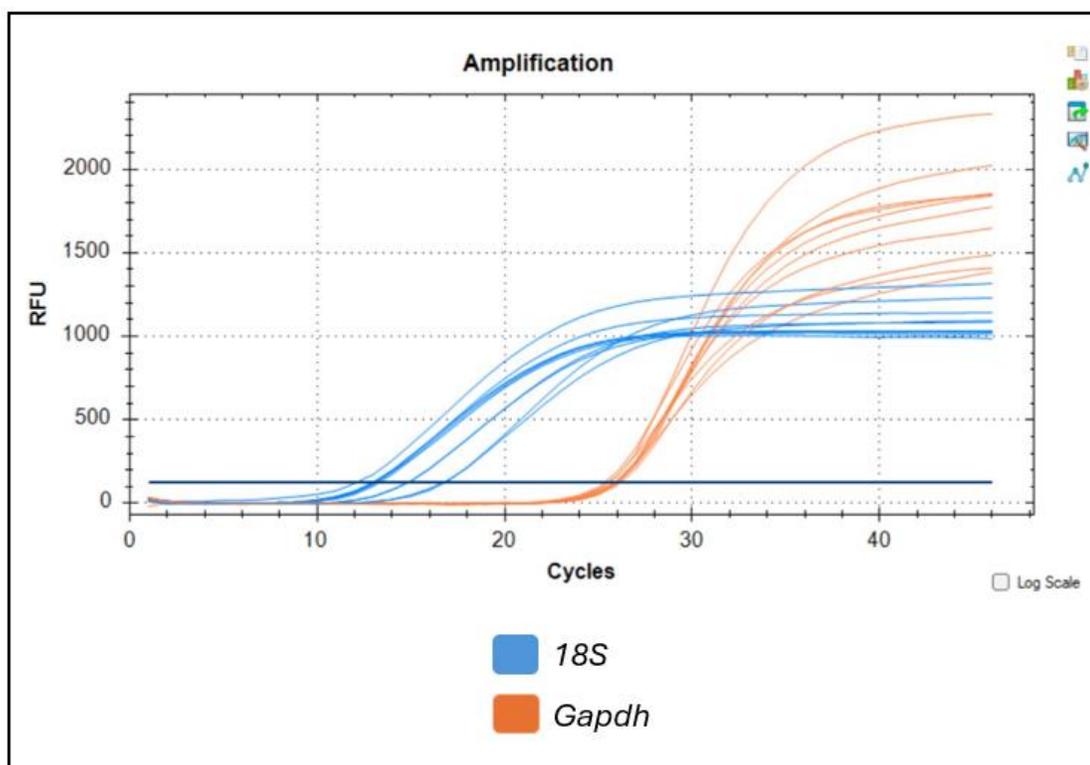


Figura 4. Control interno de los genes constitutivos *18s* y *Gapdh* al final de la intervención.

5.9.7 PCR en tiempo real

Los genes *Adipoq*, *Lepr*, *Tnf- α* , *Il-6* y *Il-10* fueron evaluados para su expresión y se hizo en el equipo de PCR en tiempo real CFX384 (BIORAD) utilizando el sistema de sondas TaqMan®.

Los reactivos para realizar el ensayo de expresión de los genes de interés son los siguientes:

- 2.5 μ l de cADN
- FastStart™ Taq DNA Polymerase (SIGMA-ALDRICH)
- Agua grado biología molecular
- Sondas TaqMan (ThermoFisher): sonda y oligonucleótidos
- Volumen final de 10 μ l

El equipo BIORAD se programó con las siguientes condiciones para la reacción de PCR en tiempo real:

- Preincubación: 1 ciclo de 95°C durante 600 segundos.
- Amplificación: 95 °C durante 15 segundos.
- Alineamiento y extensión: 60 °C durante 60 segundos.
- Durante 45 ciclos en total.

Se calculó la expresión del gen por el método de cuantificación relativa $2^{-\Delta\Delta Cq}$ utilizando los genes constitutivos *β -actina*, *Gapdh* y *18s*.

5.10 Análisis estadístico

Los valores obtenidos fueron recolectados en una base de datos en Microsoft Excel y se sometieron a análisis estadístico donde las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o como \pm EEM (error estándar de la media). El número de los animales se representa por frecuencia (n). Se evaluó la normalidad de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias de medias para los datos con distribución normal se analizaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía seguido

por una prueba post-hoc de Bonferroni y para los análisis de asociación se realizó la correlación de *Pearson*. La comparación de variables continuas se evaluó con la prueba t de Student o con la prueba de *U de Mann-Whitney* y correlación de *Spearman*, según el tipo de distribución.

Los resultados se analizaron con el software estadístico IBM SPSS Statistics, versión 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) y GraphPad Prism versión 8.4.1 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EE. UU.). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo con un intervalo de confianza del 95%.

6 RESULTADOS

6.1 Peso corporal de los ratones

Una vez que finalizó la inducción del modelo murino al Síndrome Metabólico, se inició con la etapa de intervención de los subproductos de mango Ataulfo. El peso corporal de los animales mostró modificaciones considerables en los grupos de pulpa, cáscara y fibra a lo largo de las 12 semanas de intervención. En la semana 0 de la intervención se observaron diferencias significativas ($p < 0.0004$) entre el grupo control (39.71 gr \pm 0.76) y el grupo SMet (52.46 gr \pm 1.13) donde el aumento de peso fue 1.31 veces superior a la del grupo control. También se observó una diferencia significativa ($p < 0.04$) entre el grupo Control (39.71 gr \pm 0.76) y el grupo Fibra (47.69 gr \pm 3.60) donde el aumento de peso del grupo Fibra fue 1.2 veces mayor en comparación al grupo control. En la semana 2 de la intervención se observó el aumento de peso del grupo Pulpa (48.08 gr \pm 2.02) en comparación del grupo Control (39.71 gr \pm 0.76) con una diferencia significativa ($p < 0.0005$) y una tendencia al aumento de peso del Grupo Control en comparación con el grupo Fibra. Durante las semanas 4 ($p < 0.0019$), 6 ($p > 0.0016$), 8 ($p > 0.016$), 10 ($p > 0.045$) y 12 ($p > 0.0015$) de la etapa de intervención el grupo Pulpa y el grupo Control mantuvieron las diferencias significativas. En la semana 6 y 8 de la intervención se observó que el grupo Fibra mostró una tendencia al aumento de peso en comparación del grupo control. Con respecto a los grupos, SMet tuvo un aumento en el peso de 1.45 veces de la semana 0 a la semana 12 de la intervención. El grupo Pulpa presentó una disminución del peso corporal de 1.05 veces a lo largo de la intervención. El grupo Cáscara también presentó una disminución en el peso de los ratones de 0.96 veces, pesos que fueron similares al grupo control en las semanas 8 y 10 del tratamiento. Por último, el grupo Fibra también mostró una disminución del peso corporal de 1.02 veces de la semana 0 a la semana 12 de la intervención (**Figura 5**).

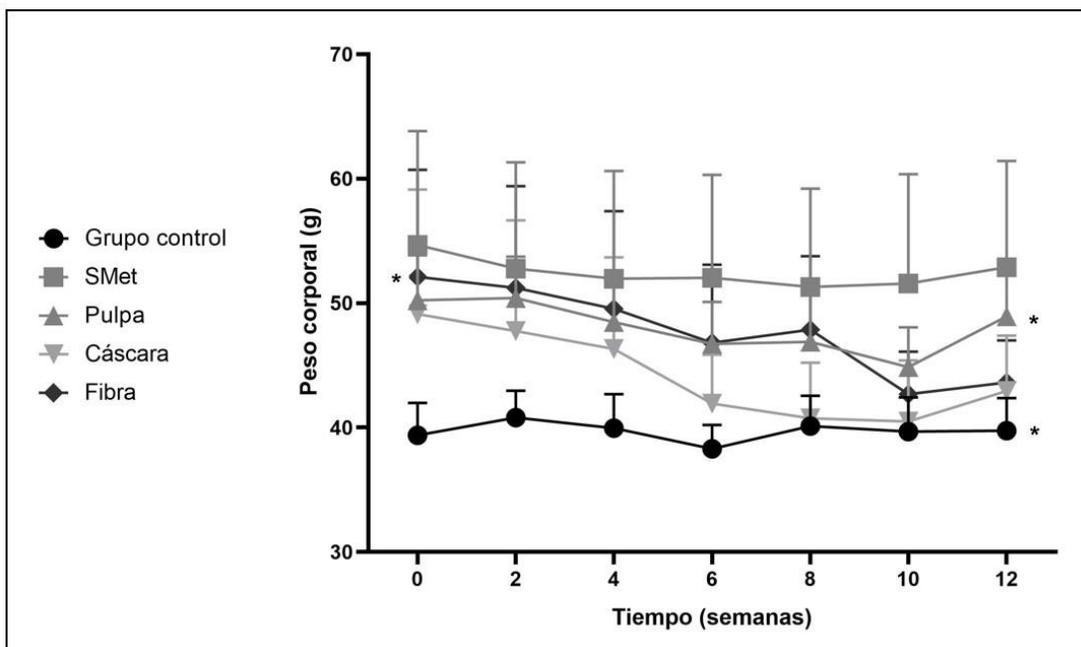


Figura 5. Peso corporal de los ratones durante las 12 semanas de intervención. SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: g grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. Los resultados se presentan como medias \pm DE. * $p < 0.05$.

6.2 Niveles séricos de glucosa

Los resultados de los niveles séricos de glucosa obtenidos mostraron que la media del grupo control fue de 156.4 mg/dL, del grupo SMet fue de 175.1 mg/dL, del grupo Pulpa fue de 188.3 mg/dL, del grupo Cáscara fue de 188.8 mg/dL y del grupo Fibra fue de 203.9 mg/dL. Aunque se observa un aumento en los niveles séricos de glucosa en los 3 grupos de tratamiento con subproductos de mango en comparación del grupo control y el grupo SMet, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**Figura 6**).

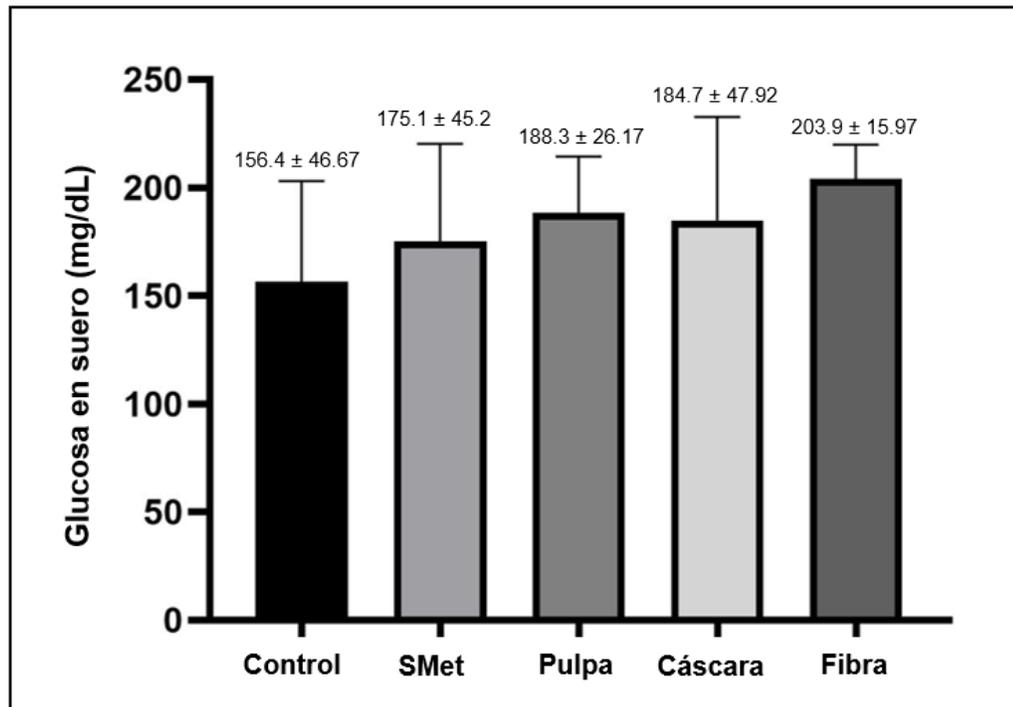


Figura 6. Niveles séricos de glucosa de los grupos experimentales. Control: grupo control, SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. Los resultados se presentan como medias \pm DE. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.3 Niveles séricos de insulina

Con respecto a los resultados de los niveles séricos de insulina, se observó que los grupos suplementados con pulpa, cáscara y fibra de cáscara normalizaron los niveles de insulina, al ser similares al grupo control. Sin embargo, en comparación con el grupo SMet ($114.1 \mu\text{U}/\text{mL} \pm 21.85$) se observó una importante disminución del grupo Pulpa ($51.61 \mu\text{U}/\text{mL} \pm 9.36$) de 2.21 veces menor, el grupo Cáscara ($42.38 \mu\text{U}/\text{mL} \pm 8.37$) con 2.69 veces menor y el grupo Fibra ($49.54 \mu\text{U}/\text{mL} \pm 17.77$) con 2.3 menor, presentando diferencias significativas ($p < 0.05$). El grupo Control ($32.32 \mu\text{U}/\text{mL} \pm 6.59$) también presentó diferencias significativas ($p < 0.05$) en comparación con el Grupo SMet ($114.1 \mu\text{U}/\text{mL} \pm 21.85$) con una disminución de los niveles de insulina de 3.53 veces (**Figura 7**).

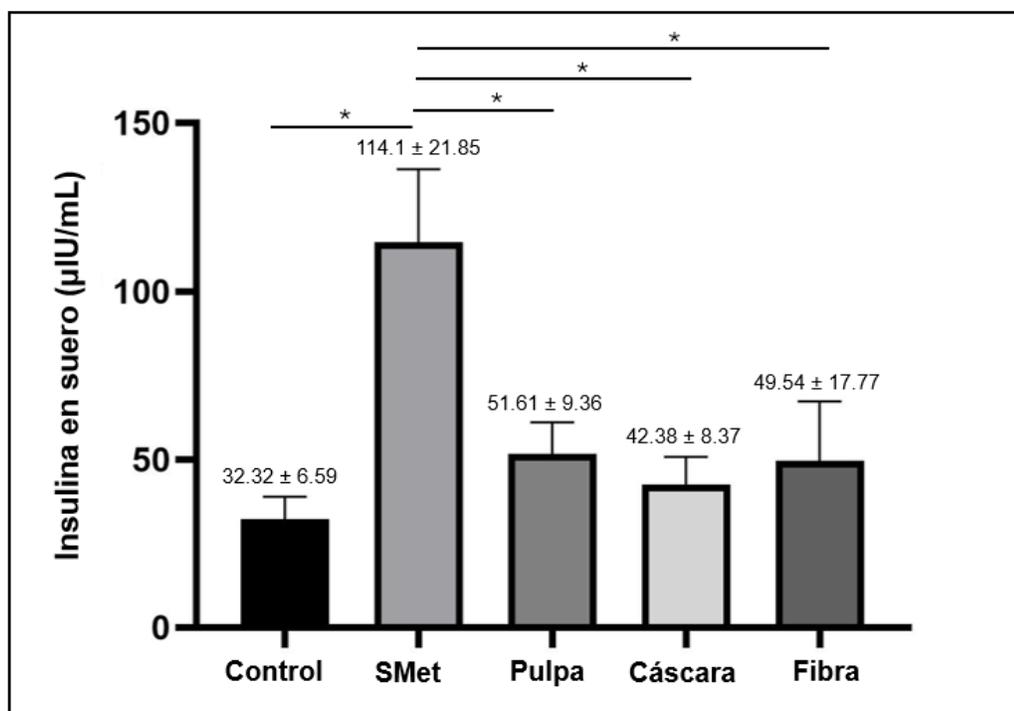


Figura 7. Niveles de insulina de los grupos experimentales. Control: grupo control, SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. Los resultados se presentan como medias \pm DE. * $p < 0.05$.

6.4 Resistencia a la insulina

Los resultados obtenidos de acuerdo con el índice HOMA-IR, mostraron que el grupo Control presentó un valor de 11.67 de HOMA-IR, mientras que el grupo SMet presentó un valor de 37.58, esto representa que el grupo Control tenga 3.22 veces menos valor comparado con el grupo SMet, observando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos. El grupo SMet presentó un valor de 37.58 de RI, mientras que el grupo Cáscara presentó un valor de 20.2 para este parámetro, presentando el grupo Cáscara una disminución de 1.86 veces en comparación del grupo SMet, mostrando una diferencia significativa ($p < 0.05$). El grupo Pulpa (23.35 ± 4.53) disminuyó 1.6 veces en comparación del grupo SMet y el grupo Fibra (25.23 ± 7.63) disminuyó 1.48 veces en comparación del grupo SMet, sin embargo, no se observaron diferencias significativas (**Figura 8**).

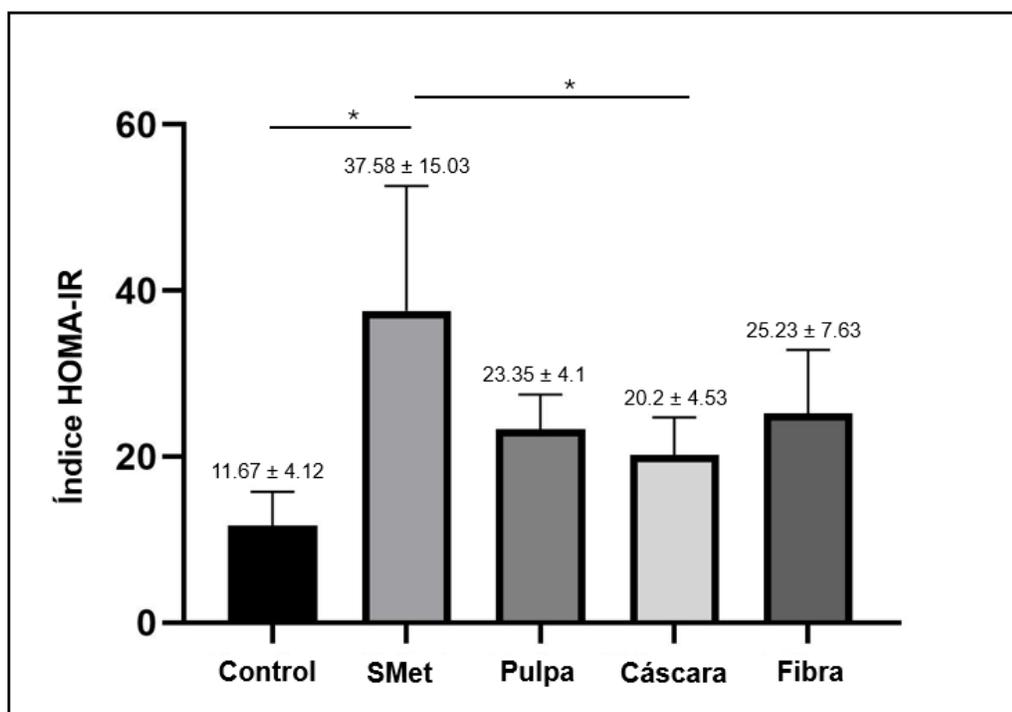


Figura 8. Valores de índice HOMA-RI de los grupos experimentales. Control: grupo control, SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. HOMA: Homeostasis Model Assessment, RI: resistencia a la insulina. Los resultados se presentan como medias \pm DE. * $p < 0.05$.

6.5 Niveles séricos de triglicéridos

Con respecto a los datos obtenidos de los niveles séricos de triglicéridos de los grupos experimentales se observó un aumento en el grupo SMet (93 ± 25.8) de 1.31 veces en comparación con el grupo Control (70.62 ± 5.24). El grupo Pulpa (115.8 ± 38.54) aumentó un 1.24 veces en comparación con el grupo SMet. El grupo Cáscara (109.7 ± 39.35) aumentó 1.17 veces en comparación del grupo SMet. Y el grupo Fibra (97.85 ± 37.25) aumentó un 1.05 veces en comparación con el grupo Control. Aunque se observaron estos aumentos en los niveles séricos de triglicéridos no se observaron diferencias significativas (**Figura 9**).

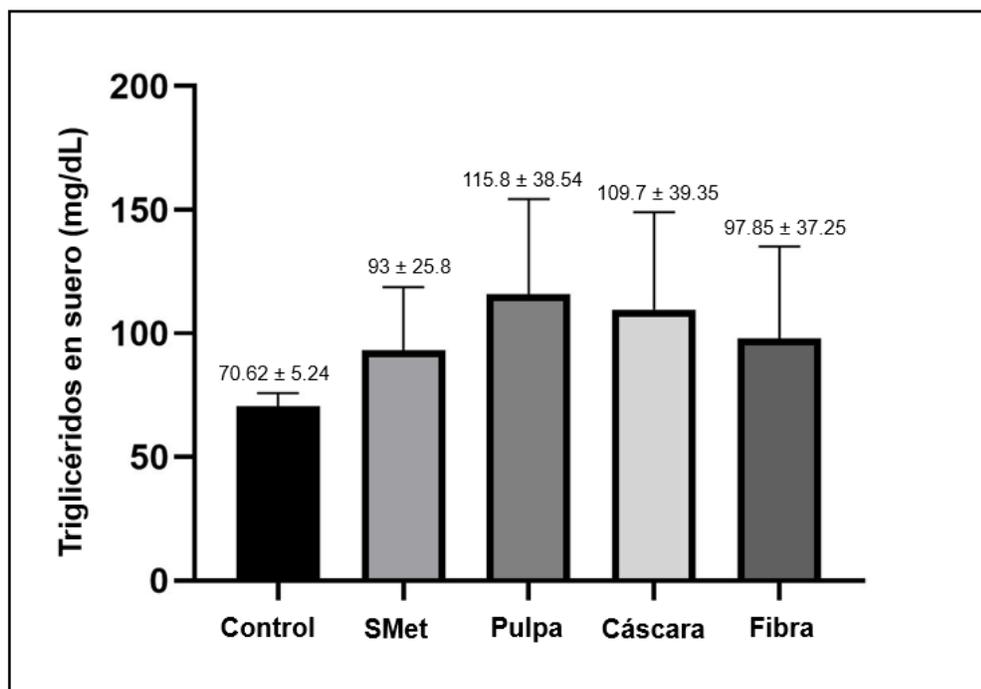


Figura 9. Niveles de triglicéridos en los grupos experimentales. Control: grupo control, SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. Los resultados se presentan como medias \pm DE. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.6 Cambios morfológicos en el tejido adiposo.

Con respecto a los resultados morfológicos del tejido adiposo que se obtuvieron del análisis de las imágenes que se encuentran en el siguiente panel, se observó lo siguiente. En las muestras del grupo Control se observan adipocitos de buen tamaño y con la presencia de membranas y núcleos completos y bien identificados por la tinción, también se observa la presencia de macrófagos en el perímetro de la membrana. En las muestras del grupo SMet se observaron células adiposas de mayor tamaño en comparación del grupo Control; también se observa la formación de estructuras en forma de corona (CLS) de macrófagos en el perímetro de los adipocitos y las membranas reflejan una estructura hexagonal, perdiendo la estructura ovalada que representa a esta célula. En las muestras del grupo Cáscara, se observan células adiposas de menor tamaño en comparación con el grupo SMet y se observa en menor cantidad la presencia de macrófagos. Para el grupo Pulpa se observa un menor tamaño de las células en comparación con el grupo Control y se observan membranas más ovaladas. Por último, en el grupo Fibra se observa el menor tamaño de adipocitos en comparación del grupo SMet, las membranas se observan completas, así como los núcleos (**Figura 10**).

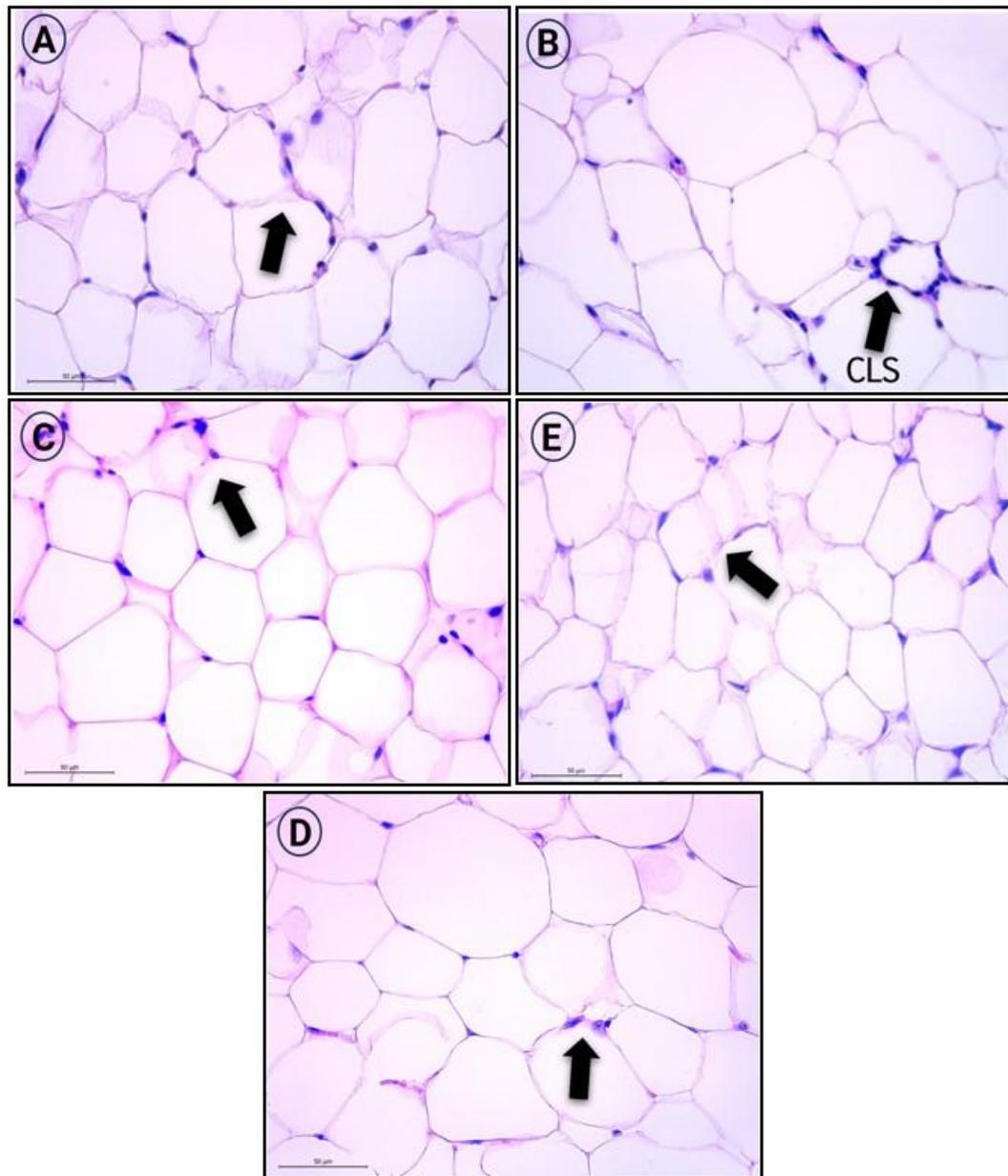


Figura 10. Cambios morfológicos del tejido adiposo. Las imágenes muestran a cada grupo experimental. A: grupo control, B: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, C: grupo con cáscara de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, D: grupo con pulpa de mango Ataulfo liofilizada al 10%, E: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. CLS: estructuras en forma de corona. Las flechas señalan la presencia de células inmunológicas reclutadas en el tejido adiposo. Los resultados se presentan con un aumento de 20x. Tinción con Hematoxilina & eosina. Barra de escala 50 µm.

6.7 Número de adipocitos del tejido adiposo

Para analizar los efectos de la pulpa, la cáscara y la fibra de cáscara del mango Ataulfo sobre los cambios morfométricos del tejido adiposo, se examinó el número de células adiposas en cada grupo experimental. Con respecto a los resultados se observó una disminución en el número de células adiposas de 1.38 veces en el grupo SMet (67.44 ± 13.17) en comparación del grupo Control (93.41 ± 26.09). El grupo Pulpa (95.33 ± 41.75) reflejó un aumento de 1.41 veces en comparación del grupo SMet (67.44 ± 13.17). El grupo Cáscara (94.05 ± 14.88) reflejó un aumento de 1.39 veces en comparación con el grupo SMet (67.44 ± 13.17). El grupo Fibra (100.55 ± 24.34) también presentó un aumento de 1.49 veces en comparación con el grupo SMet (67.44 ± 13.17) siendo el grupo que presentó el mayor número de células adiposas, sin embargo, ningún grupo mostró diferencias significativas (**Figura 11**).

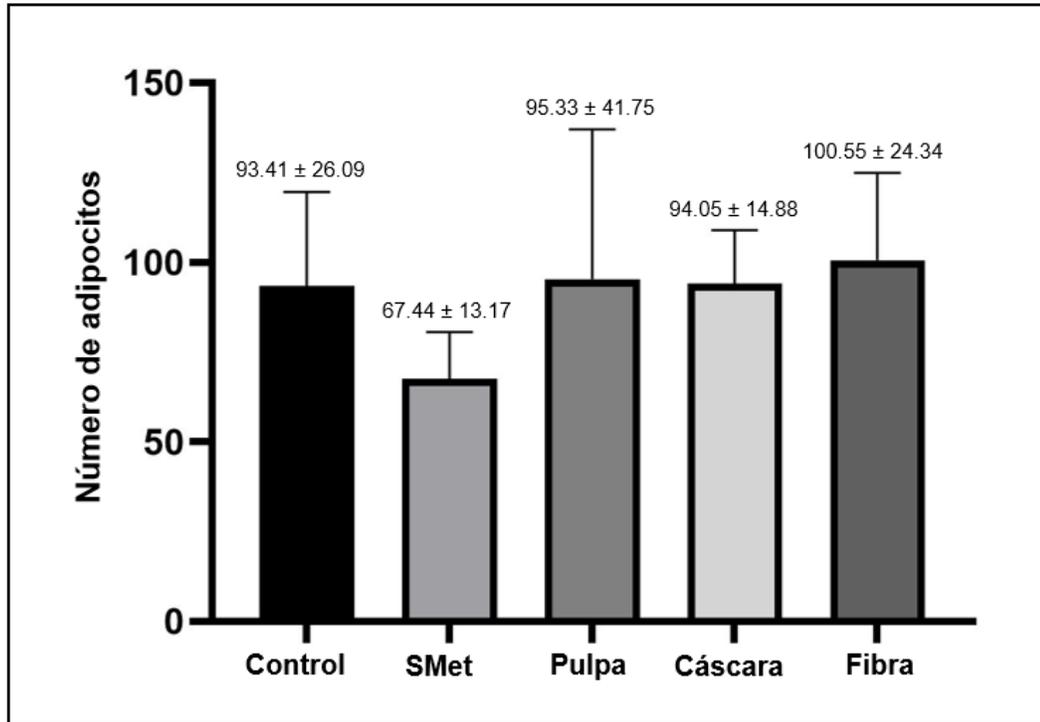


Figura 11. Número de adipocitos de los grupos experimentales. Control: grupo control, SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. Los resultados se presentan como medias \pm DE. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.8 Tamaño de los adipocitos del tejido adiposo

De acuerdo con los resultados obtenidos del conteo del tamaño de los adipocitos se observó que el grupo SMet aumentó el tamaño de la célula 1.88 veces en comparación con el grupo Control. Por otro lado, se observó una disminución del tamaño de las células del grupo Pulpa de 1.23 veces en comparación con el grupo SMet. También se observó una disminución del tamaño celular del grupo Cáscara de 2.77 veces en comparación con el grupo SMet. Y, por último, el grupo Fibra también mostró un tamaño celular menor de 2.19 veces en comparación del grupo SMet, sin embargo, ningún grupo mostró diferencias significativas (**Figura 12**).

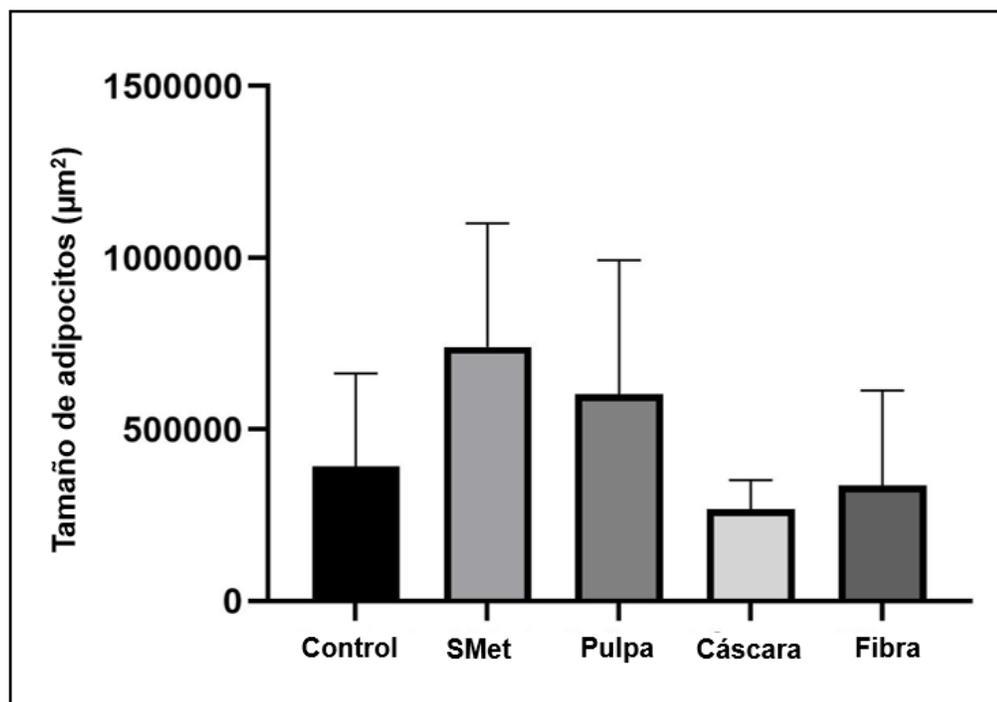


Figura 12. Tamaño de adipocitos de los grupos experimentales. Control: grupo control, SMet: grupo con inducción del Síndrome Metabólico, Pulpa: grupo con pulpa de Mango Ataulfo liofilizada al 10%, Cáscara: grupo con cáscara de mango Ataulfo liofilizada al 10%, Fibra: grupo con fibra de cáscara de mango Ataulfo al 10%. Los resultados se presentan como medias \pm DE. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.9 Niveles de expresión del gen *Adipoq/Gapdh*

Con respecto a los niveles de expresión del gen *Adipoq*, que codifica a la adiponectina quien es secretada por el tejido adiposo y regula la sensibilidad a la insulina, se observó una tendencia al aumentó de 3.97 veces en el grupo SMet en comparación con el grupo Control ($p = 0.051$). Para los niveles de expresión del grupo Pulpa hubo una disminución significativa de 4.6 veces en comparación con el grupo SMet ($p = 0.0012$). Por otro lado, el grupo Cáscara presentó una disminución significativa en los niveles de expresión de 3.62 veces en comparación del grupo SMet ($p = 0.031$). Y, por último, los niveles de expresión del grupo Fibra también mostraron una disminución significativa de 4.02 veces en comparación con el grupo SMet ($p = 0.011$) (Figura 13).

