

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EFFECTO DE LA COMPLEMENTACION CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN  
TRIGLICÉRIDOS Y COLESTERÓL EN HURONES (*Mustela putorius furo*)**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

**CEJA GALICIA ZELTZIN ALEJANDRA**

ASESORES:

MVZ MPA DrC CARLOS GUTIÉRREZ OLVERA

MVZ MenC Ma. GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

México, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por el apoyo que me dieron durante la elaboración de este trabajo, ya que sin ellos no habría logrado nunca completarlo.

A mis compañeros y amigos, que me ayudaron a tener éxito durante la fase experimental de este trabajo, me permitieron aprender de ellos que un buen trabajo en equipo es más eficiente.

A mis asesores, por su ayuda en la evaluación de los resultados de este trabajo, porque con sus conocimientos, me impulsaron a concluirlo y me encaminaron para adquirir un gusto por el área de la investigación.

A mis sinodales, por su paciencia y apoyo en la realización de las correcciones de este trabajo, haciéndome ver mis errores explicándolos de la manera más sencilla posible para mi comprensión.

A mis animales, que formaron parte de este trabajo e hicieron posible su realización, porque pasar 3 meses con ellos fue una experiencia que será inolvidable.

Este trabajo fue realizado con el apoyo del programa UNAM-DGAPA-PAPIME:  
PE204811.

## DEDICATORIAS

A mis padres y mis hermanos, que siempre han estado ahí para apoyarme en todas las decisiones que he tomado, he recibido su amor y comprensión incondicional a lo largo de mi vida durante las diferentes situaciones que se nos han presentado. Ustedes mis padres, me han visto crecer de diferentes maneras y ustedes mis hermanos, me han visto evolucionar para alcanzar a ser un buen modelo a seguir. Siempre serán lo primero en mi lista, porque sin todo eso que me han dado, no creo que hubiese logrado dar este increíble paso hacia la vida profesional.

A mis amigos, porque han permanecido conmigo en los buenos y en los malos momentos y sin importar la antigüedad de nuestra relación, sé que puedo encontrar sinceridad en sus corazones. Esa sinceridad que me permite ser yo misma con ustedes, que me permite hablar con el corazón sin temor a ser juzgada. Agradezco haberlos conocido ya que de todos ustedes aprendí y esas enseñanzas se quedaron marcadas en mi vida permanentemente. Y a pesar de que la vida nos tenga diferentes caminos a seguir y que el destino marque kilómetros entre nosotros, tengo la certeza de que siempre estarán ahí haciéndome reír, manteniéndome feliz.

A todas estas personas que amo, que me impulsan a llegar más alto y a buscar conseguir esas metas que parecen inalcanzables, les dedico este mi más grande logro hasta el momento. Hoy y siempre serán parte de mi vida ya que todos y cada uno de ustedes, poseen un pedacito de mi alma, de mi corazón, porque sin ustedes no sería yo y yo sin ustedes sería nada.

# CONTENIDO

	Página
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	2
2.1. Generalidades del Hurón.....	3
2.1.1. <i>Tipo de Alimentación</i> .....	6
2.1.2. <i>Enfermedades nutricionales</i> .....	6
2.1.3. <i>Evaluación Clínica</i> .....	9
2.2. Ácidos Grasos .....	11
2.2.1. <i>Síntesis de ácidos grasos</i> .....	13
2.2.2. <i>Digestión y Absorción</i> .....	15
2.2.3. <i>Transporte</i> .....	17
2.2.4. <i>Oxidación de Ácidos Grasos</i> .....	19
2.3. Metabolismo lipídico en mamíferos.....	21
2.4. Fuentes dietarias de ácidos grasos omega-3.....	22
2.5. Aplicación clínica de los ácidos grasos omega-3.....	23
3. JUSTIFICACIÓN .....	26
4. OBJETIVO GENERAL.....	26
5. OBJETIVOS PARTICULARES.....	27
6. HIPÓTESIS.....	27
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
9. CONCLUSIONES .....	38
10. REFERENCIAS.....	39

## INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Valores normales de una química sanguínea de hurón.....	10
Cuadro 2. Dosis de omega-3 para el grupo tratado (T1).....	30
Cuadro 3. Requerimiento de energía en kilocalorías para cada animal .....	30
Cuadro 4. Análisis de la energía que porta el alimento.....	31
Cuadro 5. Cantidad de alimento resultante más el 20% adicional.....	31
Cuadro 6. Medias y desviación estándar de colesterol para ambos grupos .....	33

## INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Jaula.....	28
Figura 2. Acomodo de las jaulas en la habitación.....	28
Figura 3. Pelotas, peluche y trozo de tela.....	29
Figura 4. Tubos de PVC, transportadora y túnel de tela .....	29
Figura 5. Complementación con Omega-3 .....	30
Figura 6. Placebo.....	30
Figura 7. Suero en microtainer.....	32
Figura 8. Vet Test.....	32
Figura 9. Intervalo de confianza al 95% para el colesterol entre los días 30 y 60 .....	33

## 1. RESUMEN

CEJA GALICIA ZELTZIN ALEJANDRA. Efecto de la complementación con ácidos grasos omega-3 en triglicéridos y colesterol en hurones (*Mustela putorius furo*). MVZ MPA DrC Carlos Gutiérrez Olvera, MVZ MenC Ma. Guadalupe Sánchez González.

El hurón (*Mustela putorius furo*) es un pequeño mamífero carnívoro estricto de origen europeo, fue domesticado inicialmente para ayudar a controlar las plagas en los cultivos pero después se convirtió en un animal de compañía y de laboratorio. El aumento de su popularidad provocó que más personas adquirieran uno de ellos desconociendo sus cuidados básicos haciéndolos propensos a padecer distintas enfermedades. Los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) se han usado como nutraceuticos por a las diferentes propiedades clínicas que poseen, una de ellas es la reducción de los niveles de triglicéridos y colesterol séricos. La finalidad de este estudio es observar el efecto de la complementación diaria de omega-3 sobre los niveles de triglicéridos y colesterol séricos de los hurones. Se usaron 10 hurones sanos en mantenimiento, los cuales se dividieron en 2 grupos: al uno se le dio una fuente comercial de ácidos grasos omega-3 y al dos se le dio un placebo en las mismas cantidades cada 24 horas durante 60 días. A cada animal se le tomó una muestra sanguínea en los días cero, 30 y 60 del estudio. El suero fue evaluado en el analizador automático Vet Test® para cuantificar los analitos de triglicéridos y colesterol. Los resultados se analizaron mediante un diseño de un factor con mediciones repetidas con el programa JMP. Se observó que debido a la complementación los niveles de colesterol disminuyeron significativamente y que los de triglicéridos no se vieron afectados.

## 2. INTRODUCCIÓN

Actualmente los animales de compañía han dejado de ser únicamente los perros y los gatos, ahora las personas prefieren tener diferentes tipos de animales como mamíferos pequeños, aves o reptiles; esto es de acuerdo al tiempo, espacio y atención que les puedan dedicar. Uno de esos mamíferos pequeños que ha alcanzado una gran popularidad es el Hurón (*Mustela putorius furo*), debido a su tamaño pequeño y fácil manejo, cada vez más personas gustan de adoptar a estos animales; sin embargo, en ocasiones lo hacen sin conocer sus hábitos alimenticios y esto provoca la generación de enfermedades sistémicas relacionadas con una mala dieta; por ende, es importante encontrar elementos que puedan ayudar a prevenir la aparición de estas enfermedades.

En las últimas décadas, se ha estudiado que el consumo regular de ácidos grasos omega-3 aporta grandes beneficios a la salud humana, y se ha querido transpolar este conocimiento complementando la dieta de animales de compañía con estos ácidos grasos. Sin embargo, se ha realizado sin el conocimiento adecuado de los efectos que puedan provocar en las diferentes especies, pudiendo ser más que benéfico, contraproducente el uso de este compuesto como nutracéutico. De ahí la necesidad de realizar estudios en los animales donde se maneja comúnmente esta complementación para conocer la función farmacológica que desempeñan los omega-3 en los distintos organismos.

## 2.1. Generalidades del Hurón

El género *Mustela* fue descrito por Linnaeus en 1758; actualmente existen 17 especies del género *Mustela* y 7 subespecies de la especie *Mustela putorius* registradas en el Sistema Integrado de Información Taxonómica (SIIT). El nombre científico perteneciente al hurón doméstico es *Mustela putorius furo*; las características morfológicas distintivas de estos animales es que tienen un tamaño relativamente pequeño, su cuerpo es estrecho y alargado, las piernas son cortas y rechonchas, posee 5 dedos por cada miembro, sus orejas son pequeñas y tienen una cabeza alargada. En cautiverio los hurones machos no castrados pesan de 1-2 kg, las hembras no castradas pesan de 0.6-1 kg y los animales castrados de 0.8-1.2 kg<sup>1</sup>, su esperanza de vida está entre 5 y 8 años<sup>3</sup>, pero pueden llegar a vivir hasta 12 años<sup>1</sup>. Son animales crepusculares, por lo tanto poseen una excelente vista binocular en lugares con poca luz, sin embargo, no pueden ver en completa oscuridad y a pesar de que el detalle de su visión es pobre prestan más atención a estímulos visuales complejos como a objetos en movimiento. El olfato es su principal instrumento de reconocimiento, está muy bien desarrollado y es usado para buscar alimento y para la comunicación entre individuos principalmente. Son excelentes cazadores, aún jugando, su instinto les indica presar a sus presas del cuello con una fuerte mordida.<sup>1, 2, 4, 5</sup>

Estos animales son de origen europeo y se cree es la forma domesticada del Turón Europeo (*Mustela putorius*) o bien una subespecie del Turón de la estepa (*Mustela eversmannii*). Se ha intentado buscar evidencia arqueológica del origen del hurón doméstico, pero debido a que su esqueleto es pequeño, se deteriora rápidamente y esto dificulta su identificación. En 1998 Davidson uso ADN mitocondrial para investigar la diversidad genética del Turón

Europeo en Inglaterra, sin embargo, no se logró identificar de quien fue domesticado el hurón, si de *M. putorius* o de *M. eversmannii* <sup>4,5</sup>

La domesticación del hurón se dio aproximadamente de entre 2000 y 3000 años principalmente para el control de plagas en las casas. El dato más antiguo conocido donde se describe al hurón es del escritor griego Aristophanes (448-385 a.C.) donde en uno de sus escritos usa el término “hurón de casa” como sátira política. Años después Aristóteles (384-322 a.C.) escribió en un tratado de animales y su fisionomía, sobre un animal muy parecido a una comadreja que se comporta muy suave y dócil, haciendo alusión a que poseía una estrecha relación con el ser humano. Estas fechas (300 a.C.) coinciden con el fortalecimiento de la agricultura en el norte del mediterráneo donde actualmente se sitúa Grecia, es por eso que una de las teorías indica que los griegos comenzaron a domesticar a los Turones para controlar las infestaciones de roedores dentro de los cultivos. De esta manera, recordando que el proceso de domesticación produce cambios morfológicos y de comportamiento a los animales, fue como se cree que se dio la aparición del hurón en Europa. En el siglo XI, los Normandos introdujeron al hurón a Inglaterra donde fueron usados para el control de la sobrepoblación de conejos. Los hurones eran metidos en las madrigueras de los conejos y éstos, debido al olor fuerte y característico de los hurones, salían de sus agujeros haciendo posible su captura. <sup>2,5</sup>

La introducción del hurón en América, se dio en Estados Unidos alrededor de 1700 ya sea como mascota o como control de plagas en los barcos que llegaban de Inglaterra. A principios del siglo XX el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos fomento el uso de hurones para controlar la población de conejos, ratones, ratas, mapaches y ardillas en las granjas. Sin embargo, actualmente está prohibido cazar con hurones en Estados

Unidos, esto se debe a que la población de hurones creció de una manera desmedida y comenzó a acabar con las especies nativas de conejo. Por otro lado, en Europa y Australia se siguen usando para cazar conejos como control de plaga y para caza de alimento. Otro uso que se les da a los hurones es para investigación científica como animales de laboratorio, esto comenzó a principios del siglo veinte cuando fueron usados para estudiar el virus de la influenza humana entre otras enfermedades virales. También son usados para la producción de pieles y como mascota principalmente.<sup>2,5</sup>

La razón principal por la cual estos animales fueron y son usados como control de plagas, se debe a que el alimento que consumen en vida libre consta de una dieta carnívora, a base de pequeños mamíferos como liebres, conejos, ratones, ratas; pequeños reptiles y también llegan a consumir de manera oportunista, huevos, aves pequeñas e insectos. El requerimiento calórico de un hurón en cautiverio es de 200 – 300 kcal/kg y es necesario que las raciones de alimento contengan una densidad energética elevada de 5 kcal/g<sup>5</sup>. El consumo de materia seca del hurón tanto macho como hembra, es de 43 g/kg<sup>3</sup> de peso vivo al día. En cautiverio se puede considerar proporcionar una dieta de alimentos frescos a base de productos animales como huevo, músculo y vísceras, poca cantidad de vegetales y granos como el arroz de fácil digestión; sin embargo, este tipo de dietas pueden ser deficientes en ciertos elementos nutricionales esenciales para el animal, por eso es necesario adicionar a estas dietas complementos vitamínicos y minerales. Por otro lado, ya existen alimentos comerciales destinados a esta especie que cubren en casi su totalidad la cantidad de nutrientes que les son necesarios para vivir.<sup>2,6</sup>

### ***2.1.1. Tipo de Alimentación***

Los hurones son carnívoros estrictos, por lo tanto sus requerimientos de proteína (30%-35%) y grasas (15%-20%) son elevados ya que es de ahí de donde obtienen la energía que necesitan, los requerimientos de fibra (<4%) son muy bajos debido a que la fibra no es digestible y solo es útil para el tránsito intestinal adecuado. En cuanto a carbohidratos, se sabe que no es necesario incluirlos en la dieta si esta contiene concentraciones adecuadas de proteínas y grasas; esto se debe a que el hurón puede producir glucosa mediante la gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos. Cabe mencionar, que una dieta alta en carbohidratos simples les puede provocar enfermedades metabólicas importantes y es por eso se busca su mínimo consumo para esta especie. La razón radica en que la baja actividad de la glucokinasa, que es una de las enzimas hepáticas encargadas de transformar la glucosa derivada de carbohidratos simples en glucosa-6-fosfato; limita la posibilidad por parte del hurón de metabolizar este tipo de sustancias.<sup>3, 4, 7</sup>

### ***2.1.2. Enfermedades nutricionales***

Cuando se implementa una dieta inadecuada para esta especie, en la cual no se añaden las cantidades necesarias de nutrientes que el hurón requiere, se pueden producir desbalances nutricionales.

La obesidad o sobre peso es una de las enfermedades nutricionales más comunes en animales de compañía y los hurones no están exentos de ella. Se genera cuando la ingesta de calorías es mucho mayor que el gasto calórico del animal. Estos presentan un aumento en el número y/o tamaño de las células del tejido adiposo, ya que toda esa energía

consumida, al no ser utilizada debe ser almacenada. Para que un animal se considere obeso se toma en cuenta el peso, el cual en este caso será un 20% mayor que el estándar. El tratamiento indica ejercicio y la reducción de calorías en el alimento, sin embargo, al disminuir la ingesta calórica también se restringen otros elementos nutricionales produciendo deficiencias.<sup>8</sup>

La deficiencia de proteína puede presentarse durante las etapas de crecimiento, lactación y gestación; esto se debe a que los requerimientos de proteína (35%) y grasas (20%) para estas etapas es mayor porque la demanda energética se incrementa. Esta deficiencia puede observarse con pobre crecimiento de las crías y bajo índice de concepción, sin embargo, esto se puede corregir proporcionando mayor cantidad de proteína en la dieta; se ha visto que adicionando leche de cabra o carne al alimento comercial puede corregir esta deficiencia adecuadamente.<sup>7</sup>

La deficiencia de Vitamina E podría ser una de las más importantes ya que produce anemia hemolítica, enfermedad de la grasa amarilla, degeneración grasa, esteatitis en hígado, anorexia y una progresiva parálisis. Se genera debido a un elevado consumo de ácidos grasos poliinsaturados, los cuales posteriormente formarán parte de la bicapa lipídica de las membranas celulares y por ende, se produce una rápida oxidación de las células de los tejidos, incrementando de esta manera el uso de esta vitamina como antioxidante. Afecta principalmente a los animales en crecimiento quienes se observan deprimidos y con dolor a la manipulación, también pueden palpase prominentes nódulos subcutáneos en el área inguinal. Su tratamiento se basa en remover o disminuir la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y adicionar primeramente 30 UI de vitamina E a la dieta por hurón por día

durante 10 días, después disminuir a 15 UI por otros 5 días y finalmente mantener la dieta del animal con una cantidad de 10 UI diarios.<sup>4,7</sup>

La deficiencia de tiamina puede llegar a presentarse cuando se alimenta al hurón con pescado que contenga elevadas cantidades de tiaminasas. Los signos clínicos incluyen anorexia, letárgia, disnea, postración y convulsiones. Para evitar esto se debe de adicionar una cantidad mayor de tiamina como complemento a la dieta; sin embargo, si la enfermedad ya está presente será necesario inyectar de 5 – 10 mg de vitamina B<sub>1</sub> por 3 días. La deficiencia de vitamina A se puede presentar en todas las etapas, las manifestaciones clínicas son principalmente en piel y puede corregirse aumentando la ingesta de esta vitamina mediante la adición de hígado a la dieta; sin embargo, se debe tener en cuenta que un exceso de vitamina A puede ser tóxico, es por eso que si se decide complementar la dieta con hígado, no se debe dar más de 30g por cada 800 kcal.<sup>7</sup>

Cuando en la dieta la relación calcio:fosforo está en desbalance, puede generarse un padecimiento denominado hiperparatiroidismo nutricional secundario, que produce una osteodistrofia fibrosa. Esta enfermedad se ve presente cuando el animal muestra en un inicio una hiperfosforemia y/o una hipocalcemia, esto ocasiona que la glándula paratiroides aumente la producción de paratohormona, hormona encargada de la resorción ósea de calcio para mantener los niveles adecuados de este mineral en sangre (hipercalcemiente). De esta manera, los huesos se vuelven más frágiles y suaves; debido a esto, en los signos clínicos se pueden observar fracturas, arqueamiento de los miembros y pérdida de la densidad ósea en las placas radiográficas.<sup>4</sup>

El insulinoma es una de las enfermedades neoplásicas más comunes en los hurones, esta enfermedad se caracteriza por la secreción descontrolada de insulina en los islotes pancreáticos. Como consecuencia a esto, los animales sufren de una hipoglucemia severa, donde los niveles de glucosa sanguínea son menores a 3.9 mmol/dL; los signos clínicos figuran como incoordinación, debilidad y en el peor de los casos coma. Esta enfermedad puede presentarse en hurones de mediana edad (alrededor de los 5 años). Su etiología se debe a una excesiva alimentación con carbohidratos simples y la predisposición genética a desarrollar neoplasias por parte del hurón. El tratamiento consta en alimentar al animal con azúcares o carbohidratos simples durante los episodios de hipoglucemia, mantener una dieta con proteína animal de muy alta calidad y se ha visto que los complementos con cromo ayudan a estabilizar la glucosa en sangre, por lo que ayudan a prevenir estos episodios. El tratamiento también incluye extirpación quirúrgica del insulinoma; lo que como consecuencia puede producir diabetes mellitus a los animales tratados.<sup>9, 10, 11</sup>

### ***2.1.3. Evaluación Clínica***

Una forma de diagnosticar enfermedades sistémicas es utilizando una química sanguínea. A través de ésta, se puede evaluar la actividad de los principales órganos.

La toma de muestra sanguínea en hurones puede ser por diversas vías, encontrando que las más utilizadas son las venas yugulares, cefálica, safena y cava craneal, aunque para esta última es recomendado el uso de anestesia general; otros sitios de venopunción son la vena caudal, el seno orbital o intracardiaco en procedimientos terminales. Para cada vía de sangrado la sujeción del animal consiente debe ser adecuada para evitar el estrés del mismo

y por lo tanto cambios en los parámetros sanguíneos. En el caso de la vena cefálica el manejador deberá sujetar al hurón de la piel dorsal del cuello con una mano y con la otra el brazo del animal haciendo presión alrededor del mismo para que sobresalte la vena, así un segundo manejador podrá obtener la muestra con facilidad; esta vía es muy útil para obtener pequeñas cantidades de sangre (1 mL). Si se desea obtener un volumen mayor, la vena yugular será una mejor opción; la sujeción puede ser usando un pedazo de tela en el cual se envuelve el cuerpo del animal, el manejador con una mano deberá contener el cuerpo del hurón de manera firme y con la otra mano lo sujetará de la piel de la nuca y lo posicionará en decúbito dorsal, de esta manera el cuello ventral del animal quedará completamente visible y accesible para la venopunción. La cantidad máxima de sangre que se puede obtener de un animal es alrededor del 1% de su peso vivo. Los parámetros normales en una química sanguínea de hurón se muestran en el **Cuadro 1**.<sup>12, 13, 14</sup>

**Cuadro 1. Valores normales de una química sanguínea de hurón**<sup>2, 4, 6, 14</sup>

Analito	Parámetro	Medida SIU
Triglicéridos (TRIG)	0.5–2.8	mmol/L
Colesterol (CHOL)	3.15 - 7.65	mmol/L
Alanin aminotransferasa (ALT)	54 – 289	U/L
Amilasa (AMYL)	19.4 - 61.9	U/L
Fosfatasa Alcalina (ALKP)	3-120	U/L
Calcio (CA)	2 – 2.94	mmol/L
Albúminas (ALB)	28 – 42	g/L
Globulinas (GLOB)	20 – 40	g/L
Bilirrubinas totales (TBIL)	0 – 17.1	µmol/L
Proteínas totales (TP)	51 -74	g/L
Glucosa (GLU)	3.5 – 11.49	mmol/L
Nitrógeno de urea en sangre (BUN)	7.14 – 32.13	mmol/L
Creatinina (CREA)	17.68 – 88.4	µmol/L

El análisis de lípidos séricos está indicado en animales con hiperlipidemia secundaria a hipotiroidismo, hiperadrenocortisismo o diabetes mellitus, la razón principal es debido a la disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa; también puede encontrarse en animales con trastornos perdedores de proteínas, especialmente los que comprometen a los riñones. La hipercolesterolemia también puede ser a causa de la dieta cuando esta es muy rica en grasas. La hipertrigliceridemia puede ser idiopática, desarrollarse como un defecto primario en el metabolismo de las lipoproteínas o ser consecuencia de una enfermedad subyacente. Ambos analitos pueden medirse en suero o plasma, usando efectos espectrofotométricos o enzimáticos. Para la colección de la muestra, el animal deberá tener un ayuno mínimo de 12 horas; la sangre colectada deberá almacenarse hasta su evaluación en un tubo sin anticoagulante o con EDTA para triglicéridos o heparina para colesterol. El perfil lipídico del paciente puede verse afectado de manera normal por diferentes factores como son, ejercicio, dieta, condición corporal y ciclo reproductivo. Todos estos factores promueven la movilización de las grasas de los adipocitos aumentando las concentraciones de triglicéridos y colesterol en plasma, pudiendo considerarse como artefactos de hiperlipidemia en el examen.<sup>15, 16</sup>

## **2.2. Ácidos Grasos**

El organismo animal necesita energía para realizar todas sus funciones biológicas. La forma más “concentrada” de proporcionar esta energía es a través de los lípidos o grasas, que aportan 9 Kcal/g. Los lípidos son un conjunto heterógeno de moléculas orgánicas hidrófobas o anfipáticas que pueden originarse a través de condensaciones de tioesteres o

unidades de isopreno; su característica fundamental es que son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos apolares. Suelen ser moléculas de número relativamente alto de átomos de carbono, con abundancia de hidrógeno y pocos átomos de oxígeno.<sup>16, 18</sup>

Uno de los tantos tipos de lípidos que existen en el organismo son los ácidos grasos cuya fórmula básica es  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ; es decir, un grupo carboxilo hidrófilo unido a un extremo de una cadena carbonada, y se nombran sobre la base del número de átomos de carbono contando a partir del carboxilo (generalmente contienen un número par de átomos de carbono). También se nombran de acuerdo al número y posición de los dobles enlaces; de esta manera, es un ácido graso saturado cuando no posee en su estructura dobles enlaces, monoinsaturado cuando tiene un doble enlace y poliinsaturado cuando posee dos o más dobles enlaces en la cadena carbonada; para indicar la posición de las dobles ligaduras dentro de la estructura del ácido graso, se utiliza el símbolo delta ( $\Delta$ ) y un número en superíndice que marca el carbono donde se encuentra el doble enlace; por ejemplo,  $\Delta^9$ , indica una doble ligadura entre el carbono 9 y 10. Otra manera de nombrarlos es de acuerdo a la posición de las cadenas ramificadas y a su configuración espacial *cis* y *trans*. La cadena hidrocarbonada de un ácido graso saturado se encuentra comúnmente de manera extendida, dado que la conformación lineal y flexible es el estado de mínima energía en la unión de los dos átomos. El doble enlace *trans* distorsiona ligeramente la estructura regular quebrada de la cadena del ácido graso. El enlace *cis*, sin embargo, determina un marcado giro o desviación del eje longitudinal de  $30^\circ$  por cada doble enlace de la molécula, estos dobles enlaces le confieren mayor estabilidad en su estructura. Muchos de los ácidos grasos que existen en la naturaleza están insaturados y gran parte de ellos poseen enlaces *cis*.<sup>18, 19, 20, 21</sup>

La identificación de las estructuras de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 se denomina de acuerdo con la ubicación de la primera doble ligadura a partir del grupo

metilo terminal (CH<sub>3</sub>), esta doble ligadura se observa en el carbono 3 (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) y se pueden identificar también como n-3.<sup>18</sup>

Los ácidos grasos insaturados se dividen en cuatro clases y cada clase está formada por una familia específica de ácidos grasos y todos los miembros de esa familia pueden sintetizarse a partir del ácido graso parental. Sin embargo, un ácido graso de una clase no puede transformarse biológicamente en otra clase; es decir, ningún miembro de la clase del ácido linoleico (omega-6) puede convertirse en otro miembro de la clase omega-3.<sup>22</sup>

### ***2.2.1. Síntesis de ácidos grasos.***

Los mamíferos pueden sintetizar ácidos grasos utilizando acetil-CoA, mediante la vía llamada síntesis de *novo*, la cual tiene lugar en las mitocondrias y el citosol de las células del hígado y en los adipocitos cuando existe energía en abundancia. El proceso implica la conversión de los carbohidratos en unidades de acetato, y la condensación de acetato, como acetil-CoA, con bicarbonato para formar malonil-CoA. El acetil-CoA se combina con una serie de moléculas del malonil-CoA para formar ácidos grasos saturados y obtener como producto final el ácido palmítico. El proceso de síntesis comprende la adición escalonada de unidades de dos carbonos, de tal manera que cada paso ocurre mediante una condensación, reducción, deshidratación y una nueva reducción. Las principales diferencias son la necesidad de un intermediario activado, la malonil-CoA, en cada paso de adición de dos carbonos, la naturaleza del transportador del grupo acilo y el empleo de enzimas que requieren NADPH en las reacciones de reducción. Cuando el ácido palmítico es liberado del complejo multienzimático de la sintetasa de ácidos grasos, puede ser alargado mediante los sistemas de elongación de la cadena de los ácidos grasos. Por último pueden

introducirse dobles enlaces *cis* en los ácidos grasos mediante el proceso de desaturación. Estas reacciones se producen en el retículo endoplásmico.<sup>19, 20, 22</sup>

La elongación se produce tanto en las mitocondrias como en el retículo endoplásmico. Este último denominado sistema microsómico, tiene una actividad mucho mayor. Es similar a la secuencia de la ácido graso sintasa que conduce a palmitato, pero con la intervención de derivados acil-CoA y enzimas separadas. La primera reacción es una condensación entre malonil-CoA y un sustrato acil-CoA de cadena larga. La  $\beta$ -cetoacil-CoA resultante experimenta una reducción dependiente de NADPH, una deshidratación de la hidroxiaxil-CoA resultante, y otra reducción dependiente de NADPH para dar una acil-CoA saturada dos carbonos más larga que el sustrato original. Existen al menos 2 enzimas condensantes diferentes en el retículo endoplásmico, una de ellas actúa sobre las acil-CoA insaturadas. En cada paso de elongación, el ácido graso se prolonga con dos nuevos átomos de carbono, por lo tanto, el mecanismo de elongación contribuye a la formación de ácidos grasos con un número par de átomos de carbono.<sup>20, 22</sup>

Para la formación de ácidos grasos monoinsaturados a partir de ácidos grasos saturados se realiza mediante un sistema de desaturasas. Existen tres desaturasas diferentes, la 9-, 6- y 5-ácidos graso desaturasa, designadas según la posición de la cadena acil-CoA que desaturan. Siempre insertan el doble enlace entre el grupo tioéster y el doble enlace más próximo a él, dejando un espacio de tres átomos de carbono. El oxígeno, NADPH o el NADH son necesarios para la reacción. Las enzimas son al parecer las de un sistema típico de monooxigenasa que involucra al citocromo  $b_5$ . El átomo de hierro integrante del hemo del citocromo  $b_5$  se reduce a la forma ferrosa. El hierro no hemo de la desaturasa pasa después al estado ferroso, lo que le permite interaccionar con el  $O_2$  y el acil-CoA saturado. Se forma un doble enlace y se liberan dos moléculas de agua. Dos de los electrones provienen del

NADH y los otros dos del enlace sencillo del sustrato acil-CoA. Estas reacciones constituyen parte de la denominada cadena transportadora de electrones microsómica y siempre se forma una configuración *cis* alrededor del doble enlace. Los dobles enlaces adicionales para la creación de ácidos grasos poliinsaturados son introducidos entre el enlace doble ya existente de los ácidos grasos monoinsaturados y el grupo carboxilo, pero también pueden introducirse dobles enlaces entre el enlace doble existente y el carbono omega, de esta manera, los mamíferos solo son capaces de sintetizar completamente la serie omega-9 o familia de ácidos grasos insaturados, ya que poseen una  $\Delta^9$  desaturasa; esto se debe a que carecen de enzimas para introducir dobles enlaces entre los átomos de carbono más allá del carbono 9 en la cadena del ácido graso. Por lo tanto no pueden sintetizar ácido linoléico y  $\alpha$ -linolénico que son los ácidos grasos esenciales; es decir, es necesario incluirlos en la dieta porque son requeridos por el organismo y no pueden sintetizarse por vía endógena. Una vez obtenido el ácido graso  $\alpha$ -linolénico de la dieta se puede convertir en omega 3 mediante una serie de reacciones alternas de desaturación y alargamiento. Estas rutas solo necesitan las desaturasas  $\Delta$ -6 y  $\Delta$ -5, una elongasa del sistema microsómico y una fase de acortamiento de la cadena, lo que implica la beta-oxidación en los peroxisomas, así el ácido graso  $\alpha$ -linolénico es transformado en ácido eicosapentanoico (EPA) y en docosahexaenoico (DHA).<sup>19, 21, 22, 23</sup>

### ***2.2.2. Digestión y Absorción.***

La mayoría de los lípidos de la dieta son triglicéridos, pero también se ingieren pequeñas cantidades de fosfoglicéridos, ésteres de colesterol y colesterol. Estos lípidos tienen que

emulsionarse en la luz intestinal, ser digeridos por enzimas hidrolíticas y absorbidos en las células de la mucosa intestinal.<sup>22</sup>

El proceso de digestión de las grasas sucede en el intestino delgado con una hidrólisis por parte de la lipasa pancreática en el intestino delgado, esta enzima produce la mayor parte de la digestión. Es una enzima que requiere calcio y que cataliza una reacción en una interfase aceite-agua. El sustrato que se degrada está en una fase apolar y el otro sustrato es el agua. El centro catalítico de la enzima queda expuesto como resultado de un cambio de conformación que se produce tan sólo en la interfase mencionada. La lipasa pancreática actúa a través de un lugar activo con serina y un intermediario acil-enzima. La hidrólisis de los triacilglicéridos produce 2-monoacil-sn-gliceroles y ácidos grasos libres. La formación de 2-monoacil-sn-gliceroles facilita la absorción de ácidos grasos poliinsaturados en la posición sn-2 y la retención de éstos en los glicerolípidos que se generan y se transfieren posteriormente a los tejidos. La hidrólisis de los fosfolípidos produce sn-1-lisofosfolípidos y ácidos grasos libres. Los ésteres de colesterol alimentarios se hidrolizan a colesterol y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos de cadena corta y media liberados, son absorbidos por el intestino y se conducen a través de la vena porta al hígado, donde se oxidan rápidamente. Los ácidos grasos de cadena larga, el 2-monoacilglicerol, los fosfolípidos y el colesterol, se mezclan con las sales biliares para ser emulsionados.<sup>19, 20</sup>

La emulsión de los lípidos de la dieta, se produce en el intestino delgado en la porción duodenal, ahí hay una interacción con la bilis que se compone de sustancias detergentes derivadas del colesterol que se sintetizan en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar. Una molécula de sal biliar se compone por un ácido biliar, como el ácido cólico, y un catión asociado. La molécula de sal biliar tiene superficies hidrófobas e hidrófilas lo que permite que se orienten en una interfase aceite-agua. Los componentes de la bilis que

producen la emulsión son los ácidos biliares conjugados y la fosfatidilcolina. La emulsión consigue que los lípidos de la dieta muy poco solubles formen micelas mixtas que son absorbidas a través de la pared del intestino. En este punto los ácidos grasos forman triglicéridos. Además, el colesterol y los fosfolípidos también se convierten en sus ésteres de ácidos grasos. Los triglicéridos recién sintetizados, los fosfolípidos y los ésteres de colesterol se combinan con apolipoproteínas sintetizadas de *novo* para formar quilomicrones, que son gotas de aceite recubiertas por lípidos más polares y una capa externa de proteína que ayuda a dispersar y solubilizar en parte la grasa para que sean transportados fuera del enterocito e incorporados al torrente sanguíneo a través de los vasos linfáticos.<sup>19, 20, 22</sup>

### **2.2.3. Transporte**

Los quilomicrones que son una clase de lipoproteínas tienen un papel importante en el transporte de los lípidos a los tejidos principalmente a corazón, músculo y tejido adiposo.

Hay diferentes familias de lipoproteínas, cada una se clasifican de acuerdo a su densidad, la cual es determinada mediante centrifugación. Cada clase contienen apoproteínas características y poseen una composición lipídica distintiva, debido a esto, los lípidos tienen una densidad menor a la de las proteínas, por lo tanto el contenido lipídico de una lipoproteína está inversamente relacionado con su densidad; así, la clasificación estándar está dada de la siguiente manera, por orden creciente de densidad: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de muy alta densidad (VHDL).<sup>20</sup>

Dentro del torrente sanguíneo, los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados en los capilares de los tejidos periféricos a ácidos grasos libres y glicerol por la lipoproteinlipasa, que es una enzima de la superficie celular. Esta hidrólisis comporta una activación de la lipoproteinlipasa por la apoproteína C-II. Posterior a la hidrólisis, algunos de los ácidos grasos liberados son absorbidos por las células más cercanas y los otros que continúan siendo bastante insolubles se unen a la albumina y son metabolizados por el hígado. Como consecuencia de esta hidrólisis, los quilomicrones y las VLDL se degradan para dar lugar a restos con abundantes proteínas. Los remanentes de los quilomicrones son eliminados de la circulación por receptores específicos en los hepatocitos y por los receptores de las lipoproteínas de baja densidad para ser degradados posteriormente por los lisosomas. El hígado cataboliza los restos de los quilomicrones, vuelve a sintetizar triglicéridos a partir de ácidos grasos y produce lipoproteínas de muy baja densidad. Dado que este órgano es el principal lugar donde se sintetizan estas apolipoproteínas, el daño del mismo hace que la grasa sintetizada de manera endógena se acumule en él ya que no puede transportarse a los demás tejidos. En el caso del colesterol las LDL son su principal medio de transporte a los tejidos y la HDL devuelven el exceso de colesterol de los tejidos al hígado para su metabolismo o excreción.<sup>19, 20</sup>

Cuando se extraen los lípidos del plasma, se observa la presencia de triglicéridos, que son triésteres de ácidos grasos y glicerol; fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol y una muy pequeña fracción de ácidos grasos de cadena larga no esterificados (ácidos grasos libres).<sup>21</sup>

#### ***2.2.4. Oxidación de Ácidos Grasos***

En presencia de O<sub>2</sub>, los ácidos grasos se catabolizan a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y aproximadamente el 40% de la energía libre generada en este proceso se almacena como adenosina trifosfato (ATP) y el resto se libera en forma de calor. Esto se produce en el interior de la mitocondria mediante un proceso enzimático conocido como β-oxidación.<sup>22</sup>

Los ácidos grasos aparecen en el citosol de la célula mediante diferentes medios. Estos ácidos deben transportarse al interior de la matriz mitocondrial para su oxidación. Sin embargo, la membrana interna no es permeable a los ácidos grasos libres de cadena larga y a las acil-CoA, es por eso que debe intervenir un sistema de transporte específico, el cual opera en estrecha relación con la activación metabólica necesaria para iniciar la ruta de β-oxidación.<sup>20</sup>

Existe una serie de ligasas, que catalizan la formación de los conjugados tioésteres de acil con la coenzima A. Estas utilizan un mecanismo de dos pasos que llevan a una degradación de ATP para impulsar la formación endergónica del tioéster. Primero el ATP produce la activación del grupo carboxilo para producir acildenilato, conjuntamente se da la liberación de pirofosfato. Posteriormente el grupo carboxilo activado es atacado por el grupo tiol de la CoA, de esta manera, se desplaza el AMP y forma el derivado acil-CoA que se forma en la membrana mitocondrial externa y entonces sean transportados a la membrana mitocondrial interna que es donde se lleva a cabo la β-oxidación. Para que esto ocurra es necesario el transportador llamado carnitina. La reacción es catalizada por la carnitina aciltransferasa I (situada en el exterior de la membrana mitocondrial interna), que como consecuencia produce el acil-carnitina, este compuesto puede atravesar la membrana mitocondrial interna. El transporte es completado por la carnitina aciltransferasa II (situada en el interior

de la membrana mitocondrial interna), que intercambia la acil-carnitina por carnitina libre y produce acil-CoA dentro de la matriz. Una vez dentro, las acil-CoA se oxidan iniciando por el carbono  $\beta$  (de ahí el nombre de  $\beta$ -oxidación) y una serie de pasos en los que por cada uno se liberan dos carbonos en forma de acetil-CoA, del ácido graso que se está oxidando. El primer paso es una deshidrogenación catalizada por la acil-CoA deshidrogenasa. Existen tres tipos de deshidrogenasas; para ácidos grasos de cadena corta (SCAD), que actúa sobre cadenas carbonadas de 4 a 8 carbonos; de cadena mediana (MCAD), que actúa sobre ácidos grasos de 4 a 14 carbonos y las de cadena larga (VLCAD), que actúan en cadenas de 12 a 18 carbonos. La deshidrogenación ocurre entre los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  para dar como resultado una *trans*- $\Delta^2$ -enoil-CoA, esta enzima requiere un grupo FAD que remueve dos hidrógenos convirtiéndolo en su forma reducida a FADH<sub>2</sub> después de la reacción. Los siguientes dos pasos corresponden a una hidratación y una nueva deshidrogenación dependiente de NAD<sup>+</sup>. En la fase de hidratación la reacción está catalizada por la eniol-CoA hidratasa que introduce agua a la molécula para convertir al *trans*- $\Delta^2$ -enoil-CoA en L- $\beta$ -hidroxiacil-CoA. La deshidrogenación la cataliza la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa que involucra a NAD<sup>+</sup> para liberar dos hidrógenos formando NADH+H<sup>+</sup>, con esto la molécula se transforma de L- $\beta$ -hidroxiacil-CoA a  $\beta$ -cetoacil-CoA, esta enzima es específica para la forma L del hidroxiacil-CoA. La última reacción es una fragmentación tiolítica por la tiasa llamada acil-CoA acetiltransferasa, que es una enzima que ataca al azufre teóico nucleófilo de la coenzima A sobre el carbono ceto, con la formación de una acil-enzima intermediaria y de acetil-CoA.<sup>20, 24</sup>

Para la oxidación de ácidos grasos insaturados, muchas de las reacciones son las mismas que para los ácidos grasos saturados y solo son necesarias dos enzimas más; una isomerasa (enoil-CoA isomerasa) y una reductasa (2,4-dienoil-CoA reductasa). El ácido graso

monoinsaturado se activa y transporta de la misma manera que los saturados; sin embargo, después de tres ciclos se forma el *cis*- $\Delta^3$ -enoil-CoA que no es sustrato para la acil-CoA hidratasa, debido a que su configuración es inadecuada para hidratarse. La enoil-CoA isomerasa convierte el doble enlace *cis* en un doble enlace *trans*- $\Delta^2$ -enoil-CoA, de esta manera la hidratasa puede cumplir con su función adecuadamente. Las reacciones posteriores son las mismas de la vía de oxidación de un ácido graso saturado, en donde el *trans*- $\Delta^2$ -enoil-CoA es un sustrato normal. Sin embargo, para la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados se requiere la segunda enzima accesoria. Tomando como ejemplo al ácido linoléico, que es un ácido graso poliinsaturado de 18 carbonos con dos dobles enlaces *cis* en  $\Delta^9$  y  $\Delta^{12}$ . Se observa que de la misma forma que un ácido graso monoinsaturado, el doble enlace *cis*- $\Delta^3$  que aparece después de 3 ciclos es transformado en *trans*- $\Delta^2$  por la enoil-CoA isomerasa; el ciclo continúa hasta la formación de acetil-CoA y una enoil-CoA de 10 carbonos, insaturada en  $\Delta^4$ . Así la acción de la acil-CoA deshidrogenasa produce dienoil-CoA insaturada en  $\Delta^4$  y  $\Delta^2$ ; sobre este compuesto es donde la 2,4-dienoil-CoA reductasa dependiente de NAD actúa para formar nuevamente *cis*- $\Delta^3$ -enoil-CoA que será isomerizado e incorporado nuevamente al ciclo normal de la  $\beta$ -oxidación.<sup>20, 23</sup>

### 2.3. Metabolismo lipídico en mamíferos

Durante la digestión, la mayoría de los triglicéridos se dividen en monoglicéridos y ácidos grasos, estos atraviesan las células epiteliales del intestino y se vuelven a unir para formar nuevas moléculas de triglicéridos, los cuales entran en la linfa a través de los quilomicrones. Posteriormente, los quilomicrones pasaran al torrente sanguíneo, en donde la mayoría de ellos desaparecerán de la sangre circulante en su paso por los capilares de los

diferentes tejidos, especialmente adiposo, musculoesquelético y corazón. Estos tejidos sintetizan en la superficie de las células del endotelio una enzima llamada lipoprotein lipasa, la cual, hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones que entran en contacto con la pared endotelial liberando ácidos grasos y glicerol, estos compuestos son muy miscibles con las membranas celulares, por lo tanto, se difunden fácilmente al interior de los adipocitos o miocitos. En los mamíferos pueden ser almacenados en dos tipos de tejido adiposo: la grasa blanca, que se especializa en la reserva de energía y tiene una baja capacidad de oxidación y la grasa parda, la cual, posee una alta capacidad oxidativa. Cuando la grasa almacenada en el tejido adiposo es necesaria para proveer energía, los triglicéridos deben hidrolizarse; esta hidrólisis puede ser dada por el  $\alpha$ -glicerolfosfato o por una lipasa celular sensible a hormonas que hidroliza los fosfolípidos de la membrana, liberando los ácidos grasos que se almacenan. Al salir los ácidos grasos de la célula se ionizan y se unen a la albumina de las proteínas plasmáticas llamándose entonces ácidos grasos libres o no esterificados. Después de que esto ocurre, el 95% de los lípidos del plasma adopta la forma de lipoproteínas, estas se generan en el hígado y su función básica consiste en transportar los componentes lipídicos de la sangre a los demás tejidos donde son rápidamente oxidados para la liberación de energía; también recogen los lípidos que no se van a utilizar para llevarlos nuevamente al hígado.<sup>24, 25</sup>

#### **2.4. Fuentes dietarias de ácidos grasos omega-3**

Los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA, se pueden encontrar de manera natural en diversos alimentos de origen cárnico y vegetal, que pueden ser consumidos por los animales en vida libre, o ser incorporados en dietas caseras para los animales en cautiverio.

Los ácidos grasos poliinsaturados de origen marino, se forman en el cloroplasto de las plantas acuáticas que son consumidas por los peces y mariscos, estos animales almacenan EPA y DHA como triglicéridos en su tejido adiposo, en la grasa muscular y vísceras pudiendo encontrarse concentraciones de hasta el 25% de estos ácidos, principalmente en peces de carne roja u oscura. La concentración de EPA y DHA también dependerá del ambiente y cantidad de alimento que consumen estos organismos. Los organismos que viven en zonas donde el agua tiene una temperatura menor a 12°C y la presencia de algas y microalgas son mayores, poseerán mayor porcentaje de omega 3 en sus tejidos.<sup>26</sup>

Las plantas que contienen EPA y DHA en mayor medida son las verdolagas (*Trianthema sp.*), las algas (*Arthrospira sp.*), la palma (*Elaeis sp.*), frutas como el aguacate (*Persea americana*), el olivo (*Olea europaea*) y las semillas, estas últimas poseen hasta un 68% de ácidos grasos poliinsaturados principalmente  $\alpha$ -linolénico; actualmente se pueden encontrar otro tipo de alimentos enriquecidos con omega 3, los productos derivados de animales son los más comunes (la leche, el huevo y la carne de pollo, cerdo y res). Las fórmulas de alimentación de estos animales están modificadas para incluir un porcentaje mayor de omega 3 y así obtener una concentración elevada de este en dichos productos, ya que la concentración de ácidos grasos saturados en el animal es remplazada por ácidos grasos poliinsaturados omega 3.<sup>26, 27, 28</sup>

## **2.5. Aplicación clínica de los ácidos grasos omega-3**

La complementación dietaria con ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) proporciona al organismo diferentes efectos benéficos relacionados con el control de la inflamación,

neuroprotección, retraso en el avance de enfermedades cancerosas, disminución de la hiperlipidemia, reducción de la actividad protrombótica del plasma y de factores hemostáticos. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 están involucrados en la formación de prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos. Estos compuestos están involucrados con procesos de vasodilatación, vasoconstricción, contracción muscular, presión hemostática, secreción de jugo gástrico, regulación de la temperatura corporal y el control de la inflamación.<sup>29</sup>

Durante la incorporación de ácidos grasos en las fracciones lipídicas de la membrana celular, los omega-3 y omega-6 compiten entre sí, es por eso que cuando el consumo de omega-3 es mayor, se aumenta la proporción de este ácido graso en las membranas celulares reduciendo el contenido de ácido araquidónico, esto disminuye la producción de productos pro-inflamatorios derivados del omega-6; debido a que los productos derivados del omega-3 son menos reactivos, se considera su uso como antiinflamatorio. Se ha visto que los tejidos neuronales, la retina y las membranas sinápticas contienen concentraciones elevadas de DHA de manera normal promoviendo la actividad celular de la bomba y los canales de sodio; de ahí que sea usado como neuroprotector ya que previene el deterioro anatomofuncional de las neuronas y la acumulación neuronal de calcio. Para el tratamiento del cáncer, el consumo de omega-3 favorece al retraso en el crecimiento y metástasis de los tumores primarios, debido a que propicia a la inducción de la apoptosis y de la diferenciación celular, también aumenta la eficacia de los agentes quimioterapéuticos ya que las membranas son más permeables.<sup>30, 31, 32</sup>

Los efectos antitrombóticos y antiarrítmicos que poseen los omega-3 se deben a que aumentan el tiempo de sangrado, evitando la adherencia de plaquetas en las arterias.

También disminuyen la concentración de colesterol total y triglicéridos en plasma inhibiendo la actividad de la enzima acil-CoA:1,2-diaglicerol aciltransferasa y la síntesis hepática de VLDL de manera estable reduciendo de esta manera la formación de quilomicrones, por otro lado, los omega 3 aumentan el proceso de  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos por parte de los peroxisomas hepáticos; todo esto da como resultado una disminución en la actividad lipídica postprandial.<sup>30, 32</sup>

Se ha visto que en perros con hiperlipidemia un complemento dietario con ácidos grasos omega 3 a dosis de 220 mg/kg ayudan a la disminución de lípidos séricos debido a la estimulación de la actividad de la lipoprotein lipasa, disminuyendo su absorción intestinal y también aumentando la secreción de colesterol en la bilis. En ratas se observó una disminución del colesterol y triglicéridos séricos y se previno el desarrollo de arterosclerosis. En conejos Watanabe con hiperlipidemia hereditaria se observó una disminución del colesterol, los triglicéridos séricos y de los VLDL. En gatos obesos cuya dieta fue complementada con EPA y DHA se observó una disminución de la concentración sérica de triglicéridos debido a la supresión en la trascricpción de genes que codifican para enzimas lipogénicas, al aumento en la oxidación de los ácidos grasos en el hígado, aumento de la actividad de la lipoprotein lipasa y disminución en la absorción de colesterol.<sup>33- 37</sup>

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Se han usado los ácidos grasos omega-3 en humanos, perros y gatos para disminuir la hiperlipidemia de manera exitosa. Se ha querido transpolar este conocimiento a otras especies; sin embargo, la información que existe acerca de los requerimientos específicos de ácidos grasos omega-3 en los hurones es desconocida, así como el efecto que tiene sobre los analitos sanguíneos de estos animales. Por lo tanto, este estudio pretende observar el efecto de la complementación con ácidos grasos omega-3 sobre la concentración de triglicéridos y colesterol séricos de un grupo de hurones jóvenes clínicamente sanos.

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Mediante la cuantificación de triglicéridos y colesterol séricos, se revisará el efecto de la complementación dietaria con ácidos grasos omega-3 en hurones jóvenes clínicamente sanos alimentados con una dieta comercial.

## 5. OBJETIVOS PARTICULARES

- Revisar el efecto de la complementación con ácidos grasos omega-3 EPA y DHA sobre las concentraciones séricas de triglicéridos en hurones jóvenes en mantenimiento clínicamente sanos.
- Revisar el efecto de la complementación con ácidos grasos omega-3 EPA y DHA sobre las concentraciones séricas de colesterol en hurones jóvenes en mantenimiento clínicamente sanos.

## 6. HIPÓTESIS

La complementación con ácidos grasos omega-3 en la dieta de hurones jóvenes sanos, modificará la concentración de triglicéridos y colesterol séricos.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trabajó con diez hurones (*Mustela putorius furo*), cinco hembras y cinco machos en etapa de mantenimiento, se determinaron clínicamente sanos por medio de un examen físico general y la realización de una bioquímica sanguínea completa, los animales tenían una edad promedio de nueve meses.

El presente trabajo se realizó en un domicilio particular en la ciudad de México (coordenadas: 19.328663, -99.271838) durante los meses de octubre, noviembre y diciembre, en donde se mantuvo a los animales en una habitación de 16 m<sup>2</sup> de paredes de concreto y piso de loseta, en jaulas individuales con base de plástico y rejas de acero pintado (dimensiones: L=62cm, A=32cm y H=37cm) **Figuras 1 y 2.**

**Figura 1. Jaula**



**Figura 2. Acomodo de las jaulas en la habitación**



Para el enriquecimiento ambiental, se sacó a todos los animales en la habitación por un periodo mínimo de una hora. Se les proporcionaron pelotas de plástico, túneles de PVC, peluches, trozos de tela, un túnel de tela y una transportadora **Figuras 3 y 4.**

**Figura 3. Pelotas, peluche y trozo de tela****Figura 4. Tubos de PVC, transportadora y túnel de tela**

Los animales se dividieron en dos grupos de cinco individuos cada uno, los grupos fueron formados al azar, sin tomar en cuenta alguna característica del animal. A ambos grupos se les ofreció alimento comercial<sup>a</sup> especial para hurón desde 15 días antes del inicio del estudio. Al grupo uno (T1) se le complementó la dieta con una fuente comercial<sup>b</sup> de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) a una concentración de 400 mg/mL en presentación de gotas (se decidió usar este producto comercial debido a que es un extracto puro de EPA y DHA, no contiene algún otro elemento que pudiese interferir en el estudio); ya que no hay una dosis específica para hurones, se decide usar la de gatos (50 mg/kg)<sup>7</sup> esto es debido a la similitud entre especies de acuerdo a sus necesidades nutrimentales; la dosis se administró vía oral cada 24 horas durante 60 días. Al grupo dos (T2 o grupo control) se le dosificó de igual manera un placebo (0.2 mL de agua); la dosificación para ambos grupos se realizó con una jeringa graduada de 1 mL sin aguja **Figuras 5 y 6.**

La complementación con omega-3 para el grupo uno, de acuerdo a la dosis y al producto comercial se muestran en el **Cuadro 2**

<sup>a</sup> Mazuri®

<sup>b</sup> OmegaMex®

**Figura 5. Complementación con Omega-3****Figura 6. Placebo****Cuadro 2 Dosis de omega-3 para el grupo tratado (T1)**

HURÓN	DOSIS (mg)	CANTIDAD (mL)	TOTAL (mL)
4	58.4	0.146	0.15
6	41.75	0.104375	0.1
8	59.9	0.14975	0.15
9	52	0.13	0.13
10	60.45	0.151125	0.15

La alimentación se reguló en base a los requerimientos de energía en mantenimiento específica para hurones (200-300 kcal/kg/día)<sup>7</sup>; debido a que el nivel de actividad se consideró bajo, se usó la fórmula de requerimiento mínimo de 200 kcal/kg/día. Las necesidades de energía para cada hurón se muestran en el **Cuadro 3**

**Cuadro 3 Requerimiento de energía en kilocalorías para cada animal.**

HURÓN	PESO (kg)	REQUERIMIENTO (Kcal/día)
1	0.872	174.4
2	0.789	157.8
3	0.876	175.2
4	1.168	233.6
5	1.298	259.6
6	0.835	167
7	1.29	258
8	1.198	239.6
9	1.04	208
10	1.209	241.8

Para la cantidad de alimento que se debía proporcionar, se realizó un análisis de la energía que aporta el alimento en base a la etiqueta que muestra el empaque utilizando los factores Ad Wather modificados para carnívoro estricto (**Cuadro 4**); a la cantidad de alimento resultante, se le aumento un 20% para que fuera posible conocer el consumo voluntario; el cual se realizo pesando el alimento sobrante y restándolo a la cantidad inicial (**Cuadro 5**).

**Cuadro 4 Análisis de la energía que porta el alimento.**

ELEMENTO	PORCENTAJE	FACTOR $A_w$	RESULTADO (Kcal/100g)
<b>PROTEINA CRUDA</b>	38	3.9	148.2
<b>LÍPIDOS</b>	20.50	7.7	157.85
<b>FIBRA CRUDA</b>	4	---	---
<b>HUMEDAD</b>	12	---	---
<b>CENIZAS</b>	7.50	---	---
<b>CARBOHIDRATOS</b>	18	3	54
<b>TOTAL</b>	100	---	<b>360.05</b>

**Cuadro 5 Cantidad de alimento resultante más el 20% adicional.**

HURÓN	CANTIDAD DE ALIMENTO (g)	20% ADICIONAL (g)
<b>1</b>	48.43772	58.13
<b>2</b>	43.82725	52.59
<b>3</b>	48.65991	58.39
<b>4</b>	64.87988	77.86
<b>5</b>	72.1011	86.52
<b>6</b>	46.38245	55.66
<b>7</b>	71.65671	85.99
<b>8</b>	66.54631	79.86
<b>9</b>	57.76975	69.32
<b>10</b>	67.15734	80.59

Para el estudio, se tomaron tres muestras sanguíneas (0.1 mL) a los animales en estado de ayuno (8 horas mínimo) con jeringas de 1 mL y agujas del número 22; las muestras fueron tomadas de la vena cefálica, los días cero, 30 y 60 del estudio. La sangre recién recolectada fue colocada en microtainers sin anticoagulante y centrifugadas después de la retracción del coágulo para la obtención del suero, el cual se preservó en congelación para posteriormente evaluarlo y cuantificar los analitos correspondientes a triglicéridos y colesterol; también se decidió evaluar calcio, albúmina, glucosa, urea, amilasa, fosfatasa alcalina y creatinina, para saber si la complementación repercutía en la salud general de los animales durante el estudio. Se utilizó un analizador automatizado de la marca “Vet Test” modelo 8008 de tecnología de placa seca **Figuras 8 y 9**.

**Figura 7. Suero en microtainer**



**Figura 8. Vet Test**



Los valores encontrados en la química sanguínea correspondientes a triglicéridos, colesterol, calcio, albúmina, glucosa y urea fueron analizados mediante un diseño de un factor con mediciones repetidas (MANOVA) con el programa computacional JMP versión 5.1. Mientras que los valores de amilasa, fosfatasa alcalina y creatinina fueron analizados con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para muestras independientes y relacionadas con el programa de SPSS versión 16.0.

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

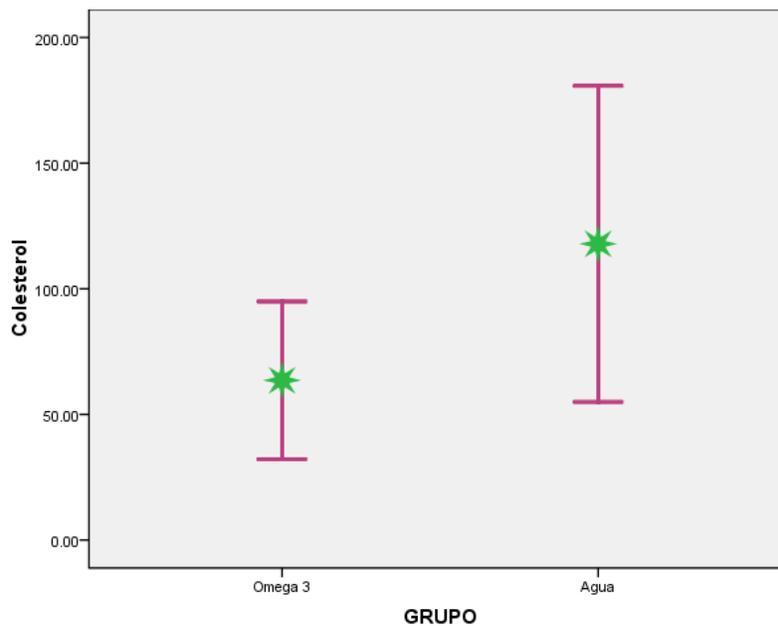
**Colesterol:** Los niveles de colesterol promedio entre el grupo control y el grupo tratado con omega-3 mostraron diferencias significativas ( $P \leq 0.05$ ), los promedios y las desviaciones estándar para ambos grupos se muestran en el **Cuadro 6** y el intervalo de confianza para ambos grupos se muestra en la **Figura 10**. Para el efecto a través del tiempo entre los muestreos no se encontró diferencias significativas y para la interacción entre los tratamientos y los muestreos tampoco se encontraron diferencias significativas ( $P > 0.05$ ).

**Cuadro 6. Medias y desviación estándar de colesterol para ambos grupos**

Grupo	Media $\pm$ Desviación Estándar
Omega-3	63.6 $\pm$ 38.387498 <sup>a</sup>
Agua	104.7 $\pm$ 52.6709914 <sup>b</sup>

Diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ )

**Figura 9. Intervalo de confianza al 95% para el colesterol entre los días 30 y 60**



Al igual que en otras especies la disminución en el colesterol sérico que se mostró en este estudio pudo ser debida a que los ácidos grasos omega-3 reducen la concentración de VLDL y por lo tanto las LDL (BAYS et al. 2012); estas lipoproteínas son las principales responsables del transporte del colesterol al interior de las células de los tejidos por medio de receptores específicos, esto evita el acúmulo del colesterol dentro de las células debido a que sólo una parte del colesterol que ingresa es metabolizado y el resto es almacenado en forma de pequeñas gotas. Al reducirse las VLDL, el colesterol permanecerá en el hígado y será eliminado vía biliar, reduciéndose su concentración en sangre (SMITH et al. 1990). Al disminuir las LDL, el colesterol permanece libre como ésteres de colesterol, los cuales son transportados por las HDL (que debido a la complementación también disminuyen pero en menor medida) ya que estas lipoproteínas no son absorbidas por los tejidos periféricos como las LDL, llevan el colesterol de vuelta al hígado para su excreción en la bilis (SIMARD et al. 1989). Este mecanismo de funcionamiento de los omega-3 para la reducción de la hipercolesterolemia ha sido reportado en diferentes estudios con diferentes especies de mamíferos demostrando en todos ellos la disminución de las concentraciones séricas de colesterol total, como lo observado en este estudio que concuerda con lo realizado por CHEN et al. en 2012, en cuyo trabajo, realizado en hámsters con hipercolesterolemia inducida por la dieta, se observó la disminución de la concentración plasmática de colesterol al complementar dicha dieta con omega-3 y DHA durante 6 semanas.

En otros estudios como el de BAUER et al. en 2011, reporta que en perros con hiperlipidemia idiopática se logra controlar el problema utilizando aceite de pescado al 75% de la dosis como complemento diario. CASTILLO et al. en 2000, observaron en pollo de

engorda con hipercolesterolemia la reducción de la concentración de colesterol debido a la complementación de la dieta con omega-3 a causa de la disminución de las LDL y de las HDL. SALA-VILA et al. en 2013, observaron en humanos con hipercolesterolemia familiar que la complementación con omega-3 aumenta la concentración de partículas grandes de HDL con la capacidad de acarrear mas esterios de colesterilo y disminuye la concentración de partículas pequeñas de esta misma lipoproteína, de esta manera se reduce la cantidad de colesterol sanguíneo.

**Triglicéridos:** Los niveles de triglicéridos entre el grupo control y el tratado con omega-3 no mostraron diferencias significativas. Tampoco se encontró diferencia en el efecto a través del tiempo y en la interacción entre los tratamientos y los muestreos ( $P>0.05$ ).

El que los triglicéridos no se vieran afectados en el este estudio pudo ser debido a procesos metabólicos fisiológicos presentes durante el ejercicio o en la termogénesis adaptativa debido a oscilaciones en la temperatura ambiental. Durante un ejercicio continuo leve a moderado el tejido muscular utiliza como fuente de energía el glucógeno; sin embargo, después de 15 minutos de ejercicio, el tejido comienza a fatigarse y requiere un mayor aporte de energía (HODGSON et al. 2014). Mientras que el glucógeno va en descenso, los ácidos grasos libres van incrementando su concentración en el plasma y cuando las reservas de glucógeno llegan del 20% al 30%, las células musculares empiezan a utilizar estos ácidos grasos para que por medio de  $\beta$  -oxidación el tejido pueda obtener una mayor cantidad de energía (HINCHCLIFF et al. 2014). En los procesos de termogénesis adaptativa al frío, se ha observado que hay un aumento en la actividad oxidativa del  $\alpha$ -glicerolfosfato en la grasa parda de los mamíferos, esto indica un aumento en el metabolismo lipídico de la célula (LI et al, 2001); también se observa un aumento en la

actividad de la lipoprotein lipasa y en la sensibilidad del receptor VLDL de los miocitos, principalmente del miocardio, por lo tanto, la asimilación de los triglicéridos por parte de este tejido es mayor. (CHENG Y HAUTON, 2008). Este incremento en la actividad metabólica de los lípidos promueve la atrofia del tejido adiposo blanco, debido a la movilización de las reservas grasas y esto hace que se incremente la cantidad de ácidos grasos libres en el plasma (DEVECI Y EGGINTON, 2002). En los hurones la actividad de la lipoprotein lipasa se encuentra aumentada en el tejido adiposo intramuscular, esta enzima hidroliza los triglicéridos a ácidos grasos y glicerol que son absorbidos por los miocitos y son oxidados para la obtención de energía durante un ejercicio continuo y prolongado (CRYER y SAWYERR, 1977). Por otra parte, en los hurones así como en todos los organismos homeotermos, se reconoce la existencia de proteínas desacoplantes (cuya expresión esta inducida por la acción conjunta de la tiroides y la norepinefrina principalmente), estas proteínas promueven la entrada de protones a la matriz mitocondrial, produciendo un gradiente de los mismos seguido de una disipación de dicho gradiente, esto estimula el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria, de esta manera los procesos de oxido-reducción generan la energía que el animal necesita en ese momento. Las proteínas que pudieron estar involucradas serian la UCP1 (presente en grasa parda; su acción es mantener la normotermia) y la UCP3 (presente en musculo y grasa parda; su acción va encaminada al balance energético, metabolismo lipídico y en menor medida a la producción de calor) (ZANINOVICH, 2005). La expresión de la proteína UCP1, se ha observado en el tejido adiposo de hurones cuando estos se encuentran en situaciones de estrés generadas por un medio ambiente frío, estos animales se adaptan rápidamente al transformar la grasa blanca en grasa parda promoviendo así un aumento en la presencia de dicha proteína (FUSTER et al. 2009).

**Albúmina, calcio, glucosa y urea:** No se encontró diferencia significativa para los niveles de albúmina, calcio, glucosa y urea entre el grupo control y el tratado con omega-3, en el efecto a través del tiempo y en la interacción entre los tratamientos y los muestreos ( $P>0.05$ ).

**Amilasa, fosfatasa alcalina y creatinina:** En el análisis de los valores correspondientes a los analitos de amilasa, fosfatasa alcalina y creatinina no se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con omega-3 y el grupo control y tampoco entre los muestreos del día 30 y del 60 ( $P>0.05$ ).

Por lo tanto, de acuerdo a los resultados establecidos anteriormente, se observa que la complementación con ácidos grasos omega-3 no afecta la salud de los animales reflejada en los valores de albúmina, calcio, glucosa, urea, amilasa, fosfatasa alcalina y creatinina de la bioquímica sanguínea. Dichos analitos fueron evaluados con la finalidad de monitorear la salud integral de los animales durante el presente estudio.

## 9. CONCLUSIONES

- La administración de omega-3 a corto plazo (dos meses) ayuda a disminuir las concentraciones de colesterol sérico en hurones jóvenes clínicamente sanos.
- Los niveles plasmáticos de triglicéridos en hurones sanos en mantenimiento no son afectados al proporcionar ácidos grasos omega-3 en un plazo de dos meses.
- Los valores de albúmina, calcio, glucosa, urea, amilasa, fosfatasa alcalina y creatinina, no se ven afectados debido a la complementación con omega-3.

## 10. REFERENCIAS

1. La Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Sistema Integrado de Información Taxonómica (SIIT). Catálogo electrónico. [http://siit.conabio.gob.mx/pls/itisca/taxaget?p\\_ifx=itismx&p\\_lang=es](http://siit.conabio.gob.mx/pls/itisca/taxaget?p_ifx=itismx&p_lang=es)
2. QUESENBERRY KE, CARPENTER JW. Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. Third Edition. Elsevier. Missouri, USA. 2012.
3. BANKS RE, SHARP JM, DOSS SD, VADERFORD DA. Chapter 5: Ferrets in Exotic Small Mammal Care and Husbandry. First Edition. Wiley-Blackwell A John Wiley and Sons inc. Iowa, USA. 2010; 61-72.
4. FOX JG. Biology and Diseases of the Ferret. Second Edition. Williams and Wilkins a Waverly Company. Pennsylvania, USA. 1998.
5. BRADLEY T, LIGHTFOOT T, MAYER J. Chapter 4: Ferret Behavior in Exotic Pet Behavior Birds, Reptiles and Small Mammals. First Edition. Saunders. 2006; 163-203
6. LEWINGTON JH. Ferret Husbandry, Medicine and Surgery. Second Edition. Elsevier. Philadelphia, USA. 2007
7. HAND MS. Small Clinical Nutrition. Fifth Edition. Walsworth Publishing. USA. 2010.
8. CASE LP et. al. Canin and Feline Nutrition. Third Edition. Mosby Elsevier. Missouri, USA. 2011.

9. MEREDITH A, REDROBE S. Manual of Exotic Pets. Fourth Edition. British Small Animal Veterinary Association. Hampshire, UK. 2002.
10. BEEBER NL. Surgical Management of Adrenal Tumors and Insulinomas in Ferrets. *J Exot Pet Med*: 2011; 20: 206-216.
11. TULLY TN, MITCHELL MA. Chapter 3: Ferrets in A Veterinary Technician's Guide To Exotic Animal Care. Second Edition. American Animal Hospital Press. Canada. 2012
12. JOSLIN JO. Blood Collection Techniques in Exotic Small Mammals. *J Exot Pet Med*: 2009; 18: 135-136.
13. BROWN S. Clinical Techniques in Domestic Ferrets. *Semin Avian Exot Pet*: 1997; 6: 75-85.
14. CARPENTER JW. Chapter 10: Ferrets in Exotic Animal Formulary. Fourth Edition. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA. 2013
15. WILLARD MD, TVEDTEN H. Diagnóstico Clinicopatológico Práctico en los Pequeños Animales. Cuarta Edición. Intermedica. Buenos Aires, Argentina. 2004
16. LATIMER KS. Chapter 6: Protein, Lipids and Carbohydrates in Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Patology. Fifth Edition. Wiley-Blackwell. UK. 2011; 183-190
17. HERRERA E. Bioquímica. McGraw-Hill. 1991; 557-559
18. CORONADO M, VEGA S, GUTIÉRREZ R, GARCÍA B, DÍAZ G. Los Ácidos Grasos Omega-3 y Omega-6: Nutrición, Bioquímica y Salud. *REB*. 2006; 25: 72-79
19. FAO (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION). Grasas y Ácidos Grasos en Nutrición Humana. Capítulo 3: Terminología de las grasas y los ácidos grasos.

- Métodos de análisis, digestión y metabolismo lipídico. 1997; 21-37.  
<http://www.fao.org/docrep/017/i1953s/i1953s.pdf>
20. MATHEWS CK et al. Bioquímica. Tercera Edición. Pearson. Madrid, España. 2002; 354-355
  21. MURRAY RK. Bioquímica de Harper. Decimotercera Edición. El Manual Moderno. Mexico, D.F. 1994; 171
  22. MONTGOMERY R et al. Capítulo 9: Metabolismo lipídico en Bioquímica casos y texto. Sexta Edición. Harcourt Brace. Madrid, España. 1999; 296-325
  23. STRYER L. Capítulo 24: Metabolismo de los Ácidos Grasos en Bioquímica. Cuarta Edición. Revetré S.A. Barcelona, España. 1995; 603-628
  24. HALL JE. Unidad 11, Capítulo 68: Metabolismo de los Lípidos en Tratado de Fisiología Médica. Decimosegunda edición. Elsevier. Barcelona, España. 2011; 819-822.
  25. BONET ML, RIBOT J, PALOU A. Lipid metabolism in mammalian tissues and its control by retinoic acid. *Biochim Biophys Acta*: 2012; 177-189.
  26. CASTRO MI. Ácidos grasos omega-3: beneficios y fuentes. *Interciencia*: 2002; 27: 128-136.
  27. TURNER TD, MAPIYE C, AALHUS JL et. al. Flaxseed fed pork: n-3 fatty acid enrichment and contribution to dietary recommendations. *Meat Sci*: 2014; 96: 541-547.
  28. PALMQUIST DL. Omega-3 Fatty Acids in Metabolism, Health, and Nutrition and for Modified Animal Product Foods. *The Professional Animal Scientist*: 2009; 25: 207-249.

29. NELSON DL, COX MM. Chapter 17: Fatty Acid Catabolism in Lehninger Principles of Biochemistry. Fifth Edition. W.H. Freeman and Company. New York, USA. 2008; 647-672
30. CABALLERO R, GÓMEZ R, NÚÑEZ L, VAQUERO M, TAMARGO J, DELPÓN E. Farmacología de los ácidos grasos omega-3. Rev Esp Cardiol Supl: 2006; 6: 3D-15D.
31. VALENZUELA R, TAPIA G, GONZÁLEZ M, VALENZUELA A. Ácidos Grasos omega-3 (EPA y DHA) y su Aplicación en Diversas Situaciones Clínicas. Rev Chil Nutr: 2011; 38.
32. CORONADO M, VEGA S, GUTIERREZ R, DIAZ G. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: Nutrición, Bioquímica y Salud. REB: 2006; 25 (3): 72-79.
33. ADAN Y, SHIBATA K, SATO M et al. Effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. Biosci Biotechnol Biochem 1999; 63(1): 111-9.
34. CASTILLO M, AMALIK F, LINARES A et al. - Fish oil reduces cholesterol and arachidonic acid levels in plasma and lipoproteins from hypercholesterolemic chicks. Mol Cell Biochem 2000; 210(1-2): 121-30.
35. BROWN SA, BROWN CA, CROWELL WA et al. – Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. J Lab Clin Med: 2000; 135 (3): 275-86.
36. MORTENSEN A, HANSEN BF, HANSEN JF et al. Comparison of the effects of fish oil and olive oil on blood lipids and aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidaemic rabbits. Br J Nutr 1998; 80 (6): 565-73.

37. MAZAKI-TOVI M, ABOOD SK, SCHENCK PA. Effect of omega-3 fatty acids on serum concentrations of adipokines in healthy cats. *AJVR*: 2011; 72 (9): 1259-1265.
38. BAYS MD et. al. Icosapent ethyl, a pure EPA omega-3 fatty acid: Effects on lipoprotein particle concentration and size in patients with very high triglyceride levels (the MARINE study). *J Clin Lipidol*: 2012; 6: 565-572.
39. SMITH MJ, TEMMERMAN AM, WOLTERS H, KUIPERS F. Dietary Fish Oil induces Changes in Intrahepatic Cholesterol Transport and Bile Acid Synthesis in Rats. *J Clin Invest*: 1991; 88: 943-951.
40. SIMARD G, LOISEAU D, GIRAULT A. Reactivity of HDL subfractions towards lecithin\_cholesterol acyltransferase. Modulation by their content in free cholesterol. *Biochim Biophys Acta*: 1989; 1005: 245-252.
41. CHEN J, JIANG Y et. al. DPA n-3, DPA n-6 and DHA improve lipoprotein profiles and aortic function in hamsters fed a high cholesterol diet. *Atherosclerosis*: 2012; 221: 397-404.
42. BAUER JE. Therapeutic use of fish oils in companion animals. *JAVMA*: 2011; 239 (11); 1441-1451.
43. SALA-VILA A et. al. Aicosapentaenoic acid in serum phospholipids relates to a less atherogenic lipoprotein profile in subjects with familial hypercholesterolemia. *J Nutr Biochem*: 2013; 24: 1604-1608.
44. HODGSON DR, MCGOWAN C, McKEENVER K. Chapter 12: Muscle Anatomy, Physiology and Adaptation to Exercise and training in the Athletic Horse: Principles and Practice of Equine Sports Medicine. Second Edition. Elsevier. USA. 2014; 174-201

45. HINCHCLIFF KW, KANEPS AJ, GEOR GJ. Chapter 6: Muscle physiology: response to exercise and training in Equine Sports Medicine and Surgery: Basic and Clinical Sciences of the Equine Athlete. Second Edition. Great Britain. 2014; 69-108
46. LI Q, SUN R, HUANG C, WANG Z, et al. Cold adaptative thermogenesis in small mammals from different geographical zones of China. *Comp. Biochem Physiol Part A: Mol Integr Physiol*: 2001; 949-961.
47. CHENG Y, HAUTON D. Cold acclimation induces physiological cardiac hypertrophy and increases assimilation of triacylglycerol metabolism through lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*: 2008; 618-626
48. DEVECI D, EGGINTON S. The effects of reduced temperature and photoperiod on body composition in hibernator and non-hibernator rodents. *J Therm Biol*: 2002; 467-478.
49. CRYER A, SAWYERR AM. A comparison of the composition and apolipoprotein content of the lipoproteins isolated from human and ferret (*Mustela putorius furo*) serum. *Comp Biochem Physiol*: 1978; 61B: 151-159.
50. ZANINOVICH AA. Rol de las proteínas deacoplantes UCP1, UCP2 y UCP3 en el gasto energético, diabetes tipo 2 y obesidad. *Medicina-Buenos Aire*: 2005; 65: 163-169.
51. FUSTER A, OLIVER P, SÁNCHEZ J, PICÓ C, PALOU A. UCP1 and oxidative capacity of adipose tissue in adult ferrets (*Mustela putorius furo*). *Comp Biochem Physiol*: 2009; Part A 153: 106-112.