

Efectos del zinc y resveratrol como moduladores de la respuesta a la leptina en adultos con obesidad

Effects of zinc and resveratrol as modulators of leptin response in adults with obesity

10.20960/nh.05177

07/29/2024

OR 5177

Efectos del zinc y resveratrol como moduladores de la respuesta a la leptina en adultos con obesidad

Effects of zinc and resveratrol as modulators of leptin response in adults with obesity

Erika Yanet Portillo Siqueiros¹, Eduardo Santellano Estrada², Miguel Ángel Flores Villalobos³, María Guadalupe Roacho Soto¹, Susana Martínez Flórez⁴

¹Facultad de Enfermería y Nutriología; ²Facultad de Zootécnica y Ecología; ³Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, Chihuahua. México. ⁴Universidad Europea del Atlántico. Santander. Universidad de León. León, España

Recibido: 09/02/2024

Aceptado: 28/04/2024

Correspondencia: Eduardo Santellano-Estrada. Facultad de Zootecnia y Ecología. Universidad Autónoma de Chihuahua. Periférico Francisco R. Almada, km 1. Chihuahua, Chihuahua C.P. 33820 México
e-mail: esantellano@gmail.com

Conflicto de interés: los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

Introducción: el tejido graso es un órgano con función endocrina donde se identifica la hormona leptina (LEP). Este péptido regula el apetito, el sistema inmunológico, las funciones vasculares y la sensibilidad a la insulina. El zinc (Zn) y el resveratrol (RES) tienen efectos potenciales sobre el tejido adiposo.

Objetivo: conocer si la administración combinada de Zn y RES tiene algún efecto sobre la cuantificación de la leptina en sangre en personas con obesidad.

Métodos: estudio experimental longitudinal, diseño ensayo clínico controlado, aleatorio, doble ciego. Formación aleatoria de cuatro grupos: T1 (Zn 50 mg), T2 (control), T3 (RES 500 mg), T4 (Zn 50 mg y RES 500 mg) con un período de suplementación de 60 días. Se tomaron muestras sanguíneas y se cuantificaron glucosa (GLU), leptina (LEP) y lípidos (HDL, LDL, TGL) antes y después de la exposición a los elementos del estudio.

Resultados: edad 34 (\pm 7) años. En pruebas T, significancia en GLU ($p = 0,04$) y LEP ($p = 0,055$). Por grupos de exposición: GLU en T1 ($p = 0,03$) y T2 ($p = 0,031$); en la LEP, el T4 ($p = 0,024$). Lípidos por grupos: HDL en T3 ($p = 0,039$) y T4 ($p = 0,014$). ANOVA, HDL ($p = 0,06$). Pearson, HDL ($p = 0,07$) y LDL ($p = 0,09$).

Conclusión: el zinc y el resveratrol demostraron ser agentes prometedores en la modulación de la señalización de la leptina y la glucosa, lo que confirma que funcionan de manera proporcional y brindan beneficios para la salud cardíaca, aunque se necesita más tiempo de exposición para ver si afectan a la homeostasis del equilibrio energético.

Palabras clave: Adipoquinas. Tratamiento de la obesidad. Homeostasis energética. Suplementación mineral. Antioxidante.

ABSTRACT

Introduction: fat tissue is an organ with endocrine function, where the hormone leptin (LEP) is identified. This peptide regulates appetite, the immune system, vascular functions and insulin sensitivity. Zinc (Zn) and resveratrol (RES) have potential effects on adipose tissue.

Objective: to know if the combined administration of Zn and RES has any effect on blood leptin quantification in obese people.

Methods: longitudinal experimental study, controlled clinical trial design, randomized, double blind. Randomized formation of four groups: T1 (Zn 50 mg), T2 (control), T3 (RES 500 mg), T4 (Zn 50 mg and RES 500 mg) with a supplementation period of 60 days. Blood samples were taken and glucose (GLU), leptin (LEP) and lipids (HDL, LDL, TGL) were quantified before and after exposure to the study elements.

Results: age 34 (\pm 7) years. In T-tests, significance in GLU ($p = 0.04$) and LEP ($p = 0.055$). By exposure groups: GLU at T1 ($p = 0.03$) and T2 ($p = 0.031$); at LEP at T4 ($p = 0.024$). Lipids by groups: HDL at T3 ($p = 0.039$) and T4 ($p = 0.014$). ANOVA, HDL ($p = 0.06$). Pearson, HDL ($p = 0.07$) and LDL ($p = 0.09$).

Conclusion: zinc and resveratrol showed promise as agents in modulating leptin and glucose signaling, confirming that they work in a proportional manner and provide benefits for cardiac health, but more exposure time is needed to see if they impact energy balance homeostasis.

Keywords: Adipokines. Treatment for obesity. Energy homeostasis. Mineral supplementation. Antioxidant.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad están caracterizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los principales problemas

sanitarios del siglo XXI, estando a punto de ser considerados una epidemia mundial dada su prevalencia, que se incrementa de forma continua y sustancial década tras década (1). Este mismo organismo señala el elevado factor de riesgo que representa la obesidad en la predisposición a enfermedades no transmisibles, entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los trastornos del aparato locomotor y algunos cánceres, sin olvidar los daños psicológicos que padecen las personas que la padecen (2).

El tejido graso sigue causando grandes expectativas dentro de la comunidad científica puesto que, aparte de las funciones fisiológicas que se le atribuyen, se ha demostrado que es un órgano con función endocrina responsable de la secreción de adipoquinas, que actúan como hormonas o mensajeros que participan en diversos procesos fisiológicos (3). Dentro de las adipoquinas se identifica la leptina (LEP), un péptido que afecta a la homeostasis del apetito, regulando el peso corporal, el sistema inmune, las funciones vasculares y la sensibilidad a la insulina (4).

Los niveles séricos de LEP están determinados por el porcentaje de grasa corporal de cada individuo (5). Por esta razón, los individuos obesos presentan elevados niveles de LEP en sangre que, a su vez, crean un estado de saturación, impidiendo su adecuada detección a nivel cerebral y caracterizando lo que se conoce como resistencia a la leptina (RL) (6). La RL, en consecuencia, compromete el mecanismo de la saciedad. Con este mecanismo básico de regulación alterado, los individuos con resistencia a la leptina presentan una mayor probabilidad de aumento de peso.

Algo notable es, que entre la LEP y la insulina existe una perfecta homeostasis, donde la LEP inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas, mientras que la insulina estimula la producción de LEP en el adipocito (7-9). Sin embargo, en una situación de baja sensibilidad y RL se pierde esta homeostasis natural, lo que lleva también a desequilibrios en el metabolismo de la

glucosa, favoreciendo el surgimiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (10).

Aunado a esto se encuentra el estado crónico de inflamación que presenta el adipocito en las personas con obesidad y que está directamente relacionado con su alteración y afecta negativamente a los procesos metabólicos naturales del organismo (11).

Debido a los mecanismos anteriormente mencionados, el interés de la comunidad científica por estudiar biomoléculas que puedan ayudar en los procesos de regulación de la leptina sin comprometer otros mecanismos naturales del organismo, con la intención de utilizarlas como apoyo en el tratamiento y/o prevención de la obesidad, ha ido en aumento.

Entre las moléculas estudiadas se pueden destacar el zinc (Zn) y el resveratrol (RES), por tener comprobados efectos potenciales sobre la salud, incluidos los factores relacionados con la obesidad (12-16).

Se afirma que las bajas concentraciones de Zn en sangre se relacionan con un aumento de la incidencia y de la prevalencia de la obesidad (17). Además, se ha mencionado que este elemento tiene la capacidad de reducir los niveles de LEP en sangre, por lo que la ingesta de este mineral a las dosis adecuadas podría controlar la obesidad, al favorecer de forma indirecta los procesos metabólicos relacionados (18).

Por otro lado, el RES es un antioxidante de comprobada actividad frente a los efectos adversos del tejido adiposo inflamado (11). Este polifenol mejora las condiciones de las vías hepáticas, favorece la oxidación de las células β , reduce la expresión del gen de la LEP y disminuye su sensibilidad para regular de manera positiva esta vía metabólica (19,20).

En la actualidad se ha comprobado la efectividad de la asociación de Zn y RES en otros contextos clínicos (21,22); sin embargo, no se han encontrado evidencias científicas relacionadas con la obesidad. Por ello, el objetivo de esta investigación fue conocer si la administración

combinada de Zn y RES tiene o no algún efecto sobre la cuantificación de la leptina en sangre en personas con obesidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Consideraciones éticas

El estudio se apegó a lo dispuesto en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y en la Ley General de Salud en Materia de Investigación (23). Considerando lo establecido en el Título II, relacionado con los aspectos éticos de la investigación con seres humanos, se contó con la autorización del Comité de Ética de la Facultad de Enfermería y Nutriología (FEN) de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH), en la Ciudad de Chihuahua, además de la aprobación de la Universidad Iberoamericana Internacional (UNINI) y la firma del consentimiento informado de los participantes.

Diseño experimental

El tipo de estudio es experimental y longitudinal, con un arreglo factorial de tratamientos de 2^2 en forma de diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado a doble ciego, con corte cuantitativo. Los tratamientos evaluados fueron: T1 (Zn, 50 mg), T2 (control), T3 (RES, 500 mg) y T4 (Zn, 50 mg y RES, 500 mg), teniendo un periodo de suplementación de 60 días. Los participantes seleccionados fueron exentos del uso de medicamentos antiinflamatorios, esteroides, quimioterapéuticos, radioterapéuticos y anorexígenos; se consideró que se ubicaran entre los niveles de obesidad moderada y morbilidad, de acuerdo con los puntos de corte establecidos para el IMC por la OMS (24); los rangos de edad se establecieron tomando en cuenta la Norma Oficial Mexicana NOM-035 (25) y los criterios del Instituto Mexicano de Seguridad Social (26), donde se marcan las edades promedio de inicio del hipogonadismo en mujeres y hombres, para disminuir el sesgo por las alteraciones metabólicas propias de estas etapas. El estudio se inició con 52 participantes (13 por tratamiento), de los cuales declinaron 15 durante el tiempo de exposición a los

agentes del estudio, quedando una población de 37 participantes, ubicados 8 en T1, 7 en T2, 9 en T3 y 13 en T4.

Muestreo sanguíneo

Las muestras sanguíneas se tomaron antes y después de los 60 días correspondientes al periodo de suplementación, después de un ayuno de doce horas. Se utilizó la técnica de venopunción en el antebrazo y el fluido sanguíneo se almacenó en tubos Vacutainer de color rojo, previamente preparados con anticoagulante y etiquetados; después se centrifugó en un equipo Thermo Scientific para la decantación y sedimentación de los componentes, y se separaron las alícuotas para los diferentes análisis. Para la cuantificación glucosídica y el perfil de lípidos se utilizaron métodos colorimétricos y enzimáticos por medio de un espectrofotómetro modelo Genesys 10S VIS, marca Thermo Scientific, con los reactivos recomendados en el manual de uso de dicho equipo. Para la cuantificación de la hormona leptina se utilizó la técnica ELISA con el kit Human Leptin Instant, marca Invitrogen, en un espectrofotómetro marca Thermo Scientific, utilizando microplacas Multiskany para su lectura.

Medidas antropométricas

La talla se tomó con un estadímetro de pared marca SEGA® con los criterios recomendados por la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (27). Para el peso y el cálculo del IMC se utilizó un equipo de impedancia magnética In-Body 270[□], el cual se maniobró conforme a las instrucciones del manual de uso del equipo.

Análisis estadístico

Se utilizó un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el objetivo de controlar determinados efectos de las variables continuas capaces de sesgar los resultados al incrementar la varianza dentro de

los grupos. Se realizó un análisis descriptivo antes y después de la aplicación de los tratamientos, obteniéndose estadísticos de tendencia central, de dispersión y de asociación (coeficiente de correlación de Pearson) y utilizándose tablas y gráficos para el resumen de los datos. Se realizaron pruebas de la t de Student para las muestras no independientes (pareadas en el tiempo) con el fin de evaluar si la aplicación de cada uno de los tratamientos había provocado o no cambios significativos en las variables de respuesta medidas en los pacientes. Se hicieron análisis de la varianza univariados (ANOVA) y multivariados (MANOVA) para evaluar las diferencias entre los efectos (cambios) de los tratamientos. Por otro lado, se construyeron tablas de contingencia para las variables de respuesta cualitativas, que se analizaron mediante la prueba del chi cuadrado para determinar si las respuestas categóricas mostraban asociación con los niveles de los tratamientos; posteriormente, en caso de existir dicha asociación, esta se representó mediante un análisis de correspondencias. Los análisis estadísticos se realizaron mediante los programas informáticos Minitab 19® y SAS 9.4® (procedimientos CORR, MEANS, GLM y CORRESP).

RESULTADOS

La tabla I muestra los estadísticos de tendencia central y de dispersión para las variables de respuesta consideradas en el presente estudio y evaluadas al inicio del experimento.

Se puede observar que los participantes tenían una edad promedio de 34,6 (EE: $\pm 1,3$) con una variación en la edad del 22 %. En los datos antropométricos, la altura promedio de los participantes fue de 169,3 cm. Llama la atención que la talla fue la variable que, de inicio, presentó el menor porcentaje de variación (6 %), al contrario que el nivel inicial de leptina, que mostró un 76 % de variación. Se observa que el peso máximo encontrado fue de 165,1 kg. Esta variable y las variables MME, ACT y MLG alcanzaron porcentajes de variación que oscilaron entre el 20,3 % y el 21,6 %. La media del IMC ($\mu = 58,5$) se

posiciona en la obesidad mórbida. Se observa que el porcentaje de valor máximo encontrado para la MGC es del 90,1 %, con una porción media de $\mu = 45,7$ %.

En los parámetros bioquímicos se encontró que el valor máximo de la GLU era de 304,9 mg/dl, con una media de este mismo indicador de $\mu = 120,1$ mg/dl. Con respecto al perfil lipídico, en los TGL se observaron niveles máximos de 274,4 mg/dl, así como una media de cuantificaciones séricas de $\mu = 130,4$ mg/dl. Las sustancias cerosas como el COLLDL y el COLHDL proyectaron una media de $\mu = 115,7$ mg/dl y $\mu = 62,8$ mg/dl, con valores máximos de 139,4 mg/dl y 211,7 mg/dl, respectivamente. El resultado máximo obtenido para la hormona LEP es de 71,7 ng/ml, en contraste con su mínima de 4,0 ng/ml, llamando la atención su media de $\mu = 23,3$ ng/ml.

Entre los indicadores con los porcentajes de variación más elevados se encuentran COLHDL, COLLDL, TGL, y en mucha menor proporción COLT, COLLDL y NGV.

La tabla II presenta los estadísticos de cambio de tendencia central y dispersión para la diferencia entre sus valores iniciales y finales por cada tratamiento, donde se observa que, al hacer el análisis de las diferencias entre los grupos, las medias de la variable PESO en el T2 y el T4 obtuvieron una disminución de $\mu = -0,200$ kg en los dos grupos. Llama la atención que las diferencias entre cambios encontradas en el IMC_C, en sus valores mínimos, en todos los tratamientos mostraron una respuesta protectora, de la misma manera que sus medias a excepción de en T1. Este mismo impacto se observó en el ACT_C tanto en sus valores mínimos como en su media, localizándose una excepción en la media en el T1. En los datos antropométricos, en el grupo con el T4, la MGC_C y la GC_C presentan una disminución mayor de sus valores mínimos, con -5,3 y -3,8 puntos porcentuales, respectivamente.

En los bioquímicos, se observa que, en la GLU_C en todos los grupos, los valores mínimos y las medias disminuyeron, destacando los grupos T2 (-73,940 mg/dl) y T1 (-47,570 mg/dl), que obtuvieron los

marcadores más altos con respecto a los valores mínimos, mientras que sus medias sobresalen (T2: $\mu = -23,370$ mg/dl; T1: $\mu = -18,260$ mg/dl). En el perfil lipídico se vieron disminuidos todos los valores mínimos de todas las variables; con respecto a las medias, en el COLT_C ($\mu = -9,650$ mg/dl), el COLLDL_C ($\mu = -8,500$ mg/dl) y los TGL_C ($\mu = -12,900$ mg/dl) del grupo T2 también se observó una disminución protectora. Para la variable LEP, la disminución también se registró en todos los valores mínimos y en todos los grupos de estudio, destacando la protección en la media del grupo T3 ($\mu = -1,450$ mg/dl).

Al realizar el análisis descriptivo de tendencia central y de dispersión del cambio de las variables consideradas en el estudio, por tratamiento, se pueden observar más de cerca las diferencias entre los grupos de estudio. En los datos antropométricos, la variable PESO_C del T4 fue la que logró una mayor disminución tanto de sus valores mínimos y máximos (-4,000; -2,600 kg) como de su media ($\mu = -0,146$ kg). En el IMC_C se observa un declive protector de los valores mínimos en todos los grupos, así como en la media del grupo T3 ($\mu = -0,666$).

La tabla III muestra los resultados de la prueba de la t de Student para evaluar cambios significativos en las variables de interés, por tratamiento (muestras pareadas en el tiempo). Se encontró que, en el grupo suplementado con Zn (T1), la GLU llegó a un resultado protector ($p = 0,03$) y en los niveles lipídicos hubo una buena respuesta de las LDL ($p = 0,135$) y HDL ($p = 0,114$), así como de la LEP ($p = 0,135$). En el grupo de control (T2) se observa que, en la GLU, el resultado fue significativo ($p = 0,031$); en el grupo que fue suplementado con resveratrol (T3), el colesterol-HDL se posiciona como factor protector ($p = 0,039$). En los participantes con la interacción conjugada del zinc y el resveratrol (T4), el colesterol-HDL ($p = 0,014$) y la LEP ($p = 0,024$) alcanzaron la significancia deseada.

Al someter los datos al análisis ANOVA (Tabla IV), se observó que únicamente dentro de los datos antropométricos, en los valores de

cambio por tratamiento, la GC_C fue significativamente diferente entre los grupos ($p = 0,032$); además, en los datos bioquímicos se observó una tendencia muy cercana a la significancia esperada en el HDL_C ($p = 0,06$).

DISCUSIÓN

Jura y cols. (28) describen en sus hallazgos que, debido al aumento de la esperanza de vida, la prevalencia de la obesidad ha aumentado en los grupos de mayor edad (28). La evidencia de cambios en la adiposidad relacionados con la edad ha llevado a algunos investigadores a sugerir que la obesidad puede considerarse un estado de disfunción metabólica prematura similar al envejecimiento (29). En este sentido, la edad promedio de nuestra población fue de 34 ($\mu \pm 7,6$) años, lo que establece que los patrones de obesidad no necesariamente requieren edades avanzadas, sino que esta problemática de salud pública se está manifestando en los diferentes grupos etarios, afectando severamente al metabolismo desde edades tempranas.

En relación al género de nuestros participantes, se identificó que aproximadamente las tres cuartas partes de la población son mujeres. Estos resultados apoyan los datos arrojados en la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), donde las mujeres se posicionan a la delantera en esa afección metabólica (30). Por lo tanto, la predisposición de riesgo de este grupo de población va en aumento y no solo con respecto a las complicaciones metabólicas que la obesidad genera sino que esta problemática se repolariza en otros ámbitos, como lo evidencian Gretebeck y cols. (31), quienes muestran que la inactividad física y la obesidad pueden exacerbar la pérdida de la independencia y la incapacidad funcional en las mujeres, especialmente en las actividades que implican la función de las extremidades inferiores.

Se ha documentado que la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes de tipo 2. Se atribuye que el exceso

de tejido adiposo puede causar resistencia a la insulina y cambios en el metabolismo de la glucosa (32). Las células β del páncreas son figuras clave para mantener el equilibrio en el metabolismo de la glucosa. Los resultados protectores en la cuantificación de la glucosa de nuestra población ($p = 0,003$) pueden respaldar los resultados de varios estudios que suplementaron con RES y Zn, como los encontrados por Palsamy y cols., quienes afirman que el RES tiene una fuerte actividad sobre estas células β debido a la acción que ejerce en los hidroperóxidos, compuestos que se encuentran aumentados en el islote pancreático en presencia de diabetes, reduciendo significativamente estos marcadores oxidativos después de la exposición (33). En este sentido, Chabosseau y cols. (34) afirman que los iones Zn^{2+} son fundamentales para la síntesis, el empaque y la secreción de la insulina en las células β del páncreas ya que el contenido alterado de insulina pancreática se asocia con todas las formas de DM.

En otras vías de investigación con RES se logró la disminución del glucagón posprandial, descubriendo que esto puede ser un factor protector en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, ya que los niveles altos de esta hormona contribuyen a la hiperglucemia (35). Se suma a esto lo encontrado por Sin y cols. (36), los cuales pudieron observar que hay una mejor captación de glucosa en las células de los músculos debido a los cambios de la actividad enzimática, que pueden promover glucólisis y síntesis de glucógeno. Zeng y cols. aseveran que el RES estimula rápidamente la translocación endógena de la proteína-quinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK), considerada como un sensor de la energía celular que contribuye a regular el balance energético y la ingesta calórica, mediando en la homeostasis de la glucosa (37).

Como ya se mencionó anteriormente, la insulina es inversamente proporcional a la leptina; con respecto a esta última hormona, pero en el estado de obesidad, la respuesta de la insulina puede verse afectada por la baja sensibilidad o resistencia a la leptina. Se aprecia

que el grupo expuesto a RES y Zn en forma conjunta (T4) logró afectar de forma positiva a este biomarcador, comprobándose esta sinergia. Por ello se propone realizar estudios con periodos de tiempo más prolongados, para poder confirmar el impacto en la homeostasis del balance energético.

Otro factor que comúnmente se manifiesta en las personas con obesidad es la dislipidemia, la cual se relaciona con los eventos cardiovasculares. El colesterol-HDL ("colesterol bueno") puede tener un efecto altamente protector en estos pacientes. Al respecto, los tres grupos expuestos en nuestro estudio tuvieron grandes bondades en sus cuantificaciones séricas, coadyuvando en el descontrol metabólico con este tipo de lipoproteínas. Este hallazgo refuerza lo encontrado en varios estudios que aseveran este mismo hallazgo (38-40). Los análisis detallados de los niveles de leptina, glucosa y perfiles de lípidos en sangre mostraron información crucial sobre los efectos de la suplementación con zinc y resveratrol en los adultos con obesidad. Los hallazgos más significativos obtenidos fueron la disminución de los niveles séricos de leptina y glucosa, confirmando que trabajan de forma proporcional, con un efecto positivo en sus sistemas. La disminución observada en los niveles de leptina en los grupos de intervención sugiere un papel prometedor de estas sustancias en la modulación de la señalización de la leptina. Esta hormona desempeña un papel fundamental en la regulación del apetito y el balance energético, y los presentes resultados indican que el zinc y el resveratrol podrían estar ejerciendo influencias positivas en estos sistemas.

En general, el zinc y resveratrol mostraron ser agentes prometedores en la modulación de la señalización de la leptina y la glucosa, confirmando que trabajan de forma proporcional y que aportan beneficios para la salud cardiaca; sin embargo, se sugiere evaluar mayores tiempos de exposición para valorar con mayor contundencia el impacto sobre la homeostasis del balance energético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud, Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva. Ginebra: OMS; 2016.
2. Organización Mundial de la Salud, Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva. Ginebra: OMS; 2018.
3. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver A, González-Jurado J. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017;44(3). DOI: 10.4067/s0717-75182017000300226
4. Garcia-Torres D, Castellanos-González M, Cedeño-Morales R, Benet-Rodríguez M, Ramírez-Arteaga I. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Rev Finlay* 2011;1(2):20.
5. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):643-51. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.002
6. Fariñas-Rodríguez L, Meléndez-Minobis M, Martínez Z, Travieso Y, Posada- Dujarric MD. Control de la alimentación y leptina. *Rev Cub Invest Biomed* 2005;24(1):47-53.
7. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J Clin Invest* 2007;117(10):2860-8. DOI: 10.1172/JCI30910
8. Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, et al. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab* 2006;4(4):291-302. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.09.005
9. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53:152-8. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s152
10. Almanza-Pérez JC, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 [Leptin and its association with

- obesity and type 2 diabetes]. *Gac Med Mex* 2008;144(6):535-42. Spanish.
11. García-Díaz D, Reyes-Farías M, Ovalle-Marín A. Compuestos bioactivos e inflamación ligada a la obesidad. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2014;7(1):21-4.
 12. Li C, Wu W, Jiao G, Chen Y, Liu H. Resveratrol attenuates inflammation and reduces matrix-metalloprotease expression by inducing autophagy via suppressing the Wnt/b-catenin signalling pathway in IL-1b-induced osteoarthritis chondrocytes. *RSC Ad* 2018;20202.
 13. Konings E, Timmers S, Boekschoten MV, Goossens GH, Jocken JW, Afman LA, et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(3):470-3. DOI: 10.1038/ijo.2013.155
 14. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines* 2018;6(3):91. DOI: 10.3390/biomedicines6030091
 15. Fernández-Cao JC, Warthon-Medina MH, Moran VH, Arija V, Doepking C, Serra-Majem L, et al. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019;11(5):1027. DOI: 10.3390/nu11051027
 16. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappatthy P, Katulanda P, Jayawardena R, Constantine GR. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes* 2018;10(5):386-97. DOI: 10.1111/1753-0407.12621
 17. Liu MJ, Bao S, Bolin ER, Burris DL, Xu X, Sun Q, et al. Zinc deficiency augments leptin production and exacerbates macrophage infiltration into adipose tissue in mice fed a high-fat diet. *J Nutr* 2013;143(7):1036-45. DOI: 10.3945/jn.113.175158

18. García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients* 2013;5(12):5012-30. DOI: 10.3390/nu5125012
19. Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem Pharmacol* 2011;81(11):1343-51. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.03.012
20. Öztürk E, Arslan AKK, Yerer MB, Bishayee A. Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomed Pharmacother* 2017;95:230-4. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.070
21. Singh CK, Pitschmann A, Ahmad N. Resveratrol-zinc combination for prostate cancer management. *Cell Cycle* 2014;13(12):1867-74. DOI: 10.4161/cc.29334
22. Asadi S, Moradi MN, Khyripour N, Goodarzi MT, Mahmoodi M. Resveratrol Attenuates Copper and Zinc Homeostasis and Ameliorates Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Rats. *Biol Trace Elem Res* 2017;177(1):132-8. DOI: 10.1007/s12011-016-0861-6
23. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud 1987. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
24. Organización Mundial de la Salud, Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva. Ginebra: OMS; 2020.
25. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002. Prevención y Control de Enfermedades en la Perimenopausia y Postmenopausia de la Mujer. México: SSA; 2012.
26. Gobierno de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. Tratamiento hormonal para prevenir síntomas y padecimientos de la andropausia. México: IMSS; 2014.

27. Sociedad Internacional para el avance de la Cineantropometría. Protocolo internacional para la valoración antropométrica. Australia: ISAK; 2006.
28. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr)* 2016;38(1):23. DOI: 10.1007/s11357-016-9884-3
29. Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):577-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.040
30. Instituto de salud pública. Encuesta nacional de salud y nutrición La salud de los mexicanos en cifras: resultados de la Ensanut 2022. Autores: Eduardo C. Lazcano Ponce y Teresa Shamah Levy. Fecha de última actualización: 28 julio, 2023.
31. Gretebeck KA, Sabatini LM, Black DR, Gretebeck RJ. Physical Activity, Functional Ability, and Obesity in Older Adults: A Gender Difference. *J Gerontol Nurs* 2017;43(9):38-46. DOI: 10.3928/00989134-20170406-03
32. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1161521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1161521
33. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiol* 2010;224(2):423-32. DOI: 10.1002/jcp.22138
34. Chabosseau P, Rutter GA. Zinc and diabetes. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:79-85. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.022
35. Knop FK, Konings E, Timmers S, Schrauwen P, Holst JJ, Blaak EE. Thirty days of resveratrol supplementation does not affect postprandial incretin hormone responses, but suppresses

- postprandial glucagon in obese subjects. *Diabet Med* 2013;30(10):1214-8. DOI: 10.1111/dme.12231
36. Sin TK, Yung BY, Siu PM. Modulation of SIRT1-Foxo1 signaling axis by resveratrol: implications in skeletal muscle aging and insulin resistance. *Cell Physiol Biochem* 2015;35(2):541-52. DOI: 10.1159/000369718
37. Zeng K, Yang N, Wang D, Li S, Ming J, Wang J, et al. Resveratrol Prevents Retinal Dysfunction by Regulating Glutamate Transporters, Glutamine Synthetase Expression and Activity in Diabetic Retina. *Neurochem Res* 2016;41(5):1050-64. DOI: 10.1007/s11064-015-1793-9
38. Cooper-Capetini V, de Vasconcelos DAA, Martins AR, Hirabara SM, Donato J Jr, Carpinelli AR, et al. Zinc Supplementation Improves Glucose Homeostasis in High Fat-Fed Mice by Enhancing Pancreatic β -Cell Function. *Nutrients* 2017;9(10):1150. DOI: 10.3390/nu9101150
39. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011;14(5):612-22. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.002
40. Yoshino J, Conte C, Fontana L, Mittendorfer B, Imai S, Schechtman KB, et al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance. *Cell Metab* 2012;16(5):658-64. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.09.015

Tabla I. Valores iniciales de estadísticas descriptivas de tendencia central y dispersión de las variables consideradas en el estudio

Variable (Inicial)	Abrev.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Error STD	Coef. de variación (%)
Edad (años)	EDAD	18,0	50,0	34,6	36,0	1,3	22,0
Talla (cm)	TALLA	150,0	190,0	169,3	170,0	1,7	6,0
Peso (kg)	PESO_I	67,7	165,1	110,7	109,9	3,9	21,6
Índice de masa corporal	IMC_I	30,0	58,5	38,5	37,8	1,1	17,6
Glucosa (mg/dl)	GLU_I	95,1	304,9	120,1	115,7	5,6	28,5
Colesterol total (mg/dl)	COLT_I	96,4	273,3	205,4	210,8	6,5	19,3
Triglicéridos (mg/dl)	TGL_I	150,7	274,4	130,4	121,0	8,3	38,8
Colesterol HDL (mg/dl)	HDL_I	15,0	139,4	62,8	60,2	4,4	42,5
Colesterol LDL (mg/dl)	LDL_I	5,0	211,7	115,7	121,5	7,6	39,7
Leptina (ng/ml)	LEP_I	4,0	71,7	23,3	18,0	2,9	76,0

I: dato inicial.

Tabla II. Estadísticas descriptivas de tendencia central y dispersión del cambio en las variables consideradas en el estudio, por tratamiento

Variable	Tratamiento	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Error STD
PESO_C	T1	-1,700	2,500	0,437	0,650	0,587
	T2	-4,700	3,200	-0,086	-0,200	0,995
	T3	-1,600	1,400	0,100	0,500	0,344
	T4	-4,000	2,600	-0,146	-0,200	0,505
IMC_C	T1	-0,600	8,700	1,250	0,150	1,100
	T2	-2,700	2,000	-0,057	0,000	0,546
	T3	-2,400	0,400	-0,666	-0,300	0,343
	T4	-2,100	2,000	-0,155	-0,200	0,321
ACT_C	T1	-7,500	2,700	-1,140	-0,500	1,040
	T2	-4,600	1,100	-0,514	0,500	0,812
	T3	-9,300	1,300	-0,810	0,000	1,090
	T4	-1,500	5,300	0,585	0,300	0,484
MGC_C	T1	-1,900	3,300	0,925	1,050	0,567
	T2	-1,800	2,200	0,771	1,400	0,516
	T3	-2,000	2,400	-0,544	-0,600	0,428
	T4	-5,300	7,500	0,354	0,300	0,886
MME_C	T1	-5,800	0,000	-1,125	-0,350	0,701
	T2	-3,900	0,800	-0,543	-0,100	0,654
	T3	-7,600	3,800	-0,440	-0,100	1,000

	T4	-1,100	4,000	0,408	0,200	0,366
GC_C	T1	0,500	3,600	1,513	1,100	0,397
	T2	-2,000	3,000	0,771	0,800	0,616
	T3	-1,600	2,000	-0,200	-0,400	0,409
	T4	-3,800	1,600	-0,369	0,000	0,470
NGV_C	T1	0,000	1,000	0,375	0,000	0,183
	T2	-1,000	2,000	0,429	0,000	0,369
	T3	-2,000	4,000	0,222	0,000	0,521
	T4	-2,000	0,000	-0,154	0,000	0,154
MLG_C	T1	-9,900	22,900	-0,040	-0,750	3,560
	T2	-6,500	1,400	-0,860	0,300	1,110
	T3	-28,200	5,900	-3,870	-0,100	3,480
	T4	-1,900	7,200	0,862	0,400	0,646
GLU_C	T1	-47,570	9,580	-18,260	-23,480	6,930
	T2	-73,940	-7,700	-23,370	-10,850	9,170
	T3	-34,900	22,800	-8,940	-8,230	6,580
	T4	-44,400	153,200	-2,200	-11,500	13,500
COLT_C	T1	-62,000	68,200	-3,300	-7,700	14,000
	T2	-23,340	25,050	-9,650	-19,790	6,670
	T3	-37,800	59,300	11,400	8,700	10,600
	T4	-29,800	65,700	10,770	9,720	7,770
TGL_C	T1	-41,700	70,700	8,500	2,100	13,500
	T2	-67,800	71,100	-12,900	-32,800	19,400
	T3	-50,390	21,300	-12,550	-17,840	9,050

Tabla II. Estadísticas descriptivas de tendencia central y dispersión del cambio en las variables consideradas en el estudio, por tratamiento.

		Media	Desviación Estándar	Mediana	Moda	Rango
LDL_C	T2	-74,600	66,200	-8,500	-14,800	18,200
	T3	-39,900	88,200	23,500	38,700	13,500
	T4	-28,280	54,570	16,470	12,630	7,540
	T1	-36,000	50,300	13,000	12,900	11,000
LEP_C	T2	-50,800	61,800	1,500	11,000	16,700
	T3	-85,400	77,500	-5,900	-16,000	15,500
	T4	-59,430	30,100	-9,140	-6,090	7,980
	T1	-12,600	85,400	18,600	7,100	11,000
	T2	-12,960	15,170	2,500	2,440	3,430
	T3	-27,670	35,900	-1,450	-1,600	5,770
	T4	-19,660	23,490	6,080	5,300	3,440

C: diferencia alcanzada como resultado del tratamiento (antes y después); IMC: índice de masa corporal; ACT: agua corporal total; MGC: masa grasa corporal; MME: masa musculoesquelética; GC: grasa corporal; NGV: nivel de grasa visceral; MLG: masa libre de grasa; GLU: glucosa sérica; COLT: colesterol total; TGL: triglicéridos; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; LEP: leptina sérica; T: tipo de tratamiento.

Tabla III. Resultados de la prueba de la T para evaluar cambios significativos en las variables de interés, por tratamiento

	General				T1		T2		T3		T4	
Variable (cambio)	Media	Valor <i>p</i>			Media	Valor <i>p</i>	Media	Valor <i>p</i>	Media	Valor <i>p</i>	Media	Valor <i>p</i>
PESO_C	0,051	0,860			0,437	0,480	-0,085	0,882	0,100	0,528	-0,146	0,988
IMC_C	0,043	0,888			1,250	0,292	-0,057	0,960	-0,667	0,108	-0,154	0,899
GLU_C	-11,330	0,047			-18,260	0,034	-23,371	0,031	-8,936	0,267	-2,248	0,729
COLT_C	4,040	0,423			-3,300	0,822	-9,651	0,486	11,444	0,310	10,773	0,123
TGL_C	2,380	0,717			8,500	0,550	-12,855	0,731	-12,551	0,320	17,176	0,589
HDL_C	6,010	0,342			-17,970	0,114	-8,540	0,452	23,523	0,039	16,471	0,014
LDL_C	-1,560	0,797			13,000	0,276	1,457	0,598	-5,924	0,250	-9,135	0,403
LEP_C	6,280	0,055			18,600	0,135	2,502	0,603	-1,452	0,925	6,077	0,024

C: diferencia alcanzada como resultado del tratamiento (antes y después); IMC: índice de masa corporal; GLU: glucosa sérica; COLT: colesterol total; TGL: triglicéridos; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; LEP: leptina sérica; T: tipo de tratamiento.

Tabla IV. Análisis ANOVA con variables de cambio por tratamiento y valor de p

Variable	General	TN1	TN2	TN3	TN4	p
PESO_C	0,051 ± 0,29	0,437 ± 0,587 ^a	-0,086 ± 0,995 ^a	0,1 ± 0,344 ^a	-0,1460 ± 0,505 ^a	0,905
GLU_C	-11,330 ± 5,51	-18,263 ± 6,928 ^a	-23,371 ± 0,166 ^a	-8,936 ± 6,583 ^a	-2,248 ± 13,534 ^a	0,540
COLT_C	4,040 ± 4,99	-3,269 ± 13,994 ^a	-9,651 ± 6,672 ^a	11,444 ± 0,555 ^a	10,773 ± 7,771 ^a	0,394
TGL_C	2,380 ± 6,52	8,471 ± 13,505 ^a	-12,856 ± 19,396 ^a	-12,551 ± 9,047 ^a	17,1761 ± 0,74 ^a	0,234
HDL_C	6,010 ± 6,23	-17,969 ± 9,942 ^a	-8,54 ± 18,181 ^{ab}	23,523 ± 3,535 ^b	16,4717 ± 0,542 ^b	0,060
LDL_C	-1,560 ± 6,03	13,001 ± 11,003 ^a	1,457 ± 16,663 ^a	-5,924 ± 15,528 ^a	-9,1357 ± 0,983 ^a	0,592
LEP_C	6,280 ± 3,17	18,614 ± 11,009 ^a	2,5033 ± 0,428 ^a	-1,4525 ± 0,767 ^a	6,077 ± 3,438 ^a	0,172

C: diferencia alcanzada como resultado del tratamiento (antes y después); GLU: glucosa sérica; COLT: colesterol total; TGL: triglicéridos; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; T: tipo de tratamiento. Letras diferentes en la misma fila indican que los tratamientos son estadísticamente diferentes ($p < 0,05$).