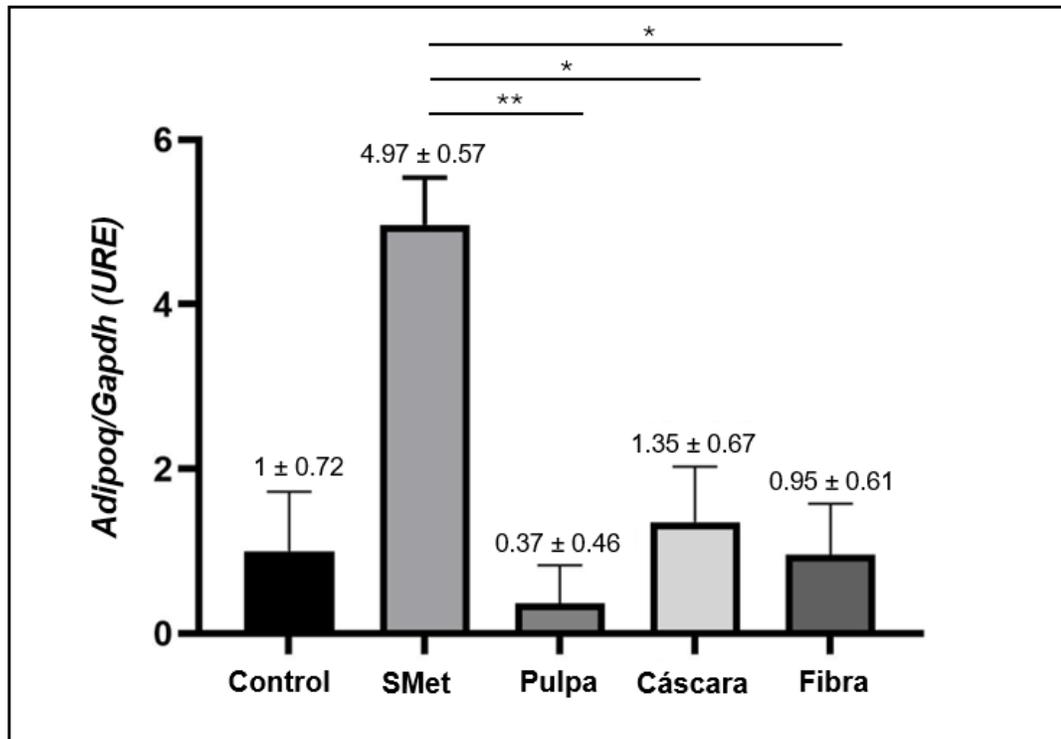


Figura 13. Expresión relativa del gen *Adipoq/Gapdh* de los grupos experimentales. Los resultados se presentan como media \pm EEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

6.10 Niveles de expresión del gen *Lepr/β-actina*

Los niveles de expresión del gen *Lepr*, quien codifica al receptor de leptina que es sintetizada por el tejido adiposo y regula el equilibrio energético mediante la inhibición del apetito y promueve la sensación de saciedad, mostraron un aumento de 0.77 veces en el grupo SMet en comparación con el grupo Control. Para los niveles de expresión del grupo Pulpa hubo una disminución de 0.96 veces en comparación con el grupo SMet. Por otro lado, el grupo Cáscara presentó una disminución en los niveles de expresión de 0.79 veces en comparación del grupo SMet. Y, por último, los niveles de expresión del grupo Fibra también mostraron una disminución de 0.73 veces en comparación con el grupo SMet. A pesar de las disminución de los niveles del gen *Lepr* en los grupos Pulpa, Cáscara y Fibra no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**Figura 14**).

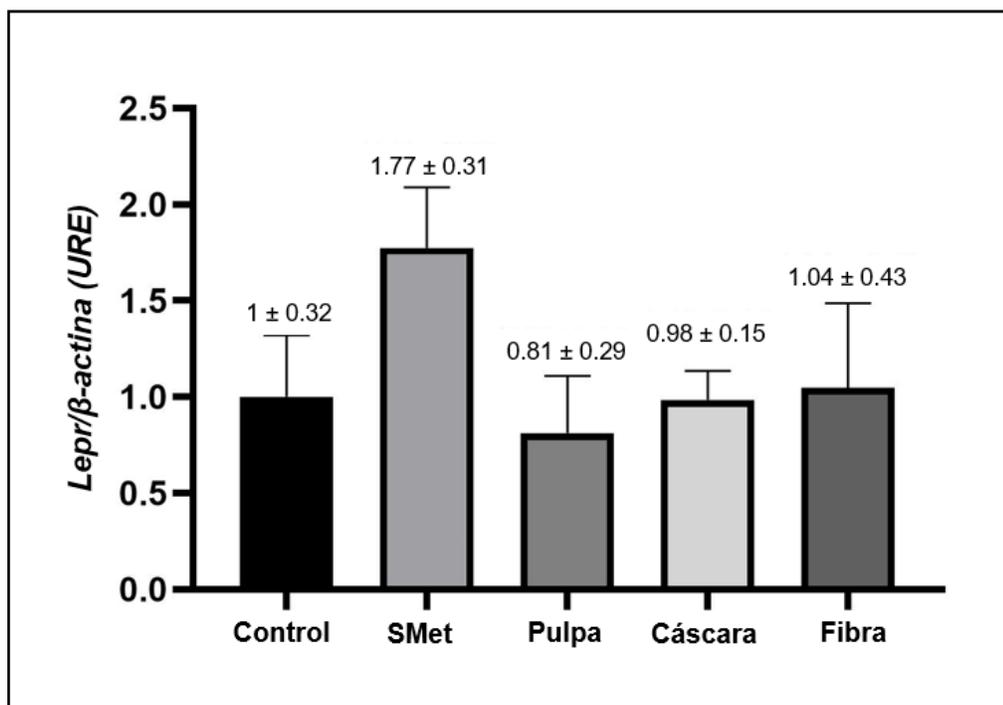


Figura 14. Expresión relativa del gen *Lepr/β-actina* de los grupos experimentales. Los resultados se presentan como medias ± EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.11 Niveles de expresión del gen *Tnf- α /18s*

Con respecto a los niveles de expresión del gen *Tnf- α* que codifica a la citocina proinflamatoria *Tnf- α* y que es un marcador característico del SMet, se observó un aumento de 0.03 veces en el grupo SMet en comparación con el grupo Control. Para los niveles de expresión del grupo Pulpa hubo una disminución de 0.26 veces en comparación con el grupo SMet. Los niveles del grupo Cáscara presentaron un aumento en los niveles de expresión de 0.36 veces en comparación del grupo SMet. Y, por último, los niveles de expresión del grupo Fibra también mostraron una disminución de 0.57 veces en comparación con el grupo SMet (**Figura 15**).

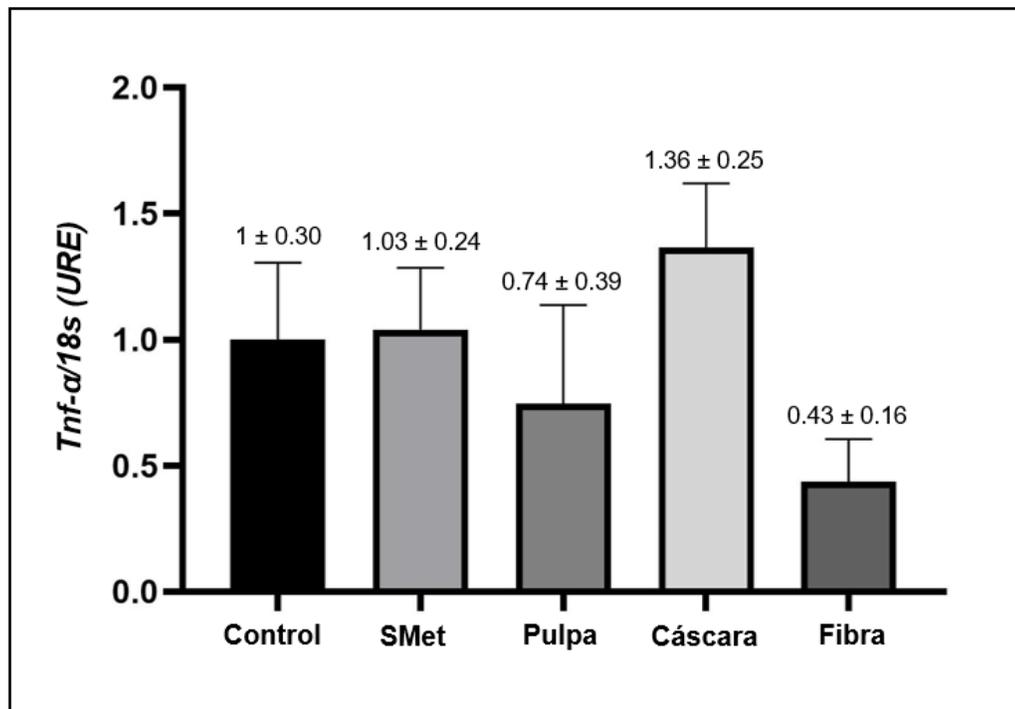


Figura 15. Expresión relativa del gen *Tnf- α /18s* de los grupos experimentales. Los resultados se presentan como medias \pm EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.12 Niveles de expresión del gen *Il-10/β-actina*

Para los niveles de expresión del gen *Il-10*, que codifica a la citocina antiinflamatoria y que promueve la remodelación normal del tejido adiposo después de una respuesta inflamatoria, se observó el aumento de 0.04 veces en el grupo SMet en comparación con el grupo Control. Para los niveles de expresión del grupo Pulpa hubo una disminución de 0.21 veces en comparación con el grupo SMet. Por otro lado, el grupo Cáscara presentó un aumento en los niveles de expresión de 0.71 veces en comparación del grupo SMet. Y, por último, los niveles de expresión del grupo Fibra también mostraron un aumento de 0.22 veces en comparación con el grupo SMet (Figura 16).

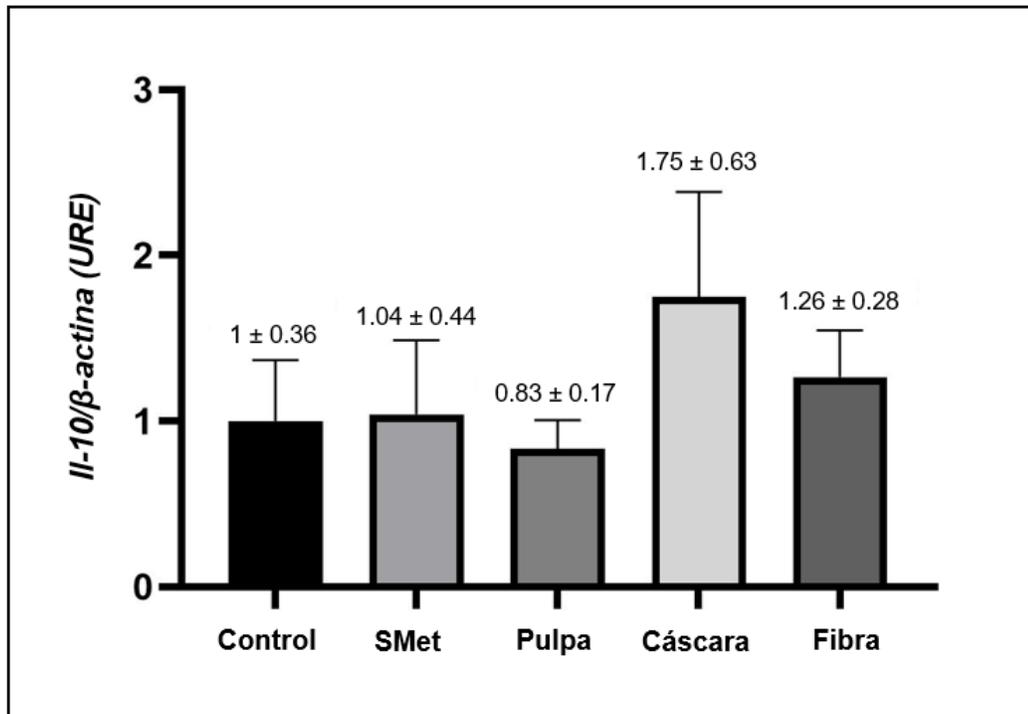


Figura 16. Expresión relativa del gen *Il-10/β-actina* de los grupos experimentales. Los resultados se presentan como medias ± EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

6.13 Análisis de correlación del gen *Tnf- α /18s* y el peso corporal

El panel de gráficas que se presenta a continuación muestra los análisis de correlación del gen *Tnf- α* con las variables de interés que fueron significativas. Dichas diferencias significativas se observaron en el grupo experimental Pulpa. Estos resultados mostraron que los niveles de expresión del gen *Tnf- α* se correlacionaron negativamente con la disminución del peso corporal de los ratones durante las 12 semanas de intervención (**Figura 17**).

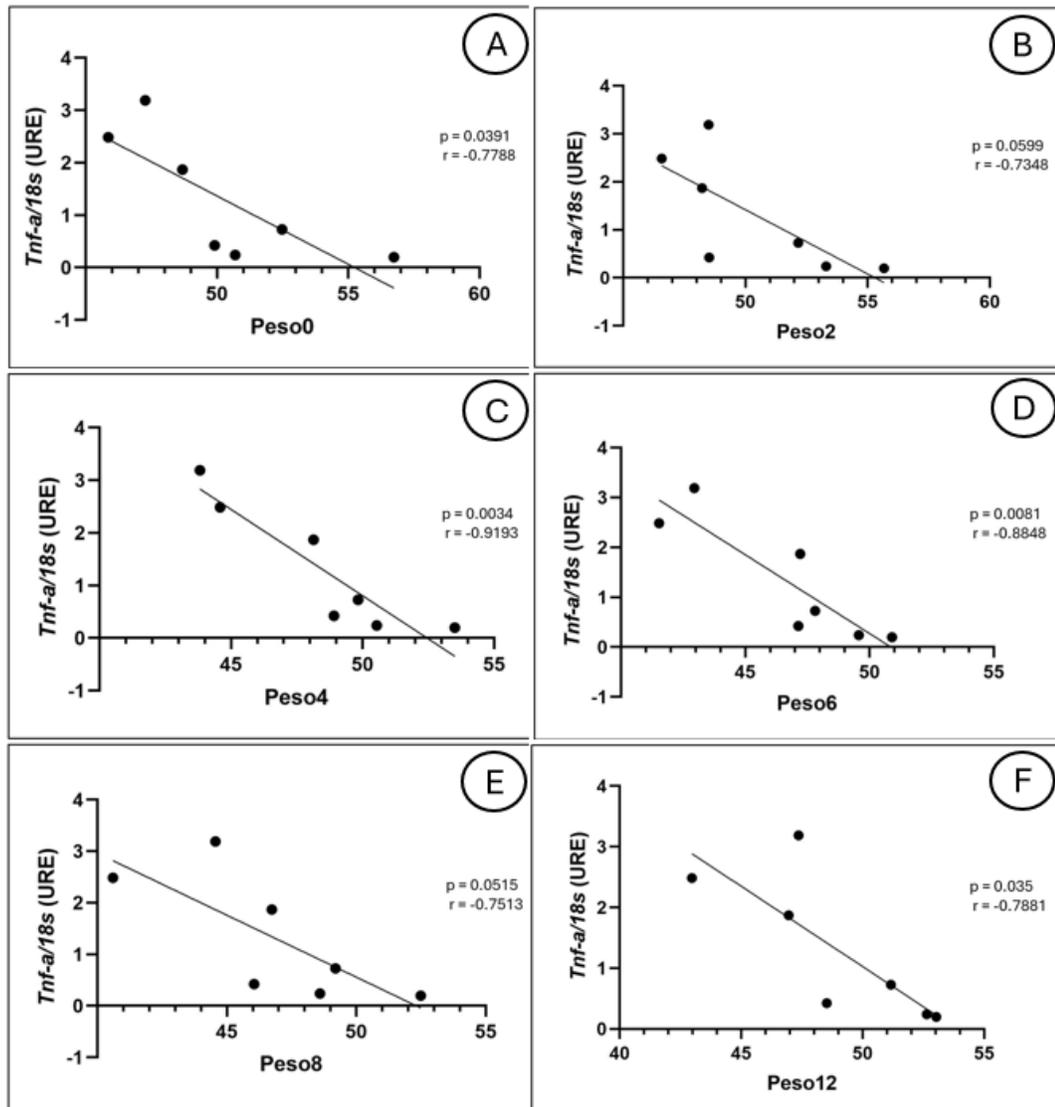


Figura 17. Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* con el peso corporal del grupo experimental Pulpa. A: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el peso corporal de la semana 0 de la intervención. B: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el peso corporal de la semana 2 de la intervención. C: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el peso corporal de la semana 4 de la intervención. D: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el peso corporal de la semana 6 de la intervención. E: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el peso corporal de la semana 8 de la intervención. F: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el peso corporal de la semana 12 de la intervención. Los resultados se presentan como media ± EEM. $p < 0.05$.

6.14 Análisis de correlación del gen *Il-10*/ β -actina y el peso corporal

En el siguiente panel de gráficas se muestran los análisis de correlación del gen *Il-10* con las variables de interés que fueron significativas. Dichas diferencias significativas se observaron en el grupo experimental Pulpa. Estos resultados mostraron que los niveles de expresión del gen *Il-10* se correlaciona negativamente con la disminución del peso corporal de los ratones durante las semanas 0, 2, 4, 6 y 12 de la etapa de intervención. También se observó una correlación positiva entre los genes *Il-10* y *Tnf- α* (**Figura 18**).

