



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DE UN MODELO DE
DISLIPIDEMIA EN RATAS WISTAR**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

EMMANUEL JAFET SOLER GONZÁLEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: J. Eleazar Martínez Barajas

VOCAL: Profesor: Iliana Elvira González Hernández

SECRETARIO: Profesor: Patricia Victoria Torres Durán

1er. SUPLENTE: Profesor: Sofía Moran Ramos

2° SUPLENTE: Profesor: Antonio Hernández Martínez.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA,
LABORATORIO 10. FACULTAD DE MEDICINA, UNAM, CU.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Patricia Victoria Torres Durán

SUSTENTANTE (S):

Emmanuel Jafet Soler González

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina de la UNAM con la aprobación de este proyecto por el comité de ética e investigación de la FacMed (077/2015-2 con renovación 2018-2020).

Al departamento de Bioquímica de la FacMed.

A las profesoras:

Dra. Patricia Victoria Torres Durán

Mtra. María Teresa Espinosa García

A la facultad de química

A la UNAM

DEDICATORIA

A mis padres: Jaime Soler, y Elba González por su guía, apoyo y amor incondicionales; pero, ante todo, por creer en mí.

A mis hermanos.

A mi amiga Suridey, por su aprecio y amistad sincera.

*“Aunque pase por el más oscuro de los
valles, no temeré peligro alguno,
porque tu Señor, estás conmigo...”.*

S. 23 (4).

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO	4
3.1. Lípidos	4
3.1.1. Generalidades	4
3.2. Lípidos de interés en nutrición	4
3.2.1. Acilgliceroles	4
3.2.2. Colesterol	5
3.2.2.1. Fuentes de colesterol	5
3.3. Caracterización del perfil lipídico de muestras por cromatografía de gases	6
3.4. Digestión y absorción de lípidos	7
3.5. Metabolismo de lipoproteínas	10
3.5.1. Definición, características y transporte	10
3.5.1.1. Vía exógena	12
3.5.1.2. Vía endógena	13
3.5.1.3. Transporte reverso de colesterol	16
3.5.1.4. Lipoproteínas LDL y aterosclerosis	18
3.6. Dislipidemias	19
3.6.1. Valores de referencia	20
3.6.2. Epidemiología	20
3.6.3. Causas y clasificación	21
3.6.4. Etiología de las dislipidemias: dislipidemias primarias, dislipidemias secundarias	26
3.6.5. Signos y síntomas.	27
3.6.6. Diagnóstico: generalidades y diagnóstico clínico	27
3.7. Tratamiento	30
3.8. Obesidad y sobrepeso	32

3.9. Síndrome metabólico y resistencia a la insulina	33
3.10. Dietas de cafetería	34
4. JUSTIFICACIÓN	36
5. HIPÓTESIS	37
6. OBJETIVOS	37
6.1. Generales	37
6.2. Particulares	37
7. EXPERIMENTACIÓN	37
7.1. Tipo de investigación	37
7.2. Lugar dónde se realizó el estudio	37
7.3. Modelos de estudio	38
7.4. Materiales y métodos	38
7.4.1. Primera etapa (inducción de dislipidemias):	
alimentación y crecimiento de los modelos animales.	38
7.4.1.1. Elaboración de las dietas	38
7.4.1.2. Análisis Químico Proximal (AQP)	39
7.4.1.3. Consumo de alimento.	39
7.4.2. Diseño experimental	41
7.4.3. Segunda etapa (determinación de dislipidemias):	
análisis de bioquímica sanguínea.	42
7.4.3.1. Eutanasia y disección	42
7.4.3.2. Determinaciones bioquímicas	42
7.4.3.3. Caracterización de la grasa INCA e identificación de ácidos grasos.	43
7.4.3.4. Análisis estadístico	44
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
8.1. Perfil de ácidos grasos de la manteca vegetal por CG-EM	46
8.2. Modelo animal, composición y aporte energético, e incremento de peso corporal	49
8.3. Triacilgliceroles y porcentaje de adiposidad.	53
8.4. Concentración de glucosa y resistencia a la insulina	56

8.5. Colesterol total, C-HDL e índice aterogénico.	59
8.6. Desarrollo de síndrome metabólico e implicaciones en el consumo de DCAF's.	63
9. CONCLUSIONES	65
10. PERSPECTIVAS	66
11. REFERENCIAS	67

ABREVIATURAS

Abreviatura/Sigla	Significado
ABCA1	transportador ATP Binding Cassette A1
ACAT	acetil-coenzima A acetiltransferasa
AGL	ácidos grasos libres
AGT	ácidos grasos <i>trans</i>
AOAC	AOAC Internacional (Asociación de Químicos Analíticos Oficiales)
apo AI	apoproteína AI
apo AII	apoproteína AII
apo AIII	apoproteína AIII
apo AIV	apoproteína AIV
apo B100	apoproteína B100
apo B48	apoproteína B48
apo CI	apoproteína CI
apo CII	apoproteína CII
apo CIII	apoproteína CIII
apo E	apoproteína E
apo ER	receptor para apoproteína E
AQP	análisis químico proximal
C	dieta control
CE	colesterol esterificado
C-HDL	colesterol HDL
CL	colesterol libre

C-LDL	colesterol LDL
Co	colesterol
CT	colesterol total
CTPE	proteína transportadora de ésteres de colesterol
DCAF	dietas de cafetería
LE	lipasa endotelial
ENSANUT	Encuesta Nacional de Nutrición
FAME	fatty acids methyl esters (ácidos grasos de metil éster)
PL	fosfolípidos
G	dieta a base grasa
CG	cromatografía de gases
CG-ES	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
Gli	molécula de glicerol
Glu	molécula de glucosa
HDL	lipoproteínas HDL
HDL _d	HDL discoidales
HL	lipasa hepática
HOMA-IR	Modelo de evaluación homeostático de la resistencia a la insulina
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
ID	intestino delgado
IDL	lipoproteínas de densidad intermedia
IMC	índice de masa corporal
INEGI	Instituto Nacional de Geografía y Estadística

LCAT	lecitin colesterol acil transferasa
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LDLR	receptor de LDL
LE	dieta a base de lechera
LEG	dieta a base de lechera y grasa
LPL	lipoproteinlipasa
LPP	lipoproteína
MTP	proteína de transferencia de TAG microsomal
OCDE	Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
FLTP	proteína transferidora de fosfolípidos
QM	quilomicrones
SBR1	receptor scavanger clase B tipo 1
TAG	triacilgliceroles
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad

1. RESUMEN

Las dislipidemias son alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas que conllevan a modificaciones en el patrón normal de estas moléculas; clínicamente se determinan cuantificando su concentración sanguínea. Además, están fuertemente asociadas con la obesidad, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina las cuales a su vez son causantes de patologías potencialmente mortales de gran prevalencia actual; por lo que es necesario el estudio de modelos que permitan su análisis, tratamiento y prevención (Gomez-Smith et al., 2016).

El objetivo general de esta investigación fue determinar el efecto dislipidémico de tres dietas diferentes ricas en grasa y/o hidratos de carbono simples en ratas Wistar. Para ello, en una primera etapa, se elaboraron las siguientes dietas: LE (dieta rica en hidratos de carbono), LEG (dieta rica en hidratos de carbono y grasa) y G (dieta rica en grasa). Tales dietas, se elaboraron a partir de alimento estándar para rata, enriqueciéndose según el caso, con carbohidratos y/o grasa. En una primera etapa, las ratas fueron alimentadas por doce semanas y cada grupo estuvo compuesto por 8 animales. Diariamente se pesó el alimento consumido. Semanalmente se determinó el peso corporal de cada rata. A cada dieta se le realizó un análisis químico proximal y se caracterizó el perfil de ácidos grasos de la grasa usada en las dietas. Posteriormente en una segunda etapa, se procedió al sacrificio de las ratas para la obtención del suero y grasa retroperitoneal. A todos los sueros se les determinó la concentración de glucosa (Glu), colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) y triacilglicerolos (TAG), mediante kits enzimáticos por determinación colorimétrica. La grasa retroperitoneal se extrajo para determinar el porcentaje de tejido adiposo. La determinación de la condición de lipemia de cada rata alimentada con las dietas de cafetería realizadas fue comparada con los niveles de los parámetros bioquímicos evaluados con los del grupo control.

El análisis de los resultados encontrados permitió concluir que el consumo de estas dietas de cafetería después de 12 semanas produjo obesidad central y dislipidemia en diferentes proporciones. Adicionalmente se encontró también que dicho modelo genera las características asociadas al síndrome metabólico.

2. INTRODUCCIÓN

En México existe un grave problema de sobrepeso y obesidad que frecuentemente conduce a la aparición de numerosas enfermedades metabólicas y cardiovasculares que se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad, morbilidad e incapacidad en el país.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el sobrepeso y la obesidad se presentan debido a un desequilibrio energético entre la energía ingerida y la consumida, específicamente cuando las primeras son mayores que las segundas (balance energético positivo). Los alimentos que más contribuyen a este desequilibrio son los ricos carbohidratos (principalmente los simples) y las grasas. El predominio de la inactividad física, característica de la vida actual, es un factor de riesgo importante asociado a estas enfermedades (Varela, 2013, OMS, 2018).

Desde 1998, la OMS considera a la obesidad como una pandemia en el mundo ya que se estima que hay mil novecientos millones de personas que la padecen junto con el sobrepeso¹, y en casi todos los países es una de las enfermedades más comunes, como en EE. UU. en donde el 38.32% de las personas son obesas mientras que México² el porcentaje abarca el 32.4%.

La ENSANUT 2016, reporta que en el país existe una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 72.5% en adultos de 20 años o más con un incremento de 1.3 puntos porcentuales con respecto a la ENSANUT 2012. Las mujeres son las más afectadas con una prevalencia del 75.6%, en comparación con los hombres que es de 69.4%.

La obesidad y el sobrepeso propician el desarrollo de múltiples patologías como las dislipidemias (O'Donnell & Elosua, 2008) y se estima que las enfermedades asociadas a ellas ocasionaron el 28% de las muertes durante el 2016 (OMS/INEGI). Para el año 2017³, de las 703 047 defunciones registradas en México, el 56.1% fueron hombres y el 43.8% mujeres. De ellos, el 88.6% correspondieron a muertes

¹ Cifras según la OMS actualizadas hasta el año 2016.

² Según la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) hasta el año 2015.

³ Boletín de prensa: "Características de las defunciones registradas en México en 2017". INEGI.

relacionadas con la salud destacando como primeras causas de muerte, las enfermedades del corazón (patologías isquémicas, enfermedades hipertensivas, enfermedades de circulación), y la diabetes mellitus respectivamente con una tasa de defunción que ha venido incrementándose de manera preocupante con los años y cuya tendencia ya es global.

En este trabajo se evaluó el efecto de tres diferentes dietas de cafetería sobre el perfil de lípidos sanguíneos, con el fin de determinar cuál o cuáles de ellas propician la aparición de algún tipo de dislipidemia en ratas Wistar; con el objetivo de que puedan servir como un modelo de estudio para el tratamiento con fármacos y otras moléculas con actividad, principalmente antioxidante.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Los lípidos

3.1.1. Generalidades

Los lípidos son un conjunto heterogéneo de moléculas que se agrupan por sus propiedades fisicoquímicas debido a que solo tienen en común ser insolubles en medios acuosos y solubles en disolventes orgánicos como hexano, éter de petróleo y cloroformo (Badui, 2006). Los lípidos más abundantes en la dieta son los triacilgliceroles (TAG) pues representan aproximadamente el 95% de ellos. (Vega & Iñarritu, 2010).

Los lípidos son antipáticos, pero la mayoría son predominantemente hidrofóbicos por lo que, para poder ser transportados en la sangre, requieren estar asociados a proteínas y otras biomoléculas hidrófilas.

Funciones. Las funciones biológicas principales de los lípidos son: moléculas de almacenamiento energético (aportan 9 kilocalorías por gramo) y aislante térmico (ácidos grasos y TAG), componentes estructurales de las membranas celulares y agentes emulsionantes o dispersantes en agua (fosfolípidos y esfingolípidos); así como precursor de hormonas esteroideas y componentes de las membranas celulares, colesterol (Co), (Mc Kee, 2014). Además, transportan vitaminas, y participan en la protección inmunológica (Silverthorn, 2009).

3.2. Lípidos de interés en nutrición

3.2.1. Acilgliceroles. Son moléculas con uno, dos o tres ácidos grasos saturados o insaturados esterificados a una molécula de glicerol. El extremo polar del ácido graso que está orientado hacia la molécula de glicerol se denomina alfa (α), mientras que, en el extremo opuesto, de naturaleza apolar, recibe el nombre de omega (Ω). La gran mayoría de los ácidos grasos tienen un número par de átomos de carbono que varía de 4 a 26. Se clasifican como de *cadena corta* los que tienen menos de 6, de *cadena media* los que tienen entre 8 y 14 y si presentan más de 16, de *cadena larga* (Wardlaw, Hamp, y Di Silvestro, 2004).

a

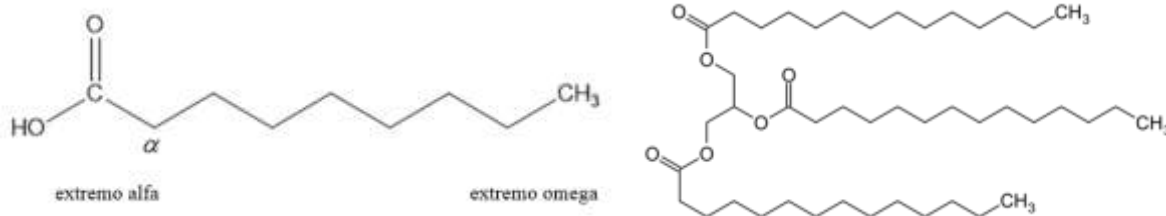


Figura 1. Estructura típica de un ácido graso, y molécula de un triacilglicerol (diseño propio)

3.2.2. Colesterol. El Co es un esteroide y como miembro de esta familia, se caracteriza por poseer un núcleo estructural semejante al fenantreno pero unido a un ciclopentano. En el plasma sanguíneo el Co comúnmente se encuentra como colesteril éster o ésteres de Co, con un ácido monocarboxílico esterificado al carbono tres del ciclo esteroidal. Además, resulta ser un componente fundamental para la estabilidad de la membrana celular debido a su sistema de anillos rígidos capaz de establecer interacciones hidrofóbicas con cadenas hidrocarbonadas de otros lípidos, aunque sin cohesionarla totalmente debido a su cola alifática flexible y a que no se halla incrustada completamente en la membrana (Mc-Kee, 2013).

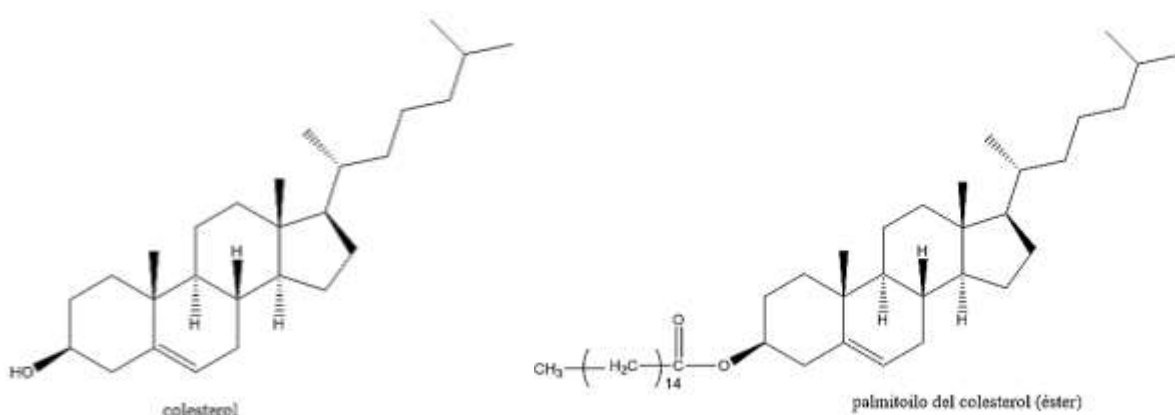


Figura 2. Estructura del núcleo básico de los esteroides y una molécula de colesteril éster típico (diseño propio).

3.2.2.1. Fuentes de colesterol. Esta molécula puede obtenerse de la dieta o ser sintetizada endógenamente en el retículo endoplásmico de todas las células animales (exceptuando los glóbulos rojos), principalmente en el hígado. La cantidad de Co en circulación está regulada por mecanismos que controlan tanto el almacenado por las células, como por el que es excretado en la bilis (Clínica, Galega, & Interna, 2011). Si esta regulación falla, pueden presentarse alteraciones

que conducen al incremento por arriba de los valores normales en plasma, posibilitando el desarrollo de la aterosclerosis y con ella múltiples patologías asociadas como: coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica (Matilde, Suárez, Miriam, & Astoviza, 2010).

3.3. Caracterización del perfil lipídico de muestras por cromatografía de gases

La identificación y clasificación de los TAG depende estrictamente de su composición en ácidos grasos. Los lípidos presentes en los productos alimenticios, así como las grasas y los aceites a granel pueden caracterizarse de diferentes maneras, por ejemplo, mediante la utilización de métodos instrumentales como la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o la cromatografía de gases. Sin embargo, como la mayoría de los lípidos no absorbe luz UV o VIS de forma apreciable, los detectores UV-VIS comunes no son utilizados. Por esta razón, para el análisis de la mayoría de los lípidos se requieren detectores de índice de refracción o de ionización a la llama (Nielzen, 2010).

La cromatografía de gases (GC) es ideal para el análisis de muchos componentes lipídicos y múltiples determinaciones tales como la distribución y posición de los ácidos grasos en los lípidos, así como para el de los esteroides, los estudios de estabilidad y oxidación de las grasas (Pomeranz & Meloan, 1994). Cuando se utiliza la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) suelen emplearse para la fase estacionaria columnas poco polares hechas a base de dimetil polisiloxano que separan los ácidos grasos previamente esterificados en función de sus puntos de ebullición. La esterificación, comúnmente metilación, tiene como objetivo disminuir la polaridad de los grupos carboxílicos de los ácidos grasos, y por tanto incrementar así la volatilidad y la estabilidad térmica, favoreciendo su elución para poder ser separados más eficientemente. Los ácidos grasos metilados son frecuentemente denominados FAME's (Cazes, 2010).

3.4. Digestión y absorción de los lípidos

La digestión es un proceso en el que a partir de nutrimentos ingeridos por la vía bucal se liberan moléculas con actividad metabólica y que posteriormente son absorbidos por los tejidos del organismo receptor. Consta de dos tipos de fenómenos: mecánicos y químicos. La principal reacción química que sucede es la hidrólisis, y para ello se requiere de los jugos digestivos que contienen las enzimas responsables de tales transformaciones.

Es con la salivación y la masticación de los alimentos ingeridos que inicia la digestión de las grasas. Los primeros ácidos grasos hidrolizados del bolo alimenticio son los de cadena corta (v.g. ácidos butíricos, caprílico y caproico de origen lácteo) debido a la acción de la lipasa secretada por las glándulas salivales. Posteriormente, el quimo en el estómago es hidrolizado por la lipasa gástrica, debido a que la lipasa salival es inactivada por el pH de este órgano. Si el contenido de grasas es alto, los quimiorreceptores de la mucosa gástrica favorecen la producción de la hormona gastrina, la cual tiene como objetivo retrasar el vaciamiento gástrico incrementando el tiempo y, por ende, la eficiencia con la que el quimo es hidrolizado. Cuando el quimo pasa al duodeno, se mezcla con el jugo pancreático y la bilis que contiene, lipasa pancreática, y esterasa, así como iones bicarbonato que neutralizan la actividad de las enzimas de la masa gástrica ácida (Thompson et al., 2008; Vega & Iñarritu, 2010). La mayor parte de la hidrólisis de los lípidos alimenticios (formados en su mayoría por TAG) ocurre en el intestino delgado (ID) fundamentalmente por la lipasa pancreática. Esta enzima es sintetizada en forma de zimógeno en el páncreas y movilizada al duodeno por el conducto pancreático, y para ser activada requiere de la hidrólisis peptídica con tripsina además de la presencia de sales biliares y de iones Ca^{2+} . La lipasa pancreática, actúa escindiendo los ácidos grasos (AG) de los enlaces 1 y 3 del TAG, por lo que su actividad da como resultado ácidos grasos libres (AGL) y 2-monoacilglicerol (2-MAG), (Garrido-Pertierra et al., 2009). En el lumen intestinal, el carácter anfipático de los ácidos biliares - sintetizados por el hígado a partir de Co y estimulados en su producción por el quimo en su paso por el duodeno- facilitan la hidrólisis de los TAG y permiten la organización de las partículas grasas recién obtenidas en micelas; con los AGL y (2-MAG) al interior.

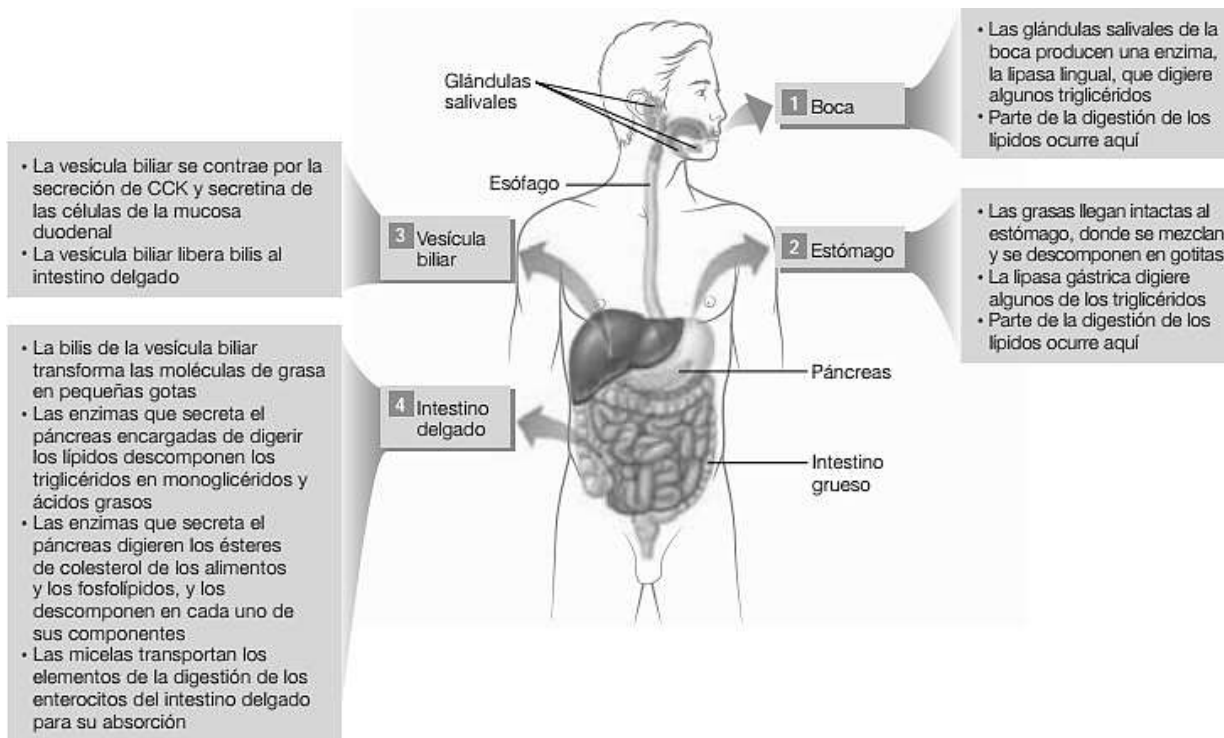


Figura 3.- Proceso de digestión de las grasas.
 Imagen: Thompson, Manore & Vaughan 2008.

Luego de la formación micelar y todavía dentro de ellas, los AGL y el 2-MAG se incorporan a la membrana de lípidos de las células del tejido epitelial del intestino (enterocitos) y una vez dentro de ellas son reesterificados en TAG y cubiertos de una betalipoproteína que les permite ser trasladados hacia el hígado por la vía linfática. Las sales biliares liberadas de las micelas son absorbidas de nuevo casi en su totalidad en la parte terminal del íleon (Thompson et al., 2008; Vega & Iñárritu, 2010). La figura 4 muestra el proceso de absorción intestinal de las grasas en su forma micelar.

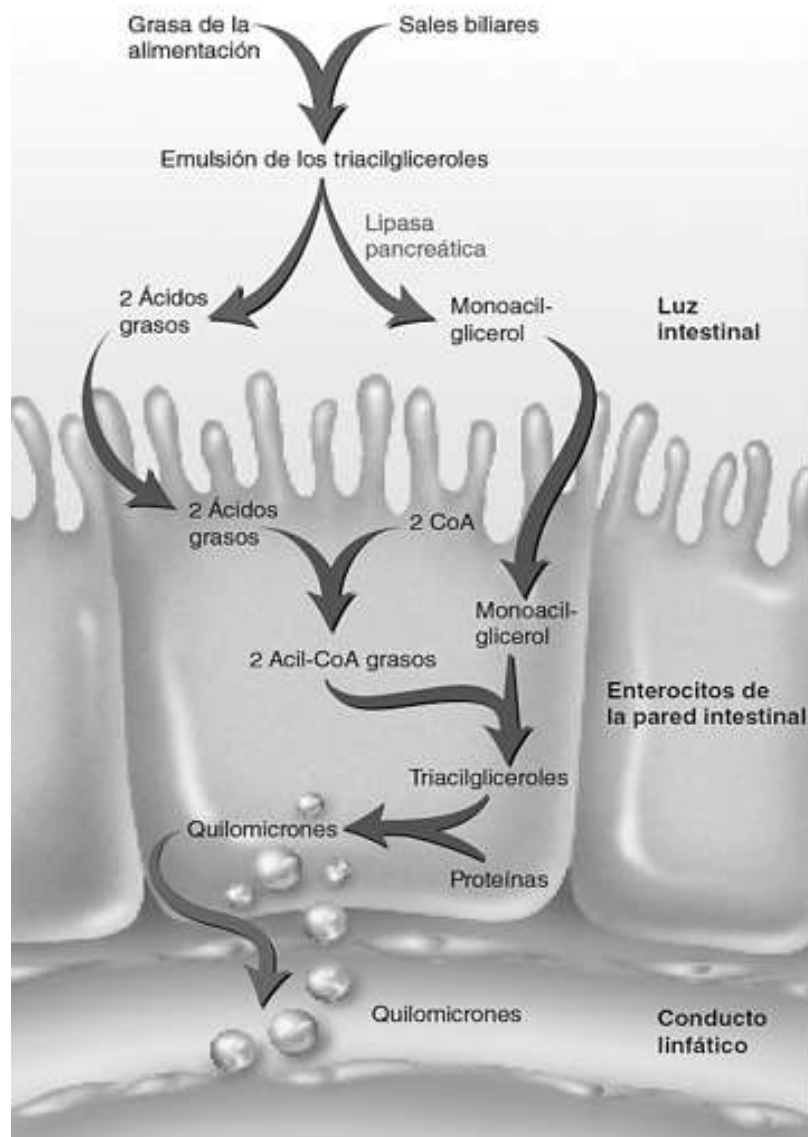


Figura 4.- Luego de que los TAG son solubilizados por las sales biliares mediante su integración en micelas, son hidrolizados por la lipasa pancreática que se mantiene anclada a estas estructuras debido a la acción de la colipasa pancreática. Dicha glucoproteína hidrófoba se secreta en la región exocrina del páncreas como procolipasa y requiere de tripsina para activarse. La lipasa totalmente activa es un complejo estructural anclado tanto a la parte hidrofílica, como a la hidrofóbica de las micelas lo que aumenta su acción hidrolítica (Sastre & Sabater, 2005).

Imagen: Mc Kee, 2014.

3.5. Metabolismo de las lipoproteínas

3.5.1. Definición de lipoproteínas. Son complejos moleculares que tienen como función ser el vehículo de los lípidos en la circulación sanguínea. Están compuestas por una corteza fosfolipídica intrínsecamente anfipática con las cabezas polares al exterior, colesterol libre (CL) en la superficie y esterificado en el interior; apolipoproteínas (cuyas funciones son: estructurales, cofactores enzimáticos y sitios de unión a receptores lipoprotéicos) e interior hidrófobo que contiene los TAG y el Co esterificado (Errico et al., 2013).

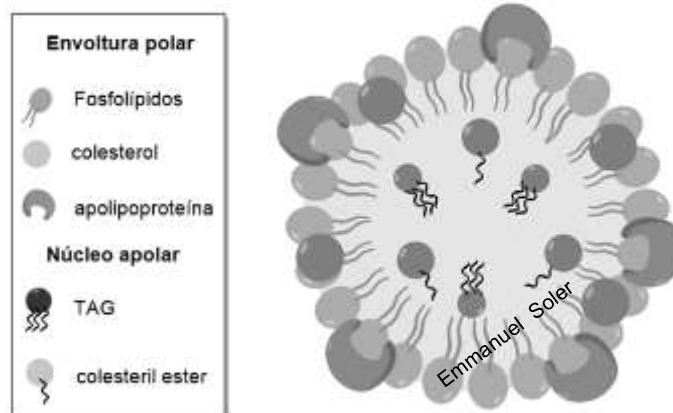


Figura 5.- Estructura típica de una lipoproteína.
(Diseño propio).

Características principales. Las lipoproteínas se clasifican según su tamaño, densidad (tomando como referencia la del agua), relación lípidos -proteínas, y origen de los lípidos transportados. Existen cinco tipos principales: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Tabla 1. Características y funciones de las principales lipoproteínas

LPP	Densidad	Diámetro nm	Composición principal	Origen de su carga	Apoprot	Función
QM	Mínima	500	90% TAG	Ácidos grasos y glicerol de la dieta absorbidos por las células intestinales	A-I, II, B-48, C-I, II* III, E*	Transporte del TAG dietético al hígado y otros tejidos
VLDL	Muy baja	43	65% TAG	TAG sintetizado en el hígado	B-100, C-I, II, III, E	Distribución de lípidos desde el hígado al resto del organismo
IDL	intermedia	27	35% PL, 25% Col.	Partículas VLDL	B100, C-I, II, III, E	Proviene del metabolismo progresivo de las VLDL aumentando su densidad, continúan así, distribuyendo lípidos periféricamente
LDL	Baja	22	50% Col. 25% proteínas	Partículas IDL	B100	Proviene del metabolismo progresivo de las IDL aumentando su densidad, continúan así, distribuyendo lípidos periféricamente
HDL	Alta	8	55% proteínas 25% PL	Ensamblado en el hígado e intestino.	A-1,II, C-I,C-II,C-III, D, E	Transporte del colesterol y otros lípidos al hígado para su excreción biliar (<i>transporte reverso</i>). Intercambio de apolipoproteínas y ésteres de colesterol con QM y VLDL

*Maduros

Fuente: (Carvajal, 2014; Yeong, 2010)

Fuente: (Errico et al., 2013; Yeong 2010)

Transporte de las lipoproteínas. Los lípidos se procesan y transportan a los tejidos periféricos mediante tres fases que tienen lugar en la circulación sanguínea. Dos de ellas se diferencian según su origen, y se designan vía o fase exógena, cuando los lípidos provienen de la dieta, y vía endógena cuando se sintetizan fisiológicamente. La tercera fase se conoce como transporte reverso de Co (Henar & Herrera 2014).

3.5.1.1. Vía exógena. La lipasa pancreática, la cual actúa en el intestino delgado, hidroliza en AGL y 2-MAG los TAG de origen alimenticio y así son absorbidos a través de la superficie luminal del tejido epitelial del ID. Luego, dentro del enterocito, los productos de la hidrólisis son reesterificados y ensamblados en QM junto con la apo B48 (véase figura 6). El proceso de síntesis de estas lipoproteínas ocurre en el retículo endoplásmico cuando la MTP (proteína transferidora de TAG microsomal) dirige los TAG recién formados a una apo B48 dando lugar a una estructura pequeña a la que inmediatamente se aglutinan lípidos apolares como: colesterol esterificado (CE), vitaminas liposolubles, y carotenos constituyendo así un núcleo cuya superficie se constituye a su vez de lípidos más solubles entre los que están: Co., FL, vitaminas liposolubles polares como el tocoferol y el retinol (Henar & Herrera 2014). La adición de la apo IV finaliza la estructuración de dicha partícula al estabilizarla y servir a su vez como una señal para la formación de vesículas en las que el QM abandona el retículo endoplásmico dirigiéndose al aparato de Golgi. Así, los QM nacientes son exocitados por el polo basal del enterocito hacia los vasos quilíferos (extremos ciegos) del sistema linfático de donde se transportan hacia la circulación vascular principalmente del conducto torácico. Su bajo contenido de CL los hace excelentes aceptores de esta molécula, fundamentalmente proveniente de las lipoproteínas de C-HDL. Luego, cuando los QM entran en contacto con estas últimas partículas de alta densidad les substraen las apoproteínas CII y E, y las incorporan en su superficie, madurando. Una vez que se encuentran en el sistema vascular de los tejidos endoteliales blanco, la apo CII activa a la LPL⁴ y comienza la hidrólisis de su carga de TAG produciendo AGL y glicerol (Gli), los cuales se difunden hacia la superficie luminal de las células endoteliales y de ahí a los tejidos del organismo como lo son el adiposo y el muscular en donde serán almacenados en forma de TAG o catabolizados para producir energía (Yeong, 2010).

Finalmente, una vez entregada la carga de lípidos, el QM con su superficie distorsionada al reintegrarse tras la acción de la LPL devuelve las apoproteínas CII a cualquier lipoproteína HDL con la que se encuentre, pero no así las apoproteínas

⁴ La LPL está dispuesta a lo largo del sistema vascular de dichos tejidos endoteliales.

E. Estas estructuras ya reducidas en tamaño por la pérdida principalmente de TAG además de PL, CL y apo C y A se denominan remanentes de QM y, cuando llegan a la circulación hepática son endocitados por las células del hígado como consecuencia del reconocimiento de la apo E por los receptores hepáticos LRP y/o LDLR (Harper, 2010).

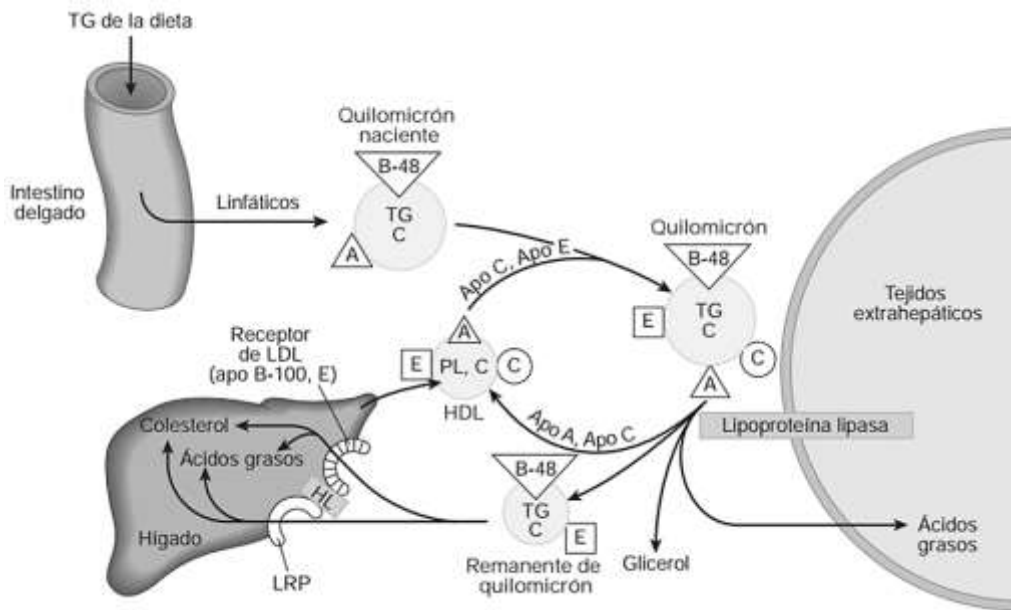


Figura 6. Vía exógena del transporte de lípidos. Destino metabólico de quilomicrones. (LRP, proteína relacionada con el receptor de LDL, las letras mayúsculas indican las apolipoproteínas correspondientes). Sólo se muestran los lípidos predominantes. Imagen: Harper, 2010.

3.5.1.2. Vía endógena. Tiene como objetivo el transporte de los TAG sintetizados en el hígado a los tejidos periféricos muscular y adiposo vía lipoproteínas VLDL y el de Co, vía lipoproteínas LDL, a cualquier tipo de tejido de, síntesis de hormonas y vitamina D (Clínica et al., 2011b). De acuerdo con Henar & Herrera (2014), el proceso tiene lugar cuando las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL nacientes se ensamblan en los hepatocitos a partir de TAG, Co y apolipoproteína B100. Estas lipoproteínas alcanzan su madurez cuando interactúan con las HDL que se encuentran en su camino por el torrente sanguíneo al sustraer

las apoproteínas apo CII y E de las HDL en un proceso de intercambio lipídico en el que participan las enzimas CETP y LCAT. Posteriormente, cuando las VLDL alcanzan el endotelio vascular de los tejidos blanco (muscular o adiposo) los TAG de dichas lipoproteínas son hidrolizados por la LPL (anclada al endotelio del tejido) liberando sus constituyentes: Glic y AGL. La apoproteína responsable de la activación de la LPL es la apo CII. El desarrollo de este hecho es semejante a lo que ocurre con los QM con la única diferencia del origen de los TAG, ya que en las VLDL los TAG son endógenos y, por lo tanto, no provienen de la dieta. La descarga de los TAG disminuye el tamaño y modifica la estructura de las VLDL, y al entrar en contacto con las lipoproteínas HDL que se hallan en circulación, pierden una fracción de sus fosfolípidos y de apo CII superficiales en un proceso mediado por la PLTP por lo que, a su vez, son enriquecidas en esteres de colesterol.

Las VLDL pobres en TAG y apo CII, pero ricas en CE y apo E pasan a convertirse entonces en “remanentes de VLDL” o IDL. Una parte de estas lipoproteínas son endocitadas y luego degradadas por el hígado a través del reconocimiento de los receptores LDR, APOER y VLDLR. Sin embargo, las que quedan remanentes en circulación y que son la mayoría, continúan intercambiando lípidos. Es por acción de la HL, EL e inclusive LDL que las IDL siguen perdiendo TAG, y disminuyendo de tamaño. Así mismo, es por la interacción con las HDL que pierden apoproteínas superficiales y más TAG por CETP, pero ganando CE. Como resultado de la gran pérdida de TAG, enriquecimiento en CE y una posesión remanente exclusiva de apo B100 que las IDL se transforman en LDL. El proceso se ilustra en la figura 7.

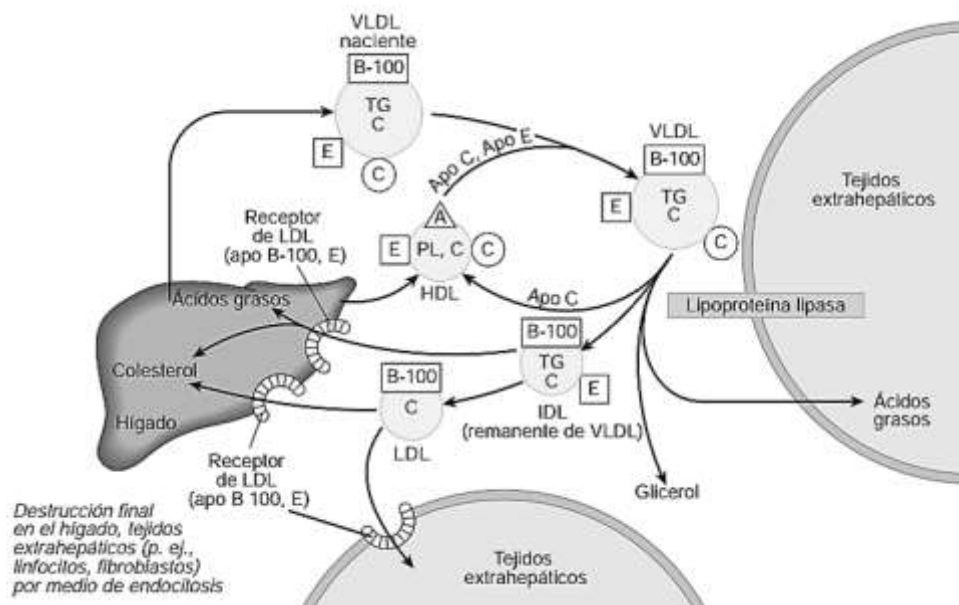


Figura 7. Vía endógena del transporte de lípidos. Destino metabólico de VLDL y producción de LDL. Las letras mayúsculas indican las apolipoproteínas correspondientes. Sólo se muestran los lípidos predominantes.
 Imagen: Harper, 2010.

Por otro lado, la liberación de colesterol al interior de la célula para su utilización en diversas vías metabólicas de síntesis o esterificación con ácidos grasos se produce cuando la apo E de las LDL se une a los receptores de LDL del endotelio, mediante la internalización por endocitosis. Es aquí donde las LDL se fusionan con los lisosomas y son degradadas por las enzimas lisosómicas liberando el colesterol. Estas lipoproteínas son altamente aterogénicas, de manera que las modificaciones en sus concentraciones pueden conducir a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Carvajal, 2014).

Las principales proteínas con actividad metabólica en el transporte de los lípidos tanto de la vía endógena, como de la exógena, se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Proteínas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas

	Localización	Activador	Lipoproteína diana	función	Efecto de su inhibición
• Con función catalítica					
LPL Lipoprotein-lipasa	Endotelio vascular (tejido adiposo, musculo estriado)	Apo C-II, Apo A-V	QM/VLDL	Hidrolisis de TAG	Acumulación de QM y VLDL
HL Lipasa hepática	Endotelio Vascular (hígado)	No requiere	QM/VLDL, HDL, LDL	Acilglicerido lipasa	Acumulación de HDL
LE Lipasa endotelial	Endotelio vascular	Apo A-I	HDL	Fosfolipasa A1	Acumulación de HDL
LCAT Lecitina-colesterol-acil transferasa	HDL	Apo A-I	HDL	Esterifica colesterol con AG de fosfatidil colina	HDL poco eficaces en la recogida de colesterol
• Proteínas que facilitan el intercambio de lípidos neutros					
CETP Proteína transferidora de colesterol esterificado	HDL	Apo A-I	HDL/VLDL HDL/LDL	Intercambia CE de HDL a VLDL a cambio de TAG de VLDL	Acumulación de HDL y LDL pequeñas
PLTP Proteína transferidora de fosfolípidos	HDL	.	HDL	Intercambia FL de QM y VLDL a HDL	
ABCA1	Membranas celulares	apoA-I	HDL	Facilita salida de CE de las células	Acumulación de Col intracelular y descenso de HDL

Fuente: Harper, 2010; Hernan & Herrera, 2014

3.5.1.3. Transporte reverso de colesterol. En esta fase, las HDL recogen el Co residual que las células almacenan para ser transportado al hígado para su eliminación de la circulación.

Las células del organismo humano -con excepción de las del hígado y las esteroideogénicas como las de los aparatos reproductores sexuales- únicamente utilizan el colesterol para la conformación de sus membranas celulares. Dado que no pueden degradarlo, necesitan de un mecanismo que les permita deshacerse de él, llevándolo al hígado para su posterior desecho. Las lipoproteínas más eficientes

para llevar a cabo esta tarea son las HDL, y específicamente las discoidales HDL-d⁵ porque su estructura molecular únicamente está formada por una capa fosfolipídica y unas pocas apolipoproteínas. Aquellas que son sintetizadas en el intestino poseen las apoproteínas AI y AII; las que se sintetizan en el hígado poseen las A y además la E (Henar & Herrera 2014). Como la capacidad de absorción del colesterol por parte de la HDL de la membrana celular es mayor cuando esta lipoproteína contiene poco Col superficial, la HDL utiliza un mecanismo para esterificarlo y así ubicarlo en su núcleo. La enzima encargada de tal actividad es la LCAT (Clínica, Galega, & Interna, 2011). La concentración en plasma de las HDL_d normalmente es mínima, porque a medida que van absorbiendo CE sufren un cambio en su forma que las aumenta de tamaño y las esterifica. Cuando esto sucede reciben el nombre de HDL-3 *pequeñas*, las cuales son también altamente eficientes en la captación de Col. de los tejidos extrahepáticos y que de hecho son las más abundantes en plasma. Así, conforme van adquiriendo Col y haciéndose más grandes, se hace necesario incrementar la superficie polar fosfolipídica para ir reconstituyendo su membrana y como fuente de sustrato para la LCAT (Zannis, Chroni & Krieger, 2006). La proteína PLTP que reside en las HDL intercambia PL de QM y VLDL (que se encuentran en circulación) a cambio de TAG. Es en este momento que las HDL-3 pequeñas pasan a transformarse en un nuevo tipo de HDL llamadas HDL-2 ricas en PL, cuya superficie ahora más extensa potencializa su capacidad de absorción de CL y consecuente almacenamiento en CE. Una vez ricas en esta molécula se transforman en HDL-2b. Por último, en todo este tránsito de captación lipídica, las HDL se dirigen al hígado para depositar el CE, proceso al que se unen las partículas IDL y LDL para que se excrete en la bilis como tal. Es significativo destacar que el objetivo de estas modificaciones estructurales que operan sobre las diferentes formas de HDL está encaminado en conseguir la máxima capacidad de recuperación de Co periférico (Henar & Herrera, 2014). La figura 8 ilustra todo este proceso, en donde la proteína de membrana de los tejidos extrahepáticos ABCA1 facilita la captación del CL por las HDL.

⁵ El HDL discoidal también llamado Pre β -HDL o HDL naciente.

(Yeong, 2010). Su función es la suministración de colesterol a los tejidos celulares para la composición de las membranas o la síntesis de hormonas de tipo esteroidal. Normalmente, los remanentes de Co son transportados al hígado para su desecho, proceso mediado por la apo B y receptores hepáticos de LDL, sin embargo, el exceso del colesterol LDL que no es procesado por dichos receptores ni tampoco absorbido por los tejidos periféricos, se oxida y es absorbido por receptores no hepáticos los cuales se localizan principalmente en los macrófagos (Carvajal, 2014). La formación de ateromas ocurre cuando las lipoproteínas LDL ricas en colesterol oxidado, se depositan en lesiones localizadas en la luz de las arterias (debido a diferentes factores como: obesidad, diabetes, tabaquismo, etc.) a lo que las células de la pared de estos vasos interpretan como una invasión produciendo la excitación de los monocitos del sistema inmunológico, así como una inflamación. Los monocitos circundantes entonces penetran en la pared de la arteria y captan las LDL oxidadadas (Carvajal, 2015). A medida que los monocitos lo fagocitan y se acumulan de las LDL oxidadadas se convierten en células espumosas no sin antes haber madurado antes como macrófagos. La inflamación induce la generación de una cápsula de tejido fibroso que cubre el Co y disminuye la luz de las arterias. Cuando el proceso de formación de ateromas está muy avanzado el flujo sanguíneo disminuye y cuando llegan a romperse, producen coágulos que bloquean completamente dichas arterias provocando afectaciones que dependiendo de su localización puede desembocar en patologías potencialmente mortales como: angina de pecho (ateroesclerosis en las arterias del corazón), accidentes isquémicos transitorios o cerebrovasculares (aterosclerosis en arterias que conducen al cerebro) entre otros (Alvirde, 2016; Matilde et al., 2010).

3.6. Dislipidemias

La obesidad y el sobrepeso pueden conducir a trastornos como las dislipidemias, categoría que engloba a las alteraciones metabólicas que elevan las concentraciones de los lípidos sanguíneos como Co y TAG, o disminuyen la de las lipoproteínas de alta densidad mediante diferentes mecanismos biológicos (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. et al., 2013).

Las dislipidemias tienen una elevada prevalencia en México y aumentan el riesgo de morbilidad y muerte por diversos trastornos en la salud de los pacientes (Aguilar-Salinas et al., 2016). Además, pueden presentarse de manera individual o mixta.

3.6.1. *Valores de referencia.* El diagnóstico se basa en la determinación en plasma de diferentes tipos de lipoproteínas y lípidos (Alvirde, 2016). En la tabla 3, se describen los valores de referencia de Co y TAG establecidos de acuerdo con el panel de expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol o NCEP-ATPIII que son útiles para indicar dislipidemia.

Tabla 3. Valores de referencia de los lípidos Co y TAG para indicar dislipidemia (mg/dL)

Lípido	Óptimo/Normal	Limitrofe	Patológico	Alto Riesgo
TAG	< 150	150-190	200-499	>500
CT	< 200	200-230	240	>240
C-LDL	<100/ 100-129	130-159	160-189	>190
C-HDL	>60/ 45	40	<40	<39

Fuente: American Heart Association,

Escobedo-de la Peña, de Jesús-Pérez, Schargodsky, & Champagne, 2014.

3.6.2. *Epidemiología.* Las dislipidemias de mayor prevalencia en la población mexicana son: hipoalfalipoproteinemia (colesterol HDL < 40 mg/dL), hipercolesterolemia (colesterol total \geq 200 mg/dL) e hipertrigliceridemia (triglicéridos \geq 150 mg/dL) (Alcocer & García de León, 2013). De acuerdo con la ENSANUT 2006 (En Aguilar-Salinas et al., 2010) la dislipidemia más frecuente fue la hipoalfalipoproteinemia que se presenta cuando los niveles de C-HDL son menores de 40 mg/dL, donde el 60.5% de la población total la padecía con una distribución del 68.1% y 53.9% para hombres y mujeres respectivamente. La hipercolesterolemia fue la segunda dislipidemia más frecuente, con un 43.6% de la población total, distribuida en 39.3% para hombres y 47.2% para mujeres. El grupo de edad más afectado fue el de 50 a 79 años y el de menor prevalencia, el de 20 a 29 años. En cuanto a la prevalencia de la hipertrigliceridemia esta resultó ser de 31.5% repartida en 31.9% para los hombres y 30.3% para las mujeres.

Con respecto a la ENSANUT 2012 (En Aguilar-Salinas, 2016) la hipoalfalipoproteinemia siguió siendo la dislipidemia más común con una prevalencia de 55.2% donde nuevamente los hombres resultaron los más afectados con 65.2%, mientras que las mujeres tuvieron un valor de 46.4%. En esta nueva encuesta el segundo lugar lo ocupó esta vez la hipertrigliceridemia con una prevalencia del 47.4% repartida en 54.1% y 41.5% para hombres y mujeres respectivamente. En cuanto a la prevalencia de la hipercolesterolemia, esta disminuyó de pasar de 43.6% a 30.6% con 31.4% para los hombres y 29.9% para las mujeres. En todos los casos la población más afectada es aquella que vive en la zona centro y norte del país, así como aquella que posee obesidad y sobrepeso. Es necesario destacar que la prevalencia de las dislipidemias que tiene México ha venido siendo mayor a la que se reporta en EUA y Europa (v.g. 39% para hipercolesterolemia), siendo en este último, la población hispana el grupo más afectado. Para este hecho documentado todavía no existen estudios suficientes que expliquen tal susceptibilidad de las poblaciones amerindias, en especial la mexicana e hispana de los EUA, quizá por ser una población mixta y multidiversa por lo que es difícil de estudiar. A pesar de esto, algunas investigaciones realizadas con otros grupos humanos –caucásicos, africanos y asiáticos- sugieren que las diferencias en las concentraciones de los lípidos plasmáticos podrían estar relacionadas con variaciones genéticas en 157 loci cromosomales (Huertas-Vázquez 2008).

3.6.3. Causas y clasificación

Existen diferentes formas en las que se pueden clasificar las dislipidemias dependiendo del criterio que se considere (Brites, Gómez Rosso, Meroño, Boero, & Rivera, 2010). Comúnmente se consideran los siguientes factores:

- a) **Perfil lipídico.** Se basa en la determinación de las concentraciones de los lípidos plasmáticos (CT, C-HDL, TAG y C-LDL) y permite calcular el riesgo que el paciente tiene para desarrollar enfermedades cardiovasculares. En la

medida que se conocen los detalles de la composición lipídica en sangre, se conocerá la patología.

- b) **Fredrickson-OMS.** También llamada clasificación fenotípica. Se basa en la determinación del incremento de lípidos y lipoproteínas específicas clasificadas por fenotipos. Sin embargo, presenta inconvenientes para identificar su origen por lo que tiene poco uso en la práctica clínica.

En la tabla 4 se muestran los fenotipos de Fredrickson.

- c) **Etiología.** Esta clasificación se fundamenta en el origen endógeno (patologías biológicas que las producen) o exógeno (factores externos como dieta y estilo de vida) de la dislipidemia.

3.6.4. Etiología de las dislipidemias

Dislipidemias primarias: aquellas que tienen causas genéticas debido a mutaciones en uno o más genes que intervienen en la síntesis o metabolismo de lipoproteínas. Por su origen, estas patologías tienden a ser heredadas a los miembros de una misma familia. Las consecuencias de este tipo de dislipidemias son variadas e incluyen patologías como la aterosclerosis, angina de pecho, infarto al miocardio, arteriopatía periférica y accidentes cerebrovasculares. De manera ilustrativa, la tabla 5 muestra un resumen de las dislipidemias primarias.

Tabla 4.- Fenotipos de Fredrickson

Fenotipo	Sinónimos	Causa	Lípidos aumentados	Lipoproteínas aumentadas
I	Síndrome de Buerger-Gruetz, hiperlipoproteinemia primaria o hiperquilomicronemia familiar	Descenso de la lipoproteína lipasa (LPL) o alteración en la Apo CII	TAG, CT	QM
Ila	Hipercolesterolemia poligenética o familiar	Deficiencia del receptor de LDL	CT	LDL
Ilb	Hiperlipidemia mixta	Descenso de los receptores de LDL e incremento de Apo B	TAG, CT	VLDL, LDL

III	Disbetalipoproteinemia familiar	Síntesis defectuosa de Apo E	TAG, CT	VLDL o IDL
IV	Hiperlipidemia familiar	Incremento de la síntesis de VLDL y disminución de su catabolismo	TAG, CT	VLDL
V	Hipertriacilgliceridemia endógena	Incremento de la síntesis de VLDL y descenso de LPL	TAG y CT	QM y VLDL

LDL = lipoproteína de baja densidad; TG = triacilgliceroles; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

Tabla 5.- Dislipidemias primarias.

Clasificación etiopatológica

Genotipo	Fenotipo	Defecto	Lipoproteína afectada	Co	TAG	Herencia	Frecuencia	RCV
Hipercolesterolemias monogénicas -Hipercolesterolemia familiar (HF) -Hipercolesterolemia familiar defectiva en apoB (FDB) -Hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH)	Ila	∅ LDLR ∅ apoB-100 ∅ LDLRAP1	LDL	++	n.m.	Dominante Dominante Recesivo	HT: 1/1.000 HZ: 1/10 ⁶ 1-2/100 2/100	++++++ + +++
Hipercolesterolemia poligénica	Ila	Desconocido	LDL	+	+	Desconocido	5/500	+
Hipocolesterolemias familiares -Abetalipoproteinemia -Hipobetalipoproteinemia		∅ MTP ∅ apoB-100	LDL, VLDL, CM LDL, VLDL	+	-	Desconocido	Desconocido	n.m.
Hiperalfalipoproteinemia	Ila	+apoA-I o ∅ CETP	HDL	+	n.m.	Dominante	1/1000	n.m
Hipoalfalipoproteinemias -Hipoalfalipoproteinemia familiar (FHA) -Enfermedad de Tangier -Enfermedad de ojo de pez		∅ apoA-I ∅ ABCA1 ∅ LCAT	HDL	-	n.m.	Dominante		+++

Genotipo	Fenotipo	Defecto	Lipoproteína afectada	Co	TAG	Herencia	Frecuencia	RCV
Hipertrigliceridemia familiar	IV	∅ LPL o ∅ apoC-II o ∅ apoA-V	VLDL	n.m	++	Recesiva	1/10 ⁶	+
Hiperlipemias combinadas	IIa, IIb, IV	+ apoB-100 e	VLDL	++	+++	Dominante	1/10 ⁶	++
-Hiperlipemia familiar combinada (FCHL)	III	∅ LDLR.	CM, IDL, VLDL	+	+	Recesiva	1/10 ⁶	+
Disbetalipoproteinemia familiar		apoE + otra patología.	HDL, VLDL	+	+++	Recesiva	1/10 ⁶	+
-Deficiencia de HL familiar		HL						

+: Incremento; ∅: inhibición; dato desconocido; n.m.: sin modificación significativa. LDLR: receptor de LDL; LDLRAP1: proteína adaptadora del LDLR; MTP: proteína de transferencia de triacilglicerol microsomal; CETP: proteína transferidora de colesterol esterificado; LCAT: lecitina-colesterol acil transferasa; CM: quilomicrones; HT: heterocigosis; HZ: homocigosis

Fuente: Hernan & Herrera 2011

Dislipidemias secundarias.

Las dislipidemias secundarias suelen ser las más comunes en adultos, y son ocasionadas por factores diferentes a aquellos que tienen que ver con características genéticas hereditarias que afectan a la síntesis y metabolismo de lipoproteínas. Las causas más habituales son: un estilo de vida con poca actividad física, combinado con una ingesta elevada de grasas saturadas (como las TRANS) y/o carbohidratos simples (Soca & Enrique, 2009). En la tabla 6, se muestran las causas de este tipo de dislipidemias.

Tabla 6.- Causas de las dislipidemias secundarias

Causas	Lípido sanguíneo afectado
Dietas con exceso de:	
Grasas saturadas y colesterol	CT
Ácidos grasos trans	CT, C-HDL
Hidratos de carbono (>60% Valor Calórico Total)	TAG
Alcohol	TAG
Azúcares y carbohidratos refinados	TAG
Factores de riesgo:	CT, TAG, C-HDL
Sobrepeso y obesidad	
Inactividad física	TAG
Tabaquismo	TAG, C-HDL
Embarazo	TAG
Diabetes Mellitus tipo 2	CT, TAG
Hipotiroidismo	C, TAG
Hepatopatías:	
obstructiva	CT
hematoma	CT
hepatitis	TAG
Enfermedad renal:	
Hemodiálisis	CT, TAG, C-HDL
Diálisis peritoneal	CT, TAG, C-HDL
Trasplante	CT, TAG
Síndrome nefrótico	CT, TAG

3.6.5. Signos y síntomas

Las dislipidemias son enfermedades generalmente asintomáticas, aunque en algunos casos serios pueden ocasionar enfermedades sintomáticas como las patologías vasculares, las coronarias, la arterial periférica y los accidentes cerebrovasculares. Cuando los triacilgliceroles están muy elevados ($>1000\text{mg/dL}$) puede producirse dolor abdominal como consecuencia del desarrollo colateral de una pancreatitis (Jiménez Forero, Roa Saavedra, & Villalba, 2008). . En el caso de que la hipertrigliceridemia sea grave, es decir, cuando la concentración de TAG sea mayor a los 2000 mg/dL las arterias y las venas retinianas adquieren un color amarillento (lipemia retiniana) que se manifiesta como un anillo corneal en la periferia y el plasma sanguíneo adquiere un aspecto lechoso. Los pacientes con esta afección pueden presentar, además: parestesias, disnea y confusión mental (Cepeda, Ramos-Garibay, & Calderón, 2010). Con respecto al colesterol, cuando las concentraciones de C-HDL son muy bajas y correspondientemente muy altas las de C-LDL, suelen aparecer tumores planos y benignos de grasa denominados xantomas que se localizan alrededor de las articulaciones de los codos, las rodillas y las falanges metacarpianas, así como xantalemas si aparecen en los párpados.

3.6.6. Diagnóstico

Generalidades. Para el diagnóstico de las dislipidemias, el profesional médico debe realizar primero una revisión de la historia clínica, y una exploración física del paciente, a fin de conocer su estado general de salud e identificar los factores de riesgo que condicionan su desarrollo.

Evaluación inicial del paciente. Consta de la investigación y/o examen de:

Revisión de la historia clínica y exploración física del paciente para la búsqueda intencionada de:

- Enfermedades cardiovasculares asociadas a aterosclerosis.
- Historia familiar de muerte cardiovascular prematura, pancreatitis, hipertensión arterial, diabetes, obesidad o dislipidemia.

- Factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico.
- Consumo de fármacos que alteren el perfil de lípidos.
- Causas secundarias de dislipidemias.
- Evaluación de dieta y actividad física.
- En la exploración física: aparición de: xantomas, soplos carotídeos, disminución de los pulsos poplíteos, pedios, tibiales, anormalidades del fondo de ojo, tensión arterial, índice de masa corporal, perímetro de cintura.

(CENETEC, 2016)

Diagnóstico clínico. Se basa en el análisis integral de los factores de riesgo cardiovascular y la determinación de los niveles séricos de las lipoproteínas y de sus lípidos. En los pacientes adultos, es recomendable comparar las concentraciones de CT, TAG y C-HDL con respecto a los límites normales (Véase tabla 3), siendo un diagnóstico probable de dislipidemia cuando las concentraciones de dichos lípidos sanguíneos caigan dentro de los rangos: limítrofes, patológicos o de alto riesgo, de acuerdo con la NOM-037-SSA2-2012 (Norma oficial mexicana, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias). Los expertos de la Asociación Nacional de Lípidos de los Estados Unidos sugieren que se incluya a la determinación de CT, TAG y C-HDL, el C-LDL en individuos sin factores de riesgo después de los 20 años.

De acuerdo con el Consenso Europeo y el enfoque de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, las dislipidemias se clasifican en: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia, clasificación en la que se basa el diagnóstico diferencial de las dislipidemias (Grundy et. al., 2004). En México, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, recomienda utilizar el siguiente algoritmo para el diagnóstico adecuado (figura 9).

Algoritmo 1 Escrutinio y diagnóstico de las dislipidemias

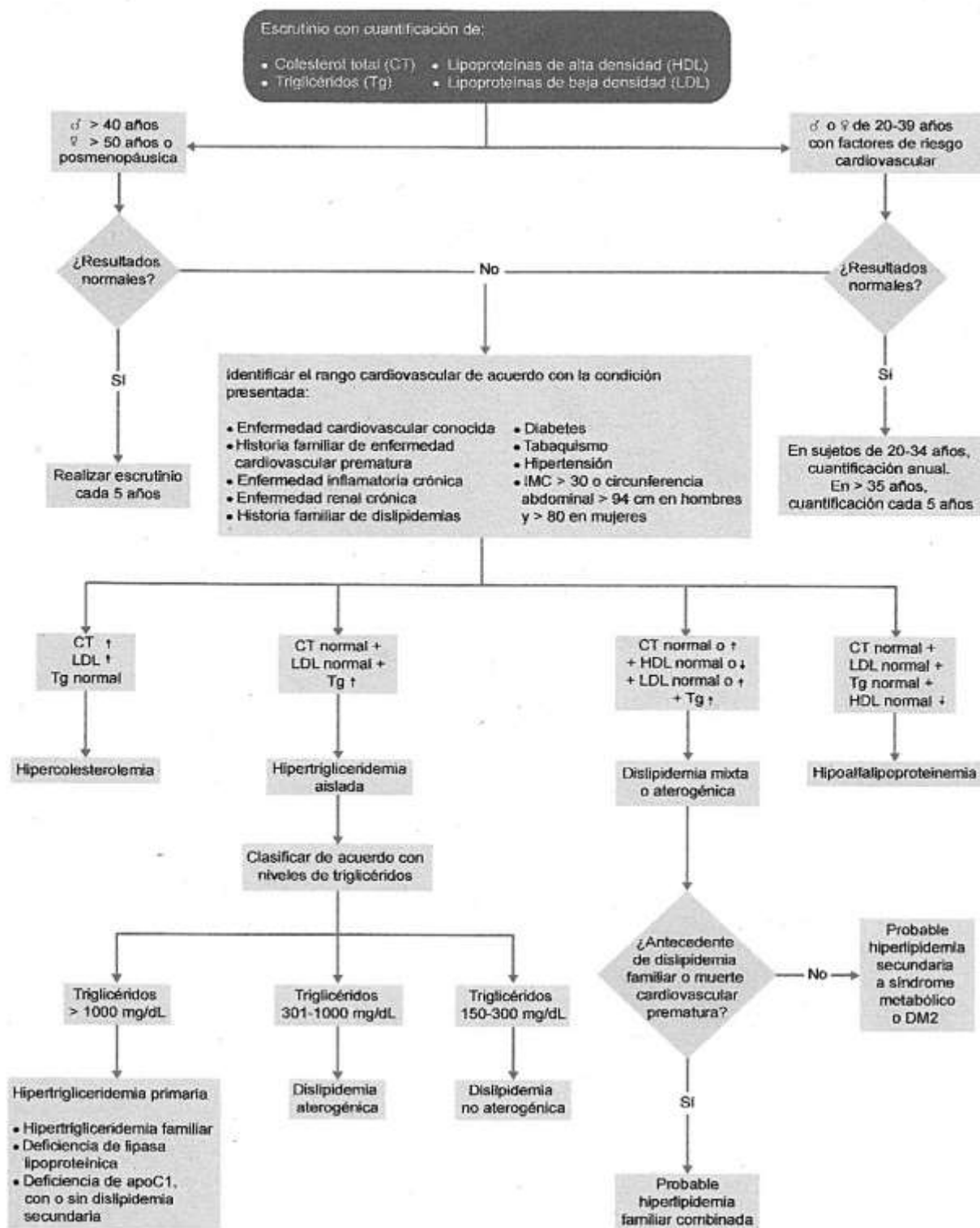


Figura 9. Algoritmo para determinar el diagnóstico diferencial de las dislipidemias.

Fuente: Canalizo-Miranda et al., Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias, (2013)

3.7. Tratamiento

Los elementos del tratamiento en las dislipidemias son: control de la enfermedad, cambios en el estilo de vida y alimentación (esencial en el caso de las secundarias, aunque básico en todos los tipos) y terapia farmacológica hipolipemiente en el caso de que las medidas anteriores no surtan efecto. El objetivo principal está orientado en la prevención de las cardiopatías isquémicas ocasionadas por la aterosclerosis. La terapia farmacológica únicamente se recomienda cuando si después de tres meses de terapia física y alimentaria el paciente no obtiene una disminución en sus niveles de lípidos sanguíneos o de manera inmediata en consulta si tiene un nivel de riesgo cardiovascular alto, así como también si posee un riesgo medio o incluso bajo, pero con un incremento de 10% sobre el límite normal, de la siguiente manera (Canalizo-Miranda, et al., 2013):

- a) Hipercolesterolemia con resinas iónicas
- b) Hiperlipidemia mixta con ácido nicotínico, estatinas, fibratos, policosanol o probucol.
- c) Hipertrigliceridemia con ácido nicotínico o fibratos.

En el caso de las secundarias, hasta que las hiperlipidemias no se hayan controlado, no deben ser considerados los fármacos. Sea cual fuere la causa de las dislipidemias, el tratamiento angular reside en un cambio de régimen alimenticio y actividad física adecuada al paciente.

La tabla 7, muestra un resumen de los tratamientos utilizados para algunas de las dislipidemias primarias más comunes.

Tabla 7.- Tratamiento de las dislipidemias según el tipo de trastorno específico.

Trastorno	Tratamiento
Hipercolesterolemia familiar	Dieta baja en grasas y carbohidratos, Fármacos hipolipemiantes, Aféresis de LDL (en los homocigóticos y heterocigóticos con enfermedad grave), Trasplante de hígado (en los homocigóticos)
Defecto familiar en la apo B100	Dieta baja en grasas y carbohidratos, Fármacos hipolipemiantes
Mutaciones de ganancia de función de PCSK9	Dieta baja en grasas y carbohidratos, Fármacos hipolipemiantes
Hipercolesterolemia poligénica	Dieta baja en grasas y carbohidratos, Fármacos hipolipemiantes
Deficiencia de LPL	Dieta: restricción de grasas totales con suplemento de vitaminas liposolubles y TG de cadena mediana, Terapia génica (aprobada en la Unión Europea)
Deficiencia de Apo CII	Dieta: restricción de grasas totales con suplemento de vitaminas liposolubles y TG de cadena mediana
Hipertrigliceridemia familiar	Dieta baja en grasas y carbohidratos, Pérdida de peso, Fármacos hipolipemiantes
Hiperlipidemia combinada familiar	Dieta baja en grasas y carbohidratos, Pérdida de peso, Fármacos hipolipemiantes
Disbetalipoproteinemia familiar	Dieta baja en grasas y carbohidratos y Fármacos hipolipemiantes
Hipoalfalipoproteinemia primaria (familiar o no familiar)	Ejercicio, Fármacos que aumentan el colesterol HDL y disminuyen el LDL
Deficiencia familiar de LCAT	Restricción de lípidos, Trasplante renal
Enfermedad de Tangier	Dieta baja en grasas y carbohidratos
Deficiencia de HDL familiar	Dieta baja en grasas y carbohidratos
Deficiencia de lipasa hepática	Empírico: dieta, fármacos hipolipemiantes
Sitosterolemia	Restricción de grasas, Secuestradores de ácidos biliares, Ezetimiba.

3.8. Obesidad y sobrepeso

La obesidad y el sobrepeso están definidos por la OMS, como, “acumulación anormal o excesiva de grasa”. Una forma simple de medir la obesidad es el índice de masa corporal en kg/m² (IMC), esto es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros, se representa en kg/m². En la siguiente tabla se muestra la clasificación del IMC.

Actualmente se utiliza el IMC como el indicador más extendido del riesgo de padecer tales enfermedades donde se clasifica de manera general a un IMC>25 como sobrepeso y IMC> 26 como obesidad (tabla 8).

Tabla 8.- Clasificación del Índice de masa corporal y los riesgos para la salud*

Clasificación	IMC	Riesgo para la salud
Infrapeso	<16	Dolencias pulmonares, anorexia nerviosa, desnutrición, etc.
Delgadez	16 - 18.5	Sin riesgo. Precaución de no adelgazar.
Normal	18.5 - 25	Estado saludable
Sobrepeso	25 - 26	Sin riesgo. Precaución de no engordar.
Obesidad tipo I	26 - 30	Sobrecarga de articulaciones, cansancio excesivo, y cierto riesgo de enfermedades cardiovasculares.
Obesidad tipo II	30 - 35	Problemas cardíacos, diabetes, hipertensión, enfermedades de vesícula y riesgo a presentar algunos cánceres.
Obesidad tipo III	35 - 40	Serios riesgos a la salud, disminución de la calidad de vida. Necesario visitar al médico
Obesidad mórbida	> 40	Riesgo inmediato. Indispensable el control médico, tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.

* Herrera-Covarrubias et al., 2015

Cabe mencionar que el IMC no aplica para personas que realizan ejercicio donde se desarrolla masa muscular como por ejemplo: natación y (Kweitel, 2007).

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes y el cáncer. Además, pueden generar dislipidemias, pérdida urinaria de albúmina, así como trastornos cardiovasculares entre los que destacan la hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria (Haslam & James, 2005). La obesidad puede ser endógena o exógena. La primera se presenta debido a factores como alteraciones en el metabolismo de lípidos con múltiples causas como: la

disfunción de alguna glándula endocrina, como la tiroides (hipotiroidismo), el síndrome de Cushing (glándulas suprarrenales), el síndrome de ovario poliquístico, o hipogonadismo, entre otros. Por otro lado, la exógena es ocasionada por alteraciones en la dieta y el sedentarismo propios de la vida moderna, influencia yanqui, ejemplo familiar o costumbres, etc. Así, esta última es la más habitual y cubre del 90 al 95% de todos los casos (Lezana, 2010). Lo anterior evidencia la importancia del estilo de vida y el régimen alimenticio en el estado general de salud.

3.9. Síndrome metabólico y resistencia a la insulina

Síndrome metabólico (SM)

Se define como SM, a una enfermedad que se caracteriza por la aparición de un conjunto de anormalidades bioquímicas y fisiológicas que afectan de forma multisistémica al organismo y que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes (Lizarzaburu, 2013).

El tipo y número de signos considerados, así como los valores de referencia para su diagnóstico dependen de la organización médica que las emita, aunque en general son muy semejantes entre sí. Los criterios más utilizados por su facilidad de aplicación en la práctica clínica son los NCEP ATP III que contempla para su diagnóstico 3 de los 5 criterios enunciados a continuación: obesidad central o circunferencia abdominal elevada, hipertensión arterial, hiperglucemia en ayuno, hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia de lipoproteínas HDL (Pereira et. al, 2016).

Resistencia a la insulina (RI)

La insulina, desempeña funciones importantes especialmente en el metabolismo energético (interiorización de GLU a nivel celular y regulación de síntesis de lípidos), participa, además, en la regulación de diversos procesos a nivel cardiovascular y en el sistema nervioso central. (Gutiérrez-Rodelo, Roura-Guiberna, & Olivares-Reyes, 2017).

Se considera a la RI como una menor eficiencia de las funciones fisiológicas normales de la insulina al actuar sobre sus diferentes órganos blanco, lo cual puede ser debido a diversas causas; ya sea relacionadas con la propia hormona, o a sus

receptores específicos (Ros Pérez and Medina-Gómez 2011; González, Romero, and Paris 1999). La RI, tiene impacto principalmente sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Los órganos y tejidos más afectados son el muscular, el tejido adiposo, el hígado y el páncreas. Como consecuencia se secreta más insulina para compensar esta deficiencia (efecto conocido como hiperinsulemia compensatoria) pero a la larga se producen efectos adversos que deterioran el funcionamiento de las células beta del páncreas por una sobre activación celular generando una hiperglucemia sostenida. Epidemiológicamente, la RI está frecuentemente relacionada a factores ambientales como la actividad física, y la alimentación. (Ros Pérez & Medina-Gómez, 2011). En occidente la prevalencia de esta condición presenta valores que fluctúan entre el 25 y 30% de la población. Por otro lado, la RI está considerada como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperglucemia y las consecuencias derivadas como patologías cardiovasculares (Pollak et al., 2015).

Diversos estudios clínicos y experimentales han evidenciado el papel de la obesidad en el desarrollo de la RI, además de contribuir de forma importante a la aparición de otras condiciones, como dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis.

Existen varios métodos para determinar la resistencia a la insulina como el HOMA-IR que es complejo y que requiere de la medición de la insulina y la glucosa. Debido a que todavía existen regiones con poco acceso a recursos médicos, se han venido desarrollando algunos estimadores indirectos equiparables a otros métodos más precisos. Entre ellas está la relación TAG/C-HDL que ha mostrado estar asociada significativamente con las mediciones de la RI dadas por el método HOMA-IR (Belén et al., 2014; Hernández-Vite, Elizalde-Barrera, Flores-Alcántar, Vargas-Ayala, & Loreto-Bernal, 2015; López & Gómez, 2010).

3.10. Dietas de cafetería

Los modelos de dieta de cafetería (DCAF) consisten en el suministro de determinados tipos de dieta (ricos en lípidos y carbohidratos) con el objetivo de inducir sobrepeso u obesidad en animales de estudio, debido a que se sabe que existe una relación estrecha entre la forma y la composición de la alimentación, y

su impacto en el incremento de peso y en la modificación de la composición corporal. Los modelos animales más utilizados son ratas de las cepas Sprague-Dawley y Wistar. Algunos ejemplos comunes de dietas CAF son: chocolates, productos de panadería, galletería y pastelería, y bebidas energéticas como malteadas y helados.

Así mismo, además de su capacidad obesogénica, en este tipo de dietas suele ser común la hiperfagia como sucede en los humanos con alimentos hedónicos y adictivos. Para fines comparativos se emplean un grupo control con alimentación balanceada y nutritiva, y grupos con las dietas DCAF (South, Holmes, Martire, Westbrook, & Morris, 2014).

Tabla 9. Aporte energético relativo de las dietas de cafetería.

Nutriente	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Control 6
Proteína	14%	11.4%	15.6%	11%	12%	25.6%
Grasa	48%	47%	43%	40%	30%	16.6%
Carbohidratos	38%	41.5%	41%	49%	58%	57.8%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100

Referencias:

- 1.- (Lewis, Singh, & Youssef, 2019)
- 2.- (Buyukdere, Gulec, & Akyol, 2019)
- 3.- (Bortolin et al., 2018)
- 4.- (Gomez-Smith et al., 2016)
- 5.- (Martire, Westbrook, & Morris, 2015)
- 6.- (Alimento comercial: Rodent Diet® Lab Diet 5050)

4. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un grave problema de salud pública en México y el mundo debido a su alta incidencia, prevalencia y diversidad de patologías asociadas. Las dislipidemias, en especial las hiperlipidemias, son uno de los desórdenes más frecuentes y significativos debido a sus complicaciones que a menudo desembocan en enfermedades cardiovasculares con alto índice de morbilidad y mortalidad. Los altos costos de tratamiento para los sectores públicos y privados, así como las consecuencias ominosas que ejercen sobre la población, han motivado a que las instituciones y universidades que realizan investigación en el sector salud, busquen alternativas y herramientas que ayuden a encontrar soluciones a esta problemática. Entre los principales factores que conducen al incremento de peso están: una mala dieta que tiende a ser monótona y rica en alimentos altamente energéticos, pobre en frutos, cereales y vegetales, y además de un esquema de vida sedentario.

Debido a la grave situación de salud que genera este tipo de alimentación, resulta necesario estudiar, evaluar y encontrar un modelo experimental óptimo de dieta que permita conocer mejor el papel que tiene la ingesta rica en estos nutrimentos en el desarrollo de dislipidemias con respecto a los valores normales de una dieta control. Con el propósito de coadyuvar en la búsqueda de nuevos mecanismos moleculares, blancos bioquímicos y desarrollo de posibles fármacos para contribuir a solucionar dicha problemática, se decidió desarrollar este estudio, pues a pesar de que sí hay investigación al respecto, todavía existen muchas lagunas en la comprensión de los procesos de regulación de la composición corporal y el almacenamiento energético. Por lo anterior este trabajo se concentró en evaluar diversas dietas de cafetería altas en carbohidratos y grasas saturadas hidrogenadas, con ingredientes de consumo frecuente en México utilizados para la producción de panadería, galletería y pastelería, con el fin de determinar cuál de todas ellas tiene la mejor capacidad obesogénica y dislipidémica en un modelo animal.

5. HIPÓTESIS

Una dieta rica en carbohidratos y/o lípidos favorecerá la aparición de dislipidemias en ratas cepa Wistar, de manera que los parámetros bioquímicos evaluados, serán significativamente diferentes de los valores normales de una dieta control.

6. OBJETIVOS

6.1. Generales

- Desarrollar dislipidemias y obesidad en un modelo animal por medio de tres dietas de cafetería.

6.2. Particulares

- Desarrollar dietas ricas en carbohidratos y grasas con ingredientes de uso común y composición semejante en la panadería mexicana para la alimentación de un modelo de estudio animal.
- Determinar el incremento de peso de ratas cepa Wistar alimentadas con dietas de cafetería.
- Determinar el efecto de las dietas ricas en carbohidratos y grasa en los parámetros séricos: Glu, CT, C-HDL y TAG, de las ratas modelo.

7. EXPERIMENTACIÓN

7.1. Tipo de investigación

Experimental

7.2. Lugar dónde se realizó el estudio

Laboratorio 10 del departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, Ciudad Universitaria, UNAM. CDMX, Coyoacán.

7.3. Modelos de estudio

Se emplearon treinta ratas Wistar, machos, con peso inicial entre 170 -190g y jóvenes de 8 semanas de edad, procedentes del Bioterio de la Facultad de Medicina, fueron distribuidas al azar en 4 grupos. Se repartieron 2 ratas por jaula para un total de 15. Los animales se mantuvieron en el bioterio del departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina con una temperatura de 23°C, con ciclos de aire regulado, humedad controlada y con ciclos de luz-oscuridad de 12/12 horas, como lo dispone la norma NOM-062-ZOO-1999. En la tabla 10 se muestra como fueron etiquetados los grupos y elaboradas las dietas.

Tabla 10. Clasificación de grupos y formulación de las dietas de cafetería

n	Tipo de dieta	Etiqueta	Formulación porcentual		
			Alimento comercial* %	Lechera %	Manteca vegetal %
6	1.Control	C	100	0	0
8	2.Lechera	LE	67	33	0
8	3. Grasa	G	67	0	33
8	4. Lechera-grasa	LEG	50	25	25

* Rodent Diet® Lab Diet 5050.

7.4. Materiales y métodos

El estudio estuvo compuesto de dos etapas.

7.4.1. Primera etapa (inducción de dislipidemias): alimentación y crecimiento de los modelos animales.

7.4.1.1. Elaboración de las dietas

En la primera fase, llamada: “fase de inducción de la dislipidemia” se elaboraron 3 dietas ricas en grasa y/o carbohidratos teniendo como base el alimento para rata molido que se administra en el bioterio de la Facultad de medicina, UNAM, *Rodent diet 5001*® de LabDiet.

La elaboración de las diferentes dietas estuvo fundamentada en la composición típica que dicta el término genérico de: “dietas de cafetería”. (Sampey B., Vanhoose A., et al., 2011). Sin embargo, en este estudio, la composición nutrimental de las

dietas corresponde a bocadillos por su potencial obesogénico debido a que son ricos en grasas y/o carbohidratos, siendo también semejante a los productos de panadería mexicana.

En la tabla 10 se muestran los datos de la formulación. El alimento se suministró en forma de croquetas. Los ingredientes, según la formulación fueron mezclados de manera homogénea para obtener una masa que se moldeó en forma de prisma rectangular (3x2x2cm), se horneó a 150°C por 1.5 h aproximadamente para obtener croquetas semejantes a las comerciales. Los alimentos adicionados fueron: leche condensada y azucarada “Lechera” Nestlé®, manteca vegetal INCA®. A cada una de las dietas se les realizó un análisis proximal para conocer la composición y el aporte energético exactos.

7.4.1.2. Análisis químico proximal (AQP) y contenido energético de las dietas.

Se realizó un análisis químico proximal de cada dieta con el objetivo de conocer su composición y aporte energético. La composición se calculó en base seca para poder realizar una comparación y para homogenizar los valores experimentales. El análisis químico proximal fue determinado de acuerdo a los métodos de la AOAC 1990.

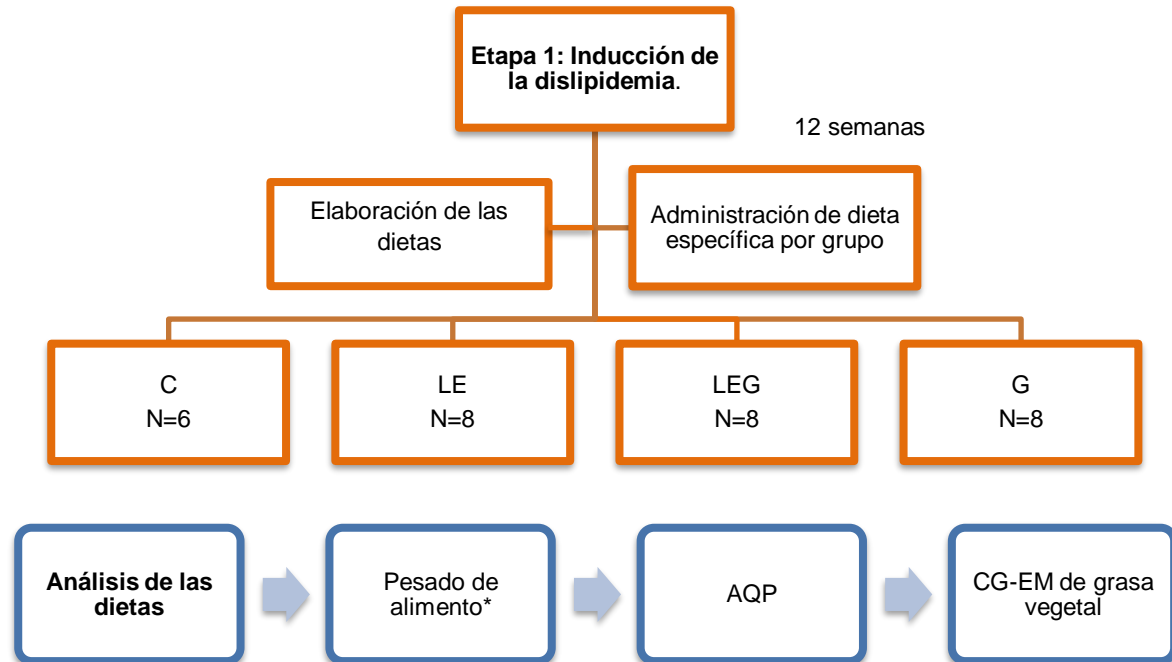
7.4.1.3. Consumo de alimento

Diariamente se pesó el gramaje consumido y semanalmente se midió la ganancia en peso de cada rata. Con los valores obtenidos se realizó una curva de crecimiento en el curso temporal y se calculó el área bajo la curva respectiva. Además, se calculó la relación de ganancia de peso/alimento consumido en base seca. La ingesta promedio de cada rata fue de 25 g/día y con el fin de mejorar el control de alimento, los roedores fueron separados en 2 animales por jaula.



Figura 10.- Disposición de las jaulas en el bioterio para su cuidado y posterior alimentación con las respectivas dietas

7.4.2. Diseño experimental



*Diariamente, adicionalmente se realizó el pesado del modelo animal cada semana hasta las doceava.

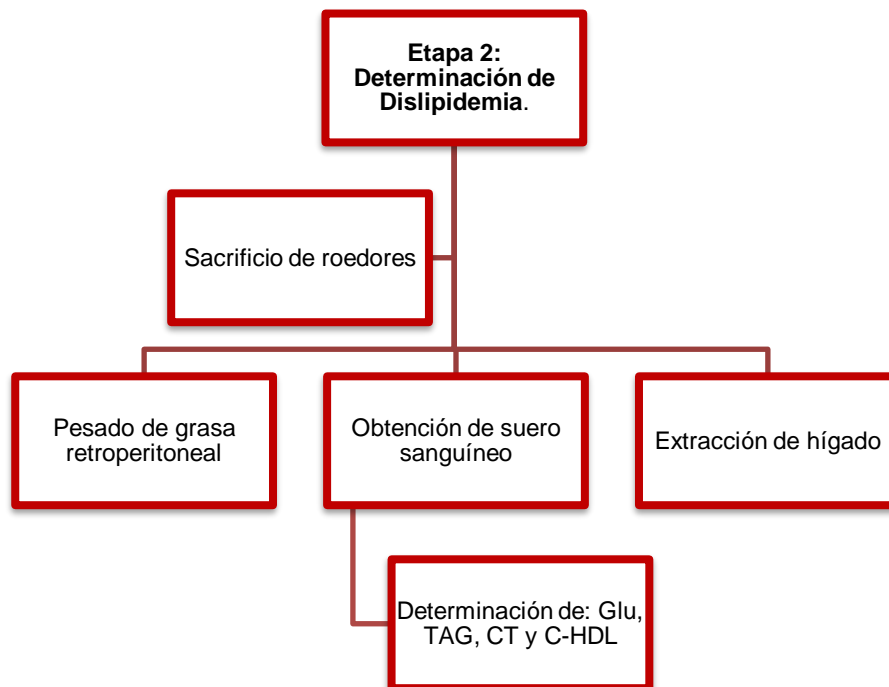


Figura 11. Esquema del diseño experimental.

7.4.3. Segunda etapa (determinación de dislipidemias): análisis de bioquímica sanguínea.

Después del crecimiento por 12 semanas se procedió al sacrificio de los múridos siguiendo las indicaciones de la Comisión de Ética y Bioseguridad de la Facultad de Medicina y la Norma Oficial Mexicana: NOM-062-ZOO-1999.

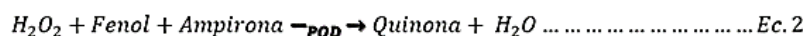
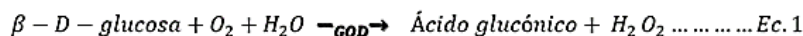
7.4.3.1. Eutanasia y disección

Primero se anestesió a los animales según la NOM citada, y después se les guillotínó para obtener la sangre de cada rata; se determinó el peso corporal y la grasa retroperitoneal. A partir de la sangre obtenida se extrajo el suero separándolo por centrifugación de a 4000 rpm por 10 min. Se separó el suero, obteniéndolo en tubos Eppendorf que se conservaron en ultracongelación a -78°C hasta su posterior análisis.

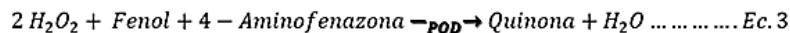
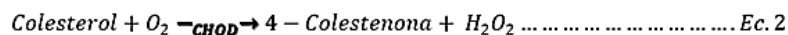
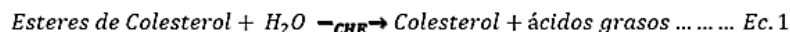
7.4.3.2. Determinaciones bioquímicas

Determinación de Glu, CT y TAG. Para realizar estas cuantificaciones se ocupó un kit de reactivos Spinreact® basados en reacciones enzimáticas sucesivas para la generación de un cromóforo de grupo funcional quinona que posteriormente se leyó a 505 nm en un espectrofotómetro EPOCH, Biotek para microplacas. La cantidad de suero utilizado fue de 2µL y de enzima 200µL. Para la cuantificación de la concentración, se utilizó un calibrador del analito; y suero sano estándar como control de proceso. Las reacciones enzimáticas se describen a continuación:

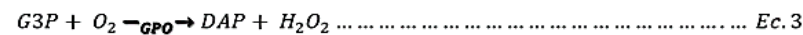
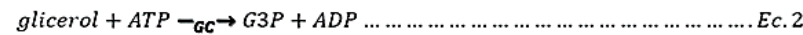
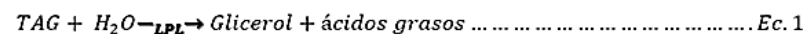
- Glucosa:



- Colesterol total:



- Triglicéridos



Dónde, GOD es glucosa oxidasa, POD es peroxidasa, CHE es colesterol esterasa, CHOD es colesterol oxidasa, LPL es lipoproteinlipasa, GC es glicerol cinasa y GPO se refiere a glicerol peroxidasa.

Determinación de C-HDL. Se empleó una técnica por ultra centrifugación con ácido fosfotúngstico (reactivo precipitante 20 μL), posteriormente se realizó una determinación colorimétrica para calcular el colesterol total. La cantidad de suero sobrenadante utilizado fue 4 μL y de enzima 200 μL .

Determinación indirecta de resistencia a la insulina.

Se determinó la relación TAG/C-HDL como:

$$\text{Triacilgliceroles en ayuno (mg/dL) / Colesterol HDL (mg/dL)}$$

7.4.3.3. Caracterización de la manteca INCA e identificación de ácidos grasos.

La manteca vegetal utilizada fue procesada por medio de una derivatización con el fin de obtener el perfil de ácidos grasos contenidos en ésta.

1. *Purificación de la grasa:* se realizaron extracciones repetidas con hexano y agua destilada. Se tomaron 100 mg de manteca vegetal que se disolvieron en 2 mL de hexano. Luego, se adicionó la misma cantidad de agua destilada, se mezcló vigorosamente con Vortex y se esperó a la separación natural de las fases, se aisló la fase orgánica y a la fase acuosa remanente se le adicionó de nuevo hexano siempre en proporción 1:1, v/v. La operación en total se repitió tres veces para la completa extracción del material orgánico.

2. *Derivatización de los lípidos:* La fase orgánica extraída se evaporó y se pesó. Posteriormente se diluyó con benceno/metanol (1:1) en condiciones anhidras de manera que se obtuviera una disolución de concentración de 10 mg/mL. Ésta nueva disolución fue convertida a ésteres de ácidos metílicos o FAME's (fatty acids methyl esters) mediante el método de derivatización metílica que usa metanol como agente esterificante y 70 μL de H_2SO_4 concentrado como catalizador. La mezcla de reacción se sometió a una temperatura de 37°C por 24h.

3. *Extracción de FAME's*. Pasadas las 24h se añadió 1mL de agua destilada con el objetivo de detener la reacción. Se decantó la fase orgánica y a la fase acuosa se le realizaron dos extracciones con hexano. Finalmente se recolectó toda la fase orgánica en un vial a peso contante y se evaporó con ayuda de N₂.

4. *Cromatografía (GC-MS) de los FAME's*: Se realizó la elución de 0.2 µL de muestra resuspendida en 1.5 mL de hexano en un equipo cromatografico Hewlett-Packard® HP modelo 5890 acoplado a un detector selectivo de masas modelo HP 5972. La identificación se realizó con base en la comparación de la biblioteca de los espectros del sistema y los tiempos de retención de estándares de FAMEs previamente caracterizados y almacenados en la biblioteca o base de datos del software ChemStation Agilent®, NBS7K.L. Teniendo en consideración que cada FAME es correspondiente a su equivalente ácido graso.

Características del método:

A partir de 180°C por 1 min, la temperatura se incrementa a una velocidad de 4°C/min hasta llegar a 240°C en 15 min. Finalmente, la temperatura alcanzada después de este lapso se mantuvo durante 6 min con un tiempo total de corrida de 21min (Tabla 11). La temperatura de la interfase que comunica la columna y el detector de masa fue de 300°C.

7.4.3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism® versión 7 (Graphpad software, Inc.) y consistió en un ANOVA de una vía de medidas no repetidas considerando un valor $p < 0.05$ para hallar diferencias estadísticas significativas. Se realizó una prueba post hoc de Tukey para la respectiva comparación entre grupos de medias. Todos los datos se expresaron como: $\text{media} \pm \text{desviación estándar (m} \pm \text{DE)}$.

Tabla 11. Datos de operación del cromatógrafo acoplado a detector de masas.

Parámetro	Valor	
Tipo de columna	Columna capilar (25 m, 0.20 mm d.i.) recubierta con polidimetil siloxano (0.33 mm grosor, Hewlett Packard); helio de alta pureza como gas acarreador (presión de la columna 166 kPa).	
Tiempo total de la corrida	21 minutos	
Temperatura del inyector	270°C	
Modo del inyector	split (flujo 8 mL/min)	
Detector masas		
Temperatura	260°C	
Energía de ionización	70 eV	
Rango de masa escaneado	50 a 700 amu a una frecuencia de 1.5 scan/s.	
Niveles de la rampa de Temperatura (cromatógrafo)	2	
	Temp. Final	Duración de Temp. final
Nivel 1 ($\Delta T=10^{\circ}\text{C} / \text{min}$)	0-180°C	1min
Nivel 2 ($\Delta T=4^{\circ}\text{C} / \text{min}$)	180-240°C	6min.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Perfil de ácidos grasos de la manteca vegetal por CG-EM

Dada la relación que existe entre las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y las dislipidemias con la grasa de la dieta, se caracterizó el perfil lipídico de la manteca vegetal utilizada para la elaboración de las DCAF investigadas.

En la figura 12, pueden observarse (A, B y C) los cromatogramas correspondientes a la materia prima grasa con la que se elaboraron las dietas G y LEG, así como el de las mezclas de los estándares de FAME's usados para la identificación. En ellos se muestra el número de átomos de carbono, las insaturaciones, la abundancia y el tiempo de retención. El orden de elución observado es el esperado dado que este depende del punto de ebullición de dichas moléculas.

La tabla 12 muestra todos los ácidos grasos encontrados en la manteca vegetal, y la tabla 13 los tiempos de retención correspondientes de los FAMES estándar junto con sus fórmulas respectivas, con los cuales se realizó la identificación usando la base de datos alojada en la biblioteca del software Agilent Chem Station®. Igualmente, la tabla 12 señala que los más abundantes fueron los ácidos: mirístico (10%), palmítico (47%), palmitoleico (3%), esteárico (15%) y ácido oleico (25%), que resultan ser saturados y monoinsaturados, lo cual es congruente con los ácidos grasos presentes en la mayoría de los lípidos vegetales ya que oscilan entre los 14 a 24 carbonos siendo también los más comunes en la dieta y mayormente saturados. Destaca entre ellos la aparición de ácido palmitoleico ya que, a pesar de estar en un porcentaje mínimo, este suele estar presente con mayor frecuencia en las grasas animales, lo que podría indicar una mezcla de diversos orígenes. Castro-Bolaños y colaboradores (2005) analizaron 7 muestras de mantecas vegetales por CG encontrando un porcentaje muy similar de ácido palmítico (40-45%) pero distinto en otros ácidos grasos, siendo el mirístico de 1% y el oleico de 10%.

A todo esto, es importante destacar que el consumo regular de ácido mirístico, palmítico y palmitoleico que representan aproximadamente el 60% de la composición de la manteca, es desaconsejable debido a que está demostrado su papel como agentes aterogénicos ya que al aumentar su presencia en fosfolípidos

de las membranas celulares, interfieren con la función normal de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, disminuyendo su absorción e incrementando su concentración en el plasma y por tanto incrementando el colesterol total. Ni el ácido oleico ni el esteárico presentan este efecto (Grundy, 2012; Ooi, Ng, Watts, & Barrett, 2013).

Tabla 12.- Identificación de ácidos grasos en la manteca vegetal

Resumen de cromatograma.					
Muestra: extracto de manteca vegetal INCA ®					
Pico	T.R. (min)	Nomenclatura	Ácido graso	AUC*	% Abundancia
1	5.1	14:0	ácido mirístico	2912246	9.57
2	7.6	16:0	ácido palmítico	14353136	47.16
3	8.1	16:1	ácido palmitoleico	936394	3.08
4	10.9	18:0	ácido esteárico	4533924	14.90
5	11.3	18:1	ácido oleico	7697837	25.29
				30433537	100

* AUC: área bajo la curva.

Tabla 13. Tiempos de retención de FAME's encontrados.

FAME	t_R(min)	Nombre IUPAC del ácido graso
14:0	5.1-5.3	Ácido tetradecanoico
16:0	7.6-7.7	Ácido hexadecanoico
16:1	8.0-8.2	Ácido-9-hexadecenoico
18:0	10.8-11.0	Ácido octadecanoico
18:1	11.2-11.5	Ácido-9- octadecenoico

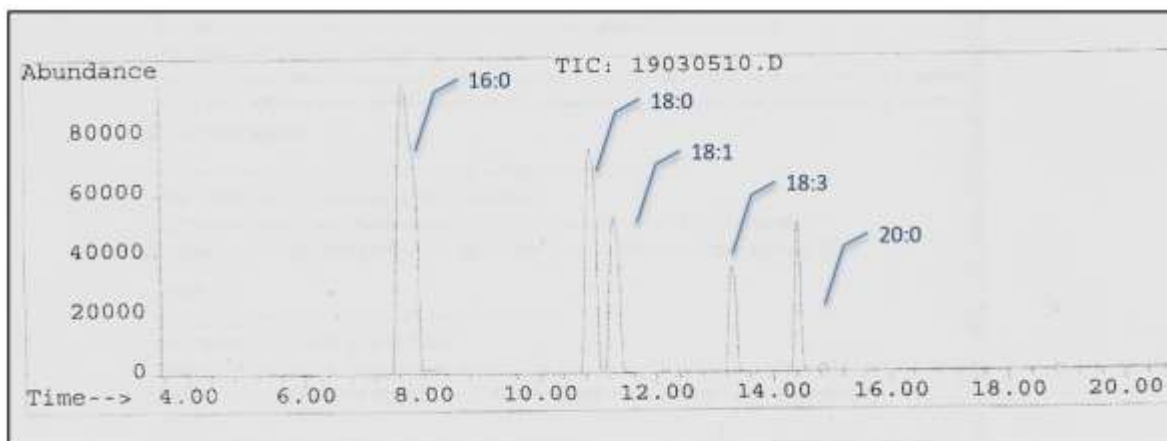
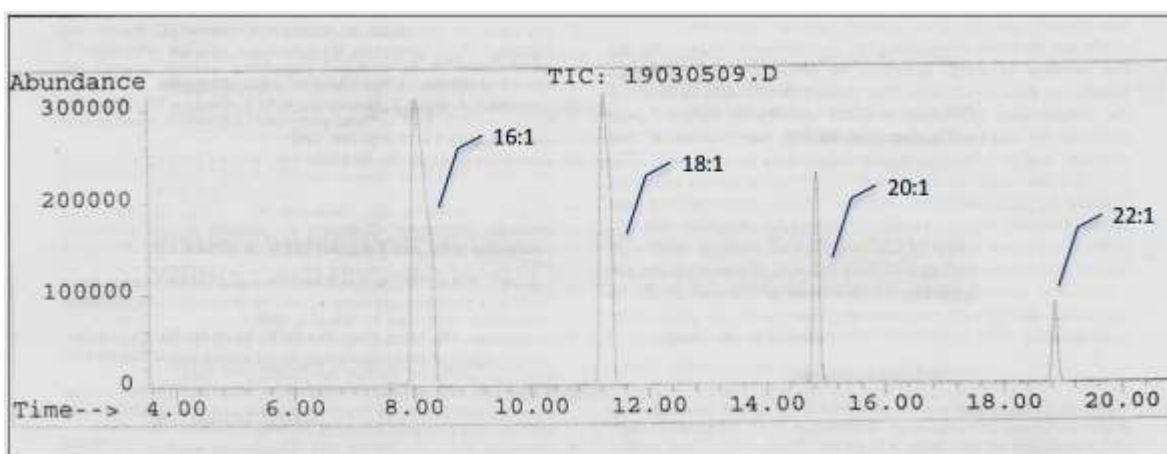
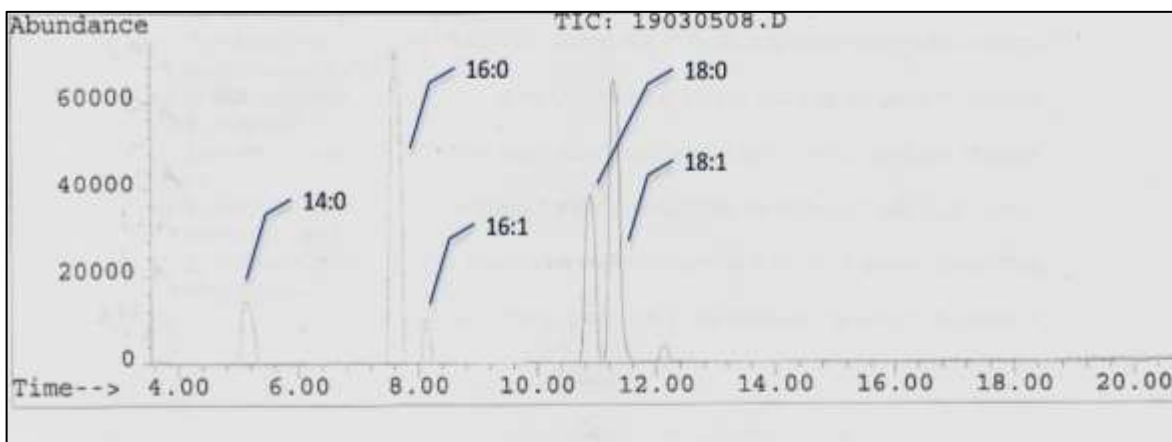


Figura 12. Cromatogramas de los ácidos grasos. El eje vertical indica la abundancia, y el eje horizontal el tiempo de retención. Las líneas asociadas a cada pico señalan el tipo de ácido graso presente en cada caso. De arriba abajo: **A.** Muestra comercial de manteca vegetal con la que se elaboraron las dietas G y LEG. **B.** Estándar 1 (Fames Mix 1 GCL, Sigma Aldrich). **Figura C.** Estándar 2 (Fames Mix 1 GCL, Sigma Aldrich).

8.2 Modelo animal

Existen varios modelos animales para el estudio de la obesidad y sus complicaciones. Los modelos genéticos han contribuido a la elucidación de los mecanismos subyacentes y están asociados principalmente con la homeostasis energética. En cambio, otro tipo de modelos, los llamados DIO (dietas inductoras de obesidad) han permitido estudiarla con base en sus efectos metabólicos y evolución temporal. Entre las dietas empleadas en estos modelos destaca el subtipo denominado “dieta de cafetería” que están basadas en una selección de productos alimenticios procesados ricos en carbohidratos y/o grasas con un alto contenido energético que reflejan el estilo de vida occidental. En los últimos años se ha ido extendiendo a lo largo del orbe este tipo de dietas, causantes en gran medida, de la epidemia global de obesidad actual (Crew, Waddell & Mark, 2016; Nguyen et al., 2017) .

Composicion quimica y aporte energético.

En la tabla 14 se muestra la composición y aporte energético de las dietas de cafetería empleadas en el presente estudio. El análisis proximal arrojó que las dietas proporcionadas a los animales son diferentes entre cada grupo, según su composición química, pero semejantes en lo que respecta al porcentaje de aporte energético a otras DCAF basadas en alimentos tipos bocadillos, evaluadas por otros investigadores como puede verse en la tabla 9 (Bortolin et al., 2018; Buyukdere et al., 2019). Las dietas de los grupos LEG y G resultaron ser altas en grasa, siendo un 37.2% y 44.4% mayores respectivamente con respecto al grupo C. Por otro lado, la dieta del grupo LE resultó tener un 10% más de carbohidratos. Además, debe observarse que todas las dietas son bajas en proteínas (promedio de 17% vs C, 24.5%) y fibra (promedio de 1.2% vs C, 5.1%,) así como altas en grasa (promedio de 35.5% para LEG y G; vs C, 7.4%) lo que es característico del modelo DCAF, siendo considerado por varios investigadores como un modelo inductor de obesidad y síndrome metabólico (Giles, Jackman & MacLean, 2016; Gomez-Smith et al., 2016; Hariri, Gougeon & Thibault, 2010; Lewis, Singh, & Youssef, 2019; Sampey et al., 2011).

Tabla 14. Análisis proximal en base seca y aporte energético por 100g

Componente (%)	Composición en base seca				Aporte energético (kcal)				% de Aporte Energético			
	C	LE	LEG	G	C	LE	LEG	G	C	LE	LEG	G
Proteína	24.5	20.1	15.3	17.3	98.0	80.4	60.0	64.0	25.3	19.9	11.2	11.4
Grasa	7.4	5.6	32.5	38.5	66.6	50.4	292.5	346.7	17.2	12.5	54.4	61.5
Fibra	5.1	1.9	0.7	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cenizas	7.2	4.2	4.3	4.8	0	0	0	0	0	0	0	0
Carbohidratos Totales	55.8	68.3	46.2	38.2	223	273	184.8	152.8	57.7	67.6	34.4	27.1
Azúcares simples	-	-	-	-	-	-	-	-	0	22.1	12.3	0
Total	100	100	100	100	388	403.8	537.3	563.5	100	100	100	100

Consumo de alimento e incremento de peso corporal de los animales. De la figura 13, sección A, se muestra que hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) en cuanto a la ingesta promedio (g) de cada tipo de dieta. En particular el orden de mayor a menor fue el siguiente: C (29.47 ± 1.82), LE (21.49 ± 2.0), LEG (17.42 ± 1.77) y G (17.91 ± 1.49). En lo que se refiere al consumo promedio de energía ingerida diariamente (Kcal/día); véase misma figura, sección B, también existió diferencia significativa ($p < 0.05$) para LE (88.1 ± 8.34) y LEG (92.65 ± 8.89) con respecto a C (96.15 ± 7.01), siendo esta último equivalente a G (98.89 ± 8.24). Sin embargo, la diferencia en el consumo de energía fue pequeña siendo en el mayor de los casos 9.2% (C y LE). La sección B de la misma figura -y la tabla 14-, sirven para evidenciar que cuando el consumo intergrupar es el mismo, los grupos de dieta con mayor contenido energético suben más de peso, lo que muestra una relación directa entre la cantidad de alimento consumido y el incremento de peso. Los índices $\% \Delta / g_{\text{consumidos}}$ (que representan el porcentaje de incremento de peso de cada animal con respecto a la ingesta de alimento en gramos) de las dietas LE (6.12 ± 8.76), LEG (6.27 ± 6.41) y G (6.94 ± 1.02) resultaron ser iguales entre sí, siendo el correspondiente al control C (5.26 ± 0.45) diferente ($p < 0.05$).

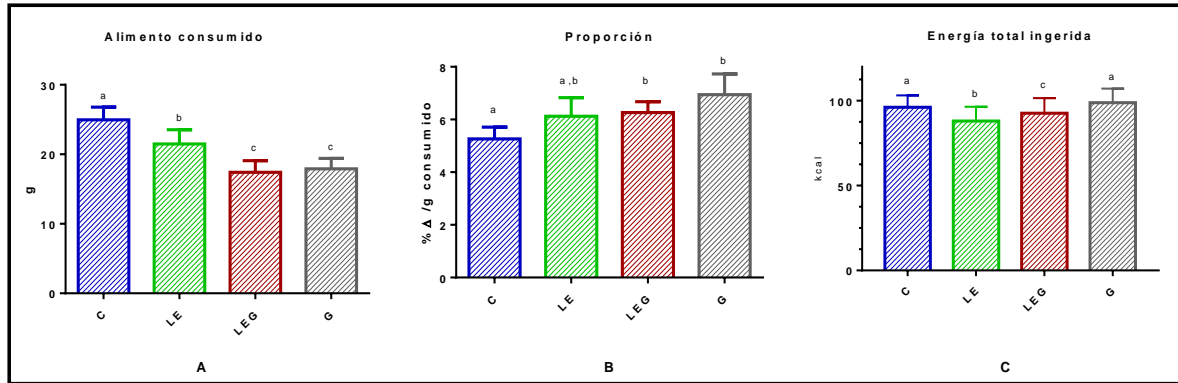


Figura 13. **A.** Consumo medio diario de alimento de los grupos control y dietas de cafetería. (g). **B.** Proporción del %Δ de incremento de peso de cada grupo alimentado con su respectiva dieta con respecto a la cantidad de alimento consumido (%Δ/g). **C.** Ingesta energética diaria (kcal). Dónde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores están expresados como media ± DE

La figura 14 presenta el peso corporal semanal de todos los grupos, y sugiere que existen diferencias en el peso corporal de los grupos LEG y G contra los grupos C y LE, no obstante, el análisis estadístico de área bajo la curva mostró que en realidad no había tal diferencia ($p > 0.05$), de manera que en este estudio, la dieta no tuvo impacto sobre el incremento de peso corporal; sin embargo, en el % de grasa retroperitoneal sí se pudo observar tal influjo, incrementándolo en las DCAF, como se analiza posteriormente. Este hecho contrasta con los resultados de algunas investigaciones en las cuales se señala que las dietas de cafetería son capaces de generar hiperfagia y con ello incrementar el peso corporal (Gomez-Smith et al., 2016; Lewis et al., 2019; Martire, Westbrook, & Morris, 2015). Al respecto, se ha discutido que comúnmente la variedad de sabores y texturas de este tipo de alimentación parece deshabilitar el mecanismo normal de regulación de ingesta energética promoviendo la hiperfagia, posiblemente al activar el sistema de recompensa (Rolls, 2009; Saper, Chou, & Elmquist, 2002). A pesar de esto, otros autores como Buyukdere y colaboradores (2019), así como Higa y colaboradores (2014), en línea con los resultados de esta exploración, reportaron que las dietas que suministraron no favorecieron ni la hiperfagia, ni la diferencia significativa en cuanto al incremento de peso intergrupar. Es posible que el consumo disminuido con respecto al control que se encontró aquí refleje una palatabilidad menor debido

a la presentación única del alimento ya que consistió en una croqueta tipo snack rica en grasa y/o carbohidratos. Algunos investigadores como Sampey (2011), encontraron que en los modelos HFD (high fat diet) o dietas altas en grasa (45-65% de aporte energético), las ratas analizadas disminuyeron su consumo, regulando su ingesta energética, asemejándola a la de los grupos de referencia. Sin embargo, el tipo de lípidos presente clásicamente es de origen animal y no manteca vegetal, siendo preparadas a partir de diferentes fuentes de nutrientes o vendidas como alimento comercial. Otros factores que también pudieron haber afectado el incremento de peso son, la edad de los animales y el contenido de proteína presente en la dieta. Se sabe que la calidad y el aumento en la cantidad de dicho nutriente favorecen el incremento de peso corporal; sin embargo, el porcentaje de aporte energético proporcionado por las dietas DCAF suele ser inferior al que da la dieta control. En esta investigación, los porcentajes de aporte energético de las DCAF elaboradas son semejantes a las de las DCAF probadas en investigaciones anteriores (Lewis, Singh, & Youssef, 2019; Buyukdere, Gulec, & Akyol, 2019; Bortolin et al., 2018; Gomez-Smith et al., 2016; Martire, Westbrook, & Morris, 2015). Aunado a esto, resulta interesante observar como las DCAF elaboradas favorecen el incremento de peso más que el control, como puede observarse en la figura 13(B), por lo que es posible que, de no tener un consumo menor que la dieta control, generarían un incremento de peso mayor con respecto a este último grupo.

Por otra parte, en lo que se refiere a la elección en la presentación de la dieta, se tomaron en consideración los siguientes inconvenientes para tratar de superarlos, a saber: se ha informado que la dieta de cafetería puede generar cierta variación de los nutrientes y cantidad energética consumida entre los animales del mismo grupo debido a una selección por preferencia individual cuando se proporcionan diferentes alimentos pudiendo ocasionar más de un fenotipo (Moore, 1987), las CAF además, suelen ser difíciles de estandarizar, debido a la múltiple selección de productos procesados que dificultan las comparaciones (véase tabla 5). Por otro lado, se ha propuesto que la cantidad de aditivos como conservantes y colorantes que contienen, pueden ocasionar disbiosis de la microbiota intestinal natural y modificar los efectos propios de las DCAF alterando por ejemplo: la extracción energética de

los alimentos, la secreción de hormonas intestinales, el metabolismo a nivel periférico y el tono inflamatorio sistémico, medidos a partir de las 16 semanas de prueba (Bortolin et al., 2018).

En cuanto al formato del producto proporcionado a los animales, Martire y colaboradores en 2015, trabajaron con un alimento similar elaborado a partir de comida estándar, grasa de cerdo y lechera, aunque el enfoque de su estudio consistió en determinar los efectos de la ingesta intermitente de la DCAF con respecto a un grupo control al que se le proporcionó comida estándar comercial para conocer más sobre el mecanismo psicológico y fisiológico del trastorno de atracón.

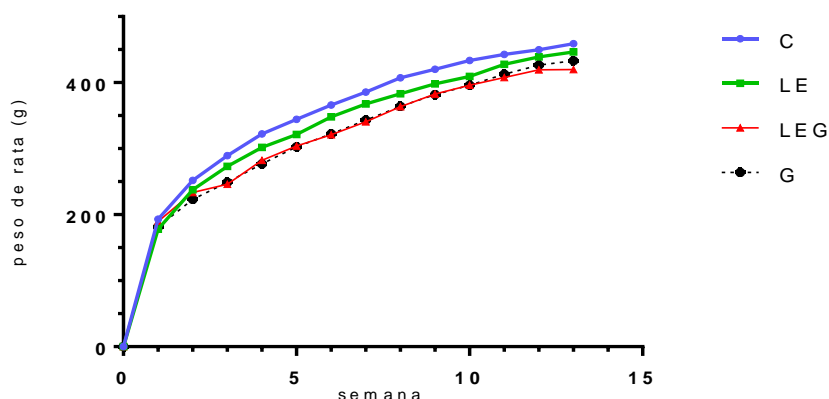


Figura 14.- Curvas de crecimiento para todos los grupos de dieta a lo largo de las 12 semanas que duró la fase de inducción de dislipidemia. No hubo diferencia estadística significativa para el AUC de cada curva y comparándolas entre sí. Valores expresados como promedio del peso de las ratas en gramos.

8.3 Triacilgliceroles y porcentaje de adiposidad

Hipertrigliceridemia. Luego de 12 semanas de alimentación con las dietas de cafetería, se produjo una hipertrigliceridemia significativa ($p < 0.05$) en todos los grupos especialmente en G. Los valores de TAG (media mg/dL \pm DE) en suero se presentan como sigue: C, 59.7 ± 6.8 ; LE, 77.8 ± 5.5 ; LEG, 90.6 ± 12.3 y G, 128 ± 13.4 . Además, los porcentajes de incremento con respecto al control C son: 30% para LE, 51% para LEG y 114% para G, siendo este último aproximadamente poco más del

doble. La figura 15 muestra estos resultados, los cuales son congruentes con otras investigaciones como la de Gomez-Smith y colaboradores (2016), en la que se demuestra que la alimentación de CAF provoca un aumento de los lípidos sanguíneos como lo son los TAG en aproximadamente el doble del grupo control, tomando como referencia la dieta G cuya composición de aporte energético es muy semejante a la evaluada en esos estudios.

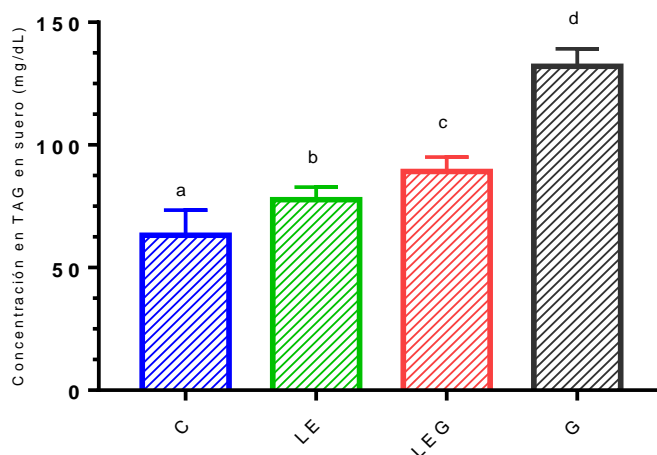


Figura 15. TAG en suero (mg/dL), dónde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a, b, c, d) indican diferencia significativa entre los grupos, cuando $p < 0.05$. Los valores están expresados como media+DE

Porcentaje de adiposidad. Luego del sacrificio, se retiró el tejido lipídico retroperitoneal de las ratas y se comparó con sus respectivos pesos corporales finales para calcular el porcentaje de este tejido. Donde, se observó que las ratas que consumieron más lípidos presentaron los porcentajes de adiposidad retroperitoneal más altos. El grupo alimentado con lechera no mostró un aumento significativo en el tejido ya que resultó ser aproximadamente 50% mayor al grupo control. Sin embargo, los grupos LEG y G si fueron significativamente distintos al control ($p < 0.05$). La figura 16, evidencia este hecho observándose los siguientes valores calculados en media \pm DE son: C, 1.23 ± 0.34 ; LE, 1.89 ± 0.26 ; LEG, 2.93 ± 0.58 y G= 3.53 ± 0.66 . Siendo en este caso LEG estadísticamente igual a G. Los

respectivos porcentajes de incremento con referencia al grupo control fueron respectivamente: 53%, 138% y 188%. Todo lo anterior, sugiere que plausiblemente un mayor consumo de alimento con mayor proporción de grasa provoca un aumento en la cantidad de tejido adiposo. Sin embargo dada la complejidad de este tipo de dietas cuya característica es inherente al modelo (Bortolin et al., 2018; Buyukdere et al., 2019), y considerado el resultado de la disminución en el consumo presentado aquí, es difícil establecer una relación directa entre el macronutriente, por lo que este estudio se enfocó al análisis del efecto global de la dieta. Por otra parte, se ha descrito que tanto el exceso de grasa visceral (Després, 2006; Tchernof, 2013) como el de grasa subcutánea (Abate et al. 1995; Lee, Wu & Fried, 2013; Kelley et al. 2000, Karpe & Pinnick, 2015) comunes en la obesidad central -como la que se presentó aquí -están fuertemente asociadas con un mayor riesgo de síndrome metabólico. Se cree que la obesidad o este exceso de tejido adiposo suministra grasa remanente a varios órganos y tejidos, en especial al músculo e hígado. La sobrecarga de grasa en los tejidos denominada ectópica (Shulman, 2014), estaría entonces fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, explicando en gran parte la hiperglucemia. Además, parece ser que el mediador entre ambos es un alto nivel plasmático de ácidos grasos no esterificados (Boden, 2011).

Por otro lado, algunos investigadores como Buchwald y colaboradores (2005) y, Goldberg & Mather (2012) han mostrado como es que una dieta rica en grasa y/o carbohidratos propicia el desarrollo de dislipidemias e hiperglucemias mediante estrés metabólico. Por lo cual, es posible que las consecuencias en el consumo de las DCAF evaluadas en esta investigación sean provocadas mediante el mismo mecanismo. Estudios posteriores serán necesarios para corroborar la presencia de dicho estrés.

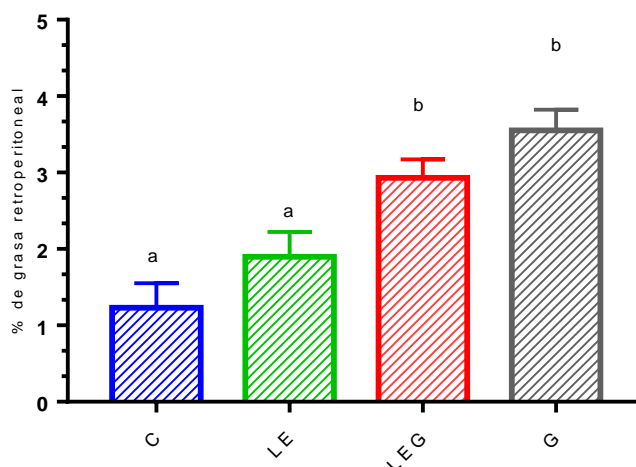


Figura 16. Porcentaje de grasa retroperitoneal en suero, donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a, b) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores están expresados como media+DE

8.4 Concentraciones de glucosa y resistencia a la insulina (TAG/C-HDL)

En la figura 17, se muestra el efecto que tuvieron las distintas dietas con relación a la concentración de glucosa sanguínea en ayuno. Puede apreciarse que se incrementaron los niveles promedio de este carbohidrato en los grupos LE (123 ± 6.6), LEG (134.4 ± 8.2) y G (140 ± 7.4), siendo significativamente diferentes con respecto al grupo C (106.5 ± 8.5) con una $p < 0.05$, donde LEG y G fueron iguales. Los porcentajes de incremento de glucosa sanguínea fueron: LE (16%), LEG (26%) y G (32%) con referencia al control. Es posible que, al extender el periodo de alimentación, la glucemia aumente, como lo mostraron Sampey y colaboradores (2011), en cuya investigación se determinó la glucemia en un grupo DCAF a las 7 y a las 15 semanas, mostrando diferencias únicamente en este último periodo. Sin embargo, a las 7 semanas ya había rastros de hiperinsulinemia compensatoria y, por tanto, evidencias de deterioro de la homeostasis de la glucosa. En 2014, Higa y colaboradores también hallaron efectos hiperglucemiantes en la dieta CAF que trabajaron (considerando que su composición por aporte energético era semejante a la LE) describiendo que las causas posibles de dicho efecto estarían asociadas con el aumento en el contenido de carbohidratos simples y el alto índice glucémico

de la dieta. Adicionalmente, se determinó la relación *TAG/C-HDL* que es considerado como un marcador equiparable de resistencia a la insulina como lo han propuesto algunos autores (Belén et al., 2014; Hernández-Vite, Elizalde-Barrera, Flores-Alcántar, Vargas-Ayala, & Loreto-Bernal, 2015; López & Gómez, 2010). La figura 18 muestra los resultados. La condición de resistencia a la insulina se consideró siempre que el cociente *TAG/C-HDL* fuera mayor, estadísticamente, al grupo control. Los grupos DCAF obtuvieron valores más elevados y significativamente diferentes en esta relación ($p < 0.05$) que el control, por lo que las mismas ratas alimentadas con las dietas ricas en grasa y/o carbohidratos presentan, por tanto, resistencia a la insulina.

Las dietas con alto contenido de grasa generaron un incremento promedio de aproximadamente 176%, mientras que la dieta únicamente rica en hidratos de carbono aumentó en 60%. Los valores promedio de esta relación fueron: C (1.25 ± 0.26), LE (2.05 ± 0.42); LEG (3.46 ± 0.80) y G (3.56 ± 0.70). Adicionalmente, esta posible condición de resistencia a la insulina que a su vez está asociada con altos niveles de adiposidad, que también se presentaron en esta investigación, (véase figura 16) explicarían el porqué de las hipertrigliceridemias observadas (véase figura 15), ya que, en esta condición, los adipocitos viscerales suelen presentar una marcada lipólisis y un incremento de flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Tal alteración tiene como consecuencia el aumento en la síntesis de TAG en ese órgano (esteatosis) favoreciendo la síntesis en grandes cantidades de VLDL que posteriormente pasan a la sangre generando hipertrigliceridemia (Bergma et al., 2006; Soca et al., 2009).

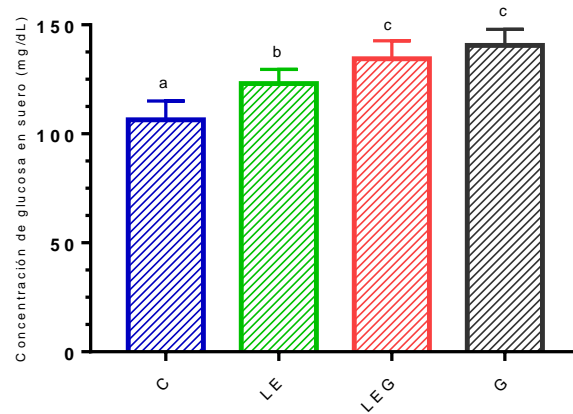


Figura 17. Concentraciones de glucosa en suero (mg/dL). Donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a, b, c) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores están expresados como media \pm DE.

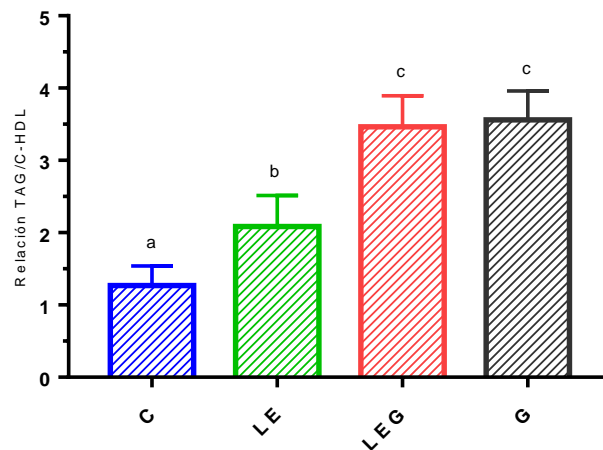


Figura 18. Resistencia a la insulina dada por la relación TAG/C-HDL. Donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a, b, c) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores expresados son adimensionales.

8.5 Colesterol total, C-HDL e índice aterogénico.

CT y C-HDL. Las ratas alimentadas con las dietas de cafetería LEG (64.4 ± 5.9) y G (64.8 ± 9.5), tuvieron una mayor concentración de colesterol total sanguíneo en comparación al grupo control significativamente ($p < 0.05$), cuyo valor C fue de 58.4 ± 4.0 ; en cambio, la dieta LE (56.7 ± 4.7) fue igual ($p > 0.05$). La evaluación de este lípido sérico es importante, porque se sabe que los niveles elevados están asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares como infarto al miocardio, angina de pecho, ictus, y enfermedad arterial periférica (Moráis López, Lama More, & Dalmau Serra, 2009). Los resultados están expresados en mg/dL de colesterol total en suero y se muestran en la figura 19.

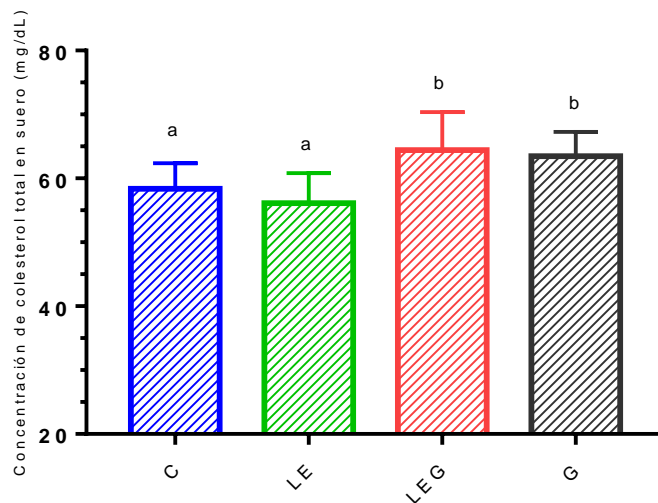


Figura 19. Colesterol total en suero sanguíneo de rata (mg/dL). Donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a,b) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores están expresados como media+DE.

Dado que las mediciones de colesterol total son insuficientes para caracterizar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, también se determinó el colesterol HDL, que se sabe tiene una asociación directa en la disminución del riesgo cardiovascular, ya que valores más altos sugieren mayor protección (Asociación Farmacéutica Mexicana., Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012).

La figura 20 presenta las concentraciones de colesterol HDL y manifiesta que existieron diferencias estadísticas entre el grupo control y las dietas de cafetería ($p < 0.05$). En el caso de los grupos LE y G se observa que ambos fueron estadísticamente iguales. Las concentraciones promedio, dadas en mg/dL de suero, fueron las siguientes: C (50.4 ± 3.3), LE (36.5 ± 4.6), G (34.9 ± 7.2) y LEG (27.6 ± 6.2). Destaca el hecho de que la dieta LE a pesar de no ser estadísticamente diferente a la C en cuanto a CT, sí lo fue en C-HDL, lo que sugiere que una alimentación rica en grasas y carbohidratos tienen efectos en la disminución de los lípidos periféricos. Lewis y colaboradores (2019), teniendo como base una DCAF semejante en aporte energético, encontró incrementos en el colesterol total de 12% así como una disminución en el C-HDL de 50%. Cabe destacar que en los grupos LEG y G correspondientes a este estudio, el aumento porcentual fue aproximadamente del 12% para CT y la disminución del 45% para C-HDL. Sin embargo, Gómez-Smith y colegas (2016) pese a no encontrar diferencia estadística de su DCAF en colesterol, sí la halló en los niveles de HDL, siendo menor en este último grupo.

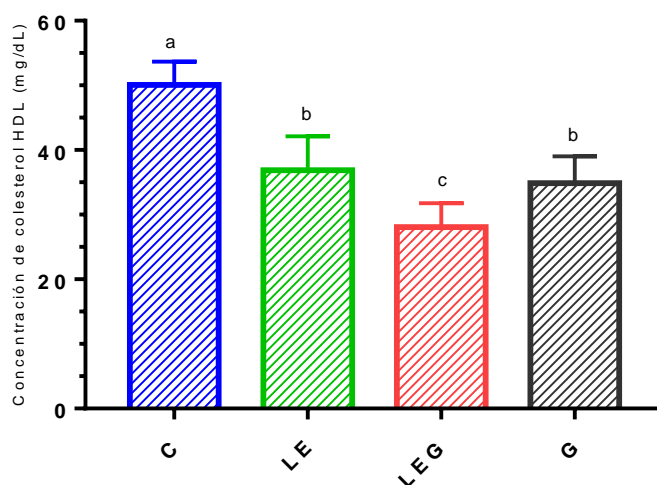


Figura 20. Colesterol HDL en suero sanguíneo de rata (mg/dL). Donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a,b,c) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores están expresados como media+DE

Porcentaje de C-HDL e índice aterogénico. Para poder realizar comparaciones entre los grupos, se calculó el porcentaje de colesterol HDL en el colesterol total, así como el índice aterogénico a partir de la relación CT/C-HDL.

La figura 21 muestra el efecto de las dietas en las proporciones de colesterol de alta densidad expresadas como porcentaje. En este caso, se observa que el valor mayor corresponde al grupo C (83.5 ± 6.7) seguido del grupo LE (63.56 ± 14.0) que fue igual al grupo G (57.95 ± 9.23) y finalmente el grupo LEG (41.19 ± 7.57) respectivamente, siendo todos los demás casos diferentes ($p < 0.05$). Aunque todas las dietas presentaron un efecto de abatimiento sobre este parámetro se observa que la combinación de grasa y carbohidratos simples en un nivel de aporte energético de 12.2% tuvo un impacto significativo mayor que el aporte sólo de grasa o carbohidratos simples. Como era de esperarse, los índices aterogénicos, mostraron la misma tendencia; y los resultados se muestran en la figura 22. En este caso, los valores en orden de menor a mayor, expresados como cocientes adimensionales y correspondientes al incremento en el riesgo cardiovascular, son: C (1.68 ± 0.11), LE (1.62 ± 0.23); G (1.62 ± 0.41) y LEG (2.45 ± 0.53). El análisis estadístico de estos resultados mostró que todos los grupos fueron distintos ($p < 0.05$) excepto en la comparación entre los grupos LE y G. No se encontraron investigaciones que reporten el cálculo del índice aterogénico o proporción de CT vs C-HDL en ratas; pese a ello, se sabe que en humanos, el incremento de los niveles en el cociente de estos dos parámetros está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular (Nuñez García et al., 2007), por lo que es de esperarse que los modelos evaluados de DCAF al presentar valores mayores que el control, tengan análogamente mayores posibilidades de padecer tales patologías cardiovasculares, en especial el grupo LEG que tuvo el mayor índice y la menor proporción de C-HDL. En cuanto a este último hecho, se sabe que en condiciones de hipertrigliceridemia la bioquímica de las lipoproteínas es modificada al favorecerse el intercambio de lípidos entre las VLDL y las HDL por acción de la lipoproteína transferidora de ésteres de colesterol. En este intercambio, los TAG son transferidos a las HDL y los ésteres de colesterol a las VLDL. Como las HDL ricas en colesterol son más susceptibles a la degradación por la lipasa hepática, consecuentemente se reducen

sus concentraciones en sangre, disminuyendo el principal mecanismo cardioprotector (Tilg & Moschen, 2008).

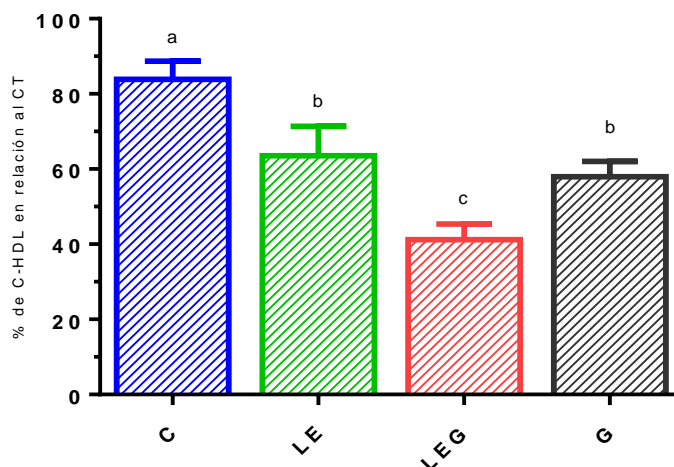


Figura 21. Proporción de colesterol HDL en colesterol total, expresado como %. Donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a,b,c) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$.

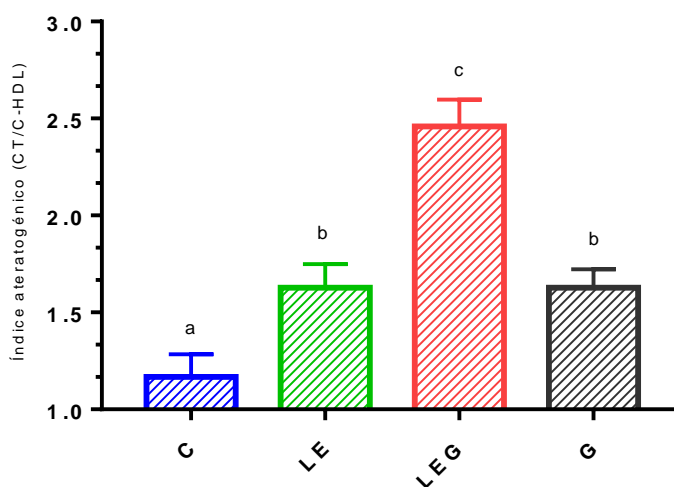


Figura 22. Índice aterogénico, calculado como CT/C-HDL. Donde: C: grupo alimentado con dieta control, LE: grupo alimentado con Lechera, LEG: grupo alimentado con lechera y grasa, G: grupo alimentado con manteca. Las letras minúsculas (a,b,c) indican diferencia significativa cuando $p < 0.05$. Los valores expresados son adimensionales. Siendo que el Índice aterogénico normal para ratas es < 1.5 .

8.6 Desarrollo de síndrome metabólico e implicaciones en el consumo de DCAF's

Como se describió, después de 12 semanas de alimentación, las ratas de los grupos DCAF tuvieron modificaciones en la glucosa de ayuno, el C-HDL y los TAG con respecto al grupo control. Según el NCEP ATP III que es ampliamente utilizado clínicamente, estos cambios son suficientes para diagnosticar la aparición del síndrome metabólico ya que se requieren al menos tres medidas clínicas de las 5 que considera dicho panel (Rubio, Moreno, & Cabrerizo, 2004). En 2018, Kiruma, Takabayashi, Tsubota, & Kasuga, hallaron este tipo de efectos con una dieta rica en grasa con un aporte energético de 45% en un periodo de 16 semanas, evidenciando el efecto que tiene la grasa sobre el desarrollo de hiperglucemia e hiperlipidemia en ratas Wistar macho. Otros modelos animales, como cobayas y ratones que es en donde más se ha investigado al respecto, han mostrado resultados similares con un aporte energético de grasa de diversas fuentes entre 30 y 60% de diversas fuentes (Aydin et al., 2014).

La prevalencia del síndrome también se determinó para cada grupo DCAF mostrándose los resultados en la figura 23, donde se observa que en el grupo LE tuvo una aparición en el 75% de la población y en los otros grupos DCAF restantes apareció en el 88%.

Finalmente, teniendo todo lo anterior en cuenta, el mejor modelo para el desarrollo de hipertrigliceridemia es la dieta del grupo G debido a que ésta propicia el mayor incremento en la concentración de TAG en suero sanguíneo, mientras que para el desarrollo de hipercolesterolemia es la dieta del grupo LEG ya que disminuye al mínimo posible la concentración C-HDL. En cambio, si lo que se desea es una dieta que induzca algún tipo de dislipidemia y la mayor prevalencia de síndrome metabólico, la dieta LEG es la opción más viable.

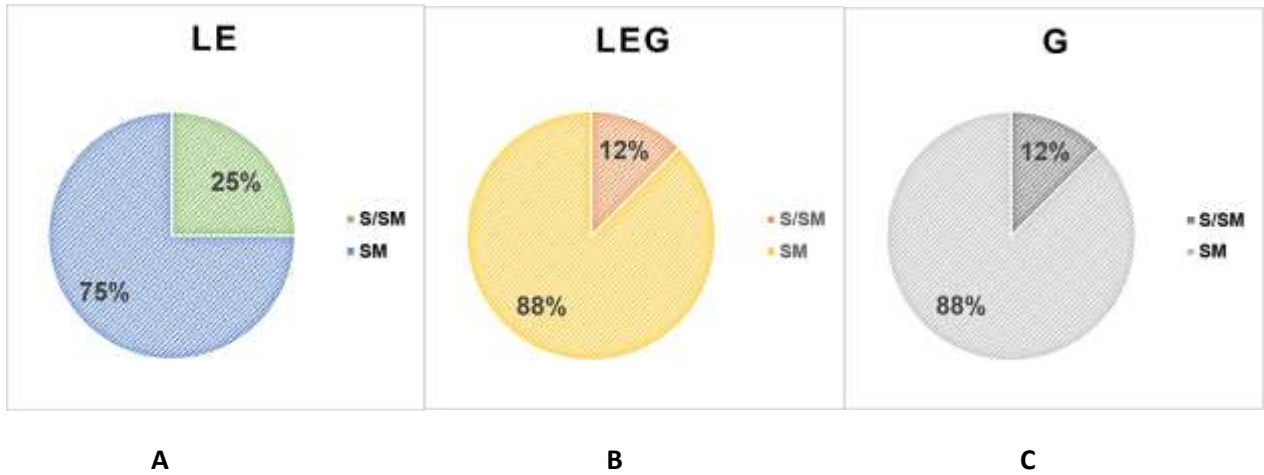


Figura 23.- Prevalencia de síndrome metabólico desarrollado en los grupos alimentados con DCAF, **A.** Grupo LE, **B.** Grupo LEG y **C,** Grupo G. Donde S/SM significa: “Sin aparición del síndrome metabólico” y SM: “aparición del síndrome metabólico”.

9. CONCLUSIONES

1. Las dietas ricas en carbohidratos simples LE, y las ricas en grasa LEG y G desarrollaron hipertrigliceridemia en 12 semanas de manera crónica.
2. Las dietas altas en grasa (LEG y G) y la dieta rica en carbohidratos simples (LE), desarrollaron hiperglucemia en 12 semanas de tratamiento.
3. Los animales tratados con las dietas LEG y G desarrollaron obesidad central.
4. Las ratas tratadas con las dietas LE, LEG y G presentaron mayores índices aterogénicos, principalmente LEG.
5. Las dietas LEG y G disminuyeron la concentración de C-HDL.
6. Por lo tanto, el consumo de alimentos ricos en grasa y/o carbohidratos simples, produjeron obesidad central, hipertriacilgliceridemia e hiperglucemia, y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.
7. Las dietas de cafetería de esta investigación desarrollaron resistencia a la insulina.
8. Las dietas CAF de este estudio, pueden utilizarse como modelo de dislipidemia y síndrome metabólico.

10. PERSPECTIVAS

Un componente clave de la obesidad y del síndrome metabólico es la inflamación crónica de bajo grado en la que la secreción de adipocinas del tejido graso como las citoquinas interleucinas (IL) que contribuyen a este proceso (Gregor, 2011; Nehete et al., 2014). Queda pues determinar si entre los efectos inducidos por las dietas de cafetería de este estudio se encuentra la producción de dichas moléculas pro-inflamatorias y que serían características del excesivo tejido adiposo encontrado en los modelos LEG y G. De ser así, se tendrían mayores elementos para poder sugerir que el posible perfil inflamatorio desencadenó una cascada con consecuencias metabólicas perjudiciales como una posible resistencia a la insulina -debido a los efectos secundarios sobre el hígado y los músculos, donde inhiben la señalización intracelular del receptor de insulina (Hotamiligil, 2006)- que sería responsable de las consecuencias observadas en este estudio.

Dado que los hígados de los diferentes grupos presentaron diferencias apreciables en el tamaño, pues se encontró que los bordes de las ratas control eran afilados mientras que los de las ratas alimentadas con las dietas de cafetería eran romos y quebradizos, sería necesario realizar un análisis histológico y bioquímico para determinar la posible esteatosis, y si efectivamente existió una infiltración de grasa en los hígados de las ratas CAF; sobre todo, porque cuando el consumo de grasa es prolongado, puede producirse dicha condición (Granholm, 2006).

REFERENCIAS

- +Abate N., Garg A., Peshock R.M., Stray-Gundersen J., Grundy S.M. (1995). Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *Journal of Clinical Investigation*. 96:88–98.
- +Adams, T. H., Walzem, R. L., Smith, D. R., Tseng, S., & Smith, S. B. (2010). Hamburger high in total, saturated and trans-fatty acids decreases HDL cholesterol and LDL particle diameter, and increases TAG, in mildly hypercholesterolaemic men. *British Journal of Nutrition*, 103(1), 91–98.
- +Aguilar-Salinas, C. A., Gómez-Pérez, F. J., Rull, J., Villalpando, S., Barquera, S., & Rojas, R. (2010). Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, 52 Suppl 1(2), S44-53.
- +Aguilar-Salinas, C. A., Melgarejo-Hernández, M. A., Gómez-Velasco, D. V., Muñoz-Hernández, L., Guillén-Pineda, L. E., Moreno-Villatoro, C. M.,..., Tusie-Luna, M. T. (2016). Genética de las dislipidemias en México. *Mensaje Bioquímico*, XL, 125–142.
- +Ali Abd El-Aal, Y., Mohamed Abdel-Fattah, D., & El-Dawy Ahmed, K. (2019). Some biochemical studies on trans fatty acid-containing diet. Diabetes and Metabolic Syndrome: *Clinical Research and Reviews*, 13(3), 1753–1757.
- +Alvirde, U. (2016). Dislipidemias e hipertensión arterial. *Gaceta Médica de México*, 152(1). Recuperado de: http://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_056-062.pdf
- +Anderson TJ, Mancini GB, Genest J Jr, Grégoire J, Lonn EM, Hegele RA. The new dyslipidemia guidelines: what is the debate? *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 May; 31(5):605-12
- +Asociación Farmacéutica Mexicana., O., Ramírez Sánchez, I., García Sánchez, J. R., Ceballos Reyes, G. M., & Méndez Bolaina, E. (2012). Cholesterol; biological function and medial implications. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(2), 7–22.
- +Aydin, S., Aksoy, A., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Kuloglu, T., ... Catak, Z. (2014). Today's and yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition*, 30(1), 1–9.
- + Ayensa, J. I. B., & Calderon, M. J. G. (2011). [Psychopathological comorbidity of obesity]. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 34(2), 253–261.

- +Badui, D., S., (2006). *Química de los alimentos*. (4^a ed.). DF, México: Pearson Educación.
- +Bailey A., E. (1984). *Aceites y grasas industriales* (2^a edición). Barcelona, España: Reverté.
- +Ballesteros-Vásquez, M. N., Valenzuela-Calvillo, L. S., Artalejo-Ochoa, E., & Robles-Sardin, A. E. (2012). Ácidos grasos trans: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos. *Nutrición Hospitalaria*, 27(1), 54-64.
- +Belén, L., Oliva, M. L., Maffei, L., Rossi, M. L., Squillace, C., Alorda, M. B., & Torresani, M. E. (2014). Relación TG/HDL-C y resistencia a la insulina en mujeres adultas argentinas según su estado nutricional. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(1), 18–24.
- +Boden G. (2011). Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 18:139–43
- +Bortolin, R. C., Vargas, A. R., Gasparotto, J., Chaves, P. R., Schnorr, C. E., Martinello, K. B., ... Moreira, J. C. F. (2018). A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: Comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*, 42(3), 525–534.
- +Brites, F., Gómez Rosso, L., Meroño, T., Boero, L., & Rivera, S. (2010). Clasificación y diagnóstico bioquímico de las dislipemias. *Fepreva*.
- +Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W.,..., Fahrenbach K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 292:1724–37 [Revisión. Erratum in: *JAMA*. 2005;293:1728].
- +Buyukdere, Y., Gulec, A., & Akyol, A. (2019). Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *Peer Journal*, 7, e6656.
- +Canalizo-Miranda, E.; Favela-Pérez, E.; Salas-Anaya, J.; Gómez-Díaz, R.; & Jara-Espino, R. (2013). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 51, 700–709.
- +Carvajal, C. (2014). Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Medicina Legal de Costa Rica*, 31(2), 88-94.
- +Castro-Bolaños, Monserrat, Herrera-Ramírez, Carlos H, & Lutz-Cruz, Giselle. (2005). Composición, caracterización y potencial aterogénico de aceites,

grasas y otros derivados producidos o comercializados en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 47(1), 36-42.

- +Cazes, J. (2010). *Encyclopedia of Chromatography*. Nueva York: CRC.
- +CENETEC, S. N. de S. (2016). *Diagnóstico y tratamiento de DISLIPIDEMIAS (HIPERCOLESTEROLEMIA)*. In *Guía de Práctica Clínica*.
- +Cepeda, L. L., Ramos-Garibay, J. A., & Calderón, D. P. (2010). Xantomas eruptivos como manifestación inicial de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia severa, 19, 15–18.
- + Clínica, G., Galega, S., & Interna, D. M. (2011). Ruta del transporte reverso. *Galicía Clínica*, ISSN 1989-3922, Vol. 72, No. Extra 1 (Suplemento), 2011 (Ejemplar Dedicado a: Los Lípidos: Fisiología, Patología y Dianas Terapéuticas), Págs. 35-41, 72(1), 35–41. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4112415>
- +Crew R.C., Waddell B.J., Mark, P.J. (2016). Maternal obesity induced by a 'cafeteria' diet in the rat does not increase inflammation in maternal, placental or fetal tissues in late gestation. *Placenta* 39:33–40 DOI 10.1016/j.placenta.2016.01.002.
- + Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención. *Revista mexicana de cardiología*, 24(3), 103-129. Recuperado en 13 de marzo de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982013000300001&lng=es&tlng=es.
- +Després, J.P. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine*. 38:52–63
- +Errico, T. L., Chen, X., Martin Campos, J. M., Julve, J., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2013). Mecanismos básicos: Estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clinica e Investigación En Arteriosclerosis*, 25(2), 98–103.
- +Escobedo-de la Peña, J., de Jesús-Pérez, R., Schargodsky, H., & Champagne, B. (2014). Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Gaceta Médica de México*, 150, 128–136.
- +Funck L.G., Barrera-Arellano, D., Block, J.M. (2006). Conjugated linoleic acid (CLA) and its relationship with cardiovascular disease and associated risk factors. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 56(2) ,123-134.

- +G. M., & Méndez Bolaina, E. (2012). Cholesterol; biological function and medial implications. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(2), 7–22.
- +Gil, A. (2010). *Tratado de Nutrición, composición y estado nutricional de los alimentos*. (2ª edición). Madrid, España: Panamericana.
- +Giles, E.D, Jackman, M.R., MacLean, P.S. (2016). Modeling diet-induced obesity with obesityprone rats: implications for studies in females. *Frontiers in Nutrition* 3:50.
- +Goldberg, R.B., Mather, K. (2012). Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 32:2077–90
- +Gomez-Smith, M., Karthikeyan, S., Jeffers, M. S., Janik, R., Thomason, L. A., Stefanovic, B., & Corbett, D. (2016a). A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & Behavior*, 167, 382–391.
- +González, Jesús Ríos, Enrique Romero Romero, and Juan Verdejo Paris. 1999. “Consenso Mexicano de Resistencia a La Insulina y Síndrome Metabólico.” *Revista Mexicana de Cardiología* 10 (1): 3–19.
- +Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annual Review of Immunology*, 29(1), 415–445.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- +Grundy, S. M. (2012). Cholesterol: Factors Determining Blood Levels. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 1–4(1998), 335–340.
- +Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Bairey, N., Brewer, B., Clark, L.,..., Hunninghake, D. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 24:149-61.
- +Hagemann, J. W., Tallent, W. H., Barve, J. A., Ismail, I. A., & Gunstone, F. D. (1975). Polymorphism in single-acid triglycerides of positional and geometric isomers of octadecenoic acid. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 52(6), 204-207.
- + Hariri, N., Gougeon, R., & Thibault, L. (2010). A highly saturated fat-rich diet is more obesogenic than diets with lower saturated fat content. *Nutrition Research*, 30(9), 632–643.
- +Haslam, D. W., & James, W. P. T. (2005). Lecture 4 Obesity. *Lancet*, 366(9492), 1197–1209.

- +Henar, S., Herrera, E. (2014). Transporte y almacenamiento de lípidos: lipoproteínas y tejido adiposo. (Ed.) *Bioquímica Básica: base molecular de los procesos fisiológicos*. (pp. 233-250). Barcelona, España: Elsevier.
- +Hernández-Vite, Y., Elizalde-Barrera, C. I., Flores-Alcántar, M. G., Vargas-Ayala, G., & Loreto-Bernal, M. L. (2015). Asociación entre el índice triglicéridos/colesterol HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes normotensos con obesidad y sobrepeso. *Medicina Interna de México*, 31(5), 507–515.
- +Higa, T.S., Spinola, A.V., Fonseca-Alaniz, M.H., Evangelista, F., S. (2014). Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology* 6:47–54.
- + Hotamisligil G.S. (2006), Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, 444.
- +Hu F., B., Stampfer M., J., Manson J., E. (1997). Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *The New England Journal of Medicine*. 337, 1491-9
- +Hu Oh. K., Manson, F.B., Stampfer J.E., Willett M.J. (2005). Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 161, 672-679.
- +Huertas-Vazquez A, Plaisier C, Weissglas-Volkov D, et al. TCF7L2 is associated with high serum triglycerides and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidemia. *Diabetología*. 2008; 51:62–9
- +Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. 2017. *Las enfermedades vinculadas a la obesidad fueron causantes del 28% de los decesos en México en 2016. (OMS/INEGI)*. [En línea] (Actualizado al 8 de Agosto de 2019). Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/articulos/el-otro-lado-del-plato-enfermedades-por-obesidad?idiom=es> [Último acceso: 10 de Junio de 2019]
- +Instituto Nacional de Salud Pública. 2012. *Resultados de la ENSANUT MC 2012*. [En línea] Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/informes.php> [Último acceso: 10 de Junio de 2019]
- +Instituto Nacional de Salud Pública. 2017. *Resultados de la ENSANUT MC 2016*. [En línea] (Actualizado al 30 de Mayo de 2019). Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/4576-resultados-ensanut-mc-2016.html> [Último acceso: 10 de Junio de 2019]

- +Islam, M. A., Amin, M. N., Siddiqui, S. A., Hossain, M. P., Sultana, F., & Kabir, M. R. (2019). Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cáncer and diabetes. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(2), 1643–1647.
- +Jakobsen, M.U. , Overvad, K. J. Dyerberg, Heitmann, B.L. (2008). Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *International Journal of Epidemiology*. 37, 173-182
- +Jiménez Forero, S. J., Roa Saavedra, D. X., & Villalba, M. C. (2008). Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(6), 367–371.
- +Karpe, .F, Pinnick, K. E. (2015). Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nature Reviews Endocrinology*, 11:90–100.
- +Kelley, D. E., Thaete, F. L., Troost, F., Huwe, T., & Goodpaster, B. H. (2000). Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 278(5 41-5), 941–948.
- +Kennedy, A. J., Ellacott, K. L., King, V. L., & Hasty, A. H. (2010). Mouse models of the metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*, 3(3-4), 156–166. doi:10.1242/dmm.003467
- +Kimura, Y., Yamada, A., Takabayashi, Y., Tsubota, T., & Kasuga, H. (2018). Development of a new diet-induced obesity (DIO) model using wistar lean rats. *Experimental Animals*, 67(2), 155–161. <https://doi.org/10.1538/expanim.17-0079>
- +Kweitel, S. (2007). El Peso Ideal De Un Deportista Bmi : Little Useful Tool To Determine Ideal. *Journal of Medicine and Science of Physical Activity and Sport*, 7(28), 274–289.
- +Ledesma, J., A., Chávez, A. • Pérez-Gil, F., Mendoza, E., Calvo C. (Eds.).(2010). *Tabla de composición de alimentos-Miriam Muñoz de Chavez* (2ª ed.). DF, México: Mc Graw Hill.
- +Lee MJ, Wu Y, Fried SK. (2013). Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular Aspects of Medicine*, 34:1–11
- +Lewis, A. R., Singh, S., & Youssef, F. F. (2019). Cafeteria-diet induced obesity results in impaired cognitive functioning in a rodent model. *Heliyon*, 5(3), e01412.

- +Lezana., M. A. (2010). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 43, 28.
- +Lizarzaburu Robles, Juan Carlos. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la Facultad de Medicina*, 74(4), 315-320. Recuperado en 14 de octubre de 2019, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es&tlng=es.
- +López, R. A., & Gómez, M. R. (2010). La resistencia a la insulina en la hepatitis crónica. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 9(2), 73–76. [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(10\)70016-4](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(10)70016-4)
- +Martire, S. I., Westbrook, R. F., & Morris, M. J. (2015). Effects of long-term cycling between palatable cafeteria diet and regular chow on intake, eating patterns, and response to saccharin and sucrose. *Physiology and Behavior*, 139, 80–88.
- +Matilde, M., Suárez, S., Miriam, I. & Astoviza, B. (2010). Alimentación saludable y nutrición en las enfermedades cardiovasculares - Healthy feeding and nutrition in cardiovascular diseases. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 29(3), 353–363.
- +Mauger, J., Lichtenstein, A. H., Ausman, L. M., Jalbert, S. M., Jauhiainen, M., Ehnholm, C., & Lamarche, B. (2003). Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78(3), 370-375.
- +Mc Kee, T., Mc Kee J. (2013). *Bioquímica: las bases moleculares de la vida*. (5ª Ed.). DF, México: Mac Graw Hill.
- +Mensink, R., P., Zock, P., L., Katan, M., B., Hornstra G. (1992). Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein [a] levels in humans. *The Journal of Lipid Research*. 33,1493-1501.
- +Micha, R., & Mozaffarian, D. (2008). Trans fatty acids: effects on cardiometabolic health and implications for policy. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 79(3-5), 147–152.
- +Michelon, E., & Moriguchi, E. (1999). Dislipidemias. *Revista Brasileira de Medicina*, 56(SPEC. ISS.), 117–129.
- +Molina, M. T., Vázquez, C. M., & Ruiz Gutiérrez, V. (1991). Metabolismo del colesterol. Su regulación a nivel hepático e intestinal. *Grasas y Aceites*, 42(4), 298–308.

- + Moore, B. J. (1987). The Cafeteria Diet—An Inappropriate Tool for Studies of Thermogenesis. *The Journal of Nutrition*, 117(2), 227–231.
- +Moráis López, A., Lama More, R. A., & Dalmau Serra, J. (2009). Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *Anales de Pediatría*, 70(5), 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.02.005>
- +Motard-Belanger, A, Charest, A., Grenier G., Paquin, P., Chouinard Y. , Lemieux S. (2008). Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87, 593-599
- +Mozaffarian D. Nutrition and cardiovascular and metabolic diseases. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: chap 49.
- +Murray, R., Bender, A., Botham, K., Kennelly, P., Rodwell V., Weil, P., A. (Eds.). (2010). *Bioquímica Ilustrada de Harper* (28ª ed.). DF, México: Mc Graw Hill.
- +Nguyen JC, Ali SF, Kosari S, Woodman OL, Spencer SJ, Killcross AS, Jenkins TA. 2017.
- +NIELSEN S. (2010). *Análisis de Alimentos*. Indiana: Springer.
- +NORMA Oficial Mexicana NOM-033-ZOO-2014. Diario Oficial de la Federación, DF, México, 8 de Septiembre de 2016.
- +NORMA Oficial Mexicana NOM-247-SSA1-2008. Diario Oficial de la Federación, DF, México, 2 de junio de 2008.
- +NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012. Diario Oficial de la Federación, DF, México, 13 de julio de 2012.
- + Núñez García, Mirta V., Ferrer Arrocha, Marlene, Meneau Peña, Teresa Xiomara, Cabalé Vilariño, Beatriz, Gómez Nario, Ondina, & Miguez Nodarse, Ramón. (2007). Factores de riesgo aterogénico en la población de 19 a 39 años de 2 consultorios del médico de familia. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 26(2).
- +O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología*, 61(3), 299–310.

- +O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología*, 61(3), 299–310.
- +Oliva L, Aranda T, Caviola G, Fernández-Bernal A, Alemany M, Fernández-López JA, Remesar X. 2017. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *Peer Journal* 5:e3697. DOI 10.7717/peerj.3697
- +OMS. 2018. *Obesidad y sobrepeso*. [En línea] (Actualizado el 16 de febrero de 2018). Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Último acceso: 10 de Junio de 2019]
- +P. Nehete, E.R. Magden, B. Nehete, P.W. Hanley, C.R. Abee. (2014). Obesity related alterations in plasma cytokines and metabolic hormones in chimpanzees, *International Journal of Inflammation*. (2014) 1e11
- +Pereira Rodriguez, J., Melo Ascanio, J., Caballero Chavarro, M., Rincon Gonzalez, G., Jaimes Martin, T., & Niño Serrato, R. (2016). Síndrome Metabólico. Apuntes de interés. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 22(2), 108-116. Recuperado de <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/592>
- +Pollak, F., Araya, V., Lanas, A., Sapunar, J., Arrese, M., Aylwin, C., ... Liberman, C. (2015). Second consensus of the Chilean society of endocrinology and diabetes about insulin resistance II Consenso de la sociedad chilena de endocrinología y diabetes sobre resistencia a la insulina. *Revista Médica de Chile*, 637–650.
- +Pomeranz Y, Meloan CE (1994) Food analysis: theory and practice, 3rd edn. Chapman & Hall, New York Rev. *Immunology*. 29 (2011) 415e445.
- +PROFECO (Enero, 2018). A buena masa no hay mal pan. *Revista del consumidor*. Núm. 491. Pp. 26-29.
- +R.N. Bergman, S.P. Kim, K.J. Catalano, I.R. Hsu, J.D. Chiu, M. Kabir, et al., Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 14 (Suppl 1) (2006) 16S–19S, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2006.277>.
- +Rolls, B. J. (2009). The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiology and Behavior*, 97(5), 609–615. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.011>
- +Ros Pérez, Manuel, and Gema Medina-Gómez. 2011. “Obesidad, Adipogénesis y Resistencia a La Insulina.” *Endocrinología y Nutrición*. 58 (7): 360–69.

- +SALUD, SEDENA, & SEMAR. (2011). Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias. Consejo de Salubridad General, 16.
Retrieved from http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233_GPC_Dislipidemias/GRR_Dislipidemia.pdf
- +Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freemerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T.,..., Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high-fat diet. *Obesity*, 19(6), 1109–1117.
- + Carvajal, C. (2015). LDL oxidada y la aterosclerosis. *Medicina Legal de Costa Rica*, 32(1), 161–169.
- +Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199–211.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00969-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00969-8)
- +Sastre, J., & Sabater, L. (2005). Fisiología de la secreción pancreática. 28(Supl 2), 3–9.
- +Silverthorn, D., U., (2009). *Fisiología humana: un enfoque integrado*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
- +Miguel Soca, Pedro Enrique. (2009). Dislipidemias. *ACIMED*, 20(6), 265-273.
Recuperado en 11 de marzo de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009001200012&lng=es&tlng=es.
- +Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral., G., Alguacil Merino, L. F., Alonso Aperte, E., Aranceta Bartrina, J., Ávila Torres, J. M., Aznar Laín, S., ... Zamora Navarro, S. (2013). Nutrición hospitalaria : órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. *Nutrición Hospitalaria*, 28, 1–12.
- +South T, Westbrook RF, Morris MJ. Neurological and stress related effects of shifting obese rats from a palatable diet to chow and lean rats from chow to a palatable diet. *Physiology Behaviour* 2012;105:1052–7
- +Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiology Review* 2013;93:359–404.
- +Thompson J., Manore, M., Vaughn L. (2008). *Nutrición*. Madrid, España: Pearson Education.

- +Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine*. 2008;14(3-4):222-3
- +Us wheat.org. (2019). [En línea] Disponible en: <https://www.uswheat.org/wp-content/uploads/2018/06/Overview-of-the-Latin-America-and-Caribbean-Baking-Industry->
- +Vega, L., Iñárritu M., C. (2010). *Fundamentos de nutrición y dietética*. México: Pearson Educación. Galdos.pdf [Acceso 11 Jun. 2019].
- +Varela, G. (2013). *Libro blanco de la nutrición en España*. Recuperado de: [https://www.seedo.es/images/site/documentacionConsenso/Libro Blanco Nutricion Esp-2013.pdf](https://www.seedo.es/images/site/documentacionConsenso/Libro_Blanco_Nutricion_Esp-2013.pdf)
- +Wardlaw G, Hamp J, Di Silvestro R., (2006). *Perspectives in Nutrition*. (6ª Ed.). Nueva York, EUA: McGraw-Hill 2004.
- +Weggemans, R.M., Rudrum, M., Trautwein. (2004). EA Intake of ruminant versus industrial trans fatty acids and risk of coronary heart disease — what is the evidence? *European Journal of Lipid Science and Technology*: 106, 390-397.
- Nguyen, J. C., Ali, S. F., Kosari, S., Woodman, O. L., Spencer, S. J., Killcross, A. S., & Jenkins, T. A. (2017). Western Diet Chow Consumption in Rats Induces Striatal Neuronal Activation While Reducing Dopamine Levels without Affecting Spatial Memory in the Radial Arm Maze. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 22. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00022>
- +Yeong L., (2010). *Lo esencial de metabolismo y nutrición*. (3ª Ed.) . Barcelona, España: Elsevier.
- +Zannis, V. I., Chroni, A., & Krieger, M. (2006). Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *Journal of Molecular Medicine*, 84(4), 276–294.
- +NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. *Diario Oficial de la Federación*, DF, México, 18 de junio de 2001.
- +Ooi, E. M. M., Ng, T. W. K., Watts, G. F., & Barrett, P. H. R. (2013). Dietary fatty acids and lipoprotein metabolism: New insights and updates. *Current Opinion in Lipidology*, 24(3), 192–197. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283613ba2>
- +Oomen, C.M, Ocké, M.C, Feskens, E.J.M, Erp-Baart, M-AJv., Kok, F.J., Kromhout D. (2001). Association between trans fatty acid intake and 10-

year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *The Lancet*. 357, 746-751.