



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

“Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MAESTRO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

L.F. AZRIEL GENARO ROCHA GARDUÑO

**Director de tesis: Dr. German Bernal Hernández
Codirector de tesis: Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza**

Cuernavaca, Morelos

2023



Este trabajo fue apoyado por la beca de posgrado
otorgada por el **Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías**
(CONAHCYT) número de apoyo: 792543

Dedicatoria

A Dios ya que el me dio la vida y me ha brindado las oportunidades para poder cumplir uno de mis anhelos que fue estudiar la maestría, y este logro es para Él ya que sin Él no pudiese haberlo logrado, puso a las personas correctas en el momento que más lo necesité para continuar y poder concluir este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

- A mis **Padres** por su apoyo y dirección, ya que ellos me dieron la oportunidad de estudiar sin alguna limitación, sé que se han esforzado conmigo, e hicieron muchos sacrificios, Gracias.
- A mi hermana **Itzelt Torres**, por su esfuerzo, apoyo y motivación en todo momento, ya que eso influyó en mi para tomar muchas decisiones en mi vida y ser quien soy actualmente.
- A **Aimée** (la chamaquita), mi sobrina, quien me recordó lo que es querer a alguien incondicionalmente, mi niña, espero que te vaya bien en la vida y que cumplas las metas que te propongas y que nos superes a tú padre, madre y a mí, sé que Dios te ayudará.
- Al **Dr. German Bernal** por la oportunidad de realizar la tesis de maestría en su laboratorio y la confianza de permitirme formar parte de su equipo de trabajo, por la paciencia que tuvo conmigo, así como su esfuerzo como mentor.
- A la **Dra. Jessy**, por rescatarme, ya que la situación del proyecto no parecía tener una respuesta, pero sé que Dios la mandó a ayudarme en el aspecto académico y personal, estoy agradecido por la paciencia y dedicación para la oveja negra de la maestría de la generación (yo), Dios le bendiga Dra.
- A los compañeros de laboratorio que aportaron en el fortalecimiento y metodología de este trabajo, especial mención al **Men F Eduardo Sánchez** que formo parte del desarrollo de este proyecto, ya que fue nuestro trabajo, sacrificio y esfuerzo lo que

nos permitió avanzar y terminar este proyecto, y porque siempre me explicaba lo que yo no entendía, nuestra amistad comenzó por mensajes, pero continuo de manera presencial y ahora sé que en él tengo un buen amigo.

- Al **cDr. Carlos Martínez** por su apoyo en la realización del acoplamiento molecular que se incorporó en este proyecto.

- A la **Dra. Yesenia y su familia** porque Dios los trajo a mi vida en un momento en el que pude haber desistido de muchas cosas, pero su apoyo constante y enseñanzas me ayudaron a continuar y terminar todo lo que he comenzado.

- A los doctores sinodales participes en la revisión y posterior jurado para el presente proyecto de tesis, el **Dr. Samuel Estrada**, el **Dr. Erick Ayala**, la **Dra. Laura Álvarez**, el **Dr. Miguel Sánchez** y a la **Dra. Jessica Sánchez**, gracias a todos por sus comentarios que han enriquecido el este trabajo de investigación.

“Delítate en el Señor y él te concederá los anhelos de tu corazón”

Salmos 37:4 NTV

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Armstrong
°C	Grados centígrados
µM	Micro molar
AGL	Ácidos grasos libres
AT2	Angiotensin 2
cm	Centímetros
CO ₂	Dióxido de carbono
dL	Decilitros
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición
GA	Glucose en ayunas
GBA	Glucosa basal en ayunas
GLUT2	Transportador de glucosa tipo 2
GLUT4	Transportador de glucosa tipo 4
H	Hombre
HDL	High density lipoprotein (lipoproteínas de alta densidad). Línea celular obtenida a partir del tejido hepático de un paciente con carcinoma hepatocelular
HepG2	
ICBG	Inflamación crónica de bajo grado
IGF II	Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo II
IL-10	Interleucina 10
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IRS	Sustrato receptor de insulina
ITG	Intolerancia a la glucosa
JNK	Cinasas c-Jun N-terminal
kg	Kilogramos
LDL	Low density lipoprotein (lipoproteínas de baja densidad).
LOX	Lisil oxidasa
M	Mujer
m ²	Metros cuadrados
mg	Miligramos
NBD	Glucosamina sustituida con un fluoróforo 7-nitrobenzofurazan en su grupo amina. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
NFκB	
OMS	Organización mundial de la salud
PBS	Solución Salina Amortiguada por Fosfatos
pCr	Proteína C reactiva
RI	Resistencia a la insulina

PI3K	Fosfoinositol 3-cinasas o fosfoinosítido-3-cinasas
PKB	Proteína cinasa B
PKCζ	cinasa de proteína atípica
RAS	Proteínas Ras
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SFB	Suero fetal bovino
SM	Síndrome metabólico
TLR2	Receptor tipo Toll 2
TLR4	Receptor tipo Toll 4
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
VIH	Virus de inmunodeficiencia humano
VLDL	Very low density protein (Proteínas de muy baja densidad)

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de SM	14
Tabla 2. Proteínas utilizadas para la realización del acoplamiento molecular y sus características	44

LISTA DE FIGURAS

Figura y nombre	Página
Figura 1 Señalización de la insulina para la internalización de la glucosa dentro del célula.	21
Figura 2 Fisiopatología de la RI.	24
Figura 3. Fisiopatología del síndrome metabólico.	26
Figura 4. Efecto de insulina sobre la viabilidad de células HepG2 a 24 horas de exposición.	47
Figura 5. Análisis comparativos de histogramas de citometría de flujo en células HepG2 y HepG2/RI sobre la fluorescencia asociada a la captación de NBD-glucosa.	48
Figura 6. Contenido de lípidos intracelulares en células HepG2 y HepG2/RI. *p<0.05	49
Figura 7. Efecto de lecitina de soya sobre la viabilidad de células HepG2/RI.	51
Figura 8. Efecto de lecitina de soya, metformina (control positivo) sobre la captación de NBD-glucosa en células HepG2/RI en comparación con células HepG2 no RI. *p<0.05	53
Figura 9. Efecto de lecitina de soya, metformina (control positivo) sobre el contenido de lípidos intracelulares en células HepG2/RI en comparación con células HepG2 no RI. *p<0.05.	58
Figura 10. Interacciones del ligando co-cristalizado sobre PPAR- α obtenido del proceso de validación.	65
Figura 11. Interacciones del ligando co-cristalizado sobre PPAR- γ obtenido del proceso de validación	65
Figura 12. Modelo 3D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- α .	66
Figura 13. Modelos 2D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- α .	66
Figura 14. Modelo 3D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- γ .	68
Figura 15. Modelo 2D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- γ	69

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Síndrome metabólico.....	13
1.1.1. Epidemiología.....	15
1.1.2. Componentes del síndrome metabólico.....	16
1.1.2.1 Obesidad.....	16
1.1.2.2 Inflamación crónica de bajo grado.....	18
1.1.2.3 Resistencia a la insulina.....	19
1.1.2.3.1 Señalización de la Insulina.....	20
1.1.2.3.2 Fisiopatología de la resistencia a insulina.....	22
1.1.2.4. Dislipidemias.....	24
1.1.2.5. Hipertensión.....	26
1.2. Resistencia a insulina y lípidos intracelulares.....	27
1.2 Tratamiento farmacológico.....	29
1.2.1 Tratamiento no farmacológico.....	31
2. ANTECEDENTES	33
3. JUSTIFICACIÓN	40
4. HIPÓTESIS	41
5. OBJETIVO GENERAL	41
5.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	41
6. METODOLOGIA	42
6.1 Cultivo celular.....	42
6.2 Características de la línea celular HepG2.....	42
6.3 Inducción de resistencia a insulina.....	42
6.4 Captación de glucosa.....	43
6.5 Contenido de lípidos intracelulares por rojo oleoso.....	43
6.6 ESTUDIO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR AUTOMATIZADO.....	44
6.6.1. Acoplamiento molecular sobre PPAR- α y PPAR γ	44
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46

7.1 Inducción de resistencia a Insulina en células HepG2	46
7.2 Determinación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI	49
7.3 Análisis del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de RI en células HepG2/RI.....	50
7.3.1 Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la viabilidad celular.....	51
7.3.2 Efecto de lecitina de soya sobre la reversión de RI en células HepG2/RI	52
7.4 Efecto de lecitina de soya sobre el contenido de lípidos intracelulares en células HepG2/RI	55
7.5 Estudio de acoplamiento molecular lecitina con PPAR-α y PPAR-γ	62
7.5.1. Validación sitio activo acoplamiento molecular en PPAR.....	64
7.5.2. Acoplamiento molecular de lecitina de soya (fosfatidilcolina) en PPAR γ	68
7. CONCLUSIONES	71
8. CONCLUSIONES PARTICULARES	71
9. PERSPECTIVAS	72
10. REFERENCIAS	73

RESUMEN

En la resistencia a la insulina (RI), el transporte de glucosa a los tejidos periféricos tales como tejido adiposo y musculo esquelético que tienen una alta demanda para su función normal es deficiente debido a la desensibilización de los receptores de insulina, otros tejidos periféricos incluyen el hígado, los riñones y el cerebro, entre otros. Como resultado, el páncreas produce insulina adicional para facilitar la homeostasis de la glucosa. Este fenómeno se atribuye a menudo a estilos de vida poco saludables y puede llevar a hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, lo que causa hipoxia y necrosis en los adipocitos más alejados de la irrigación sanguínea, generando ácidos grasos libres e inflamación. Los ácidos grasos también inhiben la captación de glucosa por la célula. La lecitina de soya es un alimento que aporta beneficios para la salud, como la disminución de los niveles de colesterol, LDL y VLDL, y el aumento estimulado en los niveles de HDL.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la lecitina de soya en la regulación de la reversión de la RI y la modulación de lípidos intracelulares.

Para ello primeramente se generó un modelo de células RI (HepG2/RI) y utilizando la técnica de rojo oleoso se analizó la modulación de los lípidos intracelulares en células HepG2/RI. Posteriormente las células HepG2/RI fueron tratadas con lecitina de soya a una concentración de 100 µg/mL durante 48 horas. Nuestros resultados muestran que la lecitina de soya sensibiliza a las células a la captación de glucosa e induce la disminución de los lípidos intracelulares en células HepG2/RI. Además, el estudio *in silico* de acoplamiento molecular indica que lecitina de soya presenta interacciones reportadas implicadas en la activación de receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR-alfa), esto es importante pues se ha reportado que la activación de PPAR-alfa mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la inflamación, lo que puede ser beneficioso para prevenir y tratar la diabetes y otras enfermedades metabólicas.

ABSTRACT

In insulin resistance (IR), the transport of glucose to peripheral tissues such as adipose tissue and skeletal muscle, which have a high demand for their normal function, is impaired due to insulin receptor desensitization. Other peripheral tissues that may also be affected include the liver, kidneys, and brain, among others. As a result, the pancreas produces additional insulin to facilitate glucose homeostasis. This phenomenon is often attributed to unhealthy lifestyles and can lead to hypertrophy and hyperplasia of adipose tissue, which causes hypoxia and necrosis in adipocytes further from the blood supply, generating free fatty acids and inflammation. Fatty acids also inhibit glucose uptake by the cell. Soy lecithin is a food that provides health benefits, such as decreasing levels of cholesterol, LDL, and VLDL, and stimulated increase in HDL levels.

Therefore, the objective of this study was to analyze the effect of soy lecithin on the regulation of the reversal of insulin resistance and the modulation of intracellular lipids. First, an insulin-resistant cell model (HepG2/RI) was generated, and intracellular lipid modulation was analyzed in HepG2/RI cells using the oil red O technique. Subsequently, HepG2/RI cells were treated with soy lecithin at a concentration of 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for 48 hours. Our results show that soy lecithin sensitizes cells to glucose uptake and induces a decrease in intracellular lipids in HepG2/RI cells. In addition, the *in silico* molecular docking study indicates that soy lecithin presents reported interactions involved in the activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha), which is important because it has been reported that activation of PPAR-alpha improves insulin sensitivity and reduces inflammation, which can be beneficial for preventing and treating diabetes and other metabolic diseases.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se define como un grupo de anomalías metabólicas que incluye hipertensión, obesidad central, resistencia a la insulina (RI) y dislipidemias aterogénicas, estas condiciones están interrelacionadas y comparten mediadores, mecanismos y vías subyacentes. El SM está fuertemente asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) donde la patogenia involucra factores tanto genéticos como adquiridos (Rochlani Y., *et al* 2017). Nuevas propuestas reconocen que la obesidad abdominal es un componente nuclear del SM.

El SM ha cobrado una relevancia creciente en los últimos tiempos debido al aumento exponencial de la obesidad en todo el mundo, por lo que el diagnóstico precoz es importante para emplear de manera efectiva la modificación del estilo de vida y los factores de riesgo (Villalobos A., *et al* 2017), existen diferentes factores de riesgo para desarrollar SM como lo son los factores de riesgo no modificables donde se consideran rasgos como la edad, raza, género e historial familiar, también hay factores de riesgo que son modificables como hábitos alimenticios, sedentarismo y el consumo de sustancias de abuso (tabaquismo, alcoholismo, etc.), por otro lado, existen los factores de riesgo del tipo fisiológico donde se encuentran englobados las dislipidemias, RI, hipertensión arterial y obesidad visceral.

En el estudio Evaluación Múltiple de Factores de Riesgo Cardiovascular en América Latina (CARMELA), México tiene una prevalencia de SM del 27% para población y en adultos mayores de 60 años la prevalencia aumenta hasta un 52% de SM, siendo la edad un factor de riesgo de alto impacto para el desarrollo de SM. Al existir múltiples criterios que para el diagnóstico del SM hace que se dificulte la comparación de estudios epidemiológicos y la realización de otros estudios de investigación, por ello se realizó un consenso de armonización de los criterios diagnósticos del SM, llegando a un acuerdo donde no existe ningún componente obligatorio (**tabla 1**), pero la presencia de tres de los cinco criterios establece el diagnóstico de SM (Villalobos A., *et al.*, 2017, Rochlani Y., *et al.*, 2017).

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de SM

	OMS	ATP-III	IDF
Glucosa	DM2/GBA/ITG/GA > 110 mg/dl con hiperinsulinemia*	GA > 110 mg/dl	GA > 100 mg/dl
Obesidad central	IMC > 30 kg/m ² H: ICC > 0.9 M: ICC > 0.85	P. cintura H: > 102 cm M: > 88 cm	IMC > 30 kg/m ² P. cintura H: > 90 cm M: > 80 cm
Presión arterial (mm Hg)	140/90 y/o Tratamiento	130/85 y/o Tratamiento	≥ 130/85
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 35 mg/dl H < 39 mg/ M	< 40 mg/dl H < 50 mg/ M	< 40 mg/dl H < 50 mg/ M

1.1.1. Epidemiología

El SM al estar compuesto por múltiples y distintos elementos, no permite hablar de su epidemiología de manera convencional, por lo que se debe tener en consideración la estadística de cada uno de los componentes; en México la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) proporciona información sobre la población y sus hábitos alimenticios, estado nutricional, presencia de enfermedades y comorbilidades como las enfermedades crónico-degenerativas, por lo que en el periodo del 2012 al 2018 en la población de personas mayores de 20 años de edad reportó una incidencia de diabetes mellitus 2 (DM2) que aumentó del 9.2% al 10.3%, cabe mencionar que esta enfermedad es consecuencia de RI; la incidencia de la hipertensión arterial en el mismo periodo de tiempo aumentó del 16.5% al 18.4%, para el caso de las dislipidemias hubo un aumento en la incidencia del 13% al 19.5%; por otro el aumento de la incidencia del sobrepeso y obesidad fue del 71.3% al 75.2%. Con los datos podemos observar la relevancia de prevenir y diagnosticar o controlar el SM y cada uno de sus componentes, ya que estos terminan causando ECV y DM2 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2016).

1.1.2. Componentes del síndrome metabólico

1.1.2.1 Obesidad

La obesidad es el resultado de un alto consumo de energía que se almacena en el tejido adiposo a partir de glucosa o ácidos grasos libres (Chang YH., *et al* 2016) y esto es causado por la modificación en el estilo de vida, el consumo excesivo de alimentos altos en grasas y carbohidratos, sedentarismo y una baja o nula actividad física, así como altos niveles de estrés, esto ha desencadenado un aumento en la incidencia en el desarrollo de obesidad. La obesidad central, abdominal o visceral suele estar asociada a fenómenos como la RI y otros desórdenes o anormalidades metabólicas que en conjunto son conocidas como SM, y estos son factores de riesgo para desarrollar DM2 y enfermedades cardiovasculares (ECV) (Bluher, M., *et al* 2016; Cheng, Z., *et al* 2010). Aunque la obesidad es un factor de riesgo para que haya RI y posteriormente DM2 y también es un factor de riesgo significativo para desarrollar ECV, no todos los pacientes obesos son resistentes a la insulina o tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes y ECV. Esto explica por qué la obesidad ha sido un factor de riesgo de ECV modificable mal definido en comparación con otros como la hipertensión, el tabaquismo y el colesterol. Actualmente se propone que la obesidad visceral está fuertemente asociada con las características del SM de RI y con la inflamación crónica de bajo grado, ya que ocurre un aumento en los marcadores inflamatorios circulantes (Chang YH., *et al* 2016).

Los adipocitos al sufrir un proceso de hiperplasia e hipertrofia provocan que exista una mayor cantidad de ácidos grasos libres AGL que podría contribuir al estado de RI observado en las personas con obesidad visceral, ya que los adipocitos intraabdominales hipertrofiados se caracterizan por un estado hiperlipolítico resistente al efecto antilipolítico de la insulina. El flujo de AGL resultante al hígado puede afectar el metabolismo hepático, lo que lleva a una mayor producción de glucosa hepática. La resistencia hepática a la insulina se asocia con una disminución de la degradación de la apolipoproteína B y una mayor producción de lipoproteínas ricas en triacilglicerol. En los seres humanos, aunque existe una correlación entre la acumulación de grasa visceral y la liberación de AGL al hígado, la mayoría de los AGL se originan en la circulación sistémica, lo que sugiere que otros factores podrían explicar el perfil metabólico alterado de los pacientes con obesidad visceral. Existe evidencia de que el tejido adiposo no solo está especializado en el almacenamiento y movilización de lípidos, sino que también funciona como un órgano endocrino, ya que libera diversas citocinas, incluidas moléculas proinflamatorias como la interleucina IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los adipocitos y los macrófagos generan moléculas inflamatorias, que conducen a la RI y la inflamación sistémica. Ciertos ácidos grasos libres saturados (SFA, laurato, miristato y palmitato) aumentan los genes inflamatorios en los adipocitos. Estos eventos están asociados con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la transactivación del factor nuclear κ B (NF κ B). El exceso de glucosa y/o ciertos SFA aumentaron la generación de ROS y la translocación de NF- κ B (Chang YH., *et al* 2016). En la obesidad, se genera una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, lo que contribuye a un perfil inflamatorio en

pacientes con obesidad abdominal. La proteína adiponectina es abundante en la sangre y se deriva específicamente del tejido adiposo. A diferencia de las adipocinas proinflamatorias, los niveles de adiponectina se reducen en individuos obesos, particularmente entre pacientes con exceso de adiposidad visceral. Se ha descubierto que la adiponectina tiene muchos efectos *in vitro* que son compatibles con una mejor señalización de la insulina y una posible protección contra la aterosclerosis. Los niveles reducidos de adiponectina observados en pacientes con obesidad visceral podrían ser, por lo tanto, uno de los factores clave responsables de su perfil de factores de riesgo metabólicos aterogénicos y diabetogénicos. Los pacientes obesos abdominales con exceso de tejido adiposo visceral tienen concentraciones plasmáticas elevadas de pCr acompañadas de niveles elevados de IL-6 y TNF- α y de concentraciones reducidas de adiponectina (Després, J., *et al* 2006).

1.1.2.2 Inflamación crónica de bajo grado

Para poder definir a la inflamación crónica de bajo grado (ICBG), se debe saber que la inflamación funciona como parte del mecanismo de defensa del cuerpo, es un proceso por el cual el sistema inmunológico por medio de la respuesta inmune innata y la adquirida intervienen y tienen numerosos efectos locales y sistémicos, uno de ellos es reconocer y eliminar los estímulos dañinos y extraños, la inflamación puede ser catalogado como aguda o crónica, según el tiempo de evolución. La inflamación crónica también se conoce como inflamación lenta a largo plazo que dura de varios meses a años. En general, la extensión y los efectos de la inflamación crónica varían según la causa de la lesión y la capacidad del cuerpo para reparar y

superar el daño. Las enfermedades inflamatorias crónicas son la causa más importante de muerte en el mundo (Pahwa R., *et al*/2022). De manera específica, la inflamación sistémica es caracterizada por una elevación en los niveles circulantes de proteína C reactiva (pCr), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL) 1 β , 6 y 17, así como aumento en la infiltración de células inmunes como macrófagos y linfocitos T en tejidos, como el insulino dependiente. Se ha encontrado evidencia que de que la inflamación sistémica no induce lesión en el tejido donde hay infiltración inmunológica, siendo este el rasgo distintivo de este fenómeno, por lo que se le denomina inflamación sistémica de grado bajo. En otras palabras, durante un cuadro de inflamación sistémica de grado bajo el tejido exhibe niveles altos de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas y, al mismo tiempo, no muestra alteraciones estructurales o pérdida en sus funciones primarias. Por otro lado, la inflamación crónica de bajo grado o también conocida como metainflamación tiene una estrecha relación con el desarrollo de anomalías metabólicas en pacientes con obesidad.

1.1.2.3 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI), es un proceso en el cual la insulina no puede desencadenar la captación de glucosa en los tejidos metabólicos, lo que conduce a niveles elevados de glucosa e insulina en sangre. Durante la RI el cuerpo no puede utilizar de manera eficiente la insulina para el transporte de glucosa mediado por insulina a los tejidos, lo que resulta en la desensibilización de los receptores de insulina. Para compensar la RI, el cuerpo produce insulina adicional para facilitar la homeostasis de la glucosa. La RI es una condición patológica con sensibilidad

alterada a la insulina en los tejidos diana; se ha sugerido que la fisiopatología del SM está asociada a la RI (Bluher M., *et al* 2016; Cheng Z., *et al* 2010).

Las causas de la RI se asocian con la hiperglucemia, hiperinsulinemia, estrés oxidativo, hiperlipidemia, inflamación crónica y factores genéticos, afectando la función de la insulina desde la secreción, hasta la vía de señalización en diversos tejidos (Cho YR., *et al* 2019). Se ha descrito que el hígado es el órgano central en la regulación de los niveles de glucosa sérica y la homeostasis de lípidos. El mecanismo por el que se almacena la glucosa en el tejido hepático es determinado por los transportadores GLUT2, capaces de internalizar a la glucosa sin la participación de la insulina, sin embargo, la insulina en el hígado es necesaria para promover la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas, además de suprimir la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Se ha demostrado en modelos experimentales que el papel del hígado es crucial para el desarrollo de RI, además, se sugiere que la RI hepática es el paso inicial para desarrollar RI en tejidos periféricos (Kalyesubula M., *et al* 2020).

Es importante conocer la señalización de la insulina (**Figura 1**) para poder identificar el posible origen las alteraciones en dicha vía.

1.1.2.3.1 Señalización de la Insulina

La insulina es una hormona polipeptídica cuyo mecanismo de acción se inicia por su unión a un receptor de membrana (IRS), a partir de lo cual se generan dos vías de señalización, una metabólica y otra mitogénica; la translocación a la membrana plasmática del transportador de glucosa (GLUT4) forma parte de la vía metabólica.

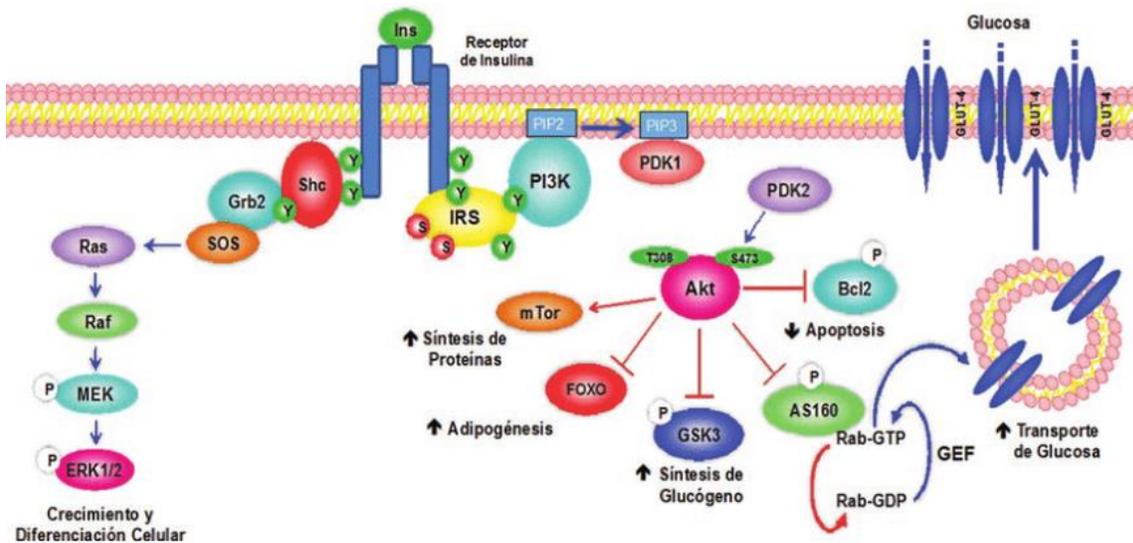


Figura 1 Señalización de la insulina para la internalización de la glucosa dentro del célula (Vázquez, J., *et al* 2016).

La señalización normal de la internalización de la glucosa inicia con la unión de la insulina a su receptor denominado sustrato receptor de insulina (IRS) posteriormente este interacciona con la enzima fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) tipo 1a, la cinasa de proteína tipo B (PKB), la cinasa de serina/treonina (AKT) y la isoforma de cinasa de proteína atípica (PKC ζ) que termina en la traslocación del transportador de glucosa denominado como GLUT4, (Sandoval, R., *et al* 2016). Cuando ocurren alteraciones en la vía de señalización de la captación de glucosa, provoca que haya una mayor cantidad de glucosa en sangre, a lo que se denomina hiperglucemia, dicha alteración sucede cuando el IRS es fosforilado en el residuo

de serina y no de tirosina impidiendo que se lleve a cabo la señalización anteriormente mencionada, los impedimentos en la vía pueden ser causados por un ambiente proinflamatorio y de estrés oxidativo, así como altos niveles en ácidos grasos libres (AGL), conduciendo la generación de la RI.

1.1.2.3.2 Fisiopatología de la resistencia a insulina.

La obesidad también se asocia comúnmente con la RI (Tanti JF., *et al* 2012), los mecanismos subyacentes de la RI son multifacéticos, como la inflamación, el estrés del retículo endoplásmico, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (Tanti JF., *et al* 2012; Houstis, *et al* 2006). La RI afecta el metabolismo de la glucosa y los lípidos que promueven un aumento en los niveles de ácidos grasos libres con la estimulación asociada del cuerpo para producir grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Los radicales libres generados por el estrés oxidativo celular son especies moleculares altamente reactivas con uno o más electrones desapareados. El aumento de los niveles de radicales libres puede dañar las proteínas celulares, los lípidos y los ácidos nucleicos induciendo inflamación a través de la interacción con receptores, específicamente TLR2 y TLR4. La interacción con estos receptores da como resultado activación de los mediadores inflamatorios, NFκB (factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas) y JNK (c-Jun N-terminal quinasa), que regulan positivamente las citocinas y moduladores para mediar la apoptosis, la diferenciación celular y la inflamación (Bluher, M., *et al* 2016; Hotamisligil, *et al* 2006).

Debido a la estrecha relación entre la obesidad y la RI ambos juegan un papel importante en la fisiopatología por lo que es difícil determinar a cuál corresponde el papel predominante, se ha observado que el desequilibrio causado por un mayor consumo con respecto al gasto energético, provoca que el tejido adiposo visceral aumente y los adipocitos comienzan a acumular grandes cantidades de ácidos grasos en su interior, lo cual conduce a procesos expansivos del tejido adiposo o también conocido como hiperplasia e hipertrofia, es decir, que ocurre un aumento en número y en tamaño del tejido adiposo, al ocurrir las modificaciones anteriormente mencionadas, algunos adipocitos localizados en zonas alejadas de la irrigación sanguínea sufren hipoxia y posteriormente necrosis, estas células en proceso necrótico son rodeados por células fagocíticas que inician un proceso inflamatorio orientado a la remoción de esas células. Por otro lado, al haber una gran cantidad de ácidos grasos almacenados en estas células, exagera procesos oxidativos como la lipoperoxidación, que consiste en la oxidación lípidos al interior del adipocito. La lipoperoxidación que ocurre durante la hiperplasia e hipertrofia adipocitaria lleva a un escenario de estrés oxidativo celular por el aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Como consecuencia de este ambiente oxidativo, ocurre una mayor infiltración de células del sistema inmunológico desde la periferia hacia el tejido adiposo, lo que estimula un proceso inflamatorio a nivel local, elevando los niveles de TNF- α y leptina, así como disminución en IL-10 y adiponectina. Bajo condiciones de estrés como la hipoxia e hiperoxidación de ácidos grasos, los adipocitos muestran alteraciones funcionales como estrés reticular asociado a procesos de plegamiento incorrecto de proteínas y autofagia, lo cual es capaz de desencadenar apoptosis, este proceso

apoptótico promueve la inflamación del tejido adiposo, y posteriormente da inicio de la inflamación sistémica de grado bajo en tejido insulinodependiente (Bluher, M., *et al* 2016; Hotamisligil, *et al* 2006).

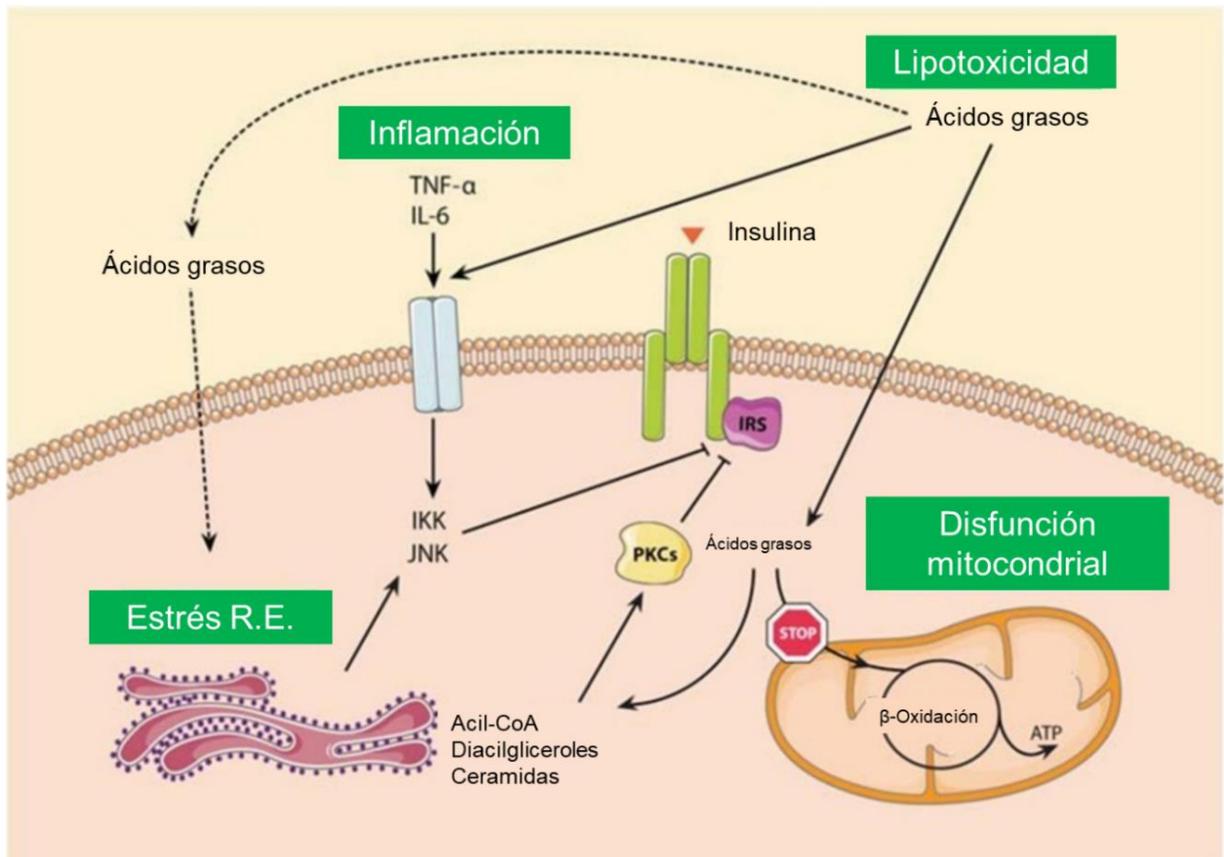


Figura 2 Fisiopatología de la RI (Vázquez, J. *et al* 2016).

1.1.2.4. Dislipidemias

Las dislipidemias son el desequilibrio de lípidos como el colesterol, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta condición puede ser el resultado de la dieta, la exposición al tabaco o la genética y puede conducir a una enfermedad cardiovascular con

complicaciones graves. El colesterol o los triglicéridos, de manera normal se absorben en los intestinos y se transportan por todo el cuerpo a través de las lipoproteínas para obtener energía, producir esteroides o formar ácidos biliares. Los principales contribuyentes a estas vías son el colesterol, el colesterol LDL, los triglicéridos y las HDL. Un desequilibrio de cualquiera de estos factores ya sea por causas orgánicas o no orgánicas, puede provocar dislipidemia (Pappan, N., *et al* 2022). La sobreproducción hepática de VLDL y LDL podría ser la relación con la RI y la hiperinsulinemia resultante. La incapacidad para suprimir la producción de glucosa hepática; absorción, degradación y oxidación de la glucosa muscular, así como la nula capacidad para impedir la liberación de AGL de tejido adiposo, tiene consecuencias importantes la RI en hígado, músculo y tejido adiposo, respectivamente. Estos eventos dan lugar a un aumento de AGL y flujo de glucosa al hígado, un importante regulador de la producción de VLDL.

1.1.2.5. Hipertensión

La presión arterial alta se desarrolla cuando la sangre fluye a través de las arterias a presiones más altas de lo normal. La presión arterial se compone de la presión sistólica y la diastólica. La presión sistólica es la presión cuando los ventrículos bombean sangre fuera del corazón. La presión diastólica es la presión entre los latidos del corazón cuando el corazón se está llenando de sangre.

Por lo descrito anteriormente, se puede observar que los desórdenes metabólicos favorecen el desarrollo de SM y posteriormente desencadenan en ECV y/o DM2, causado por la alteración de diferentes vías que interacción entre sí como se puede observar en la **figura 3** (Rochlani Y., *et al* 2017).

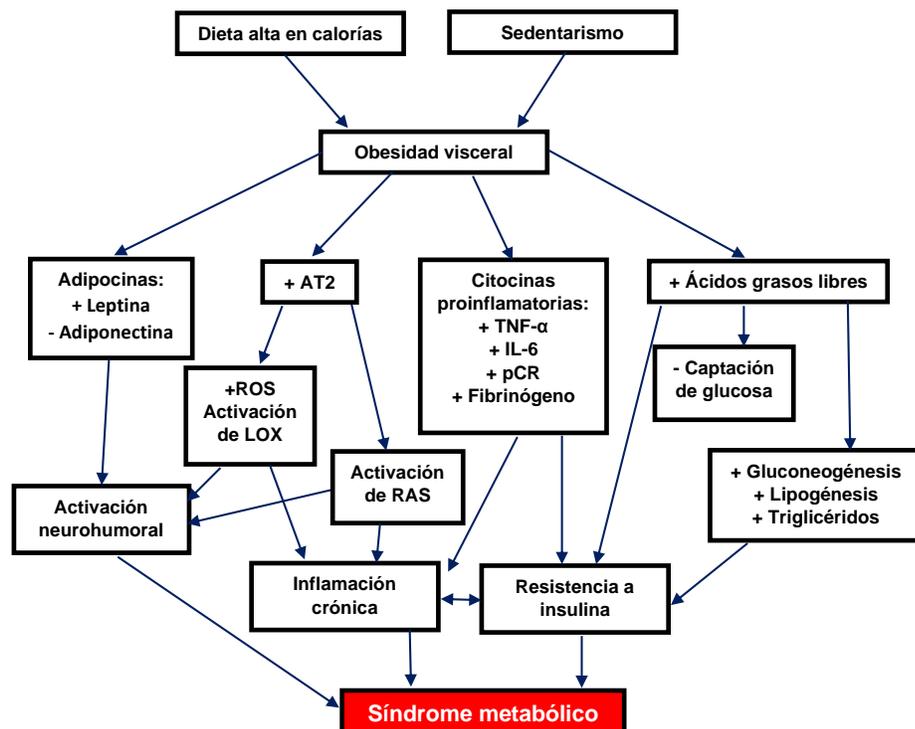


Figura 3. Fisiopatología del síndrome metabólico.

1.2. Resistencia a insulina y lípidos intracelulares

Cuando se produce RI, la capacidad de las células para absorber la glucosa se ve comprometida, lo que lleva a un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Para compensar este aumento de la glucosa, el cuerpo produce más insulina.

Sin embargo, la insulina también tiene efectos sobre el metabolismo de los lípidos, y niveles elevados de insulina pueden estimular la absorción de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo y el hígado. Estos lípidos pueden ser almacenados en forma de gotas lipídicas en el citoplasma de las células.

Un estudio *in vivo* realizado en ratas Zucker diabéticas con el objetivo de investigar la relación entre la acumulación de lípidos intracelulares y la RI. Los autores utilizaron espectroscopía de resonancia magnética para medir la cantidad de lípidos intracelulares en los músculos de las patas traseras de las ratas a lo largo del tiempo. También midieron la sensibilidad a la insulina mediante la prueba de tolerancia a la glucosa. Los resultados mostraron que la acumulación de lípidos intracelulares aumentó a medida que las ratas Zucker diabéticas envejecían, y que este aumento estaba asociado con una disminución de la sensibilidad a la insulina. Además, el estudio encontró que las ratas que desarrollaron una mayor acumulación de lípidos intracelulares también experimentaron un aumento en la RI. En conclusión, los autores sugieren que la acumulación de lípidos intracelulares en los músculos puede ser un factor importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina en las ratas Zucker diabéticas (Kuhlmann, *et al.*, 2003).

La acumulación de lípidos intracelulares puede provocar una disfunción celular que contribuye a la resistencia a la insulina. Por ejemplo, los lípidos pueden activar la proteína quinasa C (PKC), que es un factor de señalización intracelular que contribuye a la resistencia a la insulina al interferir en la vía de señalización de la insulina. La PKC también puede activar la vía de señalización JNK (Jun N-terminal kinase), que puede interferir con la señalización de la insulina y promover la inflamación (McGarry *et al.*, 2002).

Además, la acumulación de lípidos en las células puede llevar al estrés del retículo endoplásmico (ER), que es una respuesta celular al exceso de proteínas o lípidos en el ER. El estrés del ER puede provocar una disfunción celular y contribuir a la resistencia a la insulina.

La disfunción del metabolismo de los ácidos grasos es un factor importante en la etiología de la DM2, y sugiere que la reducción de la acumulación de lípidos en las células puede ser una estrategia terapéutica efectiva para prevenir o tratar la DM (McGarry *et al.*, 2002).

PPAR- α es un receptor nuclear que se encuentra en varios tipos de células, incluyendo hepatocitos, miocitos y células adiposas. Este receptor es importante para la regulación del metabolismo de los lípidos y la homeostasis energética.

En la resistencia a la insulina, los hepatocitos y otros tejidos pueden reducir su capacidad para captar y metabolizar la glucosa en respuesta a la insulina. Como resultado, la capacidad del cuerpo para controlar los niveles de glucosa en sangre se ve comprometida. Además, la resistencia a la insulina se ha relacionado con

cambios en el metabolismo de los lípidos, incluyendo una mayor acumulación de lípidos en el hígado y otros tejidos.

Se ha demostrado que la activación del receptor PPAR- α puede mejorar la resistencia a la insulina y reducir la acumulación de lípidos en el hígado y otros tejidos. Se cree que esto se debe a que la activación de PPAR- α aumenta la capacidad de las células para oxidar los ácidos grasos y generar energía a partir de ellos. Además, la activación de PPAR- α puede reducir la inflamación en los tejidos y mejorar la función de las células productoras de insulina en el páncreas.

Por lo tanto, se ha sugerido que la activación del receptor PPAR- α podría ser una estrategia terapéutica potencial para tratar la resistencia a la insulina y la acumulación de lípidos en los tejidos.

1.2 Tratamiento farmacológico

El SM como anteriormente se mencionó incluye la presencia de al menos tres de los siguientes criterios: obesidad abdominal, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL, presión arterial elevada y niveles elevados de glucosa en ayunas.

El tratamiento farmacológico del SM se centra en el manejo de cada uno de sus componentes y las consecuencias asociadas. Por ejemplo, el uso de estatinas para tratar las dislipidemias ha demostrado ser efectivo para reducir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares. Asimismo, los fármacos antiplaquetarios pueden ser útiles para disminuir el riesgo de coágulos sanguíneos

y prevenir complicaciones graves como un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular (Rask Larsen *et al.*, 2018).

Los insulinosensibilizadores como la metformina se utilizan para reducir el riesgo de desarrollar DM2. Estos medicamentos mejoran la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y disminuyen la producción de glucosa en el hígado.

Sin embargo, estos fármacos pueden tener efectos secundarios desagradables, como diarrea y náuseas, lo que puede dificultar la adherencia al tratamiento. La polifarmacia, que implica el uso prolongado de múltiples medicamentos, puede ser un desafío para los pacientes que padecen SM, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios y la complejidad del tratamiento. Por lo tanto, existe un interés creciente en el uso de compuestos naturales para reducir el riesgo y la progresión del SM (Boyle *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2012).

En este sentido, algunos compuestos naturales han demostrado tener propiedades hipolipemiantes, hipoglucemiantes e hipotensivas, y podrían ser útiles para tratar el SM. Además, algunos suplementos dietéticos como los ácidos grasos omega-3, la vitamina D y el ácido fólico también han mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del SM. Por ejemplo, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 pueden reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre, mientras que la vitamina D puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la inflamación sistémica (**Lorente *et al.*, 2013; Tkeink *et al.*, 2021**).

Aunque la farmacoterapia es esencial para el manejo del SM, el uso prolongado de múltiples medicamentos puede ser un desafío para los pacientes. Por lo tanto, el

uso de compuestos naturales y suplementos dietéticos podría ser una alternativa interesante para reducir el riesgo y la progresión del SM, siempre y cuando se utilicen adecuadamente y bajo supervisión médica.

1.2.1 Tratamiento no farmacológico

Como se ha mencionado anteriormente, el SM resulta de un aumento en el consumo de calorías desproporcionado a los requerimientos metabólicos, lo que conlleva a que modificar el estilo de vida es imprescindible en el manejo de los factores de riesgo. El cambio en la alimentación es una estrategia importante para regular los componentes del SM. Por ejemplo, reducir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans, colesterol, sodio y azúcares simples ayuda a mejorar las dislipidemias, la hiperglucemia y la hipertensión. Sin embargo, las dietas muy bajas en grasas o muy altas en grasas pueden agravar la dislipidemia aterogénica, por lo que se recomienda que entre el 25% y el 35% de la ingesta calórica diaria sea en forma de grasa. La actividad física también es fundamental para el manejo del SM, ya que ayuda a reducir el riesgo de cada uno de sus componentes. Un estilo de vida activo que incluya al menos 30 a 60 minutos de ejercicio moderado al día y un esfuerzo consciente para evitar el sedentarismo puede ser beneficioso para el control del SM (Rochlani Y., *et al* 2017).

Es importante destacar que la reducción de peso y el mantenimiento del peso corporal son estrategias preventivas y de manejo esenciales para el SM. La pérdida de peso se asocia con mejoras significativas en la presión arterial, los niveles de glucemia y lípidos en sangre. Además, los cambios en el estilo de vida también

pueden ayudar a prevenir la aparición del SM en personas en riesgo. Por ejemplo, una revisión de la literatura sugiere que la adopción de un patrón alimentario saludable, como la dieta mediterránea, puede reducir el riesgo de desarrollar SM en un 30% (Di Daniele *et al.*, 2017).

En resumen, el manejo del SM implica cambios en el estilo de vida, incluyendo una alimentación saludable, actividad física regular, control del estrés y sueño adecuado. Además, la suplementación con ciertos nutrientes puede tener un efecto beneficioso en la reducción del riesgo y la progresión del SM.

2. ANTECEDENTES

La búsqueda de tratamientos alternativos o coadyuvantes para enfermedades crónico degenerativas ha permitido usar tratamientos con productos naturales derivados de extractos de plantas, especias, hierbas y aceites esenciales que han demostrado tener un beneficio en el manejo de pacientes con SM, de igual manera los nutraceuticos han demostrado que su uso tiene relevancia para el tratamiento del SM, estos son productos que se derivan de alimentos y que tienen una función biológica activa y demostrada, como la prevención o el tratamiento de enfermedades. Estos productos se han purificado o concentrado para aumentar su eficacia en la salud. (Rochlani Y, *et al.*, 2017).

A continuación, se mencionarán alimentos que son considerados nutraceuticos y algunos de los beneficios que se tiene al consumirse incluyendo el aporte que dan a las personas con SM.

La curcumina es un nutraceutico derivado de la cúrcuma, se conoce que tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Se ha demostrado que la curcumina suprime la activación de NF-kB, lo que atenúa la cascada inflamatoria mediante la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, regula a la baja la expresión de TNF- α y suprime la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 que es responsable del efecto del estado protrombótico. La curcumina también inhibe la vía Wnt/ β catenina que está relacionada con la obesidad y la activación del receptor gamma, que es estimulado por el proliferador de peroxisomas en las células estrelladas hepáticas. También se sabe que la curcumina interrumpe la señalización de leptina, lo que aumenta la expresión de adiponectina, lo que

disminuye los efectos negativos de la obesidad y estimula los efectos positivos para favorecer la sensibilización a la insulina, así como la interrupción de las vías inflamatorias, que sirven como efectos beneficiosos en el SM. Por ejemplo, un estudio realizado en ratones obesos demostró que la curcumina reduce la inflamación en el tejido adiposo y mejora el perfil lipídico en sangre, lo que sugiere un efecto beneficioso en la prevención de la obesidad y las enfermedades metabólicas (Aggarwal BB *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 1995)

El ajo, es un condimento de uso común, pero también se sabe que tiene un uso medicinal debido a sus propiedades antioxidantes y antitrombóticas. En algunos estudios se demostró que el ajo crudo mejora la sensibilidad a la insulina en ratas alimentadas con fructosa con posibles efectos similares en humanos. En un metanálisis se comparó el efecto del ajo en los perfiles de lípidos, demostrándose que la ingesta de ajo reduce los niveles de colesterol total y triglicéridos. De igual manera, en otro estudio, se demostró que el ajo presenta un efecto aumentando los niveles de adiponectina en personas con SM. El ajo también tiene un efecto antiinflamatorio que es a causa de la presencia de órgano sulfurados, estos compuestos tienen una acción antioxidante debido a los grupos tiol que ayudan a combatir inflamación mediada por ROS y esto convierte al ajo en una terapia natural prometedora para SM (Reinhart KM *et al.*, 2009).

La canela, se derivada de la corteza de un árbol y se utiliza como especia y agente aromatizante. Los extractos de canela poseen polifenoles que tienen propiedades antitrombóticas, sensibilizantes a la insulina, hipolipemiantes, antiinflamatorias y antioxidantes. Los polifenoles de la canela tienen una actividad similar a la insulina

y en varios estudios se ha informado que ayuda a mejorar los controles glucémicos y los niveles de lípidos. Aún no se han dilucidado todos los mecanismos o vías donde interviene la canela, sin embargo, algunos estudios en modelos murinos indican que los extractos de canela pueden regular la expresión génica en los adipocitos y mejorar el transporte de glucosa (por medio de la expresión de GLUT 4) y la señalización de insulina (Cao H *et al.*, 2010).

La soya es una leguminosa que se ha consumido desde la antigüedad en poblaciones asiáticas, actualmente se sabe que la soya es un excelente recurso alimenticio ya que contiene proteínas de alta calidad, una alta proporción de ácidos grasos insaturados y fibra dietética, además de otras sustancias que poseen diversas funciones fisiológicas. La soya se compone de un 40% de proteína, que es significativamente más alta que la mayoría de los otros tipos de frijoles. Además, la proteína de alta calidad de la soya es equivalente a la que se encuentra en los lácteos, la carne y los huevos, pero carece de colesterol y ácidos grasos saturados. La soya es rica en fibra, proteínas y fitoestrógenos, baja en grasas saturadas, colesterol libre y lactosa, y es una buena fuente de ácidos grasos, omega 3 y antioxidantes. El consumo de proteína de soja por parte de pacientes obesos es eficaz en prevención y tratamiento de la obesidad; no solo inhibe la acumulación de grasas y aumenta el metabolismo de las grasas, sino que también contribuye a la reducción de peso al regular la expresión de factores supresores del apetito. Recientemente, se ha prestado mucha atención a la soya como alimento funcional porque varios estudios han demostrado que contiene al menos sustancias fitoquímicas beneficiosas, que incluyen ácido fítico, triterpenos, fenoles, flavonoides,

lignanos, carotenoides y cumarinas, así como inhibidores de la proteasa oligosacáridos y fibras dietéticas, a los compuestos anteriormente mencionados se les atribuyen propiedades como anticancerígenos, antienviejimiento, para la insuficiencia renal, prevenir la obesidad e hipocolesterolémicos, mientras que también se ha demostrado que inhiben el VIH y previenen la formación de cálculos biliares, la demencia senil y la hiperlipidemia. Además, la soja promueve la acción diurética, suprime la arteriosclerosis, alivia el estreñimiento y previene enfermedades cardiovasculares. La soja también contiene sustancias que intervienen en la regulación intestinal, tienen propiedades antioxidantes, previenen la osteoporosis, disminuyen la presión arterial, tienen efectos antitrombóticos, aumentan la inmunidad y favorecen las funciones hepáticas, por lo que se puede inferir que está muy relacionada con la prevención de ciertas enfermedades crónicas (A, Lees KA *et al.*, 2006).

El papel bioquímico del tejido adiposo en la resistencia a la insulina, estrés oxidante, inflamación y otras implicaciones para la diabetes mellitus no pueden subestimarse (Tangvarasittichai S *et al.*, 2015). Para hacer frente a estos problemas, es fundamental comprender la fisiopatología y el establecimiento de una terapia innovadoras o coadyuvantes. Además, un enfoque de atención médica preventiva es especialmente beneficioso para quienes corren el riesgo de contraer enfermedades. Si bien se sabe que el ejercicio y la dieta adecuados son eficaces para prevenir enfermedades metabólicas, varios suplementos dietéticos pueden reforzar las intervenciones en el estilo de vida. Estudios indican que una dieta que incluya a la soja puede reducir los niveles de colesterol y reducir el riesgo de

una cardiopatía. Los beneficios para la salud de los productos de soya pueden deberse a sus altos niveles de grasas poliinsaturadas, fibra, y bajo contenido de grasa saturada (Hendler SS *et al.*, 2001; Lees KA *et al.*, 2006; Sup *et al.*, 2021).

Este estudio realizado por Faria *et al.*, 2018 investigó el efecto de una barra alta en proteínas a base de soja, rica en isoflavonas, en la sensibilidad a la insulina en ratas diabéticas Wistar. Los investigadores dividieron las ratas en dos grupos: un grupo recibió la barra de proteína a base de soja y el otro grupo recibió una dieta normal durante 8 semanas. Al final del estudio, los investigadores encontraron que las ratas que recibieron la barra de proteína a base de soja tenían una mejor sensibilidad a la insulina y una reducción en los niveles de azúcar en sangre en comparación con el grupo que recibió una dieta normal. Además, también se observó una disminución en los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre en el grupo que recibió la barra de proteína a base de soja. Sus resultados sugieren que el consumo de una barra alta en proteínas a base de soja rica en isoflavonas puede mejorar la sensibilidad a la insulina en ratas diabéticas Wistar.

Se atribuye que la lecitina presente en la soya forma lipoproteínas de transporte de grasas, lo que la capacita para reducir los niveles de colesterol en sangre.

Por su parte las lecitinas son lípidos complejos que están abundantemente presentes en la yema de huevo, el aceite de soya, el hígado y el cerebro y forman un lípido o una proteína lipídica en las esferas grasas. Están compuestos por una cadena de ácido graso, un resto de ácido fosfórico y colina, por lo tanto, son ampliamente utilizados como emulsionantes para estabilizar mezclas de agua y aceite; también se usa a la lecitina comúnmente como agente anti dispersión y como

humectante para reducir la viscosidad y controlar la cristalinidad. El término lecitina se refiere a la mezcla de diferentes fosfolípidos, como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol, que en conjunto se denominan lecitina; sin embargo, químicamente, lecitina se refiere a fosfatidilcolina. La diferencia entre la lecitina de soja y la lecitina de yema de huevo radica principalmente en las diferencias en la composición de fosfolípidos y ácidos grasos. La lecitina de soja contiene proporciones iguales de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol, mientras que la lecitina de yema de huevo contiene aproximadamente un 70 % de fosfatidilcolina, niveles bajos de fosfatidilinositol y algo de esfingomielina. La lecitina tiene efectos positivos al mejorar la función cerebral y prevenir la demencia senil. La fosfatidilcolina afecta el metabolismo de los lípidos, la absorción de grasas y la función nerviosa, mientras que el fosfatidilinositol está involucrado en la expresión hormonal, la proliferación celular, la división celular y el metabolismo hepático (Li *et al.*, 2017).

La lecitina puede estimular la formación de bilis y la secreción de lípidos biliares, en particular la producción de colesterol en la bilis. Estudios sugirieron que la dieta rica en lecitina podría modificar la homeostasis del colesterol hepático y el metabolismo de las lipoproteínas (Mohamed A *et al.*, 2010).

Estudios *in vivo* indican que la dieta con lecitina modificó la homeostasis del colesterol hepático, y el tamaño de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) disminuyeron significativamente y el tamaño del conjunto de ácidos biliares y la producción de lípidos biliares aumentaron significativamente. Lo que sugiere posibles efectos beneficiosos de la suplementación con lecitina en la dieta en la

enfermedad vascular y en general con efectos positivos en la salud (Wilson TA *et al.*,1998).

Por lo anterior y el importante papel de la lecitina en la regulación del colesterol y triglicéridos y la relación que estos tienen con la RI, la lecitina se convierte en un interesante blanco de estudio para evaluar el efecto sobre la RI, marcadores inflamatorios y mecanismos subyacentes.

En general, el efecto de la lecitina de soya sobre alteraciones implicadas en el SM como dislipidemias y la resistencia a la insulina puede ser prometedor. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar su eficacia y potencial terapéuticos.

3. JUSTIFICACIÓN

El SM es una condición de alta prevalencia en todas las edades y tiene una conexión importante con el desarrollo de la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. Este vínculo se debe a la relación entre la obesidad, la inflamación crónica de bajo grado, la resistencia a la insulina y las dislipidemias. Actualmente, el tratamiento del SM se divide en uno no farmacológico, basado en dieta y ejercicio, y uno farmacológico, con medicamentos específicos para cada componente etiológico, como hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antihipertensivos.

Dado que el SM tiene una etiología multifactorial, se ha incrementado la búsqueda de terapias alternativas o coadyuvantes para su tratamiento. En este contexto, la lecitina de soya se ha propuesto como un posible blanco terapéutico debido a su papel en la regulación de las dislipidemias, que están relacionadas con la inflamación crónica de bajo grado y la resistencia a la insulina. Se han realizado estudios para analizar el posible efecto de la lecitina de soya en la modulación de los lípidos intracelulares y la reversión de la resistencia a la insulina, lo que podría convertirla en un importante coadyuvante en el tratamiento del SM.

4. HIPÓTESIS

La lecitina de soya revertirá la resistencia a insulina por la modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina.

5. OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de la lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina.

5.1 OBJETIVOS PARTICULARES

Inducir la resistencia a la insulina en la línea celular HepG2 (HepG2/RI) y validar los cambios en la respuesta de la célula a la captación de glucosa en comparación con la línea celular HepG2 no resistente a la insulina.

1. Evaluar el efecto de lecitina de soya sobre la RI en la línea celular HepG2/RI mediante ensayo de captación de glucosa.
2. Investigar el efecto de lecitina de soya sobre lípidos intracelulares en células HepG2/RI mediante la cuantificación de fosfolípidos por la técnica de rojo oleoso.

Realizar un estudio de acoplamiento molecular para evaluar la capacidad de la lecitina de soya de activar los receptores PPAR- α y PPAR- γ .

6. METODOLOGIA

6.1 Cultivo celular

Las células HepG2 fueron cultivadas en placa de 96 pozos, con medio Dulbecco's Modified Eagle Medium Gibco™ (DEMEM, Thermo Fisher Scientific) suplementado al 10% suero fetal bovino (SFB, Biowest) y antibiótico-antimicótico 100X Gibco™ (Thermo Fisher Scientific). Todos los cultivos se mantuvieron en condiciones estándar de cultivo, atmósfera de dióxido de carbono (CO₂) al 5% a 37°C de temperatura.

6.2 Características de la línea celular HepG2

Línea celular que exhibe una morfología de tipo epitelial aislada de un carcinoma hepatocelular de un joven varón blanco de 15 años con cáncer de hígado. La línea es un huésped de transfección adecuado. Los marcadores de expresión incluyen insulina; factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF II), y se ha utilizado como un modelo de estudios metabólicos debido a su captación facilitada de glucosa.

6.3 Inducción de resistencia a insulina

La línea celular HepG2 se expuso a concentraciones de insulina determinadas previamente por medio de la realización de una curva concentración-respuesta. Una vez obtenida la confluencia celular deseada para las líneas celulares, se retiró el medio y se hicieron dos lavados con PBS, posteriormente se añadió el medio de cultivo correspondiente sin suplementar y se expusieron las células a una concentración de insulina 1 µM durante 24 horas a 37 °C, y se mantuvieron en

condiciones estándar de cultivo celular 5% de CO₂ al 5%. Las células control no fueron expuestas a ninguna concentración de insulina. Posteriormente, las células resistentes a insulina (HepG2/RI) se estabilizaron por 24 h en el medio correspondiente suplementado con SFB al 10% durante la duración de los experimentos.

6.4 Captación de glucosa

Para validar la correcta inducción de la RI en las células HepG2/RI, se analizó la capacidad de captación de glucosa. Para ello, las células HepG2/RI fueron sembradas en placas de 96 pozos, donde se determinó la capacidad de captación de glucosa utilizando el kit Glucose Uptake Cell-Based Assay Kit (Cayman Chemical, Item No. 600470) siguiendo las instrucciones del fabricante.

6.5 Contenido de lípidos intracelulares por rojo oleoso

La determinación del contenido de lípidos intracelulares se llevó a cabo por medio de la tinción de rojo oleoso con base a lo descrito previamente por Liu et al. (Liu et al., 2011). Posterior al tratamiento, las células fueron lavadas con PBS, se fijaron con formaldehído al 4% en PBS por 30 min, posteriormente las células se tiñeron con rojo oleoso (3 mg/mL) por 30 min. a temperatura ambiente, se eliminó el exceso de colorante lavando con agua destilada. Para el análisis cuantitativo de los lípidos celulares, se agregó isopropanol, y se recuperó el sobrenadante teñido y se midió la absorbancia por espectrofotometría a 510 nm. El contenido de lípidos se muestra como el cambio promedio respecto a las células control.

6.6 ESTUDIO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR AUTOMATIZADO

6.6.1. Acoplamiento molecular sobre PPAR- α y PPAR γ

Acoplamiento Molecular Automatizado (molecular docking)

Se llevó a cabo el acoplamiento molecular sobre los receptores PPAR α y PPAR γ de la lecitina de soya (fosfatidilcolina) ya que presentó una buena actividad de la regulación de resistencia a la insulina en ensayos *in vitro*. El acoplamiento se realizó en dos proteínas obtenidas de la base de datos: Protein Data Bank (PDB) como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Proteínas utilizadas para la realización del acoplamiento molecular y sus características

ACOPLAMIENTO MOLECULAR				
Proteína	Código (PDB ID)	Resolución (< 3 Å)	Ligando Co-cristalizado	Interacciones de importancia
PPAR α	117I	2.2	Teoglitazar (agonista)	Tyr473, His449, Ser289, His232
PPAR γ	117G	2.35	Teoglitazar (agonista)	Tyr464, His440, Ser280, Tyr314

Para que los valores obtenidos en el acoplamiento molecular sean confiables se debe realizar el proceso de validación sobre el sitio activo de la proteína, para esto se aplica el mismo algoritmo sobre el ligando co-cristalizado para observar si es capaz de recuperar el conformero observado de manera experimental con el fin de demostrar que el acoplamiento es reproducible. Cada una de las proteínas se separará de su ligando con el que fue cristalizado y utilizando una serie de programas computacionales se introducirá nuevamente el ligando al receptor tratando de obtener el valor de RMSD (distancia media cuadrática mínima) menor

a 2 Å, lo que permite determinar la diferencia entre las coordenadas de los ligandos, es decir, que tan cerca esta la estructura acoplada a la estructura de rayos X.

6.8 Análisis estadístico

Se utilizaron al menos tres experimentos independientes para obtener los resultados. Los datos fueron expresados con la media \pm la desviación estándar. Se realizó la *prueba t* de student para analizar las diferencias de comparación entre los grupos utilizando el software estadístico GraphPad Prism 9 (GraphPad). Las diferencias se consideraron significativas con los valores de probabilidad * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Inducción de resistencia a Insulina en células HepG2

Las células HepG2 es una línea celular de hepatocarcinoma humano ampliamente utilizada en la investigación sobre la RI y el metabolismo lipídico. Se ha demostrado que las células HepG2 pueden simular características similares a las células hepáticas y pueden responder a la insulina y otros reguladores del metabolismo de manera similar a las células hepáticas primarias, lo que las convierte en un modelo de estudio ideal para la resistencia a la insulina (Lin et al., 2008; Brandon et al., 2006; Lin *et al.*, 2007; González *et al.*, 2017).

Para obtener un modelo de células HepG2 resistentes a insulina (HepG2/RI), primeramente, se debía conocer la concentración de insulina adecuada para realizar el tratamiento de inducción de resistencia a insulina, se determinó una concentración de insulina que no afectara la viabilidad celular, esto se realizó por medio de una curva de viabilidad, por lo que las líneas celulares fueron sometidas a concentraciones crecientes de insulina que iba de 0.25 μM hasta 16 μM . Se puede observar en las células HepG2 (**Figura 4**) que a concentraciones de 1 μM no se ve afectada la viabilidad celular, por lo que se decidió utilizar esa concentración para realizar el tratamiento de inducción de RI en las líneas celulares.

Curva de insulina células HepG2

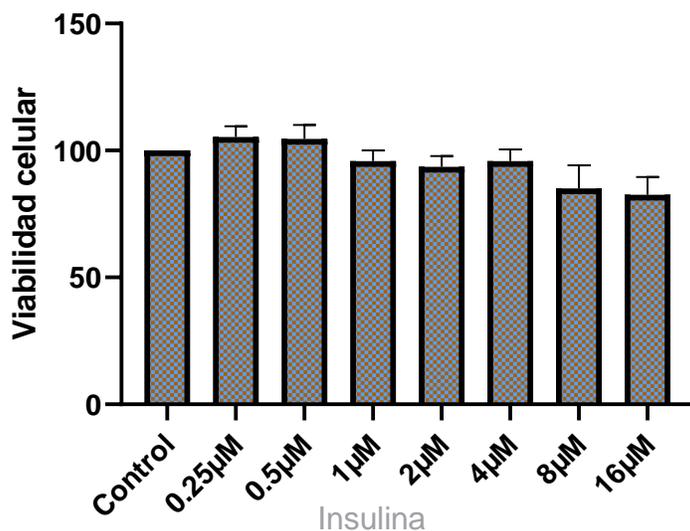


Figura 4. Efecto de insulina sobre la viabilidad de células HepG2 a 24 horas de exposición.

Una vez determinada la concentración, las células fueron tratadas con 1 μM de insulina durante 24 h, para inducir RI. Se realizó un ensayo de captación de glucosa empleando un análogo fluorescente de glucosa (NBD glucosa), para observar si las células se habían vuelto resistentes a insulina, por medio de la medición de la cantidad de análogo internalizado por las células a través de la fluorescencia emitida y cuantificada en un citómetro de flujo.

Como se muestra en la **figura 5** se puede observar en la línea de color rojo las células HepG2/RI con niveles de fluorescencia similar a las células HepG2 sin NBD, mientras que de color naranja se observa el incremento de fluorescencia en células HepG2. lo cual está asociado al incremento de la internalización de glucosa dentro

de las células, por lo que estos resultados corroboraron que el modelo de la línea celular RI fue inducido correctamente.

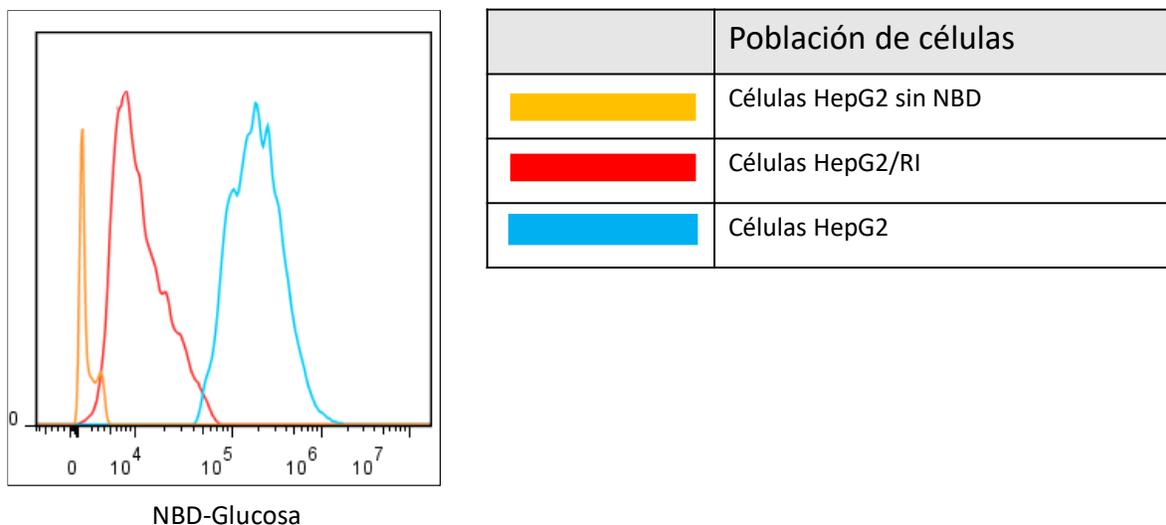


Figura 5. Análisis comparativos de histogramas de citometría de flujo en células HepG2 y HepG2/RI sobre la fluorescencia asociada a la captación de NBD-glucosa.

Existen reportes que sustentan que las células HepG2 son una alternativa a los hepatocitos humanos para modelos in vitro de células hepáticas normales. Las ventajas potenciales de las células es que son fáciles de mantener porque pueden criopreservarse y sus actividades enzimáticas metabolizadoras de fármacos no disminuyen en el cultivo, como sucede en cultivos primarios de hepatocitos humanos (Duthie SJ et al., 1994). Las células HepG2 poseen muchas de las características bioquímicas y morfológicas de los hepatocitos normales debido a que conservan muchas características de las células hepáticas normales, estas células son utilizadas ampliamente en estudios de función hepática, metabolismo y toxicidad de fármacos (Conover *et al.*, 1990; Sassa *et al.*, 1987; González *et al.*, 2017).

7.2 Determinación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI

Por su parte, es conocido que la RI está relacionada con un aumento en el almacenamiento de lípidos, en particular en el hígado. Por lo tanto, es importante que un modelo celular de RI también muestre un aumento en los niveles de lípidos intracelulares.

Por lo anterior para corroborar el modelo RI, se determinó el contenido de lípidos intracelulares, empleando la técnica de tinción de rojo oleoso la cual permite la cuantificación de lípidos en modelos *in vitro*. Los resultados obtenidos muestran que las células HepG2/RI tuvieron un incremento en el contenido de lípidos intracelulares aproximadamente de 40 ce% comparado con los niveles de lípidos intracelulares de células basales (**Figura 6**).

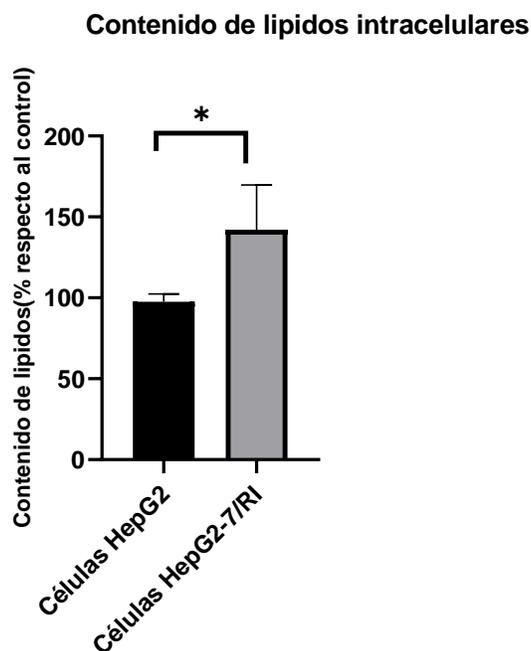


Figura 6. Contenido de lípidos intracelulares en células HepG2 y HepG2/RI. * $p < 0.05$

Estos resultados corroboran que la línea celular HepG2/RI generada a partir de la línea parental es un modelo adecuado de RI. Además, nuestros resultados corroboran con reportes que indican que la línea celular HepG2 tienen la capacidad de acumular lípidos en respuesta a un ambiente de RI, lo que las convierte en un modelo de estudio ideal para la RI y el aumento de lípidos intracelulares (Ishii *et al.*, 2015).

Por ejemplo, un estudio realizado por Biddinger *et al.* 2008 encontró que la insulina tiene un efecto directo en la activación de la lipogénesis e inhibición de la lipólisis en las células HepG2 en un estado de RI. Por su parte, un estudio de Ishi *et al* en 2016 apoyan estos resultados, ya que también encontró un aumento significativo en los niveles de lípidos en el modelo de RI, donde utilizo ácidos grasos libres de cadena corta como método de inducción de la RI.

En conjunto la evidencia científica sugiere que el aumento de lípidos intracelulares es una característica importante del estado de RI y que el modelo de células HepG2 es una herramienta valiosa para estudiar los mecanismos subyacentes, identificar nuevas dianas terapéuticas y para evaluar la eficacia de fármacos en la prevención o el tratamiento de la RI.

7.3 Análisis del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de RI en células HepG2/RI.

7.3.1 Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la viabilidad celular.

Ya una vez que corroboramos que el modelo de células HepG2/RI, nuestro interés se centró en evaluar el efecto de lecitina de soya en la reversión de la RI.

Por lo que nuestro objetivo inicial fue determinar la concentración de lecitina de soya a utilizar para la evaluación en las líneas celulares HepG2/RI. Para lo cual, se realizó un tratamiento a diferentes concentraciones de lecitina de soya para elegir una concentración de lecitina de soya que no afectara la viabilidad celular. Los resultados representados en la figura 7 muestran que a 25 $\mu\text{g/mL}$ y 50 $\mu\text{g/mL}$ la viabilidad celular incrementó, mientras que a 200 $\mu\text{g/mL}$ la lecitina de soya inhibe a viabilidad celular aproximadamente en un 30%, por lo que decidimos utilizar la concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$

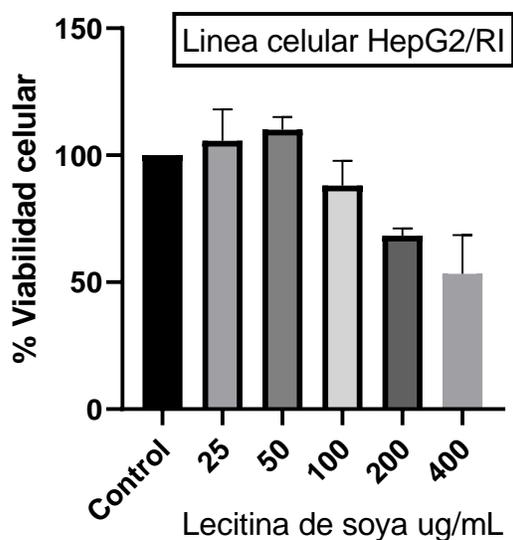


Figura 7. Efecto de lecitina de soya sobre la viabilidad de células HepG2/RI.

7.3.2 Efecto de lecitina de soya sobre la reversión de RI en células HepG2/RI

Los fosfolípidos son importantes componentes estructurales de las membranas celulares, que juegan un papel crucial en el mantenimiento de la integridad y la función de las células. Además de su función estructural, los fosfolípidos también tienen roles importantes en la señalización celular, el transporte de lípidos y la regulación de la actividad enzimática.

La lecitina de soya es un fosfolípido, entre sus nutrientes destacan las grasas beneficiosas para la salud. Los mecanismos de sus actividades se basan principalmente en su similitud con los fosfolípidos y lipoproteínas. La similitud permite la inclusión de fosfolípidos vegetales en estas estructuras y promueve la prevención de numerosos procesos patológicos. Los fosfolípidos de soja tienen una amplia gama de efectos bioquímicos y físicos. El complejo de lecitina es la fuente de ácido linoleico, colina e inositol de fácil acceso. La lecitina también juega un papel notable como sinergista de antioxidantes. Los beneficios comprobados para la salud que se pueden lograr al tomar fosfolípidos de soya incluyen la reducción de lípidos; control de los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos, estabilización de las funciones de membrana, apoyo a las funciones hepáticas (Ipatova *et al.*, 2004).

En este sentido, nuestro primer objetivo fue evaluar el efecto de lecitina de soya sobre la reversión de resistencia a insulina, para lo cual las células HepG2/RI (**Figura 8**) fueron tratadas con una concentración de lecitina de Soya 100 µg/mL durante 48 horas. La metformina 2mM fue utilizada como control positivo de fármaco sensibilizador de insulina. Nuestros resultados muestran que el tratamiento de lecitina de soya incrementa el consumo de glucosa en la línea celular HepG2/RI,

este fenómeno si bien no fue similar al efecto mostrado por metformina, si muestra un efecto insulinosensibilizante por parte de la lecitina de soya ya que incrementó el consumo de glucosa asociado a NBD-glucose; sin embargo, este incremento no fue estadísticamente significativo.

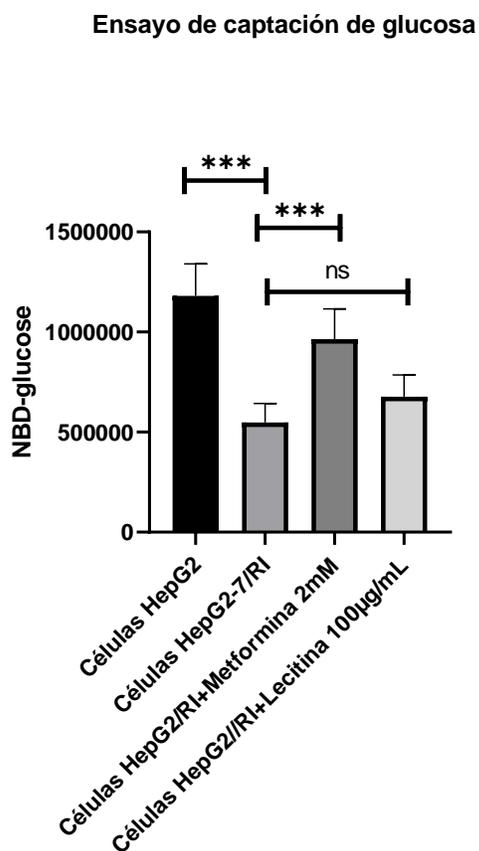


Figura 8. Efecto de lecitina de soya, metformina (control positivo) sobre la captación de NBD-glucosa en células HepG2/R1

Algunas investigaciones sugieren que los fosfolípidos pueden estar relacionados con la RI. Por ejemplo, se ha encontrado que la disminución de los niveles de ciertos fosfolípidos, como la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, se asocia con la resistencia a la insulina en estudios en humanos y en animales. Además, se ha

demostrado que el tratamiento con suplementos de fosfatidilcolina puede mejorar la sensibilidad a la insulina en personas con resistencia a la insulina. Otras investigaciones han encontrado que los fosfolípidos también pueden estar involucrados en la regulación de la inflamación, el metabolismo de lípidos y la función mitocondrial, que son procesos biológicos que se ven afectados en la resistencia a la insulina. Sin embargo, la relación exacta entre los fosfolípidos y la resistencia a la insulina aún no se comprende completamente y se necesitan más estudios para determinar la naturaleza de esta relación. Newsom, S. A *et al* en 2016 examinaron la relación entre los fosfolípidos en el músculo esquelético y la sensibilidad a la insulina en humanos, así como el efecto del ejercicio agudo sobre estos fosfolípidos. Sus resultados mostraron que los niveles de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina en el músculo esquelético se correlacionaron positivamente con la sensibilidad a la insulina. Además, después del ejercicio agudo, hubo un aumento en los niveles de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina en el músculo esquelético. Los investigadores concluyeron que los fosfolípidos en el músculo esquelético están relacionados con la sensibilidad a la insulina en humanos y que el ejercicio agudo puede aumentar los niveles de estos fosfolípidos.

En la dieta, el consumo de fosfolípidos puede proporcionar una fuente importante de ácidos grasos esenciales y colina, que son necesarios para la síntesis de fosfolípidos y otros lípidos importantes. En general, los fosfolípidos son importantes para una variedad de procesos biológicos y pueden tener beneficios para la salud cuando se consumen en cantidades adecuadas (Wang *et al.*, 2005; Murugesan *et al.*, 2003; Xing *et al.*, 2009).

En este sentido estudios han sugerido que la suplementación con fosfolípidos puede mejorar la salud hepática, la sensibilización a la insulina y el perfil lipídico en suero. Por ejemplo, Yea *et al.*, 2009 investigaron los efectos de la lisofosfatidilcolina en la regulación del transporte de glucosa en los adipocitos y los niveles de glucosa en sangre en modelos murinos de DM2. Sus resultados muestran que la lisofosfatidilcolina aumenta significativamente la captación de glucosa en los adipocitos y disminuye los niveles de glucosa en sangre en ratones con DM2. Además, se observó que la LPC activa la vía de señalización de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en los adipocitos, lo que sugiere que esta vía puede ser un posible mecanismo mediante el cual la lisofosfatidilcolina regula la captación de glucosa. En conjunto, sus hallazgos sugieren que la lisofosfatidilcolina puede tener potencial terapéutico como un agente para mejorar la sensibilidad a la insulina y la regulación de la glucemia en la DM2.

7.4 Efecto de lecitina de soya sobre el contenido de lípidos intracelulares en células HepG2/RI.

La RI se ha relacionado con la acumulación de lípidos intracelulares en el tejido adiposo, músculo esquelético y hígado. En el tejido adiposo, se ha demostrado que la RI puede contribuir a una acumulación excesiva de lípidos, especialmente triglicéridos, en los adipocitos. Esta acumulación de lípidos se asocia con una reducción en la capacidad de almacenamiento de los adipocitos y una liberación excesiva de ácidos grasos en el torrente sanguíneo; en el músculo esquelético, la RI se ha relacionado con una acumulación de lípidos intracelulares, incluyendo lípidos neutros y fosfolípidos, lo que puede contribuir a la disfunción mitocondrial y

la alteración del metabolismo de los ácidos grasos; en el hígado, la RI también se ha relacionado con una acumulación de lípidos, especialmente triglicéridos, lo que puede contribuir a la disfunción hepática y la alteración del metabolismo de los lípidos. En general, la acumulación de lípidos intracelulares en estos tejidos se considera un factor importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y en la patogénesis de la DM2.

Por su parte se ha observado que la ingesta de ácidos grasos n-6 y n-3 tiene efectos supresores sobre la formación de grasa en el hígado, reduce la producción de triglicéridos hepáticos, mejora la producción de cetonas y promueve la oxidación de ácidos grasos tanto en el hígado como en el músculo esquelético. Estos efectos en conjunto podrían explicar una mejora real en la captación de glucosa y en la sensibilidad a la insulina después de consumir ácidos grasos n-3 (y también n-6). Se ha sugerido que la mejora en la sensibilidad a la insulina puede deberse a los efectos de los ácidos grasos en la fluidez de la membrana. Se ha observado que el enriquecimiento de la membrana con ácidos grasos poliinsaturados se relaciona con un aumento en el tiempo de permanencia de los transportadores de glucosa tipo 1 y 4 (GLUT1 y GLUT4) en la membrana plasmática, lo cual favorece la acumulación de glucosa-6-fosfato en el interior de las células y aumenta la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético (Nugent *et al.*, 2001).

También se ha observado que en mujeres premenopáusicas con sobrepeso y obesas (IMC 24-44 kg/m²) sin diabetes, hubo una mejora en la sensibilidad a la insulina después de 12 semanas de suplementación con ácidos grasos n-3 (1,3 g de EPA y 2,9 g de DHA) (Browning LM, *et al*, 2007).

En este estudio, se encontró que la combinación de consumo de pescado azul junto con una dieta de reducción de peso resultó en una mayor disminución del peso corporal en comparación con solo seguir la dieta. Además, la suplementación con ácidos grasos n-3 mejoró el metabolismo de la glucosa y la insulina en pacientes con sobrepeso tratados por hipertensión (Mori TA *et al.*, 1999).

En este estudio, examinamos el efecto de lecitina de soya sobre la reducción de la acumulación de lípidos en las células hepáticas resistentes a insulina, pues es bien sabido que la resistencia a insulina incrementa la acumulación de lípidos intracelulares. Las células HepG2/RI fueron tratadas con lecitina de soya 100µg/mL y con metformina durante 48 horas para observar el comportamiento en el contenido de lípidos intracelulares, como se había observado en resultados anteriores donde las células resistentes presentan un incremento de los lípidos. Si bien, la metformina al tener una función como un hipoglucemiante también se observa que disminuye los lípidos dentro de la célula significativamente comparado con las células sin tratamiento, de igual manera, las células que recibieron el tratamiento con lecitina de soya mostraron una disminución en el contenido de lípidos.

Contenido de lipidos intracelulares

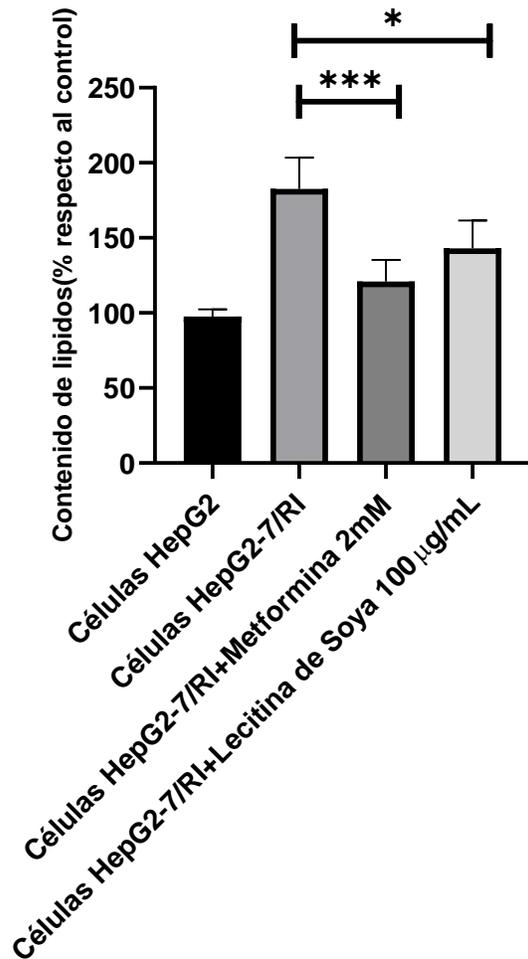


Figura 9. Efecto de metformina (control positivo), lecitina de soya sobre el contenido de lípidos intracelulares en células HepG2/RI en comparación con células HepG2 no RI. Los grupos fueron analizados con la prueba *t-student* * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, ns (no estadísticamente significativo)

Este efecto mostrado de la lecitina de soya sobre la disminución del contenido de lípidos intracelulares concuerda con reportes que indican que los fosfolípidos son una clase de lípidos que desempeñan un papel fundamental en la regulación de los lípidos intracelulares.

Además de su papel estructural en las membranas celulares, los fosfolípidos también son importantes para la regulación de la homeostasis lipídica intracelular. Los fosfolípidos pueden actuar como precursores de otros lípidos, como las ceramidas, que están implicados en la señalización celular y pueden tener efectos importantes sobre el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina (Küllenberg, D., *et al.*, 2012).

Por su parte los fosfolípidos también están involucrados en la regulación de la actividad de las enzimas lipídicas, como las fosfolipasas, que hidrolizan los fosfolípidos y liberan ácidos grasos y otros lípidos. Esto puede afectar la composición de los lípidos intracelulares y, por lo tanto, puede influir en la regulación del metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina (Liu, L., *et al.*, 2013).

En general, los fosfolípidos son críticos para la regulación de los lípidos intracelulares y juegan un papel importante en la homeostasis lipídica y la regulación de la RI.

Estudios han demostrado que los fosfolípidos dietéticos, como la lecitina de huevo, tienen una fuerte influencia en la absorción de lípidos a través de interacciones moleculares, lo que puede reducir la absorción de colesterol y ácidos grasos mediante la interferencia con la movilización de lípidos de los micelas mixtas, por lo que la incorporación de fosfolípidos en la dieta puede tener un efecto beneficioso para reducir la absorción de colesterol y, por lo tanto, reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedades metabólicas (Jiang *et al.*, 2001).

Mientras que un estudio realizado por Duivenvoorden *et al.*, 2006 investigó los efectos de una dieta rica en esfingolípidos sobre los niveles de lípidos y la acumulación de grasa en el hígado en ratones APOE*3Leiden, un modelo de ratón que desarrolla hiperlipidemia y aterosclerosis. Los resultados mostraron que la inclusión de esfingolípidos en la dieta redujo significativamente los niveles de colesterol y triglicéridos en la sangre, y previno la acumulación de grasa en el hígado. Estos hallazgos sugieren que los esfingolípidos pueden tener un efecto beneficioso en la prevención de enfermedades cardiovasculares y hepáticas asociadas con una dieta rica en grasas y colesterol.

Como tal, comprender mejor la función y la regulación de los fosfolípidos puede tener implicaciones importantes para el desarrollo de tratamientos para enfermedades metabólicas como la RI, diabetes y la obesidad.

En este sentido es conocido que la activación de los receptores PPAR-alfa está estrechamente relacionada con el metabolismo de los lípidos, ya que estos receptores se encargan de regular la expresión de genes involucrados en el catabolismo de ácidos grasos y la oxidación de lípidos en el hígado, músculo esquelético y otros tejidos (Hashimoto T., *et al.*, 2000).

Cuando PPAR α se activa, se une a moléculas llamadas ácidos grasos y forma un complejo que se traslada al núcleo de la célula. Allí, el complejo ácido graso-PPAR α actúa como un factor de transcripción que se une a regiones específicas del ADN llamadas elementos de respuesta a PPAR (PPRE) (Settembre *et al.*, 2013).

La unión del complejo ácido graso-PPAR α al PPRE en la región promotora de los genes induce la transcripción y la expresión de genes implicados en la oxidación de

ácidos grasos y en el metabolismo de los lípidos. Estos genes incluyen enzimas como la acil-CoA oxidasa (ACOX), la carnitina palmitoiltransferasa (CPT1) y la lipasa sensible a hormonas (HSL), que están involucradas en la oxidación de ácidos grasos y en la movilización de lípidos intracelulares (Gachon *et al.*, 2011; Haemmerle *et al.*, 2011).

La activación de estos genes por PPAR α conduce a una mayor oxidación de ácidos grasos y una mayor movilización de lípidos intracelulares, lo que contribuye a la utilización de las grasas como fuente de energía en el cuerpo. Además, la activación de PPAR α también puede tener efectos beneficiosos en la regulación del metabolismo de los lípidos, lo que puede ayudar a prevenir o tratar enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (Sander *et al.*, 2014).

Cuando los PPAR- α se activan por la unión de ligandos específicos, como ácidos grasos y sus derivados, se induce la transcripción de genes involucrados en la beta-oxidación de ácidos grasos y la regulación de la homeostasis lipídica. Esto resulta en una mayor captación y oxidación de ácidos grasos, lo que a su vez disminuye los niveles de lípidos en el hígado y en la circulación (Cheng HS *et al.*, 2023).

Por tal motivo nos interesó analizar por acoplamiento molecular si lecitina de soya particularmente fosfatidilcolina (componente mayoritario) podría interactuar con el sitio de activación de PPAR's.

Los reportes sugieren un papel importante en la reducción de la acumulación de lípidos celulares HepG2 puede estar involucrado en este proceso al aumentar la fosforilación de AMPK, y modulación de señalización ROS/LKB1/AMPK.

Al igual este efecto también podría estar asociados por la activación del factor de transcripción génica PPAR γ . La actividad de este factor de transcripción de genes es inhibida por citocinas inflamatorias, como el TNF α , esto asociado a los reportes que indican que la actividad de PPAR γ aumenta en presencia de nutrientes antiinflamatorios, como los ácidos grasos omega-3 y los polifenoles.

7.5 Estudio de acoplamiento molecular lecitina con PPAR- α y PPAR- γ

El acoplamiento molecular (docking) es una herramienta cuyo objetivo es determinar el posible modo de unión entre una molécula pequeña y una proteína a nivel atómico. Para ello son utilizados métodos computacionales, lo que permite observar su comportamiento y tratar de dilucidar elementos bioquímicos esenciales en el reconocimiento del complejo formado entre el receptor y el ligando. Para llevar a cabo el proceso de acoplamiento molecular existen varios programas computacionales como son AutoDock o AutoDock Vina. Estos programas consideran a la proteína rígida y al ligando flexible, lo que disminuye la demanda computacional; sin embargo, existen algoritmos que consideran algunos fragmentos de la proteína con cierto grado de motilidad con la intención de realizar cálculos más reales. El acoplamiento molecular consiste básicamente en tres pasos: representar el sistema en el espacio a través de mallas (grid), las cuales contienen la información de la contribución energética del receptor para la unión del ligando, el Sampling: Búsqueda del espacio conformacional accesible al ligando, lo que permite encontrar

diferentes conformaciones y orientaciones del ligando al sitio de unión: binding poses, y finalmente el Scoring: Se evalúan las posibles soluciones del acoplamiento molecular. Para esto se emplean funciones de evaluación, calculando la energía libre de unión del complejo, a menor valor numérico, más probable afinidad tendrá el ligando por el receptor.

AutoDock (<https://autodock.scripps.edu/>): Es un conjunto de herramientas de libre acceso que permite realizar el acoplamiento molecular automatizado. Este puede predecir el posible modo de unión entre las moléculas que son candidato a fármacos y una proteína de interés. Las estructuras que se utilizan son virtualmente en 3D.

PyMOL (<https://www.pymol.org/>) Software de libre acceso que permite la visualización molecular en tercera dimensión de la estructura de la proteína, ligandos, o el complejo formado por ambas estructuras, donde se puede apreciar el modo de unión mediante interacciones que se forman (puentes de hidrogeno, interacciones de Van Der Waals, electrostáticas, hidrofóbicas entre otras).

PoseView (<https://www.zbh.uni-mburg.de/en/forschung/amd/server/poseview.html>)

Software de libre acceso que permite la visualización de las interacciones del ligando con el receptor en de modelos 2D.

Para realizar el acoplamiento molecular se consideró al receptor activado por proliferador de peroxisomas PPAR- α que es un factor de transcripcional activado por un ligando y pertenece a la familia de receptores nucleares. PPAR- α regula la expresión de genes implicados en la beta-oxidación de ácidos grasos y es un regulador importante de la homeostasis energética (Raalte D. *et al.*, 2004), también

se consideró al proliferador de peroxisomas PPAR- γ ya que se sabe que regula la diferenciación adipocitaria, el almacenamiento de ácidos grasos y metabolismo de la glucosa (Tyagi S, *et al.*, 2015).

7.5.1. Validación sitio activo acoplamiento molecular en PPAR

Para la realización de la validación se utilizaron las proteínas cristalizadas de PPAR con código PDB 1I7I y 1I7G que poseen una resolución de 2.35 Å, estas proteínas pertenecen a los proliferadores de peroxisomas, siendo las variante alfa y gamma respectivamente, se usó al tesaglitazar como parte de la validación ya que posee una acción dual sobre los PPAR, siendo un ligando que se une en el sitio activo de ambas proteínas; en la **figura 10 y 11** se puede observar las interacciones (modelo 2D) que tiene el tesaglitazar con PPAR- α y PPAR- γ , para la validación se utilizó un grid de 60x60x60 con un RMSD de 1.353 y se realizaron 100 corridas.

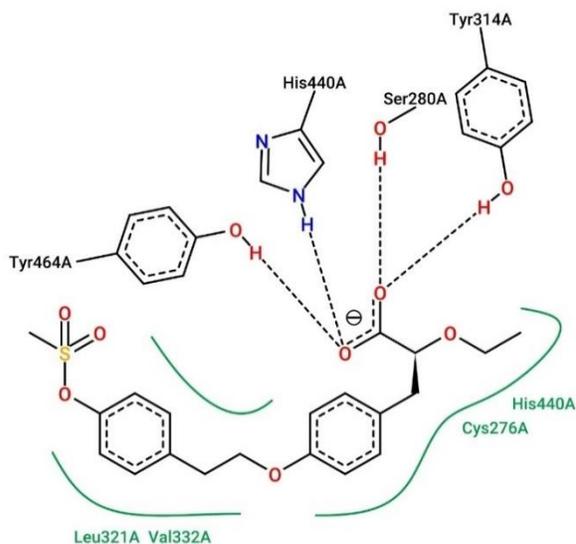


Figura 10. Interacciones del ligando co-cristalizado sobre PPAR- α obtenido del proceso de validación

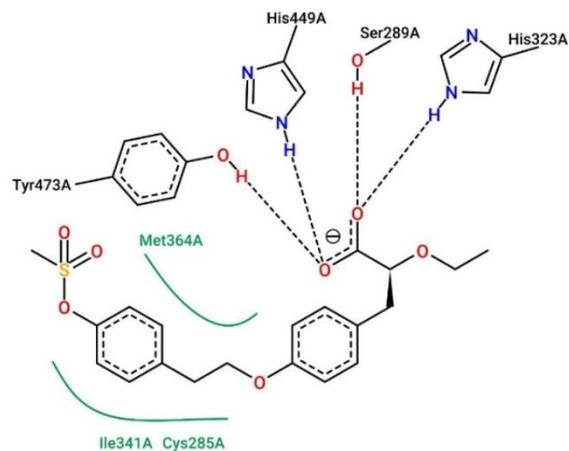


Figura 11. Interacciones del ligando co-cristalizado sobre PPAR- γ obtenido del proceso de validación

7.5.2. Acoplamiento molecular de lecitina de soya (fosfatidilcolina) en PPAR α

En la **figura 12** se puede observar el modelo 3D del acoplamiento molecular de la fosfatidilcolina donde se aprecia el acomodamiento que tiene la lecitina de soya dentro donde pese a ser una molécula grande esta se internaliza en del sitio de acción de la PPAR- α ; en la **figura 13** se observan las posibles interacción que presenta la fosfatidilcolina en un modelo 2D, teniéndose en cuenta que en comparación con el tesaglitazar, se generaron nuevas interacciones y aunque no se conservaron las interacciones del ligando co-cristalizado se generaron enlaces del tipo puente de hidrógeno en Cys276 con el COOH del ácido palmítico e His440c con el grupo fosfato, así como enlaces del tipo hidrofóbico, se consideró una distancia de 4 Å

entre el ligando y la proteína donde se tuvo una energía de unión de $\Delta G = -11.37$ Kcal/mol entre el compuesto y la proteína, lo que indica una buena afinidad.

A

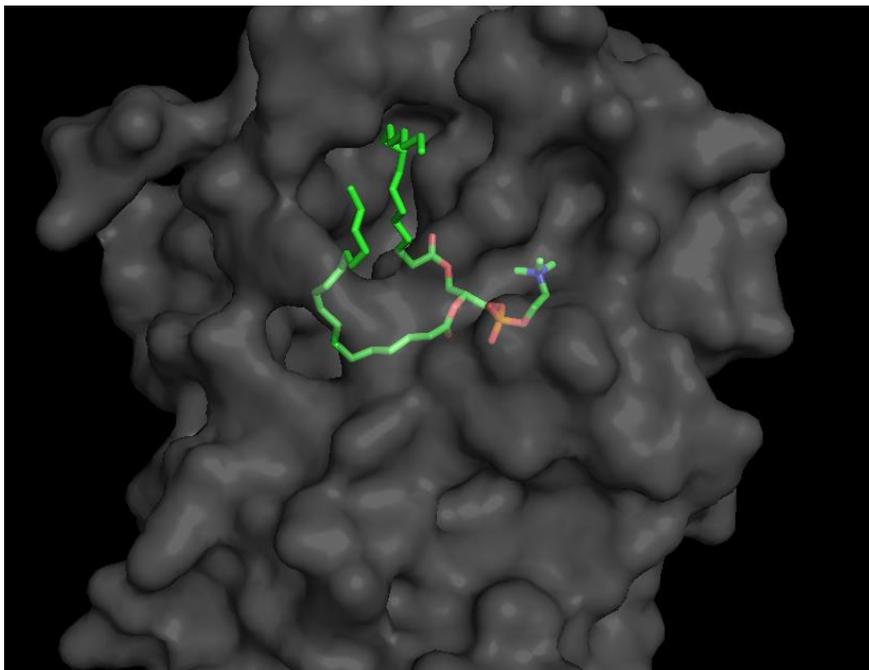


Figura 12. Modelo 3D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- α .

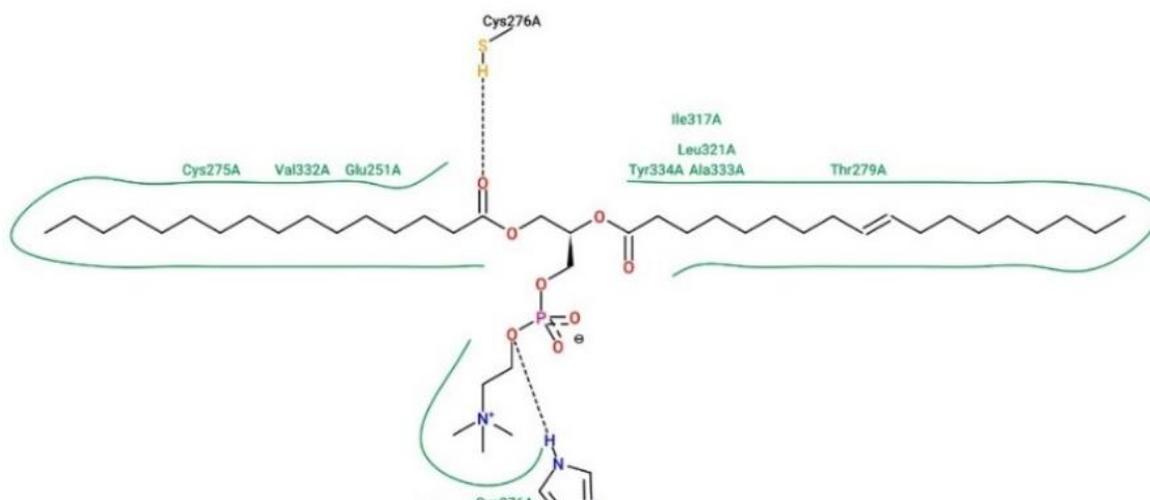


Figura 13. Modelos 2D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- α .

Las interacciones que mencionadas entre Cys276 y el grupo carboxilo (COOH) del ácido palmítico, así como entre His440 y los agonistas de los receptores PPAR, son interacciones representativas que se han observado en algunos agonistas de PPAR.

Respecto a las interacciones Cys276 con el grupo carboxilo (COOH) del ácido palmítico, reportes sugieren que el Cys276 en el dominio de unión al ligando (LBD, por sus siglas en inglés) de los receptores PPAR forma un enlace covalente con el grupo carboxilo del ácido palmítico. Esta interacción covalente es importante para estabilizar la unión del agonista en el sitio de unión y facilitar la activación del receptor PPAR (Rigano, D., *et al.*, 2017).

Por su parte respecto a His440 con los agonistas de los receptores PPAR, reportes sugieren que His440, que se encuentra en el LBD de los receptores PPAR, establece interacciones de puente de hidrógeno con algunos agonistas de los PPAR. Estas interacciones pueden influir en la afinidad y la especificidad del ligando hacia el receptor (D'Aniello, E., *et al.*, 2023).

Es importante destacar que estas interacciones son ejemplos generales y pueden variar según el agonista específico y las características del tipo de receptor PPAR.

7.5.2. Acoplamiento molecular de lecitina de soya (fosfatidilcolina) en PPAR γ

En la **figura 14** se puede observar el modelo 3D del acoplamiento molecular de la fosfatidilcolina donde se aprecia el acomodamiento que tiene la lecitina de soya dentro donde pese a ser una molécula grande esta se internaliza en del sitio de acción de la PPAR- γ .

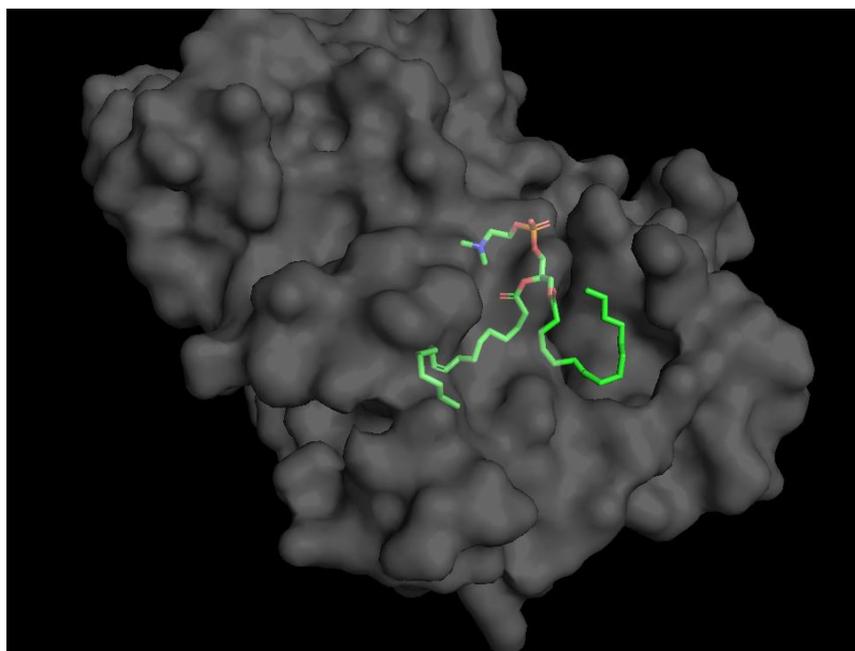


Figura 14. Modelo 3D del acoplamiento molecular de la lecitina de soya sobre el sitio activo de PPAR- γ .

La **figura 15** se observan las posibles interacción que presenta la fosfatidilcolina en un modelo 2D, donde se generaron nuevas interacciones en comparación con tesaglitazar y aunque no se conservaron las del ligando co-cristalizado se generaron enlaces del tipo puente de hidrógeno en Glu343 con el COOH del ácido palmítico y Leu228 con el grupo fosfato, así como enlaces del tipo hidrofóbico, se consideró una distancia de 4 Å entre el ligando y la proteína donde se tuvo una energía de

unión de $\Delta G = -11.32$ Kcal/mol entre el compuesto y la proteína, lo que indica una buena afinidad.

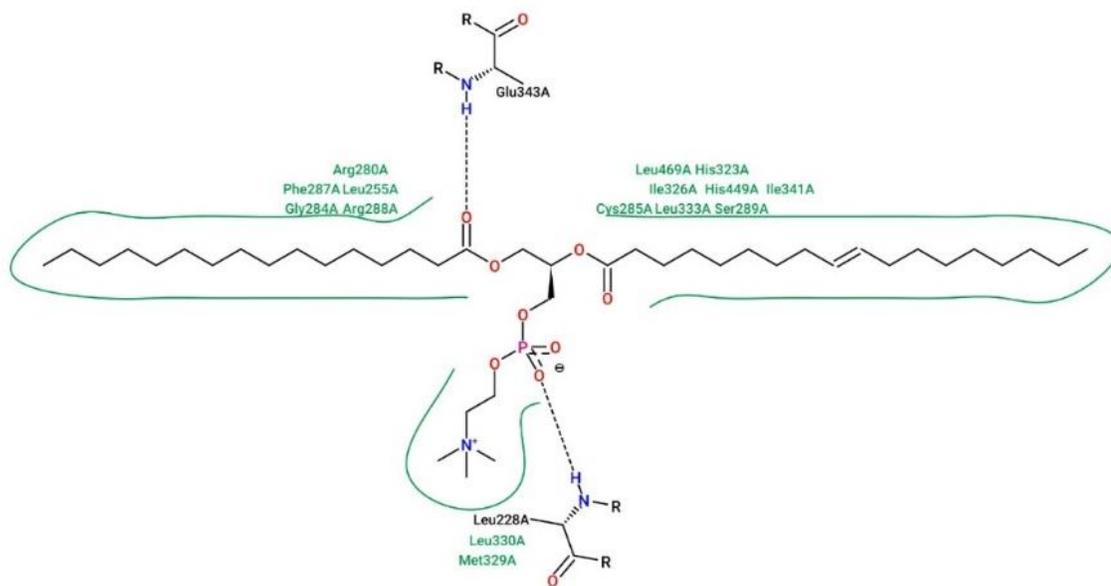


Figura 15. Modelo 2D del acoplamiento molecular de la lecitina de soja sobre el sitio activo de PPAR- γ .

El aminoácido Glu343 se encuentra en la región del dominio de unión al ligando (LBD) del receptor PPAR gamma. El LBD es responsable de la interacción con los ligandos y juega un papel crucial en la regulación de la actividad transcripcional del receptor. En los estudios estructurales del LBD de PPAR gamma, Glu343 se ha identificado como un residuo clave en la formación de interacciones electrostáticas y de puente de hidrógeno con los ligandos. Estas interacciones pueden influir en la afinidad y selectividad del ligando hacia el receptor, así como en la estabilidad del

complejo ligando-receptor. Además, Glu343 también puede participar en la interacción con coactivadores y co-represores, que son proteínas reguladoras que modulan la actividad transcripcional del receptor PPAR gamma. Estas interacciones pueden influir en la capacidad del receptor para reclutar cofactores y regular la expresión génica asociada con la vía de señalización del PPAR gamma (Muralikumar, S., *et al.*, 2017; Mazumder, M. *et al.*, 2017; Álvarez-Almazán *et al.*, 2017).

Nuestros resultados en conjunto mostraron un efecto en la disminución de lípidos intracelulares y el resultado de acoplamiento molecular indica que la fosfatidilcolina principal componente de lecitina de soya, al igual que tesaglitazar la fosfatidilcolina tiene afinidad dual por sobre PPAR- α y PPAR- γ , presentando nuevas interacciones, lo que sugiere su papel sobre la regulación de lípidos intracelulares puede ser a través de la activación de PPAR- α .

7. CONCLUSIONES

Lecitina de soya sensibilizo a las células HepG2/RI a la captación de glucosa por modulación del contenido de lípidos intracelulares

8. CONCLUSIONES PARTICULARES

- La lecitina de Soya sensibiliza a las células HepG2/RI a la captación de glucosa
- La lecitina de Soya inhibe el contenido de lípidos intracelulares en células Hepg2/RI
- El estudio *in silico* de acoplamiento molecular indica que la fosfatidilcolina presenta interacciones reportadas de ligandos activadores de PPAR- α .

9. PERSPECTIVAS

- Evaluar el efecto de lecitina de soya sobre la activación de PPAR- α en células HEPG2/RI
- Evaluar el efecto de lecitina de soya sobre la producción de TNF- α y IL-6
- Evaluar el efecto de fosfatidilcolina componente principal de lecitina de soya sobre la reversión de RI

10. REFERENCIAS

- Álvarez-Almazán, S., Bello, M., Tamay-Cach, F., Martínez-Archundia, M., Alemán-González-Duhart, D., Correa-Basurto, J., & Mendieta-Wejebe, J. E. (2017). Study of new interactions of glitazone's stereoisomers and the endogenous ligand 15d-PGJ2 on six different PPAR gamma proteins. *Biochemical pharmacology*, 142, 168–193.
- Aggarwal, B. B. (2010). Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annual Review of Nutrition*, 30, 173-199.
- Biddinger, S. B., Hernandez-Ono, A., Rask-Madsen, C., Haas, J. T., Alemán, J. O., Suzuki, R., et al. (2008). Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metabolism*, 7(2), 125-134.
- Blattler, S. M., Rencurel, F., Kaufmann, M. R., & Meyer, U. A. (2007). In the regulation of cytochrome P450 genes, phenobarbital targets LKB1 for necessary activation of AMP-activated protein kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 1045-1050.
- Blesso, C. N. (2015). Egg phospholipids and cardiovascular health. *Nutrients*, 7(4), 2731-2747.
- Blüher, M. (2016). Adipose tissue inflammation: A cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clinical Science*, 130, 1603-1614.
- Boyle, J. G., Mokay, G. A., & Fisher, M. (2010). Drugs for diabetes: Part 1 metformin. *British Journal of Cardiology*, 17, 231-234.
- Brandon, T. M., Bosch, M. J., Deenen, R., Levink, E., van der Wal, J. B., van Meerveld, M., Bijl, J. H., Beijnen, J. H., Schellens, J. H., & Meijerman, I. (2006). Transcriptional regulation of cytochrome P450 3A4 by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 211(1), 1-10.
- Browning, L. M., Krebs, J. K., Moore, C. S., Mishra, J. D., O'Connell, M. A., & Jebb, S. A. (2007). The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 9, 70-80.

- Settembre, C., De Cegli, R., Mansueto, G., Saha, P. K., Vetrini, F., Visvikis, O., Huynh, T., Carissimo, A., Palmer, D., Klisch, T. J., Wollenberg, A. C., Di Bernardo, D., Chan, L., Irazoqui, J. E., & Ballabio, A. (2013). TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop. *Nature Cell Biology*, 15(6), 647-658. Cao H, Graves DJ, Anderson RA. Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes. *Phytomedicine* 2010; 17(13): 1027–1032.
- Chang, Y. H. (2016). Roles of Reactive Oxygen Species on Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Obesity and Metabolic Syndrome, Diabetes & Metabolism Journal*, 40, 272-279.
- Chanon, S., Durand, C., Vieille-Marchiset, A., et al. (2017). Glucose uptake measurement and response to insulin stimulation in in vitro cultured human primary myotubes. *Journal of Visualized Experiments*, 124, 55743-55747.
- Cheng, H., et al. (2019). Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20).
- Cheng, Z., Tseng, Y., & White, M. F. (2010). Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21, 589-598.
- Cho, Y. R., Ann, S. H., Won, K. B., et al. (2019). Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Scientific Reports*, 9, 6129. Conover CA, Lee PD. Insulin regulation of insulin-like growth factor-binding protein production in cultured HepG2 cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1062–7.
- D'Aniello, E., Amodeo, P., & Vitale, R. M. (2023). Marine Natural and Nature-Inspired Compounds Targeting Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs). *Marine drugs*, 21(2), 89.
- Di Daniele, N., Noce, A., Vidiri, M. F., et al. (2017). Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*, 8(5), 8947-8979.
- Duivenvoorden, I., Voshol, P. J., Rensen, P. C., van Duyvenvoorde, W., Romijn, J. A., Emeis, J. J., Havekes, L. M., & Nieuwenhuizen, W. F. (2006). Dietary sphingolipids lower plasma cholesterol and triacylglycerol and prevent liver steatosis in APOE*3Leiden mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(2), 312-321.
- Duivenvoorden, I., Voshol, P. J., Rensen, P. C., van Duyvenvoorde, W., Romijn, J. A., Emeis, J. J., Havekes, L. M., & Nieuwenhuizen, W. F. (2006).

Dietary sphingolipids lower plasma cholesterol and triacylglycerol and prevent liver steatosis in APOE*3Leiden mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84, 312-321.

- Duthie, S. J., Melvin, W. T., & Burke, M. D. (1994). Bromobenzene detoxification in the human liver-derived HepG2 cell line. *Xenobiotica*, 24, 265-79.
- Gachon F, Leuenberger N, Claudel T, Gos P, Jouffe C, Fleury Olela F, et al. Las proteínas cremallera de leucina básicas ricas en prolina y aminoácidos ácidos modulan la actividad del receptor activado por el proliferador de peroxisomas α (PPAR α). *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* (2011) 108: 4794–9
- Faria WCS, Giordani MA, da Silva Arcas A, et al. Nueva barra rica en proteínas a base de soja rica en isoflavonas mejora la sensibilidad a la insulina en ratas Wistar diabéticas. *Tecnología J Food Sci.* 2018;55(1):21-32
- Fecha de consulta: [04/06/23]; disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/1i7g>
- Fecha de consulta: [04/06/23]; disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/1i7l>
- Fecha de consulta: [04/06/23]; disponible en: <https://autodock.scripps.edu/>
- Fecha de consulta: [06/04/23]; disponible en: <https://www.pymol.org/>
- Flamment, M., Hajduch, E., Ferre, P., & Foufelle, F. (2012). New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23, 381-390.
- Haemmerle, G., Moustafa, T., Woelkart, G., Buttner, S., Schmidt, A., van de Weijer, T., et al. (2011). ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR-alpha and PGC-1. *Nature Medicine*, 17, 1076-1085.
- González, L. T., Minsky, N. W., Espinosa, L. E., Aranda, R. S., Meseguer, J. P., & Pérez, P. C. (2017). In vitro assessment of hepatoprotective agents against damage induced by acetaminophen and CCl4. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 39.
- González, L. T., Minsky, N. W., Espinosa, L. E., Aranda, R. S., Meseguer, J. P., & Pérez, P. C. (2017). In vitro assessment of hepatoprotective agents against damage induced by acetaminophen and CCl4. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 39.
- Hendler, S. S., Rorvik, M. S., Fleming, T., Deutsch, M., & Wyble, C. (Eds.). (2001). Soy isoflavones, soy proteins. In *PDR® for Nutritional Supplements* (pp. 428-431). Montvale, NJ: Thomson Healthcare.
- Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006, 444, 459–464.
- PoseView: Protein-ligand complex visualization tool. (n.d.). Retrieved from <https://www.zbh.uni-hamburg.de/en/forschung/amd/server/poseview.html>

- Instituto Nacional de Salud Pública. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. Retrieved from <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/informes.php>
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35(6), 1364–1379.
- Ipatova, O. M., Prozorovskaia, N. N., Torkhovskaia, T. I., Baranova, V. S., & Guseva, D. A. (2004). Biologicheskaiia aktivnost' soevykh fosfolipidov [Biological effects of soybean phospholipids]. *Biomed Khim*, 50(5), 436-450. [In Russian] PMID: 15628593.
- Ishii, M., Maeda, A., Tani, S., & Akagawa, M. (2015). Palmitate induces insulin resistance in human HepG2 hepatocytes by enhancing ubiquitination and proteasomal degradation of key insulin signaling molecules. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 566, 26–35.
- Vague, J. (1992). What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*, 258(5083), 766-770.
- Jiang, Y., Noh, S. K., & Koo, S. I. (2001). Egg phosphatidylcholine decreases the lymphatic absorption of cholesterol in rats. *Journal of Nutrition*, 131, 2358–2363.
- Kalyesubula, M., Mopuri, R., Rosov, A., et al. (2020). Hyperglycemia-stimulating diet induces liver steatosis in sheep. *Scientific Reports*, 10, 12189.
- Kemp, B. E., Stapleton, D., Campbell, D. J., Chen, Z. P., Murthy, S., Walter, M., Gupta, A., Adams, J. J., Katsis, F., & van Denderen, B. (2003). AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator. *Biochemical Society Transactions*, 31, 162-168.
- Kersten, S. (2014). Integrated physiology and systems biology of PPAR α . *Molecular Metabolism*, 3(4), 354-371.
- Kuhlmann, J., Neumann-Haefelin, C., Belz, U., Kalisch, J., Juretschke, H. P., Stein, M., Kleinschmidt, E., Kramer, W., & Herling, A. W. (2003). Intramyocellular Lipid and Insulin Resistance: A Longitudinal In Vivo ¹H-Spectroscopic Study in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Diabetes*, 52(1), 138-144.

- Küllenberg, D., Taylor, L. A., Schneider, M., & Massing, U. (2012). Health effects of dietary phospholipids. *Lipids in Health and Disease*, 11, 3.
- Lees, K. A., Nguyen, A., Bujnowski, D., He, J., Reynolds, K., et al. (2006). A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *The American Journal of Cardiology*, 98(5), 633-640.
- Lin, and J. K. Lin (2008). Molecular targets of curcumin. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52, 930-939.
- Lin, C. L., Huang, H. C., Lin, J. K., & Lin, C. C. (2007). Theaflavins attenuate hepatic lipid accumulation through activating AMPK in human HepG2 cells. *Journal of Lipid Research*, 48(11), 2334-2343.
- Liu, L., Waters, D. L., Rose, T. J., Bao, J., & King, G. J. (2013). Phospholipids in rice: significance in grain quality and health benefits: a review. *Food Chemistry*, 139(1-4), 1133-1145.
- Lorente-Cebrián, S., Costa, A. G., Navas-Carretero, S., Zabala, M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2013). Papel de los ácidos grasos omega-3 en la obesidad, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares: una revisión de la evidencia. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 69(3), 633-651.
- Rask Larsen, J., Dima, L., Correll, C. U., & Manu, P. (2018). El manejo farmacológico del síndrome metabólico. *Revisión de expertos de farmacología clínica*, 11(4), 397-410.
- Muralikumar, S., Vetrivel, U., Narayanasamy, A., & N Das, U. (2017). Probing the intermolecular interactions of PPAR γ -LBD with polyunsaturated fatty acids and their anti-inflammatory metabolites to infer most potential binding moieties. *Lipids in health and disease*, 16(1), 17.
- McGarry, J. D. (2002). Banting Lecture 2001: desregulación del metabolismo de los ácidos grasos en la etiología de la diabetes tipo 2. *Diabetes*, 51, 7-18.
- Mohamed, A., Carvalho, E., Gava, P., Sabha, M., & Moriel, P. (2010). Influencia de la administración de lecitina de soja en la hipercolesterolemia. *Colesterol*, 2010.
- Entorno operativo molecular (MOE) 2013.08; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canadá, H3A 2R7,2017.

- Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin L. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 817-825.
-
- Mori, T. A., Bao, D. Q., Burke, V., Puddey, I. B., Watts, G. F., & Beilin, L. (1999). Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(6), 817-825.
- Moriel, F. L., Plavnik, M. T., Zanella, M. C., Bertolami, M. C., & Abdalla, D. S. P. (2000). Lipid peroxidation and antioxidants in hyperlipidemia and hypertension. *Biological Research*, 33(2), 105-112.
- Murugesan, G., Sandhya Rani, M. R., Gerber, C. E., Mukhopadhyay, C., Ransohoff, R. M., Chisolm, G. M., & Kottke-Marchant, K. (2003). Lysophosphatidylcholine regulates human microvascular endothelial cell expression of chemokines. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35(11), 1375-1384.
- Mazumder, M., Ponnann, P., Das, U., Gourinath, S., Khan, H. A., Yang, J., & Sakharkar, M. K. (2017). Investigations on Binding Pattern of Kinase Inhibitors with PPAR γ : Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulations, and Free Energy Calculation Studies. *PPAR research*, 2017, 6397836.
- Newsom, S. A., Brozinick, J. T., Kiseljak-Vassiliades, K., Strauss, A. N., Bacon, S. D., Kerege, A. A., Bui, H. H., Sanders, P., Siddall, P., Wei, T., Thomas, M., Kuo, M. S., Nemkov, T., D'Alessandro, A., Hansen, K. C., Perreault, L., & Bergman, B. C. (2016). Skeletal muscle phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine are related to insulin sensitivity and respond to acute exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 120(11), 1355-1363.
- Nugent, C., Prins, J. B., Whitehead, J. P., Wentworth, J. M., Chatterjee, V. K., & O'Rahilly, S. (2001). Arachidonic acid stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by increasing GLUT1 and GLUT4 levels at the plasma membrane. Evidence for involvement of lipoxygenase metabolites and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Journal of Biological Chemistry*, 276(12), 9149-9157.

- OMS. (2022). [World Health Organization]. Available at: [insert URL or specific publication details if applicable].
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2022). Chronic Inflammation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Pappan, N., & Rehman, A. (2022). Dyslipidemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Proline- and acidic amino acid-rich basic leucine zipper proteins modulate peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 4794-4799. Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological
- Reinhart, K. M., Talati, R., White, C. M., et al. (2009). The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res Rev*, 22(1), 39–48.
- Rigano, D., Sirignano, C., & Taglialatela-Scafati, O. (2017). The potential of natural products for targeting PPAR α . *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 7(4), 427–438.
- Rochlani, Y., Pothineni, N., Kovelamudi, S., Mehta, J. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Herz*, 42(6), 483–493.
- Rosen, E. D., Sarraf, P., Troy, A. E., Bradwin, G., Moore, K., Milstone, D. S., et al. (1999). PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Molecular Cell*, 4(4), 611–617.
- Salgado, H. H., Pomar, C., Palin, M. F., et al. (2022). Insulin sensitivity is associated with the observed variation of de novo lipid synthesis and body composition in finishing pigs. *Scientific Reports*, 12, 14586. Sandoval R., Vargas B., Flores L., Gurrola C., Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México, *Gac Med Mex*. 2016; 152: 547-57.
- Sassa, S., Sugita, O., Galbraith, R. A., & Kappas, A. (1987). Drug metabolism by the human hepatoma cell, Hep G2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 143, 52–57.

- Singh, S., & Aggarwal, B. B. (1995). Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *Journal of Biological Chemistry*, 270(42), 24995–25000.
- Sup, K., Cheorl-Ho, K., & Woong-Suk, Y. (2021). Physiologically Active Molecules and Functional Properties of Soybeans in Human Health—A Current Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 4054.
- Hashimoto, T., Cook, W. S., Qi, C., Yeldandi, A. V., Reddy, J. K., & Rao, M. S. (2000). Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 28918-28928.
- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 456-480.
- Tanti, J. F., Ceppo, F., & Jager, J. (2012). Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 181.
- Settembre, C., Zoncu, R., Medina, D. L., Vetrini, F., Erdin, S., Erdin, S., Huynh, T., & Ballabio, A. (2013). TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop. *Nature Cell Biology*, 15, 647.
- The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0. (2017). Schrödinger, LLC. Retrieved from <https://pymol.org/2/>
- Theik, N. W. Y., Raji, O. E., Shenwai, P., et al. (2021). Relationship and Effects of Vitamin D on Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*, 13(8), e17419.
- Tyagi, S., Gupta, P., Singh Sain, A., Kaushal, C., & Sharma, S. (2015). The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 6(3), 94-106.
- Ugochukwu, N. H., & Figgers, C. L. (2007). Caloric restriction inhibits up-regulation of inflammatory cytokines and TNF-alpha, and activates IL-10 and haptoglobin in the plasma of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(2), 120-126. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.03.008

- Villalobos, A., Millán, G., & Narankievickz, D. (2017). Síndrome metabólico. *Medicine*, 12(42), 2485-2493.
- Wang, L., Radu, C. G., Yang, L. V., Bentolila, L. A., Riedinger, M., & Witte, O. N. (2005). Lysophosphatidylcholine-induced surface redistribution regulates signaling of the murine G protein-coupled receptor G2A. *Molecular Biology of the Cell*, 16(5), 2234-2247.
- Weng, M. S., Ho, C. T., Ho, Y. S., Lin, J. K. (2007). Theanaphthoquinone inhibits fatty acid synthase expression in EGF-stimulated human breast cancer cells via the regulation of EGFR/ErbB-2 signaling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 218, 107-118.
- Wilson, T. A., Meservey, C. M., & Nicolosi, R. J. (1998). Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherogenesis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis*, 140(1), 147-153.
- Xing, F., Liu, J., Mo, Y., Liu, Z., Qin, Q., Wang, J., Fan, Z., Long, Y., Liu, N., Zhao, K., & Jiang, Y. (2009). Lysophosphatidylcholine up-regulates human endothelial nitric oxide synthase gene transactivity by c-Jun N-terminal kinase signalling pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(6).
- Yea, K., Kim, J., Yoon, J. H., Kwon, T., Kim, J. H., Lee, B. D., Lee, H. J., Lee, S. J., Kim, J. I., Lee, T. G., Baek, M. C., Park, H. S., Park, K. S., Ohba, M., Suh, P. G., & Ryu, S. H. (2009). Lysophosphatidylcholine activates adipocyte glucose uptake and lowers blood glucose levels in murine models of diabetes. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(49), 33833-33840.
- Youn, J. H. (2014). Fat sensing and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 15(4), 263-275.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Azriel Genaro Rocha Garduño

Título de la tesis: “Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina”.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

e-firma UAEM

Firma Jurado

28 abril 2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

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

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

Sello electrónico

SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO | Fecha:2023-04-28 12:18:34 | Firmante

NpF2juwGJGkXVGn0HY++aM9mmNfdxM55jllKsynmH4qLiKjw+T2lX/lcqDzFtENBtpHKs08deBehlj9qbADIY7PJuwZqQeCWKuxnFzwZ3uid/XPPOBK8konOEq42Ke6+bTznZS+3C3k+7jFEtf+ofmZAzUwPLyKfASHL6UGmY3T3eOgXqnl+a2VE8wZwJrGvMrKd+5zU6R1+3y29rMwo6O7gFT4JWbguxQ5Sa1vSnfVJTCTisij98gKDnzKKPDI6eoXPhXZut9RMnnV//GeJP6yzmPvcFrOEXJlcEBkjo1aUI9xanyc656MCA0rJtLG1OqABTP9ruJavEACYhjTWFtcA==

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



[9ng5IKGzH](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/d6ScwbAWYkgBu8wZ2G86cZ9Dk0JVHbRe>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Azriel Genaro Rocha Garduño

Título de la tesis: “Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina”.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Laura Patricia Álvarez Berber

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

e-firma UAEM

Firma Jurado

2 junio 2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

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

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

Sello electrónico

LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER | Fecha:2023-06-02 10:23:36 | Firmante

GY/U3Xds0yLt2DO6EmK5O9gE4kUKvuuHggjl4eDj0JFsiO4BGSJPeejjz/9Tur31I2xuOenrOF6AKe88YOskur6d/f2jNtMr4gVuZ8uMgsO3JOuXoZqRDCCIQP/MviOJkYhyTi6VQeK
YV6HHqy7asviZP19LY6Sh9jCR+vBviDQGN76z3sja4Rxsup4jBW1f9j2N+E4viA2S7AExtwuXKpIfxU+a5eDrgW0NbZZQJQAkScFpRwYdl+yDTXcGo9Pw5n+7BeC+sbdgq5yfrHiaa
HCL9wrszKms1pelsCbrX9Za2PBgZEmOZQd/1VrYIBBZn/QYtnzcJKaOtr0W8U4qOQ==

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



pa2AYNnef

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/xZX0KK9GLhaNXSUOHNdvyVlzxbyWVCQ>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Azriel Genaro Rocha Garduño

Título de la tesis: “Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina”.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

e-firma UAEM

Firma Jurado

8 de mayo de 2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

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

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

Sello electrónico

MIGUEL ANGEL SANCHEZ ALEMÁN | Fecha:2023-05-09 16:22:05 | Firmante

cDaEOywdkuSSmsmTTmiQREqBSbPTFHvRmeGy0rSkwmCiTPevycJ4sTGcC9C5gXXXU43Uh9IB/3DYldDQ/4n5IC1f1AqVJeW7gNGfmpugEYXpe8uRIGBKcQds5mpqFOPWYHFiNinf5n2wazv3ngZMa+xXcCFaL8vWYe64ltuYUQYRpVKJMfn6q1ZuRPwISJHeYQB4wGdwXVsDS1YGDm1irFb7FMFh4KFORDINxkPc+mee9mpl4oiX/ltzGp5YEHdeLB0nz0+lZcNY1VQM8hmCAGTf7tbC4pyWOjrZ9mATZtVeufpKrWNtXmWUZq4RrbQojK+JZYqhGedKrZ6ybkFYA==

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



DBOsTKIh8

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/b4rr79wfOdXXyiB4WUQS0mJjip12WibK>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Azriel Genaro Rocha Garduño

Título de la tesis: “Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina”.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Erick Ayala Calvillo

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

e-firma UAEM

Firma Jurado

2 de junio 2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

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

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

Sello electrónico

ERICK AYALA CALVILLO | Fecha:2023-06-03 19:39:40 | Firmante

IxDLgfrTrPlzYi2bHLVK43kPebu1JCbcfDkDBe/25uODfWYgVowfGgqGX5N+mhZ/6z36BNuRZCk/6L8ck1SvshzMrtdk2SbtmBGXqifzSymtfnUtly/xL9Lj+dDljFfuIIJ5IsCHo/yKK7m
HI6xcDCdSrgRhKfMgFOYauRckbIBFclZ2+8KLQ3kRGJAJwtJLwWVPbLJ0d48d7+IO56Gu78ooEkxA2mInJA8gzdpvJ+S/2RckDi8SbfqpuFXZpy6iXhdfGIYI84t47FDDwzHHH9Ma/JtJ
2PXjxdzkiHzCUnhU0aXK5xxzE8/w7kWFii3uQU/TOvRdElvLEuHiPFzA==

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



[GTFAcYOMb](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/xHayiF6D8bsBtzzS8SvFkaxD2MQuIG2r>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Azriel Genaro Rocha Garduño

Título de la tesis: “Evaluación del efecto de lecitina de soya sobre la reversión de la resistencia a insulina y modulación de lípidos intracelulares en células HepG2/RI resistentes a insulina”.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

e-firma UAEM

Firma Jurado

28 abril 2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

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

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

Sello electrónico

JESSICA NAYELLI SANCHEZ CARRANZA | Fecha:2023-04-28 10:54:25 | Firmante

VSM4ALdXd0Lx6MnWjaSyunkGNLn+HFNP0EqDwMafnNY/0ACftrdSq2QmWpCAxp6o3xDA2SKsOQw01wIF/wK1zIHxKqfGMgk42YGSZqybBJK4numEbWOKCHBxcdnTKh3me
gxDocL1C8152mw1wAAIwVZeOavGtahj55HqB7HziyHdWpiUThN6Elal9ZLF0kkskMus5+vrOIEoiuR7q5UIPkFZ4qg1ANrizYsIOQ8KCzMDYEqUSvcSSXzJT8VKlln+abVSofVv6
KLQuz/J40VIW0uCU3mstn7X+cjclZcdqcRYbpyBU/YFK6GFz0/+2R4tIAaKsmMr2uspan8trwDQ==

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



[NhEzjusKv](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/9jHaaEYAXjkHxcXVqk0BZuu4YE4a0IF>