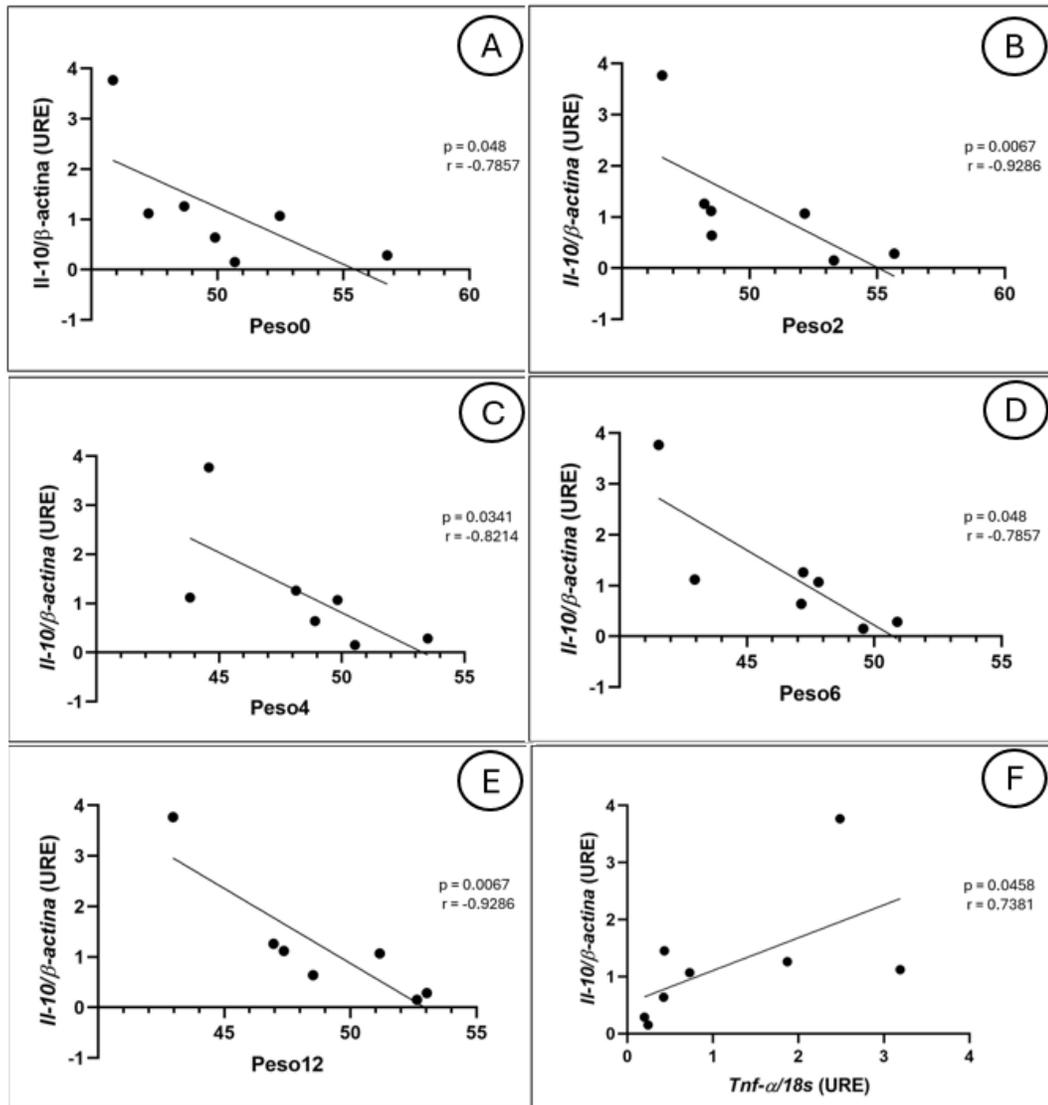


Figura 18. Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* con el peso corporal del grupo experimental Pulpa. A: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el peso corporal de la semana 0 de la intervención. B: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el peso corporal de la semana 2 de la intervención. C: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el peso corporal de la semana 4 de la intervención. D: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el peso corporal de la semana 6 de la intervención. E: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el peso corporal de la semana 12 de la intervención. F: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el gen *Tnf-α/18s* del grupo de intervención Pulpa. Los resultados se presentan como media \pm EEM. $p < 0.05$.

6.15 Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* e indicadores bioquímicos

Se realizó un análisis de correlación entre los niveles de expresión de *Adipoq*, los niveles séricos de insulina y triglicéridos. Estos resultados mostraron que la disminución de los niveles de insulina séricos se correlacionó positivamente con la expresión del gen *Adipoq* en el grupo Pulpa. Otro de los análisis demostró que los niveles séricos de triglicéridos se correlacionaron negativamente con la expresión del mismo gen en el grupo Pulpa. (Figura 19).

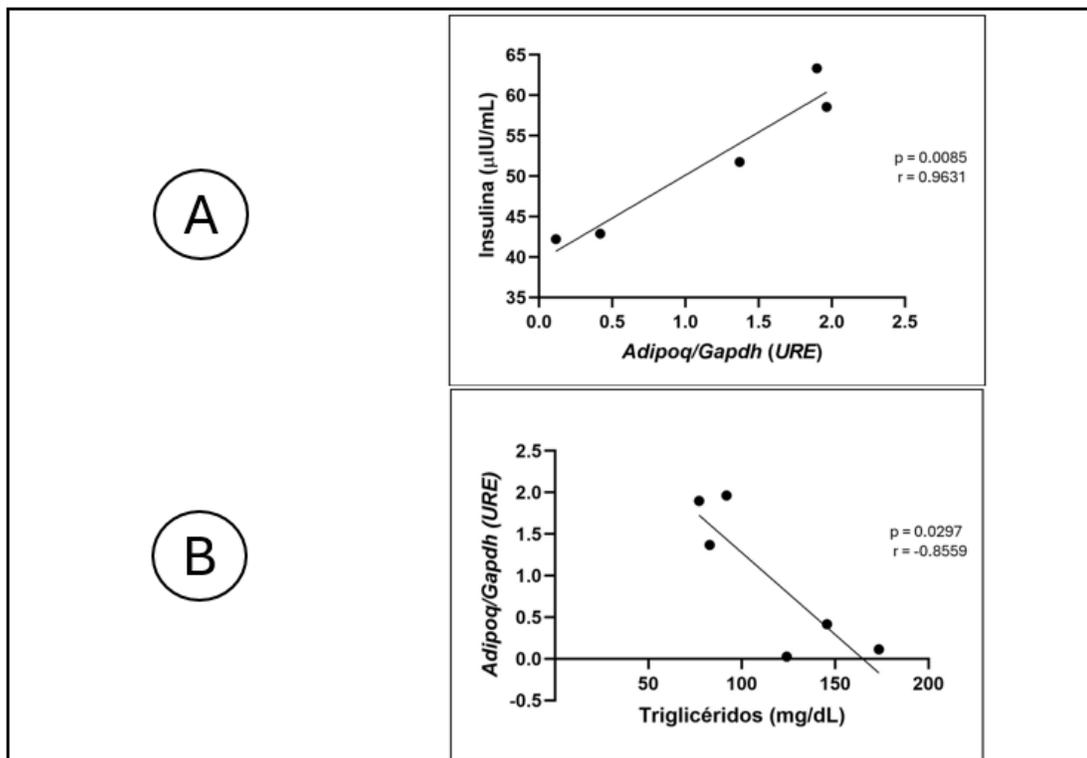


Figura 19. Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* con los indicadores bioquímicos del grupo experimental Pulpa. A: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y los niveles séricos de insulina. B: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y los niveles séricos de triglicéridos. Los resultados se presentan como medias \pm EEM. $p < 0.05$.

6.16 Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y variables de interés

Las correlaciones analizadas entre el nivel de expresión de *Il-10* y el índice HOMA-IR mostraron que la disminución de la resistencia a la insulina se correlaciona negativamente con la expresión del gen *Il-10* en el grupo Cáscara (**Figura 20**).

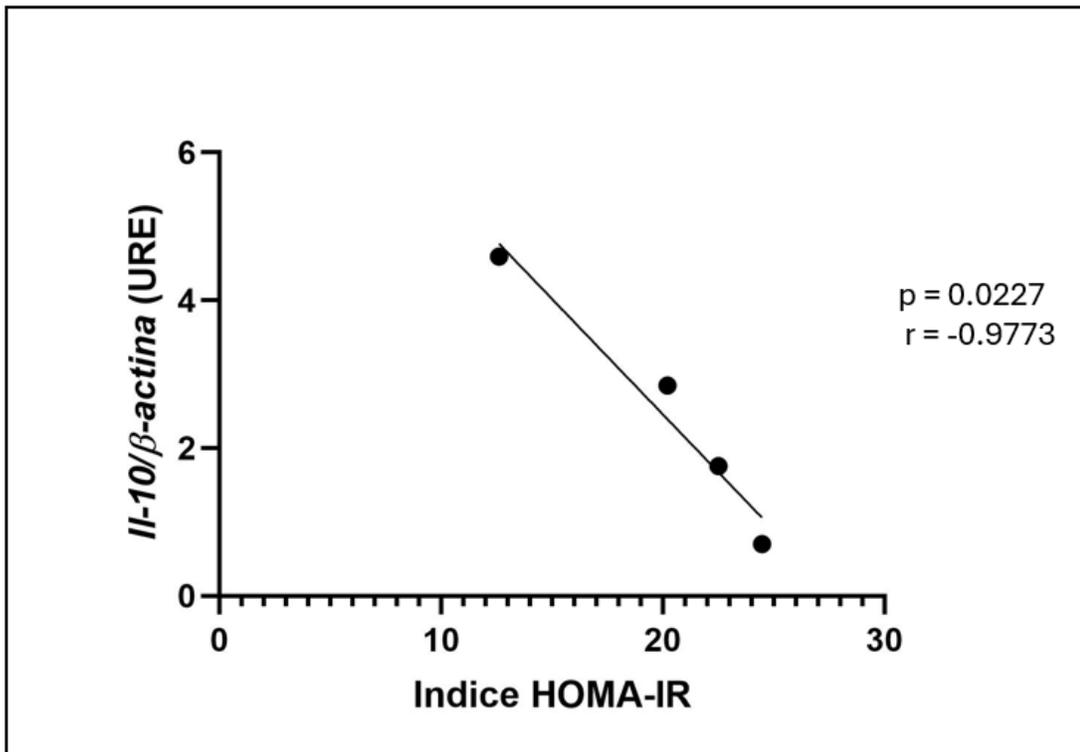


Figura 20. Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* con el índice de resistencia a la insulina del grupo experimental Cáscara. HOMA: Homeostasis Model Assessment, RI: resistencia a la insulina. Los resultados se presentan como medias \pm EEM. $p < 0.05$.

6.17 Análisis de correlación del gen *Lepr*/ β -actina y variables de interés

En el siguiente panel de gráficas se observan las correlaciones analizadas entre el nivel de expresión del gen *Lepr* y los niveles séricos de insulina y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) del grupo experimental Fibra. Estos resultados mostraron que la disminución de los niveles séricos de insulina se correlacionó positivamente con la expresión del gen *Lepr*. También se observó que al reducir el índice de resistencia a la insulina se correlacionó positivamente con la expresión del gen *Lepr* del grupo experimental Fibra (**Figura 21**).

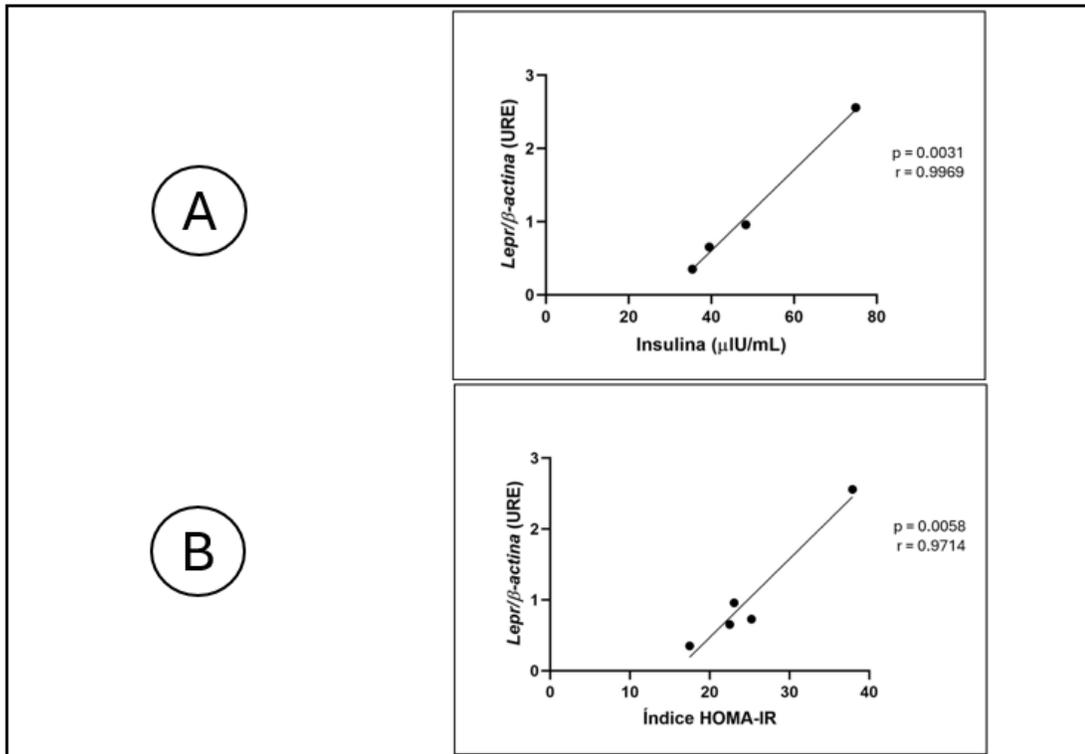


Figura 21. Análisis de correlación del gen *Lepr*/ β -actina con los niveles séricos de insulina y el índice de resistencia a la insulina del grupo experimental Fibra. A: Análisis de correlación del ge *Lepr*/ β -actina y los niveles séricos de insulina. B: Análisis de correlación del gen *Lepr*/ β -actina y el índice HOMA-IR. HOMA: Homeostasis Model Assessment, RI: resistencia a la insulina. Los resultados se presentan como medias \pm EEM. $p < 0.05$.

6.18 Análisis de correlación de los genes *Adipoq*, *Lepr*, *Tnf- α* e *Il-10* con las variables de morfometría del tejido adiposo.

Se realizaron análisis de correlación entre los genes de interés, *Adipoq*, *Lepr*, *Tnf- α* e *Il-10* y el número y tamaño de los adipocitos del tejido adiposo del modelo murino. Se realizó la correlación de los genes con las variables de interés por cada grupo experimental. En la figura 22 se observan las correlaciones del grupo Control, en la figura 23 se observan las correlaciones del grupo SMet, en la figura 24 se observan las correlaciones del grupo Pulpa, en la figura 25 se observan las correlaciones del grupo Cáscara y en la figura 26 se observan las correlaciones del grupo Fibra. Para estos análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

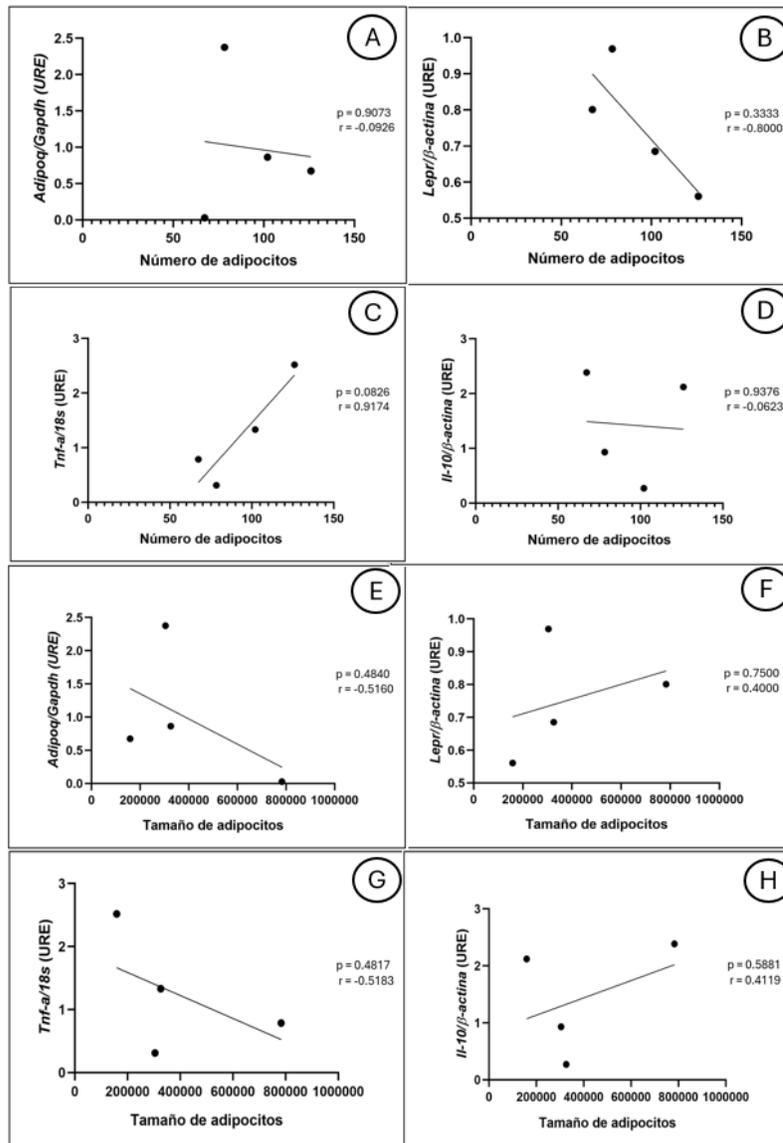


Figura 22. Análisis de correlación de los genes *Adipoq/Gapdh*, *Lepr/β-actina*, *Tnf-α/18s* e *Il-10/β-actina* con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Control. A: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y no. de adipocitos. B: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el no. de adipocitos. C: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el no. de adipocitos. D: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el no. de adipocitos. E: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y el tamaño de adipocitos. F: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el tamaño de adipocitos. G: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el tamaño de adipocitos. H: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el tamaño de adipocitos. Los resultados se presentan como media \pm EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

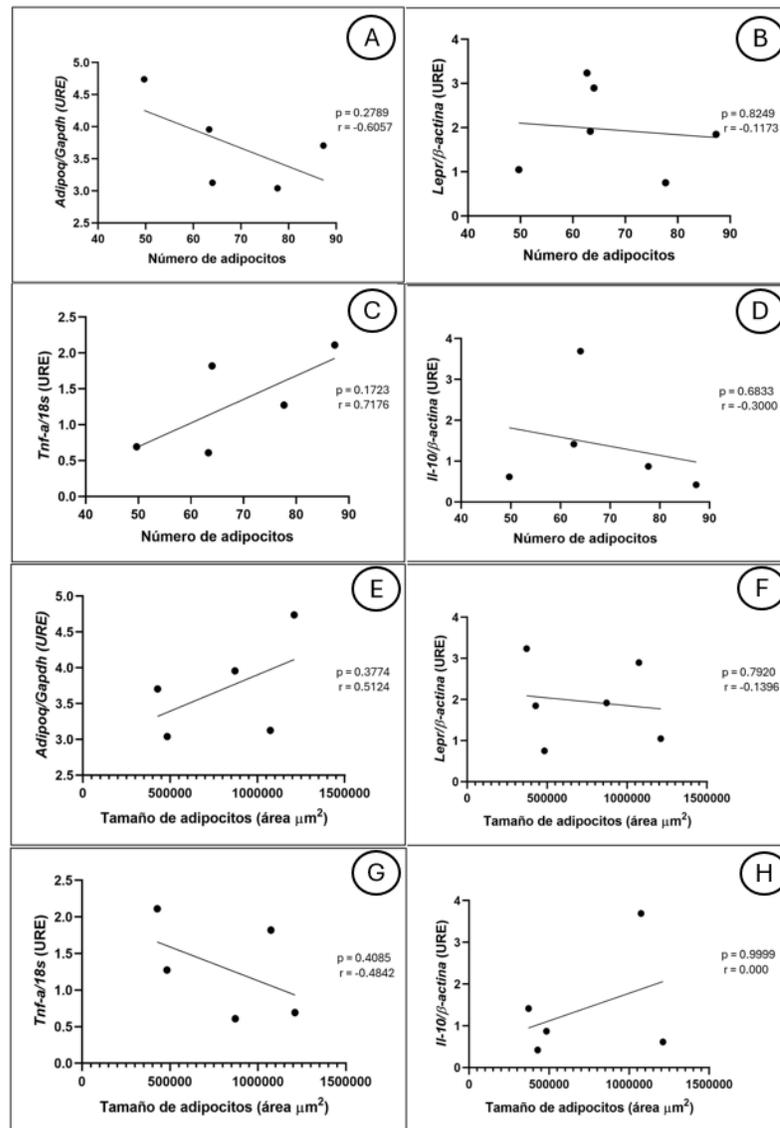


Figura 23. Análisis de correlación de los genes *Adipoq/Gapdh*, *Lepr/ β -actina*, *Tnf- α /18s* e *Il-10/ β -actina* con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo SMet. A: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y no. de adipocitos. B: Análisis de correlación del gen *Lepr/ β -actina* y el no. de adipocitos. C: Análisis de correlación del gen *Tnf- α /18s* y el no. de adipocitos. D: Análisis de correlación del gen *Il-10/ β -actina* y el no. de adipocitos. E: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y el tamaño de adipocitos. F: Análisis de correlación del gen *Lepr/ β -actina* y el tamaño de adipocitos. G: Análisis de correlación del gen *Tnf- α /18s* y el tamaño de adipocitos. H: Análisis de correlación del gen *Il-10/ β -actina* y el tamaño de adipocitos. Los resultados se presentan como media \pm EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

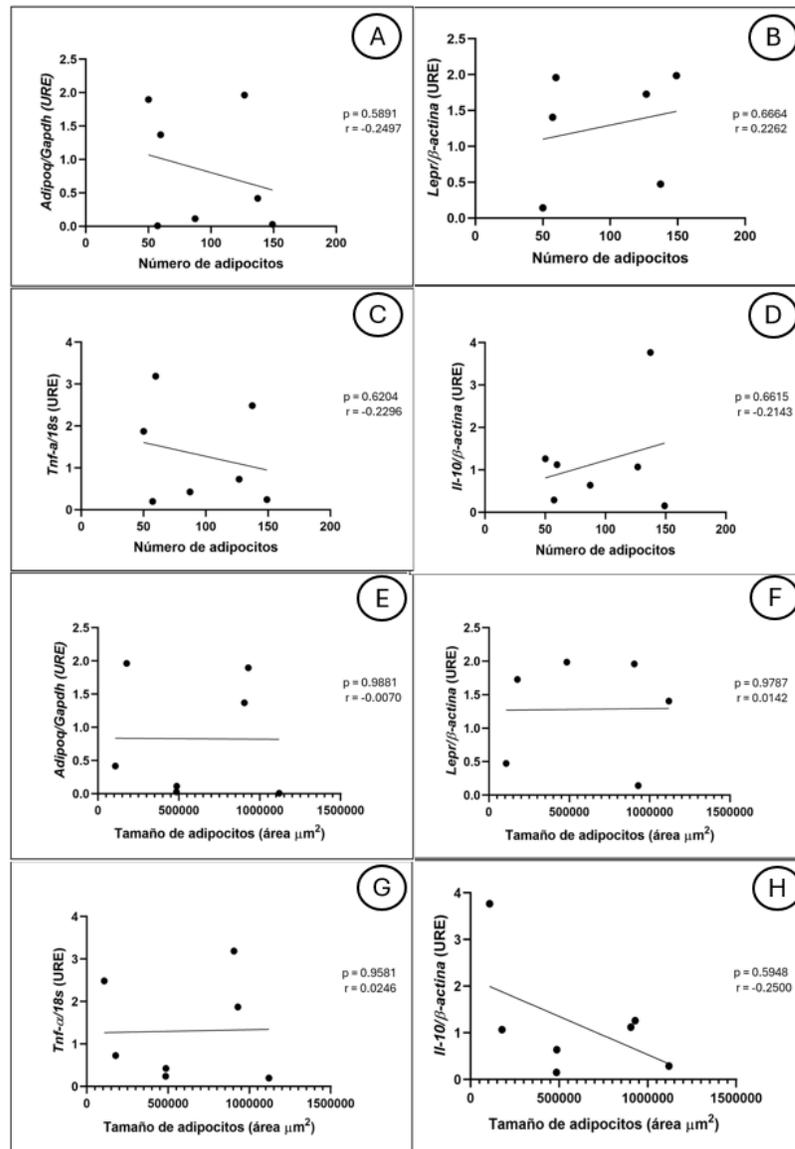


Figura 24. Análisis de correlación de los genes *Adipoq/Gapdh*, *Lepr/β-actina*, *Tnf-α/18s* e *Il-10/β-actina* con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Pulpa. A: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y no. de adipocitos. B: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el no. de adipocitos. C: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el no. de adipocitos. D: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el no. de adipocitos. E: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y el tamaño de adipocitos. F: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el tamaño de adipocitos. G: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el tamaño de adipocitos. H: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el tamaño de adipocitos. Los resultados se presentan como media \pm EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

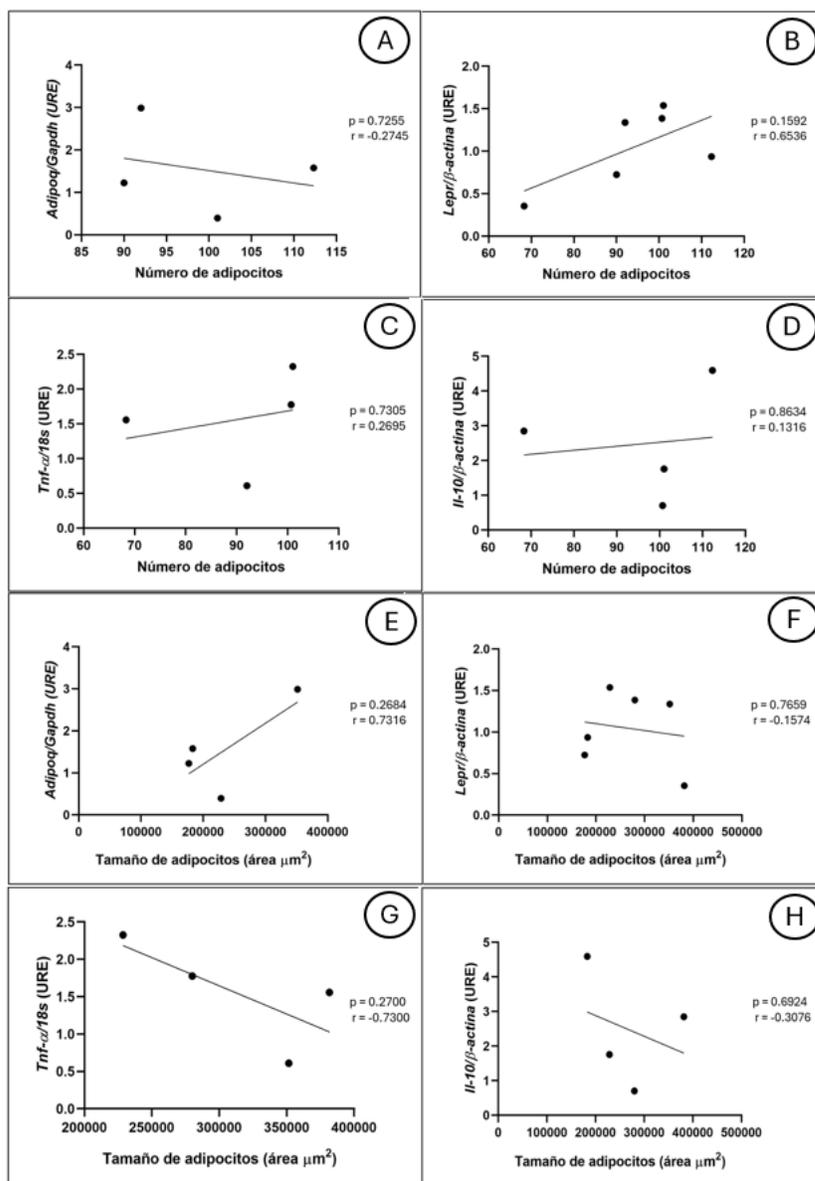


Figura 25. Análisis de correlación de los genes *Adipoq/Gapdh*, *Lepr/β-actina*, *Tnf-α/18s* e *Il-10/β-actina* con el número y tamaño (área µm²) de los adipocitos del grupo Cáscara. A: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y no. de adipocitos. B: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el no. de adipocitos. C: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el no. de adipocitos. D: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el no. de adipocitos. E: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y el tamaño de adipocitos. F: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el tamaño de adipocitos. G: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el tamaño de adipocitos. H: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el tamaño de adipocitos. Los resultados se presentan como media ± EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

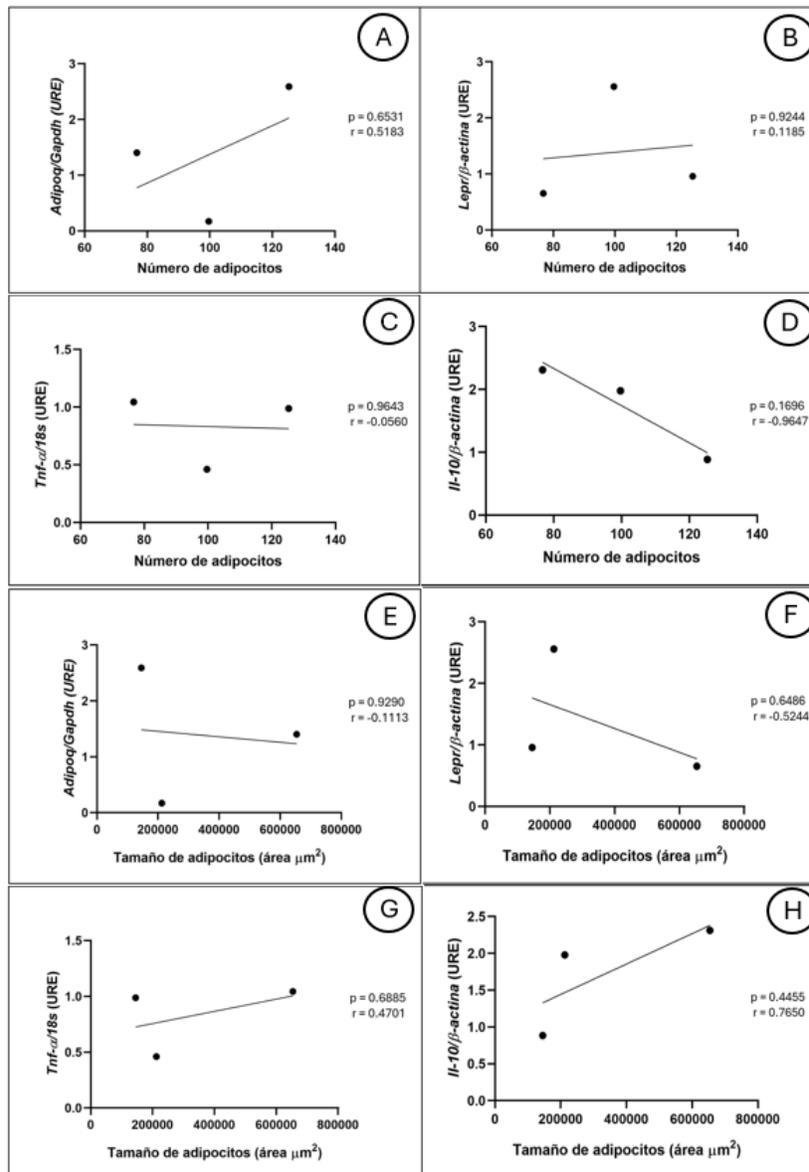


Figura 26. Análisis de correlación de los genes *Adipoq/Gapdh*, *Lepr/β-actina*, *Tnf-α/18s* e *Il-10/β-actina* con el número y tamaño (área μm^2) de los adipocitos del grupo Fibra. A: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y no. de adipocitos. B: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el no. de adipocitos. C: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el no. de adipocitos. D: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el no. de adipocitos. E: Análisis de correlación del gen *Adipoq/Gapdh* y el tamaño de adipocitos. F: Análisis de correlación del gen *Lepr/β-actina* y el tamaño de adipocitos. G: Análisis de correlación del gen *Tnf-α/18s* y el tamaño de adipocitos. H: Análisis de correlación del gen *Il-10/β-actina* y el tamaño de adipocitos. Los resultados se presentan como media \pm EEM. No hay diferencias significativas entre grupos.

7 DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como propósito evaluar el efecto de la pulpa, cáscara y fibra de cáscara de mango Ataulfo sobre los biomarcadores relacionados con el desarrollo del Síndrome Metabólico en un modelo murino inducido por una dieta de sacarosa. Los resultados que se obtuvieron nos permiten identificar cuáles fueron los efectos de los subproductos de mango y sus posibles efectos preventivos o terapéuticos sobre las complicaciones relacionadas con SMet, como la resistencia a la insulina, la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto al peso corporal, los resultados obtenidos en el estudio revelaron que el peso de los grupos experimentales de Pulpa, Cáscara y Fibra redujeron en comparación del grupo SMet al final de la intervención. El grupo SMet mantuvo su peso durante las 12 semanas, esto puede deberse a que estudios en animales y humanos reportaron que el consumo elevado de HCO simples está ampliamente relacionado con la inducción a la obesidad y resistencia a la insulina y este mantenimiento en el peso se caracteriza por la hipertrofia del tejido adiposo (L'hadj et al., 2019). A diferencia de los demás grupos experimentales que no mantuvieron una dieta rica en sacarosa. Por otro lado, la pérdida de peso de los ratones que recibieron la pulpa, la cáscara y la fibra de mango Ataulfo, también podían relacionarse por la presencia de la fibra dietética presente en su composición nutrimental, que ha demostrado que favorece la disminución de la ingesta energética, reduce la absorción de nutrimentos energéticos y puede modificar la respuesta metabólica (Zarzuolo-Zurita & Galisteo-Moya, 2007).

Los niveles séricos de glucosa no mostraron cambios significativos en ninguno de los grupos experimentales. Esto difiere con un estudio realizado por L'hadj, et al., 2019 donde evaluaron las identidades fitoquímicas de un extracto rico en flavonoides de *Lepidium sativum* L. en dónde identificaron altas concentraciones de flavonoles como la quercetina y su efecto sobre

aspectos bioquímicos en ratas Wistar. Los resultados demostraron los efectos curativos ejercidos por los flavonoides sobre la hiperglucemia, la inflamación y la diabetes (L'hadj et al., 2019).

Por otra parte, en los niveles séricos de insulina se observó un aumento significativo en el grupo SMet en comparación con el grupo Control. Esto podría deberse a que los azúcares se relacionan con la regulación del metabolismo de las grasas lo que podría aumentar la lipogénesis de *novo*, aumentando el riesgo de desarrollar la resistencia a la insulina (Clemens et al., 2016). Con respecto a los grupos que recibieron los tratamientos con los subproductos de mango, se observa una disminución de los niveles séricos de la insulina donde se observan cambios significativos en comparación con el grupo SMet. La presencia de nutrimentos como la fibra dietética, la vitamina C y compuestos fenólicos podrían ser responsables del efecto positivo observado. La fibra dietética es un nutrimento funcional que ha demostrado su capacidad para modular la homeostasis de la glucosa, mejorar la sensibilidad a la insulina y regular varios marcadores inflamatorios implicados en la patogénesis del SMet. Consumir fibra a partir de fuentes alimentarias como las frutas o verduras parece ser una estrategia eficaz para prevenir enfermedades, ya que disminuye la ingesta de grasas y el aumento del consumo de sustancias antioxidantes. Esto se debe a que la fibra reduce la ingesta energética al aumentar el volumen del contenido gastrointestinal y su viscosidad, lo que altera la densidad energética, pero con un menor aporte calórico. Como resultado se presenta una mejoría en la tolerancia a la glucosa y disminuyen de los niveles de insulina lo que, a su vez, induce la saciedad mediante la regulación del centro hipotalámico (Zarzuelo-Zurita & Galisteo-Moya, 2007).

La resistencia a la insulina afecta a células periféricas, pero además la secreción alterada de insulina ha sido reconocida como un defecto grave debido a la descompensación de las células β del páncreas después de la

glutotoxicidad y la lipotoxicidad a largo plazo (Li et al., 2020). El índice HOMA-IR nos permite cuantificar la resistencia a la insulina. En nuestro estudio se mostró un aumento significativo en el grupo SMet en comparación con el grupo Control. Por otra parte, el índice tuvo una disminución significativa en el grupo experimental Cáscara en comparación del grupo SMet. Esto coincide con Andres-Hernando y colaboradores en donde al haber niveles elevados de insulina, se observa una menor sensibilidad a la insulina, como resultado de la evaluación del índice de resistencia a la insulina. (Andres-Hernando et al., 2020). Se conoce que el tipo de alimentos que se ingieren tienen una influencia clave en la resistencia a la insulina, sobre todos los alimentos de origen vegetal, que dan como resultado una menor resistencia a la insulina (Banaszak et al., 2022).

Existe un impacto de la quercentina respecto al almacenamiento de grasa en el hígado. Esta molécula suprimió algunas vías de señalización involucradas en la lipogénesis y la adipogénesis (Castellino et al., 2019). Nuestros resultados reportan una disminución de los niveles de triglicéridos séricos en el grupo Cáscara y Fibra siendo estos dos los grupos que presentan este compuesto en mayor cantidad y se confirma con el tamaño de las células en donde el grupo Cáscara presentó el menor tamaño de adipocitos.

El grupo Pulpa, Cáscara y Fibra no mostraron una disminución significativa de los niveles de triglicéridos en comparación del grupo SMet o el grupo control al finalizar la intervención. Esto puede deberse a que, si bien, al reducirse el tamaño de los adipocitos, estos mantienen un estado metabólico saludable al liberar los ácidos grasos libres necesarios para que los puedan utilizar los tejidos magros, así la insulina puede regular este proceso e inhibir la liberación de los ácidos grasos a circulación, mejorando así la utilización de la glucosa (Bakker et al., 2023). Con respecto a la evaluación de los niveles séricos de triglicéridos, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas. Se ha propuesto que el exceso de adiposidad, sobre todo en la

resistencia a la insulina, conduce a un aumento en la producción de ácidos grasos libres por los adipocitos lo que provoca un aumento en la síntesis hepática de triglicéridos (Galletti et al., 2019).

En un estudio realizado por Márquez-Álvarez y colaboradores en el 2024, en el que evaluaron el consumo de las dietas desequilibradas ricas en sacarosa (HSD, carbohidratos 68%, proteínas 14%, lípidos 55%) o grasa (HFD, carbohidratos 31%, proteínas 14%, lípidos 55%) en ratas macho Wistar con una duración de doce meses, se reportó que la dieta HSD indujo hipertrigliceridemia e hiperglucemia, además de una reducción significativa del tamaño de los islotes de Langerhans, esto es resultado del almacenamiento ectópico de la grasa en el páncreas por lo que las células sufren cambios morfológicos y funcionales para satisfacer los requerimientos metabólicos, pero a largo plazo dichas adaptaciones inducen la pérdida de la función y finalmente la muerte celular. Por lo que las dietas ricas en sacarosa demuestran tener alteraciones metabólicas más significativas que una dieta rica en grasa, aunque ambas generan daño pancreático, por lo que el consumo de dietas desequilibradas puede conducir a obesidad en la zona abdominal con alteraciones metabólicas y funcionales (Márquez Álvarez et al., 2024).

En otro estudio de Saleh y colaboradores en el 2014, se investigó el efecto de la mangiferina en un modelo de rata diabética resistente a la insulina. En este estudio, la DM2 se indujo mediante una dieta rica en grasas y fructosa durante ocho semanas, seguida de una dosis subdiabetogénica de estreptozocina (HFD-Fr-STZ). Los animales recibieron una dosis de mangiferina de 20 mg/kg durante 28 días. Los resultados mostraron que los efectos de la mangiferina se compararon con los del sensibilizador de insulina estándar, la rosiglitazona, demostrando que la mangiferina es un compuesto natural potencialmente beneficioso para el tratamiento de la DM2 y los trastornos metabólicos asociados con el SMet. Este efecto se debe a la mejora

en la sensibilidad a la insulina, la modulación del perfil lipídico y la normalización de los niveles de adipocinas (Saleh et al., 2014).

Con respecto al análisis de la histología de nuestro estudio, se observa la presencia de CLS de macrófagos en el grupo SMet, sin embargo, no se observan en el grupo control o en los grupos de Pulpa, Cáscara y Fibra. También se observa en el grupo SMet una estructura hexagonal, perdiendo la estructura ovalada que caracteriza a los adipocitos, esto se debe al crecimiento celular (hipertrofia). Los grupos que recibieron los tratamientos de mango presentan una disminución visual del tamaño de los adipocitos y no se presentan filtración de celular inmunológicas, esto se debe a que el tejido adiposo es el principal tejido involucrado en la liberación de adipocinas que están vinculadas a la inflamación y la resistencia a la insulina (Bakker et al., 2023). La inflamación del tejido adiposo se caracteriza por la infiltración de macrófagos y los linfocitos de forma secundaria. Los macrófagos rodean a los adipocitos formando estructuras parecidas a una corona, lo que podría ser un signo de muerte del adipocito y un rasgo distintivo de la inflamación de bajo grado. El tejido adiposo con hiperplasia e hipertrofia reduce la sensibilidad a la insulina y expresa concentraciones altas de quimiocinas, siendo las encargadas de atraer más macrófagos a la célula, perpetuando el proceso de invasión inmune (Cinti et al., 2005).

Para el análisis de la morfometría del tejido adiposo, en nuestro estudio se observó un aumento en el número de adipocitos en los grupos que recibieron el tratamiento con subproductos de mango en comparación del grupo SMet y el tamaño de los adipocitos disminuyó en comparación del grupo SMet, siendo el grupo Cáscara el que presentó el menor tamaño de adipocitos, sin embargo, no se mostraron diferencias significativas. El aumento en el tamaño y el número de adipocitos se conoce que alcanzan inevitablemente un límite al encontrarse en condiciones prolongadas de un balance energético positivo como se podría observar en el grupo SMet, y no pueden soportar una

presión anabólica adicional, debido a las limitaciones de expansión celular y tisular, por lo que se provoca estrés en los adipocitos en inicio del proceso inflamatorio en respuesta a este estrés. Spalding et al. demostraron que el número de adipocitos está regulado y se determina durante la infancia, lo que indica que el principal mecanismo de plasticidad en respuesta a un desequilibrio energético es el aumento del tamaño de las células (Longo et al., 2019).

En un estudio de Arner et al., se realizó un cohorte de 764 individuos y se encontró que la aparición de la hiperplasia e hipertrofia es independiente del peso corporal, pero se correlaciona con los niveles de insulina y la sensibilidad a la insulina. Además, el número de adipocitos aumenta más en la hiperplasia que en la hipertrofia (Arner et al., 2010).

Cuando la masa del tejido adiposo aumenta considerablemente a nivel celular, esto lleva tanto a la hiperplasia como a la hipertrofia de los adipocitos. Si no se produce adecuadamente a través de la remodelación de la matriz extracelular y la neovascularización apropiadas, la hipertrofia de los adipocitos puede causar estrés en el tejido adiposo y muerte celular. Se ha comprobado que los adipocitos subcutáneos hipertrofiados presentan una expresión génica proinflamatoria y están relacionados con mayores tasas de lipólisis, mayor liberación de citocinas y resistencia a la insulina. Asimismo, la hipertrofia de los adipocitos viscerales se ha asociado con la dislipidemia, lo que sugiere que se debe a un excesivo aporte de ácidos grasos libres a la circulación portal (Azzu et al., 2020).

La expresión génica nos permite analizar la modulación de los genes y su relación con los mecanismos relacionados con el SMet. Los genes que se analizaron en este estudio fueron el gen *Adipoq*, el gen *Lepr*, el gen *Tnf- α* y el gen *Il-10*, mismos que se expresan en el tejido adiposo.

Los resultados de la expresión del gen *Adipoq* nos permiten observar que hay una disminución de la expresión de *Adipoq* en los grupos Pulpa, Cáscara y Fibra, en comparación con el grupo SMet y estos cambios fueron significativos, por lo que se observa que si existe una modulación en la expresión de este gen como resultado del tratamiento de los subproductos de mango, esto se compara con diversos estudios que han demostrado la asociación de variantes del gen *Adipoq* con la obesidad o sus comorbilidades, como el síndrome metabólico (Peralta Romero et al., 2015).

La adiponectina está presente en el plasma en su forma globular, que resulta de la proteólisis, aunque en cantidades muy pequeñas. La señalización a través de los receptores conduce a la activación de vías como AMPK y PPAR- α . La adiponectina activa diversas vías de señalización para cumplir sus funciones a nivel metabólico, dependiendo del tejido en el que se exprese. Algunas de estas vías conocidas son AdipoR1, AdipoR2, AMPK, Ca²⁺, PPAR- α y ceramidas. A través de estas rutas, se pueden llevar a cabo procesos, como la reducción del estrés oxidativo en el tejido músculo esquelético, el aumento de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la síntesis de lípidos con una mejora en la homeostasis, el incremento de la biogénesis mitocondrial y la prevención de la apoptosis endotelial, lo que resulta en la producción de sustancias antiinflamatorias como la IL-10 (López-Quintero et al., 2022).

Con respecto a los resultados de nuestro estudio se observó que *Lepr* aumentó su expresión en el grupo SMet, esto puede deberse a que en un estado energético positivo los adipocitos secretan Leptina para disminuir la ingesta de alimentos a nivel central y aumentar el gasto de energía (Longo et al., 2019), sin embargo no se observan diferencias significativas en los grupos que recibieron los tres tratamientos.

La expresión de *Tnf- α* en nuestro estudio tampoco mostró diferencias significativas entre grupos, sin embargo, se observa el aumento de la expresión del gen en el grupo Cáscara, esto puede deberse a que el *Tnf- α* es

un factor clave en la resistencia a la insulina. Durante la fermentación de la fibra dietética, se producen ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que ha demostrado ser eficaz en la reducción de la producción de *Tnf- α* (Zarzuelo-Zurita & Galisteo-Moya, 2007). En un estudio realizado por Torres et al., se evaluó en individuos con obesidad como hubo un aumento en la producción de *Tnf- α* por los adipocitos y este resultado se correlacionó positivamente con la resistencia a la insulina. En el tejido adiposo el *Tnf- α* reduce la expresión de genes relacionados con el almacenamiento de ácidos grasos libres y eleva la expresión de genes involucrados en la síntesis de *novo* de colesterol y ácidos grasos, lo que podría llevar a un incremento de ácidos grasos séricos y desencadenar resistencia a la insulina (Torres et al., 2019).

Por otro lado, el gen *Il-10*, que codifica a la citocina Il-10 que tiene funciones antiinflamatorias, tampoco mostró diferencias significativas entre grupos, pero si resulta de una mayor expresión en el grupo Cáscara, secundado por el grupo Fibra, por lo que estos grupos limitaron la activación de células inmunitarias reclutadas a la célula y redujeron la producción de citocinas al promover la desaturación de ácidos grasos (York et al., 2024).

Para este estudio también se realizaron correlaciones del peso corporal y los indicadores bioquímicos con la expresión de genes y se encontraron correlaciones positivas y negativas.

En este estudio se muestran correlaciones negativas en el grupo Pulpa entre el peso corporal de la intervención de la semana 0 ($p = 0.03$, $r = -0.77$), 2 ($p = 0.05$, $r = -0.73$), 4 ($p = 0.00$, $r = -0.91$), 6 ($p = 0.00$, $r = -0.88$), 8 ($p = 0.05$, $r = -0.75$) y 12 ($p = 0.03$, $r = -0.78$) y los niveles de expresión de *Tnf- α* . Este resultado sugiere que a mayor disminución del peso corporal está asociado a la estimulación en la producción de citocinas inflamatorias. Este grupo presento una disminución en la expresión génica en comparación con el grupo control y el grupo SMet, lo que sugiere que la pérdida de peso y el tratamiento con Pulpa podría disminuir la inflamación sistémica. Lo que se contradice con

un estudio realizado por Ramírez, M. et al 2012, ya que la expresión de *Tnf- α* está incrementada en el tejido adiposo de sujetos obesos y sus niveles de expresión reducen con la pérdida de peso (Ramírez Alvarado & Sánchez Roitz, 2012). Es importante considerar que otros factores podrían influir en esta relación, lo que requiere un análisis más detallado en estudios posteriores.

Otros de los resultados significativos que se encontraron en este estudio muestran correlaciones negativas entre el peso corporal de los ratones del grupo experimental Pulpa durante la etapa de intervención de las semanas 0 ($p = 0.04$, $r = -0.78$), 2 ($p = 0.00$, $r = -0.92$), 4 ($p = 0.03$, $r = -0.82$), 6 ($p = 0.04$, $r = -0.78$) y 12 ($p = 0.00$, $r = -0.92$) y la expresión del gen *Il-10*. Este resultado sugiere que una mayor pérdida de peso corporal se asocia con el aumento en la producción de citocinas antiinflamatorias, lo cual coincide con investigaciones previas que destacan el efecto antiinflamatorio de una mayor expresión de *Il-10* (Sun et al., 2021). Estos resultados apoyan la hipótesis de que el acumulo de lípidos por el tejido adiposo causa aumento en el tamaño y número de adipocitos lo cual lo lleva a hipoxia y por ende liberación de ácidos grasos, lo que moviliza y se disminuye la secreción de sustancias antiinflamatorias, pero con la pérdida de peso y la reducción del tamaño y número de adipocitos se regula la homeostasis metabólica con el aumento en la expresión del gen *Il-10* (Rodríguez López et al., 2017). Además, se observó una correlación positiva entre la expresión del gen *Il-10* y el gen *Tnf- α* ($p = 0.04$, $r = 0.73$). Lo que confirma que, a mayor actividad antiinflamatoria, mayor es la producción de citocinas proinflamatorias.

Otra de las correlaciones positivas que se observaron en el grupo Pulpa, fue la relación entre los niveles séricos de insulina y la expresión del gen *Adipoq* ($p = 0.00$, $r = 0.96$). Este resultado propone que una disminución en los niveles de insulina conduce a una mejora en la sensibilidad, lo que refuerza el papel central de la adiponectina en este proceso.

Para el grupo Cáscara se encontró un resultado significativo que muestra una correlación negativa entre la expresión del gen *Il-10* y el índice HOMA-IR ($p = 0.02$, $r = -0.97$). Lo que propone que, a menor resistencia a la insulina, será mayor la respuesta antiinflamatoria inmunitaria. Por lo tanto, un aumento en la expresión de *Il-10* podría estar reduciendo la inflamación, lo que resulta en una mejora en la sensibilidad a la insulina y por ende, una disminución en el índice HOMA-IR (Gu et al., 2019).

Y para el grupo Fibra se encontraron dos resultados significativos que muestran correlaciones positivas entre la expresión del gen *Lepr*, los niveles séricos de insulina ($p = 0.00$, $r = 0.99$) y el índice HOMA-IR ($p = 0.00$, $r = 0.97$). Lo que sugiere que a medida que aumenta la expresión del gen *Lepr*, también aumentan los niveles de insulina y el índice HOMA-IR. Esto podría deberse a que el aumento en los niveles de insulina es una respuesta compensatoria a la resistencia a la insulina, buscando mejorar la sensibilidad a la leptina y potencialmente la sensibilidad a la insulina. La fibra que reciben los ratones podría estar mejorando la expresión de *Lepr*, sin embargo, no se presenta una mejora metabólica por la presencia de la resistencia a la insulina, lo que resulta en una posible compensación en la señalización de la leptina y la insulina (Obradovic et al., 2021).

Por último, se correlacionaron las variables de la morfometría del tejido adiposo con la expresión de los genes *Adipoq*, *Lepr*, *Tnf- α* e *Il-10* en todos los grupos experimentales, sin embargo, después de realizar los análisis estadísticos no se encontraron relaciones entre variables, lo que requiere un análisis más detallado en estudios futuros.

8 CONCLUSIONES

Los subproductos de Mango Ataulfo demostraron tener efectos sobre los biomarcadores metabólicos en ratones de la cepa *C57BL/6N* con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en sacarosa. La pulpa, la cáscara y la fibra de cáscara disminuyeron el peso corporal, los indicadores bioquímicos séricos, el tamaño de los adipocitos del tejido adiposo y la expresión de los genes *Adipoq*, *Lepr* y *Tnf- α* y aumentaron el número de adipocitos en los ratones del estudio. Por otra parte, la cáscara disminuyó el índice de resistencia a la insulina de manera significativa y disminuyó el tamaño de los adipocitos. Por lo tanto, los subproductos del mango Ataulfo, demostraron una reducción potencial en algunos de los factores de riesgo asociados con el desarrollo del SMet, siendo la cáscara la que mostró mejores efectos, sin embargo, se requieren de más estudios que permitan evaluar la réplica de los resultados mostrados en este estudio o de nuevos resultados que favorezcan el uso y consumo de los subproductos del mango Ataulfo para la prevención y el control del SMet.

9 RECOMENDACIONES

10.1. Estudiar otras moléculas sensibles a la inflamación como la Il-6, Ghrelina, el Neuropeptido Y, resistina, factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI1), entre otras y conocer el impacto en el mecanismo de apetito y la saciedad.

10.2. La cantidad de algunas muestras biológicas para las realización de otras pruebas hubiera permitido identificar otros posibles mecanismos relacionados con el proyecto de investigación.

10 REFERENCIAS

- Afitska, K., Clavel, J., Kisters, K., Vormann, J., & Werner, T. (2021). Magnesium citrate supplementation decreased blood pressure and HbA1c in normomagnesemic subjects with metabolic syndrome: A 12-week, placebo-controlled, double-blinded pilot trial. *Magnesium Research*, 34(3), 130–139. <https://doi.org/10.1684/mrh.2021.0489>
- Agroalimentaria, S. N. de S., Inocuidad y Calidad. (2001, agosto). *NOM 062 ZOO 1999*. gov.mx. <http://www.gob.mx/senasica/documentos/nom-062-zoo-1999>
- Al-Awadi, A. M., Babi, A., Finan, R. R., Atageldiyeva, K., Shaimardanova, M., Mustafa, F. E., Mahmood, N. A., Aimagambetova, G., & Almawi, W. Y. (2022). *Polimorfismos y haplotipos del gen ADIPOQ* vinculados a una susceptibilidad alterada al SOP: Un estudio de casos y controles. *Reproductive BioMedicine Online*, 45(5), 995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.009>
- Ando, Y., Shinozawa, Y., Iijima, Y., Yu, B.-C., Sone, M., Ooi, Y., Watanaka, Y., Chida, K., Hakuno, F., & Takahashi, S.-I. (2015). Tumor necrosis factor (TNF)- α -induced repression of GKAP42 protein levels through cGMP-dependent kinase (cGK)-I α causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(9), 5881–5892. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.624759>
- Andres-Hernando, A., Kuwabara, M., Orlicky, D. J., Vandenbeuch, A., Cicerchi, C., & Kinnamon, S. C. (2020, junio 23). Sugar causes obesity and metabolic syndrome in mice independently of sweet taste. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 276–290. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00529.2019>
- Arner, E., Westermark, P. O., Spalding, K. L., Britton, T., Rydén, M., Frisén, J., Bernard, S., & Arner, P. (2010). Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*, 59(1), 105–109. <https://doi.org/10.2337/db09-0942>
- Azzu, V., Vacca, M., Virtue, S., Allison, M., & Vidal-Puig, A. (2020). Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1899–1912. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.054>
- Bakker, N., Hickey, M., Shams, R., Rivera, C. F., Vlahos, J., Cense, H. A., Demirkiran, A., Ramkhelawon, B., & Houdijk, A. P. (2023). Oral ω -3 PUFA supplementation modulates inflammation in adipose tissue depots in morbidly obese women: A randomized trial. *Nutrition*, 111, 112055. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112055>
- Banaszak, M., Górna, I., & Przystański, J. (2022). Non-Pharmacological Treatments for Insulin Resistance: Effective Intervention of Plant-Based Diets—A Critical Review. *Nutrients*, 14(7), 1400. <https://doi.org/10.3390/nu14071400>

- Barreto, G., PúaRosado, A. L., Alba, D. D., & Pión, M. (2017). Extracción y caracterización de pectina de mango de azúcar (*Mangifera indica* L.). *Temas Agrarios*, 22(1), Article 1. <https://doi.org/10.21897/rta.v22i1.918>
- Cardoso-Saldaña, G. C., González-Salazar, M. del C., Posadas-Sánchez, R., & Vargas-Alarcón, G. (2021). Síndrome metabólico, lipoproteína(a) y aterosclerosis subclínica en población mexicana. *Archivos de Cardiología de México*, 91(3), 307–314. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000276>
- Carpì, S., Scoditti, E., Massaro, M., Polini, B., Manera, C., Digiacomò, M., Salsano, J. E., Poli, G., Tuccinardi, T., Doccini, S., Santorelli, F. M., Carluccio, M. A., Macchia, M., Wabitsch, M., De Caterina, R., & Nieri, P. (2019). The Extra-Virgin Olive Oil Polyphenols Oleocanthal and Oleacein Counteract Inflammation-Related Gene and miRNA Expression in Adipocytes by Attenuating NF-κB Activation. *NUTRIENTS*, 11(12), 2855. <https://doi.org/10.3390/nu11122855>
- Carvajal Carvajal, C. (2015). Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 32(2), 138–144.
- Castellino, G., Nikolic, D., Magán-Fernández, A., Malfa, G. A., Chianetta, R., Patti, A. M., Amato, A., Montalto, G., Toth, P. P., Banach, M., Cicero, A. F. G., & Rizzo, M. (2019). Altilix® Supplement Containing Chlorogenic Acid and Luteolin Improved Hepatic and Cardiometabolic Parameters in Subjects with Metabolic Syndrome: A 6 Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, 11(11), 2580. <https://doi.org/10.3390/nu11112580>
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research*, 46(11), 2347–2355. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
- Clemens, R. A., Jones, J. M., Kern, M., Lee, S.-Y., Mayhew, E. J., Slavin, J. L., & Zivanovic, S. (2016). Functionality of Sugars in Foods and Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15(3), 433–470. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12194>
- Ensembl. (2024, mayo 1). *Gen: I110 (ENSMUSG00000016529)—Resumen—Mus_musculus—Navegador de genomas de Ensembl* 112. http://www.ensembl.org/Mus_musculus/Gene/Summary?g=ENSMUSG00000016529;r=1:130947582-130952711;t=ENSMUST00000016673
- Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Festing, M. F. (1979). Properties of inbred strains and outbred stocks, with special reference to toxicity testing. *Journal of Toxicology and*

Environmental Health, 5(1), 53–68.
<https://doi.org/10.1080/15287397909529725>

- Forero, L. F., & Pulido, D. A. (2016). Extracción, purificación y cuantificación de mangiferina en la corteza de algunos cultivares de mango (MANGIFERA INDICA L). *Revista Colombiana de Ciencias Hortícolas*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.17584/rcch.2016v10i2.4652>
- Galletti, F., Fazio, V., Gentile, M., Schillaci, G., Pucci, G., Battista, F., Mercurio, V., Bosso, G., Bonaduce, D., Brambilla, N., Vitalini, C., D'Amato, M., & Giacobelli, G. (2019). Efficacy of a nutraceutical combination on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome: A multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1002-y>
- García Robles, M. J., Camarillo Alba, J., Valenzuela Gurrola, M. de J., López, J. A., Ramírez de los Santos, S., García Robles, M. J., Camarillo Alba, J., Valenzuela Gurrola, M. de J., López, J. A., & Ramírez de los Santos, S. (2021). El polimorfismo rs266729 (-11377 C>G) del gen ADIPOQ y el riesgo de síndrome metabólico en una población mexicana del occidente de México. *Nutrición Hospitalaria*, 38(1), 67–72. <https://doi.org/10.20960/nh.03204>
- Gonzalez-Franquesa, A., Gama-Perez, P., Kulis, M., Szczepanowska, K., Dahdah, N., Moreno-Gomez, S., Latorre-Pellicer, A., Fernández-Ruiz, R., Aguilar-Mogas, A., Hoffman, A., Monelli, E., Samino, S., Miró-Blanch, J., Oemer, G., Duran, X., Sanchez-Rebordelo, E., Schneeberger, M., Obach, M., Montane, J., ... Garcia-Roves, P. M. (2022). Remission of obesity and insulin resistance is not sufficient to restore mitochondrial homeostasis in visceral adipose tissue. *Redox Biology*, 54, 102353. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102353>
- Gu, L., Ding, X., Wang, Y., Gu, M., Zhang, J., Yan, S., Li, N., Song, Z., Yin, J., Lu, L., & Peng, Y. (2019). Spexin alleviates insulin resistance and inhibits hepatic gluconeogenesis via the FoxO1/PGC-1 α pathway in high-fat-diet-induced rats and insulin resistant cells. *International Journal of Biological Sciences*, 15(13), 2815–2829. <https://doi.org/10.7150/ijbs.31781>
- Hernández Pérez, S. (2020). *Evaluación de Fructooligosacáridos esterificados y Fructooligosacáridos sobre el Síndrome metabólico inducido en un modelo murino*. <https://rinacional.tecnm.mx/jspui/handle/TecNM/2499>
- Hiriart-Urdanivia, M., Sánchez-Soto, C., Velasco, M., Sabido-Barrera, J., & Ortiz-Huidobro, R. I. (2019). El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gaceta Médica de México*, 155(5). <https://doi.org/10.24875/GMM.19005185>
- Hu, E., Liang, P., & Spiegelman, B. M. (1996). AdipoQ es un nuevo gen específico del tejido adiposo que se desregula en la obesidad(*). *Journal of Biological Chemistry*, 271(18), 10697–10703. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>

- Juretić, N., Sepúlveda, R., D'Espessailles, A., Vera, D. B., Cadagan, C., de Miguel, M., González-Mañán, D., & Tapia, G. (2021). Dietary alpha- and gamma-tocopherol (1:5 ratio) supplementation attenuates adipose tissue expansion, hepatic steatosis, and expression of inflammatory markers in a high-fat-diet-fed murine model. *Nutrition*, *85*, 111139. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111139>
- Kaufer-Horwitz, M., Pérez Hernández, J. F., Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2022). La obesidad: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina*, *10*(26), 147–175. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973>
- Lebaka, V. R., Wee, Y.-J., Ye, W., & Korivi, M. (2021). Nutritional Composition and Bioactive Compounds in Three Different Parts of Mango Fruit. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020741>
- L'hadj, I., Azzi, R., Lahfa, F., Koceir, E. A., & Omari, N. (2019). The nutraceutical potential of *Lepidium sativum* L. seed flavonoid-rich extract in managing metabolic syndrome components. *JOURNAL OF FOOD BIOCHEMISTRY*, *43*(3), e12725. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12725>
- Li, D., Jiang, C., Mei, G., Zhao, Y., Chen, L., Liu, J., Tang, Y., Gao, C., & Yao, P. (2020). Quercetin Alleviates Ferroptosis of Pancreatic β Cells in Type 2 Diabetes. *Nutrients*, *12*(10), 2954. <https://doi.org/10.3390/nu12102954>
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(9), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- López-Quintero, A. E., Torre, J. I. C. la, Bravo-Villagra, K. M., Herrera-Salazar, A., Picos-Cárdenas, V. J., Morgan-Ortíz, F., Trapero-Corona, I. M., Muñoz-Valle, J. F., & López-Quintero, A. (2022). Estructura, señalización y regulación de la adiponectina en relación con la sensibilidad a la insulina y diabetes gestacional: Hallazgos clínicos y genéticos. *Rev Med UAS*, *12*(4). <https://doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.010>
- Malik, V. S., Popkin, B. M., Bray, G. A., Després, J.-P., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2010). Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*, *33*(11), 2477–2483. <https://doi.org/10.2337/dc10-1079>
- Márquez Álvarez, C. de M., Gómez-Crisóstomo, N. P., De la Cruz-Hernández, E. N., El-Hafidi, M., Pedraza-Chaverri, J., Medina-Campos, O. N., & Martínez-Abundis, E. (2024). Chronic consumption of imbalance diets high in sucrose or fat induces abdominal obesity with different pattern of metabolic disturbances and lost in Langerhans cells population. *Life Sciences*, *336*, 122305. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122305>

- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Mirhafez, S. R., Farimani, A. R., Dehhabe, M., Bidkhorji, M., Hariri, M., Ghouchani, B. F., & Abdollahi, F. (2019). Effect of Phytosomal Curcumin on Circulating Levels of Adiponectin and Leptin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*, *28*, 183–189. <https://doi.org/10.15403/jgld-179>
- Montero-Barrantes, M. (2021). Hidrolizados proteicos a partir de subproductos de la industria pesquera: Obtención y funcionalidad1. *Agronomía Mesoamericana*, *32*(2), 681–699.
- Murano, I., Barbatelli, G., Parisani, V., Latini, C., Muzzonigro, G., Castellucci, M., & Cinti, S. (2008). Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research*, *49*(7), 1562–1568. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
- Murawska-Ciałowicz, E. (2017). Adipose tissue—Morphological and biochemical characteristic of different depots. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczonej (Online)*, *71*(0), 466–484. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3829>
- Nambi, G., Alghadier, M., Elnegamy, T. E., Basuodan, R. M., Alwhaibi, R. M., Vellaiyan, A., Nwihadh, N. A., Aldhafian, O. R., Verma, A., Pakkir Mohamed, S. H., Chevidikunnan, M. F., & Khan, F. (2022). Clinical (BMI and MRI) and Biochemical (Adiponectin, Leptin, TNF- α , and IL-6) Effects of High-Intensity Aerobic Training with High-Protein Diet in Children with Obesity Following COVID-19 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(12), 7194. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127194>
- National Library of Medicine. (2024, agosto 21). *ADIPOQ orthologs*. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9370/ortholog/>
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
- Pacheco-Jiménez, A. A., Heredia, J. B., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Quintana-Obregón, E. A., Muy-Rangel, M. D., Pacheco-Jiménez, A. A., Heredia, J. B., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Quintana-Obregón, E. A., & Muy-Rangel, M. D. (2022). Potencial industrial de la cáscara de mango (*Mangifera indica* L.) para la obtención de pectina en México. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, *25*. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.419>

- Peralta Romero, J. de J., Karam Araujo, R., Burguete García, A. I., Estrada Velasco, B. I., López Islas, C., Figueroa Arredondo, P. M. del C., Valladares Salgado, A., & Cruz, M. (2015). ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 72(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.02.002>
- Plazas Guerrero, C. G., Acosta Cota, S. D. J., Castro Sánchez, F. H., Vergara Jiménez, M. D. J., Ríos Burgueño, E. R., Sarmiento Sánchez, J. I., Picos Corrales, L. A., & Osuna Martínez, U. (2021). Evaluation of sucrose-enriched diet consumption in the development of risk factors associated to type 2 diabetes, atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease in a murine model. *International Journal of Environmental Health Research*, 31(6), 651–669. <https://doi.org/10.1080/09603123.2019.1680817>
- Prophet, E. B., Mills, B., Arrington, J. B., & Sobin, L. H. (1992). Tissue processing: Dehydration, clearing, and infiltration. Laboratory methods in histotechnology. *American Registry of Pathology*, 29–32.
- Radziuk, J. (2014). Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. *Diabetes*, 63(6), 1850–1854. <https://doi.org/10.2337/db14-0116>
- Ramírez Alvarado, M. ^a M., & Sánchez Roitz, C. (2012). El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1751–1757. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6004>
- Representación Agricultura, Y. (2012). *México, importante productor de mango*. <http://www.gob.mx/agricultura%7Cyucatan/es/articulos/mexico-importante-productor-de-mango> gob.mx.
- Rodríguez López, C. P., González Torres, M. C., Aguilar Salinas, C. A., & Nájera Medina, O. (2017). Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Investigación Clínica*, 58(2), 175–196.
- Sabbatini, M., Faruggio, S., Verna, G., Magnelli, V., Dondero, F., Boldorini, R., Cannas, M., & Grossini, E. (2021). Processing Adipose Tissue to Make it More Stable When Used for Refilling: A Morphologic and Immunohistochemistry Evaluation. *Inquiry: A Journal of Medical Care Organization, Provision and Financing*, 58, 00469580211061030. <https://doi.org/10.1177/00469580211061030>
- Saleh, S., El-Maraghy, N., E, R., & W, B. (2014). Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: Role of adiponectin and TNF- α . *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 86(4). <https://doi.org/10.1590/0001-3765201420140212>
- Sánchez N, J. C., López Z, D. F., Pinzón D, Ó. A., & Sepúlveda A, J. C. (2010). Adipocinas y síndrome metabólico: Múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Revista Colombiana de Cardiología*, 17(4), 167–176.

- Sánchez-Muñoz, F., García-Macedo, R., Alarcón-Aguilar, F., & Cruz, M. (2005). Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta médica de México*, *141*(6), 505–512.
- Sharifi Zahabi, E., Rezvani, N., Hajizadeh Sharafabad, F., Hosseini-Baharanchi, F. S., Shidfar, F., & Rahimi, M. (2023). Theobromine supplementation in combination with a low-calorie diet improves cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Food & function*, *14*. <https://doi.org/10.1039/d3fo00555k>
- SIAP, S. de I. A. y. (2023). *Producción Agrícola*. gob.mx. <http://www.gob.mx/siap/acciones-y-programas/produccion-agricola-33119>
- Song, H. K., & Hwang, D. Y. (2017). Use of C57BL/6N mice on the variety of immunological researches. *Laboratory Animal Research*, *33*(2), 119–123. <https://doi.org/10.5625/lar.2017.33.2.119>
- Stanhope, K. L. (2016). Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *53*(1), 52–67. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>
- Suárez-Carmona, W., Sánchez-Oliver, A. J., González-Jurado, J. A., Suárez-Carmona, W., Sánchez-Oliver, A. J., & González-Jurado, J. A. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista chilena de nutrición*, *44*(3), 226–233. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>
- Sumaya-Martínez, M. T., Herrera, L. M. S., García, G. T., & Paredes, D. G. (2012). Red De Valor Del Mango Y Sus Desechos Con Base En Las Propiedades Nutricionales Y Funcionales. *Revista Mexicana de Agronegocios*, *30*, 826–833.
- Sun, H., Wu, Y., Zhang, Y., & Ni, B. (2021). IL-10-Producing ILCs: Molecular Mechanisms and Disease Relevance. *Frontiers in Immunology*, *12*, 650200. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650200>
- Torres, S., Fabersani, E., Marquez, A., & Gauffin-Cano, P. (2019). Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *European Journal of Nutrition*, *58*(1), 27–43. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1790-2>
- Vega, M. M., & Salinas, J. V. C. (2022). El tejido adiposo y la respuesta de macrófagos en el proceso inflamatorio y resistencia a insulina. *Revista de Educación Bioquímica*, *41*(1), 3–17.
- Vega-Robledo, G. B., Rico-Rosillo, M. G., Vega-Robledo, G. B., & Rico-Rosillo, M. G. (2019). Tejido adiposo: Función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. *Revista alergia México*, *66*(3), 340–353. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.589>
- Wade, C. M., & Daly, M. J. (2005). Genetic variation in laboratory mice. *Nature Genetics*, *37*(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/ng1666>

- Wall-Medrano, A., Olivas-Aguirre, F. J., Velderrain-Rodríguez, G. R., González-Aguilar, A., Rosa, L. A. de la, López-Díaz, J. A., & Álvarez-Parrilla, E. (2015). El mango: Aspectos agroindustriales, valor nutricional/funcional y efectos en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 31(1), 67–75.
- York, A. G., Skadow, M. H., Oh, J., Qu, R., Zhou, Q. D., Hsieh, W.-Y., Mowel, W. K., Brewer, J. R., Kaffe, E., Williams, K. J., Kluger, Y., Smale, S. T., Crawford, J. M., Bensinger, S. J., & Flavell, R. A. (2024). IL-10 constrains sphingolipid metabolism to limit inflammation. *Nature*, 627(8004), 628–635. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07098-5>
- Zarzuelo-Zurita, A., & Galisteo-Moya, M. (2007). La fibra dietética en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Nutrición Clínica en Medicina*, 1(1), 54–72.
- Zheng, Y., Wu, Y., Tao, L., Chen, X., Jones, T. J., Wang, K., & Hu, F. (2020). Chinese Propolis Prevents Obesity and Metabolism Syndromes Induced by a High Fat Diet and Accompanied by an Altered Gut Microbiota Structure in Mice. *NUTRIENTS*, 12(4), 959. <https://doi.org/10.3390/nu12040959>

11 ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades

Periodo 2022 - 2024	Descripción: mensual																										
	2022						2023						2024														
	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	
Revisión de literatura																											
Elaboración de protocolo																											
Entrega de protocolo																											
Presentación de protocolo																											
Preparación de materiales y equipos																											
Estancia en CIAD																											
Evaluación de parámetros bioquímicos																											
Medición de expresión génica																											
Análisis histológicos																											
Análisis de resultados del trabajo experimental																											
Escritura de artículo de investigación																											
Publicación de artículo de investigación																											
Presentación de cartel científico en congreso																											
Escritura de tesis																											
Defensa de tesis																											

Anexo 2. Reconocimiento a la Presentación de Cartel Científico en la Jornada Universitaria del Conocimiento UAS 2022



Anexo 3. Reconocimiento a la Presentación de Cartel Científico en la Jornada Universitaria del Conocimiento UAS 2023



RETRIBUCIÓN SOCIAL CON SENTIDO HUMANISTA



Efecto de productos de mango Ataulfo sobre la regulación de genes relacionados con el proceso inflamatorio del tejido adiposo en un modelo murino con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en sacarosa.

Diana Iyvet Reyes Trujillo¹, Rosabel Vélez de la Rocha², Elisa María Barrón Cabrera¹, Marceta de Jesús Vergara Jiménez¹

¹Laboratorio 1 de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales, Sinaloa, México.

²Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, Unidad Culiacán, Culiacán Rosales, Sinaloa, México. mjvergara@uas.edu.mx

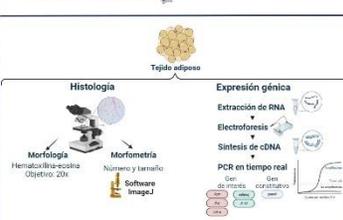
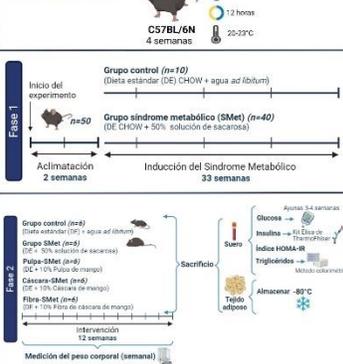
INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de indicadores que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Los factores de riesgo que caracterizan a esta entidad son inflamación sistémica, grasa corporal central elevada, sobrepeso, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, niveles altos de triglicéridos, entre otros. El mango Ataulfo tiene un alto valor nutricional debido a la presencia de varios compuestos bioactivos asociados con la reducción de la hipertensión, la inflamación celular y los niveles séricos de glucosa. Sin embargo, sus mecanismos metabólicos siguen sin estar claros.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de los subproductos del mango Ataulfo sobre la regulación de genes relacionados con el proceso inflamatorio del tejido adiposo utilizando una dieta alta en sacarosa para inducir el síndrome metabólico en ratones C57BL/6N.

METODOLOGÍA



RESULTADOS

Objetivo 1

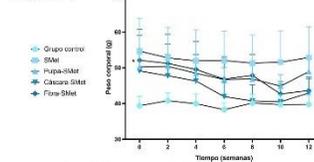


Figura 1. Peso corporal de los ratones en gramos.

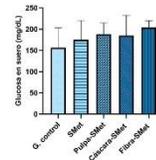


Figura 2. Niveles séricos de glucosa en ratones.

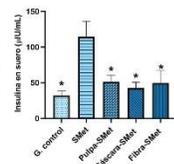


Figura 3. Niveles séricos de insulina.

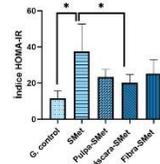


Figura 4. Cálculo del índice homeostático de resistencia a la insulina.

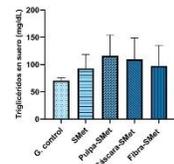


Figura 5. Niveles séricos de triglicéridos.

Objetivo 2

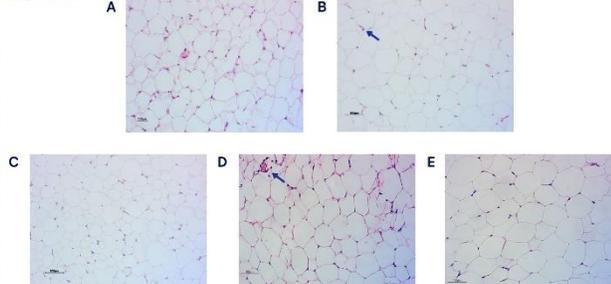


Figura 6. Efecto de subproductos de mango Ataulfo sobre la morfología e histopatología del tejido adiposo. GC: grupo control, SMet: grupo con inducción del SMet, Pulpa-SMet: pulpa de mango 10%, Cáscara-SMet: cáscara de mango 10%, Fibras-SMet: fibra de cáscara de mango 10%. Las imágenes de la fila superior (A y B) son el grupo control y el grupo SMet, las de la fila inferior (C, D y E) pertenecen a la intervención con subproductos de mango. Forma hexagonal de adipocitos (B). Presencia de algunos linfocitos, se indican con flechas. Hematoxilina y eosina, aumento de 20x. Barras de escala = 100 µm.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos en el presente estudio sugieren que la pulpa de mango Ataulfo reduce el peso corporal de los ratones, que todos los grupos que recibieron el tratamiento con subproductos mostraron menores concentraciones de insulina sérica en comparación con el grupo SMet y el índice HOMA-IR mostró mejoras en el grupo Cáscara-SMet en comparación con el grupo SMet. Se observan diferencias en la estructura de adipocitos entre el grupo SMet y los que reciben el tratamiento con subproductos. Por lo tanto, los subproductos del mango Ataulfo demostraron una reducción potencial de algunos de los factores de riesgo asociados al desarrollo de SMet.

REFERENCIAS

Acosta-Correa, S. de J., et al. (2019). Cambios histopatológicos y bioquímicos en el desarrollo del hígado graso no alcohólico inducido por dieta alta en sacarosa en diferentes tiempos. *Revista Colombiana de Fisiología y Farmacología*, 57(1), 22-38.

Cardoso Salazar, G. C., González Salazar, M. del C., Posadas Sánchez, A., & Vergara Alarcón, G. (2021). Síndrome metabólico, lipodistrofia y ateroesclerosis subclínica en población mexicana. *Archivos de Cardiología de México*, 91(3), 332-334. <https://doi.org/10.24850/AMC.2020.0216>

Maicondo-Celis, M. F., Yahia, E. M., Bedoya, S., Landaruri, P., Loungo, N., Aguilón, J., Restrepo, B., & Guerrero Capria, J. C. (2019). Composición química del fruto de mango (Mangifera indica L.): compuestos relacionados y fitoquímicos. *Frontiers in Plant Science*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.07073>.



Anexo 4. Presentación del Cartel Científico en el 16th Congreso de la Sociedad Internacional de Nutrigénética y Nutriengenómica (ISNN)



Certificate of Attendance

This certifies that

Diana Reyes Trujillo

attended the **2023 International Society of Nutrigenetics & Nutrigenomics annual congress**

that took place
October 13-14, 2023
Kay Bailey Hutchison Convention Center
Dallas, Texas, USA

Louis Pérusse, PhD
ISNN President

Anexo 5. Resumen publicado en la Revista Internacional Lifestyle Genomics en las Memorias del 16th Congreso de la Sociedad Internacional de Nutrigénética y



P-11

Effect of Ataulfo mango pulp, peel and peel fiber on body weight and serum biochemical indicators in C57BL/6N mice with metabolic syndrome induced by a high-sucrose-diet

D. Reyes-Trujillo^a, R. Velez-Rocha^b, E. Barron-Cabrera^a, M. Vergara-Jimenez^a

^aFaculty of Nutrition and Gastronomy Sciences, Autonomous University of Sinaloa, Culiacan, Sinaloa, Mexico; ^bCenter for Research in Food and Development, Culiacan, Sinaloa, Mexico

Background: Metabolic syndrome (MetS) is a set of indicators that increase the probability to develop chronic non-transmissible diseases, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. The risk factors that characterize this entity are systemic inflammation, high central body fat, overweight, insulin resistance, glucose intolerance, high triglycerides levels, among others. The Ataulfo mango has a high nutritional value due to the presence of several bioactive compounds associated with the reduction of hypertension, cell inflammation and glucose serum levels. However, its metabolic mechanisms remain unclear. The objective of this study was to evaluate the effects of Ataulfo mango by-products on body weight, serum glucose, insulin, triglycerides, as well as HOMA-IR, using a high-sucrose-diet to induce metabolic syndrome C57BL/6N mice.

Methods: In the present study, 50 high-sucrose-diet induced metabolic syndrome C57BL/6N mice were used. Mice were distributed in as follow: control group (standard diet, n=6), MetS group (standard diet (SD) plus 50% sucrose solution, n=6), MetS-pulp (SD plus 10% pulp, n=6), MetS-peel (SD plus 10% peel, n=6) and MetS-fiber (SD plus 10% peel fiber, n=6). Body weight was evaluated using an analytical balance every week, serum biochemical variables (glucose, insulin, and triglycerides) were performed by spectrophotometry, and HOMA-IR was calculated with its standardized formula.

Results: It was showed that body weight of the mice that received the mango pulp treatment had significant difference on 0, 2, 4, 6, 8, and 12 weeks, compared to the control group. Significant difference was observed in serum insulin between MetS group and the control group, also, the groups with MetS-pulp, MetS-peel fiber, MetS-peel showed significant differences on insulin levels compared to MetS group. For the HOMA-IR value, a significant difference was observed in the MetS group compared to the MetS-peel group. No significant differences were found in glucose and triglyceride levels in any group.

Conclusions: The findings on the present study suggest that Ataulfo mango pulp reduces mice body weight, and the MetS-peel group showed lower serum insulin concentrations compared to MetS group. Therefore, Ataulfo mango by-products, demonstrated a potential reduction in some of the risk factors associated with the development of MetS.

Anexo 6. Constancia de Estancia Académica en CIAD A.C. Culiacán.

	GOBIERNO DE MÉXICO		CONAHCYT CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS		Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo CIAD
---	---------------------------	---	---	---	---

Subsede Culiacán
CIAD/DUC/CD/071/24
Culiacán, Sinaloa, México; 4 de julio de 2024

ASUNTO: Constancia de Estancia de Investigación

Dra. Elisa M. Barrón Cabrera
Coordinación de Posgrado
Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía
Universidad Autónoma de Sinaloa
Presente.

Por medio de la presente hacemos constar que la C. **Diana Ivedt Reyes Trujillo**, estudiante del Posgrado de su Institución, ha concluido satisfactoriamente una Estancia de Investigación en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. Subsede Culiacán (CIAD Culiacán), estando a cargo de la M.C. Rosabel Vélez de la Rocha en el Laboratorio de Bioquímica Vegetal y de Alimentos, durante el periodo comprendido del 1 de marzo de 2023 al 30 de abril de 2024, realizando actividades que son parte de su trabajo de tesis de maestría intitulada "Efecto de productos de mango Ataulfo sobre la regulación de genes que codifican hormonas del apetito y saciedad en un modelo murino con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en sacarosa".

Sin otro particular, me despido de usted quedando a sus órdenes para cualquier aclaración.

Atentamente

Sañudo Barajas J. Adriana
Dra. J. Adriana Sañudo Barajas
Responsable de Programas Académicos
CIAD, A. C. Coordinación Culiacán

c.c.p. Archivo

Carretera a Eldorado, km. 5.5, Col. Campo El Diez, C.P. 80110. Culiacán, Sinaloa, México.
Tel: 657 480 6950 www.ciad.mx

**2024**
Felipe Carrillo
PUERTO
GOBIERNO DEL ESTADO DE SINALOA

Anexo 7. Constancia de Participación como Ponente en el 4to Congreso Internacional sobre Inocuidad y Calidad Alimentaria.



ANICA
ASOCIACIÓN NACIONAL PARA LA INOCUIDAD Y CALIDAD ALIMENTARIA EN MÉXICO, A.C.

**4 CONGRESO INTERNACIONAL
SOBRE
INOCUIDAD Y CALIDAD
ALIMENTARIA**

"Alimentos Seguros,
Una Sola Salud"

**La Asociación Nacional para la Inocuidad
y Calidad Alimentaria en México,**
en el marco del 4^{to} Congreso Internacional sobre Inocuidad y Calidad Alimentaria,
otorga el presente

RECONOCIMIENTO

A:
Reyes Trujillo Diana Ivedt,
Barrón-Cabrera, E.M., Vélez-Rocha, R., Cutiérrez-Arzapalo, P.Y., Beltrán-Ontiveros, S.A.,
Vergara-Jiménez, M.J.

Por su valiosa participación con el trabajo titulado:
Efecto del mango Ataulfo en la reducción del tejido adiposo en síndrome-metabólico
Presentado en el 4^{to} Congreso Internacional sobre Inocuidad y Calidad Alimentaria celebrado del 20
al 22 de marzo de 2024 en el Instituto Tecnológico de Culiacán. Sinaloa, México.


Cristóbal Chaidez Quiroz
Presidente de la ANICA


Francisca Piña Zazueta
Directora del Tecnológico Nacional
de México, campus Culiacán


María Dolores Muy Rangel
Coordinadora del CIAD Culiacán

 **TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO.**

 **CONAHCYT**
CONSEJO NACIONAL DE COORDINACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

 **Centro de Investigación
en Alimentación y Desarrollo
CIAD**

 **CONFIE**
CIENCIA PARA EL PROGRESO

 **AYUNTAMIENTO DE
CULIACÁN**

Anexo 8. Constancia de Participación como Instructora de “ANICA KIDS” como parte de las actividades del 4to Congreso Internacional sobre Inocuidad y

ANICA
ASOCIACIÓN NACIONAL PARA LA INOCUIDAD
Y CALIDAD ALIMENTARIA EN MÉXICO, S.C.

**4 CONGRESO INTERNACIONAL
SOBRE
INOUIDAD Y CALIDAD
ALIMENTARIA**

**"Alimentos Seguros,
Una Sola Salud"**

**La Asociación Nacional para la Inocuidad
y Calidad Alimentaria en México,**
en el marco del 4^{to} Congreso Internacional sobre Inocuidad y Calidad Alimentaria,
otorga el presente

RECONOCIMIENTO

A:

L.N.C.A DIANA IVEDT REYES TRUJILLO

Por su participación como INSTRUCTORA de "ANICA KIDS", como parte de las actividades pre-congreso, llevado a cabo los días 12 y 19 de marzo de 2024 en escuelas primarias de Culiacán, Sinaloa.

Cristóbal Chaidez Quiroz
Presidente de la ANICA

Francisca Piña Zazueta
Directora del Tecnológico
Nacional de México, campus
Culiacán

María Dolores Muy Rangel
Coordinadora del CIAD
Culiacán

TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS

Centro de Investigación
en Alimentación y Desarrollo
CIAD

CONFIE
CIENCIA PARA EL PROGRESO

AYUNTAMIENTO DE
CULIACÁN

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes
Adipoq	Adiponectina
AMPK	Serina/treonina cinasa
ANOVA	Análisis de varianza
CLS	Estructura en forma de corona
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedades cardiovasculares
Gapdh	Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa
H&E	Hematoxilina y eosina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR	Evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina
Il-10	Interleucina 10
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lepr	Receptor de leptina
ATP III	Panel de tratamiento en adultos III
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PROFAPI	Programa de Fomento y Apoyo a Proyectos de Investigación
RNAm	Ácido ribonucleico mensajero
SMet	Síndrome metabólico
TA	Tejido adiposo
TAB	Tejido adiposo blanco
TAS	Tejido adiposo subcutáneo
TAV	Tejido adiposo visceral
TG	Triglicéridos
Tnf-a	Factor de necrosis tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad