



**DIVISIÓN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**MAESTRÍA EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

**Efecto de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico  
sobre marcadores de obesidad en ratas macho con una dieta alta  
en grasa.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN BIOLOGÍA  
EXPERIMENTAL**

**P R E S E N T A**

**Ing. Bioquímica Industrial Mara Patricia Chávez Ortega**

**COMITÉ TUTORAL:**

**CODIRECTORA EXTERNA: Dra. Huang Fengyang**

**CODIRECTOR INTERNO: Dr. Julio César Almanza Pérez**

**ASESOR: Dr. Fausto Sánchez Muñoz.**

**Ciudad de México, noviembre 2020**

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de de investigación de Farmacología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en colaboración con la Universidad Autónoma Metropolitana, en el laboratorio de Farmacología.

El programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 001481, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCyT-2003IMPTNNN0020.

La realización del presente proyecto se realizó gracias al apoyo proporcionado por el CONACyT a través de la beca con número de registro 926179.

## **COMITÉ TUTORAL**

### **DIRECTOR INTERNO**

Dr. Julio César Almanza Pérez

Profesor Titular C Depto. Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma

Metropolitana. Unidad Iztapalapa.

(jcap@xanum.uam.mx)

### **DIRECTORA EXTERNA**

Dra. Huang Fengyang

Investigadora de Ciencias Médicas Nivel D. Laboratorio de

Investigación en Farmacología.

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

(f\_y\_huang@yahoo.com)

### **ASESOR**

Dr. Fausto Sánchez Muñoz.

Investigador de Ciencias Médicas Nivel D. Departamento de

Inmunología. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

(fausto22@yahoo.com)

# AGRADECIMIENTOS

*Al concluir esta etapa esencial de mi formación académica, quiero agradecer a la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa por brindarme la posibilidad de crecer y aprender. Agradezco la ayuda de mis compañeros y profesores por su apoyo en mi proceso de formación. Asimismo, agradezco al Hospital Infantil de México Federico Gómez por recibirme y por hacer posible el crecimiento de mis habilidades.*

*Gracias al Doctor Julio Cesar Almanza Pérez, que con sus palabras me ayudó a reflexionar para comprender los altibajos del proceso de formación, asimismo agradezco su interés y su orientación en el proyecto.*

*De igual manera, gracias a la Doctora Huang Fengyan, por tener confianza en mi trabajo y concederme libertad para proponer mis ideas. A los trabajadores del Hospital Infantil de México por estar presentes y aportar en la medida de lo posible.*

*Gracias al Doctor Fausto Sánchez Muñoz, por auxiliarme en todo momento y con sus acertadas observaciones promover el crecimiento de mi trabajo. Gracias por su tiempo y su trato cálido y respetuoso.*

*A mis sinodales, el Dr. Enrique Hong Chong, el Dr. Gerardo Blancas Flores y el Dr. Abraham Giacoman Martínez, por otorgarme su tiempo y aportar sus valiosos comentarios.*

*A mi familia, que con su ejemplo me enseñaron la importancia del trabajo honesto. Gracias mamá por estimularme a trabajar duro hasta lograr mis objetivos, a mi papá por su sentido del humor y su confianza en mí, a mi hermana que siempre me fortalece y me enseña a ser mejor y a mi sobrina, por motivarme con su cariño y actitud positiva.*

*Finalmente, gracias a mis amigos Itzel, Israel y Claudia, que con sus estimulantes personalidades me inspiran a trabajar para lograr mis sueños.*

*Mara Patricia Chávez Ortega.*

<b>ÍNDICE DE CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
<b>1.- ABREVIATURAS -----</b>	<b>1</b>
<b>2.- RESUMEN -----</b>	<b>3</b>
<b>3.- ABSTRACT -----</b>	<b>5</b>
<b>4.- INTRODUCCIÓN -----</b>	<b>7</b>
• 4.1 Obesidad y sus consecuencias	7
• 4.2 Obesidad en México: epidemiología y estrategias de control	8
• 4.3 Diagnóstico de la obesidad	11
• 4.4 Tejido adiposo y obesidad	16
• 4.5 Perfil metabólico y bioquímico del individuo obeso	19
• 4.6 Tratamientos en pacientes con obesidad	22
• 4.7 Modelos animales de obesidad	24
<b>5.- ANTECEDENTES -----</b>	<b>27</b>
<b>6.- JUSTIFICACIÓN -----</b>	<b>30</b>
<b>7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN -----</b>	<b>31</b>
<b>8.- HIPÓTESIS -----</b>	<b>31</b>
<b>9.- OBJETIVOS -----</b>	<b>31</b>

## **10.- MATERIAL Y MÉTODO ----- 32**

- 10.1 Animales de experimentación 32
- 10.2 Consumo de alimento y agua 36
- 10.3 Parámetros zoométricos 37
- 10.4 Determinación de perfil bioquímico 37
- 10.5 Eutanasia y disección 38
- 10.6 Concentración sérica de Insulina y adiponectina método de ELISA 38
- 10.7 Análisis estadístico 39

## **11.- RESULTADOS ----- 41**

- 11.1 Modelo de obesidad inducida por una dieta alta en grasa 41
  - 11.1.1 Consumo de alimento y agua 41
  - 11.1.2 Parámetros zoométricos 43
  - 11.1.3 Perfil bioquímico 45
- 11.2 Efecto de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico 46
  - 11.2.1 Consumo de alimento y agua 46
  - 11.2.2 Parámetros zoométricos 48
  - 11.2.3 Perfil bioquímico 50

▪	11.2.4 Tejido adiposo blanco	53
▪	11.2.5 Concentración de Adiponectina e Insulina en sangre	55
▪	11.2.6 Indicador de resistencia a la Insulina HOMA-IR	56
<b>12.- DISCUSIÓN</b>	-----	<b>58</b>
•	12.1 Modelo de obesidad inducida por una dieta alta en grasa	59
▪	12.1.1 Consumo de alimento y agua	59
▪	12.1.2 Parámetros zoométricos	60
▪	12.1.3 Perfil bioquímico	61
•	12.2 Efecto de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico	62
▪	12.2.1 Parámetros zoométricos	63
▪	12.2.2 Perfil bioquímico	64
▪	12.2.3 Tejido adiposo blanco	65
▪	12.2.4 Concentración de Adiponectina e Insulina en sangre	66
▪	12.2.5 Indicador de resistencia a la insulina HOMA-IR	67
<b>13. - CONCLUSIONES</b>	-----	<b>67</b>
<b>14.- PERSPECTIVAS</b>	-----	<b>68</b>
<b>15.- BIBLIOGRAFÍA</b>	-----	<b>69</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS

PÁG.

## 4.- INTRODUCCIÓN -----

**FIGURA 1.-** Consumo cotidiano de alimentos y bebidas recomendados y no recomendados **10**

**FIGURA 2.-** Porcentaje de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población mexicana **11**

## 10.- MATERIAL Y MÉTODO -----

**FIGURA 3.-** Diagrama de flujo del modelo animal **36**

**FIGURA 4.-** Diagrama de flujo del diseño experimental **40**

## 11.- RESULTADOS -----

**FIGURA 5.-** Consumo semanal de agua y alimento de la ratas DE y HFD **42**

**FIGURA 6.-** Energía consumida (Kcal/semana) de la ratas DE y HFD **43**

**FIGURA 7.-** Peso corporal (g) de la ratas DE y HFD **44**

**FIGURA 8.-** Ratas Wistar macho de los grupos con DE y HFD **46**

**FIGURA 9.-** Concentración de Triglicéridos y Glucosa (mg/dl) al finalizar 8 semanas de dieta **52**

**FIGURA 10.-** Concentración Adiponectina e Insulina al finalizar 8 semanas de dieta **56**

**FIGURA 11.-** Índice HOMA-IR al finalizar 8 semanas de dieta. **57**

**FIGURA 12.-** Ratas Wistar macho al finalizar 8 semanas de tratamiento. **58**



# ÍNDICE DE TABLAS

PÁG.

## 4.- INTRODUCCIÓN -----

**TABLA 1.-** Clasificación de la obesidad según el IMC 13

**TABLA 2.-** Parámetros bioquímicos: valores de referencia en adultos 21

## 10.- MATERIAL Y MÉTODO -----

**TABLA 3.-** Grupos de trabajo para modelo animal 33

**TABLA 4.-** Composición y valor energético de las dietas utilizadas 33

**TABLA 5.-** Grupos de trabajo para el desarrollo del modelo animal 34

**TABLA 6.-** Parámetros bioquímicos para rata macho > 12 semanas 38

## 11.- RESULTADOS -----

**TABLA 7.-** Consumo semanal de agua y alimento de la ratas DE y HFD 41

**TABLA 8.-** Energía consumida (Kcal/semana) de la ratas DE y HFD 43

**TABLA 9.-** Peso corporal (g) inicial y final de los grupos con DE y HFD 44

**TABLA 10.-** Parámetros zoométricos de los grupos con DE y HFD 45

**TABLA 11.-** Perfil bioquímico (mg/dl) de los grupos con DE y HFD 45

**TABLA 12.-** Consumo de agua y alimento durante 8 semanas de tratamiento 47

<b>TABLA 13.-</b> Energía consumida durante 8 semanas de tratamiento.	<b>47</b>
<b>TABLA 14.-</b> Peso (g) antes y después de la administración de tratamiento.	<b>48</b>
<b>TABLA 15.-</b> Diámetro de cintura (cm) antes y después de la administración de tratamiento.	<b>49</b>
<b>TABLA 16.-</b> Índice de lee antes y después de la administración de tratamiento.	<b>50</b>
<b>TABLA 17.-</b> Triglicéridos en sangre (mg/dl) antes y después de la administración de tratamiento.	<b>51</b>
<b>TABLA 18.-</b> Glucosa en sangre (mg/dl) antes y después de la administración de tratamiento.	<b>51</b>
<b>TABLA 19.-</b> Colesterol en sangre (mg/dl) antes y después de la administración de tratamiento.	<b>53</b>
<b>TABLA 20.-</b> Peso tejido adiposo epididimal, mesentérico, retroperitoneal y subcutáneo (g).	<b>54</b>
<b>TABLA 21.-</b> Porcentaje de adiposidad después de 8 semanas de tratamiento.	<b>54</b>
<b>TABLA 22.-</b> Concentración de Adiponectina e Insulina al finalizar 8 semanas de dieta	<b>55</b>
<b>TABLA 23.-</b> Índice HOMA - IR después de 8 semanas de tratamiento	<b>57</b>

## 1.- ABREVIATURAS

<b>AdipoR1</b>	Receptor de adiponectina 1
<b>AdipoR2</b>	Receptor de adiponectina 2
<b>ALA</b>	Ácido alfa-linolénico
<b>DC</b>	Diámetro de cintura
<b>DE</b>	Dieta estándar
<b>DHA</b>	Ácido docosahexaenoico
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentaenoico
<b>ET</b>	Energía proporcionada con la dieta
<b>HFD</b>	Dieta alta en grasa
<b>HOMA- IR</b>	Modelo homeostático
<b>ICC</b>	Índice Cintura-Cadera
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>LHA</b>	Longitud entre el hocico y el ano
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>OCEDE</b>	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	Receptores activados por el proliferador de peroxisoma alfa
<b>PPARs</b>	Receptores activados por el proliferador de peroxisoma
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	Receptores activados por el proliferador de peroxisoma gama
<b>SEGOB</b>	Secretaría de Gobernación

<b>TAB</b>	Tejido adiposo blanco
<b>TAM</b>	Tejido adiposo marrón
<b>TAS</b>	Tejido adiposo subcutáneo
<b>TAV</b>	Tejido adiposo visceral
<b>UCP-1</b>	Proteína desacoplante 1
<b>Wf</b>	Peso final en el mes
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>Wi</b>	Peso inicial en el mes
<b><math>\omega</math>-3</b>	Ácidos grasos poliinsaturados omega – 3
<b><math>\omega</math>-6</b>	Ácidos grasos poliinsaturados omega – 6
<b><math>\omega</math>-9</b>	Ácidos grasos poliinsaturados omega – 9
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration

## 2.- RESUMEN

Los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) son ácidos grasos poliinsaturados omega – 3 con potencial para prevenir o tratar de una serie de patologías. Especialmente aquellas donde la inflamación juega un papel preponderante en su desarrollo. Debido a que estos ácidos grasos de omega -3 son ligandos de los PPARs podrían tener impacto sobre la actividad metabólica. Por tanto, podrían ejercer un efecto benéfico sobre individuos con obesidad.

El objetivo del presente proyecto, es evaluar el efecto del EPA y el DHA sobre marcadores de obesidad en ratas con dieta alta en grasa. Para tal propósito, 25 ratas Wistar macho fueron alimentadas durante 16 semanas con una dieta estándar (n=5) y una dieta alta en grasa (n=20). Posteriormente el grupo con dieta alta en grasa fue segmentado aleatoriamente en 4 subgrupos para recibir el siguiente tratamiento vía oral durante 8 semanas: HFD (vehículo); HFD + Omega-3; HFD + Fenofibrato y HFD + Pioglitazona.

Para evaluar el efecto de la administración de EPA y DHA, se midió el perfil bioquímico (glucosa, triglicéridos y colesterol), los parámetros zoométricos (peso, diámetro de cintura, longitud hocico – ano e índice de lee) y el peso del tejido adiposo (mesentérico, epididimal, retroperitoneal y subcutáneo). Asimismo, se determinó la concertación de insulina y adiponectina en sangre. Finalmente se calculó el índice de HOMA–IR.

La administración de EPA y DHA promovió una disminución de la concentración sérica de triglicéridos y glucosa. Asimismo, disminuyó el índice HOMA-IR, el

porcentaje de adiposidad y el peso del tejido adiposo subcutáneo. Los cambios observados sugieren modificaciones en la actividad metabólica, no obstante, no se observaron cambios sobre el peso, diámetro de cintura e índice de lee.

Finalmente, al contrastar el efecto del Omega-3 con los controles positivos (fenofibrato y pioglitazona) sobre las variables, se puede observar que su administración modifica la concentración de triglicéridos y glucosa de manera semejante, sin ejercer un efecto sobre los parámetros zoométricos.

### **3.- ABSTRACT**

Eicosapentaenoic acids (EPA) and docosahexaenoic (DHA) are omega-3 polyunsaturated fatty acids With the beneficial effects on preventing various diseases in which the inflammation plays a fundamental role. Since these omega - 3 fatty acids are ligands for PPARs, they could have an impact on metabolic activity. Therefore, they could exert a beneficial effect on individuals with obesity.

The objective of this project is to evaluate the effect of EPA and DHA on obesity markers in rats with a high-fat diet. For this purpose, 25 male Wistar rats were fed a standard diet (n = 5) and a high-fat diet (n = 20) for 16 weeks. Subsequently, the group with a high-fat diet was randomly segmented into 4 subgroups to receive the following treatment for 8 weeks: HFD (vehicle); HFD + Omega-3; HFD + Fenofibrate and HFD + Pioglitazone.

The biochemical profile (glucose, triglycerides and cholesterol), the zoometric parameters (weight, waist diameter, snout-anus length and index lee) and the weight of the adipose tissue (mesenteric, epididymal, retroperitoneal and subcutaneous) were measured. Furthermore, the concentration of insulin and adiponectin in the blood was determined and the HOMA –IR index was calculated.

The administration of EPA and DHA promoted a decrease in the serum concentration of triglycerides and glucose. Moreover, it decreased the HOMA-IR index, the percentage of adiposity and the weight of the subcutaneous adipose tissue.

Finally, when contrasting the effect of Omega-3 with the positive controls (fenofibrate and pioglitazone) on the variables, it can be observed that its administration modifies the concentration of triglycerides and glucose in a similar way, without exerting an effect on the zoometric parameters.



## 4.- INTRODUCCIÓN

### 4.1 Obesidad y sus consecuencias

La obesidad se define como la acumulación excesiva de tejido adiposo que provoca un deterioro crónico de las funciones biológicas (WHO, 2017). Es una patología multifactorial, puesto que es ocasionada por un conjunto de factores genéticos, psicológicos y sociales (García y Creus, 2016).

En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad incrementó peligrosamente a nivel mundial (Hruby y Hu, 2015). Una de las razones es la transición nutricional observada en los últimos 30 años, misma que promueve el consumo de alimentos y bebidas con alto contenido energético (García y Creus, 2016). Otro motivo es el estilo de vida adoptado en la sociedad contemporánea, puesto que favorece el uso excesivo de transporte mecanizado, ascensores y computadora (Hruby y Hu, 2015; García y Creus, 2016).

Como consecuencia de la obesidad, los individuos tienen mayor riesgo de padecer enfermedades respiratorias, ortopédicas, psicológicas y alteraciones metabólicas (García y Creus, 2016). Las alteraciones metabólicas están presentes en un 80 por ciento de los pacientes con obesidad y ocasionan diabetes, hipertensión, esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico (Plancarte *et. al*, 2008). Asimismo, incrementa el riesgo a padecer complicaciones postoperatorias y mortalidad hospitalaria (Hruby y Hu, 2015).

Por otro lado, la obesidad genera consecuencias económicas graves, puesto que los tratamientos consumen muchos recursos y los individuos con obesidad

disminuyen su productividad laboral (Arteaga, 2012; García y Creus, 2016). Finalmente, la obesidad propicia consecuencias sociales como la discriminación y exclusión (García y Creus, 2016).

#### **4.2 Obesidad en México: epidemiología y estrategias de control**

Con el objetivo de conocer el estado de salud y las condiciones nutricionales del país, el Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud desarrollaron la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2016). La ENSANUT es realizada cada 6 años, su último reporte es del 2018 y tuvo un costo de 196.4 millones de pesos (ENSANUT, 2018).

Los datos reportados por la ENSANUT del 2018 indican que la población mexicana tiene hábitos alimenticios inapropiados (figura 1). Más del 80% de los mexicanos de todas las edades consumen frecuentemente bebidas no lácteas endulzadas (jugos y refrescos). Asimismo, el consumo de botanas, dulces y postres es alto, especialmente en la población de 1 a 19 años, puesto que son consumidas frecuentemente por más del 60% de ellos (ENSANUT, 2018).

Por el contrario, el porcentaje de mexicanos que consumen alimentos saludables es bajo, puesto que menos del 50% de ellos incorporan en su dieta frecuentemente a las frutas. Esto resulta preocupante, especialmente en la población de 12 a 19 años, debido a que las frutas son consumidas únicamente por el 35.2% de ellos. Asimismo, un pequeño porcentaje de los mexicanos se alimentan de manera recurrente de verduras y son consumidas apenas por el 20% de los niños de 1 a 4 años (ENSANUT, 2018).

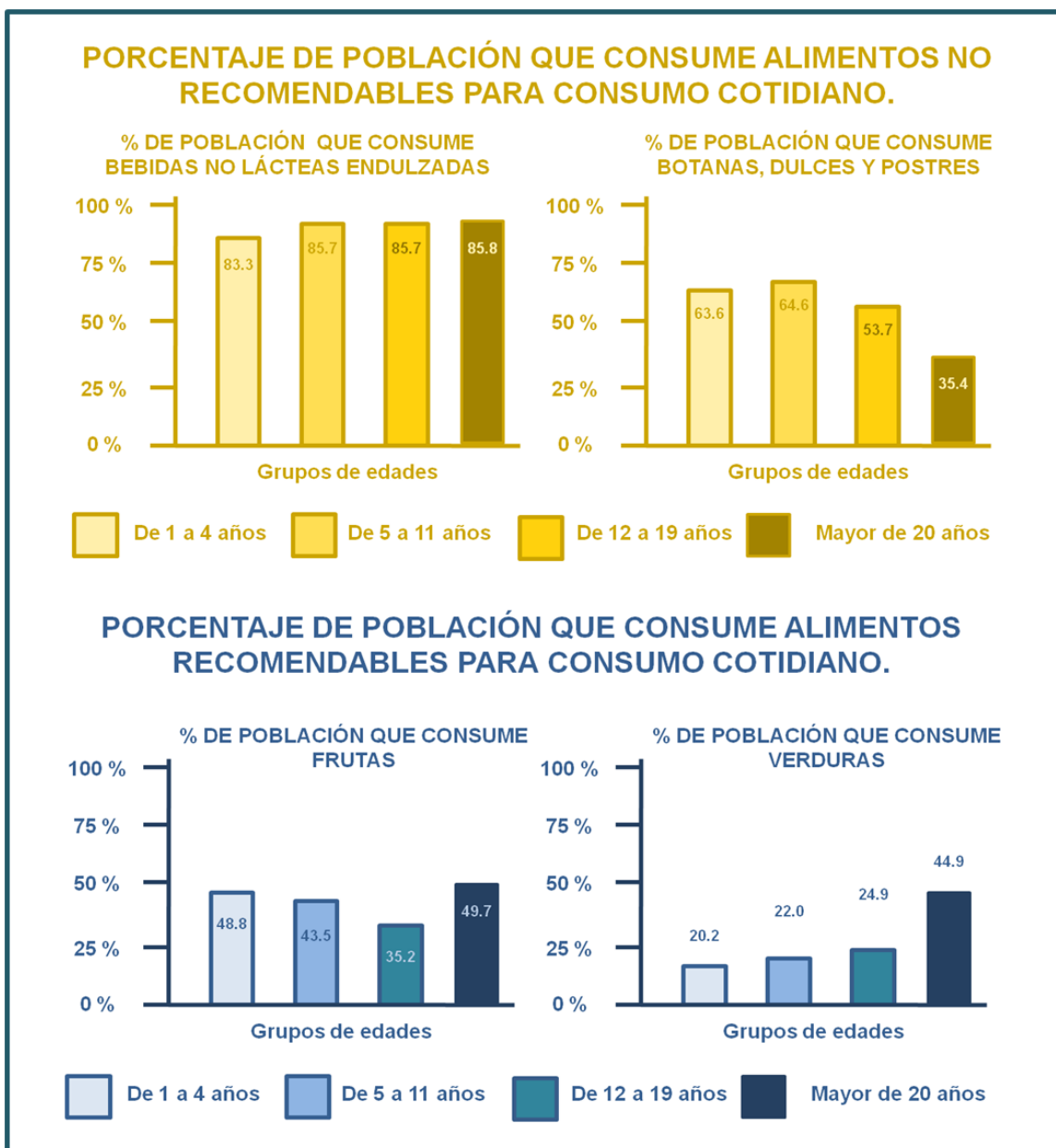
Por otro lado, la actividad física realizada semanalmente por mexicanos mayores a 20 años es escasa (ENSANUT, 2018). Únicamente el 29% de ellos realiza la actividad física mínima recomendada por la World Health Organization (WHO), es decir 150 minutos por semana (WHO, 2013; ENSANUT, 2018).

Como consecuencia de los malos hábitos alimenticios y la falta de actividad física, la prevalencia del sobrepeso y obesidad en la población adulta en los últimos años aumentó (WHO, 2017). Como se observa en la figura 2, en el 2018 en México el 75.2% de la población mayor a 20 años tiene sobrepeso u obesidad (39.1% y 36.1% respectivamente) (ENSANUT, 2018). Esta cifra supera un 3.7% a lo reportado por la ENSANUT del 2012 (ENSANUT, 2012; ENSANUT, 2018). Asimismo, México es el segundo país más obeso entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) (Gurría, 2020).

Esta tendencia se puede observar desde una edad temprana, puesto que en México el 35.6 % de los niños de 5 a 11 años tienen sobrepeso u obesidad (18.1% y 17.5% respectivamente). El panorama es similar en los adolescentes de 12 a 19 años, ya que 23.8% de ellos padecen sobrepeso y el 14.6% obesidad (ENSANUT, 2018).

Dada la información, no es sorpresa que la OCEDE proyecte que el sobrepeso y la obesidad reducirán 4 años la esperanza de vida en México durante los próximos 30 años (ENSANUT, 2018; Gurría, 2020). Asimismo, la disminución de la

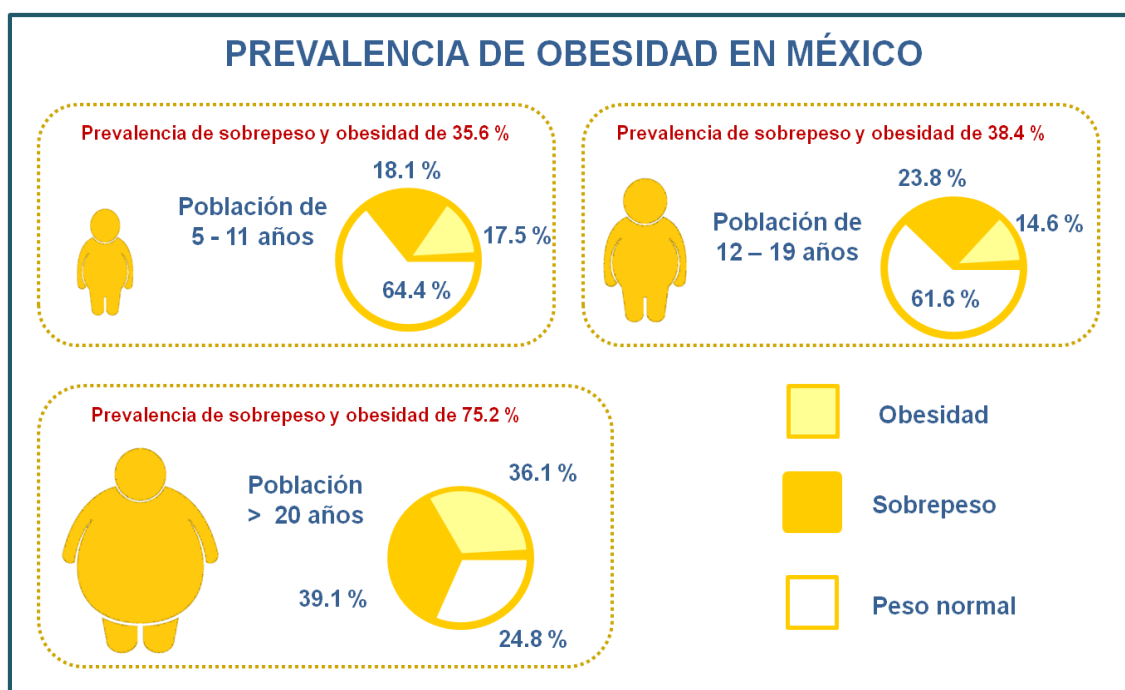
productividad asociada al exceso de peso disminuirá la fuerza laboral equivalente a 2.4 millones de trabajadores de tiempo completo por año (Gurría, 2020).



**Figura 1: Consumo cotidiano de alimentos y bebidas recomendados y no recomendados**

Resultados publicados por la ENSANUT del 2018 que reportan el porcentaje de mexicanos segmentados por edades: 1 a 4 años; 5 a 11 de años; 12 a 19 años y mayor a 20 años.

Debido a que el panorama en México es crítico, se generó el programa para la prevención y control de sobrepeso, obesidad y diabetes (Baltazar y Cortés, 2017). Este programa, tuvo un presupuesto en el 2019 de más de 500 millones de pesos, 17.5% más que en el 2018 (Baltazar y Cortés, 2017; SEGOB, 2018). Algunas estrategias derivadas del programa son: la restricción de la publicidad; el aumento de los impuestos y la actualización del etiquetado de alimentos (SEGOB, 2018). Sin embargo, la magnitud del desafío requiere intensificar los esfuerzos.



**Figura 2: Porcentaje de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población mexicana**

Resultados publicados por la ENSANUT del 2018 reportan el porcentaje de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en mexicanos segmentados por edades (1 a 4 años, 5 a 11 de años, 12 a 19 años y mayor a 20 años)

### 4.3 Diagnóstico de la obesidad

El diagnóstico de la obesidad se realiza a través de métodos que determinan la composición corporal y pueden complementarse con el análisis del perfil bioquímico (García y Violante, 2004; Costa *et. al*, 2015). Algunos métodos para

determinar la composición corporal son la bioimpedancia eléctrica, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear (Lecubea *et al.*, 2017). Estos métodos son altamente fiables para determinar la proporción del tejido adiposo; sin embargo, son poco accesibles por su alto costo (Costa *et. al*, 2015).

Para el diagnóstico de obesidad en pacientes, los parámetros antropométricos son comúnmente usados (Rosales, 2012). Los parámetros antropométricos son rápidos, requieren pocos materiales (cálipers, balanzas y cintas métricas) y son económicamente accesibles (Rosales, 2012). A continuación, se realizará una descripción de los parámetros antropométricos de mayor uso:

*El índice de masa corporal (IMC):* Inicialmente fue diseñado para identificar obesidad por Adolphe Quetelet en el siglo XIX; sin embargo, Garrow en 1981 estableció un punto de corte que permite determinar la magnitud de la obesidad y establecer categorías (Rosales, 2012; Arteaga, 2012). Este índice es recomendable para ambos sexos; no obstante, no se aplica en mujeres embarazadas (Rosales, 2012).

Actualmente, el IMC es el indicador de obesidad más implementado a nivel mundial, puesto que es promovido por WHO (Rosales, 2012; WHO, 2000). Se calcula usando una báscula con estadímetro (o con cinta antropométrica) con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de masa corporal} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

Como se observa en la tabla 1, el IMC permite diferenciar a individuos con bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad, esta última se clasifica en leve, moderada y severa (WHO, 2000). En el caso de los niños y adolescentes, el IMC cambia durante las etapas de crecimiento, por tanto, es conveniente el uso de tablas de referencia promovidas por la WHO que consideran la edad y la estatura (Ofei, 2005; WHO, 2005).

*Tabla 1. Clasificación de la obesidad según el IMC.*

<b>GRADO</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>	<b>IMC</b>
	Bajo peso	< 18.5
	Normo peso	18.5 - 24.9
I	Sobrepeso	25 - 29.9
II	Obesidad leve	30 - 34.9
III	Obesidad moderada	35 – 39.9
IV	Obesidad severa	Más de 40

Finalmente, es importante tomar en cuenta que el IMC no permite distinguir la masa muscular del tejido adiposo, asimismo, no determina el área en la que se distribuye la adiposidad y por tanto tiene margen de error (Ofei, 2005)

*Diámetro de cintura (DC):* El DC es un parámetro usado para determinar obesidad validado por Lean y sus colaboradores en 1995 (Perea *et al.*, 2014). Es un parámetro importante debido a que determina obesidad abdominal, misma que aumenta el riesgo a padecer comorbilidades metabólicas (Rosales, 2012; Perea *et al.*, 2014). La Secretaría de Salud recomienda un DC menor a 90 cm para hombres y menor a 80 cm para mujeres (Secretaría de Salud, 2016)

El sitio de medición recomendado por el National Institutes of Health (NIH) es por encima de la cresta ilíaca (Rosales, 2012). Para determinarlo se requiere una cinta antropométrica y que el paciente este de pie (Ofei, 2005; Rosales, 2012).

Estudios indican, que cada que un hombre aumenta 5 centímetros de DC se eleva un 17% el riesgo de muerte y para el caso de las mujeres aumenta un 13% (Rosales, 2012;). Actualmente, el NIH considera que el DC es un parámetro antropométrico ideal para complementar al IMC en el diagnóstico de obesidad y del síndrome metabólico (Ofei, 2005; Rosales, 2012).

En el caso de la población de niños y adolescentes, el DC es un buen indicador de obesidad; sin embargo, es importante recordar que es una variable que se modifica durante el crecimiento (Zayas *et al.*, 2002; Rosales, 2012). En consecuencia, es necesario comparar el DC de los pacientes con estándares expresados en percentiles para ambos sexos y a diferentes edades (Zayas *et al.*, 2002).

*Índice Cintura-Cadera (ICC):* Una medición muy práctica para diagnosticar obesidad durante la atención primaria es el ICC, debido a que correlaciona bien con la adiposidad visceral (Montalbán, 2001; Hernández *et al.*, 2018). Para calcular el ICC el paciente debe estar de pie, la circunferencia de cintura se obtiene como ya se indicó y la circunferencia de cadera se determina a la altura de los troncales (Montalbán, 2001). El ICC se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de cintura-cadera} = \frac{\text{Circunferencia de cintura}}{\text{Circunferencia de cadera}}$$



Según reportes de la WHO, el ICC debe ser menor a 1 en hombres y menor a 0.85 en mujeres (WHO, 2000). Estudios indican que el aumento de 0.01 del ICC provoca un incremento del 5 % en el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares (Hernández *et al.*, 2018).

El ICC debe ser usado tomando en cuenta que tiene margen de error, puesto que en caso de que la obesidad aumente de manera proporcional, el índice se mantiene constante (Rosales, 2012; Hernández *et al.*, 2018).

*Plicometría:* La plicometría es un conjunto de técnicas que determinan el porcentaje de adiposidad a través de mediciones en los pliegues grasos (Ferraiuolo, 2020). Se desarrolló en los 90s y actualmente permite el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con obesidad y sobrepeso (Cedeño *et al.*, 2015; Ferraiuolo, 2020). Los puntos anatómicos más comunes en donde se realizan las mediciones son:

- El tríceps – Parte exterior del brazo en el punto medio entre el hombro y el codo
- La pantorrilla – En la parte interna de la pierna en el punto medio entre la rodilla y el tobillo
- El muslo – En la línea media anterior del muslo, entre la cadera y la rodilla
- El pecho - Punto medio en la línea que une la axila y el pezón
- El abdomen – Dos centímetros a la derecha del ombligo
- La cadera – Parte superior de la cresta ilíaca

Para tomar las medidas en los pliegues, es necesario un instrumento denominado plicómetro, que consiste en una pinza de presión que determina el grosor de los

pliegues en milímetros (Lopategui, 2016; Ferraiuolo, 2020). Las mediciones deben realizarse a un centímetro de la cresta del pliegue, en el hemisferio derecho del individuo (Cedeño *et al.*, 2015; Lopategui, 2016). La doble capa de piel debe sujetarse firmemente entre los dedos pulgar e índice (Cedeño *et al.*, 2015). Para realizar mediciones precisas es necesario no ejercer mucha presión, tomar los pliegues directamente de la piel (no en la ropa) y no hacer mediciones sobre la piel húmeda o en pacientes con fiebre (Cedeño *et al.*, 2015; Lopategui, 2016).

La plicometría también tiene desventajas, puesto que obtener medidas precisas depende de la calibración del plicómetro y del nivel de entrenamiento de la persona que realice las mediciones (Moreira *et al.*, 2015; Lopategui, 2016). Asimismo, el método asume que todas las mediciones son realizadas ejerciendo la misma presión y que la distribución de adiposidad es constante a lo largo de los tejidos (Moreira *et al.*, 2015)

#### **4.4 Tejido adiposo y obesidad**

El tejido adiposo es un componente esencial de los humanos y está constituido principalmente de células que almacenan lípidos llamadas adipocitos (González, 2013). El tejido adiposo constituye hasta el 25 % de nuestra composición corporal y se divide en 4 subtipos: blanco; marrón; beige y rosa (Esteve, 2014; González, 2013).

El tejido adiposo marrón (TAM) tiene como función principal controlar la temperatura corporal a través de la termogénesis no temblorosa (Esteve, 2014). Sus adipocitos contienen múltiples mitocondrias con proteína desacoplante 1

(UCP-1), misma que promueve la disipación del gradiente de protones y permite la producción de calor (Esteve, 2014; Richard *et al.*, 2020).

Por otro lado, el tejido adiposo blanco (TAB) acumula la energía en caso de exceso y cuando hay déficit la suministra (Choe *et al.*, 2016). Asimismo, secreta adipocinas que pueden regular señales del apetito y la actividad metabólica (Guo, 2014; Kahn y Flier, 2000). El TAB es el subtipo que se encuentra en mayor proporción en humanos, puesto que se distribuye en todo el organismo (Choe *et al.*, 2016; Esteve, 2014).

El tejido adiposo beige, muestra características propias de los adipocitos blancos y los marrones (Richard *et al.*, 2020). En un principio, se observó que los adipocitos beige se formaban en respuesta al frío; sin embargo, estudios indican que la dieta y el ejercicio también promueven el pardeamiento (Esteve, 2014; Richard *et al.*, 2020).

Finalmente, el tejido adiposo rosa permite la formación de alvéolos secretores de leche durante el embarazo y la lactancia (Richard *et al.*, 2020). Los adipocitos rosados están constituidos por un gran número de gotas de lípidos, mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso (Esteve, 2014; Richard *et al.*, 2020).

Otra forma de clasificar al tejido adiposo es a través de su ubicación, puesto que existen 2 grandes grupos: tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo interno (Pérez *et al.*, 2010). El patrón de distribución depende de múltiples factores como la edad, la dieta, la actividad física, el sexo, el consumo de drogas y la actividad

hormonal (Esteve, 2014). Asimismo, su ubicación confiere diferentes características metabólicas y endocrinas (Pérez *et al.*, 2010).

El tejido adiposo subcutáneo (TAS), es la capa de tejido graso que se encuentra entre la dermis y el tejido conectivo de los músculos (Shen *et al.*, 2003). Funciona como aislante térmico y permite el almacenamiento de aproximadamente el 80 % de la grasa corporal (Hardie, 2012; Tchkonja *et al.*, 2013; Kredel & Siegmund, 2014). Sus adipocitos tienen mayor sensibilidad a la insulina, secretan en menor proporción adipocinas proinflamatorias y en mayor proporción adiponectina (Esteve, 2014; Kwok *et al.*, 2016; Kredel y Siegmund, 2014). Estudios indican que el TAS a diferencia del tejido adiposo visceral no confiere riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y dislipidemia (Kwok *et al.*, 2016; Tran *et al.*, 2008). Las razones son que el TAS puede expandirse sin limitaciones anatómicas (Tchkonja *et al.*, 2013). Asimismo, almacena energía a largo plazo debido a que su crecimiento ocurre mediante el aumento del número de sus adipocitos (hiperplasia) evitando el efecto lipotóxico de los ácidos grasos (Tchkonja *et al.*, 2013; Kwok *et al.*, 2016).

Por otro lado, el tejido adiposo visceral (TAV) está compuesto por los depósitos adiposos de la cavidad intratorácica, intraabdominal e intrapélvica (Shen *et al.*, 2003). Almacena aproximadamente del 5 al 10 % de la grasa corporal total en las mujeres y del 10 al 20 % en hombres (Kredel y Siegmund, 2014) Se caracteriza por tener mayor actividad metabólica (lipogénesis y lipólisis) y mayor flujo sanguíneo (Tchkonja *et al.*, 2013). Su acumulación se relaciona con el desarrollo de síndrome metabólico y de enfermedades cardiovasculares, puesto que secreta en mayor medida leptina y tiene un perfil proinflamatorio (Shuster *et al.*, 2012;

Esteve, 2014; Kwok *et al.*, 2016). Asimismo, su crecimiento generalmente ocurre mediante el agrandamiento de los adipocitos (hipertrofia) (Tchkonia *et al.*, 2013).

En individuos obesos, el tejido adiposo blanco se expande como consecuencia a la ingesta calórica excesiva (Richard *et al.*, 2020). Como ya se mencionaba, esta expansión puede ocurrir a través del aumento del tamaño (hipertrofia) o del número (hiperplasia) de los adipocitos (Tchkonia *et al.*, 2013; Richard *et al.*, 2020). La presencia de adipocitos hipertróficos, la disminución de la hiperplasia y el desarrollo de inflamación reflejan una expansión alterada del tejido adiposo, misma que es asociada a disturbios metabólicos (Richard *et al.*, 2020).

#### **4.5 Perfil metabólico y bioquímico de individuo obeso**

La obesidad no solo se manifiesta en términos del tamaño del individuo, también altera la actividad metabólica (Arteaga, 2012). Por tanto, es común que los pacientes obesos presenten un aumento de los niveles séricos de glucosa, colesterol y triglicéridos (Arteaga, 2012; Guo, 2014).

El mecanismo que lo provoca aún no se conoce con precisión; sin embargo, se tiene claro que la falta de balance entre la ingesta y el gasto energético provoca el crecimiento del tejido adiposo (Flores *et al.*, 2011). Este crecimiento se caracteriza por el aumento de la hipertrofia, la disminución de la hiperplasia y la acumulación excesiva del tejido adiposo visceral (Flores *et al.*, 2011; Arteaga, 2012). Como consecuencia, los pacientes obesos presentan un estado de estrés oxidativo y de inflamación crónica que altera la actividad metabólica (Flores *et al.*, 2011).

Por ejemplo, la insulina es una hormona cuya función primaria es promover la entrada de la glucosa al interior del tejido adiposo, el músculo y el corazón (Salceda, 2012). Asimismo, promueve la síntesis del glucógeno, la captación de los ácidos grasos y la síntesis de los triglicéridos (Plancarte *et. al*, 2008).

En pacientes obesos las células disminuyen su capacidad para responder óptimamente a la insulina, es decir, presentan resistencia (Kahn y Flier, 2000; Salceda, 2012). Inicialmente, para compensar la falta de funcionalidad el páncreas aumenta la secreción de la insulina ocasionando hiperinsulinemia (Kahn y Flier, 2000). En caso de que la producción alterada de la insulina se prolongue, el páncreas se deteriora y la secreción de la insulina disminuye (Kahn y Flier, 2000; Ros y Medina, 2011). Como consecuencia, aumentan los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), se reduce la síntesis de glucógeno y la oxidación de los ácidos grasos (Ros y Medina, 2011).

Otro cambio importante en pacientes obesos es la disminución de la secreción de adiponectina (Smith *et al.*, 2016). La adiponectina es una hormona secretada por el tejido adiposo que se caracteriza por sus altas concentraciones en el plasma humano (de 2 a 20 µg/mL) (Richard *et al.*, 2020). La adiponectina es esencial para la actividad metabólica, puesto que aumenta la oxidación de los lípidos y la sensibilidad a la insulina (Smith *et al.*, 2016). Asimismo, reduce la expresión de mediadores inflamatorios y propicia la pérdida de peso (Smith *et al.*, 2016; Rossi *et al.*, 2005).

La adiponectina ejerce su acción a través de sus receptores AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina (Daniele *et al.*, 2013). Estos receptores en pacientes obesos disminuyen hasta en un 30% en tejido adiposo subcutáneo (Rossi *et al.*, 2005; Daniele *et al.*, 2013). La obesidad también se caracteriza por la disminución de la expresión y secreción de la adiponectina (Daniele *et al.*, 2013). Como consecuencia, los pacientes con obesidad presentan hiperglucemia e hiperinsulinemia (Rossi *et al.*, 2005; Daniele *et al.*, 2013).

Para identificar indicios de cambios en la actividad metabólica en pacientes con obesidad, generalmente se obtiene una muestra de sangre venosa en ayuno (Arteaga, 2012). Como se observa en la tabla 2, existen parámetros bioquímicos bien establecidos que permiten identificar si el rango de concentración de glucosa, colesterol y triglicéridos en sangre es considerado normal (NOM-015-SSA2, 1994; NOM-037-SSA2, 2002). Si bien, no todos los pacientes con obesidad presentan valores mayores a lo recomendado, aproximadamente entre el 70 y el 80% de los pacientes no son “obesos metabólicamente sanos” (Arteaga, 2012; Richard *et al.*, 2020). Por consiguiente, la determinación del perfil bioquímico es considerado una buena herramienta para indicar obesidad o sus comorbilidades (Arteaga, 2012).

**Tabla 2. Parámetros bioquímicos: valores de referencia en adultos**

<b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
Glucosa en ayunas (mg/dl)	<110	110-140	> 140
Triglicéridos en ayunas (mg/dl)	<150	150-200	> 200
Colesterol total en ayunas (mg/dl)	< 200	200-239	> 240

Parámetros bioquímicos publicados por la Norma Oficial Mexicana.

#### 4.6 Tratamientos en pacientes con obesidad

Debido a que la obesidad es un problema de salud creciente a nivel mundial, existe gran interés por encontrar tratamientos que disminuyan el peso y el riesgo a padecer otras patologías (Ruban *et al.*, 2019). Los tratamientos para la obesidad de mayor uso son:

*Terapia dietética* - Consiste en la alteración de los hábitos nutricionales del paciente obeso para promover la pérdida sostenida de peso (Ros y Medina, 2011). Se basan principalmente en la disminución de las calorías consumidas o en la alteración de la ingesta de los macronutrientes (bajas en glúcidos o altas en proteínas) (Gilden y Wadden, 2012; Ruban *et al.*, 2019).

Las ventajas de disminuir el consumo de calorías, son la pérdida de peso y la disminución del riesgo a padecer patologías asociadas a la obesidad (Gilden y Wadden, 2012). No obstante, la adaptación metabólica causa altos porcentajes de recuperación de peso (Gilden y Wadden, 2012; Ruban *et al.*, 2019). En el caso de las dietas que modifican el consumo de macronutrientes, inicialmente generan buenos resultados; sin embargo, no demostraron efecto a largo plazo sobre el peso corporal (Schwingshackl y Hoffmann 2013).

*Tratamiento quirúrgico* - La intervención quirúrgica para el tratamiento de pacientes con obesidad mórbida (IMC >35), ha generado resultados interesantes (Morales *et al.*, 2004) Las opciones de mayor implementación son el balón intragástrico, la cirugía bariátrica y la banda gástrica ajustable laparoscópica (Colquitt *et al.*, 2014). Estas técnicas quirúrgicas actuales emergen como una opción con buenos resultados a largo plazo (Colquitt *et al.*, 2014). No obstante,



son poco factibles para un importante porcentaje de personas obesas, asimismo pueden provocar mala absorción intestinal de nutrientes (Colquitt *et al.*, 2014).

*Actividad física* - Es una importante alternativa de tratamiento para la obesidad, puesto que compensa la excesiva ingesta de energía a través del aumento del gasto (Fox, 2017). No obstante, genera mejores resultados como complemento a otras estrategias, ya que es difícil conseguir una pérdida de peso sostenida exclusivamente a través de la actividad física (Ros y Medina, 2011).

*Terapia farmacológica* - Con respecto a las estrategias que requieren terapia farmacológica, existen principalmente dos corrientes (Ruban *et al.*, 2019). La primera promueve el uso de fármacos que disminuyen el peso como el Orlistat y la Liraglutida (Ruban *et al.*, 2019). No obstante, son de uso limitado por sus efectos secundarios (heces grasas, urgencia fecal e incontinencia, entre otros) y por su recomendación de uso no prolongado (Raz y Glandt, 2011; Ruban *et al.*, 2019). La segunda corriente, recomienda una terapia farmacológica que disminuye los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total y glucosa (Horita *et al.*, 2015). Su objetivo es controlar o evitar las comorbilidades asociadas a la obesidad como la diabetes y la hipertensión (Raz y Glandt, 2011; Horita *et al.*, 2015).

*Nutracéuticos*- Finalmente, vale la pena mencionar el consumo cada vez más popular de los nutracéuticos (Pérez, 2006). Los cuales se definen como productos ingeridos vía oral que contienen vitaminas, minerales, aminoácidos u otros complementos de la dieta (FDA, 2015). Son usados comúnmente para preservar o

recuperar una buena salud; sin embargo, a diferencia de los medicamentos no necesariamente tienen una acción terapéutica (Anders y Schroeter, 2017).

Los nutracéuticos pueden favorecer el control de la obesidad promoviendo la sensación de saciedad, reduciendo el apetito o evitando la formación de tejido adiposo (Pérez, 2006). Asimismo, pueden promover la disminución de la glucosa, el colesterol y los triglicéridos en sangre (Anders y Schroeter, 2017).

Debido a que no hay suficiente evidencia del alcance de los nutracéuticos, no se puede concluir que disminuyen el peso corporal, por lo que es necesario advertir al consumidor para promover su uso seguro (Pérez, 2006). No obstante, no se deben descartar sus posibles beneficios, por el contrario, es necesario implementar estudios (Saper *et al.*, 2004; Anders y Schroeter, 2017).

Como producto de este análisis, es posible concluir que hasta el momento existen múltiples estrategias de control de la obesidad asociadas a beneficios (Ruban *et al.*, 2019). A pesar de eso, es importante seguir buscando tratamientos funcionales con bajos porcentajes de incidencia y sin complicaciones a largo plazo.

#### **4.7 Modelos animales de obesidad**

La prevalencia de obesidad continúa aumentando peligrosamente a nivel mundial. Es por este motivo, que es importante el uso de modelos con características semejantes a la obesidad humana (Lutz y Woods, 2012). De hecho, para comprender el mecanismo que preserva el equilibrio energético, la contribución de los modelos de inducción de obesidad ha sido fundamental (Von *et al.*, 2006). Actualmente, estos modelos permiten buscar alternativas para prevenir o tratar la obesidad y sus comorbilidades (Von *et al.*, 2006; Lutz y Woods, 2012).

Si bien, la mayoría de los mamíferos son propensos a desarrollar obesidad, los animales comúnmente usados en estos modelos son los ratones y las ratas (Lutz y Woods, 2012). Asimismo, los métodos para desarrollar obesidad son muy variados, sin embargo podrían clasificarse en 4 tipos (Speakman *et al.*, 2007):

- Modelos de obesidad a partir de alteraciones genéticas.
- Modelos de obesidad con intervención de agentes químicos.
- Modelos de obesidad a través de intervención quirúrgica.
- Modelos inducidos por la dieta.

Los modelos de obesidad a partir de alteraciones genéticas, se popularizaron durante los 90s (Von *et al.*, 2006). Se caracterizan por el uso de cepas de roedores con falta o disfunción de un gen (Lutz y Woods, 2012). Actualmente, existen más de 50 tipos diferentes de modelos genéticos de obesidad (Von *et al.*, 2006). Los más comunes son los roedores con deficiencia de leptina o mutaciones en su receptor (Speakman *et al.*, 2007; Lutz y Woods, 2012). Por ejemplo, los ratones ob/ob, los ratones db/db y las ratas zucker (Von *et al.*, 2006).

Con respecto a los modelos de obesidad con intervención de agentes químicos, la administración de glutamato monosódico sin duda es el método más común (Lutz y Woods, 2012). Para inducir obesidad mediante este método, se administra de 2-4 mg/g de peso de glutamato monosódico vía subcutánea o intraperitoneal (Von *et al.*, 2006; Lutz y Woods, 2012). El modelo se realiza en ratas recién nacidas en los primeros 10 días postnatales (Von *et al.*, 2006). La obesidad se genera como consecuencia a la lesión del núcleo arqueado (Lutz y Woods, 2012).

En el caso de los modelos para inducir obesidad a través de la intervención quirúrgica, uno de los primeros métodos implementados es la lesión del hipotálamo ventromedial (Speakman *et al.*, 2007). Genera buenos resultados debido a que aumenta el peso corporal y el tejido adiposo; sin embargo, es de difícil ejecución (Speakman *et al.*, 2007; Lutz y Woods, 2012). Para ratas y ratones hembra, otro modelo usado es la ovariectomía (Von *et al.*, 2006). Esta consiste en la extracción de uno o ambos ovarios que como consecuencia provoca una caída de los niveles de leptina (Lutz y Woods, 2012).

Con respecto a las dietas, existen varias opciones eficaces para inducir obesidad (Von *et al.*, 2006). Las dietas más comunes son las altas en carbohidratos y en grasa (Lutz y Woods, 2012). Son consideradas óptimas para el estudio de obesidad por su semejanza con la obesidad humana (Speakman *et al.*, 2007). No obstante, este modelo puede requerir mucho tiempo y en algunos casos las dietas tienen alto costo económico (Von *et al.*, 2006).

Otra opción comúnmente usada es la dieta de cafetería, misma que promueve obesidad por medio de una dieta que imita el consumo occidental de alimentos (Von *et al.*, 2006). Son económicamente más accesibles; sin embargo, la composición de macronutrientes de la dieta puede ser muy variable (Speakman *et al.*, 2007; Lutz y Woods, 2012).

Para elegir un modelo animal conveniente, es necesario elegir una opción que mejor se adapte al proyecto a investigar.

## 5.- ANTECEDENTES

Los ácidos grasos son indispensables en los seres vivos, puesto que son fuente de energía o componentes de la membrana celular (Rodríguez *et al.*, 2005). Están integrados por un grupo carboxilo y una cadena hidrocarbonada, que en caso de tener más de un doble enlace son denominados ácidos grasos poliinsaturados (Rodríguez *et al.*, 2005; Coronado *et al.*, 2006). Los ácidos grasos poliinsaturados se pueden clasificar en familias: omega – 3, omega – 6 y omega – 9, según la posición del primer doble enlace contando a partir del extremo metilo (Coronado *et al.*, 2006).

Los ácidos grasos poliinsaturados omega – 3 ( $\omega$ -3 o n-3) están integrados por el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (Rodríguez, 2015). Son populares por su potencial para prevenir o tratar de una serie de patologías, especialmente aquellas donde la inflamación juega un papel preponderante en su desarrollo (Rodríguez, 2015; Wang y Huang, 2015).

El EPA y el DHA son denominados ácidos grasos esenciales, puesto que solo se obtienen a través de la dieta (Rodríguez, 2015). No obstante, es posible que el organismo convierta el ALA en EPA y DHA mediante enlongasas y desaturasas (Swanson *et al.*, 2012). La ingesta de estos ácidos grasos ocurre a través de pescados como las sardinas, el salmón, el atún u otras fuentes como las algas y el kril (Valenzuela *et al.*, 2011).

El mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3, no se conoce completamente (Rodríguez, 2015). No obstante, el EPA y DHA podría ejercer cambios sobre el metabolismo debido a que altera la expresión génica en el tejido adiposo, modifica la secreción de adipocinas y funcionan como ligandos de los PPARs (Rodríguez, 2015; Pahlavani *et al.*, 2017).

Los primeros estudios sobre el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, se realizaron en los años 80s con nativos de Groenlandia (Bang *et al.*, 1980). Como consecuencia, se identificó que la dieta tradicional rica en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 podría relacionarse con una menor incidencia de enfermedades del corazón (Bang *et al.*, 1980). Fue a partir de este estudio, que el conocimiento sobre los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 creció exponencialmente. Durante toda la década de los 80s múltiples estudios evaluaron el efecto del consumo de pescado sobre enfermedades cardiovasculares (Kromhout *et al.*, 1985; Connor *et al.*, 1985; Burr *et al.*, 1989).

En 1999, se publicó por primera vez un estudio que sugería el uso de suplementos de aceite de pescado, el objetivo del estudio fue evaluar su efecto sobre el riesgo a muerte por enfermedad cardiovascular (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999). Fue a partir del año 2000 que otros grupos de trabajo visualizaron el potencial terapéutico de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre otras patologías. Durante esta década se popularizaron los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 por sus efectos antiinflamatorios y su aplicación en patologías como la diabetes mellitus, la esteatosis hepática y la hipertensión.

En el 2009, se desarrolló un modelo con ratones macho ob/ob cuyo objetivo era determinar el efecto del omega-3 sobre el hígado con esteatosis (González *et al.*, 2009). En este proyecto, González y sus colaboradores determinaron el efecto de la ingesta de alimento suplementado con omega-3 (6% DHA/Kg de alimento) durante 5 semanas. En los resultados se observó una disminución significativa sobre la concentración sérica de colesterol (González *et al.*, 2009). No obstante, no se observó una disminución en el peso corporal, el peso del tejido adiposo epididimal, el porcentaje de adiposidad y la concentración sérica de triglicéridos (González *et al.*, 2009).

Un año después, un proyecto realizado por Nishan buscaba evaluar el efecto del omega-3 sobre la inflamación en ratones C57BL/6J obesos. Para esto, alimentaron ratones con una dieta alta en grasa por 6 semanas y posteriormente suministraron una dieta con 36 g de EPA/kg de alimento durante 5 semanas. Los resultados mostraron una disminución en los niveles séricos de glucosa, de insulina y del índice de HOMA-IR. Asimismo, la concentración sérica de adiponectina aumentó (Nishan *et al.*, 2010). No obstante, no se observó una disminución del peso corporal, del peso del tejido adiposo total y del peso del tejido adiposo epididimal.

Finalmente, en el 2014 un estudio investigó el efecto del omega-3 sobre la secreción de citocinas involucradas en el proceso inflamatorio. En el estudio, ratas Wistar macho fueron alimentadas con una dieta alta en grasa suplementada con omega-3 (21,8 g por cada 100 g de alimento) durante 6 semanas. Como consecuencia, disminuyó el peso corporal, el peso del tejido adiposo

retroperitoneal y el peso del tejido adiposo epididimal. Asimismo, disminuyó la concentración de insulina y el índice de HOMA-IR (Lionetti *et al.*, 2014). No obstante no se disminuyó la concentración sérica de glucosa.

Los antecedentes señalan que existe evidencia de que el EPA y el DHA tienen un efecto sobre la actividad metabólica alterada por la obesidad. No obstante, los resultados publicados hasta ahora son contradictorios. Es por esa razón, que es necesario desarrollar un modelo animal más completo y enfocado en la obesidad. Asimismo, es importante determinar los efectos de la administración oral del EPA y el DHA a través de una dosis definida y no en el alimento donde la ingesta de omega-3 es dependiente del consumo de comida.

## **6.- JUSTIFICACIÓN**

La obesidad, disminuye la calidad de vida de los pacientes obesos e incrementa su riesgo a padecer múltiples enfermedades (WHO, 2017). Asimismo, la alta demanda de los servicios médicos, absorbe recursos que podrían implementarse en el desarrollo económico y social (Dommarco, 2011). Es por esa razón, que desarrollar proyectos cuyo objetivo sea encontrar nuevos tratamientos para la obesidad es esencial (Hruby y Hu, 2015). Debido a que la obesidad es una patología multifactorial con manifestaciones heterogéneas, es complicado identificar tratamientos que propicien una pérdida de peso sin efectos secundarios (Ruban *et al.*, 2019).

El ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico poseen un efecto antiinflamatorio. Parecen tener potencial terapéutico en patologías como la artritis



reumatoide, la colitis, la hipertensión y la diabetes mellitus (Rodríguez, 2015). Con respecto a la obesidad, algunos estudios indican que el EPA y DHA disminuyen la concentración sérica de glucosa, triglicéridos y colesterol (González *et al.*, 2009) Asimismo, parece promover la disminución del peso corporal y el índice de adiposidad (Nishan y Kalupahana, 2010; Lionetti *et al.*, 2014). No obstante los resultados no son consistentes y el mecanismo que provoca sus beneficios continúa estudiándose. Si bien ya existen tratamientos farmacológicos para tratar la obesidad, las ventajas del EPA y el DHA es que su administración carece de efectos secundarios conocidos (Rodríguez *et al.*, 2005).

## **7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) sobre marcadores de obesidad en ratas con dieta alta en grasa?

## **8.- HIPÓTESIS**

La administración oral de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) ejercerá un efecto benéfico al modificar marcadores de obesidad en ratas macho de cepa Wistar con dieta alta en grasa.

## **9.- OBJETIVOS**

### ***Objetivo General***

Evaluar el efecto de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) sobre marcadores de obesidad de ratas macho de la cepa Wistar con dieta alta en grasa.

### **Objetivos Particulares**

- Evaluar el efecto del EPA y DHA sobre parámetros zoométricos (peso corporal, diámetro de cintura e índice de Lee) en ratas con dieta alta en grasa.
- Determinar el efecto del EPA y DHA sobre el perfil bioquímico (glucosa, colesterol total y triglicéridos) en ratas con dieta alta en grasa.
- Determinar el efecto del EPA y DHA sobre el peso del tejido adiposo blanco (retroperitoneal, mesentérico, epididimal y subcutáneo) y el índice de adiposidad en ratas con dieta alta en grasa.
- Determinar el efecto del EPA y DHA sobre la concentración sérica de insulina y adiponectina en ratas con dieta alta en grasa.
- Evaluar el efecto del EPA y DHA sobre el indicador de resistencia a la insulina HOMA-IR en ratas con dieta alta en grasa.

## **10.- MATERIAL Y MÉTODO**

### **10.1 Animales de experimentación**

Para la realización del modelo fue seleccionada la cepa Wistar, debido a que es susceptible a la obesidad inducida por una dieta (Marques *et al.*, 2015). Es de fácil manejo, tiene una importante cantidad de información publicada sobre ella, un tamaño conveniente y un ciclo de vida corto (Vargas *et al.*, 2018).

Todos los procedimientos del presente proyecto de investigación fueron realizados bajo los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 sobre especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Para la ejecución del modelo se consideraron 25 ratas

macho con 4 semanas de edad y con un peso de  $123.10 \pm 6.28$  gramos obtenidas del bioterio del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se alojaron en cajas de acrílico con ciclos de luz/obscuridad de 12 horas a una temperatura de 21 a 23 °C. Como se observa en la tabla 3, las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en 2 grupos.

**Tabla 3. Grupos de trabajo para modelo animal**

GRUPOS	N
Dieta estándar (DE)	5
Dieta alta en grasa (HFD)	20

Para alimentar a las ratas, se utilizaron dos dietas con diferente contenido calórico durante 16 semanas. El grupo 1 fue alimentado con una dieta estándar (DE) de la marca Labdiet 5008\* Formulab Diet y el grupo 2 recibió una dieta alta en grasa (HFD) elaborada por Frogslab. En ambos casos tuvieron acceso libre del alimento y agua. La composición y el valor energético de ambas dietas se reportan en la tabla 4.

**Tabla 4. Composición y valor energético de las dietas utilizadas.**

	PROTEÍNAS	CARBOHIDRATOS	LÍPIDOS	TOTAL
Dieta estándar (DE)	26.9% 0.941 Kcal/ g	56.4% 1.974 Kcal/g	16.7% 0.585 Kcal/g	100% 3.50 Kcal/g
Dieta alta en grasa (HFD)	10.2% 0.556 Kcal/g	26.4% 1.439 Kcal/g	63.4% 3.455 Kcal/g	100% 5.45 Kcal/g

Composición y valor energético de las dietas usadas para la estandarización del modelo de obesidad.

Al finalizar las 16 semanas de dieta, el grupo con HFD fue segmentado aleatoriamente en 4 grupos como se observa en la tabla 5.

*Tabla 5. Grupos de trabajo para el desarrollo del modelo animal*

<b>GRUPO</b>	<b>N</b>
Dieta estándar (DE) – Testigo	5
Dieta alta en grasa (HFD) – Control	5
HFD + Omega -3	5
HFD + Fenofibrato	5
HFD + Pioglitazona	5

En la tabla se puede observar la distribución de los grupos para el modelo experimental

Durante 8 semanas los grupos recibieron la siguiente intervención:

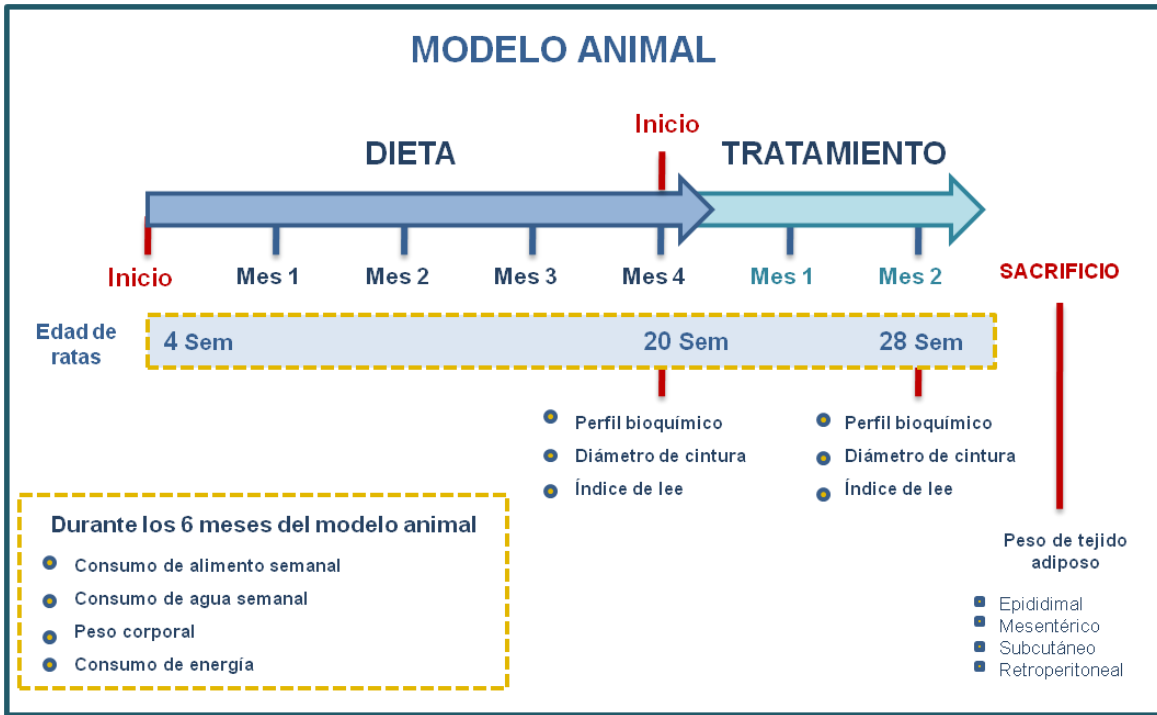
- *1er grupo* – Dieta estándar y sin tratamiento
- *2do grupo* – Dieta alta en grasa con administración oral de solución salina 10 % tween 20 (4 ml/Kg de peso)
- *3er grupo* – Dieta alta en grasa con administración oral de EPA y DHA en una proporción 2:1 (Shang et al., 2017; Ping et al., 2017; Liu et al., 2018) de la marca Omega Rx, Dr Sears Zone.

La marca de EPA y DHA seleccionada, proporciona ácidos grasos poliinsaturados de omega-3 purificados de anchoas y sardinas (500 mg de EPA – 250 mg DHA / gramo de producto). Fue seleccionada por su alta pureza, adecuada proporción y enriquecimiento de  $\alpha$ -tocoferol en concentraciones supranutricionales para asegurar su estabilidad oxidativa (70 mg/kg de producto).

Su administración se realizó en una dosis oral diaria de 200 mg/kg de peso (Givens y Gibbs, 2008; Komprda, 2012; Valenzuela *et al.*, 2013). Es importante destacar que la dosis diaria establecida es segura, puesto que estudios indican que la administración de EPA y DHA no tiene efectos adversos en una dosis farmacológica de hasta 3 gramos por día (Lien, 2009; Komprda, 2012).

- *4to grupo* – Dieta alta en grasa con administración oral de fenofibrato (control positivo) en una dosis oral diaria de 100 mg/Kg de peso (Elaidy *et al.*, 2017). Se implementó como vehículo solución salina 10 % tween 20 (4 ml/Kg de peso).
- *5to grupo* – Dieta alta en grasa con administración oral de pioglitazona (control positivo) en una dosis oral diaria de 30 mg/kg de peso (Lamontagne *et al.*, 2013). Se implementó como vehículo solución salina 10 % tween 20 (4 ml/Kg de peso).

Debido a que los ácidos grasos poliinsaturados de omega-3 son ligandos de los PPARs, los controles positivos seleccionados son el fenofibrato que es un agonista sintético de PPAR- $\alpha$  y la pioglitazona que es agonista sintético de PPAR- $\gamma$ . Durante las 24 semanas de dieta se realizó un seguimiento semanal del peso corporal y seguimiento diario del consumo de agua y alimento. Asimismo, antes y después de la administración de tratamientos se determinó perfil bioquímico (triglicéridos, glucosa y colesterol total), diámetro de cintura, LHA e índice de lee. El modelo animal es ejemplificado en la figura 3.



*Figura 3: Diagrama de flujo del modelo animal*

## 10.2 Consumo de alimento y agua

Las cantidades de alimento y agua consumidos se determinaron para ambos grupos diariamente a las 14: 00 horas ± 15 minutos implementando las siguientes fórmulas:

$$\text{Alimento consumido (g)} = \text{Peso inicial del alimento} - (\text{Peso final del alimento} + \text{Merma})$$

NOTA: Se consideró como merma a la cantidad de alimento en gramos que se encontraba fuera del comedero.

$$\text{Agua consumida (ml)} = \text{Cantidad inicial del agua} - \text{Cantidad final de agua}$$

La energía consumida semanal de los dos grupos se determinó en Kcal/g utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Energía consumida} = \text{ET} \times \text{Alimento consumido semanalmente (g)}$$

ET= Energía proporcionada con la dieta

### 10.3 Parámetros zoométricos

Se realizó un seguimiento semanal del peso corporal para ambos grupos durante las 24 semanas que duró el modelo animal. Las mediciones se realizaron a la misma hora (15:00 ± 15 minutos). Usando estos datos se determinó el porcentaje de ganancia de peso mensual con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de ganancia de peso} = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100$$

Donde:  $W_f$  = Peso final en el mes     $W_i$  = Peso inicial en el mes

Por otra parte, antes y después de la intervención del tratamiento (semana 16 y 24) se obtuvo la longitud entre el hocico y el ano (LHA) y el diámetro de cintura en centímetros usando una cinta antropométrica. Con los datos recabados, se calculó el índice de Lee, el cual es un marcador de obesidad en ratas homólogo al IMC en humanos (Novelliet *et al.*, 2006).

$$\text{Índice de Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Peso corporal (g)}}}{\text{LHA (cm)}}$$

### 10.4 Determinación de perfil bioquímico

Para extraer una muestra de sangre venosa para la determinación del perfil bioquímico la metodología fue la siguiente:

- 1) Vasodilatar la vena lateral.
- 2) Asepsia del lugar de punción (alcohol 70 %).
- 3) Punzar la vena lateral con aguja acoplada a la jeringa con el bisel hacia arriba.
- 4) Retraer el émbolo lentamente para tomar la muestra.
- 5) Retirar la aguja y presionar la punción con un algodón.

Se determinó perfil bioquímico (glucosa, colesterol total y triglicéridos) antes y después del tratamiento con el equipo Accutrend plus y las tiras reactivas de la misma marca. En la tabla 6, se reportan los parámetros bioquímicos tomados en cuenta.

*Tabla 6. Parámetros bioquímicos para rata macho > 12 semanas*

<b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS</b>	<b>mg/dL</b>
Glucosa	90 ± 15
Triglicéridos	110 ± 10
Colesterol total	180 ± 50

En la tabla se observan los valores normales del perfil bioquímico en ratas macho de la cepa Wistar mayor a 12 semanas de edad implementados como referencia. Fuente: Melo et al., 2012.

### **10.5 Eutanasia y disección**

Al finalizar el desarrollo del modelo, los animales se sometieron a decapitación como método de eutanasia tomando en cuenta un periodo de ayuno de 12 horas. Las muestras obtenidas de tejido adiposo (retroperitoneal, epididimal, mesentérico, subcutáneo) fueron pesadas para determinar el índice de adiposidad implementando las siguientes fórmulas:

$$\text{Peso de tejido adiposo (g)} = \text{T. A. epididimal} + \text{T. A. retroperitoneal} + \text{T. A. subcutáneo} + \text{T. A. mesentérico}$$

$$\text{Índice de adiposidad} = \frac{\text{Peso de tejido adiposo (g)}}{\text{Peso corporal (g)}} \times 100$$

Una vez que los tejidos se pesaron, fueron etiquetados y almacenados a -30 °C.

### **10.6 Concentración sérica de insulina y adiponectina método de ELISA**

Al finalizar la inducción de obesidad y la implementación del tratamiento se obtuvo una alícuota de suero (centrifugar muestra de sangre a 900 g durante 15 minutos



a 4 °C). Para determinar las concentraciones de insulina y adiponectina se implementó el método de ELISA tipo sándwich, la metodología fue la siguiente:

- 1) Captura de las moléculas de interés del suero en los pocillos de la placa de microtitulación recubierta con un anticuerpo monoclonal.
- 2) Lavado de materiales no unidos de muestras.
- 3) Unión de un segundo anticuerpo monoclonal con las moléculas capturadas.
- 4) Lavado de materiales no unidos de las muestras.
- 5) Unión del conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano a los anticuerpos inmovilizado.
- 6) Lavado del exceso de conjugados de enzimas libres.
- 7) Cuantificación de adiponectina a través de un sustrato con tetrametilbencidina.

La actividad enzimática se midió espectrofotométricamente por el aumento de absorbancia a 450 nm - 590 nm después de la acidificación de los productos formados. El aumento de la absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de adiponectina de rata capturada del suero.

Finalmente, se determinó el índice HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment Insulin Resistance) considerando la siguiente fórmula (Olguin *et al.*, 2015):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulinemia en ayunas (mU/l)} \times \text{Glucemia en ayunas (mg/dl)}}{405}$$

### 10.7 Análisis estadístico

El análisis de los resultados se realizó usando el programa estadístico SPSS. Para comparar las diferencias entre los grupos de estudio (DE y HFD) y comprobar el estado de obesidad se hicieron pruebas de t-Student. La implementación de esta

prueba requirió demostrar que el conjunto de los datos tiene una distribución normal con la prueba de shapiro wilk (conveniente para muestras pequeñas) e igualdad de varianza con la prueba de Levene. Para los casos en que no se cumplieron estas premisas se realizó la prueba de U de Mann-Withney.

Para comparar el efecto de la intervención farmacológica sobre los marcadores de obesidad entre los grupos, se implementó un análisis de varianza o análisis de ANOVA. El uso de esta prueba requirió demostrar que el conjunto de los datos tiene una distribución normal con la prueba de shapiro wilk (conveniente para muestras pequeñas) e igualdad de varianza con la prueba de Levene.

El diseño experimental es ejemplificado en la figura 4.



Figura 4: Diagrama de flujo del diseño experimental

## 11.- RESULTADOS

### 11.1 Modelo de obesidad inducida por una dieta alta en grasa

#### 11.1.1 Consumo de alimento y agua

Durante 16 semanas de dieta, se cuantificó el consumo de agua (ml) y alimento (g) en los grupos con DE y HFD. Como se observa en la tabla 7, el consumo semanal por rata de agua y alimento del grupo con DE fue mayor que en el grupo con HFD.

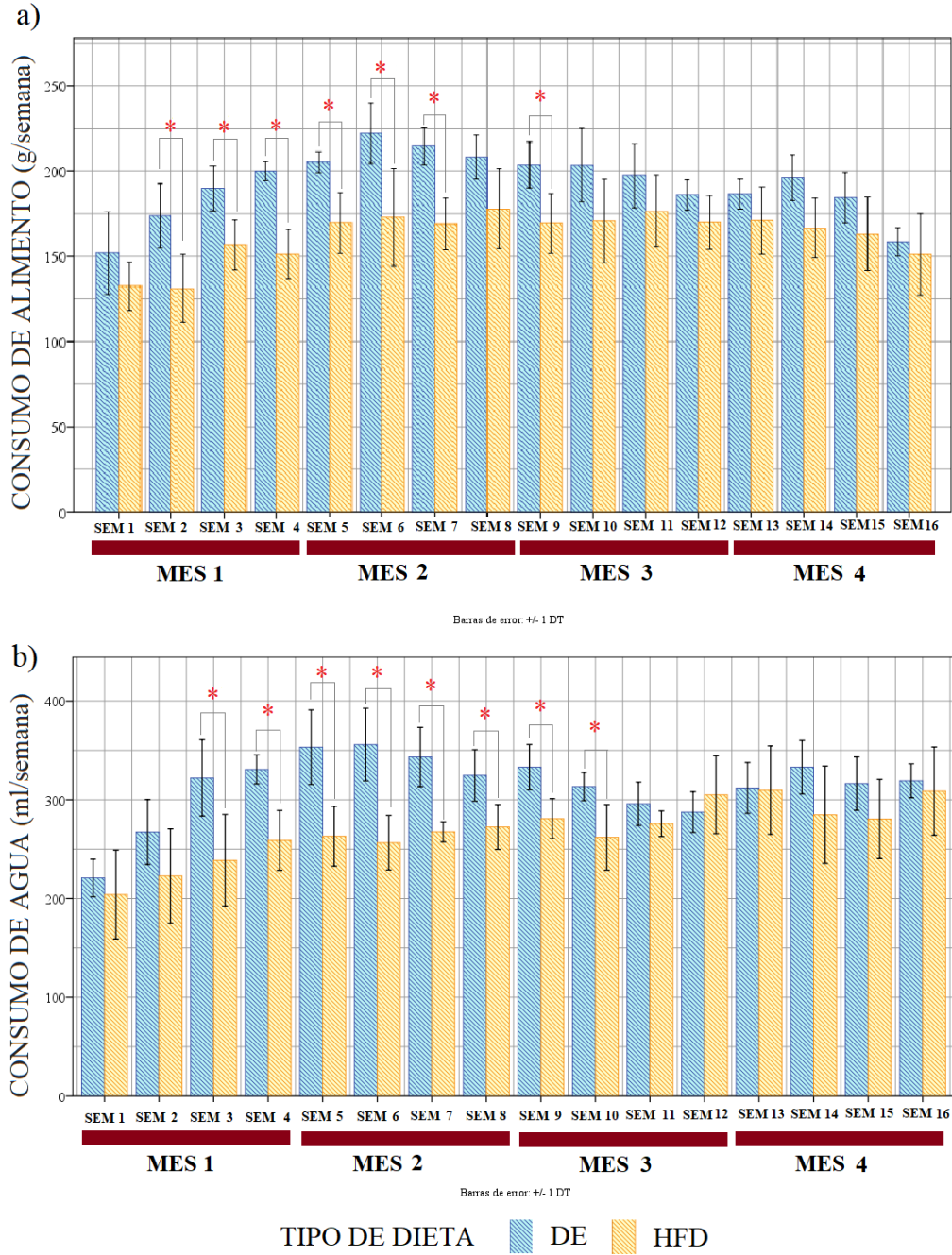
*Tabla 7. Consumo semanal de agua y alimento de la ratas DE y HFD*

GRUPOS	CONSUMO DE AGUA (ml/semanal )	CONSUMO DE ALIMENTO (g/semanal)
Dieta estándar (DE)	314.2 ± 40.9	192.6 ± 22.7
Dieta alta en grasa (HFD)	268.2 ± 45.2 *	162.4 ± 23.7 *

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media ± desviación estándar.

Como se observa en la figura 5 - a, el consumo semanal de agua en las ratas con DE es superior al consumo del grupo con HFD; sin embargo, en el tercer y cuarto mes los grupos HFD y DE son estadísticamente similares.

Para el caso del consumo semanal de alimento (figura 5-b), el comportamiento es similar. Puesto que, el consumo de agua durante 10 semanas de dieta es mayor en el grupo con DE. No obstante, durante las últimas 6 semanas el consumo de agua de ambos grupos es similar.



**Figura 5: Consumo semanal de agua y alimento de las ratas DE y HFD**

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media  $\pm$  desviación estándar.

Media  $\pm$  desviación estándar. a) consumo de alimento (g/semana) b) consumo de agua (ml/ semana)

Para determinar las diferencias entre la ingesta calórica de ambos grupos, se determinó la energía consumida por rata semanalmente. Como se observa en la

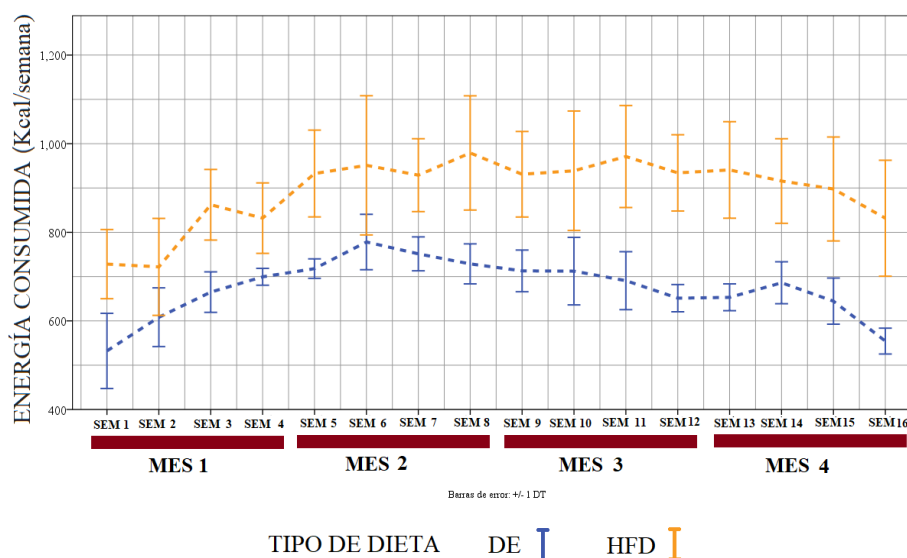
tabla 8, el consumo de energía del grupo con HFD es mayor al del grupo con DE con una diferencia de 219.38 kcal/semanalmente.

**Tabla 8. Energía consumida (Kcal/semana) de las ratas DE y HFD**

GRUPOS	ENERGÍA CONSUMIDA (Kcal/semana)
Dieta estándar (DE)	674.1 ± 79.5
Dieta alta en grasa (HFD)	893.5 ± 130.5 *

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media ± desviación estándar.

Por otro lado, en la figura 6 se observa que la energía consumida semanalmente por el grupo con DE es decreciente en el tercer y cuarto mes; no obstante, el grupo con HFD se mantiene constante.



**Figura 6: Energía consumida (Kcal/semana) de las ratas DE y HFD**

Media ± desviación estándar.

### 11.1.2 Parámetros zoométricos

En la tabla número 9, se observa el peso corporal inicial y final de los grupos con DE y HFD. Previo a la administración de las dietas los grupos no mostraron

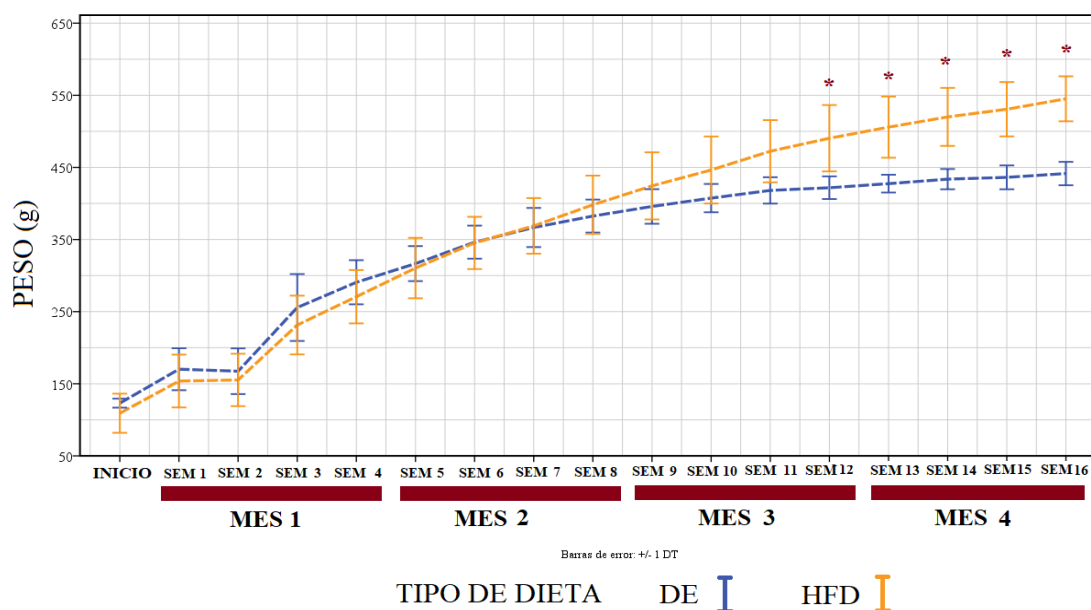
diferencia significativa; sin embargo, al terminar 16 semanas de dieta, el grupo con HFD mostró una diferencia de peso de 103.65 gramos mayor al del grupo con DE.

**Tabla 9. Peso corporal (g) inicial y final de los grupos con DE y HFD**

GRUPOS	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)
Dieta estándar (DE)	123.1 ± 6.2	441.5 ± 16.2
Dieta alta en grasa (HFD)	109.1 ± 27.1	545.1 ± 31.2 *

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media ± desviación estándar.

Asimismo en la figura 7, se observa el seguimiento semanal del peso corporal de las ratas alimentadas con DE y HFD. En ambos grupos el peso mostró una tendencia ascendente con mayor tasa de aumento de peso para el grupo con HFD.



**Figura 7: Peso corporal (g) de la ratas DE y HFD**

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media ± desviación estándar.

En relación con los parámetros zoométricos, el grupo con HFD al finalizar 16 semanas de dieta mostró un diámetro de cintura y longitud hocico – ano mayor al

del grupo con DE. Puesto que el diámetro de cintura es casi dos centímetros mayor que el de las ratas con DE. Asimismo, la longitud hocico-ano del grupo con DE es casi un centímetro menor que en el grupo con HFD.

*Tabla 10. Parámetros zométricos de los grupos con DE y HFD.*

<b>GRUPOS</b>	<b>DIÁMETRO DE CINTURA (cm)</b>	<b>LONGITUD HOCICO-ANO (cm)</b>	<b>ÍNDICE DE LEE</b>
Dieta estándar (DE)	19.0 ± 0.4	21.3 ± 0.3	0.356 ± 0.003
Dieta alta en grasa (HFD)	21.0 ± 0.6 *	22.2 ± 0.2 *	0.366 ± 0.004 *

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media ± desviación estándar.

Finalmente, al concluir las 16 semanas de dieta el índice de lee del grupo con HFD fue significativamente mayor que el del grupo con DE.

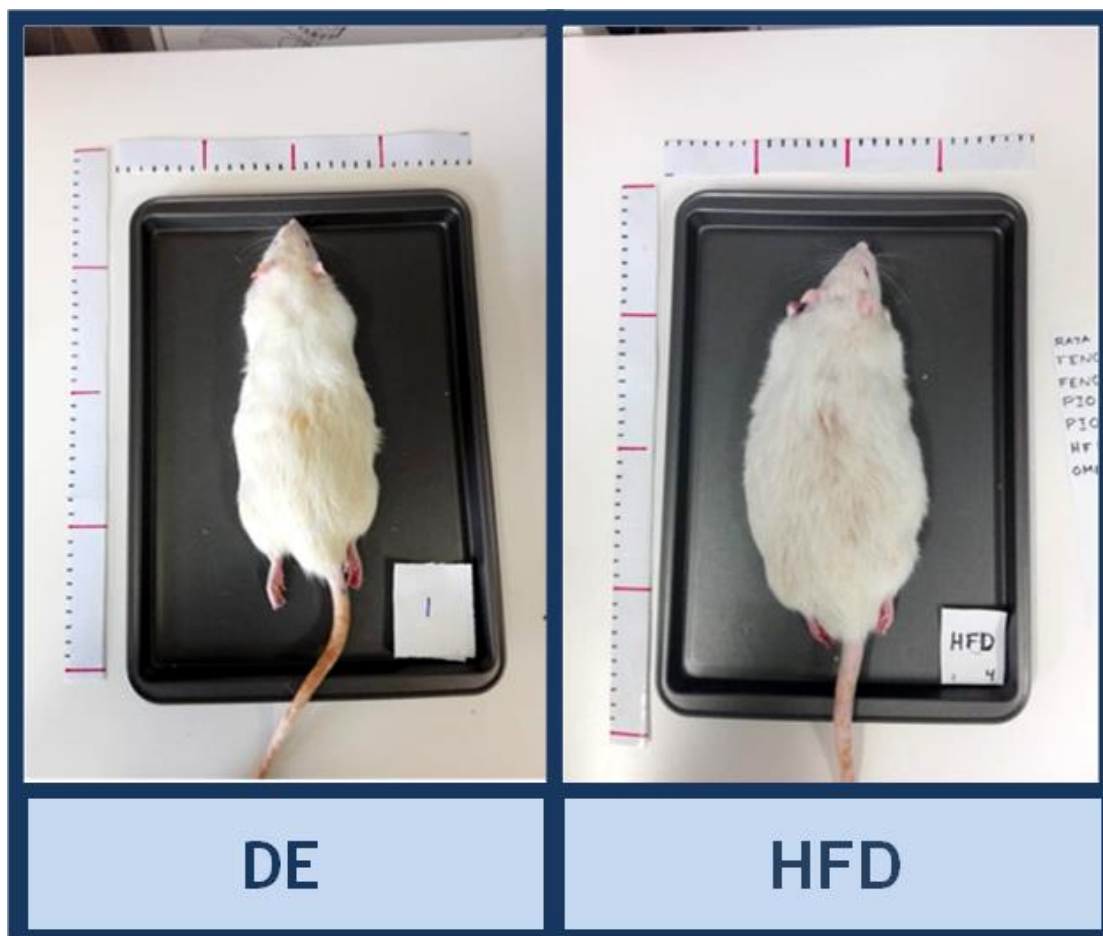
### 11.1.3 Perfil bioquímico

Los resultados del perfil bioquímico indican que la concentración de triglicéridos y glucosa en el grupo con HFD, es mayor a la del grupo con DE. Sin embargo, los niveles de colesterol permanecieron similares después de 16 semanas de dieta.

*Tabla 11.- Perfil bioquímico (mg/dl) de los grupos con DE y HFD.*

<b>GRUPOS</b>	<b>TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)</b>	<b>GLUCOSA (mg/dl)</b>	<b>COLESTEROL (mg/dl)</b>
Dieta estándar (DE)	105.6 ± 5.6	82.4 ± 3.6	158.8 ± 4.7
Dieta alta en grasa (HFD)	124.9 ± 6.3 *	106.7 ± 7.1 *	164.5 ± 3.7

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media ± desviación estándar.



*Figura 8: Ratas Wistar macho de los grupos con DE y HFD*

Ratas alimentadas durante 16 semanas: DE con un peso de 421.5 gramos y HFD con un peso de 578 gramos

## **11.2 Efecto de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico**

### **11.2.1 Consumo de alimento y agua**

Al concluir la inducción de obesidad con la dieta, se administró durante 8 semanas tratamiento y se determinó el consumo semanal por rata de agua y alimento.

Se observó que en los grupos con DE y HFD+Omega-3 el consumo de agua fue superior al del grupo con HFD. Asimismo, el consumo de alimento del grupo con HFD fue significativamente menor al consumo del resto de los grupos.



**Tabla 12.- Consumo de agua y alimento durante 8 semanas de tratamiento.**

<b>GRUPOS</b>	<b>CONSUMO DE AGUA (ml/semana)</b>	<b>CONSUMO DE ALIMENTO (g/semana)</b>
Dieta estándar (DE)	353.6 ± 51.0	192.6 ± 17.5
Dieta alta en grasa (HFD)	307.0 ± 35.4 *	154.5 ± 14.2 *
HFD + OMEGA-3	346.2 ± 34.9 #	172.1 ± 23.3 #
HFD + FENOFIBRATO	286.7 ± 22.4	178.7 ± 20.3 #
HFD + PIOGLITAZONA	302.2 ± 25.0	172.4 ± 19.0 #

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Como se observa en la tabla 13, se determinó la energía consumida por rata semanalmente. El grupo con DE presentó un consumo de energía significativamente menor al consumo del grupo con HFD. Sin embargo, durante la administración del tratamiento el consumo de energía de los grupos HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona fue mayor al del grupo con HFD.

**Tabla 13.- Energía consumida durante 8 semanas de tratamiento.**

<b>GRUPOS</b>	<b>ENERGÍA CONSUMIDA (Kcal/semana)</b>
Dieta estándar (DE)	674.1 ± 61.2
Dieta alta en grasa (HFD)	828.8 ± 76.4 *
HFD + OMEGA-3	918.4 ± 138.1 #
HFD + FENOFIBRATO	952.5 ± 111.6 #
HFD + PIOGLITAZONA	919.3 ± 107.3 #

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

### 11.2.2 Parámetros zoométricos

A partir del seguimiento semanal del peso corporal de los grupos durante las 8 semanas de tratamiento se generó la tabla número 14. Se puede observar que antes del tratamiento, el peso corporal del grupo DE es menor al del resto de los grupos. Además, los 4 grupos con HFD no mostraron diferencias entre sí.

Al finalizar la administración del tratamiento, nuevamente el peso de los 4 grupos con HFD difirió del grupo con DE; sin embargo, no presentaron diferencia entre sí. Por tal motivo, la administración de tratamiento no modificó el peso corporal.

Al determinar la ganancia de peso, se observó que el grupo con HFD+Omega-3 mostró mayor aumento de porcentaje de peso con respecto al resto de los grupos (DE, HFD, HFD +Fenofibrato y HFD+ Pioglitazona).

*Tabla 14. Peso (g) antes y después de la administración de tratamiento.*

<b>GRUPO</b>	<b>PESO (g)</b> Antes del tratamiento	<b>PESO (g)</b> Después del tratamiento	<b>% DE GANANCIA DE PESO</b>
<b>DE</b>	441.5 ± 16.2	479.8 ± 16.3	8.7 ± 3.3
<b>HFD</b>	548.1 ± 34.4 *	649.3 ± 66.5 *	18.2 ± 6.0
<b>HFD + OMEGA-3</b>	542.8 ± 24.5	651.8 ± 38.3	20.0 ± 2.7
<b>HFD + FENOFIBRATO</b>	549.7 ± 38.8	617.1 ± 67.2	12.0 ± 4.9
<b>HFD + PIOGLITAZONA</b>	540.0 ± 35.5	636.2 ± 62.4	17.8 ± 8.9

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Con respecto al diámetro de cintura antes del tratamiento, la tabla número 15 muestra que el grupo con DE tenían un diámetro de cintura menor al de los grupos

con HFD (HFD, HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona). Sin embargo, al analizar las medias entre los 4 grupos con HFD no se encontró diferencia.

Estos resultados también fueron observados al finalizar los 8 meses de tratamiento. Por tanto, la administración de tratamiento no generó en cambio en el diámetro de cintura de las ratas.

*Tabla 15. Diámetro de cintura (cm) antes y después de la administración de tratamiento.*

GRUPO	DIÁMETRO DE CINTURA (cm) Antes del tratamiento	DIÁMETRO DE CINTURA (cm) Después del tratamiento
DE	19.0 ± 0.3	19.5 ± 0.3
HFD	21.0 ± 0.5 *	22.8 ± 1.4 *
HFD + OMEGA-3	21.2 ± 0.7	22.1 ± 0.4
HFD + FENOFIBRATO	20.9 ± 0.6	21.5 ± 0.3
HFD + PIOGLITAZONA	21.0 ± 0.7	22.2 ± 0.5

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Por lo que se refiere al índice de Lee, las ratas alimentadas con DE presentaron antes y después de las 8 semanas de tratamiento un índice de lee menor al resto de los grupos. No obstante, los grupos con HFD no mostraron diferencias entre sí, por tanto, la administración de tratamiento durante 8 semanas tampoco generó cambio en el índice de lee.

*Tabla 16. Índice de lee antes y después de la administración de tratamiento.*

<b>GRUPO</b>	<b>ÍNDICE DE LEE Antes del tratamiento</b>	<b>ÍNDICE DE LEE Después del tratamiento</b>
DE	0.352 ± 0.002	0.359 ± 0.002
HFD	0.370 ± 0.004 *	0.373 ± 0.002 *
HFD + OMEGA-3	0.367 ± 0.003	0.370 ± 0.001
HFD + FENOFIBRATO	0.365 ± 0.003	0.369 ± 0.001
HFD + PIOGLITAZONA	0.365 ± 0.003	0.373 ± 0.003

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

### **11.2.3 Perfil bioquímico**

En cuanto al perfil bioquímico, antes del tratamiento las ratas alimentadas con DE tenían una concentración de triglicéridos y glucosa menor a la observada en los grupos 4 grupos con HFD. No obstante, al concluir 8 semanas de tratamiento se mostraron cambios interesantes.

Como se observa en la tabla 17, la concentración de triglicéridos del grupo con DE es significativamente menor a la del grupo con HFD. Asimismo, la concentración después de 8 semanas de tratamiento en los grupos con HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona es menor que la cuantificada por el grupo con HFD (figura 9-a). Por tanto, la intervención de 8 semanas de tratamiento generó un efecto cuantificable sobre la concentración de triglicéridos.

**Tabla 17. Triglicéridos en sangre (mg/dl) antes y después de la administración de tratamiento.**

<b>GRUPO</b>	<b>TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) Antes del tratamiento</b>	<b>TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) Después del tratamiento</b>
DE	105.6 ± 5.6	117.6 ± 6.5 ↑
HFD	125.6 ± 6.5 *	166.0 ± 5.8 * ↑
HFD + OMEGA-3	126.2 ± 8.9	106.6 ± 5.0 # ↓
HFD + FENOFIBRATO	123.0 ± 4.4	105.8 ± 12.0 # ↓
HFD + PIOGLITAZONA	124.8 ± 6.5	110.0 ± 8.6 # ↓

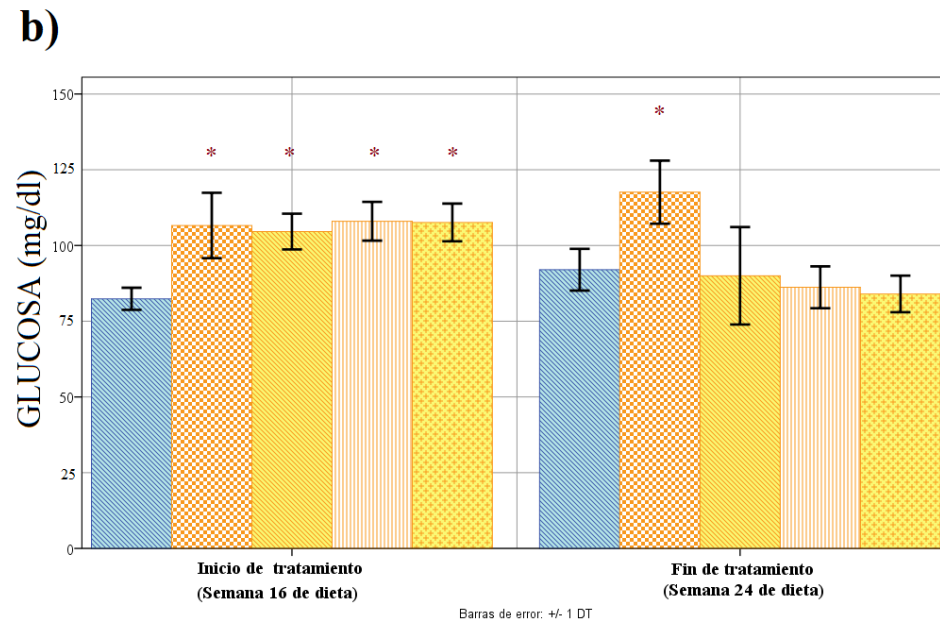
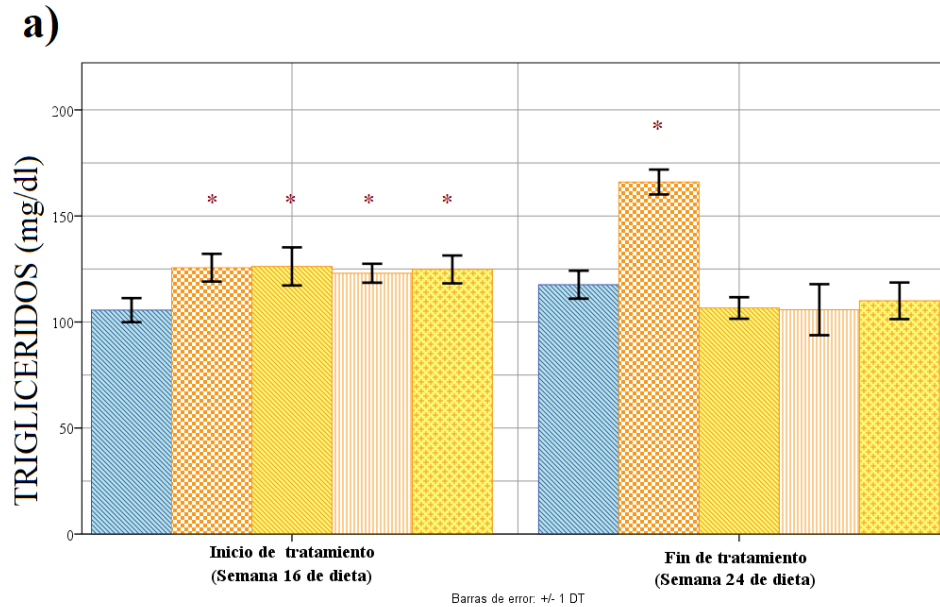
\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Por otro lado, la concentración de glucosa después del tratamiento en el grupo con HFD fue superior a la cuantificada por el grupo con DE. Además, los 3 grupos con tratamiento (HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona) mostraron una concentración menor a la del grupo con HFD (figura 9-b). Por tanto, el tratamiento generó un efecto cuantificable sobre la concentración de glucosa.

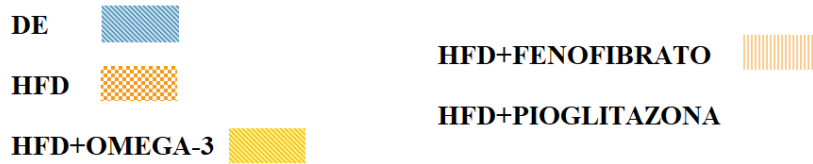
**Tabla 18. Glucosa en sangre (mg/dl) antes y después de la administración de tratamiento.**

<b>GRUPO</b>	<b>GLUCOSA (mg/dl) Antes del tratamiento</b>	<b>GLUCOSA (mg/dl) Después del tratamiento</b>
DE	82.4 ± 3.6	92.0 ± 6.8 ↑
HFD	106.6 ± 10.7 *	117.6 ± 10.4 * ↑
HFD + OMEGA-3	104.6 ± 5.8	90.0 ± 16.0 # ↓
HFD + FENOFIBRATO	108.0 ± 6.4	86.2 ± 6.9 # ↓
HFD + PIOGLITAZONA	107.6 ± 6.2	84.0 ± 6.0 # ↓

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.



**TIPO DE DIETA**



**Figura 9: Concentración de Triglicéridos y Glucosa (mg/dl) al finalizar 8 semanas de dieta**

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media  $\pm$  desviación estándar.

Con respecto a la concentración de colesterol, como se observa en la tabla 19, las medias de los 5 grupos antes y después del tratamiento no presentaron diferencia significativa entre sí.

*Tabla 19. Colesterol en sangre (mg/dl) antes y después de la administración de tratamiento.*

<b>GRUPO</b>	<b>COLESTEROL (mg/dl) Antes del tratamiento</b>	<b>COLESTEROL (mg/dl) Después del tratamiento</b>
DE	158.8 ± 4.7	163.6 ± 4.5
HFD	162.8 ± 4.1	166.8 ± 2.5
HFD + OMEGA-3	164.0 ± 2.1	161.4 ± 4.1
HFD + FENOFIBRATO	164.4 ± 2.7	159.2 ± 5.4
HFD + PIOGLITAZONA	164.0 ± 4.3	166.0 ± 2.5

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

#### **11.2.4 Tejido adiposo blanco**

Al concluir las 8 semanas de tratamiento, se diseccionó y pesó el tejido adiposo epididimal, mesentérico, retroperitoneal y subcutáneo. Como se observa en la tabla 20, en el grupo con HFD el peso de los 4 tipos de tejido adiposo fue mayor al cuantificado en el grupo con DE. No obstante, no se observó que la administración del tratamiento provocara una diferencia en el peso del tejido adiposo epididimal y mesentérico entre el grupo con HFD y los grupos HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona.

Por otra parte, los grupos con HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona mostraron menor peso del tejido adiposo retroperitoneal que el grupo con HFD.

**Tabla 20. Peso del tejido adiposo epididimal, mesentérico, retroperitoneal y subcutáneo (g).**

<b>GRUPO</b>	<b>TEJIDO EPIDIDIMAL (g)</b>	<b>TEJIDO MESENTÉRICO (g)</b>	<b>TEJIDO RETROPERITONEAL (g)</b>	<b>TEJIDO SUBCUTÁNEO (g)</b>
DE	4.8 ± 0.3	3.3 ± 0.7	4.6 ± 0.4	1.8 ± 0.2
HFD	12.2 ± 2.7 *	7.7 ± 2.5 *	20.8 ± 2.6 *	12.7 ± 2.4 *
HFD + OMEGA-3	9.1 ± 1.9	6.1 ± 1.1	17.6 ± 2.3	7.7 ± 2.3 #
HFD + FENOFIBRATO	8.7 ± 2.8	6.4 ± 2.8	15.1 ± 1.7 #	10.4 ± 2.6
HFD + PIOGLITAZONA	13.7 ± 1.9	6.0 ± 0.7	15.9 ± 2.7 #	17.4 ± 0.8 #

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Asimismo, al finalizar la administración de 8 semanas de tratamiento, el peso del tejido adiposo subcutáneo del grupo con HFD+Omega-3 fue significativamente menor al del grupo con HFD. Finalmente, el grupo con HFD+Pioglitazona presentó un peso del tejido adiposo subcutáneo mayor al del grupo con HFD. Los cambios en el peso de este tejido sugieren modificaciones en la actividad metabólica ( $\beta$  – oxidación, lipogénesis).

**Tabla 21. Porcentaje de adiposidad después de 8 semanas de tratamiento.**

<b>GRUPO</b>	<b>% DE ADIPOSIDAD</b>
DE	3.0 ± 0.2
HFD	8.2 ± 0.9 *
HFD + OMEGA-3	6.2 ± 0.5 #
HFD + FENOFIBRATO	6.5 ± 0.8 #
HFD + PIOGLITAZONA	8.3 ± 0.6

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.



Al analizar el porcentaje de adiposidad del grupo con HFD, se observó diferencia significativa respecto al grupo con DE, puesto que el porcentaje de adiposidad fue mayor. No obstante en los grupos con HFD+Omega-3 y HFD+Fenofibrato se cuantificó un porcentaje de adiposidad menor al del grupo con HFD.

### 11.2.5 Concentración de adiponectina e insulina en sangre

En la tabla 22, se observan las concentraciones de adiponectina e insulina en sangre después de 8 semanas de tratamiento. El grupo con HFD presentó una concentración de adiponectina menor a la cuantificada en el grupo con DE; sin embargo, no se observa diferencia significativa entre los grupos con HFD con tratamiento (figura 10-a).

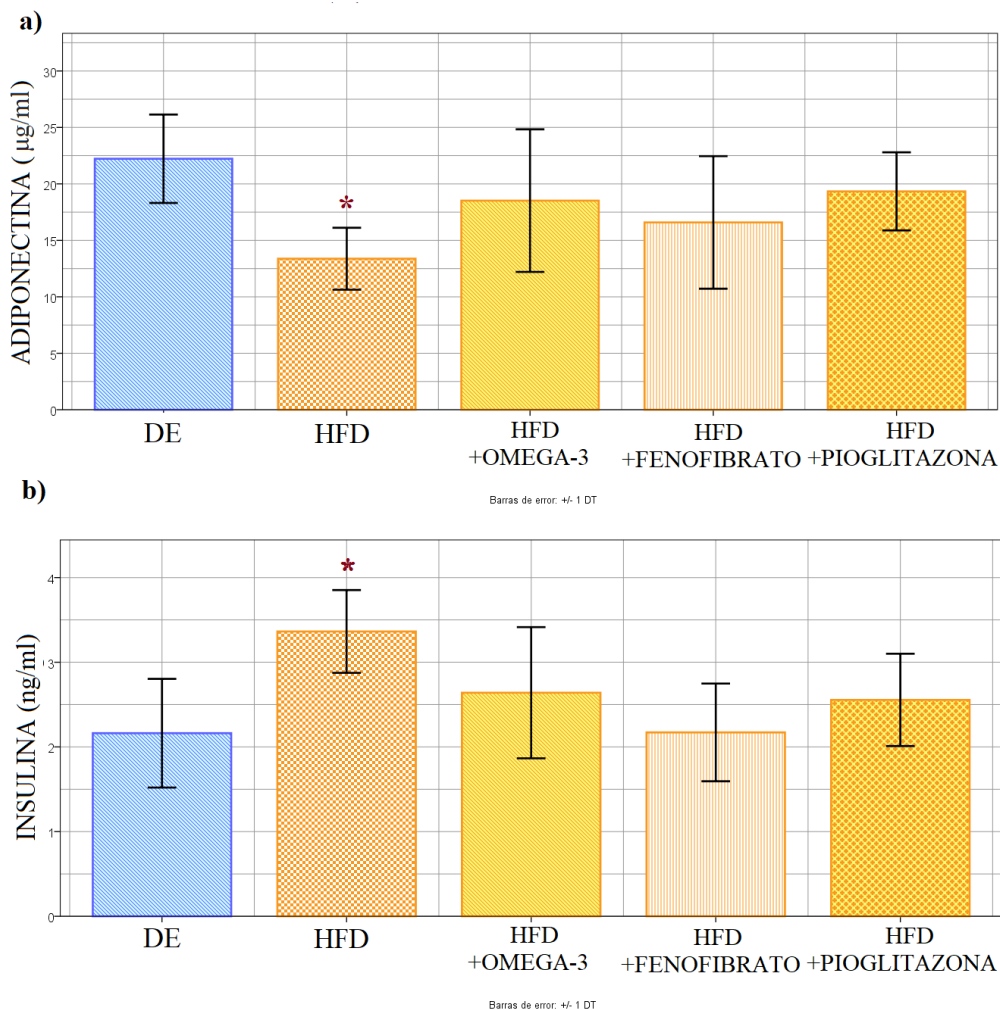
*Tabla 22. Concentración de Adiponectina e Insulina al finalizar 8 semanas de dieta*

<b>GRUPO</b>	<b>ADIPONECTINA (µg/ml)</b>	<b>INSULINA (ng/ml)</b>
DE	22.2 ± 3.9	2.1 ± 0.6
HFD	13.3 ± 2.7 *	3.3 ± 0.4 *
HFD + OMEGA-3	18.5 ± 6.3	2.6 ± 0.7
HFD + FENOFIBRATO	16.5 ± 5.8	2.1 ± 0.5
HFD + PIOGLITAZONA	19.3 ± 3.4	2.5 ± 0.5

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Por otro lado, la concentración de insulina cuantificada en el grupo con DE fue mayor a la del grupo con HFD. No obstante, de manera similar al caso de la adiponectina, en los grupos con tratamiento (HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y

HFD+Pioglitazona) no se observó diferencia con respecto al grupo con HFD (figura 10-b).



**Figura 10: Concentración de Adiponectina e Insulina (ng/ml) al finalizar 8 semanas de dieta**

\*  $p < 0.05$  (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). Media  $\pm$  desviación estándar.

### 11.2.6 Indicador de resistencia a la insulina HOMA-IR

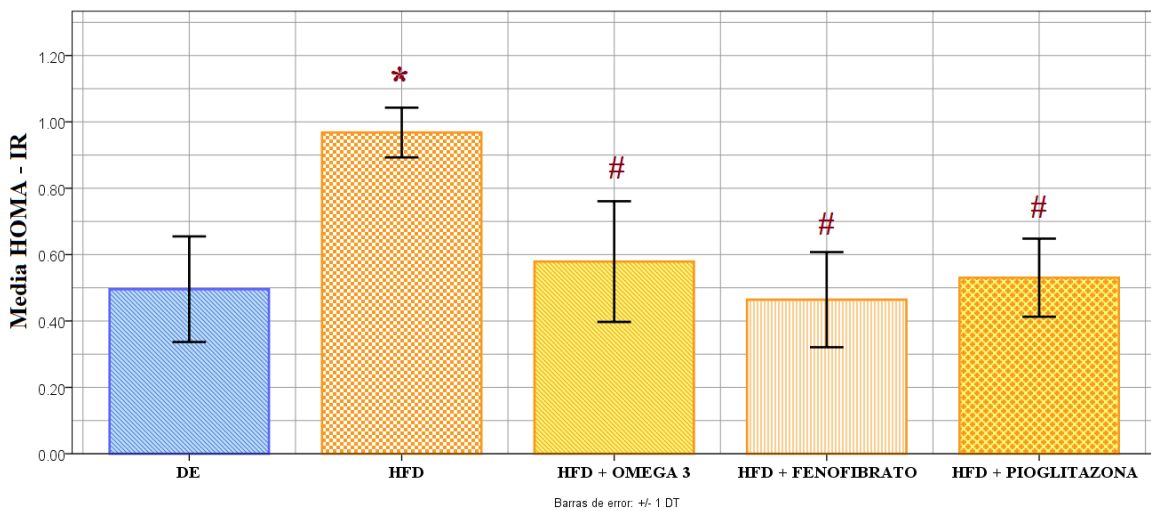
Debido a que se determinó la concentración de glucosa e insulina en ayunas, fue posible obtener el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Como se observa en la tabla 23, el índice HOMA-IR del grupo con HFD fue mayor que el obtenido por el grupo con DE.

**Tabla 23. Índice HOMA - IR después de 8 semanas de tratamiento**

GRUPO	HOMA – IR
DE	0.495 ± 0.15
HFD	0.967 ± 0.07 *
HFD + OMEGA-3	0.579 ± 0.18 #
HFD + FENOFIBRATO	0.464 ± 0.14 #
HFD + PIOGLITAZONA	0.530 ± 0.11 #

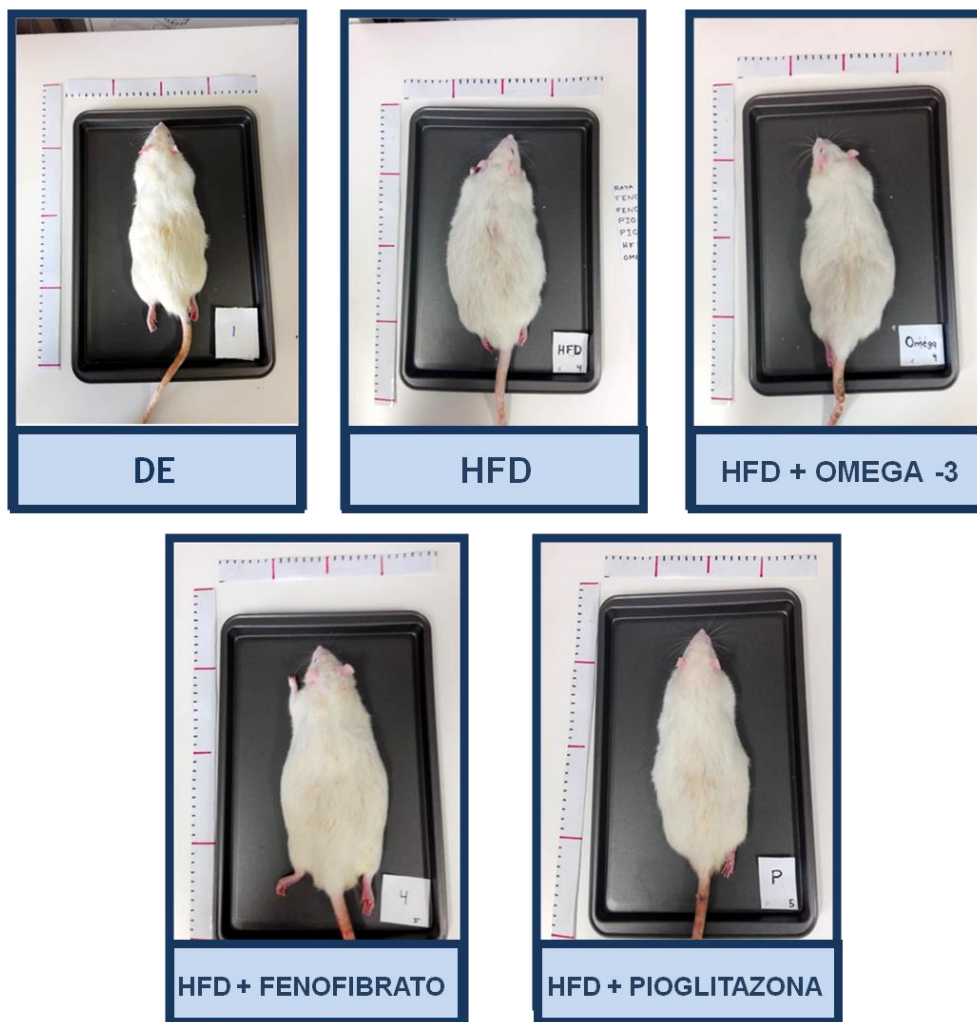
\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.

Asimismo, a consecuencia de las 8 semanas de tratamiento los grupos con HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona obtuvieron un HOMA-IR significativamente menor al del grupo con HFD.



**Figura 11: Índice HOMA-IR al finalizar 8 semanas de dieta**

\* p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto al grupo con DE). # p < 0.05 (Diferencia significativa con respecto a HFD). Media ± desviación estándar.



*FIGURA 11.- Ratas Wistar macho al finalizar 8 semanas de tratamiento.*

## 12. - DISCUSIÓN

En las últimas décadas, el consumo de ácidos grasos omega-3 se popularizó por su efecto positivo sobre la salud (Wang y Huang, 2015). Los primeros estudios realizados a partir de los años 80s denotaron su potencial para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares (Bang *et al.*, 1980; Connor *et al.*, 1985; Burr *et al.*, 1989). Posteriormente, se estudió el efecto de los ácidos grasos omega-3 para otras patologías (Rodríguez, 2015). A partir de estos estudios, se propuso que la administración de EPA y DHA podría ejercer un efecto terapéutico para la

obesidad. No obstante, los resultados publicados hasta ahora son contradictorios. Por esa razón el objetivo del presente proyecto es evaluar el efecto del EPA y el DHA sobre marcadores de obesidad en ratas macho Wistar con dieta alta en grasa.

### **12.1 Modelo de obesidad inducida por una dieta alta en grasa**

Para el cumplimiento de los objetivos del presente proyecto, 25 ratas Wistar macho fueron alimentadas durante 16 semanas con una dieta estándar (n=5) y una dieta alta en grasa (n=20).

La elección de la dieta alta en grasa como método de inducción de obesidad, se debió a que se aproxima a las características fisiopatológicas de la obesidad en humanos. Asimismo, su composición bien establecida permite el control del valor energético de la dieta. Finalmente, estudios en humanos han demostrado una correlación positiva entre la ingesta de grasa y el aumento de peso (George *et al.*, 1990; Hariri y Thibault, 2010). Dado que en roedores existe una correlación similar, se considera el uso de esta dieta un modelo apropiado para estudiar la obesidad alimentaria (Hariri y Thibault, 2010).

#### **12.1.1 Consumo de alimento y agua**

Los resultados mostraron que el grupo con DE consumió mayor cantidad de alimento y agua que el grupo con HFD. Al revisar estudios previos se concluyó que lo obtenido es congruente. Puesto que, al implementar dieta alta en grasa el consumo de alimento disminuye (Díaz *et al.*, 2017). La razón podría ser la activación de sistemas que regulan la ingesta en momentos en que se detecta un

aumento calórico (Díaz *et al.*, 2017; Ramalho *et al.*, 2017). El objetivo es claramente preservar la homeostasis energética (Díaz *et al.*, 2017).

En el caso del consumo de agua, estudios desarrollados previamente coinciden que el consumo de alimento tiene un papel esencial (Ramalho *et al.*, 2017). Dado que, se sugiere una correlación positiva entre el consumo de carbohidratos y la ingesta de agua (Kendig *et al.*, 2015). Debido a que la composición de la DE tiene 30% más carbohidratos que la HFD, el consumo de agua en las ratas con DE es mayor.

Para explicar el aumento de peso en las ratas con HFD a pesar de que el consumo de alimento es menor que en las ratas con DE, es pertinente hablar del valor energético de las dietas. Como se reporta en la tabla 4, el aporte energético de HFD es más elevado. Por tanto, la media del consumo energético semanal del grupo con HFD es 219.38 Kcal mayor al del grupo con DE. Es decir, las ratas disminuyeron la cantidad de alimento; sin embargo, su ingesta energética fue mayor.

### **12.1.2 Parámetros zoométricos**

En el caso del peso corporal, se observó que las ratas con DE al finalizar 16 semanas de dieta mostraron un peso congruente con lo previamente publicado. Puesto que, el peso esperado por ratas macho Wistar de 20 semanas de edad es de 400 a 500 gramos (Nistiar *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2015).

Si bien, el umbral estándar para obesidad en ratas no se ha desarrollado como en los seres humanos, es posible categorizar basándonos en el peso corporal.

Estudios consideran obesidad moderada cuando el peso corporal en el grupo obeso es del 15 al 30 por ciento mayor al del grupo control (Harrold *et al.*, 2000; Woods *et al.*, 2003; Hariri y Thibault, 2010). Por tanto, cuando el porcentaje supera el 30% se denomina obesidad severa (Hariri y Thibault, 2010).

Los resultados obtenidos indicaron que el grupo de ratas con HFD obtuvieron mayor aumento de peso. Al comparar el grupo de ratas DE con el grupo HFD se observó una diferencia de peso de 103.65 g. Es decir 23.4 % más, por tanto, se obtuvo un modelo de obesidad moderada (Harrold *et al.*, 2000; Woods *et al.*, 2003; Hariri y Thibault, 2010).

Por otro lado, el grupo con HFD presentó mayor aumento de los parámetros zoométricos. En el caso del diámetro de cintura, la media del grupo con HFD al finalizar 16 semanas de dieta es de 3 a 4 centímetros más de lo esperado en las ratas control (Novelli *et al.*, 2006). En el caso del índice de lee, estudios previos indican que ratas de peso normal obtienen valores de 0.33 a 0.35 (Garg y Singh, 2005). Asimismo, en ratas con obesidad el índice de lee esperado está por encima de 0.36 (Garg y Singh, 2005; Nascimento *et al.*, 2013). Debido a que la media del índice de lee del grupo con HFD fue de 0.366, los resultados obtenidos son congruentes con lo esperado por ratas con obesidad.

### **12.1.3 Perfil bioquímico**

Al finalizar 16 semanas de dieta, se determinó la concentración sérica en ayunas de glucosa, colesterol y triglicéridos. En el caso de los triglicéridos, se observó que el grupo con HFD tiene una concentración significativamente mayor al grupo con

DE. Debido a que los parámetros indican que la concentración de triglicéridos en ratas de peso normal es de 100 a 120 mg/dL, la media obtenida en las ratas con DE esta dentro del rango esperado (105.6 mg/dl) (Melo *et al.*, 2012). En el caso del grupo con HFD, la concentración de triglicéridos fue de 124.9 mg/dL, por lo tanto, aumentó como consecuencia de la intervención de la dieta.

Por otro lado, la concentración de la glucosa del grupo con HFD es significativamente mayor a la del grupo con DE. Al igual que en el caso de los triglicéridos, la media de la concentración de glucosa en las ratas alimentadas con DE entra en los parámetros de referencia en ratas de peso normal (75 a 105 mg/dL) (Garg y Singh, 2005; Melo *et al.*, 2012). No obstante, el grupo con HFD tiene una media de 106.70 mg/dL y por tanto sale del rango.

Finalmente, en el caso del colesterol, el grupo con DE y el grupo con HFD reportaron medias de 158.8 y 164.5 mg/dL respetivamente. Por tal motivo, entran en el rango de los parámetros de referencia (130 a 230 mg/dL) y no se puede concluir diferencia asociada a la dieta (Melo *et al.*, 2012).

En síntesis, la administración de dieta durante 16 semanas favoreció una diferencia significativa entre el grupo con DE y en grupo con HFD en los marcadores de obesidad (peso, diámetro de cintura e índice de lee) y el perfil bioquímico. Esta diferencia permite validar el modelo de obesidad.

## **12.2 Efecto de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico**

Al finalizar el proceso de inducción de obesidad, el grupo con HFD fue segmentado aleatoriamente para obtener los siguientes grupos: DE (n=5); HFD



(n=5); HFD+Omega-3 (n=5); HFD+Fenofibrato (n=5) y HFD+Pioglitazona (n=5).

Posteriormente, se administró tratamiento durante 8 semanas.

Para evaluar el efecto del EPA y el DHA se determinaron nuevamente los parámetros zoométricos (peso, diámetro de cintura e índice de lee). Asimismo, se obtuvo el perfil bioquímico (glucosa, triglicérido y colesterol) y el peso del tejido adiposo (mesentérico, epididimal, retroperitoneal y subcutáneo). Finalmente se determinó la concentración de adiponectina e insulina en sangre.

### **12.2.1 Parámetros zoométricos**

Tal como se observó antes del tratamiento, el peso corporal de las ratas con HFD es significativamente mayor al del grupo con DE. No obstante, no se observó diferencia entre el grupo con HFD y el grupo con HFD+Omega-3. Es decir, no se cuantificó una disminución de peso asociada a la administración de EPA y DHA. Los resultados son congruentes con estudios publicados previamente (Gaiva *et al.*, 2001; González *et al.*, 2009; Nishan *et al.*, 2010). Puesto que, indican que la administración de estos ácidos grasos no disminuye el peso; sin embargo, reduce el tejido adiposo e incluso en algunos casos aumenta la masa muscular (Li *et al.*, 2008; Chacińska *et al.*, 2019). De manera similar, en los grupos con HFD+Pioglitazona y HFD+Fenofibrato no se identificó algún cambio en el peso asociado al tratamiento.

Por otro lado, en el grupo con HFD el diámetro de cintura fue significativamente mayor al grupo con DE con una diferencia equivalente al 16 %. No obstante, no se identificó diferencia entre el grupo con HFD y los grupos con tratamiento

(HFD+Omega-3, HFD+Pioglitazona y HFD+Fenofibrato). Por tanto, no se determino efecto asociado a la administración de EPA y DHA.

Finalmente, el índice de lee del grupo con DE fue significativamente menor al del grupo con HFD; sin embargo, entre los grupos con HFD no se observó diferencia promovida por la administración de tratamiento. Esto resulta congruente con lo observado en trabajos previos (Sharma y Agnihotri, 2020).

### **12.2.2 Perfil bioquímico**

La administración del tratamiento durante 8 semanas, generó resultados interesantes, puesto que, se observaron cambios en la concentración de triglicéridos y glucosa. En el grupo con HFD, tal como se observó previamente, la concentración sérica de triglicéridos es mayor a la observada en el grupo con DE. No obstante, al comparar el grupo HFD con el grupo HFD+Omega-3 se identificó en este ultimo una concentración de triglicéridos significativamente menor. Estos cambios asociados a la administración de los ácidos grasos de omega-3 también fueron observados en publicaciones previas (Jen *et al.*, 1989; Ikeda *et al.*, 2001; Sharma y Agnihotri, 2020). En el caso de los grupos con HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona, se identificó una concentración de los triglicéridos significativamente menor a la del grupo con HFD. Estos resultados coinciden con estudios previamente publicados (Tan, 2003; Sun *et al.*, 2015).

En el caso de la glucosa, al finalizar las 8 semanas de tratamiento en el grupo con DE se observó una concentración significativamente menor que en las ratas con HFD. Asimismo, como consecuencia de la administración de tratamiento, en los

grupos HFD+Omega-3, HFD +Fenofibrato y HFD+Pioglitazona la concentración de glucosa es significativamente menor al grupo con HFD. El efecto del EPA y el DHA sobre la glucosa sérica en ayunas se observó previamente (Nishan *et al.*, 2010; Ahmed y Amr, 2014). Finalmente, con respecto a la concentración de colesterol no se observó diferencia asociada al tratamiento en ninguno de los grupos.

### **12.2.3 Tejido adiposo blanco**

Al cuantificar el tejido adiposo en las ratas al finalizar el tratamiento, se confirmó que el porcentaje de adiposidad del grupo con HFD fue superior al del grupo con DE. Dado que estudios previos indican que el porcentaje de adiposidad en ratas de peso normal es de 3 a 5%, el grupo con DE coincide con lo esperado en ratas control (Garg y Singh, 2005; Leopoldo *et al.*, 2016). Asimismo, el grupo con HFD presentó un porcentaje de 8.2% y por tanto se confirma el estado de obesidad.

Por otro lado, en los grupos con HFD+Omega-3 y HFD+Fenofibrato la media del porcentaje de adiposidad fue significativamente menor al grupo con HFD. Este efecto de la administración de EPA y DHA sobre el porcentaje de obesidad es congruente con estudios previos (Gaiva *et al.*, 2001; Lionetti *et al.*, 2014; Sharma y Agnihotri, 2020).

Al analizar el peso del tejido adiposo epididimal, mesentérico, retroperitoneal y subcutáneo, los resultados mostraron que el grupo con HFD obtuvo una media significativamente mayor al del grupo con DE. Sin embargo, en los grupos con tratamiento (HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona) no se observó diferencia en el tejido epididimal y mesentérico.

No obstante, la administración del EPA y el DHA promovió la disminución del tejido adiposo subcutáneo. Un estudio publicado recientemente coincidió con lo observado (Sharma y Agnihotri, 2020). De manera contraria, en el grupo con HFD+Pioglitazona, el peso del tejido subcutáneo fue significativamente mayor al del grupo con HFD. Estos resultados fueron observados en estudios realizados previamente (Tran *et al.*, 2008; Tchkonina *et al.*, 2013).

#### **12.2.4 Concentración de adiponectina e insulina en sangre**

Al finalizar las 8 semanas de tratamiento, se observó que la media de la concentración de adiponectina en sangre de las ratas con HFD fue significativamente menor al del grupo con DE. Los resultados son congruentes con lo esperado, puesto que en ratas obesas la concentración de adiponectina en sangre es menor que en ratas de peso normal (Martínez *et al.*, 2009). No obstante, en las ratas con HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona no se observó diferencia asociada al tratamiento en ninguno de los grupos.

En el caso de la de insulina, al finalizar las 8 semanas de tratamiento el grupo con HFD presentó una media de la concentración de insulina significativamente superior a la del grupo con DE. Dado que la bibliografía indica que los valores de insulina en ratas de peso normal son de 1- 2.5 ng/ml, la media entra en el rango esperado en ratas control (Leopoldo *et al.*, 2016). Por lo contrario, el grupo con HFD sale del rango y por tanto presenta hiperinsulinemia. En el caso de las ratas con HFD+Omega-3, HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona no se observó diferencia en la concentración de la insulina asociada al tratamiento.

### **12.2.5 Indicador de resistencia a la insulina HOMA-IR**

El HOMA-IR es una estimación de la resistencia a la insulina, por tanto, valores altos denotan baja sensibilidad a la misma. Al analizar el índice HOMA-IR, los resultados indicaron que el grupo con HFD presentó una media significativamente mayor al grupo con DE. Estos resultados son congruentes con lo esperado, puesto que en ratas sometidas a dieta hipercalórica el aumento del HOMA-IR es comúnmente observado (El-Gendy y Abbas, 2014; Chacińska *et al.*, 2019).

En el grupo HFD+Omega-3, el índice de HOMA-IR es significativamente menor al del las ratas con HFD. Por tanto, se puede sugerir que la administración de EPA y DHA aumenta la sensibilidad a la insulina. Un estudio publicado recientemente coincidió con lo observado (Chacińska *et al.*, 2019). Finalmente, en el caso de los grupos HFD+Fenofibrato y HFD+Pioglitazona, la administración de tratamiento también promovió una media del índice HOMA-IR menor a la observada en el grupo con HFD.

## **13. - CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos en el presente estudio, permiten confirmar que la ingesta de una dieta alta en grasa (10.2% proteínas, 26.4% carbohidratos y 63.4% lípidos) durante 16 semanas promueve un cambio en el peso, el diámetro de cintura y el Índice de lee. Además, modifica la concentración de triglicéridos y glucosa en sangre. No obstante, no se observan cambios sobre la concentración de colesterol.

Asimismo, el presente proyecto demostró que la suplementación diaria de 200 mg/kg de peso de EPA y el DHA (proporción 2:1) por 8 semanas en el grupo con dieta alta en grasa disminuye la concentración sérica de los triglicéridos y la glucosa de manera similar a los controles positivos (Fenofibrato y Pioglitazona). Por lo cual probablemente el EPA y DHA actúen como agonistas de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ . También, disminuye el índice HOMA-IR, el porcentaje de adiposidad y el peso del tejido adiposo subcutáneo. Los cambios observados sugieren modificaciones en la actividad metabólica, no obstante, no se observaron cambios sobre los parámetros zoométricos (peso, diámetro de cintura e índice de lee).

## **14.- PERSPECTIVAS**

Los resultados del presente proyecto sugieren modificaciones en la actividad de los moduladores de la lipólisis, la  $\beta$ -oxidación, la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina y la termogénesis. Por esa razón, se plantea evaluar el efecto del EPA y el DHA sobre la expresión génica y proteínica de moduladores del metabolismo en el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético.

Para el cumplimiento de este objetivo, se propone lo siguiente:

Evaluar el efecto del EPA y DHA sobre la expresión génica y proteínica de los factores de transcripción PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\gamma$  y SREBP-1c en el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo subcutáneo y visceral.

Evaluar el efecto del EPA y DHA sobre la expresión génica y proteínica de mediadores clave de la señalización de la insulina INSR, ISR-1 y GLUT-4 en músculo esquelético, tejido adiposo subcutáneo y visceral.

Evaluar el efecto del EPA y DHA sobre la expresión génica y proteínica de ACC y FAS en hígado.

## 15. - BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed E. & Amr A. (2014). Effect of omega-3 fatty acids on haemostatic functions in urocortin-treated obese rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 1-14.
- Anderson M. & Stahl A. (2014). SLC27 fatty acid transport proteins. *Molecular Aspects of Medicine*, 516–528.
- Arteaga L. (2012). Overweight and obesity as a universal health problem. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 145-153.
- Baltazar M. & Cortés C., (2017). El impuesto especial a los alimentos con alta densidad calórica y bebidas saborizadas: Un impuesto “extrafiscal” empleado para fines fiscales. *Alianza por la Salud Alimentaria*.
- Bang H., Dyerberg J. & Sinclair M. (1980). The composition of the Eskimo food in North Western Greenland. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2657–2661.
- Burr M., Fehily A., Gilbert J., Rogers S., Holliday R., Sweetnam P., Elwood P. & Deadman N. (1989). Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 757-76.
- Candasamy M., Murthy T., Gubiyappa K., Chellappan D. & Gupta G. (2014). Alteration of glucose lowering effect of glibenclamide on single and multiple treatments with fenofibrate in experimental rats and rabbit models. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 62–67.
- Cedeño M., Castellanos G., Benet R., Mikhail S., Mora H., & Parada A., (2015). Indicadores antropométricos para determinar la obesidad y sus relaciones con el riesgo cardiometabólico: cifras alarmantes. *Revista Finlay*, 12-23.
- Chacińska M., Zabielski P., Książek M., Szałaj P., Jarzabek K., Kojta I., Chabowski A., & Błachnio A. (2019). The impact of omega-3 fatty acids supplementation on insulin

resistance and content of adipocytokines and biologically active lipids in adipose tissue of high-fat diet fed rats. *Nutrients*, 1-18.

- Choe, S., Huh, J., Hwang, I., Kim, J., & Kim, J. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 1-16.
- Colquitt J., Pickett K., Loveman E. & Frampton G. (2014) Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst*, 1-184.
- Connor W., Harris W., Phillipson B., Rothrock D. & Illingworth D. (1985). Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*, 1210-1216.
- Coronado H., Vega L., Gutiérrez T., García F. & Díaz G. (2006). Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: Nutrición, bioquímica y salud. *Revista de Educación Bioquímica*, 72-79
- Costa M., Alonso A., Patrocinio O., Candia L., (2015) Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. *Archivos de Medicina del Deporte* 387-394.
- Daniele D., Canale M., Manca V., Martino G., Rovella V., Noce A. & Lorenzo A. (2013) Obesity Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *International Journal of Endocrinology*, 1-12.
- Diario Oficial de la Federación. Secretaria de Salud SSA. Norma Oficial Mexicana, NOM-015-SSA2-1994, (1994). Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes, Secretaria de Salud.
- Diario Oficial de la Federación. Secretaria de Salud SSA. Norma Oficial Mexicana, NOM-037-SSA2-2002, (2002). Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, Secretaria de Salud.
- Díaz U., Escartín P., López A. & Mancilla D. (2017). Efectos de una dieta con alto contenido de grasas sobre patrones conductuales alimentarios. *Acta Colombiana de Psicología*, 95-105.



- Dommarco, R. (2011). La obesidad como pandemia de siglo XXI. Una perspectiva epidemiológica desde Iberoamérica. Madrid - España: Real Academia Nacional de Medicina, 219-246.
- El-Gendy A. & Abbas A. (2014). Effect of omega-3 fatty acids on haemostatic functions in urocortin-treated obese rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 1-11.
- Esteve M. R. (2014) Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity, *Endocrinología y nutrición*, 100-112.
- Ferraiuolo M. (2020). Guía sobre la plicometría. <https://componerseinforma.com/guia-sobre-la-plicometria/>.
- Flores L., Rodríguez M. & Rivas A. (2011) Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Revista Médica del Hospital General de México*, 157-165.
- Food and Drug Administration. (2015). FDA 101: Dietary Supplements, Food & Beverages <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-dietary-supplements>.
- Fox K., & Hillsdon M. (2007), Physical activity and obesity. *Obesity Reviews*, 115-121.
- Gaiva M., Couto R., Oyama L. & Couto G. (2001). Polyunsaturated fatty acid-rich diets: effect on adipose tissue metabolism in rats. *British Journal of Nutrition*, 371 – 377.
- García G. & Violante O., (2004). ¿Cómo se diagnostica la obesidad y quién debe hacerlo?, *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 91-95.
- García M. & Creus G., (2016). La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 1-13.
- Garg A., Singh R. (2005). Antiobesity activity of ethanolic extract of cassia auriculata in high fat diet induced obese rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 237-243.
- George V., Tremblay A. & Despres J. (1990). Effect of dietary fat content on total and regional adiposity in men and women. *International Journal of Obesity*, 1085–1094.

- Gildeen, A. Wadden, T. (2012). The Evolution of Very-Low-Calorie Diets: An Update and Meta-analysis. *Obesity society research*, 1283-1293.
- González A., Horrillo R., Ferré N., Gronert K., Dong B., Morán E., Titos E., Martínez M., López M., Arroyo V. & Clària J., (2009). Obesity induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *The faseb journal*, 1946-1957.
- González J. (2013). Body composition: Assessment and clinical value. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 69-75.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 447-455.
- Guo S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models to disease mechanisms. *Journal of Endocrinology*, 1-36.
- Gurría A. (2020). Presentación del estudio: La Pesada Carga de la Obesidad: La Economía de la Prevención. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, <https://www.oecd.org>
- Hardie D. G. (2012). Organismal carbohydrate and lipid homeostasis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 1-16.
- Hariri N. & Thibault L. (2010) High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, 270–299.
- Harrold J., Williams G., & Widdowson S., (2000). Early Leptin Response to a Palatable Diet Predicts Dietary Obesity in Rats: Key Role of Melanocortin-4 Receptors in the Ventromedial Hypothalamic Nucleus. *Journal of Neurochemistry*, 1224–1228.
- Hernández R., Moncada E., & Domínguez Y., (2018). Utilidad del índice cintura/cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. *Revista Cubana de Endocrinología*, 1-16.

- Horita, S., Nakamura, M., Satoh, N., Suzuki, M., & Seki, G. (2015). Thiazolidinediones and Edema: Recent Advances in the Pathogenesis of Thiazolidinediones-Induced Renal Sodium Retention. *PPAR research*, 1-7.
- Hruby A., & Hu F., (2015). The Epidemiology of Obesity: A big picture. *Pharmacoeconomics*, 673–689.
- Ikeda I., Kumamaru J., Nakatani N., Sakono M., Murota I. & Imaizumi K. (2001). Reduced hepatic triglyceride secretion in rats fed docosahexaenoic acid-rich fish oil suppresses postprandial hypertriglyceridemia. *The Journal of Nutrition*, 1159–1164.
- Jen, K., Zhong, S., Lin P., & Kasim S., (1989). Lipid lowering effect of omega-3 fatty acids in genetically obese zucker rats. *Nutrition Research*, 1217-1228.
- Kahn B. & Flier J. (2000). Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 473-481.
- Kendig M., Ekayanti W., Stewart H., Boakes R. & Rooney K. (2015). Metabolic Effects of Access to Sucrose Drink in Female Rats and Transmission of Some Effects to Their Offspring. *PloS one*, 1-20.
- Kredel L., & Siegmund B. (2014). Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Frontiers in immunology*, 1-12.
- Kromhout D., Bosschieter E. & Lezenne C. (1985). The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 1205-1209.
- Kwok H., Lam S., & Xu A. (2016). Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Experimental & molecular medicine*, 1-12.
- Leopoldo A., Lima A., Nascimento A., Luvizotto R., Sugizaki M., Campos D., Da Silva D., Padovani C. & Cicogna A. (2016). Classification of different degrees of adiposity in sedentary rats. *Brazilian journal of medical and biological research*, 1-9.

- Li, J., Huang C., & Xie D. (2008). Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Molecular Nutrition & Food Research*, 631–645.
- Lionetti L., Mollica MP., Sica R., Donizzetti I., Cavaliere G. & Putti R. (2014). Differential effects of high fish oil and high-lard diet on cells and cytokines involved in the inflammatory process in rat insulin sensitive tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 3040-3063.
- Lopategui C., (2016). Determinación de la composición corporal: método de plicometría o pliegues subcutáneos. *Fisiología del ejercicio*. 1-22.
- Lutz T., & Woods S. (2012). Overview of animal models of obesity. *Current protocols in pharmacology*, 1-22.
- Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestana D., Faria A. & Calhau C. (2015). High fat diet induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague Dawley Rat. *Adipocyte.*, 11-21.
- Martínez H., Suarez C. & Martínez M. (2019), Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Medicina Interna de México*, 389-396.
- Melo D., (2012). Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*rattus norvegicus* linhagem wistar) provenientes do biotério central da universidade de federal de sergipe. *Scientia plena*, 1 - 6.
- Montalbán S., (2001). Índice cintura/cadera, obesidad y estimación del riesgo cardiovascular en un centro de salud de Málaga. *Medicina de familia. Andalucía*, 208-215.
- Morales M., Delgado C., Mauri I., Parada P., Otero I., Olmos M., Arbones M., Pena E. & Casal E. (2004). Tratamiento quirúrgico de la obesidad: ¿a quién?, ¿qué técnica?, ¿es necesario el seguimiento postoperatorio? *Endocrinología y Nutrición*, 245-253.
- Moreira O., Alonso A., Oliveira C., Luján R., & Paz J. (2015). Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. *Archivos de Medicina del Deporte*, 387-394.

- Nascimento C., Cassol T., Silva F., Bonfleur M., Nassar C., & Nassar P. (2013). Radiographic evaluation of the effect of obesity on alveolar bone in rats with ligature-induced periodontal disease. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 365–370.
- Nishan S. & Kalupahana, K. C. (2010). Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high fat diet induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation. *The Journal of Nutrition*, 1915–1922.
- Nistiar F., Racz O., Lukacinova A., Hubkova B., Novakova J., Lovasova E. & Sedlakova E. (2012). Age dependency on some physiological and biochemical parameters of male Wistar rats in controlled environment. *Journal of Environmental Science and Health*, 1224-1233.
- Novelli E., Diniz Y., Galhardi G., Ebaid G. (2006). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 111–119.
- Ofei F. (2005). Obesity - a preventable disease. *Ghana medical journal*, 98–101.
- Pahlavani M., Jayarathne, S., Ramalingam, L., & Moussa L. (2017). Adipose tissue inflammation in insulin resistance: mechanisms mediating anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Investigative Medicine*, 1021–1027.
- Perea M., López N., Padrón M., Lara C., Santamaría A., Ynga D., Peniche C., Espinosa G., & Ballesteros O., (2014). Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta pediátrica de México*, 316-337.
- Pérez L. (2006). Nutraceuticos: componente emergente para el beneficio de la salud. *Sobre los Derivados de la Caña de Azúcar*, 20-28.
- Pérez M., Cabrera P., Varela M., & Garaulet, M. (2010) Distribución regional de la grasa corporal: Uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional. *Nutrición Hospitalaria*, 207-223.
- Plancarte, J. A. (2008). Base Moleculares de las acciones de la Insulina. *Medigrafic*, 9-18.

- Ramalho L., Jornada M. & Antunes L. (2017). Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutrition & Diabetes*, 1-5.
- Raz I. & Glandt M. (2011) Present and Future: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Journal of Obesity*, 1-13.
- Richard A., White U. & Elks C. (2020) Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. *Endotext*.
- Rodríguez, L. C. (2015). El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Revista chilena de nutrición*, 90–95.
- Rodríguez, M. & Torres N. (2005). Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y beneficios en la salud. *Revista de Investigación Clínica*, 457-472.
- Ros M. & Medina G. (2011). *Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina*. Elsevier, 360-369.
- Rosales Y., (2012). Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos. *Nutrición Hospitalaria*, 1803-1809.
- Rossi A., Lombardo Y., Lacorte J., Chicco A., Rouault C., Slama G., & Rizkalla S. (2005). Dietary fish oil positive lyregulates plasma leptin and adiponectina levels in sucrose-fed, insulin-resistantrats. *American Journal of Physiology*, 486-494.
- Ruban, A., Stoenchev, K., Ashrafian, H., & Teare, J. (2019). Current treatments for obesity. *Clinical medicine*, 205–212.
- Salceda, O. P. (2012). *Control Hormonal de la Homeostasis*. Medigraphic, 41–48.
- Saper R., Eisenberg D. & Phillips R., (2004) Common dietary supplements for weight loss. *American Family Physician*, 1731-1738.
- Schwingshackl L., & Hoffmann G. (2013). Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition journal*, 12-48.
- Secretaría de Salud, (2016). *Indicadores de sobrepeso y obesidad*. Gobierno de México, <https://www.gob.mx/salud>.

- SEGOB, (2018). Presupuesto de egresos de la federación 2019. Diario oficial de la Federación, [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5547479](https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5547479).
- Sharma P. & Agnihotri N. (2020). Fish oil and corn oil induced differential effect on beiging of visceral and subcutaneous white adipose tissue in high-fat-diet-induced obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1-32.
- Shen W., Wang Z., Punyanita M., Lei J., Sinav A., Kral J., Imielinska C., Ross R., & Heymsfield, S. (2003). Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity research*, 5–16.
- Shuster A., Patlas M., Pinthus J., & Mourtzakis M. (2012). The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British journal of radiology*, 1–10.
- Smith U. & Kahn B. (2016). Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *Journal of Internal Medicine*, 1-17.
- Speakman J., Hambly C., Mitchell S, & Król E. (2007). Contribución de los modelos animales al estudio de la obesidad. *Laboratory animals*, 413-432.
- Subsecretaria de prevención y promoción de la salud, Dirección general de epidemiología & Dirección general de promoción de la salud. (2016) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Componente de salud), <https://ensanut.insp.mx/>.
- Subsecretaria de prevención y promoción de la salud, Dirección general de epidemiología & Dirección general de promoción de la salud. (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
- Subsecretaria de prevención y promoción de la salud, Dirección general de epidemiología & Dirección general de promoción de la salud. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
- Sun B., Xie Y., Jiang J., Wang Y., Xu X., Zhao C., & Huang F. (2015). Pleiotropic effects of fenofibrate therapy on rats with hypertriglycemia. *Lipids in health and disease*, 1-6.

- Swanson D., Block R. & Mousa S., (2012) Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life, *Advances in Nutrition*, 1–7.
- Tan M. (2003). Tiazolidinadionas: efecto de la pioglitazona sobre la hiperglucemia, la Dislipidemia y el riesgo cardiovascular. *Revista Clínica Española*, 33-40.
- Tchkonja T., Thomou T., Zhu Y., Karagiannides I., Pothoulakis C., Jensen M., & Kirkland L., (2013). Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell metabolism*, 644–656.
- Tran T., Yamamoto Y., Gesta S., & Kahn C., (2008). Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell metabolism*, 410–420.
- Valenzuela B., Tapia O. & González E., (2011). Ácidos grasos omega-3 (EPA Y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Revista chilena de nutrición*, 356-367.
- Von D., Neubarth T., & Maciel T. (2006). Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 425-429.
- Wang Y. & Huang F. (2015). N-3 Polyunsaturated fatty acids and inflammation in obesity: Local effect and systemic benefit. *BioMed Research International*, 1-16.
- Woods S., Seeley R., Rushing P., D'Alessio D., Tso P., A (2003). Controlled High-Fat Diet Induces an Obese Syndrome in Rats, *The Journal of Nutrition*, 1081–1087.
- World Health Organization, (2000). The problem of overweight and obesity. WHO, 5-15.
- World Health Organization, (2005). The WHO Child Growth Standards. WHO, [https://www.who.int/childgrowth/standards/imc\\_para\\_edad/es/](https://www.who.int/childgrowth/standards/imc_para_edad/es/).
- World Health Organization, (2013). Physical activity and older adults. WHO, [https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/es/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/es/).
- World Health Organization, (2017). Obesity and overweight. WHO, <http://origin.who.int>.
- Zayas T., Chiong M., Díaz Y., Torriente F., & Herrera A. (2002). Obesidad en la infancia: Diagnóstico y tratamiento. *Revista Cubana de Pediatría*, 233-239.





Efecto de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico sobre marcadores de obesidad en ratas macho con una dieta alta en grasa.

Con base e la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 14:00 horas del día 25 del mes de noviembre del año 2020 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

- DR. GERARDO BLANCAS FLORES
- DR. FAUSTO SANCHEZ MUÑOZ
- DR. ABRAHAM GIACOMAN MARTINEZ
- DR. ENRIQUE HONG CHONG



Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN BIOLOGIA EXPERIMENTAL

DE: MARA PATRICIA CHAVEZ ORTEGA

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISION DE CBS

DRA. SARA LUCIA CAMARGO RICALDE

PRESIDENTE

DR. GERARDO BLANCAS FLORES

VOCAL

DR. FAUSTO SANCHEZ MUÑOZ

VOCAL

DR. ABRAHAM GIACOMAN MARTINEZ

SECRETARIO

DR. ENRIQUE HONG CHONG

El presente documento cuenta con la firma –autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella